(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2013년12월23일
(11) 등록번호 10-1341792
(24) 등록일자 2013년12월10일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
*C07D 205/06* (2006.01) *C07D 401/14* (2006.01)
*C07D 403/12* (2006.01) *C07D 405/12* (2006.01)
(21) 출원번호 10-2008-7008141
(22) 출원일자(국제) 2006년10월05일
심사청구일자 2011년09월22일
(85) 번역문제출일자 2008년04월04일
(65) 공개번호 10-2008-0050601
(43) 공개일자 2008년06월09일
(86) 국제출원번호 PCT/US2006/039126
(87) 국제공개번호 WO 2007/044515
국제공개일자 2007년04월19일
(30) 우선권주장
60/724,578 2005년10월07일 미국(US)
60/802,840 2006년05월23일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
WO2004113347 A1
전체 청구항 수 : 총 43 항

(73) 특허권자
**엑셀리시스, 인코포레이티드**
미국 캘리포니아 사우스 샌프란시스코 이스트 그랜드 애브뉴 210 (우: 94080)
(72) 발명자
**아이, 나잉**
미합중국, 캘리포니아 94401, 샌 머테이오, 노스 로체스터스트리트 112
**애넌드, 닐 쿠마**
미합중국, 캘리포니아 94010, 벌링앰, #303, 엘 카미노 리얼 977
*(뒷면에 계속)*
(74) 대리인
**장두령, 최덕규, 이혜진**

심사관 : 임혜준

(54) 발명의 명칭 **증식성 질환의 치료를 위한 ＭＥＫ 억제제로서의 아제티딘**

## (57) 요 약

본 명세서는 화학식 I에 따른 화합물들 및 그의 약학적으로 허용 가능한 염 및 용매화합물을 게시한다. 이러한 화합물들은 MEK 억제제들로 암과 같은 증식성 질환의 치료에 유용하다. 본 명세서는 이러한 화합물들을 포함하는 약학적 조성물들뿐만 아니라 본 발명의 화합물들 및 조성물들을 이용하여 암을 치료하는 방법 또한 게시한다.

(72) 발명자

**바울즈, 오웬 조셉**

미합중국, 캘리포니아 94044, 퍼시피카, 디3 아파트, 마너드라이브 268

**부세니우스, 요르그**

미합중국, 캘리포니아 94404, 포스터 시티, 보니타 레인 223

**코스탄조, 시모나**

미합중국, 캘리포니아 94022, 로스 앨터스, 노스 엘 몬테 에버뉴215

**커티스, 제프리 키모**

미합중국, 캘리포니아 94960, 샌 안셀모, 레드우드 로드 310

**두벤코, 라리사**

미합중국, 캘리포니아 94121, 샌 프란시스코, 46 에버뉴 584

**조쉬, 아나가 압히짓**

미합중국, 캘리포니아 94536, 프리몬트, 이스터데이 웨이 36340

**케네디, 아비게일 알.**

미합중국, 캘리포니아 94601, 오클랜드, 이스트 28 스트리트 2417

**김, 앤지 인영**

미합중국, 캘리포니아 94404, 샌 머테이오, 쇼울 드라이브 928

**콜턴, 엘레나**

미합중국, 캘리포니아 94404, 포스터 시티, 그리브 스트리트 1075

**마날로, 진-클레어 리먼**

미합중국, 캘리포니아 94015, 델리 시티, 캘런 블러바드 4159

**페토, 차바 제이.**

미합중국, 캘리포니아 94903, 앨러메다, 크리스텐센 코트 9

**라이스, 케네쓰 디.**

미합중국, 캘리포니아 94903, 샌 라파엘, 몬테실로 로드 444

**창, 체 에이치.**

미합중국, 캘리포니아 94530, 엘 세리토, 켄트 드라이브 8367

**드피나, 스티븐 찰스**

미합중국, 캘리포니아 94010, 벌링앰, 6, 플로리번다 에비뉴 1232

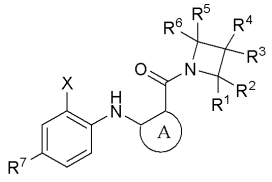
**블레이지, 찰스 엠.**

미합중국, 캘리포니아 94131, 샌 프란시스코, 랜들 스트리트 171

## *특허청구의 범위*

### 청구항 1

하기 화학식 I에 따른 화합물 또는 그의 단일 입체이성질체이거나 입체이성질체들의 혼합물 및 그의 약학적으로 허용 가능한 염:



I

여기서 상기 A, X, $R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$, $R^6$ 및 $R^7$은 하기 그룹 A, 그룹 B, 그룹 C, 또는 그룹 D에서 정의됨:

그룹 A:

A는 $R^{10}$, $R^{12}$, $R^{14}$ 및 $R^{16}$으로부터 선택된 1, 2, 3, 또는 4 그룹들로 선택적으로 치환된 ($C_6$-$C_{14}$) 아릴렌(arylene)이고,

여기서 $R^{10}$, $R^{12}$, $R^{14}$ 및 $R^{16}$은 독립적으로 수소, ($C_1$-$C_8$) 알킬, ($C_2$-$C_6$) 알케닐, ($C_2$-$C_8$) 알키닐, 할로, ($C_1$-$C_8$) 할로알콕시, 하이드록시, ($C_1$-$C_8$) 알콕시, 아미노, ($C_1$-$C_8$) 알킬아미노, ($C_1$-$C_8$) 디알킬아미노, ($C_1$-$C_8$) 할로알킬, $-NHS(O)_2R^8$, -CN, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^8R^{8'}$ 및 $-NR^8C(O)R^{8'}$;

X는 ($C_1$-$C_8$) 알킬, 할로, ($C_1$-$C_8$) 할로알킬, 또는 ($C_1$-$C_8$) 할로알콕시;

$R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$ 및 $R^6$은 독립적으로 수소, 할로, 니트로, $-NR^8R^{8'}$, $-OR^8$, $-NHS(O)_2R^8$, -CN, $-S(O)_mR^8$, $-S(O)_2NR^8R^{8'}$, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^8R^{8'}$, $-NR^8C(O)OR^{8'}$, $-NR^8C(O)NR^{8'}R^{8''}$, $-NR^8C(O)OR^{8'}$, $-NR^8C(O)R^{8'}$, $-CH_2N(R^{25})(NR^{25a}R^{25b})$, $-CH_2NR^{25}C(=NH)(NR^{25a}R^{25b})$, $-CH_2NR^{25}C(=NH)(N(R^{25a})(NO_2))$, $-CH_2NR^{25}C(=NH)(N(R^{25a})(CN))$, $-CH_2NR^{25}C(=NH)(R^{25})$, $-CH_2NR^{25}C(NR^{25a}R^{25b})=CH(NO_2)$, ($C_1$-$C_8$) 알킬, ($C_2$-$C_6$) 알케닐, ($C_2$-$C_8$) 알키닐, ($C_3$-$C_{10}$) 시클로알킬, ($C_5$-$C_{14}$) 헤테로아릴, 또는 ($C_3$-$C_{12}$) 헤테로시클로알킬;

여기서 상기 ($C_1$-$C_8$) 알킬, ($C_2$-$C_6$) 알케닐, ($C_2$-$C_8$) 알키닐, ($C_3$-$C_{10}$) 시클로알킬, ($C_5$-$C_{14}$) 헤테로아릴, 및 ($C_3$-$C_{12}$) 헤테로시클로알킬은 할로, ($C_1$-$C_8$) 알킬, ($C_1$-$C_8$) 할로알킬, 니트로, 선택적으로 치환된 ($C_3$-$C_{10}$) 시클로알킬, 선택적으로 치환된 ($C_3$-$C_{12}$) 헤테로시클로알킬, 선택적으로 치환된 ($C_6$-$C_{14}$) 아릴, 선택적으로 치환된 ($C_1$-$C_8$) 아릴알킬, 선택적으로 치환된 ($C_5$-$C_{14}$) 헤테로아릴, $-OR^8$, $-NR^8R^{8'}$, $-NR^8S(O)_2R^9$, -CN, $-S(O)_mR^9$, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^8R^{8'}$, $-NR^8C(O)NR^{8'}R^{8''}$, $-NR^8C(O)OR^{8'}$ 및 $-NR^8C(O)R^{8'}$로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7 그룹들로 독립 선택적으로 치환되고; 또는 같은 탄소에 부착된 $R^1$ 및 $R^2$ 중의 하나, 같은 탄소에 부착된 $R^3$ 및 $R^4$ 중의 하나, 그리고 같은 탄소에 부착된 $R^5$ 및 $R^6$ 중의 하나는 C(O) 또는 C(=NOH)를 형성하고;

m은 0, 1, 또는 2;

$R^7$은 수소, 할로 또는 ($C_1$-$C_8$) 알킬;

$R^8$, $R^{8'}$ 및 $R^{8''}$는 수소, 하이드록시, 선택적으로 치환된 ($C_1$-$C_8$) 알콕시, ($C_1$-$C_8$) 알킬, ($C_2$-$C_6$) 알케닐, ($C_2$-$C_8$) 알키닐, ($C_6$-$C_{14}$) 아릴, ($C_3$-$C_{10}$) 시클로알킬, ($C_5$-$C_{14}$) 헤테로아릴, 및 ($C_3$-$C_{12}$) 헤테로시클로알킬로부터 독립적으

로 선택되고;

여기서 상기 ($C_1$-$C_8$) 알킬, ($C_2$-$C_6$) 알케닐, ($C_2$-$C_8$) 알키닐, ($C_6$-$C_{14}$) 아릴, ($C_3$-$C_{10}$) 시클로알킬, ($C_5$-$C_{14}$) 헤테로아릴, 및 ($C_3$-$C_{12}$) 헤테로시클로알킬은 ($C_1$-$C_8$) 알킬, 할로, 하이드록시, ($C_1$-$C_8$) 하이드록시알킬, 선택적으로 치환된 ($C_1$-$C_8$) 알콕시, ($C_1$-$C_8$) 알콕시알킬, ($C_1$-$C_8$) 할로알킬, 카르복시, ($C_1$-$C_8$) 알콕시카르보닐, ($C_2$-$C_6$) 알케닐옥시카르보닐, 선택적으로 치환된 ($C_3$-$C_{10}$) 시클로알킬, 선택적으로 치환된 ($C_3$-$C_{10}$) 시클로알킬옥시카르보닐, 선택적으로 치환된 ($C_6$-$C_{14}$) 아릴, 선택적으로 치환된 ($C_6$-$C_{14}$) 아릴옥시, 선택적으로 치환된 ($C_6$-$C_{14}$) 아릴옥시카르보닐, 선택적으로 치환된 ($C_1$-$C_8$) 아릴알킬, 선택적으로 치환된 ($C_1$-$C_8$) 아릴알킬옥시, 선택적으로 치환된 ($C_1$-$C_8$) 아릴알킬옥시카르보닐, 니트로, 시아노, 선택적으로 치환된 ($C_3$-$C_{12}$) 헤테로시클로알킬, 선택적으로 치환된 ($C_5$-$C_{14}$) 헤테로아릴, $-S(O)_nR^{31}$(여기서 n은 0, 1, 또는 2이고, $R^{31}$은 선택적으로 치환된 ($C_1$-$C_8$) 알킬, 선택적으로 치환된 ($C_6$-$C_{14}$) 아릴, 선택적으로 치환된 ($C_3$-$C_{12}$) 헤테로시클로알킬, 또는 선택적으로 치환된 ($C_5$-$C_{14}$) 헤테로아릴), $-NR^{34}SO_2R^{34a}$(여기서 $R^{34}$는 수소 또는 ($C_1$-$C_8$) 알킬이고 $R^{34a}$는 ($C_1$-$C_8$) 알킬, ($C_2$-$C_6$) 알케닐, ($C_3$-$C_{10}$) 시클로알킬, ($C_6$-$C_{14}$) 아릴, ($C_5$-$C_{14}$) 헤테로아릴, 또는 ($C_3$-$C_{12}$) 헤테로시클로알킬), $-SO_2NR^{35}R^{35a}$(여기서 $R^{35}$는 수소 또는 ($C_1$-$C_8$) 알킬이고 $R^{35a}$는 ($C_1$-$C_8$) 알킬, ($C_2$-$C_6$) 알케닐, ($C_3$-$C_{10}$) 시클로알킬, ($C_6$-$C_{14}$) 아릴, ($C_5$-$C_{14}$) 헤테로아릴, 또는 ($C_3$-$C_{12}$) 헤테로시클로알킬), $-NR^{32}C(O)R^{32a}$(여기서 $R^{32}$는 수소 또는 ($C_1$-$C_8$) 알킬이고 $R^{32a}$는 ($C_1$-$C_8$) 알킬, ($C_2$-$C_6$) 알케닐, ($C_1$-$C_8$) 알콕시, 또는 ($C_3$-$C_{10}$) 시클로알킬), $-NR^{30}R^{30'}$(여기서 $R^{30}$ 및 $R^{30'}$는 독립적으로 수소, ($C_1$-$C_8$) 알킬, 또는 ($C_1$-$C_8$) 하이드록시알킬), 및 $-C(O)NR^{33}R^{33a}$(여기서 $R^{33}$은 수소 또는 ($C_1$-$C_8$) 알킬이고 $R^{33a}$는 ($C_1$-$C_8$) 알킬, ($C_2$-$C_6$) 알케닐, ($C_2$-$C_8$) 알키닐, 또는 ($C_3$-$C_{10}$) 시클로알킬)로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4, 또는 5 그룹들로 독립 선택적으로 치환되며;

$R^9$는 ($C_1$-$C_8$) 알킬, ($C_2$-$C_6$) 알케닐, ($C_2$-$C_8$) 알키닐, ($C_6$-$C_{14}$) 아릴, ($C_3$-$C_{10}$) 시클로알킬, ($C_5$-$C_{14}$) 헤테로아릴, 및 ($C_3$-$C_{12}$) 헤테로시클로알킬이고; 여기서 상기 ($C_1$-$C_8$) 알킬, ($C_2$-$C_6$) 알케닐, ($C_2$-$C_8$) 알키닐, ($C_6$-$C_{14}$) 아릴, ($C_3$-$C_{10}$) 시클로알킬, ($C_5$-$C_{14}$) 헤테로아릴, 및 ($C_3$-$C_{12}$) 헤테로시클로알킬은 할로, 하이드록시, ($C_1$-$C_8$) 알킬, ($C_1$-$C_8$) 할로알킬, ($C_1$-$C_8$) 할로알콕시, 아미노, ($C_1$-$C_8$) 알킬아미노, 및 ($C_1$-$C_8$)디알킬아미노로부터 선택된 1, 2, 3, 4, 또는 5 그룹들로 독립 선택적으로 치환되고;

$R^{25}$ 및 $R^{25b}$는 독립적으로 수소, ($C_1$-$C_8$) 알킬, ($C_2$-$C_6$) 알케닐, 선택적으로 치환된 ($C_3$-$C_{10}$) 시클로알킬, 또는 선택적으로 치환된 ($C_6$-$C_{14}$) 아릴이고; 그리고

$R^{25a}$는 수소, ($C_1$-$C_8$) 알킬, 또는 ($C_2$-$C_6$) 알케닐이거나;

그룹 B:

A는 $R^{10}$, $R^{12}$, $R^{14}$, $R^{16}$ 및 $R^{19}$로부터 선택된 1, 2, 3, 또는 4 그룹들로 선택적으로 치환된 ($C_5$-$C_{14}$) 헤테로아릴렌이고,

여기서 $R^{10}$, $R^{12}$, $R^{14}$ 및 $R^{16}$은 독립적으로 수소, ($C_1$-$C_8$) 알킬, ($C_2$-$C_6$) 알케닐, ($C_2$-$C_8$) 알키닐, 할로, ($C_1$-$C_8$) 알콕시, 하이드록시, ($C_1$-$C_8$) 알콕시, 시아노, 아미노, ($C_1$-$C_8$) 알킬아미노, ($C_1$-$C_8$) 디알킬아미노, ($C_1$-$C_8$) 할로알킬, ($C_1$-$C_8$) 알킬술포닐아미노, ($C_1$-$C_8$) 알킬카르보닐, ($C_2$-$C_6$) 알케닐카르보닐, ($C_1$-$C_8$) 알콕시카르보닐, ($C_2$-$C_6$) 알케닐옥시카르보닐, 아미노카르보닐, ($C_1$-$C_8$) 알킬아미노카르보닐, ($C_1$-$C_8$)디알킬아미노카르보닐, 또는 ($C_1$-$C_8$) 알킬카르보닐아미노이고;

여기서 $R^{19}$는 수소, ($C_1$-$C_8$) 알킬, 또는 ($C_2$-$C_6$) 알케닐이고; 그리고

여기서 $R^{10}$, $R^{12}$, $R^{14}$, $R^{16}$, 및 $R^{19}$ 내의 단독 또는 다른 그룹의 일부로서의 각각의 ($C_1$-$C_8$) 알킬 및 ($C_2$-$C_6$) 알케닐은 할로, 하이드록시 또는 ($C_1$-$C_8$) 알콕시로 독립 선택적으로 치환되고;

X는 ($C_1$-$C_8$) 알킬, 할로, ($C_1$-$C_8$) 할로알킬, 또는 ($C_1$-$C_8$) 할로알콕시;

$R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$ 및 $R^6$은 독립적으로 수소, 할로, 니트로, $-NR^8R^{8'}$, $-OR^8$, $-NHS(O)_2R^8$, -CN, $-S(O)_mR^8$, $-S(O)_2NR^8R^{8'}$, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^8R^{8'}$, $-NR^8C(O)OR^{8'}$, $-NR^8C(O)NR^{8'}R^{8''}$, $-NR^8C(O)OR^{8'}$, $-NR^8C(O)R^{8'}$, ($C_1$-$C_8$) 알킬, ($C_2$-$C_6$) 알케닐, ($C_2$-$C_8$) 알키닐, ($C_3$-$C_{10}$) 시클로알킬, ($C_5$-$C_{14}$) 헤테로아릴, 또는 ($C_3$-$C_{12}$) 헤테로시클로알킬이고,

여기서 상기 ($C_1$-$C_8$) 알킬, ($C_2$-$C_6$) 알케닐, ($C_2$-$C_8$) 알키닐, ($C_3$-$C_{10}$) 시클로알킬, ($C_5$-$C_{14}$) 헤테로아릴, 및 ($C_3$-$C_{12}$) 헤테로시클로알킬은 할로, ($C_1$-$C_8$) 알킬, ($C_1$-$C_8$) 할로알킬, 니트로, 선택적으로 치환된 ($C_3$-$C_{10}$) 시클로알킬, 선택적으로 치환된 ($C_3$-$C_{12}$) 헤테로시클로알킬, 선택적으로 치환된 ($C_6$-$C_{14}$)아릴, 선택적으로 치환된 ($C_1$-$C_8$) 아릴알킬, 선택적으로 치환된 ($C_5$-$C_{14}$) 헤테로아릴, $-OR^8$, $-NR^8R^{8'}$, $-NR^8S(O)_2R^9$, -CN, $-S(O)_mR^9$, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^8R^{8'}$, $-NR^8C(O)NR^{8'}R^{8''}$, $-NR^8C(O)OR^{8'}$ 및 $-NR^8C(O)R^{8'}$로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7 그룹들로 독립 선택적으로 치환되고; 또는 같은 탄소에 부착된 $R^1$ 및 $R^2$ 중의 하나, 같은 탄소에 부착된 $R^3$ 및 $R^4$ 중의 하나, 그리고 같은 탄소에 부착된 $R^5$ 및 $R^6$ 중의 하나는 C(O) 또는 C(=NOH)를 형성하고;

m은 1 또는 2;

$R^7$은 수소, 할로 또는 ($C_1$-$C_8$) 알킬; 그리고

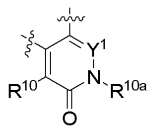
$R^8$, $R^{8'}$ 및 $R^{8''}$는 수소, 하이드록시, 선택적으로 치환된 ($C_1$-$C_8$) 알콕시, ($C_1$-$C_8$) 알킬, ($C_1$-$C_8$) 할로알킬, ($C_2$-$C_6$) 알케닐, ($C_2$-$C_8$) 알키닐, ($C_6$-$C_{14}$) 아릴, ($C_3$-$C_{10}$) 시클로알킬, ($C_5$-$C_{14}$) 헤테로아릴, 및 ($C_3$-$C_{12}$) 헤테로시클로알킬로부터 독립적으로 선택되고;

여기서 상기 ($C_1$-$C_8$) 알킬, ($C_2$-$C_6$) 알케닐, ($C_2$-$C_8$) 알키닐, ($C_6$-$C_{14}$) 아릴, ($C_3$-$C_{10}$) 시클로알킬, ($C_5$-$C_{14}$) 헤테로아릴, 및 ($C_3$-$C_{12}$) 헤테로시클로알킬은 ($C_1$-$C_8$) 알킬, 할로, 하이드록시, ($C_1$-$C_8$) 하이드록시알킬, 선택적으로 치환된 ($C_1$-$C_8$) 알콕시, ($C_1$-$C_8$) 알콕시알킬, ($C_1$-$C_8$) 할로알킬, 카르복시, 카르복시 에스테르, 니트로, 시아노, $-S(O)_nR^{31}$(여기서 n은 0, 1, 또는 2이고, $R^{31}$은 선택적으로 치환된 ($C_1$-$C_8$) 알킬, 선택적으로 치환된 ($C_6$-$C_{14}$) 아릴, 선택적으로 치환된 ($C_3$-$C_{10}$) 시클로알킬, 선택적으로 치환된 ($C_3$-$C_{12}$) 헤테로시클로알킬, 또는 선택적으로 치환된 ($C_5$-$C_{14}$) 헤테로아릴), $-NR^{36}S(O)_2R^{36a}$(여기서 $R^{36}$은 수소, ($C_1$-$C_8$) 알킬, 또는 ($C_2$-$C_6$) 알케닐이고, $R^{36a}$는 ($C_1$-$C_8$) 알킬, ($C_2$-$C_6$) 알케닐, 선택적으로 치환된 ($C_6$-$C_{14}$) 아릴, 선택적으로 치환된 ($C_3$-$C_{10}$) 시클로알킬, 선택적으로 치환된 ($C_3$-$C_{12}$) 헤테로시클로알킬, 또는 선택적으로 치환된 ($C_5$-$C_{14}$) 헤테로아릴), $-S(O)_2NR^{37}R^{37a}$(여기서 $R^{37}$은 수소, ($C_1$-$C_8$) 알킬, 또는 ($C_2$-$C_6$) 알케닐이고, $R^{37a}$는 ($C_1$-$C_8$) 알킬, ($C_2$-$C_6$) 알케닐, 선택적으로 치환된 ($C_6$-$C_{14}$) 아릴, 선택적으로 치환된 ($C_3$-$C_{10}$) 시클로알킬, 선택적으로 치환된 ($C_3$-$C_{12}$) 헤테로시클로알킬, 또는 선택적으로 치환된 ($C_5$-$C_{14}$) 헤테로아릴), 선택적으로 치환된 ($C_3$-$C_{10}$) 시클로알킬, 선택적으로 치환된 ($C_3$-$C_{12}$) 헤테로시클로알킬, 선택적으로 치환된 ($C_6$-$C_{14}$) 아릴, 선택적으로 치환된 ($C_1$-$C_8$) 아릴알킬, 선택적으로 치환된 ($C_6$-$C_{14}$) 아릴옥시, 선택적으로 치환된 ($C_1$-$C_8$) 아릴알킬옥시, 선택적으로 치환된 ($C_5$-$C_{14}$) 헤테로아릴, $-NHC(O)R^{32}$(여기서 $R^{32}$는 ($C_1$-$C_8$) 알킬, ($C_2$-$C_6$) 알케닐, ($C_1$-$C_8$) 알콕시, 또는 ($C_3$-$C_{10}$) 시클로알킬), $-NR^{30}R^{30'}$(여기서 $R^{30}$ 및

$R^{30'}$는 독립적으로 수소, ($C_1$-$C_8$) 알킬, 또는 ($C_1$-$C_8$) 하이드록시알킬), 및 C(O)NHR$^{33}$(여기서 $R^{33}$은 ($C_1$-$C_8$) 알킬, ($C_2$-$C_6$) 알케닐, ($C_2$-$C_8$) 알키닐, 또는 ($C_3$-$C_{10}$) 시클로알킬)로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4 또는 5 그룹들로 독립 선택적으로 치환되거나;

그룹 C:

A는



(a)

여기서

$R^{10}$은 수소, ($C_1$-$C_8$) 알킬, ($C_2$-$C_6$) 알케닐, ($C_2$-$C_8$) 알키닐, 할로, ($C_1$-$C_8$) 할로알콕시, 하이드록시, ($C_1$-$C_8$) 알콕시, 아미노, ($C_1$-$C_8$) 알킬아미노, ($C_1$-$C_8$) 디알킬아미노, ($C_1$-$C_8$) 할로알킬, -NHS(O)$_2$R$^8$, -CN, -C(O)R$^8$, -C(O)OR$^8$, -C(O)OR$^8$R$^{8'}$ 및 -NR$^8$C(O)R$^{8'}$;

$R^{10a}$는 수소, ($C_1$-$C_8$) 알킬, 또는 ($C_2$-$C_6$) 알케닐;

$Y^1$은 =CH- 또는 =N-;

X는 ($C_1$-$C_8$) 알킬, 할로, ($C_1$-$C_8$) 할로알킬, 또는 ($C_1$-$C_8$) 할로알콕시;

$R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$ 및 $R^6$는 독립적으로 수소, 할로, 니트로, -NR$^8$R$^{8'}$, -OR$^8$, -NHS(O)$_2$R$^8$, -CN, -S(O)$_m$R$^8$, -S(O)$_2$NR$^8$R$^{8'}$, -C(O)R$^8$, -C(O)OR$^8$, -C(O)NR$^8$R$^{8'}$, -NR$^8$C(O)OR$^{8'}$, -NR$^8$C(O)NR$^{8'}$R$^{8''}$, -NR$^8$C(O)OR$^{8'}$, -NR$^8$C(O)R$^{8'}$, ($C_1$-$C_8$) 알킬, ($C_2$-$C_6$) 알케닐, ($C_2$-$C_8$) 알키닐, ($C_3$-$C_{10}$) 시클로알킬, ($C_5$-$C_{14}$) 헤테로아릴, 또는 ($C_3$-$C_{12}$) 헤테로시클로알킬이고;

여기서 상기 ($C_1$-$C_8$) 알킬, ($C_2$-$C_6$) 알케닐, ($C_2$-$C_8$) 알키닐, ($C_3$-$C_{10}$) 시클로알킬, ($C_5$-$C_{14}$) 헤테로아릴, 및 ($C_3$-$C_{12}$) 헤테로시클로알킬은 할로, ($C_1$-$C_8$) 알킬, ($C_1$-$C_8$) 할로알킬, 니트로, 선택적으로 치환된 ($C_3$-$C_{10}$) 시클로알킬, 선택적으로 치환된 ($C_3$-$C_{12}$) 헤테로시클로알킬, 선택적으로 치환된 ($C_6$-$C_{14}$) 아릴, 선택적으로 치환된 ($C_1$-$C_8$) 아릴알킬, 선택적으로 치환된 ($C_5$-$C_{14}$) 헤테로아릴, -OR$^8$, -NR$^8$R$^{8'}$, -NR$^8$S(O)$_2$R$^9$, -CN, -S(O)$_m$R$^9$, -C(O)R$^8$, -C(O)OR$^8$, -C(O)NR$^8$R$^{8'}$, -NR$^8$C(O)NR$^{8'}$R$^{8''}$, -NR$^8$C(O)OR$^{8'}$ 및 -NR$^8$C(O)R$^{8'}$로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7 그룹들로 독립 선택적으로 치환되고; 또는 같은 탄소에 부착된 $R^1$ 및 $R^2$ 중의 하나, 같은 탄소에 부착된 $R^3$ 및 $R^4$ 중의 하나, 그리고 같은 탄소에 부착된 $R^5$ 및 $R^6$ 중의 하나는 C(O) 또는 C(=NOH)를 형성하고;

m은 1 또는 2;

$R^7$은 수소, 할로 또는 ($C_1$-$C_8$) 알킬; 그리고

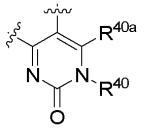
$R^8$, $R^{8'}$ 및 $R^{8''}$는 수소, 하이드록시, 선택적으로 치환된 ($C_1$-$C_8$) 알콕시, ($C_1$-$C_8$) 알킬, ($C_1$-$C_8$) 할로알킬, ($C_2$-$C_6$) 알케닐, ($C_2$-$C_8$) 알키닐, ($C_6$-$C_{14}$) 아릴, ($C_3$-$C_{10}$) 시클로알킬, ($C_5$-$C_{14}$) 헤테로아릴, 및 ($C_3$-$C_{12}$) 헤테로시클로알킬로부터 독립적으로 선택되고;

여기서 상기 ($C_1$-$C_8$) 알킬, ($C_2$-$C_6$) 알케닐, ($C_2$-$C_8$) 알키닐, ($C_6$-$C_{14}$) 아릴, ($C_3$-$C_{10}$) 시클로알킬, ($C_5$-$C_{14}$) 헤

테로아릴, 및 ($C_3$-$C_{12}$) 헤테로시클로알킬은 ($C_1$-$C_8$) 알킬, 할로, 하이드록시, ($C_1$-$C_8$) 하이드록시알킬, 선택적으로 치환된 ($C_1$-$C_8$) 알콕시, ($C_1$-$C_8$) 알콕시알킬, ($C_1$-$C_8$) 할로알킬, 카르복시, ($C_1$-$C_8$) 카르복시 에스테르, 니트로, 시아노, $-S(O)_nR^{31}$(여기서 n은 0, 1, 또는 2이고, $R^{31}$은 선택적으로 치환된 ($C_1$-$C_8$) 알킬, 선택적으로 치환된 ($C_6$-$C_{14}$) 아릴, 선택적으로 치환된 ($C_3$-$C_{10}$) 시클로알킬, 선택적으로 치환된 ($C_3$-$C_{12}$) 헤테로시클로알킬, 또는 선택적으로 치환된 ($C_5$-$C_{14}$) 헤테로아릴), $-NR^{36}S(O)_2R^{36a}$(여기서 $R^{36}$은 수소, ($C_1$-$C_8$) 알킬, 또는 ($C_2$-$C_6$) 알케닐이고, $R^{36a}$는 ($C_1$-$C_8$) 알킬, ($C_2$-$C_6$) 알케닐, 선택적으로 치환된 ($C_6$-$C_{14}$) 아릴, 선택적으로 치환된 ($C_3$-$C_{10}$) 시클로알킬, 선택적으로 치환된 ($C_3$-$C_{12}$) 헤테로시클로알킬, 또는 선택적으로 치환된 ($C_5$-$C_{14}$) 헤테로아릴), $-S(O)_2NR^{37}R^{37a}$(여기서 $R^{37}$은 수소, ($C_1$-$C_8$) 알킬, 또는 ($C_2$-$C_6$) 알케닐이고, $R^{37a}$는 ($C_1$-$C_8$) 알킬, ($C_2$-$C_6$) 알케닐, 선택적으로 치환된 ($C_6$-$C_{14}$) 아릴, 선택적으로 치환된 ($C_3$-$C_{10}$) 시클로알킬, 선택적으로 치환된 ($C_3$-$C_{12}$) 헤테로시클로알킬, 또는 선택적으로 치환된 ($C_5$-$C_{14}$) 헤테로아릴), 선택적으로 치환된 ($C_3$-$C_{10}$) 시클로알킬, 선택적으로 치환된 ($C_3$-$C_{12}$) 헤테로시클로알킬, 선택적으로 치환된 ($C_6$-$C_{14}$) 아릴, 선택적으로 치환된 ($C_1$-$C_8$) 아릴알킬, 선택적으로 치환된 ($C_6$-$C_{14}$) 아릴옥시, 선택적으로 치환된 ($C_1$-$C_8$) 아릴알킬옥시, 선택적으로 치환된 ($C_5$-$C_{14}$) 헤테로아릴, $-NHC(O)R^{32}$ (여기서 $R^{32}$는 ($C_1$-$C_8$) 알킬, ($C_2$-$C_6$) 알케닐, ($C_1$-$C_8$) 알콕시, 또는 ($C_3$-$C_{10}$) 시클로알킬), $-NR^{30}R^{30'}$(여기서 $R^{30}$ 및 $R^{30'}$는 독립적으로 수소, ($C_1$-$C_8$) 알킬, 또는 ($C_1$-$C_8$) 하이드록시알킬), 및 $C(O)NHR^{33}$(여기서 $R^{33}$은 ($C_1$-$C_8$) 알킬, ($C_2$-$C_6$) 알케닐, ($C_2$-$C_8$) 알키닐, 또는 ($C_3$-$C_{10}$) 시클로알킬)으로부터 독립적으로 선택적으로 치환된 1, 2, 3, 4 또는 5 그룹들로 독립 선택적으로 치환되거나; 또는

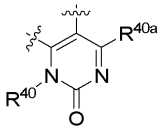
그룹 D:

A는



**(b)**

또는



**(c)**

여기서

$R^{40}$ 및 $R^{40a}$는 독립적으로 수소 또는 알킬;

X는 알킬, 할로, 할로알킬, 또는 할로알콕시;

$R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$ 및 $R^6$는 독립적으로 수소, 할로, 니트로, $-NR^8R^{8'}$, $-OR^8$, $-NHS(O)_2R^8$, -CN, $-S(O)_mR^8$, $-S(O)_2NR^8R^{8'}$, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^8R^{8'}$, $-NR^8C(O)OR^{8'}$, $-NR^8C(O)NR^{8'}R^{8''}$, $-NR^8C(O)OR^{8'}$, $-NR^8C(O)R^{8'}$, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클로알킬이고;

여기서 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로아릴, 및 헤테로시클로알킬은 할로, 알킬, 할로알킬, 니트로, 선택적으로 치환된 시클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로시클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적

으로 치환된 아릴알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, $-OR^8$, $-NR^8R^{8'}$, $-NR^8S(O)_2R^9$, -CN, $-S(O)_mR^9$, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^8R^{8'}$, $-NR^8C(O)NR^{8'}R^{8''}$, $-NR^8C(O)OR^{8'}$ 및 $-NR^8C(O)R^{8'}$로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7 그룹들로 독립 선택적으로 치환되고; 또는 같은 탄소에 부착된 $R^1$ 및 $R^2$ 중의 하나, 같은 탄소에 부착된 $R^3$ 및 $R^4$ 중의 하나, 그리고 같은 탄소에 부착된 $R^5$ 및 $R^6$ 중의 하나는 C(O) 또는 C(=NOH)를 형성하고;

m은 1 또는 2;

$R^7$은 수소, 할로 또는 알킬; 그리고

$R^8$, $R^{8'}$ 및 $R^{8''}$는 수소, 하이드록시, 선택적으로 치환된 알콕시, 알킬, 할로알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 시클로알킬, 헤테로아릴, 및 헤테로시클로알킬로부터 독립적으로 선택되고;

여기서 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 시클로알킬, 헤테로아릴, 및 헤테로시클로알킬은 알킬, 할로, 하이드록시, 하이드록시알킬, 선택적으로 치환된 알콕시, 알콕시알킬, 할로알킬, 카르복시, 카르복시 에스테르, 니트로, 시아노, $-S(O)_nR^{31}$(여기서 n은 0, 1, 또는 2이고, $R^{31}$은 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 시클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로시클로알킬, 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴), $-NR^{36}S(O)_2R^{36a}$(여기서 $R^{36}$은 수소, 알킬, 또는 알케닐이고, $R^{36a}$는 알킬, 알케닐, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 시클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로시클로알킬, 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴), $-S(O)_2NR^{37}R^{37a}$(여기서 $R^{37}$은 수소, 알킬, 또는 알케닐이고, $R^{37a}$는 알킬, 알케닐, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 시클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로시클로알킬, 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴), 선택적으로 치환된 시클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로시클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 아릴알킬, 선택적으로 치환된 아릴옥시, 선택적으로 치환된 아릴알킬옥시, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, $-NHC(O)R^{32}$ (여기서 $R^{32}$는 알킬, 알케닐, 알콕시, 또는 시클로알킬), $-NR^{30}R^{30'}$(여기서 $R^{30}$ 및 $R^{30'}$는 독립적으로 수소, 알킬, 또는 하이드록시알킬), 및 $C(O)NHR^{33}$(여기서 $R^{33}$은 알킬, 알케닐, 알키닐, 또는 시클로알킬)으로부터 독립적으로 선택적으로 치환된 1, 2, 3, 4 또는 5 그룹들로 독립 선택적으로 치환됨.

**청구항 2**

제1항에 있어서, 상기 화합물은 그룹 A, 그룹 B, 및 그룹 C로부터 선택되는 화합물; 또는 그의 단일 입체이성질체이거나 입체이성질체들의 혼합물 및 그의 약학적으로 허용 가능한 염:

여기서

그룹 A의

A는 $R^{10}$, $R^{12}$, $R^{14}$, 및 $R^{16}$으로부터 선택된 1 또는 2 그룹들로 선택적으로 치환되는 페닐렌이고, 여기서 $R^{10}$, $R^{12}$, $R^{14}$, 및 $R^{16}$은 독립적으로 수소 또는 할로이고;

X는 할로;

$R^1$, $R^2$, $R^5$ 및 $R^6$은 수소;

$R^3$은 수소, 할로, 하이드록시, $(C_1-C_8)$ 알콕시, 또는 아미노;

$R^4$는 수소, $-NR^8R^{8'}$, $-C(O)NR^8R^{8'}$, $-NR^8C(O)OR^{8'}$, $-NR^8C(O)R^{8'}$, $-CH_2N(R^{25})(NR^{25a}R^{25b})$, $-CH_2NR^{25}C(=NH)(NR^{25a}R^{25b})$, $-CH_2NR^{25}C(=NH)(N(R^{25a})(NO_2))$, $-CH_2NR^{25}C(=NH)(N(R^{25a})(CN))$, $-CH_2NR^{25}C(=NH)(R^{25})$, $-CH_2NR^{25}C(NR^{25a}R^{25b})=CH(NO_2)$, $(C_1-C_8)$ 알킬, $(C_2-C_6)$ 알케닐, $(C_3-C_{10})$ 시클로알킬, $(C_3-C_{12})$ 헤테로시클로알킬, 또는 $(C_5-C_{14})$ 헤테로아릴;

여기서 상기 $(C_1-C_8)$ 알킬은 $-OR^8$, 할로, 니트로, $-S(O)_mR^9$, 선택적으로 치환된 $(C_3-C_{12})$ 헤테로시클로알킬,

$-NR^8R^{8'}$, $-NR^8C(O)R^{8'}$, $-NR^8S(O)_2R^9$, $-NR^8C(O)OR^{8'}$ 및 ($C_6$-$C_{14}$) 아릴로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3 그룹들로 선택적으로 치환되고;

여기서 상기 ($C_3$-$C_{10}$) 시클로알킬은 $-OR^8$, $-NR^8R^{8'}$로부터 선택된 1 또는 2 그룹들로 선택적으로 치환되고; 그리고

여기서 상기 ($C_3$-$C_{12}$) 헤테로시클로알킬은 ($C_1$-$C_8$) 알킬 및 $-C(O)OR^8$로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2 그룹들로 선택적으로 치환되고; 그리고 상기 ($C_5$-$C_{14}$) 헤테로아릴은 $-NR^8R^{8'}$로 선택적으로 치환되거나; 또는

같은 탄소에 부착된 $R^3$ 및 $R^4$는 C(O) 또는 C(=NOH)를 형성하고;

m은 0;

$R^7$은 할로;

$R^8$ 및 $R^{8'}$은 수소, 하이드록시, ($C_1$-$C_8$) 알킬, ($C_2$-$C_6$) 알케닐, ($C_2$-$C_8$) 알키닐, ($C_6$-$C_{14}$) 아릴, ($C_3$-$C_{12}$) 헤테로시클로알킬, ($C_5$-$C_{14}$) 헤테로아릴, 및 ($C_3$-$C_{10}$) 시클로알킬로부터 독립적으로 선택되고;

여기서 $R^8$ 및 $R^{8'}$ 알킬은 하이드록시, $-NR^{30}R^{30'}$(여기서 $R^{30}$ 및 $R^{30'}$는 독립적으로 수소, ($C_1$-$C_8$) 알킬, 또는 ($C_1$-$C_8$) 하이드록시알킬), 선택적으로 치환된 ($C_5$-$C_{14}$) 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 ($C_3$-$C_{10}$) 시클로알킬, 선택적으로 치환된 ($C_1$-$C_8$) 알콕시, 선택적으로 치환된 ($C_3$-$C_{10}$) 시클로알킬, 선택적으로 치환된 ($C_6$-$C_{14}$) 아릴, 선택적으로 치환된 ($C_3$-$C_{12}$) 헤테로시클로알킬, 선택적으로 치환된 ($C_5$-$C_{14}$) 헤테로아릴, $-C(O)NR^{33}R^{33a}$(여기서 $R^{33}$은 수소 또는 ($C_1$-$C_8$) 알킬이고 $R^{33a}$는 ($C_1$-$C_8$) 알킬, ($C_2$-$C_6$) 알케닐, ($C_2$-$C_8$) 알키닐, 또는 ($C_3$-$C_{10}$) 시클로알킬), 선택적으로 치환된 ($C_6$-$C_{14}$) 아릴옥시, $-S(O)_nR^{31}$(여기서 n은 0이고, $R^{31}$은 ($C_1$-$C_8$) 알킬), 카르복시, ($C_1$-$C_8$) 알콕시카르보닐, 및 $-NR^{32}C(O)R^{32a}$(여기서 $R^{32}$는 수소 또는 ($C_1$-$C_8$) 알킬이고 $R^{32a}$는 ($C_1$-$C_8$) 알킬, ($C_2$-$C_8$) 알케닐, ($C_1$-$C_8$) 알콕시, 또는 ($C_3$-$C_{10}$) 시클로알킬)로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3 그룹들로 독립 선택적으로 치환되거나; 또는

여기서 상기 ($C_1$-$C_8$) 알킬은 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 할로로 선택적으로 치환되고;

여기서 $R^8$ 및 $R^{8'}$ ($C_5$-$C_{14}$) 헤테로아릴은 아미노 및 ($C_1$-$C_8$) 알킬로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2 그룹들로 독립 선택적으로 치환되고;

여기서 $R^8$ 및 $R^{8'}$ ($C_3$-$C_{12}$) 헤테로시클로알킬은 ($C_1$-$C_8$) 알킬, ($C_1$-$C_8$) 알콕시카르보닐, 선택적으로 치환된 ($C_1$-$C_8$) 아릴알킬, 하이드록시, ($C_1$-$C_8$) 알콕시, 및 ($C_1$-$C_8$) 하이드록시알킬로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3 그룹들로 독립 선택적으로 치환되고;

여기서 $R^8$ 및 $R^{8'}$ ($C_6$-$C_{14}$) 아릴은 하이드록시, ($C_1$-$C_8$) 알콕시, 할로, $-NR^{32}C(O)R^{32a}$(여기서 $R^{32}$는 수소 또는 ($C_1$-$C_8$) 알킬이고 $R^{32a}$는 ($C_1$-$C_8$) 알킬, ($C_2$-$C_6$) 알케닐, ($C_1$-$C_8$) 알콕시, 또는 ($C_3$-$C_{10}$) 시클로알킬), 및 $-NR^{34}SO_2R^{34a}$(여기서 $R^{34}$는 수소 또는 ($C_1$-$C_8$) 알킬이고 $R^{34a}$는 ($C_1$-$C_8$) 알킬, ($C_2$-$C_6$) 알케닐, ($C_3$-$C_{10}$) 시클로알킬, ($C_6$-$C_{14}$) 아릴, ($C_5$-$C_{14}$) 헤테로아릴, 또는 ($C_3$-$C_{12}$) 헤테로시클로알킬)로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2 그룹들로 독립 선택적으로 치환되고; 그리고

여기서 $R^8$ 및 $R^{8'}$ ($C_3$-$C_{10}$) 시클로알킬은 하이드록시, ($C_1$-$C_8$) 하이드록시알킬, ($C_1$-$C_8$) 알콕시, 카르복시,

-C(O)NR$^{33}$R$^{33a}$(여기서 R$^{33}$은 수소 또는 ($C_1$-$C_8$) 알킬이고 R$^{33a}$는 ($C_1$-$C_8$) 알킬, ($C_2$-$C_6$) 알케닐, ($C_2$-$C_8$) 알키닐, 또는 ($C_3$-$C_{10}$) 시클로알킬), 및 선택적으로 치환된 ($C_3$-$C_{10}$) 시클로알킬로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3 그룹들로 독립 선택적으로 치환되고; 그리고

R$^9$는 ($C_1$-$C_8$) 알킬 또는 ($C_6$-$C_{14}$) 아릴;

그룹 B의

A는 티엔-3,4-디일, 벤조[d]이속사졸-5,6-디일, 1H-인다졸-5,6-디일(R$^{19}$를 가진 N1 위치에서 선택적으로 치환되고, 여기서 R$^{19}$는 ($C_1$-$C_8$) 알킬 또는 ($C_2$-$C_6$) 알케닐), 벤조[d]옥사졸-5,6-디일, 1H-벤조[d]이미다졸-5,6-디일(R$^{19}$를 가진 N1 위치에서 선택적으로 치환되고, 여기서 R$^{19}$는 ($C_1$-$C_8$) 알킬 또는 ($C_2$-$C_6$) 알케닐), 1H벤조[d][1,2,3]트리아졸-5,6-디일(R$^{19}$를 가진 N1 위치에서 선택적으로 치환되고, 여기서 R$^{19}$는 ($C_1$-$C_8$) 알킬 또는 ($C_2$-$C_6$) 알케닐), 이미다조[1,2-a]피리딘-6,7-디일, 신놀린-6,7-디일, 퀴놀린-6,7-디일, 피리딘-3,4-디일, 1-옥시도-피리딘-3,4-디일, [1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6,7-디일, 또는 2,3디하이드로이미다조[1,2-a]피리딘-6,7-디일이고;

여기서 A는 R$^{10}$, R$^{12}$, R$^{14}$, R$^{16}$ 및 R$^{19}$로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3 그룹들로 선택적으로 치환되고,

여기서 R$^{10}$, R$^{12}$, R$^{14}$ 및 R$^{16}$은 독립적으로 수소, ($C_1$-$C_8$) 알킬, 할로, 또는 아미노이고, 그리고 R$^{19}$는 수소 또는 ($C_1$-$C_8$) 알킬;

X는 할로;

R$^1$, R$^2$, R$^5$ 및 R$^6$은 수소;

R$^3$은 수소 또는 하이드록시;

R$^4$는 -NR$^8$R$^{8'}$, ($C_3$-$C_{12}$) 헤테로시클로알킬, ($C_5$-$C_{14}$) 헤테로아릴, 또는 ($C_1$-$C_8$) 알킬;

여기서 상기 ($C_1$-$C_8$) 알킬은 -NR$^8$R$^{8'}$으로 선택적으로 치환되고; 그리고

여기서 상기 ($C_5$-$C_{14}$) 헤테로아릴은 ($C_1$-$C_8$) 알킬로 선택적으로 치환;

R$^7$은 할로;

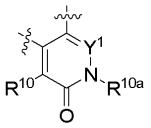
R$^8$은 수소 또는 ($C_1$-$C_8$) 알킬; 그리고

R$^{8'}$은 수소, ($C_1$-$C_8$) 알킬, 또는 ($C_3$-$C_{10}$) 시클로알킬;

여기서 상기 ($C_3$-$C_{10}$)) 시클로알킬은 하이드록시 및 ($C_1$-$C_8$) 알킬로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2 그룹들로 선택적으로 치환됨;

그룹 C의

A는



(a)

여기서

$R^{10}$은 수소 또는 할로;

$R^{10a}$는 수소, ($C_1$-$C_8$) 알킬, 또는 ($C_2$-$C_6$) 알케닐;

$Y^1$은 =CH- 또는 =N-;

X는 할로;

$R^1$, $R^2$, $R^5$ 및 $R^6$은 독립적으로 수소;

R3은 수소 또는 하이드록시:

$R^4$는 $-NR^8R^{8'}$, ($C_3$-$C_{12}$) 헤테로시클로알킬, ($C_5$-$C_{14}$) 헤테로아릴, 또는 ($C_1$-$C_8$) 알킬;

여기서 상기 ($C_1$-$C_8$) 알킬은 $-NR^8R^{8'}$으로 선택적으로 치환되고; 그리고

여기서 상기 ($C_5$-$C_{14}$) 헤테로아릴은 ($C_1$-$C_8$) 알킬로 선택적으로 치환;

$R^7$은 할로;

$R^8$은 수소 또는 ($C_1$-$C_8$) 알킬; 그리고

$R^{8'}$은 수소, ($C_1$-$C_8$) 알킬, 또는 ($C_3$-$C_{10}$) 시클로알킬;

여기서 상기 ($C_3$-$C_{10}$) 시클로알킬은 하이드록시 및 ($C_1$-$C_8$) 알킬로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2 그룹들로 선택적으로 치환됨.

**청구항 3**

제1항에 있어서, 상기 $R^3$은 할로, 니트로, $-NR^8R^{8'}$, $-OR^8$, $-NHS(O)_2R^8$, -CN, $-S(O)_mR^8$, $-S(O)_2NR^8R^{8'}$, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^8R^{8'}$, $-NR^8C(O)OR^{8'}$, $-NR^8C(O)NR^{8'}R^{8''}$, $-NR^8C(O)OR^{8'}$, $-NR^8C(O)R^{8'}$, $-CH_2N(R^{25})(NR^{25a}R^{25b})$, $-CH_2NR^{25}C(=NH)(NR^{25a}R^{25b})$, $-CH_2NR^{25}C(=NH)(N(R^{25a})(NO_2))$, $-CH_2NR^{25}C(=NH)(N(R^{25a})(CN))$, $-CH_2NR^{25}C(=NH)(R^{25})$, $-CH_2NR^{25}C(NR^{25a}R^{25b})=CH(NO_2)$, ($C_1$-$C_8$) 알킬, ($C_2$-$C_6$) 알케닐, ($C_2$-$C_8$) 알키닐, ($C_3$-$C_{10}$) 시클로알킬, ($C_5$-$C_{14}$) 헤테로아릴, 또는 ($C_3$-$C_{12}$) 헤테로시클로알킬이고;

여기서 상기 ($C_1$-$C_8$) 알킬, ($C_2$-$C_6$) 알케닐, ($C_2$-$C_8$) 알키닐, ($C_3$-$C_{10}$) 시클로알킬, ($C_5$-$C_{14}$) 헤테로아릴, 및 ($C_3$-$C_{12}$) 헤테로시클로알킬은 할로, ($C_1$-$C_8$) 알킬, ($C_1$-$C_8$) 할로알킬, 니트로, 선택적으로 치환된 ($C_3$-$C_{10}$) 시클로알킬, 선택적으로 치환된 ($C_3$-$C_{12}$) 헤테로시클로알킬, 선택적으로 치환된 ($C_6$-$C_{14}$) 아릴, 선택적으로 치환된 ($C_1$-$C_8$) 아릴알킬, 선택적으로 치환된 ($C_5$-$C_{14}$) 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 헤테로($C_1$-$C_8$) 아릴알킬, $-OR^8$, $-NR^8R^{8'}$, $-NR^8S(O)_2R^9$, -CN, $-S(O)_mR^9$, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^8R^{8'}$, $-NR^8C(O)NR^{8'}R^{8''}$, $-NR^8C(O)OR^{8'}$ 및

$-NR^8C(O)R^{8'}$로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7 그룹들로 독립 선택적으로 치환되고; 그리고

$R^4$는 청구항 1에 한정된 것과 같거나; 또는

같은 탄소에 부착된 $R^3$ 및 $R^4$는 C(O) 또는 C(=NOH)를 형성하는 화합물; 또는

그의 단일 입체이성질체이거나 입체이성질체들의 혼합물 및 그의 약학적으로 허용 가능한 염.

**청구항 4**

제1항에 있어서, 상기 $R^3$ 및 $R^4$는 독립적으로 할로, 니트로, $-NR^8R^{8'}$, $-OR^8$, $-NHS(O)_2R^8$, -CN, $-S(O)_mR^8$, $-S(O)_2NR^8R^{8'}$, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^8R^{8'}$, $-NR^8C(O)OR^{8'}$, $-NR^8C(O)NR^{8'}R^{8''}$, $-NR^8C(O)OR^{8'}$, $-NR^8C(O)R^{8'}$, $-CH_2N(R^{25})(NR^{25a}R^{25b})$, $-CH_2NR^{25}C(=NH)(NR^{25a}R^{25b})$, $-CH_2NR^{25}C(=NH)(N(R^{25a})(NO_2))$, $-CH_2NR^{25}C(=NH)(N(R^{25a})(CN))$, $-CH_2NR^{25}C(=NH)(R^{25})$, $-CH_2NR^{25}C(NR^{25a}R^{25b})=CH(NO_2)$, $(C_1-C_8)$ 알킬, $(C_2-C_6)$ 알케닐, $(C_2-C_8)$ 알키닐, $(C_3-C_{10})$ 시클로알킬, $(C_5-C_{14})$ 헤테로아릴, 또는 $(C_3-C_{12})$ 헤테로시클로알킬이고;

여기서 상기 $(C_1-C_8)$ 알킬, $(C_2-C_6)$ 알케닐, $(C_2-C_8)$ 알키닐, $(C_3-C_{10})$ 시클로알킬, $(C_5-C_{14})$ 헤테로아릴, 및 $(C_3-C_{12})$ 헤테로시클로알킬은 할로, $(C_1-C_8)$ 알킬, $(C_1-C_8)$ 할로알킬, 니트로, 선택적으로 치환된 $(C_3-C_{10})$ 시클로알킬, 선택적으로 치환된 $(C_3-C_{12})$ 헤테로시클로알킬, 선택적으로 치환된 $(C_6-C_{14})$ 아릴, 선택적으로 치환된 $(C_1-C_8)$ 아릴알킬, 선택적으로 치환된 $(C_5-C_{14})$ 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 $(C_1-C_8)$ 헤테로아릴알킬, $-OR^8$, $-NR^8R^{8'}$, $-NR^8S(O)_2R^9$, -CN, $-S(O)_mR^9$, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^8R^{8'}$, $-NR^8C(O)NR^{8'}R^{8''}$, $-NR^8C(O)OR^{8'}$ 및 $-NR^8C(O)R^{8'}$로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7 그룹들로 독립 선택적으로 치환되거나; 또는 같은 탄소에 부착된 $R^3$ 및 $R^4$는 C(O) 또는 C(=NOH)를 형성하는 화합물; 또는

그의 단일 입체이성질체이거나 입체이성질체들의 혼합물 및 그의 약학적으로 허용 가능한 염.

**청구항 5**

제1항에 있어서, 상기 $R^7$은 할로인 화합물; 또는

그의 단일 입체이성질체이거나 입체이성질체들의 혼합물 및 그의 약학적으로 허용 가능한 염.

**청구항 6**

제1항에 있어서, 상기 X는 할로인 화합물; 또는

그의 단일 입체이성질체이거나 입체이성질체들의 혼합물 및 그의 약학적으로 허용 가능한 염.

**청구항 7**

제1항에 있어서, 상기 $R^1$, $R^2$, $R^5$ 및 $R^6$은 수소인 화합물; 또는

그의 단일 입체이성질체이거나 입체이성질체들의 혼합물 및 그의 약학적으로 허용 가능한 염.

**청구항 8**

제1항에 있어서, 상기 그룹 A로부터 선택되며

여기서

A는 페닐렌이고; 그리고

$R^4$는 $-NR^8R^{8'}$(여기서 $R^8$은 수소, 하이드록시, $(C_1-C_8)$ 알킬, $(C_1-C_8)$ 알콕시, $(C_6-C_{14})$ 아릴, $(C_3-C_{10})$ 시클로알킬,

($C_5$-$C_{14}$) 헤테로아릴, 또는 ($C_3$-$C_{12}$) 헤테로시클로알킬이고, R8'은 하이드록시, ($C_1$-$C_8$) 알콕시, ($C_6$-$C_{14}$) 아릴, ($C_3$-$C_{10}$) 시클로알킬, ($C_5$-$C_{14}$) 헤테로아릴, 또는 ($C_3$-$C_{12}$) 헤테로시클로알킬), $-NHS(O)_2R^8$, -CN, $-S(O)_mR^8$, $-S(O)_2NR^8R^{8'}$, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^8R^{8'}$, $-NR^8C(O)OR^{8'}$, $-NR^8C(O)NR^{8'}R^{8''}$, $-NR^8C(O)OR^{8'}$, $-NR^8C(O)R^{8'}$, $-CH_2N(R^{25})(NR^{25a}R^{25b})$, $-CH_2NR^{25}C(=NH)(NR^{25a}R^{25b})$, $-CH_2NR^{25}C(=NH)(N(R^{25a})(NO_2))$, $-CH_2NR^{25}C(=NH)(N(R^{25a})(CN))$, $-CH_2NR^{25}C(=NH)(R^{25})$, $-CH_2NR^{25}C(NR^{25a}R^{25b})=CH(NO_2)$, ($C_2$-$C_6$) 알케닐, 또는 ($C_2$-$C_8$) 알키닐이고;

여기서 상기 ($C_2$-$C_6$) 알케닐 및 ($C_2$-$C_8$) 알키닐은 할로, ($C_1$-$C_8$) 알킬, ($C_1$-$C_8$) 할로알킬, 니트로, 선택적으로 치환된 ($C_3$-$C_{10}$) 시클로알킬, 선택적으로 치환된 ($C_3$-$C_{12}$) 헤테로시클로알킬, 선택적으로 치환된 ($C_6$-$C_{14}$) 아릴, 선택적으로 치환된 ($C_1$-$C_8$) 아릴알킬, 선택적으로 치환된 ($C_5$-$C_{14}$) 헤테로아릴, $-OR^8$, $-NR^8R^{8'}$, $-NR^8S(O)_2R^9$, -CN, $-S(O)_mR^9$, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^8R^{8'}$, $-NR^8C(O)NR^{8'}R^{8''}$, $-NR^8C(O)OR^{8'}$ 및 $-NR^8C(O)R^{8'}$로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7 그룹들로 독립 선택적으로 치환되거나; 또는 같은 탄소에 부착된 $R^3$ 및 $R^4$는 C(O) 또는 C(=NOH)를 형성하는 화합물; 또는

그의 단일 입체이성질체이거나 입체이성질체들의 혼합물 및 그의 약학적으로 허용 가능한 염.

**청구항 9**

제1항에 있어서, 상기 $R^3$은 수소, 할로, 하이드록시, 아미노, 또는 ($C_1$-$C_8$) 알콕시인 화합물; 또는

그의 단일 입체이성질체이거나 입체이성질체들의 혼합물 및 그의 약학적으로 허용 가능한 염.

**청구항 10**

제1항에 있어서, 상기 $R^4$는 수소, $-NR^8R^{8'}$, $-C(O)NR^8R^{8'}$, $-NR^8C(O)OR^{8'}$, $-NR^8C(O)R^{8'}$, $-CH_2N(R^{25})(NR^{25a}R^{25b})$, $-CH_2NR^{25}C(=NH)(NR^{25a}R^{25b})$, $-CH_2NR^{25}C(=NH)(N(R^{25a})(NO_2))$, $-CH_2NR^{25}C(=NH)(N(R^{25a})(CN))$, $-CH_2NR^{25}C(=NH)(R^{25})$, $-CH_2NR^{25}C(NR^{25a}R^{25b})=CH(NO_2)$, ($C_1$-$C_8$) 알킬, ($C_2$-$C_6$) 알케닐, ($C_3$-$C_{10}$) 시클로알킬, ($C_3$-$C_{12}$) 헤테로시클로알킬, 또는 ($C_5$-$C_{14}$) 헤테로아릴이고;

여기서 상기 ($C_1$-$C_8$) 알킬은 1, 2, 또는 3개의 $-OR^8$, 할로, 니트로, $-S(O)_mR^9$, 선택적으로 치환된 ($C_3$-$C_{12}$) 헤테로시클로알킬, $-NR^8R^{8'}$, $-NR^8C(O)R^{8'}$, $-NR^8S(O)_2R^9$, $-NR^8C(O)OR^{8'}$, ($C_6$-$C_{14}$) 아릴이고; 상기 ($C_3$-$C_{10}$) 시클로알킬은 하나 또는 두 개의 $-NR^8R^{8'}$로 선택적으로 치환되고; 상기 ($C_3$-$C_{12}$) 헤테로시클로알킬은 ($C_1$-$C_8$) 알킬 및 $-C(O)OR^8$로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2 그룹들로 선택적으로 치환되고; 그리고 상기 ($C_5$-$C_{14}$) 헤테로아릴은 $-NR^8R^{8'}$로 선택적으로 치환된 화합물; 또는

그의 단일 입체이성질체이거나 입체이성질체들의 혼합물 및 그의 약학적으로 허용 가능한 염.

**청구항 11**

제1항에 있어서, 상기 그룹 A로부터 선택되며

여기서

A는 $R^{10}$, $R^{12}$, $R^{14}$, 및 $R^{16}$로부터 독립적으로 선택된 1, 또는 2 그룹들로 선택적으로 치환된 페닐렌이고,

여기서 $R^{10}$, $R^{12}$, $R^{14}$, 및 $R^{16}$은 독립적으로 수소 또는 할로인 화합물; 또는

그의 단일 입체이성질체이거나 입체이성질체들의 혼합물 및 그의 약학적으로 허용 가능한 염.

**청구항 12**

제1항에 있어서, 상기 그룹 A로부터 선택되며

여기서

A는 페닐렌;

$R^3$은 수소; 그리고

$R^4$는 수소, $-NR^8R^{8'}$, $-C(O)NR^8R^{8'}$, $-NR^8C(O)OR^{8'}$, $-NR^8C(O)R^{8'}$, ($C_1$-$C_8$) 알킬, 또는 ($C_3$-$C_{12}$) 헤테로시클로알킬;

여기서 상기 ($C_1$-$C_8$) 알킬은 $-OR^8$, $-NR^8R^{8'}$로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2 그룹들로 선택적으로 치환되고; 그리고 상기 ($C_3$-$C_{12}$) 헤테로시클로알킬은 $-NR^8R^{8'}$로 선택적으로 치환된 화합물; 또는

그의 단일 입체이성질체이거나 입체이성질체들의 혼합물 및 그의 약학적으로 허용 가능한 염.

**청구항 13**

제1항에 있어서, 상기 그룹 A로부터 선택되며

여기서

A는 페닐렌;

$R^3$은 ($C_1$-$C_8$); 그리고

$R^4$는 ($C_1$-$C_8$) 알킬 또는 ($C_3$-$C_{12}$) 헤테로시클로알킬,

여기서 상기 ($C_1$-$C_8$) 알킬은 $-NR^8R^{8'}$로 치환된 화합물; 또는

그의 단일 입체이성질체이거나 입체이성질체들의 혼합물 및 그의 약학적으로 허용 가능한 염.

**청구항 14**

제1항에 있어서, 상기 그룹 A로부터 선택되며

여기서

A는 페닐렌;

$R^3$은 할로; 그리고

$R^4$는 ($C_1$-$C_8$) 알킬 또는 ($C_3$-$C_{12}$) 헤테로시클로알킬,

여기서 상기 ($C_1$-$C_8$) 알킬은 $-NR^8R^{8'}$로 치환된 화합물; 또는

그의 단일 입체이성질체이거나 입체이성질체들의 혼합물 및 그의 약학적으로 허용 가능한 염.

**청구항 15**

제1항에 있어서, 상기 그룹 A로부터 선택되며

여기서

A는 페닐렌이고; 그리고

같은 탄소에 부착된 $R^3$ 및 $R^4$는 C(O) 또는 C(=NOH)를 형성하는 화합물; 또는

그의 단일 입체이성질체이거나 입체이성질체들의 혼합물 및 그의 약학적으로 허용 가능한 염.

**청구항 16**

제1항에 있어서, 상기 그룹 A로부터 선택되며

여기서

A는 페닐렌;

$R^3$은 하이드록시; 그리고

$R^4$는 수소, $-C(O)NR^8R^{8'}$, $-CH_2N(R^{25})(NR^{25a}R^{25b})$, $-CH_2NR^{25}C(=NH)(N(R^{25a})(NO_2))$, $-CH_2NR^{25}C(=NH)(N(R^{25a})(CN))$, $-CH_2NR^{25}C(=NH)(R^{25})$, $-CH_2NR^{25}C(NR^{25a}R^{25b})=CH(NO_2)$, ($C_1$-$C_8$) 알킬, ($C_2$-$C_6$) 알케닐, ($C_3$-$C_{10}$) 시클로알킬, ($C_3$-$C_{12}$) 헤테로시클로알킬, 또는 ($C_5$-$C_{14}$) 헤테로아릴이고;

여기서 상기 ($C_1$-$C_8$) 알킬은 $-OR^8$, 할로, 니트로, $-S(O)_mR^9$, 선택적으로 치환된 ($C_3$-$C_{12}$) 헤테로시클로알킬, $-NR^8R^{8'}$, $-NR^8C(O)R^{8'}$, 선택적으로 치환된 ($C_5$-$C_{14}$) 헤테로아릴, $-NR^8S(O)_2R^9$, $-NR^8C(O)OR^{8'}$, 및 ($C_6$-$C_{14}$) 아릴로부터 선택된 1, 2, 또는 3 그룹으로부터 선택적으로 치환되고; 상기 ($C_3$-$C_{10}$) 시클로알킬은 ($C_1$-$C_8$) $-NR^8R^{8'}$ 및 $-C(O)NOR^{33}R^{33a}$로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2 그룹으로 선택적으로 치환되고; 상기 ($C_3$-$C_{12}$) 헤테로시클로알킬은 ($C_1$-$C_8$) 알킬 및 $-C(O)OR^8$로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3 그룹으로 선택적으로 치환되고; 그리고 상기 ($C_5$-$C_{14}$) 헤테로아릴은 $-NR^8R^{8'}$로 선택적으로 치환된 화합물; 또는

그의 단일 입체이성질체이거나 입체이성질체들의 혼합물 및 그의 약학적으로 허용 가능한 염.

**청구항 17**

제1항에 있어서, 상기 그룹 A로부터 선택되며

여기서

A는 페닐렌;

$R^7$은 아이오도 또는 브로모;

X는 플루오로 또는 클로로;

$R^1$, $R^2$, $R^5$, 및 $R^6$은 수소; 그리고

$R^{10}$, $R^{12}$, $R^{14}$, 및 $R^{16}$은 독립적으로 수소 또는 플루오로인 화합물 ; 또는

그의 단일 입체이성질체이거나 입체이성질체들의 혼합물 및 그의 약학적으로 허용 가능한 염.

**청구항 18**

제17항에 있어서, 상기 $R^{10}$은 3-플루오로이고, $R^{12}$, $R^{14}$, 및 $R^{16}$은 수소 또는 할로이거나;

상기 $R^{10}$은 3-플루오로이고, $R^{12}$는 4-플루오로이고, 그리고 $R^{14}$, 및 $R^{16}$은 수소이거나;

상기 $R^{10}$은 4-플루오로이고, $R^{12}$는 5-플루오로이고, 그리고 $R^{14}$, 및 $R^{16}$은 수소이거나;

상기 $R^{10}$은 4-플루오로이고, $R^{12}$는 6-플루오로이고, 그리고 $R^{14}$, 및 $R^{16}$은 수소이거나; 또는

상기 $R^{12}$은 4-플루오로이고, $R^{10}$, $R^{14}$, 및 $R^{16}$은 수소인 화합물; 또는

그의 단일 입체이성질체이거나 입체이성질체들의 혼합물 및 그의 약학적으로 허용 가능한 염.

**청구항 19**

제1항에 있어서, 상기 그룹 A로부터 선택되며

여기서

A는 페닐렌이고,

$R^3$은 하이드록시인 화합물; 또는

그의 단일 입체이성질체이거나 입체이성질체들의 혼합물 및 그의 약학적으로 허용 가능한 염.

**청구항 20**

제19항에 있어서, 상기 $R^4$는 $-C(O)NR^8R^{8'}$, $-CH_2N(R^{25})(NR^{25a}R^{25b})$, $-CH_2NR^{25}C(=NH)(NR^{25a}R^{25b})$, $-CH_2NR^{25}C(=NH)(N(R^{25a})(NO_2))$, $-CH_2NR^{25}C(=NH)(N(R^{25a})(CN))$, $-CH_2NR^{25}C(=NH)(R^{25})$, $-CH_2NR^{25}C(NR^{25a}R^{25b})=CH(NO_2)$, $(C_1-C_8)$ 알킬, $(C_3-C_{10})$ 시클로알킬, $(C_3-C_{12})$ 헤테로시클로알킬, 또는 $(C_5-C_{14})$ 헤테로아릴이고;

여기서 상기 $(C_1-C_8)$ 알킬, $(C_3-C_{10})$ 시클로알킬, $(C_5-C_{14})$ 헤테로아릴, 및 $(C_3-C_{12})$ 헤테로시클로알킬은 할로, $(C_1-C_8)$ 알킬, $(C_1-C_8)$ 할로알킬, 니트로, 선택적으로 치환된 $(C_3-C_{10})$ 시클로알킬, 선택적으로 치환된 $(C_3-C_{12})$ 헤테로시클로알킬, 선택적으로 치환된 $(C_6-C_{14})$ 아릴, 선택적으로 치환된 $(C_1-C_8)$ 아릴알킬, 선택적으로 치환된 $(C_5-C_{14})$ 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 $(C_1-C_8)$ 헤테로아릴알킬, $-OR^8$, $-NR^8R^{8'}$, $-NR^8S(O)_2R^9$, $-CN$, $-S(O)_mR^9$, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^8R^{8'}$, $-NR^8C(O)NR^{8'}R^{8''}$, $-NR^8C(O)OR^{8'}$ 및 $-NR^8C(O)R^{8'}$; 또는

여기서 상기 $(C_1-C_8)$ 알킬은 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7개의 할로로 선택적으로 치환되는 화합물; 또는

그의 단일 입체이성질체이거나 입체이성질체들의 혼합물 및 그의 약학적으로 허용 가능한 염.

**청구항 21**

제20항에 있어서, 상기 $R^4$는 $(C_1-C_8)$ 알킬, $(C_3-C_{12})$ 헤테로시클로알킬, 또는 $(C_5-C_{14})$ 헤테로아릴이고;

여기서 상기 $(C_1-C_8)$ 알킬은 $-NR^8R^{8'}$로 선택적으로 치환되고; 상기 $(C_3-C_{12})$ 헤테로시클로알킬은 $(C_1-C_8)$ 알킬 또는 $-C(O)OR^8$로 선택적으로 치환되고; 그리고 상기 $(C_5-C_{14})$ 헤테로아릴은 $(C_1-C_8)$ 알킬로 선택적으로 치환된 화합물; 또는

그의 단일 입체이성질체이거나 입체이성질체들의 혼합물 및 그의 약학적으로 허용 가능한 염.

**청구항 22**

제1항에 있어서, 상기 $R^1$은 할로, 니트로, $-NR^8R^{8'}$, $-OR^8$, $-NHS(O)_2R^8$, $-CN$, $-S(O)_mR^8$, $-S(O)_2NR^8R^{8'}$, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^8R^{8'}$, $-NR^8C(O)OR^{8'}$, $-NR^8C(O)NR^{8'}R^{8''}$, $-NR^8C(O)OR^{8'}$, $-NR^8C(O)R^{8'}$, $-CH_2N(R^{25})(NR^{25a}R^{25b})$, $-CH_2NR^{25}C(=NH)(NR^{25a}R^{25b})$, $-CH_2NR^{25}C(=NH)(N(R^{25a})(NO_2))$, $-CH_2NR^{25}C(=NH)(N(R^{25a})(CN))$, $-CH_2NR^{25}C(=NH)(R^{25})$, 또는 $-CH_2NR^{25}C(NR^{25a}R^{25b})=CH(NO_2)$, $(C_1-C_8)$ 알킬, $(C_2-C_6)$ 알케닐, $(C_2-C_8)$ 알키닐, $(C_3-C_{10})$ 시클로알킬, $(C_5-C_{14})$ 헤테로아릴, 또는 $(C_3-C_{12})$ 헤테로시클로알킬;

여기서 상기 $(C_1-C_8)$ 알킬, $(C_2-C_6)$ 알케닐, $(C_2-C_8)$ 알키닐, $(C_3-C_{10})$ 시클로알킬, $(C_5-C_{14})$ 헤테로아릴, 또는 $(C_3-C_{12})$ 헤테로시클로알킬은 할로, $(C_1-C_8)$ 알킬, $(C_1-C_8)$ 할로알킬, 니트로, 선택적으로 치환된 $(C_3-C_{10})$ 시클로알킬, 선택적으로 치환된 $(C_3-C_{12})$ 헤테로시클로알킬, 선택적으로 치환된 $(C_6-C_{14})$ 아릴, 선택적으로 치환된 $(C_1-$

$C_8$) 아릴알킬, 선택적으로 치환된 ($C_5$-$C_{14}$) 헤테로아릴, $-OR^8$, $-NR^8R^{8'}$, $-NR^8S(O)_2R^9$, -CN, $-S(O)_mR^9$, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^8R^{8'}$, $-NR^8C(O)NR^{8'}R^{8''}$, $-NR^8C(O)OR^{8'}$ 및 $-NR^8C(O)R^{8'}$로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7 그룹들로 독립 선택적으로 치환되고;

$R^3$은 하이드록시이고; 그리고

$R^4$는 ($C_3$-$C_{12}$) 헤테로시클로알킬, ($C_1$-$C_8$) 알킬, 또는 ($C_5$-$C_{14}$) 헤테로아릴이고,

여기서 상기 ($C_1$-$C_8$) 알킬은 $-NR^8R^{8'}$로 선택적으로 치환되고, 상기 ($C_5$-$C_{14}$) 헤테로아릴은 ($C_1$-$C_8$) 알킬로 선택적으로 치환된 화합물; 또는

그의 단일 입체이성질체이거나 입체이성질체들의 혼합물 및 그의 약학적으로 허용 가능한 염.

**청구항 23**

제1항에 있어서, 상기 화합물은 그룹 B로부터 선택되며

여기서

A는 티엔-3,4-디일, 벤조[d]이속사졸-5,6-디일, 1H-인다졸-5,6-디일($R^{19}$를 가진 N1 위치에서 선택적으로 치환되고, 여기서 $R^{19}$는 ($C_1$-$C_8$) 알킬 또는 ($C_2$-$C_6$) 알케닐), 벤조[d]옥사졸-5,6-디일, 1H-벤조[d]이미다졸-5,6-디일($R^{19}$를 가진 N1 위치에서 선택적으로 치환되고, 여기서 $R^{19}$는 ($C_1$-$C_8$) 알킬 또는 ($C_2$-$C_6$) 알케닐), 1H벤조[d][1,2,3]트리아졸-5,6-디일($R^{19}$를 가진 N1 위치에서 선택적으로 치환되고, 여기서 $R^{19}$는 ($C_1$-$C_8$) 알킬 또는 ($C_2$-$C_6$) 알케닐), 이미다조[1,2-α]피리딘-6,7-디일, 신놀린-6,7-디일, 퀴놀린-6,7-디일, 피리딘-3,4-디일, 1-옥시도-피리딘-3,4-디일, [1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-6,7-디일, 또는 2,3-디하이드로이미다조[1,2-a]피리딘-6,7-디일인 화합물; 또는

그의 단일 입체이성질체이거나 입체이성질체들의 혼합물 및 그의 약학적으로 허용 가능한 염.

**청구항 24**

제1항에 있어서, 상기 A는 티엔-3,4-디일;

상기 $R^{10}$ 및 $R^{12}$는 수소;

상기 X 및 $R^7$은 할로; 그리고

상기 $R^1$, $R^2$, $R^5$, 및 $R^6$은 수소인 화합물; 또는

그의 단일 입체이성질체이거나 입체이성질체들의 혼합물 및 그의 약학적으로 허용 가능한 염.

**청구항 25**

제24항에 있어서, 상기 $R^3$은 수소 또는 하이드록시; 그리고

상기 $R^4$는 $-NR^8R^{8'}$, ($C_3$-$C_{12}$) 헤테로시클로알킬, ($C_5$-$C_{14}$) 헤테로아릴, 또는 ($C_1$-$C_8$) 알킬,

여기서 상기 ($C_1$-$C_8$) 알킬은 $-NR^8R^{8'}$로 선택적으로 치환된 화합물; 또는

그의 단일 입체이성질체이거나 입체이성질체들의 혼합물 및 그의 약학적으로 허용 가능한 염.

**청구항 26**

제1항에 있어서, 상기 화합물은 그룹 B로부터 선택되며

여기서

A는 벤조[d]이속사졸-5,6-디일;

$R^{10}$, $R^{12}$, 및 $R^{14}$는 독립적으로 할로겐, 할로, 또는 ($C_1$-$C_8$) 알킬;

$R^1$, $R^2$, $R^5$, 및 $R^6$은 수소;

X 및 $R^7$은 할로;

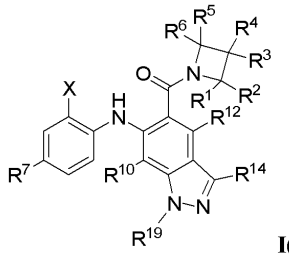
$R^3$은 하이드록시; 그리고

$R^4$는 ($C_3$-$C_{12}$) 헤테로시클로알킬, ($C_1$-$C_8$) 알킬, 또는 ($C_5$-$C_{14}$) 헤테로아릴이고, 여기서 상기 ($C_1$-$C_8$) 알킬은 $-NR^8R^{8'}$로 선택적으로 치환되고, 상기 ($C_5$-$C_{14}$) 헤테로아릴은 ($C_1$-$C_8$) 알킬로 선택적으로 치환된 화합물; 또는

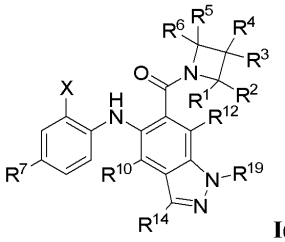
그의 단일 입체이성질체이거나 입체이성질체들의 혼합물 및 그의 약학적으로 허용 가능한 염.

**청구항 27**

제23항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 I(g) 또는 I(h)에 따른 화합물 또는 그의 단일 입체이성질체이거나 입체이성질체들의 혼합물 및 그의 약학적으로 허용 가능한 염:



**I(g)**;



**I(h)**;

여기서

$R^{10}$, $R^{12}$, 및 $R^{14}$는 독립적으로 수소, 할로, 또는 ($C_1$-$C_8$) 알킬;

$R^{19}$는 ($C_1$-$C_8$) 알킬 또는 ($C_2$-$C_6$) 알케닐;

$R^1$, $R^2$, $R^5$, 및 $R^6$은 수소;

X 및 $R^7$은 할로;

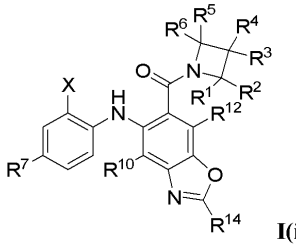
$R^3$은 하이드록시; 그리고

$R^4$는 ($C_3$-$C_{12}$) 헤테로사이클로알킬, ($C_1$-$C_8$) 알킬, 또는 ($C_5$-$C_{14}$) 헤테로아릴,

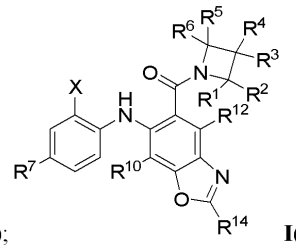
여기서 상기 ($C_1$-$C_8$) 알킬은 $-NR^8R^{8'}$로 선택적으로 치환되고, 상기 ($C_5$-$C_{14}$) 헤테로아릴은 ($C_1$-$C_8$) 알킬로 선택적으로 치환됨.

**청구항 28**

제23항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 I(i) 또는 I(j)에 따른 화합물 또는 그의 단일 입체이성질체이거나 입체이성질체들의 혼합물 및 그의 약학적으로 허용 가능한 염:



**I(i)**;



**I(j)**;

여기서

$R^{10}$, $R^{12}$, 및 $R^{14}$는 독립적으로 수소, 할로, 또는 ($C_1$-$C_8$) 알킬;

$R^1$, $R^2$, $R^5$, 및 $R^6$은 수소;

X 및 $R^7$은 할로;

$R^3$은 하이드록시; 그리고

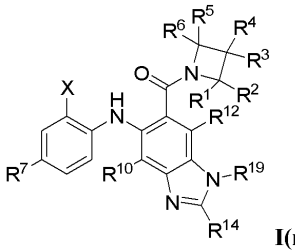
$R^4$는 ($C_3$-$C_{12}$) 헤테로사이클로알킬, ($C_1$-$C_8$) 알킬, 또는 ($C_5$-$C_{14}$) 헤테로아릴,

여기서 상기 ($C_1$-$C_8$) 알킬은 $-NR^8R^{8'}$로 선택적으로 치환되고,

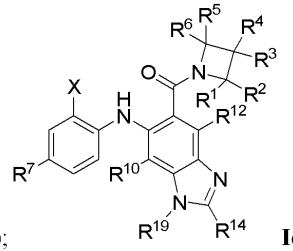
상기 ($C_5$-$C_{14}$) 헤테로아릴은 ($C_1$-$C_8$) 알킬로 선택적으로 치환됨.

**청구항 29**

제23항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 I(n) 또는 I(o)에 따른 화합물 또는 그의 단일 입체이성질체이거나 입체이성질체들의 혼합물 및 그의 약학적으로 허용 가능한 염:



**I(n)**;



**Io)**;

여기서

$R^7$은 할로, 또는 ($C_1$-$C_8$) 알킬;

X는 할로;

$R^{19}$는 ($C_1$-$C_8$) 알킬;

$R^1$, $R^2$, $R^5$, 및 $R^6$은 수소;

$R^{10}$, $R^{12}$, 및 $R^{14}$는 독립적으로 수소 또는 할로;

$R^3$은 하이드록시; 그리고

$R^4$는 ($C_3$-$C_{12}$) 헤테로사이클로알킬, ($C_1$-$C_8$) 알킬, 또는 ($C_5$-$C_{14}$) 헤테로아릴,

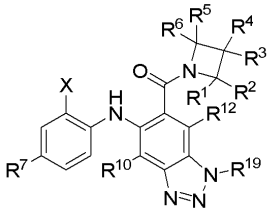
여기서 상기 ($C_1$-$C_8$) 알킬은 $-NR^8R^{8'}$로 선택적으로 치환되고, 상기 ($C_5$-$C_{14}$) 헤테로아릴은 ($C_1$-$C_8$) 알킬로 선택

적으로 치환됨.

**청구항 30**

제23항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 I(p)에 따른 화합물 또는

그의 단일 입체이성질체이거나 입체이성질체들의 혼합물 및 그의 약학적으로 허용 가능한 염:



**I(p)**

여기서

$R^1$, $R^2$, $R^5$, 및 $R^6$은 수소;

X 및 $R^7$은 할로;

$R^{10}$ 및 $R^{12}$는 독립적으로 수소, 할로, 또는 ($C_1$-$C_8$) 알킬;

$R^{19}$는 수소 또는 ($C_1$-$C_8$) 알킬;

$R^3$은 하이드록시; 그리고

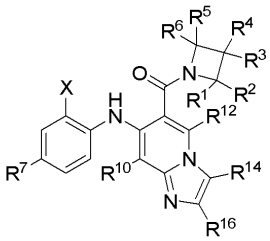
$R^4$는 ($C_3$-$C_{12}$) 헤테로사이클로알킬, ($C_1$-$C_8$) 알킬, 또는 ($C_5$-$C_{14}$) 헤테로아릴,

여기서 상기 ($C_1$-$C_8$) 알킬은 -$NR^8R^{8'}$로 선택적으로 치환되고, 상기 ($C_5$-$C_{14}$) 헤테로아릴은 ($C_1$-$C_8$) 알킬로 선택적으로 치환됨.

**청구항 31**

제23항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 I(q)에 따른 화합물 또는

그의 단일 입체이성질체이거나 입체이성질체들의 혼합물 및 그의 약학적으로 허용 가능한 염:



**I(q)**

여기서

$R^1$, $R^2$, $R^5$, 및 $R^6$은 수소;

X 및 $R^7$은 할로;

$R^{10}$ $R^{12}$ $R^{14}$ 및 $R^{16}$은 독립적으로 수소 또는 할로;

$R^3$은 하이드록시; 그리고

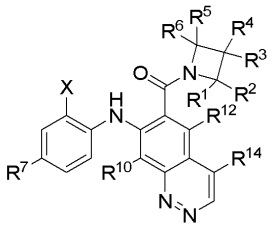
$R^4$는 ($C_3$-$C_{12}$) 헤테로사이클로알킬, ($C_1$-$C_8$) 알킬, 또는 ($C_5$-$C_{14}$) 헤테로아릴,

여기서 상기 ($C_1$-$C_8$) 알킬은 -$NR^8R^{8'}$로 선택적으로 치환되고, 상기 ($C_5$-$C_{14}$) 헤테로아릴은 ($C_1$-$C_8$) 알킬로 선택적으로 치환됨.

**청구항 32**

제23항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 I(r)에 따른 화합물 또는

그의 단일 입체이성질체이거나 입체이성질체들의 혼합물 및 그의 약학적으로 허용 가능한 염:



**I(r)**

여기서

$R^1$, $R^2$, $R^5$, 및 $R^6$은 수소;

X 및 $R^7$은 할로;

$R^{10}$ 및 $R^{12}$는 독립적으로 수소, 할로 또는 ($C_1$-$C_8$) 알킬;

$R^{14}$는 수소, 할로, ($C_1$-$C_8$) 알킬, 또는 아미노;

$R^3$은 하이드록시; 그리고

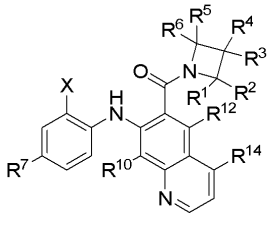
$R^4$는 ($C_3$-$C_{12}$) 헤테로사이클로알킬, ($C_1$-$C_8$) 알킬, 또는 ($C_5$-$C_{14}$) 헤테로아릴,

여기서 상기 ($C_1$-$C_8$) 알킬은 -$NR^8R^{8'}$로 선택적으로 치환되고, 상기 ($C_5$-$C_{14}$) 헤테로아릴은 ($C_1$-$C_8$) 알킬로 선택적으로 치환됨.

**청구항 33**

제23항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 I(s)에 따른 화합물 또는

그의 단일 입체이성질체이거나 입체이성질체들의 혼합물 및 그의 약학적으로 허용 가능한 염:



**I(s)**

여기서

$R^1$, $R^2$, $R^5$, 및 $R^6$은 수소;

X 및 $R^7$은 할로;

$R^{10}$ 및 $R^{12}$는 독립적으로 수소, 할로 또는 ($C_1$-$C_8$) 알킬;

$R^{14}$는 수소, 할로, ($C_1$-$C_8$) 알킬, 또는 아미노;

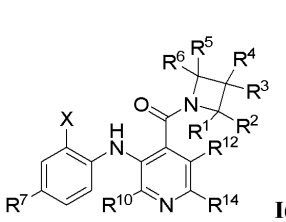
$R^3$은 하이드록시; 그리고

$R^4$는 ($C_3$-$C_{12}$) 헤테로사이클로알킬, ($C_1$-$C_8$) 알킬, 또는 ($C_5$-$C_{14}$) 헤테로아릴,

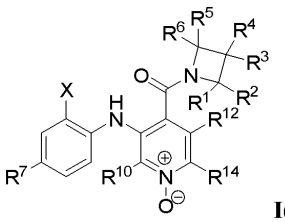
여기서 상기 ($C_1$-$C_8$) 알킬은 $-NR^8R^{8'}$로 선택적으로 치환되고, 상기 ($C_5$-$C_{14}$) 헤테로아릴은 ($C_1$-$C_8$) 알킬로 선택적으로 치환됨.

**청구항 34**

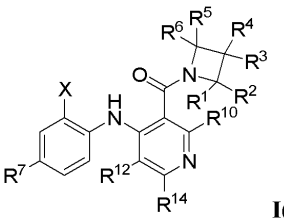
제23항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 I(u), I(v), I(w), 또는 I(x)에 따른 화합물 또는 그의 단일 입체이성질체이거나 입체이성질체들의 혼합물 및 그의 약학적으로 허용 가능한 염:



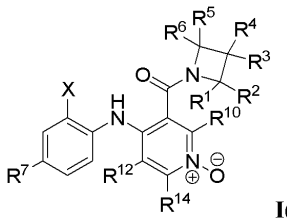
**I(u);**



**I(v);**



**I(w);**



**I(x);**

여기서

$R^1$, $R^2$, $R^5$, 및 $R^6$은 수소;

X 및 $R^7$은 할로;

$R^{10}$, $R^{12}$, 및 $R^{14}$는 독립적으로 수소, 할로 또는 ($C_1$-$C_8$) 알킬;

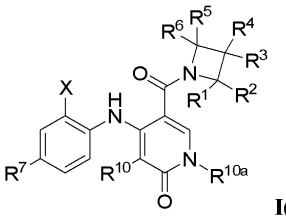
$R^3$은 하이드록시; 그리고

$R^4$는 ($C_3$-$C_{12}$) 헤테로사이클로알킬, ($C_1$-$C_8$) 알킬, 또는 ($C_5$-$C_{14}$) 헤테로아릴,

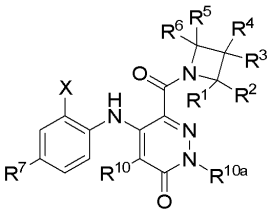
여기서 상기 ($C_1$-$C_8$) 알킬은 $-NR^8R^{8'}$로 선택적으로 치환되고, 상기 ($C_5$-$C_{14}$) 헤테로아릴은 ($C_1$-$C_8$) 알킬로 선택적으로 치환됨.

**청구항 35**

제1항에 있어서, 상기 화합물은 그룹 C로부터 선택되고, 하기 화학식 I(y) 또는 I(z)에 따른 화합물 또는 그의 단일 입체이성질체이거나 입체이성질체들의 혼합물 및 그의 약학적으로 허용 가능한 염:



**I(y)**;



**I(z)**

여기서

$R^1$, $R^2$, $R^5$, 및 $R^6$은 수소;

X 및 $R^7$은 할로;

$R^{10}$은 수소, 할로, 또는 ($C_1$-$C_8$) 알킬;

$R^{10a}$는 ($C_1$-$C_8$) 알킬;

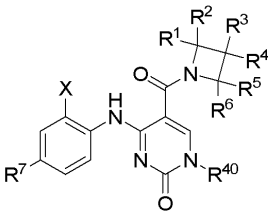
$R^3$은 하이드록시; 그리고

$R^4$는 ($C_3$-$C_{12}$) 헤테로사이클로알킬, ($C_1$-$C_8$) 알킬, 또는 ($C_5$-$C_{14}$) 헤테로아릴,

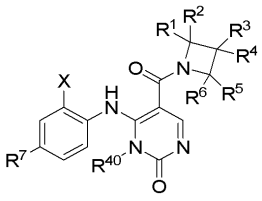
여기서 상기 ($C_1$-$C_8$) 알킬은 $-NR^8R^{8'}$로 선택적으로 치환되고, 상기 ($C_5$-$C_{14}$) 헤테로아릴은 ($C_1$-$C_8$) 알킬로 선택적으로 치환됨.

**청구항 36**

제1항에 있어서, 상기 화합물은 그룹 D로부터 선택되고, 하기 화학식 I(aa) 또는 I(bb)에 따른 화합물 또는 그의 단일 입체이성질체이거나 입체이성질체들의 혼합물 및 그의 약학적으로 허용 가능한 염:



**I(aa)** 또는



**I(bb)**

여기서

$R^1$, $R^2$, $R^5$, 및 $R^6$은 수소;

X 및 $R^7$은 할로;

$R^3$은 하이드록시; 그리고

$R^4$는 ($C_3$-$C_{12}$) 헤테로사이클로알킬, ($C_1$-$C_8$) 알킬, 또는 ($C_5$-$C_{14}$) 헤테로아릴,

여기서 상기 ($C_1$-$C_8$) 알킬은 $-NR^8R^{8'}$로 선택적으로 치환되고, 상기 ($C_5$-$C_{14}$) 헤테로아릴은 ($C_1$-$C_8$) 알킬로 선택적으로 치환됨.

**청구항 37**

제1항에 있어서, 상기 화합물은 하기 물질들 및 그의 단일 입체이성질체이거나 입체이성질체들의 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 화합물 및 그의 약학적으로 허용 가능한 염.

| |
|---|
| 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}-카르보닐)아제티딘-3-올; |
| 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-온; |
| 6-(아제티딘-1-일카르보닐)-2,3-디플루오로-N-(2-플루오로-4-아이오도페닐)아닐린; |
| 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-(히드록시메틸)아제티딘-3-올; |
| 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-(트리플루오로메틸)아제티딘-3-올; |
| 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-프로프-2-앤-1-일아제티딘-3-올; |
| 3-[1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-히드록시아제티딘-3-일]프로판-1,2-디올; |
| 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-에틸아제티딘-3-올; |
| 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-메틸아제티딘-3-올; |
| 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-에테닐아제티딘-3-올; |
| 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-온; 옥심; |
| [1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-일]메탄올; |
| 1-[1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-히드록시아제티딘-3-일]에탄-1,2-디올; |
| 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-아민; |
| 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-엔-히드록시아제티딘-3-카복사미드; |
| 1,1-디메틸에틸[1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-일]카바메이트; |
| 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-(피로리딘-1-일메틸)아제티딘-3-올; |
| 3-[(디에틸아미노)메틸]-1-({3,4-플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-올; |
| 1-({3,4-디플로오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-[(디메틸아미노)메틸]아제티딘-3-올; |
| N-브틸-1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-카복사미드; |

| |
|---|
| 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-N-프로프-2-앤-1-일아제티딘-3-카복사미드; |
| N-[1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-일]-2-메틸프로판아미드; |
| N-[1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-일]포름아미드; |
| N-[1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-일]-3,4-디히드록시부탄아미드; |
| 메틸 [1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플로오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-일]카바메이트; |
| N-부틸-1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-아민; |
| 1-({4-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]-3-티닐}카르보닐)아제티딘-3-아민; |
| 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-[(2S)-피페리딘-2-일]아제티딘-3-올; |
| 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-[(2R)-피페리딘-2-일]아제티딘-3-올; |
| (R)-1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-피로리딘-2-일아제티딘-3-올; |
| (S)-1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-피로리딘-2-일아제티딘-3-올; |
| 3-(아미노메틸)-1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플로오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-올; |
| 3-[(1S)-1-아미노에틸]-1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플로오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-올; |
| 3-[(1R)-1-아미노에틸]-1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-올; |
| (R)-(3-(1-아미노프로필)-3-히드록시아제티딘-1-일)(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4아이오도페닐아미노)페닐)메타논; |
| (S)-(3-(1-아미노프로필)-3-히드록시아제티딘-1-일)(3,4-디플루오르-2-(2-플루오로-4-아이오도페닐아미노)페닐)메타논; |
| 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-N-에틸아제티딘-3-카복사미드; |
| 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-N-(2-히드록시에틸)아제티딘-3-카복사미드; |
| 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-N-(2-피페리딘-1-일에틸)아제티딘-3-카복사미드; |
| 1-({3,4-디폴루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-N-페닐아제티딘-3-카복사미드; |

| |
|---|
| N-[2-(디에틸아미노)에틸]-1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-카복사미드; |
| 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-(모포린-4-일메틸)아제티딘-3-올; |
| 1-{[1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-히드록시아제티딘-3-일]메틸}피페리딘-4-올; |
| 3-{[비스(2-히드록시에틸)아미노]메틸}-1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-올; |
| N-[1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-일]-2-(4-메틸피페라진-1-일)아세타미드; |
| 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]아제티딘-3-올; |
| 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-[(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)메틸]아제티딘-3-올; |
| 1-({3,4-플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-{[메틸(1-메틸피로리딘-3-일)아미노]메틸}아제티딘-3-올; |
| 3-(1,4′-비피페리딘-1′-일메틸)-1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-올; |
| N-[1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-일]-N,N-비스(2-히드록시에틸)글리신아미드; |
| 3-({4-[2-(디에틸아미노)에틸]피페라진-1-일}메틸)-1-({3,4-디플로오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-올; |
| 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-{[(2-히드록시에틸)(메틸)아미노]메틸}아제티딘-3-올; |
| N-[1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-일]-2-피페리딘-1-일아세타미드; |
| N-[1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐I}카르보닐)아제티딘-3-일]-N3-(2-히드록시에틸)-N3-메틸-베타-알아닌아미드; |
| N-[1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-일]-N3, N3-비스(2-히드록시에틸)-베타-알아닌아미드; |
| N-[1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-일]-N2, N2-디에틸글리신아미드; |
| 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-N-메틸아제티딘-3-아민; |
| 1-[1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-일]-N, N-디메틸피로리딘-3-아민; |
| 2-{[1-({3,4-디플루오르-2-[(2-플루오르-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-일]아미노}에탄올; |
| N-[1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티 |

| |
|---|
| 딘-3-일]프로판-1,3-디아민; |
| 3-[(디메틸아미노)메틸]-1-({4-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]-3-티닐}카르보닐)아제티딘-3-올; |
| 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-N-메틸-N-(2-피리딘-2-일에틸)아제티딘-3-아민; |
| N-[1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-일]-N2-메틸글리신아미드; |
| 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-N-에틸아제티딘-3-아민; |
| 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-N-(2-메틸프로필)아제티딘-3-아민; |
| N-(시클로프로필메틸)-1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-아민; |
| N-(시클로헥실메틸)-1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-아민; |
| N-(시클로펜틸메틸)-1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-아민; |
| 3-(아제티딘-1-일메틸)-1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-올; |
| 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아니노]페닐}카르보닐)-N-[(2,3-디히드록시프로필)옥시]아제티딘-3-카복사미드; |
| 2-({[1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-2-일]메틸}아미노)에탄올; |
| N-{[1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-2-일]메틸}에탄-1,2-디아민; |
| N-[1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-일]글리신아미드; |
| 6-({3-[(디메틸아미노)메틸]아제티딘-1-일}카르보닐)-2,3-디플루오로-N-(2-플루오로-4-아이오도페닐)아닐린; |
| 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-{[(1-메틸에틸)아미노]메틸}아제티딘-3-올; |
| 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-N-(3,4-디히드록시부틸)아제티딘-3-카복사미드; |
| 1-({3,4-디플루오르-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-N-(2,3-디히도록시프로필)아제티딘-3-카복사미드; |
| 1-({2,4-디플루오로-6-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-아민; |
| 1-({4,5-플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-아민; |

| |
|---|
| 1-({3,4-플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-히드록시아제티딘-3-카복사미드; |
| 6-{[3-(아미노메틸)-3-(메틸옥시)아제티딘-1-일]카르보닐}-2,3-디플루오로-N-(2-플루오로-4-아이오도페닐)아닐린; |
| N-{[1-({3,4-플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-히드록시아제티딘-3-일]메틸}아세타미드; |
| 2,3-디플루오로-N-(2-프루오로-4-아이오도페닐)-6-[(3-{[(1-메틸에틸)아미노]메틸}아제티딘-1-일)카르보닐]아닐린; |
| 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-[(에틸아미노)메틸]아제티딘-3-올; |
| 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-{2-[(1-메틸에틸)아미노]에틸}아제티딘-3-올; |
| 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-(2-히드록시-1,1-디메틸에틸)아제티딘-3-올; |
| 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-{1,1-디메틸-2-[(1-메틸에틸)아미노]에틸}아제티딘-3-올; |
| 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-{[(1-메틸에틸)아미노]메틸}아제티딘-3-아민; |
| 3-[(시크로프로필아미노)메틸]-1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-올; |
| 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-{[(2,2,2-트리플루오로에틸)아미노]메틸}아제티딘-3-올; |
| 1-({3,4-플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-(1H-이미다졸-1-일메틸)아제티딘-3-올; |
| 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-{[(1,1-디메틸에틸)아미노]메틸}아제티딘-3-올; |
| 3-[(시크로펜틸아미노)메틸]-1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-올; |
| 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-히드록시-N-프로프-2-N-1-일아제티딘-3-카복사미드; |
| 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-N-(2,3-디히드록시프로필)-3-히드록시아제티딘-3-카복사미드; |
| 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일메틸)아제티딘-3-올; |
| 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-{[(2,2-디메틸프로필)아미노]메틸}아제티딘-3-올; |
| 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-[(프로필아미노)메틸]아제티딘-3-올; |
| 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-{[(2-메 |

| |
|---|
| 틸프로필)아미노]메틸}아제티딘-3-올; |
| 3{[(시크로프로필메틸)아미노]메틸}-1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-올; |
| 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-프루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-{[(페닐메틸)아미노]메틸}아제티딘-3-올; |
| 3-{[(시크로헥실메틸)아미노]메틸}-1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-올; |
| 3-[(부틸아미노)메틸]-1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-올; |
| 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-({[(1-에틸피로리딘-2-일)메틸]아미노}메틸)아제티딘-3-올; |
| 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-{[(2-히드록시에틸)아미노]메틸}아제티딘-3-올; |
| 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-({[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}메틸)아제티딘-3-올; |
| 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-{[(2-히드록시-1,1-디메틸에틸)아미노]메틸}아제티딘-3-올; |
| 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-({[2-(4-메틸페닐)에틸]아미노}메틸)아제티딘-3-올; |
| 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-[(프로프-2-N-1-일아미노)메틸]아제티딘-3-올; |
| 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-({[2-(1-메틸피로리딘-2-일)에틸]아미노}메틸)아제티딘-3-올; |
| 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-[(2,3-디히드로-1H-인덴-2-일아미노)메틸]아제티딘-3-올; |
| 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-{[(테트라히드로푸란-2-일메틸)아미노]메틸}아제티딘-3-올; |
| 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-({[2-(테트라히드로-2H-피란-4-일)에틸]아미노}메틸)아제티딘-3-올; |
| 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-({[(1S,2S)-2-히드록시시크로펜틸]아미노}메틸)아제티딘-3-올; |
| 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-{[(1,1-디메틸프로프-2-일-1-일)아미노]메틸}아제티딘-3-올; |
| 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-{[(3-피로리딘-1-일프로필)아미노]메틸}아제티딘-3-올; |
| 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-{[(1,2-디메틸프로필)아미노]메틸}아제티딘-3-올; |
| 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-({[2-(1H-이미다졸-4-일)에틸]아미노}메틸)아제티딘-3-올; |

| |
|---|
| 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-({[1-메틸-2-(메틸옥시)에틸]아미노}메틸)아제티딘-3-올; |
| 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-({[3-(에틸옥시)프로필]아미노}메틸)아제티딘-3-올; |
| 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-{[(1-에틸프로필)아미노]메틸}아제티딘-3-올; |
| 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-{[(3,3-디메틸부틸)아미노]메틸}아제티딘-3-올; |
| 에틸 4-({[1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-히드록시아제티딘-3-일]메틸}아미노)피페리딘-1-카복실레이트; |
| 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-{[(3-메틸부틸)아미노]메틸}아제티딘-3-올; |
| 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-({[2-(에틸옥시)에틸]아미노}메틸)아제티딘-3-올; |
| 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-({[3-(디메틸아미노)프로필]아미노}메틸)아제티딘-3-올; |
| 3-[(시크로부틸아미노)메틸]-1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-올; |
| 3-({[3-(디에틸아미노)프로필]아미노}메틸)-1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-올; |
| 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-({[3-(1H-이미다졸-1-일)프로필]아미노}메틸)아제티딘-3-올; |
| 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐I}카르보닐)-3-({[2-(메틸치오)에틸]아미노}메틸)아제티딘-3-올; |
| 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-({[1-(페닐메틸)피페리딘-4-일]아미노}메틸)아제티딘-3-올; |
| 3-({[2,2-비스(메틸옥시)에틸]아미노}메틸)-1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-올; |
| 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-{[(1,1,3,3-테트라메틸부틸)아미노]메틸}아제티딘-3-올; |
| 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-{[(1,1-디메틸프로필)아미노]메틸}아제티딘-3-올; |
| 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-[(2,3-디히드로-1H-인덴-1-일아미노)메틸]아제티딘-3-올; |
| 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-[({2-[(페닐메틸)옥시]시크로펜틸}아미노)메틸]아제티딘-3-올; |
| 3-{[(3-아미노-2-히드로옥시프로필)아미노]메틸}-1-({3,4-디플오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-올; |
| 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-({[2-히 |

| |
|---|
| 드록시-1-(페닐메틸)에틸]아미노}메틸)아제티딘-3-올; |
| 3-[(시크로옥틸아미노)메틸]-1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-올; |
| 3-{[(1-시크로헥실에틸)아미노]메틸}-1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-올; |
| 3-[(시크로헵프틸아미노)메틸]-1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-올; |
| 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-{[(2-피리딘-3-일에틸)아미노]메틸}아제티딘-3-올; |
| 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-({[3-(메틸치오)프로필]아미노}메틸)아제티딘-3-올; |
| N-시크로헥실-$N^2$-{[1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-히드록시아제티딘-3-일]메틸}-2-메틸알라닌아미드; |
| 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-{[(테트라히드로-2H-피란-4-일메틸)아미노]메틸}아제티딘-3-올; |
| 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-{[(3-히드록시프로필)아미노]메틸}아제티딘-3-올; |
| 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-{[(2-피리딘-4-일에틸)아미노]메틸}아제티딘-3-올; |
| 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-({[1-(페닐메틸)피로리딘-3-일]아미노}메틸)아제티딘-3-올; |
| 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-({[2-(2-티닐)에틸]아미노}메틸)아제티딘-3-올; |
| 3-[({2-[비스(1-메틸에틸)아미노]에틸}아미노)메틸]-1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-올; |
| 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-({[2-(페닐옥시)에틸]아미노}메틸)아제티딘-3-올; |
| 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-[(페닐아미노)메틸]아제티딘-3-올; |
| 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-{[(2-히드록시프로필)아미노]메틸}아제티딘-3-올; |
| 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-[({2-[(1-메틸에틸)옥시]에틸}아미노)메틸]아제티딘-3-올; |
| 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-{[(1-에틸피페리딘-3-일)아미노]메틸}아제티딘-3-올; |
| 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-({[2-(메틸옥시)에틸]아미노}메틸)아제티딘-3-올; |
| 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-(1-니트로프로필)아제티딘-3-올; |

| |
|---|
| 3-(1-아미노에틸)-1-({3,4-디프루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐I}카르보닐)아제티딘-3-올; |
| 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-({[(1-메틸피페리딘-4-일)메틸]아미노}메틸)아제티딘-3-올; |
| 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-({[4-(디메틸아미노)부틸]아미노}메틸)아제티딘-3-올; |
| 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-{[(2-푸란-2-일에틸)아미노]메틸}아제티딘-3-올; |
| 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-{1-[(1,1-디메틸에틸)아미노]에틸}아제티딘-3-올; |
| 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-{[(2-에틸부틸)아미노]메틸}아제티딘-3-올; |
| 1-{[1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-히드록시아제티딘-3-일]메틸}피로리딘-3-올; |
| 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-({(2S)-2-[(메틸옥시)메틸]피로리딘-1-일}메틸)아제티딘-3-올; |
| 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아민노]페닐}카르보닐)-3-{[(2-히드록시페닐)아미노]메틸}아제티딘-3-올; |
| 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-{[(4-히드록시페닐)아미노]메틸}아제티딘-3-올; |
| 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-{[(3-히드록시페닐)아미노]메틸}아제티딘-3-올; |
| 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-[(페닐옥시)메틸]아제티딘-3-올; |
| 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-{[(1알,3알,5알,7알)-트리시크로[3.3.1.1$^{3,7}$]데크-2-일아미노]메틸}아제티딘-3-올; |
| 3-({[1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-히드록시아제티딘-3-일]메틸}아미노)프로판-1,2-디올; |
| N-{[1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-히드록시아제티딘-3-일]메틸}-엘-알라닌; |
| 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-[(페닐치오)메틸]아제티딘-3-올; |
| N-{[1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-히드록시아제티딘-3-일]메틸}-디-알라닌; |
| 메틸 N-{[1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-히드록시아제티딘-3-일]메틸}알라니네트; |
| 3-[({[1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-히드록시아제티딘-3-일]메틸}아미노)옥시]프로판-1,2-디올; |
| 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-({[(5- |

| |
|---|
| 메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)메틸]아미노}메틸)아제티딘-3-올; |
| 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-{[(1-메틸부틸)아미노]메틸}아제티딘-3-올; |
| 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-{[(1-메틸프로필)아미노]메틸}아제티딘-3-올; |
| 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-{[(2-메틸부틸)아미노]메틸}아제티딘-3-올; |
| 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-[(펜틸아미노)메틸]아제티딘-3-올; |
| 3-[(1S)-1-아미노에틸]-1-({8-플루오로-7-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]이미다졸[1,2-알파]피리딘-6-일}카르보닐)아제티딘-3-올; |
| 1-({8-플루오로-7-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]이미다조[1,2-알파]피리딘-6-일}카르보닐)-3-[(1S)-1-(메틸아미노)에틸]아제티딘-3-올; |
| 3-[(시크로헥실아미노)메틸]-1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-올; |
| 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-[1-(에틸아미노)에틸]아제티딘-3-올; |
| 3-[(아제판-3-일아미노)메틸]-1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-올; |
| 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-({[2-(디메틸아미노)-1-메틸에틸]아미노}메틸)아제티딘-3-올; |
| N-시크로프로필-1-({[1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-히드록시아제티딘-3-일]메틸}아미노)시크로펜탄카복사미드; |
| 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-({[2-(2,3-디히드로-1H-인돌-3-일)에틸]아미노}메틸)아제티딘-3-올; |
| $N^2$-{[1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-히드록시아제티딘-3-일]메틸}-N-에틸-2-메틸알라닌아미드; |
| 1-({3,4-디플로오로-2-[(2-플로오로-4-아이오도페닐)아미노]펜틸}카르보닐)-3-[(2-메틸히드라지노)메틸]아제티딘-3-올; |
| 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-[(히드록시아미노)메틸]아제티딘-3-올; |
| 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-{[(메틸옥시)아미노]메틸}아제티딘-3-올; |
| 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-{[(에틸옥시)아미노]메틸}아제티딘-3-올; |
| 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-[1-(에틸아미노)프로필]아제티딘-3-올; |
| 3-[(아제티딘-3-일아미노)메틸]-1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-올; |

| |
|---|
| 1-({3,4-디플로오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-[(1,3-티아졸-2-일아미노)메틸]아제티딘-3-올; |
| 3-(1H-벤지미다졸-2-일)-1-({8-플루오로-7-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]이미다조[1,2-알파]피리딘-6-일}카르보닐)아제티딘-3-올; |
| 3-(1에니치-벤지미다졸-2-일)-1-({7-[(4-브로모-2-플루오로페닐)아미노]-8-플루오로이미다조[1,2-알파]피리딘-6-일}카르보닐)아제티딘-3-올; |
| 1,1-디메칠에틸 [3-({[1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-히드록시아제티딘-3-일]메틸}아미노)프로필]카바메이트; |
| 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-{[(피로리딘-2-일메틸)아미노]메틸}아제티딘-3-올; |
| 1,1-디메틸에틸 4-[({[1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-히드록시아제티딘-3-일]메틸}아미노)메틸]피페리딘-1-카복실레이트; |
| 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-({[(2-히드록시페닐)메틸]아미노}메틸)아제티딘-3-올; |
| 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-({[(3-히드록시페닐)메틸]아미노}메틸)아제티딘-3-올; |
| 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-({[(4-히드록시페닐)메칠]아미노}메칠)아제티딘-3-올; |
| 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-{[(4-히드록시부틸)아미노]메틸}아제티딘-3-올; |
| 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-{[(2-히드록시에틸)옥시]메틸}아제티딘-3-올; |
| 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-({[(1S,2S)-2-히드록시시크로헥실]아미노}메틸)아제티딘-3-올; |
| 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-{[(1,1-디메틸-2-피로리딘-1-일에틸)아미노]메틸}아제티딘-3-올; |
| 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-({[(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)메틸]아미노}메틸)아제티딘-3-올; |
| 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-({[(1-메틸-1H-이미다졸-5-일)메틸]아미노}메틸)아제티딘-3-올; |
| 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-({[(2SS)-2-(메틸옥시)시크로펜틸]아미노}메틸)아제티딘-3-올; |
| 3-{[1,1'-비(시크로헥실)-2-일아미노]메틸}-1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-올; |
| 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-({[3-(메틸옥시)페닐]아미노}메틸)아제티딘-3-올; |
| 1-({[1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-히드록시아제티딘-3-일]메틸}아미노)시크로펜탄카복실 액시드; |
| 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-{[(4-플 |

| |
|---|
| 루오로페닐)아미노]메틸}아제티딘-3-올; |
| 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-[(1,3,5-트리아진-2-일아미노)메틸]아제티딘-3-올; |
| 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-{[(트란스-4-히드록시시크로헥실)아미노]메틸}아제티딘-3-올; |
| 3-[(시크로펜트-3-N-1-일아미노)메틸]-1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-올; |
| N-[4-({[1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-히드록시아제티딘-3-일]메틸}아미노)페닐]아세타미드; |
| N-[3-({[1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-히드록시아제티딘-3-일]메틸}아미노)페닐]아세타미드; |
| 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-(1-메틸피로리딘-2-일)아제티딘-3-올; |
| 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-[(1H-1,2,4-트리아졸-3-일아미노)메틸]아제티딘-3-올; |
| 3-[1-(디에틸아미노)프로필]-1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-올; |
| 3-({[1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-히드록시아제티딘-3-일]메틸}아미노)-5-(히드록시메틸)시크로펜탄-1,2-디올; |
| 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-피페리딘-2-일아제티딘-3-올; |
| 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-{[(3-플루오로페닐)아미노]메틸}아제티딘-3-올; |
| 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-(1-메틸피페리딘-2-일)아제티딘-3-올; |
| 1-{[1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-히드록시아제티딘-3-일]메틸}구아니딘; |
| 1-{[1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-히드록시아제티딘-3-일]메틸}-3-니트로구아니딘; |
| N-{1-[1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-히드록시아제티딘-3-일]에틸}아세타미드; |
| (2알)-N-{1-[1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-히드록시아제티딘-3-일]에틸}-3,3,3-트리플루오로-2-(메틸옥시)-2-페닐프로판아미드; |
| 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-{[(피페리딘-4-일메틸)아미노]메틸}아제티딘-3-올; |
| 3-{[(3-아미노프로필)아미노]메틸}-1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-올; |
| 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보 |

| |
|---|
| 닐)-3-[({[2-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]메틸}아미노)메틸]아제티딘-3-올; |
| 3-{[(1,1-디메틸에틸)아미노]메틸}-1-({4-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]-3-티닐}카르보닐)아제티딘-3-올; |
| 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-{[(2-히드록시시크로헥실)아미노]메틸}아제티딘-3-올; |
| 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-{[(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)아미노]메틸}아제티딘-3-올; |
| 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-{[(3,3,3-트리플루오로프로필)아미노]메틸}아제티딘-3-올; |
| N-[3-({[1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-히드록실아제티딘-3-일]메틸}아미노)페닐]메탄슬폰아미드; |
| N-{[1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-히드록시아제티딘-3-일]메틸}메탄슬폰아미드; |
| 3-({[1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-히드록시아제티딘-3-일]메틸}아미노)-1H-피라졸-5-올; |
| (1알,2S)-4-({[1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-히드록시아제티딘-3-일]메틸}아미노)시크로펜탄-1,2-디올; |
| 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-({[1히드록시메틸)시크로헥실]아미노}메틸)아제티딘-3-올; |
| 3-{[(3-클로로페닐)아미노]메틸}-1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-올; |
| 3-{[(4-클로로페닐)아미노]메틸}-1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-올; |
| 3-[(5-아미노-3-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-올; |
| 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-{[(5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노]메틸}아제티딘-3-올; |
| 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-(1-에틸피로리딘-2-일)아제티딘-3-올; |
| (2알)-N-{(1S)-1-[1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-히드록시아제티딘-3-일]에틸}-3,3,3-트리플루오로-2-(메틸옥시)-2-페닐프로판아미드; |
| 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-({[4-(메틸옥시)페닐]아미노}메틸)아제티딘-3-올; |
| 3-(1-아미노-2-메틸프로필)-1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐I)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-올; |
| 3-{[(4-아미노페닐)아미노]메틸}-1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-올; |
| 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-{[(2-히 |

| |
|---|
| 드록시-2-메틸시크로펜틸)아미노]메틸}아제티딘-3-올; |
| 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-{1-[(4-히드록시시크로헥실)아미노]에틸}아제티딘-3-올; |
| 메틸 (2엑스아이)-2-데옥시-2-({[1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-히드록시아제티딘-3-일]메틸}아미노)-베타-디-아라비노-헥소피라노시드; |
| 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-피리딘-2-일아제티딘-3-올; |
| 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-({[1-(히드록시메틸)시크로펜틸]아미노}메틸)아제티딘-3-올; |
| 1-시아노-3-{[1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-히드록시아제티딘-3-일]메틸}구아니딘; |
| 6-({3-[(에틸아미노)메틸]-3-플루오로아제티딘-1-일}카르보닐)-2,3-디플루오로-N-(2-플루오로-4-아이오도페닐)아닐린; |
| 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-(1-니트로에틸)아제티딘-3-올; |
| 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-{[(3-플루오로-4-히드록시페닐)아미노]메틸}아제티딘-3-올; |
| 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-{[(2-플루오로-4-히드록시페닐)아미노]메틸}아제티딘-3-올; |
| 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-[1-(메틸아미노)에틸]아제티딘-3-올; |
| 3-(1-아미노에틸)-1-({8-클로로-7-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]이미다조[1,2-에이]피리딘-6-일}카르보닐)아제티딘--올; |
| 1-({8-플루오로-7-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]이미다졸[1,2-알파]피리딘-6-일}카르보닐)-3-[(2S)-피페리딘-2-일]아제티딘-3-올; |
| 1-({8-플루오로-7-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]이미다졸[1,2-알파]피리딘-6-일}카르보닐)-3-{(1S)-1-[(2-히드록시-2-메턱시크로펜틸)아미노]에틸}아제티딘-3-올; |
| 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-(1H-이미다졸-2-일)아제티딘-3-올; |
| 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-(1H-피롤-2-일)아제티딘-3-올; |
| N-{[1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-히드록시아제티딘-3-일]메틸}벤젠카복시미드아미드; |
| 3-({[(이)-1-아미노-2-니트로에테닐]아미노}메틸)-1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-올; |
| 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-(1-메틸-1-니트로에틸)아제티딘-3-올; |
| 3-(1-아미노-1-메틸에틸)-1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미 |

| |
|---|
| 노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-올; |
| 3-[(1H-벤지미다졸-2-일아미노)메틸]-1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-올; |
| 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-[(1H-이미다졸-2-일아미노)메틸]아제티딘-3-올; |
| 메틸 {1-[1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-히드록시아제티딘-3-일]에틸}카바메이트; |
| 3-(1H-벤지미다졸-2-일)-1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-올; |
| 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-[1-(디메틸아미노)에틸]아제티딘-3-올; |
| 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-[(피리미딘-2-일아미노)메틸]아제티딘-3-올; |
| 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-[(피리딘-2-일아미노)메탄]아제티딘-3-올; |
| 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-(1-메틸-1H-이미다졸-2-일)아제티딘-3-올; |
| 3-(1-아미노부틸)-1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-올; |
| 1-({2-플루오로-3-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]피리딘-4-일}카르보닐)-3-[(2S)-피로리딘-2-일]아제티딘-3-올; |
| 1-({8-플루오로-7-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]-4-메틸신놀린-6-일}카르보닐)-3-[(2S)-피페리딘-2-일]아제티딘-3-올; |
| 3-[아미노(페닐)메틸]-1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-올; |
| 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-(5-메틸-1H-이미다졸-2-일)아제티딘-3-올; |
| 1,1-디메틸에틸 (2S)-2-[1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-히드록시아제티딘-3-일]피페리딘-1-카복실레이트; |
| 1-({2-[(4-브로모-2-클로로페닐)아미노]-3,4-디플루오로페닐}카르보닐)-3-피페리딘-2-일아제티딘-3-올; |
| 3-(1-아미노-3-히드록시프로필)-1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-올; |
| 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-(1H-이미다졸-2-일메틸)아제티딘-3-올; |
| 3-(1-아미노시크로펜틸)-1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-올; |
| 3-(2-아미노시크로헥실)-1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-올; |

| |
|---|
| 3-(2-아미노시크로펜틸)-1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-아제티딘-3-올; |
| 1-({4-플루오로-5-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]-1-메틸-1H-벤지미다졸-6-일}카르보닐)-3-피페리딘-2-일아제티딘-3-올; |
| 1-({5-[(4-브로모-2-클로로페닐)아미노]-4-플루오로-1-메틸-1H-벤지미다졸-6-일}카르보닐)-3-[(2S)-피페리딘-2-일]아제티딘-3-올; |
| 1-({8-클로로-7-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]이미다조[1,2-에이]피리딘-6-일}카르보닐)-3-피페리딘-2-일아제티딘-3-올; |
| 1-({2-[(4-브로모-2-플루오로페닐)아미노]-3,4-디플루오로페닐}카르보닐)-3-피페리딘-2-일아제티딘-3-올; |
| 1-({7-[(4-브로모-2-플루오로페닐)아미노]-8-플루오로이미다조[1,2-알파]피리딘-6-일}카르보닐)-3-[(2S)-피페리딘-2-일]아제티딘-3-올; |
| 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-(3-메틸-1-니트로부틸)아제티딘-3-올; |
| 3-(2-아미노피리미딘-4-일)-1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-올; |
| 1-({7-[(4-브로모-2-클로로페닐)아미노]-8-클로로이미다조[1,2-에이]피리딘-6-일}카르보닐)-3-피페리딘-2-일아제티딘-3-올; |
| 1-({8-클로로-7-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]이미다조[1,2-에이]피리딘-6-일}카르보닐)-3-[(2S)-피페리딘-2-일]아제티딘-3-올; |
| 1-({7-[(4-브로모-2-클로로페닐)아미노]-8-클로로이미다조[1,2-에이]피리딘-6-일}카르보닐)-3-[(2S)-피페리딘-2-일]아제티딘-3-올; |
| 1--({4-플루오로-5-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]-1-메틸-1H-벤지미다졸-6-일}카르보닐)-3-[(2S)-피페리딘-2-일]아제티딘-3-올; |
| 3-[(1S)-1-아미노에틸]-1-({5-[(4-브로모-2-클로로페닐)아미노]-4-플루오로-1-메틸-1H-벤지미다졸-6-일}카르보닐)아제티딘-3-올; |
| 1-({5-[(4-브로모-2-클로로페닐)아미노]-4-플루오로-1-메틸-1H-벤지미다졸-6-일}카르보닐)-3-[(1S)-1-(메틸아미노)에틸]아제티딘-3-올; |
| 4-[(4-브로모-2-플루오로페닐)아미노]-3-플루오로-5-({3-히드록시-3-[(2S)-피페리딘-2-일]아제티딘-1-일}카르보닐)피리딘-2(1H)-온; |
| 4-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]-5-({3-히드록시-3-[(2S)-피페리딘-2-일]아제티딘-1-일}카르보닐)-1-메틸피리딘-2(1H)-온; |
| 4-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]-5-({3-히드록시-3-[(2S)-피페리딘-2-일]아제티딘-1-일}카르보닐)-1-메틸피리딘-2(1H)-온; |
| 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-[(1S,2S)-2-히드록시시크로헥실]아제티딘-3-올; |
| 4-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]-5-({3-히드록시-3-[(1S)-1-(메틸아미노)프로필]아제티딘-1-일}카르보닐)-1-메틸피리딘-2(1H)-온; |
| 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-[(1S,2 |

| |
|---|
| 알)-2-히드록시시크로헥실]아제티딘-3-올; |
| 5-({3-[(1S)-1-(디메틸아미노)에틸]-3-히드록시아제티딘-1-일}카르보닐)-4-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]-1-메틸피리딘-2(1H)-온; |
| 4-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]-5-({3-히드록시-3-[(메틸아미노)메틸]아제티딘-1-일}카르보닐)-1-메틸피리딘-2(1에니치)-온; |
| 5-{[3-(1H-벤지미다졸-2-일)-3-히드록시아제티딘-1-일]카르보닐}-4-[(4-브로모-2-플루오로페닐)아미노]-1-메틸피리딘-2(1H)-온; |
| 4-[(4-브로모-2-플루오로페닐)아미노]-5-{[3-히드록시-3-(1-메틸-1H-벤지미다졸-2-일)아제티딘-1-일]카르보닐}-1-메틸피리딘-2(1H)-온; |
| 4-[(4-브로모-2-플루오로페닐)아미노]-5-({3-히드록시-3-[(2S)-피로리딘-2-일]아제티딘-1-일}카르보닐)-1-메틸피리딘-2(1H)-온; |
| 1-({3-플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-[(2S)-피페리딘-2-일]아제티딘-3-올; |
| 1-({4-플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-[(2S)-피페리딘-2-일]아제티딘-3-올; |
| 1-({6-[(4-브로모-2-클로로페닐)아미노]-7-플루오로-3-메틸-1,2-벤지스옥사졸-5-일}카르보닐)-3-[(2S)-피페리딘-2-일]아제티딘-3-올; |
| 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-(6-메틸피페리딘-2-일)아제티딘-3-올; |
| 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-피페라진-2-일아제티딘-3-올; |
| 5-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]-6-({3-히드록시-3-[(2S)-피페리딘-2-일]아제티딘-1-일}카르보닐)-2-메틸피리다진-3(2H)-온; |
| 5-[(4-브로모-2-플루오로페닐)아미노]-6-({3-히드록시-3-[(2S)-피페리딘-2-일]아제티딘-1-일}카르보닐)-2-메틸피리다진-3(2H)-온; |
| 5-[(4-브로모-2-클로로페닐)아미노]-4-플루오로-6-({3-히드록시-3-[(2S)-피로리딘-2-일]아제티딘-1-일}카르보닐)-2-메틸피리다진-3(2H)-온; |
| 5-[(4-브로모-2-클로로페닐)아미노]-4-플루오로-6-({3-히드록시-3-[(2알)-피로리딘-2-일]아제티딘-1-일}카르보닐)-2-메틸피리다진-3(2H)-온; |
| 6-({3-[(1S)-1-아미노에틸]-3-히드록시아제티딘-1-일}카르보닐)-5-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]-2-메틸피리다진-3(2H)-온; |
| 6-({3-[(1S)-1-아미노에틸]-3-히드록시아제티딘-1-일}카르보닐)-5-[(4-브로모-2-클로로페닐)아미노]-2-메틸피리다진-3(2H)-온; |
| 5-[(4-브로모-2-클로로페닐)아미노]-6-{[3-((1S)-1-{[(3알,4S)-3,4-디히드록시시크로펜틸]아미노}에틸)-3-히드록시아제티딘-1-일]카르보닐}-2-메틸피리다진-3(2H)-온; |
| 5-[(4-브로모-2-플루오로페닐)아미노]-6-[(3-히드록시-3-{(1S)-1-[(2-히드록시-2-메틸시크로펜틸)아미노]프로필}아제티딘-1-일)카르보닐]-2-메틸피리다진-3(2H)-온; |
| 6-({3-[(1S)-1-아미노프로필]-3-히드록시아제티딘-1-일}카르보닐)-5-[(4-브로모-2-플루오로페닐)아미노]-2-메틸피리다진-3(2H)-온; |

| |
|---|
| 6-{[3-(1H-벤지미다졸-2-일)-3-히드록시아제티딘-1-일]카르보닐}-5-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]-2-메틸피리다진-3(2H)-온; |
| 5-[(2-프루오로-4-아이오도페닐)아미노]-6-{[3-히드록시-3-(1-메틸-1H-벤지미다졸-2-일)아제티딘-1-일]카르보닐}-2-메틸피리다진-3(2H)-온; |
| 1-({2-플루오로-3-[(2-플루올-4-아이오도페닐)아미노]피리딘-4-일}카르보닐)-3-[(2S)-피페리딘-2-일]아제티딘-3-올; |
| 1-({3-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]피리딘-4-일}카르보닐)-3-[(2S)-피페리딘-2-일]아제티딘-3-올; |
| 1-({3-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]-1-옥시도피리딘-4-일}카르보닐)-3-[(2S)-피페리딘-2-일]아제티딘-3-올; |
| 1-({2-플루오로-3-[(2-플루오로-4-브로모페닐)아미노]피리딘-4-일}카르보닐)-3-[(2S)-피페리딘-2-일]아제티딘-3-올; |
| 3-[(1S)-1-아미노프로필]-1-({3-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]피리딘-4-일}카르보닐)아제티딘-3-올; |
| 1-({3-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]피리딘-4-일}카르보닐)-3-[(1S)-1-(메틸아미노)프로필]아제티딘-3-올; |
| (1알,2S)-4-({(1S)-1-[1-({2-플루오로-3-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]피리딘-4-일}카르보닐)-3-히드록시아제티딘-3-일]프로필}아미노)시크로펜탄-1,2-디올; |
| 1-({7-[(4-브로모-2-클로로페닐)아미노]-8-플루오로-4-메틸신노린-6-일}카르보닐)-3-[(2S)-피페리딘-2-일]아제티딘-3-올; |
| 1-({7-[(4-브로모-2-플루오로페닐)아미노]-8-플루오로-4-메틸신노린-6-일}카르보닐)-3-[(2S)-피페리딘-2-일]아제티딘-3-올; |
| 3-[(1S)-1-아미노에틸]-1-({7-[(4-브로모-2-플루오로페닐)아미노]신노린-6-일}카르보닐)아제티딘-3-올; |
| 1-({7-[(4-브로모-2-플루오로페닐)아미노]신노린-6-일}카르보닐)-3-{(1S)-1-[(2-히드록시-2-메틸시크로펜틸)아미노]에틸}아제티딘-3-올; |
| 1-({7-[(4-브로모-2-플루오로페닐)아미노]신노린-6-일}카르보닐)-3-[(1S)-1-(디메틸아미노)에틸]아제티딘-3-올; |
| 3-[(1S)-1-아미노에틸]-1-({5-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]-1H-1,2,3-벤조트리아졸-6-일}카르보닐)아제티딘-3-올; |
| 3-[(1S)-1-(디메틸아미노)에틸]-1-({5-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]-1-메틸-1H-1,2,3-벤조트리아졸-6-일}카르보닐)아제티딘-3-올; |
| 1-({5-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]-1H-1,2,3-벤조트리아졸-6-일}카르보닐)-3-[(2S)-피페리딘-2-일]아제티딘-3-올; |
| 1-({5-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]-1-메틸-1H-1,2,3-벤조트리아졸-6-일}카르보닐)-3-[(2S)-피페리딘-2-일]아제티딘-3-올; |
| 1-({5-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]-1H-1,2,3-벤조트리아졸-6-일}카르보닐)-3-{(1S)-1-[(2-히드록시-2-메틸시크로펜틸)아미노]에틸}아제티딘-3-올; |
| 3-[(1S)-1-아미노에틸]-1-({4-플루오로-5-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]-1H-1,2,3-벤조트리아졸-6-일}카르보닐)아제티딘-3-올; |
| 1-({4-플루오로-5-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]-1H-1,2,3-벤조트리아졸-6-일}카르보닐)-3-[(2S)-피페리딘-2-일]아제티딘-3-올; |
| 5-({3-[(1S)-1-아미노에틸]-3-히드록시아제티딘-1-일}카르보닐)-6-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]피리미딘-2(1H)-온; |
| 6-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]-5-({3-히드록시-3-[(2S)-피페리딘-2-일]아제티딘-1-일}카르보닐)피리미딘-2(1H)-온; |
| 4-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]-5-({3-히드록시-3-[(2S)-피페리딘-2-일]아제티딘-1-일}카르보닐)피리미딘-2(1H)-온; 그리고 |
| 5-({3-[(1S)-1-아미노에틸]-3-히드록시아제티딘-1-일}카르보닐)-4-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]피리미딘-2(1H)-온. |

**청구항 38**

제1항에 따른 화합물, 또는 그의 단일 입체이성질체이거나 입체이성질체들의 혼합물, 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 약학적으로 허용 가능한 담체, 첨가제, 또는 희석제를 포함하는 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

**청구항 39**

제1항에 따른 화합물, 또는 그의 단일 입체이성질체이거나 입체이성질체들의 혼합물, 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 선택적으로 약학적으로 허용 가능한 담체, 첨가제, 또는 희석제를 치료에 효과적인 양으로 환자에게 투여하는 것을 포함하는 MEK의 억제 방법.

**청구항 40**

제1항에 따른 화합물 또는 그의 단일 입체이성질체이거나 입체이성질체들의 혼합물, 그의 약학적으로 허용 가능한 염을 환자에 투여하거나, 또는 제1항에 따른 화합물 또는 그의 단일 입체이성질체이거나 이들의 입체이성질체의 혼합물 및 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 약학적으로 허용 가능한 담체, 첨가제, 또는 희석제를 치료에 효과적인 양으로 포함하는 약학적 조성물을 환자에게 투여하는 것으로 이루어지는 질병, 장애 또는 증후군의 치료 방법.

**청구항 41**

제40항에 있어서, 상기 질환은 증식성 질환인 것을 특징으로 하는 질병, 장애 또는 증후군의 치료 방법.

**청구항 42**

제1항에 따른 화합물 또는 그의 단일 입체이성질체이거나 입체이성질체들의 혼합물, 그의 약학적으로 허용 가능한 염을 치료에 효과적인 양으로 환자에 투여하거나, 또는 제1항에 따른 화합물 또는 그의 단일 입체이성질체이거나 입체이성질체들의 혼합물, 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 약학적으로 허용 가능한 담체, 첨가제, 또는 희석제를 치료에 효과적인 양으로 포함하는 약학적 조성물을 환자에게 투여하는 것으로 이루어지는 암 치료 방법.

**청구항 43**

제42항에 있어서, 상기 암은 흑색종, 대장암, 직장암, 췌장암, 유방암, 비소세포폐암, 소세포폐암, 미분화 갑상선 유두암, 자궁내막암, 또는 난소암인 것을 특징으로 하는 암 치료 방법.

## *명 세 서*

[0001] 발명의 배경

[0002] **발명의 분야**

[0003] 본 발명은 포유동물에서 암과 같은 과다증식성 질환을 치료하는데 유용한 MEK 억제제에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 그러한 화합물들을 포유동물, 특히 인간의 과다증식성 질환의 치료에 사용되는 방법 및 그와 같은 화합물들을 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다.

[0004] **본 출원과의 관련출원**

[0005] 본 출원은 2005년 10월 7일에 출원된 미국 가출원 제60/694,372호 및 2006년 5월 23일에 출원된 미국 가출원 제60/736,120호에 대해 U.S.C. 119(e)에 의하여 우선권을 주장하고, 이들 우선권은 모두 본 출원 발명에 반영된다.

[0006] **배경 기술**

[0007] 암의 치료에 사용되는 약제의 특이성의 개선은 이러한 약제의 투여와 관련된 부작용을 줄일 수 있는 것을 인식할 수 있는 치료상의 이점 때문에 상당한 관심을 가진다. 전통적으로, 암의 치료에 놀랄만한 개선은 새로운 메커니즘을 통하여 활동하는 치료제의 인식과 관련된다.

[0008] 단백질 키나아제는 단백질의 인산화, 특히 단백질의 티로신, 세린 및 트레오닌 잔기에 있는 수산화기를 인산화로 촉진시키는 효소이다. 이러한 표면적으로 보기에 단순한 활성의 결과는; 세포 분화 및 증식을 동요시킨다;

즉, 실질적으로 한 방향 또는 다른 방향에서의 세포 생명의 모든 측면을 단백질 키나아제의 활동에 의존하게 한다. 게다가, 비정상인 키나아제의 활동은 마른버짐(psoriasis)과 같은 상대적으로 생명에 지장이 없는 범위부터 신경교종(globlastoma)(뇌암(brain cancer))과 같은 매우 치명적인 질병의 범위의 장애와 관련된다.

[0009] 단백질 키나아제는 수용체 타입(receptor type) 또는 비수용체 타입(non-receptor type)으로 분류된다. 수용체 타입 티로신 키나아제는 세포 밖, 막의 안팎 및 세포 안에 있는 반면에, 비수용체 타입 티로신 키나아제는 전적으로 세포 내에 있다. 그것들은 다량의 다양한 생물학적 활동을 하는 세포 안팎 수용체로 구성된다. 사실, 수용체 타입 티로신 키나아제는 약 20개의 하위그룹(subfamily)으로 분류된다. HER 하위그룹이라고 정의되는, 하나의 티로신 키나아제의 하위그룹은 EGFR(HER1), HER2, HER3 및 HER4로 구성된다. 지금까지 분류된 상기 하위그룹 수용체의 리간드는 상피 성장 인자, TGF-알파, 암피레귤린(amphiregulin), HB-EGF, 베타셀룰린(betacellulin) 및 헤레굴린(heregulin)을 포함한다. 이러한 수용체 타입 티로신 키나아제의 또 다른 하위그룹은 인슐린 하위그룹이며, 이 그룹은 INS-R, IGF-IR 및 IR-R을 포함한다. PDGF 하위그룹은 PDGF-알파 및 베타 수용체, CSFIR, c-키트 및 FLK-Ⅱ를 포함한다. 게다가, 키나아제 삽입 도메인 수용체(KDR), 태아 간 키나아제-1(FLK-1), 태아 간 키나아제-4(FLK-4) 및 fms-유사 티로신 키나아제-1(flt-1)을 포함하는 FLK 그룹도 있다. 상기 PDGF 및 FLK 그룹들은 두 그룹의 유사성 때문에 일반적으로 함께 고려된다. 수용체 타입 티로신 키나아제에 대한 더 자세한 논의는 Plowman 외., DN&P 7(6): 334-339,1994를 참고할 수 있고, 상기 자료는 본 출원 발명에 반영된다.

[0010] 비수용체 타입 티로신 키나아제는 또한 Src, Frk, Btk, Csk, Abl, Zap70, Fes/Fps, Fak, Jak, Ack 및 LIMK를 포함하는 다양한 하위그룹으로 이루어진다. 이러한 하위그룹 각각은 다양한 수용체로 더 세부적으로 구분된다. 예를 들어, 상기 Src 하위그룹은 가장 큰 하위그룹 중 하나이며 Src, Yes, Fyn, Lyn, Lck, Blk, Hck, Fgr 및 Yrk를 포함한다. 상기 Src 하위그룹 효소는 발암(oncogenesis)과 연결되어 있다. 비수용체 타입 티로신 키나아제에 대한 더 자세한 논의는 Bolen, Oncogene, 8:2025-2031(1993)을 참고할 수 있고, 상기 자료는 본 출원 발명에 반영된다.

[0011] 단백질 키나아제 및 그들의 리간드가 다양한 세포 활동에 중요한 역할을 담당한 이후에, 단백질 키나아제 효소 활성의 비조절은 암과 관련된 통제되지 않는 세포 성장과 같은 변형된 세포 특성을 이끌 수 있다. 종양학적인 징후에 더하여, 변형된 키나아제 신호는 다른 다양한 병리학적 질병과 관련된다. 이러한 질병은: 면역학적 장애(immunological disorder), 심장혈관 질병(cardiovascular disease), 염증을 일으키는 질병(inflammatory disease) 및 퇴행성 질병(degenerative disease)을 포함하나 제한되지 않는다. 따라서 수용체 및 비수용체 단백질 키나아제 모두 저분자 약(small molecule drug) 발견에 매력적인 대상이다.

[0012] 치료상의 사용을 위한 키나아제 변형의 특별히 매력적인 목표는 종양학적인 징후와 관련된다. 예를 들어, 암 치료를 위하여 단백질 키나아제 활성의 변형은 FDA의 승인을 받은 골수성 백혈병(CML)과 위장 기질적 암(gastrointestinal stroma cancer)의 치료를 위한 글리벡(Gleevec, 뉴저지주 동부 하노버에 위치한 Novartis Pharmaceutical Corporation이 생산하는 경구제)을 통해 증명된다. 글리벡은 선택된 Abl 키나아제 억제제이다.

[0013] 세포 분화 및 증식의 변형(특별히 억제), 종양(tumor) 성장 및 생존에 필요한 세포 프로세스(process)의 두 열쇠(Matter A. Drug Disc Technol 2001 6, 1005-1024)는, 저분자 약 개발의 매력적인 목표이다. 항암제(Anti-angiogenic therapy)는 고형 종양(solid tumor)과 허혈성 관상동맥 질환(ischemic coronary artery disease), 당뇨병성 망막증(diabetic retinopathy), 마른버짐(psoriasis) 및 류머티즘성 관절염(rheumatoid arthritis)을 포함하는 비조절 혈관성(dysregulated vascularization)과 관련된 다른 질병들의 치료에 잠재적으로 중요한 접근을 나타낸다. 그 밖에, 세포 항증식성 작용제(cell antiproliferative agent)는 종양 성장을 느리게 또는 멈추게 하는데 바람직하다.

[0014] 항암 및 항증식성 활동과 관련하여 저분자 변형의 특별히 매력적인 대상은 MEK이다. MEK1(MAPK/ERK Kinase)의 억제제는 비정상의 MRK/MAPK 전달 신호에 의존하는 종양의 성장을 조절하는 전도유망한 전략이다(Solit 외., 2006; Wellbrock 외., 2004). MEK-ERK 유전형질 신호단계(signal transduction cascade)는 성장인자, 사이토카인(cytokine) 및 호르몬과 대응하는 세포성장, 증식 및 아포토시스(apoptosis)를 조절하는 보전된 경로이다. 이 경로는 인간의 종양을 종종 상향 통제(upregulated)하거나 돌연변이를 일으키는 Ras의 하류부분에서 작동한다. MEK가 Ras 기능에 중요한 작용체(effecter)라는 사실이 증명되어 있다. 상기 ERK/MAPK 경로는 모든 종양의 30%를 상향 통제하며, K-Ras 및 B-Raf의 암 유발 돌연변이는 대표적으로 모든 암의 22% 및 18%와 관계된다(Allen 외., 2003; Bamford S, 2004; Davies 외., 2002; Malumbres and Barbacid, 2003). 악성 흑색종(malignant melanoma)의 66% (B-Raf), 췌장암(pancreatic cancer)의 60% (K-Ras) 및 4% (B-Raf), 대장 직장암(colorectal cancer)의 50%(특별히 대장(colon), K-Ras: 30%, B-Raf: 15%), 폐암(lung cancer)의 20% (K-Ras), 미분화 갑상

선 유두암(papillary and anaplastic thyroid cancer)의 27%(B-Raf) 및 난소암(endometrid ovarian cancer)의 10-20% (B-Raf)를 포함하는 인간의 암의 대부분은 잠복기(hobor activating)의 Ras 및 Raf 돌연변이이다. ERK 경로 억제제, 및 특히 MEK 키나아제 활동 억제제는 혈관내피세포 성장인자(vascular endothelial growth factor, VEGF) 발현의 하향 통제(downregulation)뿐만 아니라 세포-세포 접촉 및 운동력(motility)의 감소 때문에 항전이(anti-metastatic) 및 항암(anti-angiogenic) 효과에 귀착된다고 알려져 있다. 게다가, 우성 음성(dominant negative) MEK 또는 ERK의 발현은 생체 안에서 면역학(cell culture) 및 인간 종양 이종이식(xenograft)의 첫 단계 전이 증식(metastatic growth)에서 보여지듯이 돌연변이 Ras의 변형 능력을 감소시켰다. 따라서 MEK-ERK 신호 형질도입 경로(signal transduction pathway)는 치료상 개재(therapeutic intervention)의 대상에 적절한 경로이다.

[0015] 따라서 키나아제, 특별히 MEK의 신호 형질도입을 특히 억제, 통제 및/또는 조절하는 저분자 화합물을 규명하는 것(identification)은 암과 관련된 질병의 상태를 치료하고 예방하는 수단으로 바람직하고, 본 발명의 목적이다.

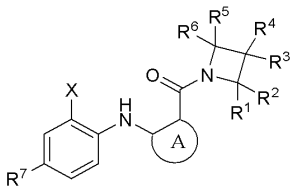
[0016] **발명의 요약**

[0017] 다음은 단지 본 발명의 특정한 관점들을 요약한 것이고 자연 상태를 한정하려는 의도는 아니다. 이러한 관점들 및 다른 관점들 및 구체예들은 아래에서 더욱 상세하게 기술한다. 본 명세서에 인용되는 모든 자료는 완전히 여기에 반영된다. 만일 본 명세서와 여기에 참고자료로 반영된 자료에 표현된 기재가 불일치할 경우에는 본 명세서에 표현된 기재에 따른다.

[0018] 본 발명은 키나아제, 특별히 MEK의 신호 형질도입을 억제, 통제 및/또는 조절하는 화합물에 관한 것이다. 본 발명의 화합물은 인간의 암과 같은 과다증식성 질환의 치료에 유용한 특정 아젠티딘-1-일(2-(2-플루오로페닐아미노)사이클릭)-메타논 유도체이다. 본 발명은 또한, 상기 화합물의 제조방법, 인간의 과다증식성 질환의 치료에 사용되는 방법 및 그와 같은 화합물을 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다.

[0019] 첫 번째 관점에서, 본 발명은 하기 화학식 1에 따른 화합물 또는 그것의 약학적으로 허용 가능한 염(salt) 또는 용매화합물(solvate)을 제공하며, 여기서 A, X, $R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$, $R^6$, 및 $R^7$은 그룹 A, 그룹 B, 그룹 C 또는 그룹 D에서 정의된다:

[0020] [화학식 1]



[0021]

[0022] 그룹 A:

[0023] A는 $R^{10}$, $R^{12}$, $R^{14}$ 및 $R^{16}$으로부터 선택된 1, 2, 3, 또는 4 그룹들로 선택적으로 치환된 아릴렌(arylene)이고, 여기서 $R^{10}$, $R^{12}$, $R^{14}$ 및 $R^{16}$은 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로, 할로알콕시, 하이드록시, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 할로알킬, $-NHS(O)_2R^8$, -CN, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^8R^{8'}$ 및 $-NR^8C(O)R^{8'}$;

[0024] X는 알킬, 할로, 할로알킬, 또는 할로알콕시;

[0025] $R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$ 및 $R^6$은 독립적으로 수소, 할로, 니트로, $-NR^8R^{8'}$, $-OR^8$, $-NHS(O)_2R^8$, -CN, $-S(O)_mR^8$, $-S(O)_2NR^8R^{8'}$, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^8R^{8'}$, $-NR^8C(O)OR^{8'}$, $-NR^8C(O)NR^{8'}R^{8''}$, $-NR^8C(O)OR^{8'}$, $-NR^8C(O)R^{8'}$, $-CH_2N(R^{25})(NR^{25a}R^{25b})$, $-CH_2NR^{25}C(=NH)(NR^{25a}R^{25b})$, $-CH_2NR^{25}C(=NH)(N(R^{25a})(NO_2))$, $-CH_2NR^{25}C(=NH)(N(R^{25a})(CN))$, $-CH_2NR^{25}C(=NH)(R^{25})$, $-CH_2NR^{25}C(NR^{25a}R^{25b})=CH(NO_2)$, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로아릴, 또는 헤테로

시클로알킬, 여기서 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로아릴, 및 헤테로시클로알킬은 할로, 알킬, 할로알킬, 니트로, 선택적으로 치환된 시클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로시클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 아릴알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, $-OR^{8}$, $-NR^{8}R^{8'}$, $-NR^{8}S(O)_2R^{9}$, -CN, $-S(O)_mR^{9}$, $-C(O)R^{8}$, $-C(O)OR^{8}$, $-C(O)NR^{8}R^{8'}$, $-NR^{8}C(O)NR^{8'}R^{8''}$, $-NR^{8}C(O)OR^{8'}$ 및 $-NR^{8}C(O)R^{8'}$로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7 그룹들로 독립 선택적으로 치환되고; 또는 같은 탄소에 함께 부착된 $R^{1}$ 및 $R^{2}$ 중 하나, 같은 탄소에 함께 부착된 $R^{3}$ 및 $R^{4}$ 중 하나, 그리고 같은 탄소에 부착된 $R^{5}$ 및 $R^{6}$ 중 하나는 C(O) 또는 C(=NOH)를 형성하고;

[0026] m은 0, 1, 또는 2;

[0027] $R^{7}$은 수소, 할로 또는 알킬;

[0028] $R^{8}$, $R^{8'}$ 및 $R^{8''}$는 수소, 하이드록시, 선택적으로 치환된 알콕시, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 시클로알킬, 헤테로아릴, 및 헤테로시클로알킬로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 시클로알킬, 헤테로아릴, 및 헤테로시클로알킬은 알킬, 할로, 하이드록시, 하이드록시알킬, 선택적으로 치환된 알콕시, 알콕시알킬, 할로알킬, 카르복시, 알콕시카르보닐, 알케닐옥시카르보닐, 선택적으로 치환된 시클로알킬, 선택적으로 치환된 시클로알킬옥시카르보닐, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 아릴옥시, 선택적으로 치환된 아릴옥시카르보닐, 선택적으로 치환된 아릴알킬, 선택적으로 치환된 아릴알킬옥시, 선택적으로 치환된 아릴알킬옥시카르보닐, 니트로, 시아노, 선택적으로 치환된 헤테로시클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, $-S(O)_nR^{31}$(여기서 n은 0, 1, 또는 2이고, $R^{31}$은 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로시클로알킬, 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴), $-NR^{34}SO_2R^{34a}$(여기서 $R^{34}$는 수소 또는 알킬이고 $R^{34a}$는 알킬, 알케닐, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클로알킬), $-SO_2NR^{35}R^{35a}$(여기서 $R^{35}$는 수소 또는 알킬이고 $R^{35a}$는 알킬, 알케닐, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클로알킬), $-NR^{32}C(O)R^{32a}$(여기서 $R^{32}$는 수소 또는 알킬이고 $R^{32a}$는 알킬, 알케닐, 알콕시, 또는 시클로알킬), $-NR^{30}R^{30'}$(여기서 $R^{30}$ 및 $R^{30'}$는 독립적으로 수소, 알킬, 또는 하이드록시알킬), 및 $-C(O)NR^{33}R^{33a}$(여기서 $R^{33}$은 수소 또는 알킬이고 $R^{33a}$는 알킬, 알케닐, 알키닐, 또는 시클로알킬)로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4, 또는 5 그룹들로 독립 선택적으로 치환되며; 그리고

[0029] $R^{9}$는 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 시클로알킬, 헤테로아릴, 및 헤테로시클로알킬이고; 여기서 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 시클로알킬, 헤테로아릴, 및 헤테로시클로알킬은 할로, 하이드록시, 알킬, 할로알킬, 할로알콕시, 아미노, 알킬아미노, 및 디알킬아미노로부터 선택된 1, 2, 3, 4, 또는 5 그룹들로 독립 선택적으로 치환되거나;

[0030] 그룹 B:

[0031] A는 $R^{10}$, $R^{12}$, $R^{14}$, $R^{16}$ 및 $R^{19}$로부터 선택된 1, 2, 3, 또는 4 그룹들로 선택적으로 치환된 헤테로아릴렌이고, 여기서 $R^{10}$, $R^{12}$, $R^{14}$ 및 $R^{16}$은 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로, 할로알콕시, 하이드록시, 알콕시, 시아노, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 할로알킬, 알킬술포닐아미노, 알킬카르보닐, 알케닐카르보닐, 알콕시카르보닐, 알케닐옥시카르보닐, 아미노카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 디알킬아미노카르보닐, 또는 알킬카르보닐아미노이고; 여기서 $R^{19}$는 수소, 알킬, 또는 알케닐이며; 여기서 $R^{10}$, $R^{12}$, $R^{14}$, $R^{16}$, 및 $R^{19}$ 내의 단독 또는 다른 그룹의 일부로서의 각각의 알킬 및 알케닐은 할로, 하이드록시 또는 알콕시로 독립 선택적으로 치환되고;

[0032] X는 알킬, 할로, 할로알킬, 또는 할로알콕시;

[0033] $R^{1}$, $R^{2}$, $R^{3}$, $R^{4}$, $R^{5}$ 및 $R^{6}$는 독립적으로 수소, 할로, 니트로, $-NR^{8}R^{8'}$, $-OR^{8}$, $-NHS(O)_2R^{8}$, -CN, $-S(O)_mR^{8}$, $-S(O)_2NR^{8}R^{8'}$, $-C(O)R^{8}$, $-C(O)OR^{8}$, $-C(O)NR^{8}R^{8'}$, $-NR^{8}C(O)OR^{8'}$, $-NR^{8}C(O)NR^{8'}R^{8''}$, $-NR^{8}C(O)OR^{8'}$, $-NR^{8}C(O)R^{8'}$,

$-CH_2N(R^{25})(NR^{25a}R^{25b})$, $-CH_2NR^{25}C(=NH)(NR^{25a}R^{25b})$, $-CH_2NR^{25}C(=NH)(N(R^{25a})(NO_2))$, $-CH_2NR^{25}C(=NH)(N(R^{25a})(CN))$, $-CH_2NR^{25}C(=NH)(R^{25})$, $-CH_2NR^{25}C(NR^{25a}R^{25b})=CH(NO_2)$, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클로알킬이고, 여기서 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로아릴, 및 헤테로시클로알킬은 할로, 알킬, 할로알킬, 니트로, 선택적으로 치환된 시클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로시클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 아릴알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, $-OR^8$, $-NR^8R^{8'}$, $-NR^8S(O)_2R^9$, -CN, $-S(O)_mR^9$, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^8R^{8'}$, $-NR^8C(O)NR^{8'}R^{8''}$, $-NR^8C(O)OR^{8'}$ 및 $-NR^8C(O)R^{8'}$로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7 그룹들로 독립 선택적으로 치환되고; 또는 같은 탄소에 부착된 $R^1$ 및 $R^2$ 중 하나, 같은 탄소에 부착된 $R^3$ 및 $R^4$ 중 하나, 그리고 같은 탄소에 부착된 $R^5$ 및 $R^6$ 중 하나는 C(O) 또는 C(=NOH)를 형성하고;

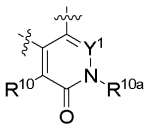
[0034] m은 1 또는 2;

[0035] $R^7$은 수소, 할로 또는 알킬; 그리고

[0036] $R^8$, $R^{8'}$ 및 $R^{8''}$는 수소, 하이드록시, 선택적으로 치환된 알콕시, 알킬, 할로알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 시클로알킬, 헤테로아릴, 및 헤테로시클로알킬로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 시클로알킬, 헤테로아릴, 및 헤테로시클로알킬은 알킬, 할로, 하이드록시, 하이드록시알킬, 선택적으로 치환된 알콕시, 알콕시알킬, 할로알킬, 카르복시, 카르복시 에스테르, 니트로, 시아노, $-S(O)_nR^{31}$(여기서 n은 0, 1, 또는 2이고, $R^{31}$은 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 시클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로시클로알킬, 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴), $-NR^{36}S(O)_2R^{36a}$(여기서 $R^{36}$은 수소, 알킬, 또는 알케닐이고, $R^{36a}$는 알킬, 알케닐, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 시클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로시클로알킬, 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴), $-S(O)_2NR^{37}R^{37a}$(여기서 $R^{37}$은 수소, 알킬, 또는 알케닐이고, $R^{37a}$는 알킬, 알케닐, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 시클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로시클로알킬, 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴), 선택적으로 치환된 시클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로시클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 아릴알킬, 선택적으로 치환된 아릴옥시, 선택적으로 치환된 아릴알킬옥시, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, $-NHC(O)R^{32}$ (여기서 $R^{32}$는 알킬, 알케닐, 알콕시, 또는 시클로알킬), $-NR^{30}R^{30'}$(여기서 $R^{30}$ 및 $R^{30'}$는 독립적으로 수소, 알킬, 또는 하이드록시알킬), 및 $C(O)NHR^{33}$(여기서 $R^{33}$은 알킬, 알케닐, 알키닐, 또는 시클로알킬)으로부터 독립적으로 선택적으로 치환된 1, 2, 3, 4 또는 5 그룹들로 독립 선택적으로 치환되거나;

[0037] 그룹 C:

[0038] A는




(a)

[0039]

[0040] 이고 여기서 $R^{10}$은 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로, 할로알콕시, 하이드록시, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 할로알킬, $-NHS(O)_2R^8$, -CN, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)OR^8R^{8'}$ 및 $-NR^8C(O)R^{8'}$;

[0041] $R^{10a}$는 수소, 알킬, 또는 알케닐;

[0042] $Y^1$은 =CH- 또는 =N-;

[0043] X는 알킬, 할로, 할로알킬, 또는 할로알콕시;

[0044] $R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$ 및 $R^6$는 독립적으로 수소, 할로, 니트로, $-NR^8R^{8'}$, $-OR^8$, $-NHS(O)_2R^8$, -CN, $-S(O)_mR^8$, $-S(O)_2NR^8R^{8'}$, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^8R^{8'}$, $-NR^8C(O)OR^{8'}$, $-NR^8C(O)NR^{8'}R^{8''}$, $-NR^8C(O)OR^{8'}$, $-NR^8C(O)R^{8'}$, $-CH_2N(R^{25})(NR^{25a}R^{25b})$, $-CH_2NR^{25}C(=NH)(NR^{25a}R^{25b})$, $-CH_2NR^{25}C(=NH)(N(R^{25a})(NO_2))$, $-CH_2NR^{25}C(=NH)(N(R^{25a})(CN))$, $-CH_2NR^{25}C(=NH)(R^{25})$, $-CH_2NR^{25}C(NR^{25a}R^{25b})=CH(NO_2)$, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클로알킬이고, 여기서 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로아릴, 및 헤테로시클로알킬은 할로, 알킬, 할로알킬, 니트로, 선택적으로 치환된 시클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로시클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 아릴알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, $-OR^8$, $-NR^8R^{8'}$, $-NR^8S(O)_2R^9$, -CN, $-S(O)_mR^9$, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^8R^{8'}$, $-NR^8C(O)NR^{8'}R^{8''}$, $-NR^8C(O)OR^{8'}$ 및 $-NR^8C(O)R^{8'}$로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7 그룹들로 독립 선택적으로 치환되고; 또는 같은 탄소에 부착된 $R^1$ 및 $R^2$ 중 하나, 같은 탄소에 부착된 $R^3$ 및 $R^4$ 중 하나, 같은 탄소에 부착된 $R^5$ 및 $R^6$ 중 하나는 C(O) 또는 C(=NOH)를 형성하고;

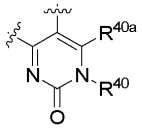
[0045] m은 1 또는 2;

[0046] $R^7$은 수소, 할로 또는 알킬; 그리고

[0047] $R^8$, $R^{8'}$ 및 $R^{8''}$는 수소, 하이드록시, 선택적으로 치환된 알콕시, 알킬, 할로알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 시클로알킬, 헤테로아릴, 및 헤테로시클로알킬로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 시클로알킬, 헤테로아릴, 및 헤테로시클로알킬은 알킬, 할로, 하이드록시, 하이드록시알킬, 선택적으로 치환된 알콕시, 알콕시알킬, 할로알킬, 카르복시, 카르복시 에스테르, 니트로, 시아노, $-S(O)_nR^{31}$(여기서 n은 0, 1, 또는 2이고, $R^{31}$은 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 시클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로시클로알킬, 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴), $-NR^{36}S(O)_2R^{36a}$(여기서 $R^{36}$은 수소, 알킬, 또는 알케닐이고, $R^{36a}$는 알킬, 알케닐, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 시클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로시클로알킬, 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴), $-S(O)_2NR^{37}R^{37a}$(여기서 $R^{37}$은 수소, 알킬, 또는 알케닐이고, $R^{37a}$는 알킬, 알케닐, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 시클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로시클로알킬, 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴), 선택적으로 치환된 시클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로시클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 아릴알킬, 선택적으로 치환된 아릴옥시, 선택적으로 치환된 아릴알킬옥시, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, $-NHC(O)R^{32}$ (여기서 $R^{32}$는 알킬, 알케닐, 알콕시, 또는 시클로알킬), $-NR^{30}R^{30'}$(여기서 $R^{30}$ 및 $R^{30'}$는 독립적으로 수소, 알킬, 또는 하이드록시알킬), 및 $C(O)NHR^{33}$(여기서 $R^{33}$은 알킬, 알케닐, 알키닐, 또는 시클로알킬)으로부터 독립적으로 선택적으로 치환된 1, 2, 3, 4 또는 5 그룹들로 독립 선택적으로 치환되거나; 또는

[0048] 그룹 D:

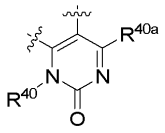
[0049] A는




**(b)**

[0050]

[0051] 또는



(c)

[0052]

[0053] 이고 여기서

[0054] $R^{40}$ 및 $R^{40a}$는 독립적으로 수소 또는 알킬;

[0055] X는 알킬, 할로, 할로알킬, 또는 할로알콕시;

[0056] $R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$ 및 $R^6$는 독립적으로 수소, 할로, 니트로, $-NR^8R^{8'}$, $-OR^8$, $-NHS(O)_2R^8$, -CN, $-S(O)_mR^8$, $-S(O)_2NR^8R^{8'}$, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^8R^{8'}$, $-NR^8C(O)OR^{8'}$, $-NR^8C(O)NR^{8'}R^{8''}$, $-NR^8C(O)OR^{8'}$, $-NR^8C(O)R^{8'}$, $-CH_2N(R^{25})(NR^{25a}R^{25b})$, $-CH_2NR^{25}C(=NH)(NR^{25a}R^{25b})$, $-CH_2NR^{25}C(=NH)(N(R^{25a})(NO_2))$, $-CH_2NR^{25}C(=NH)(N(R^{25a})(CN))$, $-CH_2NR^{25}C(=NH)(R^{25})$, $-CH_2NR^{25}C(NR^{25a}R^{25b})=CH(NO_2)$, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클로알킬이고, 여기서 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로아릴, 및 헤테로시클로알킬은 할로, 알킬, 할로알킬, 니트로, 선택적으로 치환된 시클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로시클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 아릴알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, $-OR^8$, $-NR^8R^{8'}$, $-NR^8S(O)_2R^9$, -CN, $-S(O)_mR^9$, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^8R^{8'}$, $-NR^8C(O)NR^{8'}R^{8''}$, $-NR^8C(O)OR^{8'}$ 및 $-NR^8C(O)R^{8'}$로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7 그룹들로 독립 선택적으로 치환되고; 또는 같은 탄소에 부착된 $R^1$ 및 $R^2$ 중 하나, 같은 탄소에 부착된 $R^3$ 및 $R^4$ 중 하나, 같은 탄소에 부착된 $R^5$ 및 $R^6$ 중 하나는 C(O) 또는 C(=NOH)를 형성하고;

[0057] m은 1 또는 2;

[0058] $R^7$은 수소, 할로 또는 알킬; 그리고

[0059] $R^8$, $R^{8'}$ 및 $R^{8''}$는 수소, 하이드록시, 선택적으로 치환된 알콕시, 알킬, 할로알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 시클로알킬, 헤테로아릴, 및 헤테로시클로알킬로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 시클로알킬, 헤테로아릴, 및 헤테로시클로알킬은 알킬, 할로, 하이드록시, 하이드록시알킬, 선택적으로 치환된 알콕시, 알콕시알킬, 할로알킬, 카르복시, 카르복시 에스테르, 니트로, 시아노, $-S(O)_nR^{31}$(여기서 n은 0, 1, 또는 2이고, $R^{31}$은 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 시클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로시클로알킬, 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴), $-NR^{36}S(O)_2R^{36a}$(여기서 $R^{36}$은 수소, 알킬, 또는 알케닐이고, $R^{36a}$는 알킬, 알케닐, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 시클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로시클로알킬, 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴), $-S(O)_2NR^{37}R^{37a}$(여기서 $R^{37}$은 수소, 알킬, 또는 알케닐이고, $R^{37a}$는 알킬, 알케닐, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 시클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로시클로알킬, 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴), 선택적으로 치환된 시클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로시클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 아릴알킬, 선택적으로 치환된 아릴옥시, 선택적으로 치환된 아릴알킬옥시, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, $-NHC(O)R^{32}$ (여기서 $R^{32}$는 알킬, 알케닐, 알콕시, 또는 시클로알킬), $-NR^{30}R^{30'}$(여기서 $R^{30}$ 및 $R^{30'}$는 독립적으로 수소, 알킬, 또는 하이드록시알킬), 및 $C(O)NHR^{33}$(여기서 $R^{33}$은 알킬, 알케닐, 알키닐, 또는 시클로알킬)으로부터 독립적으로 선택적으로 치환된 1, 2, 3, 4 또는 5 그룹들로 독립 선택적으로 치환된다.

[0060] 두 번째 관점에서, 본 발명은 화학식 1의 화합물, 또는 약학적으로 허용 가능한 염 또는 그의 용매화합물 및 약

학적으로 허용 가능한 담체(carrier), 첨가제(excipient), 또는 희석제(diluent)로 구성된 약학적 조성물을 제공한다.

[0061] 세 번째 관점에서, 본 발명은 화학식 1의 화합물, 또는 약학적으로 허용 가능한 염 또는 그의 용매화합물, 및 선택적으로 약학적으로 허용 가능한 담체, 첨가제, 또는 희석제를 치료에 효과적인 양으로 환자에게 투여하는 것을 포함하는 MEK 억제 방법을 제공한다.

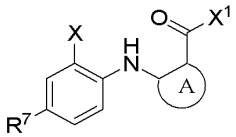
[0062] 네 번째 관점에서, 본 발명은 하나의 세포를 화학식 1의 화합물, 또는 약학적으로 허용 가능한 염 또는 그의 용매화합물에 접촉시키거나 화학식 1의 화합물 또는 약학적으로 허용 가능한 담체, 첨가제, 또는 희석제의 치료상에 효과적인 양으로 이루어진 약학 조성물에 접촉시키는 것을 포함하는 세포 내에서 MEK를 억제하는 방법을 제공한다.

[0063] 다섯 번째 관점에서, 본 발명은 환자에게 화학식 1의 화합물 또는 약학적으로 허용 가능한 염 또는 그의 용매화합물, 또는 화학식 1의 화합물 및 약학적으로 허용 가능한 담체, 첨가제, 또는 희석제의 치료상에 효과적인 양으로 이루어진 약학 조성물을 투여하는 것을 포함하는 질병, 장애 또는 증후군(syndrome)을 치료하는 방법을 제공한다.

[0064] 여섯 번째 관점에서, 본 발명은:

[0065] (a) 중간체 화학식 19를 중간체 화학식 17에 반응시키는 단계; 여기서 화학식 19는:

[0066] [화학식 19]

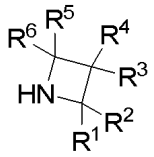


[0067]

[0068] 여기서 $X^1$은 OH 또는 할로, 특히 클로로 또는 플루오로이고, 다른 모든 그룹들은 상기 발명의 요약에 기재된 그룹 A, 그룹 B, 그룹 C 및 그룹 D로부터 선택된 화합물로 정의되고;

[0069] 화학식 17은:

[0070] [화학식 17]



[0071]

[0072] 여기서 $R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$, 및 $R^6$는 상기 발명의 요약에 기재된 그룹 A, 그룹 B, 그룹 C 및 그룹 D로부터 선택된 화합물로 정의되며;

[0073] (b) 개개의 이성체들(individual isomers)을 선택적으로 분리하는 단계; 및

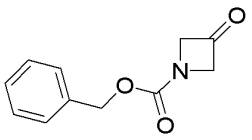
[0074] (c) 상기 $R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$, 및 $R^6$ 그룹 중 하나를 선택적으로 변형하는 단계;

[0075] 를 포함하는 화학식 1의 화합물을 준비하는 방법을 제공한다.

[0076] 일곱 번째 관점에서, 본 발명은:

[0077] (a) 중간체 화학식 2(a)를:

[0078] [화학식 2(a)]

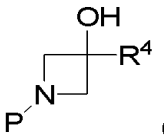


[0079]

[0080] $R^4M$(여기서 $R^4M$은 그린나드 시약(Grignard reagent) 또는 유기금속 종류(organometallic species)이고, $R^4$는 상기 발명의 요약에 그룹 A, 그룹 B, 그룹 C, 그룹 D에 정의된 화합물)에 반응시키는 단계; $R^{4'}CH_2NO_2$(여기서 $R^{4'}$는 상기 발명의 요약에 그룹 A, 그룹 B, 그룹 C, 그룹 D에 기재된 $R^4$에서 선택적으로 치환된 수소 또는 알킬)에 반응시키는 단계; $R^{4'}R^{4''}C(O)$(여기서 $R^{4'}$는 상기 발명의 요약에 그룹 A, 그룹 B, 그룹 C, 그룹 D에 기재된 $R^4$에서 선택적으로 치환된 수소 또는 알킬이고 $R^{4''}$는 수소 또는 $R^{4'}$)에 반응시키는 단계; R'R"CHP(Ph)$_3$(여기서 R' 및 R"는 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 아릴, 또는 헤테로아릴이고, 상기 알킬, 알케닐, 아릴, 및 헤테로아릴은 상기 발명의 요약에 그룹 A, 그룹 B, 그룹 C, 그룹 D에 기재된 $R^4$에서 선택적으로 치환된다)에 반응시키는 단계; 키랄 옥사졸리디논(chiral oxazolidinone)에 반응시키는 단계 및 과산화수소 수용액에서 리튬수산화물과 같은 염기성에 처리하는 그 이후의 단계; 또는 N-보호 헤테로시클로알킬 그룹, 여기서 $P^1$은 Boc 및 $P^2$는 CBz이거나 $P^1$은 CBz 및 $P^2$는 Boc,에 반응시키는 단계;

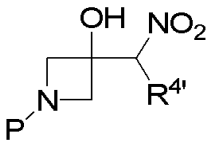
[0081] 여기서, 화학식 3, 4, 5 ,6 ,10, 및 13은:

[0082] [화학식 3]



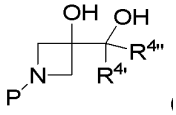
[0083]

[0084] [화학식 4]



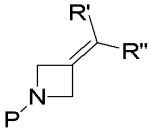
[0085]

[0086] [화학식 5]



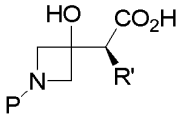
[0087]

[0088] [화학식 6]



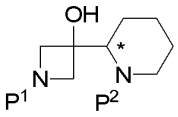
[0089]

[0090] [화학식 10]



[0091]

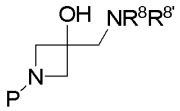
[0092] [화학식 13]



[0093]

[0094] (b) 에폭사이드(epoxide)를 형성하기 위하여 선택적으로 화학식 6를 m-CPBA에 더 반응시키고, 중간체 화학식 8을 얻기 위하여 상기 에폭사이드를 화학식 NHR8R8'의 아민에 더 오프닝(opening)하는 단계; 여기서 화학식 8은:

[0095] [화학식 8]

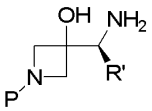


[0096]

[0097] 이고 여기서 P는 N-보호 그룹(protecting group)이고, $R^8$ 및 $R^{8'}$은 상기 발명의 요약에 그룹 A, 그룹 B, 그룹 C, 또는 그룹 D의 화합물로 정의된다;

[0098] (c) 중간화합물 화학식 12를 얻기 위하여 화학식 10을 쿠르티우스 전위(Curtius rearrangement) 및 그 이후의 처리에 선택적으로 더 반응시키는 단계:

[0099] [화학식 12]



[0100]

[0101] 여기서 P는 N-보호 그룹이고, R'은 메틸 또는 에틸과 같은 알킬 그룹;

[0102] (d) 개개의 이성체들(individual isomers)을 선택적으로 분리하는 단계; 및

[0103] (e) 상기 $R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$, 및 $R^6$ 그룹 중 하나를 선택적으로 변형하는 단계;

[0104] 를 포함하는 화학식 3, 4, 5, 6 ,10 및 13의 중간체를 준비하는 방법을 제공한다.

[0105] **발명의 상세한 설명**

[0106] **약어 및 정의**

[0107] 아래의 약어 및 정의는 명세서 전체에서 하기 지시된 의미를 갖는다:

| 약 어 | 의 미 |
|---|---|
| Ac | 아세틸 |
| br | 넓은 |
| °C | 섭씨온도 |
| CBZ | 카르보벤족시 = 벤질옥시카르보닐 |
| d | 더블릿(doublet) |
| dd | 더블릿의 더블릿(doublet of doublet) |
| dt | 트리플릿의 더블릿(doublet of triplet) |
| DAST | (디에틸아미노) 삼플루오로 황 |
| DCM | 디클로로메탄 |
| DIPEA | N,N-디아이소프로필에틸아민 |
| DMAP | 4-디메틸아마노피리딘 |
| DMF | N,N-디메틸포르마이드 |
| DMSO | 디메틸 설폭시드 |
| DPPA | 디페닐포스포릴 아지드 |
| EDCI | 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디아미드 |
| EI | 전자 충돌 이온화 |
| Et | 에틸렌 |
| g | 그램 |
| GC | 가스크로마토그래피 |
| h or hr | 시 |
| HBTU | 2-(1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3 테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 |
| HOAc | 아세트산 |
| HOBt | 하이드록시벤조트리아졸 |
| HPLC | 고성능 액체 크로마토그래피 |
| L | 리터 |
| LDA | 리튬 디이소프로필아미드 |

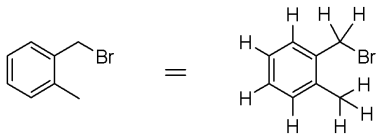
[0108]

| | |
|---|---|
| LHMDS | 리튬 헥사메틸디실라자이드 |
| M | 몰농도 |
| m | 멀티플릿(multiplet) |
| MCPBA | 메타-클로로퍼벤조닉산 |
| Me | 메틸 |
| mg | 밀리그램 |
| MHz | 메가헤르츠(진동수) |
| min | 분 |
| mL | 밀리리터 |
| mM | 밀리몰농도 |
| mmol | 밀리몰 |
| mol | 몰 |
| MS | 질량 스펙트럼 분석 |
| N | 노르말농도 |
| nM | 나노몰농도 |
| NMM | N-메틸모르포린 |
| NMR | 핵자기공명스펙트럼 |
| PyBOP | 벤조트리아졸-1-일-옥시-트리스-피롤리디노-포스포늄 헥사플루오로포스페이트 |
| q | 쿼텟(quartet) |
| RT | 상온(room temperature) |
| s | 싱글릿(singlet) |
| s- | 이중의 |
| t- | 사중의 |
| t or tr | 트리플릿(triplet) |
| THF | 테트라하이드로퓨란 |
| μL | 마이크로리터 |
| μM | 마이크로몰 또는 마이크로몰농도 |

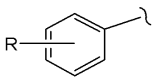
[0109]

[0110] "-"기호는 하나의 단일결합(single bond)을 의미하고, "="기호는 하나의 이중결합(double bond)을 의미하며, "≡"기호는 하나의 삼중결합(triple bond)을 의미하고, "---"기호는 하나의 단일결합 및 선택적으로 하나의 이중결합을 의미한다. 화학구조를 묘사하거나 설명할 때, 다른 특별한 언급이 없다면, 모든 탄소는 4원자가를 만드는 수소치환체를 가지고 있는 것으로 가정한다.

[0111] 화학구조를 묘사하거나 설명할 때, 다른 특별한 언급이 없다면, 모든 탄소는 4원자가를 만드는 수소치환체를 가지고 있는 것으로 가정한다. 예를 들어, 아래 왼쪽에 있는 개략도의 구조에서 수소가 9개 포함된다. 상기 9개의 수소가 오른쪽에 그려져 있다. 때때로 하나의 구조 내의 특별한 원자는 수소 또는 수소치환체를 가지는 것으로 문자 그대로 묘사된다(특별히 수소로 정의하자면), 예를 들면, $CH_2CH_2$. 앞에서 언급한 이러한 기술은 단순한 구조부터 복잡한 구조까지 제공하는 화학 분야에서 상식적이라는 것은 당업자에게 자명하다.

[0112] 

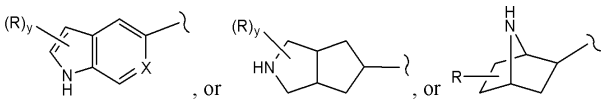
[0113] 만약 하나의 "R"기가 고리 시스템(ring system)에 "떠있는" 상태로 그려져 있다면, 예를 들어 하기 화학식:



[0114]

[0115] 그러면, 다른 정의가 없다면, 치환체 "R"은 그려져 있거나, 내포되어 있거나 또는 특별히 정의되어진 수소가 상기 고리 원자 중 하나로 치환된다고 가정한다면, 하나의 안정된 구조가 형성되는 한 상기 고리 시스템 중 어느 한 원자 위에 머문다.

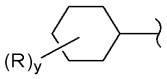
[0116] 만약 하나의 "R"기가 결합된 고리 시스템 위에 떠있는 상태로 그려져 있다면, 예를 들면 하기 화학식과 같고:



[0117]

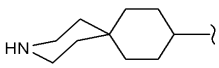
[0118] 그리고, 다른 정의가 없다면, 치환체 "R"은 그려져 있거나(예를 들어 상기 화학식의 NH), 내포되어 있거나(예를 들어 상기 화학식에 보이지는 않지만 존재하는) 또는 특별히 정의되어진(예를 들어 상기 화학식에서 "X"는 =CH-와 동일하다) 수소가 상기 고리 원자 중 하나로 치환된다고 가정한다면, 하나의 안정된 구조가 형성되는 한 상기 고리 시스템 중 어느 한 원자 위에 머문다. 상기에 그려진 예에서, "R"기는 상기 결합된 고리 시스템의 5개의 탄소로 구성된 고리 또는 6개의 탄소로 구성된 고리에 머무른다. 상기의 그려진 화학식에서 예를 들어 y가 2라면, 2개의 "R"기가 다시 그려져 있거나, 내포되어 있거나 또는 특별히 정의되어진 수소가 상기 고리 원자 중 하나로 치환된다고 가정한다면, 상기 고리 시스템의 원자 중 2개에 머무른다.

[0119] 하나의 "R"기가 포화된 탄소를 포함하는 하나의 고리 시스템 위에 존재하는 것으로 그려진다면, 예를 들어 하기의 화학식을 들 수 있고:



[0120]

[0121] 여기서, 상기 예에서 "y"는 하나 또는 그 이상이고, 각각 현재 그려진, 내포된 또는 특별히 정의된 수소로 치환된다고 가정하면; 그러면, 다른 정의가 없다면, 상기 구조가 안정하다면 두개의 "R"기는 동일한 탄소 위에 머문다. 단순한 예는 R이 메틸기일 경우이며; 상기 그려진 고리의 탄소 위에 제미널 디메틸(geminal dimethyl)이 존재한다("고리모양" 탄소). 다른 예로 그 탄소를 포함한 동일한 탄소 위에 두개의 "R"은 하나의 고리를 형성하고, 그로인해 하기에 예로 그려진 화학식을 가진 스피로환식 고리를 만든다("스피로환식" 그룹):



[0122]

[0123] "아실"은 -C(O)R 라디칼을 의미하고, 여기서 R은 정의된 바와 같이 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알케닐, 할로알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로아르알킬, 헤테로시클로알킬, 또는 헤테로시클로알킬이고, 예를 들면 아세틸, 벤조일, 트리플루오로메틸카르보닐, 또는 2-메톡시에틸카르보닐 등이 있다.

[0124] "아실아미노"는 -NRR'기를 의미하고, 여기서 R은 아실이며, 여기서 정의된 바와 같은 R'는 수소 또는 알킬이다.

[0125] 본 발명의 화합물에 관하여 "투여" 및 그와 다른 표현(예를 들면, 화합물을 "투여하는")은 치료에 관하여는 동물의 시스템으로 화합물 또는 화합물의 프로드러그(prodrug)를 도입하는 것을 의미한다. 본 발명의 화합물 또는 그의 프로드러그가 하나 또는 그 이상의 활성제(active agent)(예를 들면, 외과(surgery), 방사능(radiation), 및 화학요법(chemotherapy) 등)와 결합하여 제공될 때, "투여" 및 그와 다른 표현은 상기 화합물 또는 그의 프로드러그 및 다른 활성제의 동시 및 연속적인 도입을 포함하는 것으로 각각 이해한다.

[0126] "알케닐"은 하나에서 여섯 개의 탄소를 가진 선형 1가 탄화수소 라디칼을 의미하거나 또는 적어도 하나 이상의 이중결합을 가진 셋에서 여섯 개의 탄소를 가진 사슬형(branched) 1가 탄화수소 라디칼을 의미하고, 그 예로 에테닐, 프로페닐, 1-부트-3-에닐, 1-펜트-3-에닐, 또는 1-헥스-5-에닐 등이 있다.

[0127] "알케닐카르보닐"은 -C(O)R기를 의미하고, 여기서 R은 정의된 바와 같은 알케닐이다.

[0128] "알케닐옥시카르보닐"은 -C(O)OR기를 의미하고, 여기서 R은 정의된 바와 같이 알케닐이다.

[0129] "알콕시"는 -OR기를 의미하고, 여기서 R은 정의된 바와 같이 알킬기이다. 예를 들면 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 또는 이소프로폭시 등을 포함한다. 저급 알콕시(lower-alkoxy)는 하나에서 여섯 개의 탄소를 포함한 그룹을 말한다.

[0130] "알콕시알킬"은 여기서 정의된 알킬기에 적어도 하나, 바람직하게는 하나, 두개 또는 세 개의 여기서 정의된 알콕시기로 치환된 알킬기를 말한다. 대표적인 예로 메톡시메틸 등이 있다.

[0131] "알콕시카르보닐"은 -C(O)OR기를 의미하며, 여기서 R은 정의된 바와 같은 알킬이다.

[0132] "알콕시카르보닐아미노"는 -NR'R"기를 의미하며, 여기서 정의된 바와 같이 R'는 수소, 알킬, 하이드록시, 또는 알콕시이고, R"은 알콕시카르보닐이다.

[0133] "알킬"은 하나에서 여덟 개의 탄소를 가진 선형 1가 탄화수소 라디칼을 의미하거나 또는 적어도 하나 이상의 이중결합을 가진 셋에서 여덟 개의 탄소를 가진 사슬형(branched) 1가 탄화수소 라디칼을 의미하고, 그 예로 메틸, 에틸, 프로필, 2-프로필, 부틸(모든 이성질체를 포함), 또는 펜틸 (모든 이성질체 포함) 등이 있다.

[0134] "알킬아미노"는 -NHR 라디칼, 여기서 R은 정의된 바와 같이 알킬, 또는 N-옥사이드 유도체, 또는 그의 보호 유도체를 의미하고, 그 예로 메틸아미노, 에틸아미노, n-프로필아미노, 이소-프로필아미노, n-부틸아미노, 이소-부틸아미노, 터트(tert)-부틸아미노, 또는 메틸아미노-N-옥사이드 등이 있다.

[0135] "알킬아미노알킬"은 여기서 정의된 하나 또는 두개의 알킬아미노기로 치환된 알킬기를 의미한다.

[0136] "알킬아미노카르보닐"은 -C(O)R기를 의미하고, 여기서 R은 정의된 바와 같이 알킬아미노이다.

[0137] "알킬카르보닐"은 -C(O)R기를 의미하고. 여기서 R은 정의된 바와 같이 알킬이다.

[0138] "알킬카르보닐아미노"는 -NRR'기를 의미하고, 여기서 R은 정의된 바와 같이 수소 또는 알킬이며 R'은 정의된 바와 같이 알킬카르보닐이다.

[0139] "알킬카르보닐옥시"는 -OC(O)R기를 의미하고, 여기서 R은 정의된 바와 같이 알킬이다.

[0140] "알킬술포닐아미노"는 -NRS(O)2R'기를 의미하고, 여기서 R은 정의된 바와 같이 수소 또는 알킬이며 R'은 정의된 바와 같이 알킬이다.

[0141] "알키닐"은 2개부터 8개의 탄소원자 및 적어도 하나의 삼중결합을 가지는 선형 또는 사슬형 탄화수소 라디칼을 의미하고, 에티닐, 프로피닐, 부티닐 또는 펜틴-2-일 등이 있다.

[0142] "아미노알킬"은 적어도 하나, 특별히 하나, 둘 또는 세 개의 아마노기로 치환된 알킬기를 의미한다.

[0143] "아미노카르보닐"은 -C(O)$NH_2$기를 의미한다.

[0144] "아릴"기는 여섯 개부터 열네 개의 1가 탄소를 가진 모노- 또는 바이-카르보시클릭 고리를 의미하고, 여기서 상기 모노시클릭 고리는 방향족이며 상기 바이시클릭 고리 중에서 적어도 하나는 방향족이다. 다른 언급이 없다면, 상기 그룹의 원자가는 원자가 결합법칙(valency rules)에 따라 상기 라디칼 안의 고리 중 어느 원자에 위치된다. 대표적인 예로 페닐, 나프틸, 및 인다닐 등이 있다.

[0145] "아릴렌"은 여섯 개부터 열네 개의 2가 탄소를 가진 모노- 또는 바이-카르보시클릭 고리를 의미하고, 여기서 상기 모노시클릭 고리는 방향족이며 상기 바이시클릭 고리 중에서 적어도 하나는 방향족이다. 대표적인 예로 페닐렌, 나프틸렌, 및 인다닐렌 등이 있다.

[0146] "아릴알킬"은 여기에 정의된 하나 또는 두개의 아릴로 치환된 여기에 정의된 알킬기를 의미한다. 그 예로 벤질, 펜에틸 및 그런 종류들이 있다.

[0147] "카르복시 에스테르"는 -C(O)OR기를 의미하고, 여기서 각각 정의된 바와 같이 R은 저급 알킬, 저급 알케닐, 저급 알키닐, 시클로알킬, 아릴 또는 아릴알킬이다. 대표적인 예로 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐, 벤질옥시카르보닐 등이 있다.

[0148] "시클로알킬"은 포화된 또는 부분적으로 불포화된(그러나 방향족은 아닌), 세 개부터 열 개의 탄소를 가진 모노시클릭 또는 결합된 바이시클릭 1가의 탄화수소 라디칼을 말한다. 결합된 바이시클릭 탄화수소 라디칼은 브릿지

된(bridged) 고리 시스템을 포함한다. 다른 언급이 없다면, 상기 그룹의 원자가는 원자가 결합법칙에 따라 상기 라디칼 안의 고리 중 어느 원자에 위치된다. 탄소 원자중 하나 또는 두개는 -C(O)-, -C(S)-, 또는 -C(=NH)-기로 대체된다. 더 상세하게는, 시클로알킬이란 용어는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헥실, 또는 시클로헥스-3-에닐 등을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다.

[0149] "디알킬아미노"는 -NRR' 라디칼을 의미하고, 여기서 정의된 바와 같이 R 및 R'는 알킬, 또는 N-옥사이드 유도체 또는 그의 보호되는 유도체를 의미하며, 예를 들어 디메틸아미노, 디에틸아미노, N,N-메틸프로필아미노 또는 N,N-메틸에틸아미노 등이 있다.

[0150] "디알킬아미노알킬"은 여기서 정의된 하나 또는 두개의 디알킬아미노기로 치환된 알킬기를 의미한다.

[0151] "디알킬아미노카르보닐"은 -C(O)R기를 의미하고, 여기서 R은 정의된 바와 같이 디알킬아미노이다.

[0152] "결합된 폴리시클릭(fused-polycyclic)" 또는 "결합된 고리 시스템(fused ring system)"은 결합된 고리를 포함하는 폴리시클릭 고리 시스템을 의미하며, 다른 지시가 없다면, 브릿지된 고리(bridged ring)을 포함한다.; 다시 말하면, 여기서 2개의 고리는 그들의 고리 구조에서 하나 이상의 공유된 원자(shared atom)를 가진다. 본 출원발명에서는, 결합된 폴리시클릭 및 결합된 고리 시스템은 필수적으로 모든 방향족 고리 시스템은 아니다. 전형적으로, 그러나 필수적이지 않은, 결합된 폴리시클릭은, 예를 들어 나프탈렌 또는 1,2,3,4-테트라하이드로-나프탈렌, 원자의 인접한 세트(vicinal set)를 공유한다. 스피로 고리 시스템(spiro ring system)은 이 정의에 의하면 결합된 폴리시클릭이 아니나, 본 발명의 폴리시클릭 고리 시스템은 상기 결합된 폴리시클릭의 단일 고리 원자로부터 그것에 부착된 스피로 고리를 가진다. 예를 들면, 상기 기술 분야의 당업자에게 인식되듯이, 방향족 시스템 위의 인접한 두개의 그룹은 고리 구조를 형성하기 위하여 함께 결합된다. 상기 결합된 고리 구조는 헤테로원자를 포함하고 하나 또는 그 이상의 그룹으로 선택적으로 치환된다. 이러한 결합된 그룹의 포화된 탄소는 두개의 치환 그룹을 포함한다는 것이 추가적으로 기재된다.

[0153] "할로알콕시"는 -OR'기를 의미하고, 여기서 R'은 정의된 바와 같이 할로알킬이, 그 예로 트리플루오로메톡시 또는 2,2,2-트리플루오로에톡시 등이 있다.

[0154] "할로겐" 또는 "할로"는 플루오로, 클로로, 브로모 및 아이오도를 의미한다.

[0155] "할로알킬"은 여기서 정의된 바와 같은 하나 또는 그 이상의 할로겐으로 치환된 알킬기를 의미한다. 대표적인 예로 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸, 1-클로로-2-플루오로-에틸 등을 포함한다.

[0156] "헤테로아릴"은 하나 또는 그 이상, 바람직하게는 하나, 둘 ,셋, 또는 네 개의 고리 헤테로원자를 포함한 5개부터 14개의 고리 원자의 1가 모노시클릭, 결합된 바이시클릭. 또는 결합된 트리시클릭 라디칼을 의미한다. 여기서 헤테로원자는 -O-, $-S(O)_n-$(n은 0, 1, 또는 2), -N-, $-N(R^x)-$ 및 탄소가 있는 잔존하는 고리 원자로부터 선택적으로 치환되고, 여기서 모노시클릭 라디칼로 구성된 상기 고리는 방향족이고 하나의 바이시클릭 또는 트리시클릭 라디칼로 구성된 적어도 하나의 결합된 고리는 방향족이다. 하나의 바이시클릭 또는 트리시클릭 라디칼로 구성된 비방향족 고리 중 하나 또는 두개의 고리 탄소 원자는 -C(O)-, -C(S)-, 또는 -C(=NH)-기로 대체된다. $R^x$는 수소, 알킬, 하이드록시, 알콕시, 아실, 또는 알킬술포닐이다. 다른 언급이 없다면, 원자가는 원자가 결합법칙에 따라 상기 헤테로아릴 그룹 안의 고리 중 어느 원자에 위치된다. 특히, 원자가가 니트로겐 위에 위치할 경우에는 $R^x$는 없다. 보다 명확하게 말하면, 상기 헤테로아릴이란 용어는 1,2,4-트리아졸릴, 1,3,5-트리아졸릴, 프탈이미딜(phthalimidyl), 피리디닐(pyridinyl), 피롤릴(pyrrolyl), 이미다졸릴(imidazolyl), 티에닐(thienyl), 퓨라닐(furanyl), 인돌릴(indolyl), 2,3-디하이드로-1H-인돌릴(예를 들어, 2,3-디하이드로-1H-인돌-2-일 또는 2,3-디하이드로-1H-인돌-5-일 등을 포함), 이소인돌릴(isoindolyl), 인돌리닐(indolinyl), 이소인돌리닐(isoindolinyl), 벤지미다졸릴(benzimidazolyl), 벤조디옥졸-4-일, 벤조푸라닐(benzofuranyl), 시놀리닐(cinnolinyl), 인돌리지닐(indolizinyl), 나프틸리딘-3-일, 프탈라진-3-일, 프탈라진-4-일, 프테리디닐(pteridinyl), 퓨리닐(purinyl), 퀴나졸리닐(quinazolinyl), 퀴노잘리닐(quinoxalinyl), 테트라조일(tetrazoyl), 피라졸릴(pyrazolyl), 피라지닐(pyrazinyl), 피리미디닐(pyrimidinyl), 피리다지닐(pyridazinyl), 옥사졸릴(oxazolyl), 이소옥사졸릴(isooxazolyl), 옥사디아졸릴(oxadiazolyl), 벤족사졸릴(benzoxazolyl), 퀴놀리닐(quinolinyl), 이소퀴놀리닐(isoquinolinyl), 테트라하이드로이소퀴놀리닐(tetrahydroisoquinolinyl)(예를 들어, 테트라하이드로이소퀴놀린-4-일 또는 테트라하이드로이소퀴놀린-6-일 등을 포함), 피롤로[3,2-c]피리디닐(예를 들어 피롤로[3,2-c]피리딘-2-일 또는 피롤로[3,2-c]피리딘-7-일 등을 포함), 벤조피리닐(benzopyranyl), 티아졸릴(thiazolyl), 이소티아졸릴(isothiazolyl), 티아디아졸릴

(thiadiazolyl), 벤조티아졸릴(benzothiazolyl), 벤조티에닐(benzothienyl) 및 그의 유도체, 또는 N-옥사이드 또는 그의 보호 유도체를 포함하나 이에 한정되지 않는다.

[0157] "헤테로아릴렌"은" 하나 또는 그 이상, 바람직하게는 하나, 둘 ,셋, 또는 네 개의 고리 헤테로원자를 포함한 5개부터 14개의 고리 원자의 2가 모노시클릭, 결합된 바이시클릭. 또는 결합된 트리시클릭 라디칼을 의미한다. 여기서 헤테로원자는 -O-, $-S(O)_n-$(n은 0, 1, 또는 2), -N-, $-N(R^{19})-$ 및 탄소가 있는 잔존하는 고리 원자로부터 선택적으로 치환되고, 여기서 모노시클릭 라디칼로 구성된 상기 고리는 방향족이고 하나의 바이시클릭 또는 트리시클릭 라디칼로 구성된 적어도 하나의 결합된 고리는 방향족이다. 하나의 바이시클릭 또는 트리시클릭 라디칼로 구성된 비방향족 고리 중 하나 또는 두개의 고리 탄소 원자는 -C(O)-, -C(S)-, 또는 -C(=NH)-기로 대체된다. $R^{19}$는 알킬 또는 알케닐이다. 다른 언급이 없다면, 원자가는 원자가 결합법칙에 따라 상기 헤테로아릴렌 그룹 안의 고리 중 어느 원자에 위치된다. 특히, 원자가가 니트로겐 위에 위치할 경우에는 $R^{19}$는 없다. 보다 명확하게 말하면, 헤테로아릴렌이란 용어는 티엔-디닐, 벤조[d]이소옥사졸-디닐, 벤조[d]이소티아졸-디닐, 1H-벤조-디닐(N1 위치에서 선택적으로 $R^{19}$로 치환된), 벤조[d]옥사졸-디닐, 벤조[d]티아졸-디닐, 1H-벤조[d]미다졸-디닐(N1 위치에서 선택적으로 $R^{19}$로 치환된), 1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-디닐l (N1 위치에서 선택적으로 $R^{19}$로 치환된), 이미다조[1,2a]피리딘-디닐, 신놀린-디닐, 퀴나놀린-디닐, 피리딘-디닐, 1-옥시도-피리딘-디닐, [1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-디닐, 및 2,3-디하이드로이미다조[1,2-a]피리딘-디닐 등을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0158] "헤테로시클로알킬"은 여기에 하나 또는 그 이상, 보다 명확히 말하면 하나, 둘, 셋, 또는 네 개의 고리 헤테로원자를 가진 포화된 또는 부분적으로 불포화된(그러나 방향족은 아닌) 3개에서 5개의 고리 원자를 가진 1가 모노시클릭 그룹 또는 포화된 또는 불포화된(그러나 방향족은 아닌) 5개에서 12개의 고리 원자를 가진 1가 결합된 바이시클릭 그룹을 의미하며, 여기서 헤테로원자는 O, $S(O)_n$(n은 0, 1, 또는 2), N, $N(R^y)$(여기서 $R^y$는 수소, 알킬, 하이드록시, 알콕시, 아실, 또는 알킬술포닐) 및 탄소가 있는 잔존하는 고리 원자로부터 독립적으로 선택된다. 하나 또는 두개의 고리 탄소 원자는 -C(O)-, -C(S)-, 또는 -C(=NH)- 그룹으로 대체된다. 결합된 바이시클릭 라디칼은 브릿지된 링 시스템을 포함한다. 다른 언급이 없다면, 원자가는 원자가 결합법칙에 따라 상기 라디칼 안의 고리 중 어느 원자에 위치된다. 특히, 원자가가 니트로겐 위에 위치할 경우에는 $R^y$는 없다. 보다 명확하게 말하면, 헤테로시클릭알킬이란 용어는 아젠티디닐, 피롤리디닐, 2-옥소피롤리디닐, 2,5-디하이드로-1H-피롤릴, 피페리디닐, 4-피페리도닐, 모르폴리닐, 피페라지닐, 2-옥소피페라지닐, 테트라하이드로피라닐, 2-옥소피페리디닐, 티오모르폴리닐, 티아모르폴리닐, 퍼하이드로아제피닐, 피라졸리디닐, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 디하이드로피리디닐, 테트라하이드로피리디닐, 옥사졸리닐, 옥사졸리디닐, 이소옥사졸리디닐, 티아졸리닐, 티아졸리디닐, 퀴뉴클리디닐, 이소티아졸리디닐, 옥타하이드로인돌닐, 옥타하이드로이소인돌릴, 데카하이드로이소퀴놀릴, 테트라하이드로퓨릴, 및 테트라하이드로피라닐 및 그 유도체 및 N-옥사이드 또는 그의 보호 유도체를 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0159] "하이드록시알킬"은 두 하이드록시기가 존재하고 같은 탄소원자 위에 있지 않다고 가정하면, 적어도 하나, 보다 바람직하게는 하나, 둘 또는 세 개의 하이드록시기로 치환된 여기서 정의된 바와 같은 알킬을 의미한다. 대표적인 예로 하이드록시메틸, 2-하이드록시에틸, 2-하이드록시프로필, 3-하이드록시프로필, 1-(하이드록시메틸)-2-메틸프로필, 2-하이드록시부틸, 3-하이드록시부틸, 4-하이드록시부틸, 2,3-디하이드록시프로필, 1-(하이드록시메틸)-2-하이드록시에틸, 2,3-디하이드록시부틸, 3,4-디하이드록시부틸 및 2-(하이드록시메틸)-3-하이드록시프로필, 바람직하게는 2-하이드록시에틸, 2,3-디하이드록시프로필, 및 1-(하이드록시메틸)-2-하이드록시에틸 등을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0160] "하이드록시아미노"는 -NH(OH)기를 의미한다.

[0161] "선택적인" 또는 "선택적으로"는 이어서 설명된 상황의 사건이 일어나거나 또는 일어나지 않을 수 있음과 그 설명이 상기 상황 또는 사건이 일어난 경우와 그렇지 않은 경우를 모두 포함하는 것을 의미한다. 이 기술 분야의 당업자에게 하나 또는 그 이상의 선택적인 치환체를 포함한다고 기재된 분자에 대해서는 단지 입체적으로 실질적인 및/또는 종합적으로 실행할 수 있는 모든 화합물을 포함하는 것을 의미하는 것으로 이해된다. "선택적으로 치환된"은 용어에서 모든 수반되어지는 변경을 언급한다. 그래서, 예를 들면 "선택적으로 치환된 아릴$C_{1-8}$ 알킬,"이란 용어는 상기 분자의 "$C_{1-8}$ 알킬" 부분과 "아릴"부분 모두가 치환되거나 치환되지 않는다. 전형적인 선

택적인 치환의 목록은 "치환된"이라는 정의로 아래에 기재된다.

[0162] "선택적으로 치환된 알콕시"는 -OR 라디칼을 의미하고 여기서 정의된 바와 같이 R이 선택적으로 치환된 알킬이다. 대표적인 예로 $-OCH_2CH_2OCH_3$, $-OCH_2CH_2OH$, $-OCH_2CH(NH_2)CH_3$ 등을 포함한다.

[0163] "선택적으로 치환된 알킬"은 알킬카르보닐, 알케닐카르보닐, 시클로알킬카르보닐, 알킬카르보닐옥시, 알케닐카르보닐옥시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아미노카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 디알킬아미노카르보닐, 시아노, 시아노알킬아미노카르보닐, 알콕시, 알케닐옥시, 할로, 하이드록시, 하이드록시알콕시, 카르복시, 알킬카르보닐아미노, 알킬카르보닐옥시, $-S(O)_{0-2}$-알킬, $-S(O)_{0-2}$-알케닐, 아미노술포닐, 알킬아미노술포닐, 디알킬아미노술포닐, $-NR^cS(O)_2$-알킬(여기서 $R^c$는 수소, 알킬, 선택적으로 치환된 알케닐, 선택적으로 치환된 알키닐, 하이드록시, 알콕시, 알케닐옥시, 또는 시아노알킬), 알킬아미노카르보닐옥시, 디알킬아미노카르보닐옥시, 알킬아미노알킬옥시, 디알킬아미노알킬옥시, 알콕시카르보닐, 알케닐옥시카르보닐, 알콕시카르보닐아미노, 알킬아미노카르보닐아미노, 디알킬아미노카르보닐아미노, 알콕시알킬옥시, 및 $-C(O)NR^aR^b$(여기서 $R^a$ 및 $R^b$ 독립적으로 수소, 알킬, 선택적으로 치환된 알케닐, 선택적으로 치환된 알키닐, 하이드록시, 알콕시, 알케닐옥시, 또는 시아노알킬)로부터 독립적으로 선택된 1 또는 그 이상의 그룹, 보다 명확하게 1, 2, 3, 4 또는 5 그룹으로 여기서 정의된 바와 같이 선택적으로 치환된 알킬 라디칼을 의미한다.

[0164] "선택적으로 치환된 아릴"은 할로, 할로알킬, 할로알콕시, 하이드록시, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 카르복시, 카르복시 에스테르, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 선택적으로 치환된 시클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로시클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, -C(O)NR'R"(여기서 R'은 수소 또는 알킬이고, R"은 수소, 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클로알킬), -NR'C(O)R"(여기서 R'은 수소 또는 알킬이고 R"은 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클로알킬), 및 $-NHS(O)_2R'$(여기서 R'은 알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴)로부터 독립적으로 선택된 1 또는 그 이상의 그룹, 보다 명확하게 1, 2, 3, 4 또는 5 그룹으로 여기서 정의된 바와 같이 선택적으로 치환된 알킬 라디칼을 의미한다.

[0165] "선택적으로 치환된 아릴알킬"은 여기서 정의된 바와 같이 하나 또는 두개의 선택적으로 치환된 아릴로 치환된 알킬기를 의미한다.

[0166] "선택적으로 치환된 아릴알킬옥시"는 -OR기를 의미하고, 여기서 정의된 바와 같이 R은 선택적으로 치환된 아릴알킬이다.

[0167] "선택적으로 치환된 아릴알킬옥시카르보닐"은 -C(O)R기를 의미하고, 여기서 정의된 바와 같이 R은 선택적으로 치환된 아릴알킬옥시이다.

[0168] "선택적으로 치환된 아릴옥시"는 -OR기를 의미하고, 여기서 정의된 바와 같이 R은 선택적으로 치환된 아릴이다.

[0169] "선택적으로 치환된 아릴옥시카르보닐"은 -C(O)R기를 의미하고 여기서 정의된 바와 같이 R은 선택적으로 치환된 아릴옥시이다.

[0170] "선택적으로 치환된 시클로알킬"은 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 할로, 할로알킬, 할로알콕시, 옥소, 하이드록시, 시아노, 니트로, 아미노, 모노($C_1$-$C_6$)알킬아미노, 디알킬아미노, 할로알킬, 할로알콕시, 아미노알킬, 알킬아미노알킬 디알킬아미노알킬, 카르복시, 카르복시 에스테르, 시클로알킬, 하이드록시알킬, -C(O)NR'R"(여기서 R'은 수소, 알킬, 하이드록시, 또는 알콕시이고 R"은 수소, 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클로알킬), 선택적으로 치환된 헤테로시클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, -NR'C(O)R"(여기서 R'은 수소 또는 알킬이고 R"은 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클로알킬), 및 $-NHS(O)_2R'$(여기서 R'은 알킬, 아릴, 또는 헤테로시크릴)로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 그 이상의 그룹, 보다 명확하게 1, 2, 3 또는 4 그룹으로 여기서 정의된 바와 같이 선택적으로 치환된 시클로알킬 라디칼을 의미한다.

[0171] "선택적으로 치환된 시클로알킬옥시카르보닐"는 -(O)OR기를 의미하고, 여기서 정의된 바와 같이 R은 선택적으로 치환된 시클로알킬이다.

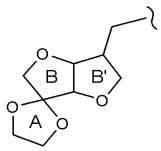
[0172] "선택적으로 치환된 헤테로아릴"은 할로, 할로알킬, 할로알콕시, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 하이드록시, 옥소(원자가결합법칙에 따라), 카르복시, 카르복시 에스테르, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 선택적으로 치환된 시클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로시클로알킬, 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 아릴, -C(O)NR'R"(여기서 R'은 수소 또는 알킬이고 R"는 수소, 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클로알킬), -NR'C(O)R"(여기

서 R'은 수소 또는 알킬 이고 R"은 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클로알킬), 및 $NHS(O)_2R'$(여기서 R'은 알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴)로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4 또는 5 그룹으로 여기서 정의된 바와 같이 선택적으로 치환된 헤테로아릴 라디칼을 의미한다.

[0173] "선택적으로 치환된 헤테로시클로알킬"은 할로, 할로알킬, 할로알콕시, 하이드록시, 옥소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 선택적으로 치환된 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 카르복시, 알콕시카르보닐, 아릴옥시카르보닐, 아릴알킬옥시카르보닐, 시클로알킬옥시카르보닐, 시클로알킬알킬옥시카르보닐, -C(O)NR'R"(여기서 R'은 수소 또는 알킬이고 R"은 수소, 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클로알킬), -NR'C(O)R"(여기서 R'은 수소 또는 알킬이고 R"은 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클로알킬), 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 및 -NHS(O)2R'(여기서 R'은 알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴)로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4 또는 5 그룹으로 여기서 정의된 바와 같이 선택적으로 치환된 헤테로시클로알킬 고리를 의미한다.

[0174] "포화된 브릿지된 고리 시스템"은 방향족이 아닌 바이시클릭 또는 폴리시클릭 고리시스템이다. 이러한 시스템은 고립된 또는 결합된 불포화를 포함하지만 그 핵심 구조에 방향족 또는 헤테로방향족 고리를 포함하지 않는다(그러나 방향족 치환체를 가질 수는 있다). 예를 들어, 헥사하이드로-퓨로[3,2-b]퓨란, 2,3,3a,4,7,7a-헥사하이드로-1H-인덴, 7-아자-비시클로[2.2.1]헵텐, 및 1,2,3,4,4a,5,8,8a-옥타하이드로-나프탈렌은 "포화된 브릿지된 고리 시스템"의 분류에 모두 포함된다.

[0175] "스피로", "스피로시크릴" 또는 "스피로 고리"는 하나의 특별한 고리모양의 탄소로부터 다른 고리로 유래되어지는 고리를 말한다. 예를 들어, 아래에 그려진 것처럼, 포화된 브릿지된 고리 시스템(고리 B 및 B')의 고리 원자는, 브릿지헤드 원자(bridgehead atom)를 제외하고, 상기 포화된 브릿지된 고리 시스템과 여기에 붙어있는 스피로시크릴(고리 A)사이에 공유 원자가 될 수 있다.




[0176]

[0177] 여기에 서술된 각 반응에서의 "수율"은 이론적인 수율이며 퍼센트로 표현된다.

[0178] 본 발명의 목적을 위하여 "환자"는 인간 및 다른 동물, 특별히 포유동물 및 유기체를 포함한다. 따라서 본 방법은 인간의 치료와 동물의 치료를 다 포함한다. 특정된 구체예에서는 상기 환자는 포유동물이며, 더 특정된 구체예에서는 상기 환자는 인간이다.

[0179] "키나아제-의존 질병 또는 상태"는 하나 또는 그 이상의 단백질 키나아제의 활성에 의존적인 병리적 상태를 말한다. 키나아제는 증식, 유착, 이주, 분화 및 전이를 포함하는 다양한 세포의 활성 신호 형질도입 경로에 직접 또는 간접적으로 참여한다. 키나아제 활성과 연관된 질병은 종양 성장, 고형종양 성장을 지지하는 병리적 신혈관 형성을 포함하고 시각관련 질병(당뇨병성 망막증, 노화에 따른 시력 감퇴 등) 및 염증(마른버짐, 류머티즘성 관절염 등)에 관련된 과도한 지엽적 혈관화를 일으키는 다른 질병과 연관된다.

[0180] 비록 이론적으로 관련된 것을 바라는 것은 아니지만, 포스파타아제 또한 키나아제와 유사하게 "키나아제-의존 질병 또는 상태"에 한 역할을 한다; 즉, 예를 들면 키나아제는 단백질 기질을 인산화하고 포스파타아제는 탈인산화한다. 따라서 본 발병의 화합물은 여기서 서술된 것처럼 키나아제 활성을 조절하는 반면에 포스파타아제 활성을 직접 또는 간접적으로 또한 조절한다. 만약 존재한다면, 이러한 추가적인 조절도 연관된 또는 서로 의존적인 키나아제 또는 키나아제 패밀리(family)에 대하여 본 발명의 화합물의 활성에 상승적(또는 상승적이지 않을)일 수 있다. 어떤 경우라도, 앞서 언급한 것과 같이 본 발명의 화합물은 비정상 수준의 세포 증식(즉, 종양 성장), 프로그램화된 세포의 죽음(아파토시스), 세포 이주 및 전이, 및 종양 성장과 관련된 신생혈관생성의 특징을 가진 질환의 치료에 유용하다.

[0181] "치료에 효과적인 양"은 환자에게 투여하였을 때 질병의 증상이 개선되는 정도의 본 발명의 화합물의 양을 말한다. "치료에 효과적인 양"을 구성하는 본 발명의 화합물의 양은 질병의 상태 및 정도, 치료할 환자의 나이 등에 의존된다. 상기 치료에 효과적인 양은 본 발명 및 관련 배경지식을 가진 당업자에게는 일정하게 결정된다.

[0182] "암"은 세포의 증식성 질환 상태를 말하고 하기에 기술된 것들을 포함하나 제한되지 않는다: 심장(Cardiac): 육종(sarcoma)(혈관육종(angiosarcoma), 섬유육종(fibrosarcoma), 횡문근육종(rhabdomyosarcoma), 지방육종

(liposarcoma)), 점액종(myxoma), 횡문근종(rhabdomyoma), 섬유종(fibroma), 지방종(lipoma) 및 기형종(teratoma); 폐(Lung): 기관지원성 암종(bronchogenic carcinoma)(편평상피 세포(squamous cell), 미분화된 소세포(undifferentiated small cell), 미분화된 대세포(undifferentiated large cell), 선암(adenocarcinoma)), 운발성 폐암(alveolar (bronchiolar) carcinoma), 기관지 선종(bronchial adenoma), 육종(sarcoma), 임파종(lymphoma), 연골양 척상종(chondromatous hanlartoma); 위장관련(Gastrointsetnal): 식도(esophagus)(편평상피세포암(squamous cell carcinoma), 선암(adenocarcinoma), 평활근육종(leiomyosarcoma), 임파종(lymphoma)), 위(stomach)(암종(carcinoma), 임파종(lymphoma), 평활근육종(leiomyosarcoma)), 췌장(pancreas)(이소성 췌장암(ductal adenocarcinoma), 인슐린노나(insulinorna), 글루카곤종(glucagonoma), 가스트리노마(gastrinoma), 암양종(carcinoid tumor), 비포마(vipoma)), 소장(small bowel)(선암(adenocarcinorma), 임파종(lymphoma), 암양종(carcinoid tumor), 카포시육종(Karposi's sarcoma), 자궁근종(leiomyoma), 혈관종(hemangioma), 지방종(lipoma), 신경섬유종(neurofibroma), 섬유종(fibroma)), 대장(large bowel)(선암(adenocarcinoma), 상피성선종(tubular adenoma), 융모상선종(villous adenoma), 과오종(hamartoma), 자궁근종(leiomyoma)); 비뇨생식기(Genitourinary tract): 신장(kidney)(췌장암(adenocarcinoma), 빌림스종양(Wilm's tumor)[신아세포종(nephroblastoma)], 임파종(lymphoma), 백혈병(leukemia)), 방광(bladder) 및 요도(urethra)(편평상피암(squamous cell carcinoma), 이행세포암(transitional cell carcinoma), 선암(adenocarcinoma)), 전립선(prostate)(선암(adenocarcinoma), 육종(sarcoma)), 정소(testis) (정상피종(seminoma), 기형종(teratoma), 난소태생암종(embryonal carcinoma), 기형암(teratocarcinoma), 융모막암종(choriocarcinoma), 육종(sarcoma), 간질세포암(interstitial cell carcinoma), 섬유종(fibroma), 섬유선종(fibroadenoma), 난종종양(adenomatoid tumor), 지방종(lipoma)); 간장(Liver): 간세포암(hepatoma)(간세포암(hepatocellular carcinoma)), 담관암(cholangiocarcinoma), 간아세포종(hepatoblastoma), 맥관육종(angiosarcoma), 양성간종양(hepatocellular adenoma), 혈관종(hemangioma); 뼈(Bone): 골육종(osteogenic sarcoma)(골육종(osteosarcoma)), 섬유근종(fibrosarcoma), 악성섬유육종(malignant fibrous histiocytoma), 연골육종(chondrosarcoma), 유잉육종(Ewing's sarcoma), 악성림프종(malignant lymphoma)(세망세포종(reticulum cell sarcoma)), 다발성골수종(multiple myeloma), 힘줄막거대세포종양(malignant giant cell tumor chordoma), 골연골종(osteochronfroma)(골연골외골증(osteocartilaginous exostoses)), 양성기관종양(benign chondroma), 연모골세포종(chondroblastoma), 연모골세포섬유종(chondromyxofibroma), 유골골종(osteoid osteoma) 및 거대세포종양(giant cell tumor); 신경계(Nervous system): 두개골(skull)(골종(osteoma), 혈관종(hemangioma), 육아종(granuloma), 황색종(xanthoma), 골염종(osteitis defornians)), 뇌척수막(meninges)(뇌수막종(meningioma), 뇌수막염종(meningiosarcoma), 신경교종증(gliomatosis)), 뇌(brain)(성상세포종(astrocytoma), 수모세포종(medulloblastoma), 신경교종(glioma), 상의세포종(ependymoma), 배아종(germinoma)[송과체종(pinealoma)], 글리오블라스토나다형(glioblastorna multiform), 핍지교종(oligodendroglioma), 신경초종(schwannoma), 망막아세포종(retinoblastoma), 부신과형성종(congenital tumor), 척수종양(spinal cord neurofibroma), 뇌수막종(meningioma), 신경교종(glioma), 육종(sarcoma)); 산부인과(Gynecological): 자궁(uterus)(자궁암(endometrial carcinoma)), 자궁경부(cervix)(자궁경부이형성종(cervical carcinoma), 자궁경부이형성염(pre tumor cervical dysplasia)), 난소(ovary)(난소성암종(ovarian carcinoma)[장액성암종, 점액성암종, 미분류된 암종], 과립막세포종양(granulosa-thecal cell tumors), 서톨리-레이디그세포종양(Sertoli-Leydig cell tumors), 미분화배세포종(dysgerminoma), 악성기형종(malignant teratoma)), 외음부(vulva)(편평상피암(squamous cell carcinoma), 상피내암(intraepithelial carcinoma), 선암(adenocarcinoma), 섬유육종(fibrosarcoma), 흑색종(melanoma)), 질(vagina)(투명세포암(clear cell carcinoma), 편평상피암(squamous cell carcinoma), 회음근육종(botryoid sarcoma)(배아횡문근육종(embryonal rhabdomyosarcoma)) , 나팔관(fallopian tubes)(암종(carcinoma)); 혈액관련(Hemotologic): 혈액(blood)(골수성 백혈병(myeloid leukemia)[만성 및 급성], 급성림프구성백혈병(acute lymphoblastic leukemia), 만성림프구성백혈병(chronic lymphocytic leukemia), 골수증식성질환, 다발성골수종(multiple myeloma), 골수이형성증후군(myelodysplastic syndrome)), 호지킨병(Hodgkin's disease), 비호지킨스임파종(non-Hodgkin's lymphoma)[악성림프종(malignant lymphoma)]; 피부(Skin): 악성흑색종(malignant melanoma), 기저세포암(basal cell carcinoma), 편평상피암(squamous cell carcinoma), 카포시육종(Karposi's sarcoma), 모반세포성모반(moles dysplastic nevi), 지방종(lipoma), 혈관종(angioma), 피부섬유종(dermatofibroma), 켈로이드(keloid), 마른버짐(psoriasis); 및 부신(Adrenal Gland): 신경아세포종(neuroblastoma). 따라서 여기서 제공된 "암세포"라는 용어는, 상기 나열된 상태 중 어느 하나에 의하여 고통받는 세포를 포함한다.

[0183] 화합물의 "약학적으로 허용 가능한 염"은 약학적으로 허용가능하고 본 화합물의 바람직한 약학적인 활성을 포함

하는 염을 말한다. 약학적으로 허용 가능한 염은 독성이 없는 것을 의미한다. 적당한 약학적으로 허용 가능한 염의 추가적인 정보는 *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17판., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, 또는 S. M. Berge, 외., "Pharmaceutical Solts," J. Pharm. Sci., 1977;66:1-19에서 찾을 수 있고 둘 다 본 발명에 반영된다.

[0184] 약학적으로 허용 가능한 산 첨가 염의 예로는 아세트산, 트리플루오로아세트산, 프로피온산, 지방산, 시클로펜타지방산, 글리코산, 피루브산, 젖산, 옥살산, 말레산, 말론산, 숙신산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 신남산, 3-(4-하이드록시벤조닐)벤조산, 만델산, 메탄술폰산, 에탄술폰산, 1,2-에탄술폰산, 2-하이드록시에탄술폰산, 벤젠술폰산, 4-클로로벤젠술폰산, 2-나프탈렌술폰산, 4-톨루엔술폰산, 캠퍼술폰산, 글루코헵톤산, 4,4'-메틸렌비스-(3-하이드록시-2-엔-1 카르복시실산), 3-페닐프로피온산, 트리메틸아세트산, 터셔리부틸아스트산, 라우릴황산, 글루콘산, 글루탐산, 하이드록시나프토에산, 살리실산, 스테아리산, 뮤콘산, p-톨루엔술폰산 및 살리실산 등과 같은 유기산으로 형성된 것들뿐만 아니라 염산, 브롬화산, 황산, 질산, 인산 등과 같은 비유기산으로 형성된 것들을 포함한다.

[0185] 약학적으로 허용 가능한 염기 첨가 염의 예로는 상기 모 화합물(parent compound)에 있는 산성화된 양자(acidic proton)가 소듐, 포타슘, 리튬, 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 철, 아연, 구리, 망간 알루미늄 염 등과 같은 금속이온으로 대체될 때 포함되는 것들을 포함한다. 약학적으로 허용 가능한 유기 비독성 염기로부터 유도된 염은 프라이머리(primary), 세컨더리(secondary), 터셔리(tertiary) 아민, 자연적으로 일어나는 치환된 아민을 포함한 치환된 아민, 시클릭 아민 및 염기성 이온교환수지를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 유기 염기의 예는 이소프로필아민, 트리메틸아민, 디에틸아민, 트리에틸아민, 트리프로필아민, 에탄올아민, 2-디메틸아미노에탄올, 2-디에틸아미노에탄올, 디시클로헥실아민, 리신, 아르기닌, 히스티딘, 카페인, 프로카인, 히드라바민, 콜린, 베타인, 에틸렌디아민, 글루코사민, 메틸글루코사민, 테오브로민, 퓨린, 피페라진, 피페라딘, N-에틸피페라딘, 트로메타민, N-메틸글루카민, 폴리아민, 레진 등을 포함한다. 대표적인 유기 염기는 이소프로필아민, 디에틸아민, 에탄올아민, 트리메틸아민, 디시클로헥실아민, 콜린 및 카페인이다.

[0186] "프로드러그"는 생체 내에서 상기 화학식들의 모 화합물을 얻기 위하여, 예를 들면 혈액 내에서 가수분해에 의하여 변형된(전형적으로 급속히) 화합물들을 말한다. 일반적인 예는 에스테르 및 카르복실산 모이어티(moiety)를 만들 수 있는 활성 형태를 가진 아미드 형태를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 본 발명의 상기 화합물의 약학적으로 허용 가능한 에스테르는 알킬 에스테르(예를 들면 약 하나에서 약 여섯 개의 탄소를 가진)를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 상기 알킬 그룹은 선형 또는 사슬형 가지이다. 허용 가능한 에스테르는 또한 시클로알킬 에스테르 및 벤질과 같은 아릴알킬 에스테르를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 약학적으로 허용 가능한 본 발명의 아미드 화합물의 예는 프라이머리(primary) 아미드, 세컨더리(secondary) 아미드 및 터셔리(tertiary) 알킬아미드(예를 들면 하나에서 여섯 개의 탄소를 가진)를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 본 발명의 아미드 및 에스테르 화합물은 전통적인 방법에 의하여 준비된다. 프로드러그의 전체적인 논의는 T. Higuchi and V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol 14 of the A.C.S. 심포지움 시리즈, 및 in Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987,에서 제공되고 상기 자료 모두는 여기서 반영된다.

[0187] "대사산물"은 동물 또는 인간의 몸에서 대사 작용 또는 생체전환에 의하여 생성된 부산물 또는 최종산물이다; 예를 들면, 산화, 환원, 또는 가수분해에 의하여 더 극성 분자로의 생체전환 또는 컨주게이트(conjugate)로의 생체전환(생체전환의 논의에 대한 책으로 Goodman and Gilman, "The Pharmacological Basis of Therapeutics" 8.sup.th Ed., Pergamon Press, Gilman 외. (eds), 1990 참조)이 있다. 여기에 사용된 것처럼, 상기 화합물의 대사산물 또는 그의 염은 상기 몸에서 생물학적 활성 형태이다. 일례로, 프로드러그는 생체 내에서 상기 생물학적 형태인 대사산물이 발현된 결과로 사용된다. 다른 예로, 생물학적 활성 대사산물은 우연히 발견된다. 다시 말하면 프로드러그 디자인은 그자체로 보증되지 않는다. 본 발명의 대사산물 화합물의 활성에 대한 분석시험은 본 발명에 관한 기술 분야의 당업자에게 알려져 있다.

[0188] 여기서 사용되는 질환, 장애 또는 증후군의 "치료하는" 또는 "치료"는 (i) 인간에게 일어나는 질환, 장애 또는 증후군을 예방하는 것, 즉 동물에게 나타나거나 발생하기 쉬운 질환, 장애, 또는 증후군은 아니지만 아직 경험되거나 나타나지 않은 질환, 장애 또는 증후군의 임상증상을 예방하는 것; (ii) 상기 질환, 장애 또는 증후군을 억제시키는 것, 즉 성장을 저지시키는 것; 및 (iii) 질환, 장애 또는 증후군을 경감시키는 것, 즉 질환, 장애 또는 증후군을 퇴보시키는 것을 포함한다. 상기의 기술에서 알려진 것처럼, 국부적인 운반에 대한 시스템의 적응, 나이, 몸무게, 일반적인 건강상태, 성별, 음식물, 투여시간, 약의 상호작용 및 상기 상태의 엄격함은 필수

적이고, 상기 기술의 당업자에 의한 통상적인 실험에 의하여 확인된다.

[0189] **발명의 구체예**

[0190] 본 발명의 일 구체예에서, $R^7$은 할로이고, 다른 그룹들은 발명의 요약에 기재된 그룹 A, 그룹 B, 그룹 C 또는 그룹 D에 정의된다. 더 특정된 구체예에서, $R^7$은 아이오도 또는 브로모이다. 훨씬 더 특정된 구체예에서, $R^7$은 아이오도이다. 그러나 훨씬 더 구체적으로, 상기 화합물에서 $R^7$은 아이오도 또는 브로모이고, 다른 그룹들은 발명의 요약에 기재된 그룹 A에 정의된다.

[0191] 본 발명의 다른 구체예에서, X는 할로이고, 다른 그룹들은 발명의 요약에 기재된 그룹 A, 그룹 B, 그룹 C 또는 그룹 D에 정의된다. 더 특정된 구체예에서, X는 플루오로 또는 클로로이다. 훨씬 더 특정된 구체예에서, X는 플루오로이다. 그러나 훨씬 더 구체적으로, 상기 화합물에서 X는 플루오로 또는 클로로이고, 다른 그룹들은 발명의 요약에 기재된 그룹 A에 정의된다.

[0192] 본 발명의 다른 구체예에서, $R^7$ 및 X는 할로이고, 다른 그룹들은 발명의 요약에 기재된 그룹 A, 그룹 B, 그룹 C 또는 그룹 D이다. 더 구체적으로, $R^7$은 아이도이고 X는 플루오로이다. 훨씬 더 구체적으로, 상기 화합물에서 $R^7$은 아이도이고 X는 플루오로이며, 나머지 다른 그룹들은 발명의 요약에 기재된 그룹 A에 정의된다.

[0193] 본 발명의 다른 구체예에서, $R^1$, $R^2$, $R^5$, 및 $R^6$은 수소이고, 다른 그룹들은 발명의 요약에 기재된 그룹 A, 그룹 B, 그룹 C 또는 그룹 D에 정의된다. 더 구체적으로, $R^1$, $R^2$, $R^5$, 및 $R^6$은 수소이고, 다른 그룹들은 발명의 요약에 기재된 그룹 A에 정의된다.

[0194] 본 발명의 다른 구체예에서, 화학식 1의 화합물은 그룹 A에서 선택되고, 나머지 그룹은 발명의 요약에 정의된다.

[0195] 본 발명의 다른 구체예(A1)에서, X 및 $R^7$은 할로이고 다른 그룹들은 발명의 요약에 기재된 그룹 A의 화합물에 정의된다.

[0196] 다른 구체예(A2)에서, 화학식 1의 화합물은 그룹 A에서 선택되고, 여기서 $R^{10}$ 및 $R^{12}$는 독립적으로 수소 또는 할로이다. 더 특정된 구체예에서, $R^{10}$ 및 $R^{12}$는 독립적으로 수소 또는 플루오로이다. 더 구체적으로, $R^{10}$은 3-플루오로이고 $R^{12}$는 수소이다. 다른 더 특정된 구체예에서, $R^{10}$ 및 $R^{12}$는 플루오로이고, 더 구체적으로, 3-플루오로 및 4-플루오로, 4-플루오로 및 5-플루오로, 또는 4-플루오로 및 6-플루오로이다.

[0197] 본 발명의 다른 구체예(A3)에서, 상기 화합물은 $R^1$, $R^2$, $R^5$ 및 $R^6$은 수소이고 다른 그룹들은 발명의 요약에 기재된 그룹 A에 정의된다.

[0198] 다른 구체예(A4)에서, 화학식 1의 화합물은 그룹 A에서 선택되고, 여기서 X, $R^7$, 및 A는 발명의 요약에 정의되고; 및

[0199] $R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$, 및 $R^6$ 중 하나는 할로, 니트로, $-NR^8R^{8'}$, $-OR^8$, $-NHS(O)_2R^8$, -CN, $-S(O)_mR^8$, $-S(O)_2NR^8R^{8'}$, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^8R^{8'}$, $-NR^8C(O)OR^{8'}$, $-NR^8C(O)NR^{8'}R^{8''}$, $-NR^8C(O)OR^{8'}$, $-NR^8C(O)R^{8'}$, $-CH_2N(R^{25})(NR^{25a}R^{25b})$, $-CH_2NR^{25}C(=NH)(NR^{25a}R^{25b})$, $-CH_2NR^{25}C(=NH)(N(R^{25a})(NO_2))$, $-CH_2NR^{25}C(=NH)(N(R^{25a})(CN))$, $-CH_2NR^{25}C(=NH)(R^{25})$, $-CH_2NR^{25}C(NR^{25a}R^{25b})=CH(NO_2)$, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클로알킬이며; 여기서 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로아릴, 및 헤테로시클로알킬은 할로, 알킬, 할로알킬, 니트로, 선택적으로 치환된 시클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로시클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 아릴알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴알킬, $-OR^8$, $-NR^8R^{8'}$, $-NR^8S(O)_2R^9$, -CN, $-S(O)_mR^9$, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^8R^{8'}$, $-NR^8C(O)NR^{8'}R^{8''}$, $-NR^8C(O)OR^{8'}$ 및 $-NR^8C(O)R^{8'}$에서

독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7 그룹으로 독립적으로 선택적으로 치환되며; 그리고 $R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$, 및 $R^6$의 나머지는 발명의 요약에 정의되고; 또는

[0200] 같은 탄소에 부착된 $R^1$ 및 $R^2$중 하나, 같은 탄소에 부착된 $R^3$ 및 $R^4$ 중 하나 및 같은 탄소에 부착된 $R^5$ 및 $R^6$ 중 하나는 C(O) 또는 C(=NOH)를 형성하고; $R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$, 및 $R^6$의 나머지는 발명의 요약에 정의된다.

[0201] 본 발명의 더 다른 구체예(A5)에서, 화학식 1의 화합물은 그룹 A에서 선택되고, 여기서 X, $R^7$, 및 A는 발명의 요약에서 정의되며; 그리고

[0202] $R^3$은 할로, 니트로, $-NR^8R^{8'}$, $-OR^8$, $-NHS(O)_2R^8$, -CN, $-S(O)_mR^8$, $-S(O)_2NR^8R^{8'}$, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^8R^{8'}$, $-NR^8C(O)OR^{8'}$, $-NR^8C(O)NR^{8'}R^{8''}$, $-NR^8C(O)OR^{8'}$, $-NR^8C(O)R^{8'}$, $-CH_2N(R^{25})(NR^{25a}R^{25b})$, $-CH_2NR^{25}C(=NH)(NR^{25a}R^{25b})$, $-CH_2NR^{25}C(=NH)(N(R^{25a})(NO_2))$, $-CH_2NR^{25}C(=NH)(N(R^{25a})(CN))$, $-CH_2NR^{25}C(=NH)(R^{25})$, $-CH_2NR^{25}C(NR^{25a}R^{25b})=CH(NO_2)$, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클로알킬; 여기서 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로아릴, 및 헤테로시클로알킬은 할로, 알킬, 할로알킬, 니트로, 선택적으로 치환된 시클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로시클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 아릴알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴알킬, $-OR^8$, $-NR^8R^{8'}$, $-NR^8S(O)_2R^9$, -CN, $-S(O)_mR^9$, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^8R^{8'}$, $-NR^8C(O)NR^{8'}R^{8''}$, $-NR^8C(O)OR^{8'}$ 및 $-NR^8C(O)R^{8'}$로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7 그룹으로 독립적으로 선택적으로 치환되며; $R^4$는 발명의 요약에서 정의되고; 또는

[0203] 같은 탄소에 부착된 $R^3$ 및 $R^4$는 C(O) 또는 C(=NOH)를 형성하고; $R^1$, $R^2$, $R^5$ 및 $R^6$은 발명의 요약에서 정의된다.

[0204] 구체예 A5의 더 특정된 구체예에서, $R^1$, $R^2$, $R^5$ 및 $R^6$은 수소이다.

[0205] 본 발명의 다른 구체예(A6)에서, 화학식 1의 화합물은 그룹 A에서 선택되고, 여기서 X, R7, 및 A는 발명의 요약에서 정의되며;

[0206] $R^3$ 및 $R^4$는 독립적으로 할로, 니트로, $-NR^8R^{8'}$, $-OR^8$, $-NHS(O)_2R^8$, -CN, $-S(O)_mR^8$, $-S(O)_2NR^8R^{8'}$, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^8R^{8'}$, $-NR^8C(O)OR^{8'}$, $-NR^8C(O)NR^{8'}R^{8''}$, $-NR^8C(O)OR^{8'}$, $-NR^8C(O)R^{8'}$, $-CH_2N(R^{25})(NR^{25a}R^{25b})$, $-CH_2NR^{25}C(=NH)(NR^{25a}R^{25b})$, $-CH_2NR^{25}C(=NH)(N(R^{25a})(NO_2))$, $-CH_2NR^{25}C(=NH)(N(R^{25a})(CN))$, $-CH_2NR^{25}C(=NH)(R^{25})$, $-CH_2NR^{25}C(NR^{25a}R^{25b})=CH(NO_2)$, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클로알킬이고; 여기서 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로아릴, 및 헤테로시클로알킬은 할로, 알킬, 할로알킬, 니트로, 선택적으로 치환된 시클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로시클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 아릴알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴알킬, $-OR^8$, $-NR^8R^{8'}$, $-NR^8S(O)_2R^9$, -CN, $-S(O)_mR^9$, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^8R^{8'}$, $-NR^8C(O)NR^{8'}R^{8''}$, $-NR^8C(O)OR^{8'}$ 및 $-NR^8C(O)R^{8'}$로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7 그룹으로 독립적으로 선택적으로 치환되며; 또는

[0207] 같은 탄소에 부착된 $R^3$ 및 $R^4$는 C(O) 또는 C(=NOH)를 형성하고; $R^1$, $R^2$, $R^5$ 및 $R^6$은 발명의 요약에서 정의된다.

[0208] 구체예 A6의 더 특정된 구체예에서, $R^1$, $R^2$, $R^5$ 및 $R^6$은 수소이다.

[0209] 본 발명의 다른 구체예(A7)에서, 화학식 1의 화합물은 그룹 A에서 선택되고, 여기서 X 및 $R^7$은 할로이고; A는 $R^{10}$ 및 $R^{12}$로 선택적으로 치환된 페닐렌이고, $R^{12}$는 독립적으로 수소 또는 할로이며; $R^1$, $R^2$, $R^5$ 및 $R^6$은 수소이고;

[0210] $R^3$은 수소이고 $R^4$는 $-NR^8R^{8'}$(여기서 $R^8$은 수소, 하이드록시, 알킬, 알콕시, 아릴, 시클로알킬, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클로알킬이고 $R^{8'}$은 하이드록시, 알콕시, 아릴, 시클로알킬, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클로알킬),

$-NHS(O)_2R^8$, -CN, $-S(O)_mR^8$, $-S(O)_2NR^8R^{8'}$, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^8R^{8'}$, $-NR^8C(O)OR^{8'}$, $-NR^8C(O)NR^{8'}R^{8''}$, $-NR^8C(O)OR^{8'}$, $-NR^8C(O)R^{8'}$, 알케닐, 및 알키닐이며; 여기서 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로아릴, 및 헤테로시클로알킬은 할로, 알킬, 할로알킬, 니트로, 선택적으로 치환된 시클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로시클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 아릴알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴알킬, $-OR^8$, $-NR^8R^{8'}$, $-NR^8S(O)_2R^9$, -CN, $-S(O)_mR^9$, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^8R^{8'}$, $-NR^8C(O)NR^{8'}R^{8''}$, $-NR^8C(O)OR^{8'}$ 및 $-NR^8C(O)R^{8'}$로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7 그룹으로 독립적으로 선택적으로 치환되며; 또는

[0211] 같은 탄소에 부착된 $R^3$ 및 $R^4$는 C(O) 또는 C(=NOH)를 형성하고;

[0212] m, $R^{8''}$ 및 $R^9$는 발명의 요약에 기재된 그룹 A에 정의되며; 그리고 상기 구체예에서 다른 특정이 없다면, $R^8$ 및 $R^{8'}$은 발명의 요약에 기재된 그룹 A에 정의된다.

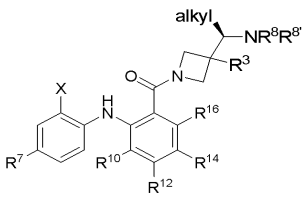
[0213] 본 발명의 다른 구체예(A8)에서, 화학식 1의 화합물은 그룹 A에서 선택되고, 여기서 $R^3$은 수소, 할로, 하이드록시, 알콕시, 또는 아미노이다. 더 구체적으로, $R^3$은 수소, 플루오로, 하이드록시, 메톡시, 또는 아미노이다. 훨씬 더 구체적으로, $R^3$은 수소 또는 하이드록시이다. 그러나 훨씬 더 구체적으로, $R^3$은 하이드록시이다.

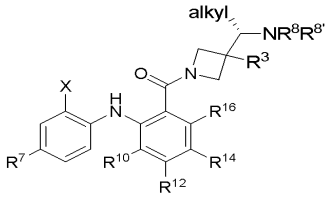
[0214] 구체예 A8의 더 특정된 구체예에서, X 및 $R^7$은 할로이고; A는 $R^{10}$ 및 $R^{12}$로 선택적으로 치환된 페닐렌이며, 여기서 $R^{10}$ 및 $R^{12}$는 독립적으로 수소 또는 할로이고; $R^1$, $R^2$, $R^5$ 및 $R^6$은 수소이며; $R^4$는 발명의 요약에 기재된 그룹 A에 정의된다.

[0215] 본 발명의 다른 구체예(A9)에서, 화학식 1의 화합물은 그룹 A에서 선택되고, 여기서 $R^1$, $R^2$, $R^5$ 및 $R^6$은 수소; $R^3$은 수소, 할로, 하이드록시, 알콕시, 또는 아미노; 및 $R^4$는 $-NR^8R^{8'}$로 치환된 헤테로시클로알킬, 헤테로아릴, 또는 알킬이고, 여기서 $R^8$ 및 $R^{8'}$ 그리고 다른 그룹들은 발명의 요약에 기재된 그룹 A에 정의된다.

[0216] 구체예 A9의 다른 특정된 구체예에서, $R^4$는 $-NR^8R^{8'}$로 치환된 알킬이고, 여기서 $R^8$ 및 $R^{8'}$ 그리고 다른 그룹들은 발명의 요약에 기재된 그룹 A에 정의된다. 구체적으로, 화학식 1(a) 또는 1(b)의 화합물이고:

[0217] [화학식 1(a)] [화학식 1(b)]




[0218]

[0219] 여기서 $R^3$은 A9에 정의되고; X, $R^7$, $R^8$, $R^{8'}$, $R^{10}$, $R^{12}$, $R^{14}$, 및 $R^{16}$은 발명의 요약에 기재된 그룹 A에 정의된다.

A9의 또다른 구체예로 $R^4$는 헤테로시클로알킬이다.

[0220] 구체예 A9의 특정된 구체예에서, 상기 화합물은 X 및 $R^7$은 할로이고; A는 $R^{10}$ 및 $R^{12}$로 선택적으로 치환된 페닐렌이며, 여기서 $R^{10}$ 및 $R^{12}$는 독립적으로 수소 또는 할로; $R^3$은 하이드록시; 및 $R^4$는 $-NR^8R^{8'}$로 선택적으로 치환된 알킬이거나 $R^4$는 할로, 알킬, 할로알킬, 니트로, 선택적으로 치환된 시클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로시클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 아릴알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴알킬, $-OR^8$, $-NR^8R^{8'}$, $-NR^8S(O)_2R^9$, -CN, $-S(O)_mR^9$, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^8R^{8'}$, $-NR^8C(O)NR^{8'}R^{8''}$, $-NR^8C(O)OR^{8'}$ 및 $-NR^8C(O)R^{8'}$로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3 그룹으로 독립적으로 선택

적으로 치환된 헤테로시클로알킬; 그리고 여기서 m, $R^3$, $R^8$, $R^{8'}$, $R^{8''}$, 및 $R^9$는 발명의 요약에 기재된 그룹 A에 정의된다.

[0221] 본 발명의 다른 구체예(A10)에서, 화학식 1의 화합물은 그룹 A에서 선택되고, 여기서

[0222] $R^4$는

[0223] a) 수소;

[0224] b) $-CH_2N(R^{25})(NR^{25a}R^{25b})$;

[0225] c) $-CH_2NR^{25}C(=NH)(NR^{25a}R^{25b})$;

[0226] d) $-CH_2NR^{25}C(=NH)(N(R^{25a})(NO_2))$;

[0227] e) $-CH_2NR^{25}C(=NH)(N(R^{25a})(CN))$;

[0228] f) $-CH_2NR^{25}C(=NH)(R^{25})$;

[0229] g) $-CH_2NR^{25}C(NR^{25a}R^{25b})=CH(NO_2)$;

[0230] h) 알킬;

[0231] i) 하나 또는 두개의 $-OR^8$로 치환된 알킬, 여기서 $R^8$은 수소, 아릴, 또는 알킬이고, 여기서 상기 알킬은 하나 또는 두개의 하이드록시로 치환되며;

[0232] j) 하나, 둘 또는 세 개의 할로로 치환된 알킬;

[0233] k) 니트로로 치환된 알킬;

[0234] l) $-S(O)_mR^9$로 치환된 알킬(여기서 m은 0이고 $R^9$는 아릴);

[0235] m) 선택적으로 치환된 헤테로시클로알킬로 치환된 알킬;

[0236] n) 알케닐;

[0237] o) $-NR^8R^{8'}$(여기서 $R^8$ 및 $R^{8'}$은 독립적으로 수소; 알킬; 알케닐; 하나 또는 두개의 하이드록시로 치환된 알킬; 하나 또는 두개의 $-NR^{30}R^{30'}$로 치환된 알킬, 여기서 $R^{30}$ 및 $R^{30'}$는 독립적으로 수소, 알킬, 또는 하이드록시알킬; 선택적으로 치환된 헤테로아릴로 치환된 알킬; 또는 선택적으로 치환된 시클로알킬로 치환된 알킬);

[0238] p) $-C(O)NR^8R^{8'}$(여기서 $R^8$은 수소, 알킬, 또는 알케닐; 그리고 $R^{8'}$ 는 수소; 하이드록시; 알킬; 알케닐; 하나 또는 두개의 하이드록시로 치환된 알킬; 선택적으로 치환된 헤테로시클로알킬로 치환된 알킬; $-NR^{30}R^{30'}$으로 치환된 알킬, 여기서 $R^{30}$ 및 $R^{30'}$은 독립적으로 수소, 알킬, 또는 하이드록시알킬; 또는 선택적으로 치환된 알콕시);

[0239] q) $-NR^8C(O)OR^{8'}$(여기서 $R^8$ 및 $R^{8'}$는 독립적으로 수소 알킬 또는 알케닐);

[0240] r) $-NR^8R^{8'}$로 치환된 알킬(여기서 $R^8$은 하나 또는 두개의 하이드록시로 치환된 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 또는 알킬; 그리고 $R^{8'}$은 수소; 하이드록시; 알콕시; 알킬; 알케닐; 알키닐; 선택적으로 치환된 알콕시; 하나 또는 두개의 하이드록시로 치환된 알킬; 하나 또는 두개의 알콕시로 치환된 알킬; $-NR^{30}R^{30'}$로 치환된 알킬, 여기서 $R^{30}$ 및 $R^{30'}$은 독립적으로 수소, 알킬, 또는 하이드록시알킬; 하나 또는 두개의 하이드록시로 치환된 알킬 및 하나 또는 두개의 $-NR^{30}R^{30'}$로 치환된 알킬, 여기서 $R^{30}$ 및 $R^{30'}$은 독립적으로 수소, 알킬, 또는 하이드록시알킬; 하나, 둘, 셋, 넷, 또는 다섯 개의 할로로 치환된 알킬; 선택적으로 치환된 시클로알킬로 치환된 알킬; 선택적으로 치환된 아릴로 치환된 알킬; 하나 또는 두개의 하이드록시로 치환된 알킬 및 하나의 선택적으로 치환된 아릴로 치

환된 알킬; 선택적으로 치환된 헤테로시클로알킬로 치환된 알킬; 선택적으로 치환된 헤테로아릴로 치환된 알킬; 헤테로아릴; 아릴; 하나 또는 두개의 하이드록시로 치환된 알킬; 하나 또는 두개의 알콕시로 치환된 아릴 하나 또는 두개의 할로로 치환된 아릴; 하나 또는 두개의 $-NR^{32}C(O)R^{32a}$로 치환된 아릴, 여기서 $R^{32}$는 수소 또는 알킬이고 $R^{32a}$는 알킬, 알케닐, 알콕시, 또는 시클로알킬; $-NR^{34}SO_2R^{34a}$로 치환된 아릴, 여기서 $R^{34}$는 수소 또는 알킬이고 $R^{34a}$는 알킬, 알케닐, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클로알킬; 시클로알킬; 하나 또는 두개의 하이드록시로 치환된 시클로알킬; 하나 또는 두개의 하이드록시로 치환된 시클로알킬 및 하나 또는 두개의 하이드록시알킬로 치환된 시클로알킬; 하나 또는 두개의 알콕시로 치환된 시클로알킬; 카르복시로 치환된 시클로알킬; $-C(O)NR^{33}R^{33a}$로 치환된 시클로알킬, 여기서 $R^{33}$은 수소 또는 알킬이고 $R^{33a}$는 알킬, 알케닐, 알키닐, 또는 시클로알킬; $-C(O)NR^{33}R^{33a}$로 치환된 시클로알킬, 여기서 $R^{33}$은 수소 또는 알킬이고 $R^{33a}$는 알킬, 알케닐, 알키닐 또는 시클로알킬; 선택적으로 치환된 시클로알킬로 치환된 시클로알킬; 헤테로시클로알킬; 알킬로 치환된 헤테로시클로알킬; 알콕시카르보닐로 치환된 헤테로시클로알킬; 선택적으로 치환된 아릴알킬로 치환된 헤테로시클로알킬; 하나 또는 두개의 하이드록시로 치환된 헤테로시클로알킬; 하나 또는 두개의 알콕시로 치환된 헤테로시클로알킬; 하나 또는 두개의 하이드록시알킬로 치환된 헤테로시클로알킬; 하나 또는 두개의 하이드록시, 하나 또는 두개의 알콕시, 및 하나 또는 두개의 하이드록시알킬로 치환된 헤테로시클로알킬; 선택적으로 치환된 아릴옥시로 치환된 헤테로시클로알킬; $-S(O)nR^{31}$로 치환된 알킬, 여기서 n은 0이고 $R^{31}$은 알킬; 카르복시로 치환된 알킬; 알콕시카르보닐로 치환된 알킬; 또는 $-NR^{32}C(O)R^{32a}$로 치환된 알킬, 여기서 $R^{32}$는 수소 또는 알킬이고 $R^{32a}$는 알킬, 알케닐, 알콕시, 또는 시클로알킬);

[0241] s) $-NR^{8}C(O)R^{8'}$(여기서 $R^{8}$은 수소, 알킬, 또는 알케닐; 그리고 $R^{8'}$은 수소; 알킬; 하나 또는 두개의 하이드록시로 치환된 알킬; 선택적으로 치환된 헤테로시클로알킬로 치환된 알킬; $-NR^{30}R^{30'}$로 치환된 일킬, 여기서 $R^{30}$ 및 $R^{30'}$은 독립적으로 수소, 알킬, 하이드록시알킬, 또는 알케닐);

[0242] t) 시클로알킬;

[0243] u) $-NR^{8}R^{8'}$로 치환된 시클로알킬, 여기서 $R^{8}$ 및 $R^{8'}$은 독립적으로 수소, 알킬, 또는 알케닐;

[0244] v) 헤테로시클로알킬;

[0245] w) $-NR^{8}R^{8'}$로 치환된 헤테로시클로알킬, 여기서 $R^{8}$ 및 $R^{8'}$은 독립적으로 수소, 알킬, 또는 알케닐;

[0246] x) 하나 또는 두개의 알킬로 치환된 헤테로시클로알킬;

[0247] y) $-C(O)OR^{8}$로 치환된 헤테로시클로알킬, 여기서 $R^{8}$은 알킬 또는 알케닐;

[0248] z) $-NR^{8}C(O)R^{8'}$로 치환된 알킬(여기서 $R^{8}$은 수소, 알킬, 또는 알케닐이고 $R^{8'}$은 알킬; 알케닐; 또는 알콕시로 치환된 알케닐, 아릴, 및 하나, 둘 또는 세 개의 할로);

[0249] aa) 헤테로아릴;

[0250] bb) $-NR^{8}R^{8'}$로 치환된 헤테로아릴, 여기서 $R^{8}$ 및 $R^{8'}$은 독립적으로 수소, 알킬, 또는 알케닐; 선택적으로 치환된 헤테로아릴로 치환된 알킬;

[0251] cc) $-NR^{8}S(O)_2R^{9}$로 치환된 알킬, 여기서 $R^{8}$은 수소, 알킬, 또는 알케닐이고 $R^{9}$는 알킬 또는 알케닐;

[0252] dd) $-NR^{8}C(O)OR^{8'}$로 치환된 알킬, 여기서 $R^{8}$ 및 $R^{8'}$은 독립적으로 수소, 알킬, 또는 알케닐;

[0253] ee) 하나의 아릴 및 하나의 $-NR^{8}R^{8'}$로 치환된 알킬, 여기서 $R^{8}$ 및 $R^{8'}$은 독립적으로 수소, 알킬, 또는 알케닐; 또는

[0254] ff) 하나 또는 두개의 $-OR^{8}$(여기서 $R^{8}$은 수소) 및 하나 또는 두개의 $-NR^{8}R^{8'}$로 치환된 알킬, 여기서 $R^{8}$ 및 $R^{8'}$은 독립적으로 수소, 알킬, 또는 알케닐이다.

[0255] 보다 더 구체적으로, $R^4$는 수소, $-CH_2N(H)(NHCH_3)$, $-CH_2NHC(=NH)(NH_2)$, $-CH_2NHC(=NH)(NHNO_2)$, $-CH_2NHC(=NH)(NHCN)$, $-CH_2NHC(=NH)$(페닐), $-CH_2NHC(NH_2)=CH(NO_2)$, 메틸, 에틸, 하이드록시메틸, 2,3-디하이드록시프로필, 3-하이드록시-2-메틸-프로프-2-일, N-(1-메톡시-프로프-2-일)-아미노메틸, N-(에톡시프로필)-아미노메틸, N-(에톡시에틸)-아미노메틸, N-(2,2-디메톡시에틸)-아미노메틸, N-(메톡시에틸)-아미노메틸, N-(이소프록시에틸)-아미노메틸, 트리플루오로메틸, 1-니트로-에틸, 1-메틸-1-니트로-에틸, 1-니트로-프로필, 3-메틸-1-니트로-부틸, 페닐티오메틸, 알릴, 에테닐, 2-메틸티오-에틸아미노메틸, 3-메틸티오-프로필아미노메틸, N-(터트-부톡시카르보닐아미노프로필)-아미노메틸, N-(1-카르복시에틸)-아미노메틸, N-(1R-카르복시에틸)-아미노메틸, N-(1S-카르복시에틸)-아미노메틸, N-(1-메톡시카르보닐에틸)-아미노메틸, $-NH_2$, $-NH(CH_2)_3CH_3$, $-NHCH_3$, $-NH(CH_2CH_3)$, $-NHCH_2CH(CH_3)_2$, $-NHCH_2CH_2OH$, $-NHCH_2CH_2CH_2NH_2$, $-N(CH_3)CH_2CH_2$(헤테로아릴), $-NHCH_2$(시클로알킬), $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHOH$, $-C(O)NH(OCH_2CH(OH)CH_2OH)$, $-C(O)NH(CH_2)_3CH_3$, $-C(O)NHCH_2CH=CH_2$, $-C(O)NHCH_2CH_3$, $-C(O)NHCH_2CH_2OH$, $-C(O)NHCH_2CH(OH)CH_2OH$, $-C(O)NHCH_2CH_2CH(OH)CH_2OH$, $-C(O)NHCH_2CH_2$(피페리딘-1-일), $-C(O)NH$(페닐), $-C(O)NHCH_2CH_2N(CH_2CH_3)_2$, $-NHC(O)OC(CH_3)_3$, $-NHC(O)OCH_3$, 아젠티디닐메틸, 피롤리디닐메틸, 3-하이드록시-피롤리디닐메틸, 2-(메톡시메틸)-피롤리디닐메틸, 2S-(메톡시메틸)-피롤리디닐메틸, 2R-(메톡시메틸)-피롤리디닐메틸, 모르폴리닐메틸, 하이드록시피페리디닐메틸, 4-알킬-피페라지닐메틸, 4-알킬-호모피페라지닐메틸, 4-(헤테로시클로알킬)-피페리디닐메틸, 4-(디알킬아미노알킬)-피페라지닐메틸, N-하이드록시아미노메틸, N-메톡시아미노메틸, N-에톡시아미노메틸, N-에틸아미노메틸, 1-(N-에틸-아미노)-에틸, N,N-디에틸아미노메틸, N,N-디메틸아미노메틸, 아미노메틸, 1-아미노-에틸, 1R-아미노-에틸, 1S-아미노-에틸, 1-(메틸아미노)-에틸, 1-(N,N-디메틸아미노)-에틸, 1-아미노-1-메틸-에틸, 1-아미노프로필, 1S-아미노프로필, 1R-아미노프로필, N-(n-프로필)-아미노메틸, N-(이소프로필)-아미노메틸, 2-(N-이소프로필아미노)-에틸, 3-(N-이소프로필아미노)-2-메틸-프로프-2-일, 1-(N-에틸-아미노)-프로필, 1-(N,N-디에틸-아미노)-프로필, 1-아미노부틸, 1-아미노-이소부틸, N-(2-아미노에틸)-아미노메틸, N-(n-부틸)-아미노메틸, N-이소부틸아미노메틸, 터트-부틸아미노메틸, 1-(터트-부틸아미노)-에틸, 세크-부틸아미노메틸, N-(2-메틸부트-3-일)-아미노메틸, N-(3,3-디메틸-부틸)-아미노메틸, N-(3-메틸부트-3-일)-아미노메틸, N-(2-메틸부틸)-아미노메틸, N-(펜트-3-일)-아미노메틸, n-펜틸아미노메틸, 이소펜틸아미노메틸, 세크펜틸아미노메틸, 네오펜틸아미노메틸, N-(2,2,4-트리메틸-펜트-4-일)-아미노메틸, N-(2-에틸-부틸)-아미노메틸, 날릴-아미노메틸, 3-메틸-부트-1-인-일-아미노메틸, N-(2,3-디하이드록시프로필옥ㅇ시)-아미노메틸, N-시클로프로필아미노메틸, N-시클로부틸아미노메틸, N-시클로펜틸아미노메틸, N-시클로펜텐-4-일-아미노메틸, N-(1(R,S)-하이드록시-시클로펜트-2-일)-아미노메틸, N-(1S-하이드록시-시클로펜트-2-일)-아미노메틸, N-(1R-하이드록시-시클로펜트-2-일)-아미노메틸, N-(1(R,S)-하이드록시-1-메틸-시클로-펜트-2-일)-아미노메틸, N-(1S-하이드록시-1-메틸-시클로펜트-2-일)-아미노메틸, N-(1R-하이드록시-1-메틸-시클로펜트-2-일)-아미노메틸, N-(3,4-디하이드록시-시클로펜틸)-아미노메틸, N-(1-하이드록시메틸-시클로펜트-1-일)-아미노메틸, N-(2,3-디하이드록시-4-하이드록시메틸-시클로펜틸)-아미노메틸, N-(1(R,S)-메톡시-시클로펜트-2-일)-아미노메틸, N-(1S-메톡시-시클로펜트-2-일)-아미노메틸, N-(1R-메톡시-시클로펜트-2-일)-아미노메틸, N-(1-카르복시-시클로펜틸)-아미노메틸, N-시클로헥실아미노메틸, N-(1(R,S)-하이드록시-시클로헥스-2-일)-아미노메틸, N-(cis-4-하이드록시-시클로헥실)-아미노메틸, N-(트랜스-4-하이드록시-시클로헥실)-아미노메틸, 1-[N-(시스-4-하이드록시-시클로헥스)-아미노]-에틸, 1-[N-(트랜스-4-하이드록시-시클로헥실)-아미노]-에틸, N-(1(R)-하이드록시-시클로헥스-2-일)-아미노메틸, N-(1(S)-하이드록시-시클로헥스-2-일)-아미노메틸, N-(1-하이드록시메틸-시클로헥실)-아미노메틸, N-(2-시클로헥실-시클로헥실)-아미노메틸, N-{(2R,3S,4R,6R)-2-(하이드록시메틸)-3,4-디하이드록시-6-메톡시-테트라하이드로-2H-피란-5-일}-아미노메틸, N-(시클로헵틸)-아미노메틸, N-(시클로옥틸)-아미노메틸, [(1r,3r,5R,7R)-트리시클로[3.3.1.$1^{3,7}$]덱-2-일아미노]메틸, N-[1-(시클로프로필아미노카르보닐)-시클로펜틸]-아미노메틸, $CH_2NHC(CH_3)_2C(O)NH$(시클로헥실), $CH_2NHC(CH_3)_2C(O)NH(CH_2CH_3)$, N-(1-벤질록시-시클로펜트-2-일)-아미노메틸, N-(시클로프로필메틸)-아미노메틸, N-(시클로헥실메틸)-아미노메틸, N(1-시클로헥실에틸)-아미노메틸, N-(이미다졸릴)-아미노메틸, N-(1,3,5-트리아지닐)-아미노메틸, N-(5-하이드록시-피라졸-3-일)-아미노메틸, N-(5-메틸-피라졸-3-일)-아미노메틸, N-(벤지미다졸릴)-아미노메틸, N-(피리미딘-2-일)-아미노메틸, N-(피리딘-2-일)-아미노메틸, N-(피리딘-3-일)-아미노메틸, N-(피리딘-4-일)-아미노메틸, N-인다-1-일-아미노메틸, N-인다-2-일-아미노메틸, 페닐아미노메틸, N-(2-하이드록시페닐)-아미노메틸, N-(3-하이드록시페닐)-아미노메틸, N-(4-하이드록시페닐)-아미노메틸, N-(2-메톡시페닐)-아미노메틸, N-(3-메톡시페닐)-아미노메틸, N-(4-메톡시페닐)-아미노메틸, N-(2-플루오로페닐)-아미노메틸, N-(3-플루오로페닐)-아미노메틸, N-(4-플루오로페닐)-아미노메틸, N-(2-클로로페닐)-아미노메틸, N-(3-클로로페닐)-아미노메틸,

N-(4-클로로페닐)-아미노메틸, N-(3-메틸카르보닐아미노-페닐)-아미노메틸, N-(4-메틸카르보닐아미노-페닐)-아미노메틸, N-(2-아미노페닐)-아미노메틸, N-(3-아미노페닐)-아미노메틸, N-(4-아미노페닐)-아미노메틸, N-(2-메틸술포닐아미노페닐)-아미노메틸, N-(3-메틸술포닐아미노페닐)-아미노메틸, N-(4-메틸술포닐아미노페닐)-아미노메틸, N-(2-플루오로-4-하이드록시-페닐)-아미노메틸, N-(3-플루오로-4-하이드록시-페닐)-아미노메틸, N-(벤질)-아미노메틸, N-(2-하이드록시페닐메틸)-아미노메틸, N-(3-하이드록시페닐메틸)-아미노메틸, N-(4-하이드록시페닐메틸)-아미노메틸, N-(2-(N-메틸피페라진-일)-페닐메틸)-아미노메틸, N-(4-알킬-퀜에틸)-아미노메틸, N-(1-하이드록시-3-페닐-프로프-2-일)-아미노메틸, N-(피롤리딘-2-일메틸)-아미노메틸, N-(N-알킬-피롤리디닐메틸)-아미노메틸, N-(N-알킬-피롤리디닐에틸)-아미노메틸, N-(피롤리디닐프로필)-아미노메틸, N-(1,1-디메틸-2-피롤리딘-1-일-에틸)-아미노메틸, N-(테트라하이드로퓨라닐메틸)-아미노메틸, N-(테트라하이드로-2H-피란-4-일메틸)-아미노메틸, N-(테트라하이드로-2H-피라닐-에틸)-아미노메틸, N-(피페리딘-4-일메틸)-아미노메틸, N-(N-메틸피페리딘-4-일메틸)-아미노메틸, N-(N-터트-부톡시카르보닐피페라딘-4-일메틸)-아미노메틸, N-(N-메틸이미다졸-4-일메틸)-아미노메틸, N-(N-메틸이미다졸-5-일메틸)-아미노메틸, N-[2-(이미다졸-4-일)-에틸]-아미노메틸, N-[3-(이미다졸릴)-프로필]-아미노메틸, N-(피리딘-3-일에틸)-아미노메틸, N-(피리딘-4-일에틸)-아미노메틸, N-(티엔-2-일에틸)-아미노메틸, N-(퓨란-2-일에틸)-아미노메틸, N-(5-메틸-1,3,4옥사디아졸-2-일메틸)-아미노메틸, N-(2-인돌린-3-일에틸)-아미노메틸, 2-(N,N-디메틸아미노)-에틸아미노메틸, 2-(N,N-디메틸아미노)-1-메틸-에틸아미노메틸, 3-아미노프로필아미노메틸, 3-(N,N-디메틸아미노)-프로필아미노메틸, 3-(N,N-디에틸아미노)-프로필아미노메틸, N-(N,N-디이소프로필아미노에틸)-아미노메틸, N-(N,N-디메틸아미노부틸)-아미노메틸, N-(3-하이드록시프로필)-아미노메틸, N-(2-하이드록시프로필)-아미노메틸, N-(1,2-디하이드록시프로필)-아미노메틸, N-(1-아미노-2-하이드록시-프로프-3-일)-아미노메틸, N-(N-에톡시카르보닐-피페리딘-4-일)-아미노메틸, N-(N-벤질피페리딘-4-일)-아미노메틸, N-(호모피페리딘-3-일)-아미노메틸, N-(N-벤질피롤리딘-3-일)-아미노메틸, N-(N-에틸피페리딘-3-일)아미노메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸아미노메틸, 3,3,3-트리플루오로프로필아미노메틸, 2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필아미노메틸, $-CH_2N(CH_2CH_2OH)_2$, $-CH_2N(CH_3)(CH_2CH_2OH)$, $-CH_2NH(CH_2CH_2OH)$, $-CH_2NH(CH_2CH_2CH_2CH_2OH)$, $-CH_2N(CH_3)$(N-메틸-피롤리딘-3-일), $-CH_2NH(C(CH_3)_2CH_2OH)$, $-NHC(O)CH(CH_3)_2$, $-NHC(O)CH_2N(CH_2CH_3)_2$, $-NHC(O)CH_2NH(CH_3)$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)CH_2CH(OH)CH_2OH$, $-NHC(O)CH_2NH_2$, $-NHC(O)CH_2N(CH_2CH_2OH)_2$, $-NHC(O)CH_2CH_2N(CH_2CH_2OH)_2$, $-NHC(O)CH_2$(-4-알킬-피페라지닐), $-NHC(O)CH_2$(피페리디닐), N-(페닐옥시에틸)-아미노메틸, 시클로펜틸, 1-아미노-시클로펜틸, (시스,트랜스)-2-아미노-시클로펜틸, (시스,트랜스)-2-아미노-시클로펜틸, 시스-2-아미노-시클로펜틸, 트랜스-2-아미노-시클로펜틸, (시스,트랜스)-2-하이드록시-시클로헥실, 시스-2-하이드록시-시클로헥실, 트랜스-2-하이드록시-시클로헥실, (시스,트랜스)-2-아미노-시클로헥실, 시스-2-아미노-시클로헥실, 트랜스-2-아미노-시클로헥실, 아젠티딘-3-일, 피롤리디닐, N-알킬-피롤리디닐, 3-(디알킬아미노)-피롤리디닐, 피페리디닐, 2-메틸-피페리딘-6-일, N-터트-부톡시카르보닐피페리딘-2-일, 피페라지닐, $-CH_2NHC(O)CH_3$, $-CH(CH_3)NHC(O)CH_3$, $-CH(CH_3)NHC(O)C(OCH_3)(CF_3)$페닐, 피롤-1-일, 피롤-2-일, 피롤-3-일, 이미다졸-1-일, 이미다졸-2-일, 이미다졸-4-일, 이미다졸-5-일, N-메틸-이미다졸-2-일, 5-메틸-이미다졸-2-일, 1,2,4-트리아졸-3-일, 티아졸-2-일, 2-아미노피리미딘-3-일, 피리미딜, 벤즈이미다졸릴, 이미다졸-1-릴메틸, 이미다졸-2-일메틸, 트리아졸릴메틸, (5-아미노-3-메틸피라졸-1-일)-메틸, 페녹시메틸, 메틸술포닐아미노메틸, 1-(메톡시카르보닐아미노)-에틸, 1-아미노-1-페닐-메틸, 또는 1-아미노-3-하이드록시-프로필이다.

[0256] 구체예 A10의 더 특정된 구체예에서, 여기서 X 및 $R^7$은 할로; A는 $R^{10}$ 및 $R^{12}$로 선택적으로 치환된 페닐렌, 여기서 $R^{10}$ 및 $R^{12}$는 독립적으로 수소 또는 할로; $R^1$, $R^2$, $R^5$ 및 $R^6$은 수소; 및 $R^3$은 수소, 할로, 하이드록시, 알콕시, 또는 아미노이다.

[0257] 구체예 A10의 더 특정된 구체예에서, 여기서 $R^3$은 수소이고, $R^4$는

[0258] a) 수소;

[0259] b) $-NR^8R^{8'}$(여기서 $R^8$ 및 $R^{8'}$은 독립적으로 수소; 알킬; 알케닐; 하나 또는 두개의 하이드록시로 치환된 알킬; 하나 또는 두개의 $-NR^{30}R^{30'}$로 치환된 알킬, 여기서 $R^{30}$ 및 $R^{30'}$은 독립적으로 수소, 알킬, 또는 하이드록시알킬; 선택적으로 치환된 헤테로아릴로 치환된 알킬; 또는 선택적으로 치환된 시클로알킬로 치환된 알킬);

[0260] c) $-C(O)NR^8R^{8'}$(여기서 $R^8$은 수소, 알킬, 또는 알케닐; 그리고 $R^{8'}$은 수소; 하이드록시; 알킬; 알케닐;하나 또는 두개의 하이드록시로 치환된 알킬; 헤테로시클로알킬로 치환된 알킬; $-NR^{30}R^{30'}$로 치환된 알킬, 여기서 $R^{30}$ 및 $R^3$

$^{0'}$은 독립적으로 수소, 알킬, 또는 하이드록시알킬; 또는 선택적으로 치환된 알콕시);

[0261] d) $-NR^{8}C(O)OR^{8'}$(여기서 $R^{8}$ 및 $R^{8'}$은 독립적으로 수소, 알킬, 또는 알케닐);

[0262] e) $NR^{8}C(O)R^{8'}$(여기서 $R^{8}$은 수소, 알킬, 또는 알케닐; 그리고 $R^{8'}$은 수소; 알킬; 하나 또는 두개의 하이드록시로 치환된 알킬; 선택적으로 치환된 헤테로시클로알킬로 치환된 알킬; $-NR^{30}R^{30'}$로 치환된 알킬, 영기서 $R^{30}$ 및 $R^{30'}$은 독립적으로 수소, 알킬, 하이드록시알킬, 또는 알케닐);

[0263] f) 알킬;

[0264] g) 하나 또는 두개의 $-OR^{8}$로 치환된 알킬(여기서 $R^{8}$은 수소);

[0265] h) $-NR^{8}R^{8'}$로 치환된 알킬(여기서 $R^{8}$은 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 또는 하나 또는 두개의 하이드록시로 치환된 알킬; 그리고 $R^{8'}$은 수소; 알킬; 알케닐; 알키닐; 알킬 하나 또는 두개의 하이드록시로 치환된 알킬; 알킬로 치환된 헤테로시클로알킬; 또는 $-NR^{30}R^{30'}$로 치환된 알킬, 여기서 $R^{30}$ 및 $R^{30'}$은 독립적으로 수소, 알킬, 또는 하이드록시알킬);

[0266] i) 헤테로시클로알킬; 또는

[0267] j) $-NR^{8}R^{8'}$로 치환된 헤테로시클로알킬(여기서 $R^{8}$ 및 $R^{8'}$은 독립적으로 수소, 알킬, 또는 알케닐).

[0268] 보다 더 구체적으로, $R^{3}$은 수소이고 $R^{4}$는 수소, 하이드록시메틸, $-NH_2$, $-NH(CH_2)_3CH_3$, $-NHCH_3$, $-NH(CH_2CH_3)$, $-NHCH_2CH(CH_3)_2$, $-NHCH_2CH_2OH$, $-NHCH_2CH_2CH_2NH_2$, $-N(CH_3)CH_2CH_2$(피리딘-2-일), $-NHCH_2$(시클로프로필), $-NHCH_2$(시클로펜틸), $-NHCH_2$(시클로헥실), $-C(O)NHOH$, $-C(O)NH(OCH_2CH(OH)CH_2OH)$, $-C(O)NH(CH_2)_3CH_3$, $-C(O)NHCH_2CH=CH_2$, $-C(O)NHCH_2CH_3$, $-C(O)NHCH_2CH_2OH$, $-C(O)NHCH_2CH(OH)CH_2OH$, $-C(O)NHCH_2CH_2CH(OH)CH_2OH$, $-C(O)NHCH_2CH_2$(피페리딘-1-일), $-C(O)NH$(페닐), $-C(O)NHCH_2CH_2N(CH_2CH_3)_2$, N-(이소프로필)-아미노메틸, N,N-디메틸아미노메틸, N-(2-아미노에틸)-아미노메틸, $-NHC(O)OC(CH_3)_3$, $-NHC(O)OCH_3$, $-NHC(O)CH(CH_3)_2$, $-NHC(O)CH_2NH_2$, $-NHC(O)CH_2N(CH_2CH_3)_2$, $-NHC(O)CH_2NH(CH_3)$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)CH_2CH(OH)CH_2OH$, $-NHC(O)CH_2N(CH_2CH_2OH)_2$, $-NHC(O)CH_2CH_2N(CH_2CH_2OH)_2$, $-NHC(O)CH_2$(4-알킬-피페라지닐), $-NHC(O)CH_2$(피페리디닐), 피롤리디닐, 3-(디알킬아미노)-피롤리디닐, 피페리디닐, 2-메틸-피페리딘-6-일, N-메틸피페리딘-2-일, 또는 피페라진-2-일이다.

[0269] 구체예 A10의 더 특정된 구체예에서, 여기서 $R^{3}$은 알콕시이고 $R^{4}$는 $-NR^{8}R^{8'}$로 치환된 알킬(여기서 $R^{8}$ 및 $R^{8'}$은 독립적으로 수소, 알킬, 또는 알케닐). 더 구체적으로, $R^{3}$은 메톡시이고 $R^{4}$는 $-NR^{8}R^{8'}$로 치환된 알킬(여기서 $R^{8}$ 및 $R^{8'}$은 독립적으로 수소, 알킬, 또는 알케닐)이다.

[0270] 구체예 A10의 더 특정된 구체예에서, 여기서 $R^{3}$은 할로이고 $R^{4}$는 $-NR^{8}R^{8'}$로 치환된 알킬(여기서 $R^{8}$ 및 $R^{8'}$은 독립적으로 수소, 알킬, 또는 알케닐)이다. 더 구체적으로, $R^{3}$은 플루오로이고 $R^{4}$는 $-NR^{8}R^{8'}$로 치환된 알킬(여기서 $R^{8}$ 및 $R^{8'}$은 독립적으로 수소, 알킬, 또는 알케닐)이다.

[0271] 구체예 A10의 더 특정된 구체예에서, 여기서 $R^{3}$은 아미노이고 $R^{4}$는 $-NR^{8}R^{8'}$로 치환된 알킬(여기서 $R^{8}$ 및 $R^{8'}$은 독립적으로 수소, 알킬, 또는 알케닐)이다.

[0272] 구체예 A10의 더 특정된 구체예에서, 여기서 $R^{3}$은 하이드록시이고 $R^{4}$는

[0273] a) 수소;

[0274] b) $-CH_2N(R^{25})(NR^{25a}R^{25b})$;

[0275] c) $-CH_2NR^{25}C(=NH)(NR^{25a}R^{25b})$;

[0276] d) $-CH_2NR^{25}C(=NH)(N(R^{25a})(NO_2))$;

[0277] e) $-CH_2NR^{25}C(=NH)(N(R^{25a})(CN))$;

[0278] f) $-CH_2NR^{25}C(=NH)(R^{25})$;

[0279] g) $-CH_2NR^{25}C(NR^{25a}R^{25b})=CH(NO_2)$;

[0280] h) 알킬;

[0281] i) 알케닐;

[0282] j) 하나 또는 두개의 $-OR^8$로 치환된 알킬, 여기서 $R^8$은 수소, 아릴, 또는 알킬, 여기서 상기 알킬은 하나 또는 두개의 하이드록시로 치환;

[0283] k) 하나, 둘 또는 세개의 할로로 치환된 알킬;

[0284] l) 니트로로 치환된 알킬;

[0285] m) $-S(O)_mR^9$로 치환된 알킬(여기서 m은 0이고 $R^9$는 아릴);

[0286] n) 선택적으로 치환된 헤테로시클로알킬로 치환된 알킬;

[0287] o) $-NR^8R^{8'}$로 치환된 알킬(여기서 $R^8$은 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 또는 하나 또는 두개의 하이드록시로 치환된 알킬; 그리고 $R^{8'}$은 수소; 하이드록시; 알콕시; 알킬; 알케닐; 알키닐; 선택적으로 치환된 알콕시; 하나 또는 두개의 하이드록시로 치환된 알킬; $-NR^{30}R^{30'}$로 치환된 알킬, 여기서 $R^{30}$ 및 $R^{30'}$은 독립적으로 수소, 알킬, 또는 하이드록시알킬; 하나 또는 두개의 하이드록시 및 하나 또는 두개의 $-NR^{30}R^{30'}$로 치환된 알킬, 여기서 $R^{30}$ 및 $R^{30'}$은 독립적으로 수소, 알킬, 또는 하이드록시알킬; 알킬로 치환된 헤테로시클로알킬, 알콕시카르보닐, 또는 선택적으로 치환된 아릴알킬; 하나, 둘, 셋, 넷 또는 다섯 개의 할로로 치환된 알킬; 선택적으로 치환된 시클로알킬로 치환된 알킬; 선택적으로 치환된 아릴로 치환된 알킬; 하나 또는 두개의 하이드록시 및 하나의 선택적으로 치환된 아릴로 치환된 알킬; 선택적으로 치환된 헤테로시클로알킬로 치환된 알킬; 선택적으로 치환된 헤테로아릴; 헤테로아릴로 치환된 알킬; 아릴; 하나 또는 두개의 하이드록시로 치환된 알릴; 하나 또는 두개의 알콕시로 치환된 알릴; 하나 또는 두개의 할로로 치환된 알릴; 하나 또는 두개의 $-NR^{32}C(O)R^{32a}$로 치환된 알릴, 여기서 $R^{32}$는 수소 또는 알킬이고 $R^{32a}$는 알킬, 알케닐, 알콕시, 또는 시클로알킬; $-NR^{34}SO_2R^{34a}$로 치환된 알릴, 여기서 $R^{34}$는 수소 또는 알킬이고 $R^{34a}$는 알킬, 알케닐, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클로알킬; 시클로알킬; 하나 또는 두개의 하이드록시로 치환된 시클로알킬; 하나 또는 두개의 하이드록시 및 하나 또는 두개의 하이드록시알킬로 치환된 시클로알킬; 하나 또는 두개의 알콕시로 치환된 시클로알킬; 카르복시로 치환된 시클로알킬; $-C(O)NR^{33}R^{33a}$로 치환된 시클로알킬, 여기서 $R^{33}$은 수소 또는 알킬이고 $R^{33a}$는 알킬, 알케닐, 알키닐, 또는 시클로알킬; 선택적으로 치환된 시클로알킬로 치환된 시클로알킬; 헤테로시클로알킬; 하나 또는 두개의 하이드록시로 치환된 헤테로시클로알킬; 하나 또는 두개의 알콕시로 치환된 헤테로시클로알킬; 하나 또는 두개의 하이드록시알킬로 치환된 헤테로시클로알킬; 하나 또는 두개의 하이드록시, 하나 또는 두 개의 알콕시, 및 하나 또는 두개의 하이드록시알킬로 치환된 헤테로시클로알킬; $-C(O)NR^{33}R^{33a}$로 치환된 알킬, 여기서 $R^{33}$은 수소 또는 알킬이고 $R^{33a}$은 알킬, 알케닐, 알키닐, 또는 시클로알킬; 선택적으로 치환된 아릴옥시로 치환된 알킬; $-S(O)nR^{31}$로 치환된 알킬, 여기서 n은 0이고 $R^{31}$은 알킬; 카르복시로 치환된 알킬; 알콕시카르보닐로 치환된 알킬; 또는 $-NR^{32}C(O)R^{32a}$로 치환된 알킬, 여기서 $R^{32}$는 수소 또는 알킬이고 $R^{32a}$는 알킬, 알케닐, 알콕시, 또는 시클로알킬);

[0288] p) 헤테로시클로알킬;

[0289] q) $-C(O)NR^8R^{8'}$(여기서 $R^8$은 수소, 알킬, 또는 알케닐; 그리고 $R^{8'}$은 수소; 알킬; 알킬; 알케닐; 또는 하나 또는

두개의 하이드록시로 치환된 알킬);

[0290] r) $-NR^{8}C(O)R^{8'}$로 치환된 알킬(여기서 $R^{8}$은 수소, 알킬, 또는 알케닐이고 $R^{8'}$은 알킬; 알케닐; 또는 알콕시, 아릴, 및 하나, 둘, 또는 세 개의 할로로 치환된 알킬);

[0291] s) 시클로알킬;

[0292] t) $-NR^{8}R^{8'}$로 치환된 시클로알킬, 여기서 $R^{8}$ 및 $R^{8'}$은 독립적으로 수소, 알킬, 또는 알케닐;

[0293] u) $-C(O)NR^{33}R^{33a}$로 치환된 시클로알킬, 여기서 $R^{33}$은 수소 또는 알킬이고 $R^{33a}$는 알킬, 알케닐, 알키닐, 또는 시클로알킬;

[0294] v) 헤테로시클로알킬;

[0295] w) 하나 또는 두개의 알킬로 치환된 헤테로시클로알킬;

[0296] x) $-C(O)OR^{8}$로 치환된 헤테로시클로알킬, 여기서 $R^{8}$은 알킬 또는 알케닐;

[0297] y) 헤테로아릴;

[0298] z) $-NR^{8}R^{8'}$로 치환된 헤테로아릴, 여기서 $R^{8}$ 및 $R^{8'}$은 독립적으로 수소, 알킬, 또는 알케닐;

[0299] aa) 선택적으로 치환된 헤테로아릴로 치환된 알킬;

[0300] bb) $-NR^{8}S(O)_{2}R^{9}$로 치환된 알킬, 여기서 $R^{8}$은 수소, 알킬, 또는 알케닐이고 $R^{9}$는 알킬 또는 알케닐;

[0301] cc) $-NR^{8}C(O)OR^{8'}$로 치환된 알킬, 여기서 $R^{8}$ 및 $R^{8'}$은 독립적으로 수소, 알킬, 또는 알케닐;

[0302] dd) 하나의 아릴 및 하나의 $NR^{8}R^{8'}$로 치환된 알킬, 여기서 $R^{8}$ 및 $R^{8'}$는 독립적으로 수소, 알킬, 또는 알케닐; 또는

[0303] ee) 하나 또는 두개의 $-OR^{8}$(여기서 $R^{8}$은 수소) 및 하나 또는 두개의 $-NR^{8}R^{8'}$로 치환된 알킬, 여기서 $R^{8}$ 및 $R^{8'}$은 독립적으로 수소, 알킬, 또는 알케닐이다.

[0304] 보다 더 구체적으로, $R^{3}$은 하이드록시이고 $R^{4}$는 수소, $-CH_{2}N(H)(NHCH_{3})$, $-CH_{2}NHC(=NH)(NH_{2})$, $-CH_{2}NHC(=NH)(NHNO_{2})$, $-CH_{2}NHC(=NH)(NHCN)$, $-CH_{2}NHC(=NH)$(페닐), $-CH_{2}NHC(NH_{2})=CH(NO_{2})$, 메틸, 에틸, 하이드록시메틸, 2,3-디하이드록시프로필, 3-하이드록시-2-메틸-프로프-2-일, N-(1-메톡시-프로프-2-일)-아미노메틸, N-(에톡시프로필)-아미노메틸, N-(에톡시에틸)-아미노메틸, N-(2,2-디메톡시에틸)-아미노메틸, N-(메톡시에틸)-아미노메틸, N-(이소프록시에틸)-아미노메틸, 트리플루오로메틸, 1-니트로-에틸, 1-메틸-1-니트로-에틸, 1-니트로-프로필, 3-메틸-1-니트로-부틸, 페닐티오메틸, 알릴, 에테닐, 2-메틸티오-에틸아미노메틸, 3-메틸티오-프로필아미노메틸, N-(터트부톡시카르보닐아미노프로필)-아미노메틸, N-(1-카르복시에틸)-아미노메틸, N-(1R-카르복시에틸)-아미노메틸, N-(1S-카르복시에틸)-아미노메틸, N-(1-메톡시카르보닐에틸)-아미노메틸, 아젠티디닐메틸, 피롤리디닐메틸, 3-하이드록시-피롤리디닐메틸, 2-(메톡시메틸)-피롤리디닐메틸, 2S-(메톡시메틸)-피롤리디닐메틸, 2R-(메톡시메틸)-피롤리디닐메틸, 모르폴리닐메틸, 4-하이드록시피페리디닐메틸, 4-메틸-피페라지닐메틸, 4-메틸-호모피페라지닐메틸, 4-(피페리디닐)-피페리디닐메틸, 4-[2-(N,N-디에틸아미노)-에틸]-피페라지닐메틸, N-하이드록시아미노메틸, N-메톡시아미노메틸, N-에톡시아미노메틸, N-에틸아미노메틸, 1-(N-에틸-아미노)-에틸, N,N-디에틸아미노메틸, N,N-디메틸아미노메틸, 아미노메틸, 1-아미노-에틸, 1R-아미노-에틸, 1S-아미노-에틸, 1-(메틸아미노)-에틸, 1-(N,N-디메틸아미노)-에틸, 1-아미노-1-메틸-에틸, 1-아미노프로필, 1S-아미노프로필, 1R-아미노프로필, N-(n-프로필)-아미노메틸, N-(이소프로필)-아미노메틸, 2-(N-이소프로필아미노)-에틸, 3-(N-이소프로필아미노)-2-메틸-프로프-2-일, 1-(N-에틸-아미노)-프로필, 1-(N,N-디에틸-아미노)-프로필, 1-아미노부틸, 1-아미노-이소부틸, N-(n-부틸)-아미노메틸, N-이소부틸아미노메틸, 터트부틸아미노메틸, 1-(터트부틸아미노)-에틸, 세크부틸아미노메틸, N-(2-메틸부트-3-일)-아미노메틸, N-(3,3-디메틸-부틸)-아미노메틸, N-(3-메틸부트-3-일)-아미노메틸, N-(2-메틸부틸)-아미노메틸, N-(펜트-3-일)-아미노메틸, n-펜틸아미노메틸, 이소펜틸아미노메틸, 세크펜틸아미노메틸, 네오펜틸아미노메틸, N-(2,2,4-트리메틸-펜트-4-일)-아미노메틸, N-(2-에틸-부틸)-아미노메틸, N-알릴-아미노메틸, 3-메틸-부트-1-인-3-일-아미노메틸, N-(2,3-

디하이드록시프로필옥시)-아미노메틸, N-시클로프로필아미노메틸, N-시클로펜틸아미노메틸, N-시클로펜텐-4-일-아미노메틸, N-(1(R,S)-하이드록시-시클로펜트-2-일)-아미노메틸, N-(1S-하이드록시-시클로펜트-2-일)-아미노메틸, N-(1R-하이드록시-시클로펜트-2-일)-아미노메틸, N-(1(R,S)-하이드록시-1-메틸-시클로펜트-2-일)-아미노메틸, N-(1S-하이드록시-1-메틸-시클로펜트-2-일)-아미노메틸, N-(1R-하이드록시-1-메틸-시클로펜트-2-일)-아미노메틸, N-(3,4-디하이드록시-시클로펜틸)-아미노메틸, N-(1-하이드록시메틸-시클로펜트-1-일)-아미노메틸, N-(2,3-디하이드록시-4-하이드록시메틸-시클로펜틸)-아미노메틸, N-(1(R,S)-메톡시-시클로펜트-2-일)-아미노메틸, N-(1S-메톡시-시클로펜트-2-일)-아미노메틸, N-(1R-메톡시-시클로펜트-2-일)-아미노메틸, N-(1-카르복시-시클로펜틸)-아미노메틸, N-시클로헥실아미노메틸, N-(1(R,S)-하이드록시-시클로헥스-2-일)-아미노메틸, N-(1(R)-하이드록시-시클로헥스-2-일)-아미노메틸, N-(1(S)-하이드록시-시클로헥스-2-일)-아미노메틸, N-(시스-4-하이드록시-시클로헥실)-아미노메틸, N-(트랜스-4-하이드록시-시클로헥실)-아미노메틸, 1-[N-(시스-4-하이드록시-시클로헥실)-아미노]-에틸, 1-[N-(트랜스-4-하이드록시-시클로헥실)-아미노]-에틸, N-(1-하이드록시메틸-시클로헥실)-아미노메틸, N-(2-시클로헥실-시클로헥실)-아미노메틸, N-{(2R,3S,4R,6R)-2-(하이드록시메틸)-3,4-디하이드록시-6-메톡시-테트라하이드로-2H-피란-5-일}-아미노메틸, N-(시클로헵틸)-아미노메틸, N-(시클로옥틸)-아미노메틸, [(1r,3r,5R,7R)-트리시클로[3.3.1.$1^{3,7}$]데크-2-일아미노]메틸, N-(1-벤질록시-시클로펜트-2-일)-아미노메틸, N-[1-(시클로프로필아미노카르보닐)-시클로펜틸]-아미노메틸, $-CH_2NHC(CH_3)_2C(O)NH$(시클로헥실), $CH_2NHC(CH_3)_2C(O)NH(CH_2CH_3)$, N-(시클로프로필메틸)-아미노메틸, N-(시클로헥실메틸)-아미노메틸, N-(1-시클로헥실에틸)-아미노메틸, N-(이미다졸일)-아미노메틸, N-(1,3,5-트리아지닐)-아미노메틸, N-(5-하이드록시-피라졸-3-일)-아미노메틸, N-(5-메틸-피라졸-3-일)-아미노메틸, N-(벤즈이미다졸일)-아미노메틸, N-(피리미딘-2-일)-아미노메틸, N-(피리딘-2-일)-아미노메틸, N-(피리딘-3-일)-아미노메틸, N-(피리딘-4-일)-아미노메틸, N-인단-1-일-아미노메틸, N-인단-2-일-아미노메틸, 페닐아미노메틸, N-(2-하이드록시페닐)-아미노메틸, N-(3-하이드록시페닐)-아미노메틸, N-(4-하이드록시페닐)-아미노메틸, N-(2-메톡시페닐)-아미노메틸, N-(3-메톡시페닐)-아미노메틸, N-(4-메톡시페닐)-아미노메틸, N-(2-플루오로페닐)-아미노메틸, N-(3-플루오로페닐)-아미노메틸, N-(4-플루오로페닐)-아미노메틸, N-(2-클로로페닐)-아미노메틸, N-(3-클로로페닐)-아미노메틸, N-(4-클로로페닐)-아미노메틸, N-(3-메틸카르보닐아미노-페닐)-아미노메틸, N-(4-메틸카르보닐아미노-페닐)-아미노메틸, N-(2-아미노페닐)-아미노메틸, N-(3-아미노페닐)-아미노메틸, N-(4-아미노페닐)-아미노메틸, N-(2-메틸술포닐아미노페닐)-아미노메틸, N-(3-메틸술포닐아미노페닐)-아미노메틸, N-(4-메틸술포닐아미노페닐)-아미노메틸, N-(2-플루오로-4-하이드록시-페닐)-아미노메틸, N-(3-플루오로-4-하이드록시-페닐)-아미노메틸, N-(벤질)-아미노메틸, N-(2-하이드록시페닐메틸)-아미노메틸, N-(3-하이드록시페닐메틸)-아미노메틸, N-(4-하이드록시페닐메틸)-아미노메틸, N-(2-(N-메틸피페라진-1-일)-페닐메틸)-아미노메틸, N-(4-메틸-펜에틸)-아미노메틸, N-(1-하이드록시-3-페닐-프로프-2-일)-아미노메틸, N-(피롤리딘-2-일틸)-아미노메틸, N-(N-에틸-피롤리디닐메틸)-아미노메틸, N-(N-메틸-피롤리딘-2-일에틸)-아미노메틸, N-(피롤리디닐프로필)-아미노메틸, N-(1,1-디메틸-2-피롤리딘-1-일-에틸)-아미노메틸, N-(테트라하이드로퓨라메틸)-아미노메틸, N-(테트라하니드로-2H-피란-4-일메틸)-아미노메틸, N-(테트라하이드로-2H-피라닐에틸)-아미노메틸, N-(피페리딘-4-일메틸)-아미노메틸, N-(N-메틸피페리딘-4-일메틸)-아미노메틸, N-(N-터트-부톡시카르보닐피페리딘-4-일메틸)-아미노메틸, N-(N-메틸이미다졸-5-일메틸)-아미노메틸, N-(N-메틸이미다졸-4-일메틸)-아미노메틸, N-[2-(이미다졸-4-일)-에틸]-아미노메틸, N-[3-(이미다졸일)-프로필]-아미노메틸, N-(피리딘-3-일에틸)-아미노메틸, N-(피리딘-4-일에틸)-아미노메틸, N-(티엔-2-일에틸)-아미노메틸, N-(퓨란-2-일에틸)-아미노메틸, N-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2일메틸)-아미노메틸, N-(2-인돌린-3일에틸)-아미노메틸, 2-(N,N-디메틸아미노)-에틸아미노메틸, 2-(N,N-디메틸아미노)-1-메틸-에틸아미노메틸, 3-아미노프로필아미노메틸, 3-(N,N-디메틸아미노)-프로필아미노메틸, 3-(N,N-디에틸아미노)-프로필아미노메틸, N-(N,N-디이소프로필아미노에틸)-아미노메틸, N-(N,N-디메틸아미노부틸)-아미노메틸, 3-하이드록시프로필아미노메틸, N-(1,2-디하이드록시프로필)-아미노메틸, N-(1-아미노-2-하이드록시-프로프-3-일)-아미노메틸, N-(N-에톡시카르보닐-피페리딘-4-일)-아미노메틸, N-(N-벤질피페리딘-4-일)-아미노메틸, N-(호모피페리딘-3-일)-아미노메틸, N-(N-벤질피롤리딘-3-일)-아미노메틸, N-(N-에틸피페리딘-3-일)-아미노메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸아미노메틸, 3,3,3-트리플루오로프로필아미노메틸, 2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필아미노메틸, $-CH_2N(CH_2CH_2OH)_2$, $-CH_2N(CH_3)(CH_2CH_2OH)$, $-CH_2NH(CH_2CH_2OH)$, $-CH_2NH(CH_2CH_2CH_2CH_2OH)$, $-CH_2NH(C(CH_3)_2CH_2OH)$, $-CH_2N(CH_3)$(N-메틸-피롤리딘-3-일), $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_2CH=CH_2$, $-C(O)NHCH_2CH(OH)CH_2OH$, N-(페닐옥시에틸)-아미노메틸, $-CH_2NHC(O)CH_3$, $-CH(CH_3)NHC(O)CH_3$, $-CH(CH_3)NHC(O)C(OCH_3)(CF_3)$페닐, 시클로펜틸, 1-아미노-시클로펜틸, (시스,트랜스)-2-아미노-시클로펜틸, (시스,트랜스)-2-아미노-시클로펜틸, 시스-2-아미노-시클로펜틸, 트랜스-2-아미노-시클로펜틸, (시스,트랜스)-2-하이드록시-시클로헥실, 시스-2-하이드록시-시클로헥실, 트랜스-2-하

이드록시-시클로헥실, (시스,트랜스)-2-아미노-시클로헥실, 시스-2 아미노-시클로헥실, 트랜스-2-아미노-시클로헥실, 아제티딘-3-일, 피롤리디닐, N-메틸-피롤리딘-2-일, N-에틸-피롤리딘-2-일, 3-(디메틸아미노)-피롤리디닐, 피페리디닐, 2-메틸-피페리딘-6-일, N-메틸피페리딘-2-일, N-터트-부톡시카르보닐피페리딘-2-일, 피페리딘-2-일, 피롤-1-일, 피롤-2-일, 피롤-3-일, 이미다졸-1-일, 이미다졸-2-일, 이미다졸-4-일, 이미다졸-5-일, N-메틸-이미다졸-2-일, 5-메틸-이미다졸-2-일, 1,2,4-트리아졸-3-일, 티아졸-2-일, 2-아미노피리미딘-3-일, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 벤즈이미다졸일, 이미다졸-1-일메틸, 이미다졸-2-일메틸, 트리아졸-1-일메틸, (5-아미노-3-메틸-피라졸-3-일)-메틸, 페녹시메틸, 2-하이드록시에틸옥시메틸, 메틸술포닐아미노메틸, 1-(메톡시카르보닐아미노)-에틸, 1-아미노-1-페닐-메틸, 또는 1-아미노-3-하이드록시-프로필이다.

[0305] 본 발명의 다른 특정된 구체예(A11)에서, 화학식 1의 화합물은 그룹 A에서 선택되고, 여기서 같은 탄소에 부착된 $R^3$ 및 $R^4$는 -C(O) 또는 -C(=NOH)를 형성한다. 더 구체적으로, X 및 $R^7$은 할로; A는 $R^{10}$ 및 $R^{12}$로 선택적으로 치환된 페닐렌, 여기서 $R^{10}$ 및 $R^{12}$는 독립적으로 수소 또는 할로; $R^1$, $R^2$, $R^5$ 및 $R^6$은 수소; 및 같은 탄소에 부착된 $R^3$ 및 $R^4$는 -C(O) 또는 -C(=NOH)를 형성한다.

[0306] 본 발명의 다른 특정된 구체예(A12)에서, 화학식 1의 화합물은 그룹 A에서 선택되고, 여기서 X 및 $R^7$은 할로; A는 $R^{10}$ 및 $R^{12}$로 선택적으로 치환된 페닐렌, 여기서 $R^{10}$ 및 $R^{12}$는 독립적으로 수소 또는 할로; 및 $R^1$, $R^2$, $R^4$, $R^5$ 및 $R^6$은 수소이다.

[0307] 본 발명의 다른 특정된 구체예(A13)에서, 화학식 1의 화합물은 그룹 A에서 선택되고, 여기서 A는 페닐렌이다.

[0308] 본 발명의 다른 특정된 구체예(A14)에서, 화학식 1의 화합물은 그룹 A에서 선택되고, 여기서 $R^1$은 수소이고 $R^2$는 $-NR^8R^{8'}$로 치환된 알킬이며, 여기서 $R^8$ 및 $R^{8'}$ 및 다른 그룹들은 발명의 요약에 기재된 그룹 A에 정의된다.

[0309] 본 발명의 다른 특정된 구체예(A15)에서, 화학식 1의 화합물은 그룹 A에서 선택되고, 여기서 A는 페닐렌; $R^7$은 아이오도 또는 브로모; X는 플루오로 또는 클로로이고; $R^1$, $R^2$, $R^5$, 및 $R^6$은 수소; 그리고 $R^{10}$, $R^{12}$, $R^{14}$, 및 $R^{16}$은 독립적으로 수소 또는 플루오로이다. 더 구체적으로, $R^{10}$은 3-플루오로이고, $R^{12}$, $R^{14}$, 및 $R^{16}$은 수소 또는 할로; $R^{10}$은 3-플루오로, $R^{12}$는 4-플루오로, 및 $R^{14}$ 및 $R^{16}$은 수소; $R^{10}$은 4-플루오로, $R^{12}$는 5-플루오로, 및 $R^{14}$ 및 $R^{16}$은 수소; $R^{10}$은 4-플루오로, $R^{12}$는 6-플루오로, 및 $R^{14}$ 및 $R^{16}$은 수소; 또는 $R^{12}$는 4-플루오로 및 $R^{10}$, $R^{14}$, 및 $R^{16}$은 수소이다.

[0310] 본 발명의 다른 구체예에서, 화학식 1의 화합물은 그룹 A에서 선택되고, 여기서 $R^3$은 하이드록시이고 $R^4$는 헤테로시클로알킬, 알킬, 또는 헤테로아릴, 여기서 상기 알킬은 $-NR^8R^{8'}$로 선택적으로 치환되고(여기서 $R^8$은 수소 또는 알킬이고 $R^{8'}$은 수소, 알킬, 또는 시클로알킬, 여기서 상기 시클로알킬 하이드록시 및 알킬로부터 독립적으로 선택된 그룹들로 선택적으로 치환된다), 상기 헤테로아릴은 알킬로 선택적으로 치환된다. 구체적으로, $R^3$은 하이드록시이고 $R^4$는 헤테로시클로알킬 또는 알킬, 여기서 상기 알킬은 $-NR^8R^{8'}$로 선택적으로 치환된다(여기서 $R^8$은 수소 또는 알킬이고 $R^{8'}$은 수소, 알킬, 또는 시클로알킬, 여기서 상기 시클로알킬은 하이드록시 및 알킬로부터 독립적으로 선택된 그룹들로 선택적으로 치환된다).

[0311] 본 발명의 다른 구체예(B1)에서, 화학식 1의 화합물은 그룹 B에서 선택되고, 여기서 모든 그룹들은 발명의 요약에 정의된다.

[0312] 본 발명의 다른 구체예(B2)에서, X 및 $R^7$은 할로; 그리고 다른 모든 그룹들은 발명의 요약에 기재된 그룹 B에 정의된다. 구체적으로, X는 플루오로 또는 클로로이고 $R^7$은 아이오도 또는 브로모이다.

[0313] 본 발명의 다른 구체예(B3)에서, 화학식 1의 화합물은 그룹 B에서 선택되고, 여기서 $R^3$은 할로, 니트로, $-NR^8R^{8'}$, $-OR^8$, $-NHS(O)_2R^8$, -CN, $-S(O)_mR^8$, $-S(O)_2NR^8R^{8'}$, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^8R^{8'}$, $-NR^8C(O)OR^{8'}$,

$-NR^8C(O)NR^{8'}R^{8''}$, $-NR^8C(O)OR^{8'}$, $-NR^8C(O)R^{8'}$, $-CH_2N(R^{25})(NR^{25a}R^{25b})$, $-CH_2NR^{25}C(=NH)(NR^{25a}R^{25b})$, $-CH_2NR^{25}C(=NH)(N(R^{25a})(NO_2))$, $-CH_2NR^{25}C(=NH)(N(R^{25a})(CN))$, $-CH2NR^{25}C(=NH)(R^{25})$, $-CH_2NR^{25}C(NR^{25a}R^{25b})=CH(NO_2)$, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클로알킬; 여기서 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로아릴, 및 헤테로시클로알킬은 할로, 알킬, 할로알킬, 니트로, 선택적으로 치환된 시클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로시클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 아릴알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴알킬, $-OR^8$, $-NR^8R^{8'}$, $-NR^8S(O)_2R^9$, -CN, $-S(O)_mR^9$, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^8R^{8'}$, $-NR^8C(O)NR^{8'}R^{8''}$, $-NR^8C(O)OR^{8'}$ 및 $-NR^8C(O)R^{8'}$로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4, 5, 6, 또는 7 그룹들로 독립적으로 선택적으로 치환되고, $R^4$는 발명의 요약에 정의된다; 또는 같은 탄소에 부착된 $R^3$ 및 $R^4$는 -C(O) 또는 -C(=NOH)를 형성하고; 다른 모든 그룹들은 발명의 요약에 기재된 그룹 B에 정의된다. 더 구체적으로, $R^1$, $R^2$, $R^5$ 및 $R^6$는 수소; 및 X 및 $R^7$은 할로이다.

[0314] 본 발명의 다른 구체예(B4)에서, 상기 화합물은 그룹 B로부터 선택되고, 여기서 R3 및 R4는 독립적으로 할로, 니트로, $-NR^8R^{8'}$, $-OR^8$, $-NHS(O)_2R^8$, -CN, $-S(O)_mR^8$, $-S(O)_2NR^8R^{8'}$, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^8R^{8'}$, $-NR^8C(O)OR^{8'}$, $-NR^8C(O)NR^{8'}R^{8''}$, $-NR^8C(O)OR^{8'}$, $-NR^8C(O)R^{8'}$, $-CH_2N(R^{25})(NR^{25a}R^{25b})$, $-CH_2NR^{25}C(=NH)(NR^{25a}R^{25b})$, $-CH_2NR^{25}C(=NH)(N(R^{25a})(NO_2))$, $-CH_2NR^{25}C(=NH)(N(R^{25a})(CN))$, $-CH2NR^{25}C(=NH)(R^{25})$, $-CH_2NR^{25}C(NR^{25a}R^{25b})=CH(NO_2)$, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클로알킬; 여기서 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로아릴, 및 헤테로시클로알킬은 할로, 알킬, 할로알킬, 니트로, 선택적으로 치환된 시클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로시클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 아릴알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴알킬, $-OR^8$, $-NR^8R^{8'}$, $-NR^8S(O)_2R^9$, -CN, $-S(O)_mR^9$, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^8R^{8'}$, $-NR^8C(O)NR^{8'}R^{8''}$, $-NR^8C(O)OR^{8'}$ 및 $-NR^8C(O)R^{8'}$로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4, 5, 6, 또는 7 그룹들로 독립적으로 선택적으로 치환되고; 또는 같은 탄소에 부착된 $R^3$ 및 $R^4$는 -C(O) 또는 -C(=NOH)를 형성하고; 다른 모든 그룹들은 발명의 요약에 기재된 그룹 B에 정의된다. 더 구체적으로, $R^1$, $R^2$, $R^5$ 및 $R^6$은 수소; 및 X 및 $R^7$은 할로이다.

[0315] 본 발명의 다른 구체예(B5)에서, A는 티엔-디닐, 벤조[d]이속사졸-디일, 벤조[d]이소티아졸-디일, 1H-인다졸-디일(상기 N1 위치에 $R^{19}$로 선택적으로 치환된, 여기서 $R^{19}$는 발명의 요약에 기재된 그룹 B에 정의된다), 벤조[d]옥사졸-디일, 벤조[d]티아졸-디일, 1H-벤조[d]이미다졸-디일(상기 N1 위치에 $R^{19}$로 선택적으로 치환된, 여기서 $R^{19}$는 발명의 요약에 기재된 그룹 B에 정의된다), 1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-디일(상기 N1 위치에 $R^{19}$로 선택적으로 치환된, 여기서 $R^{19}$는 발명의 요약에 기재된 그룹 B에 정의된다), 이미다졸[1,2-a]피리딘-디일, 시놀린-디일, 퀴놀린-디일, 피리딘-디일, 1-옥시도-피리딘-디일, [1,2,4]트리아졸[4,3-a]피리딘-디일, 및 2,3-디하이드로이미다조[1,2-a]피리딘-디일로부터 선택된 헤테로아릴렌; 및 A는 $R^{10}$, $R^{12}$, $R^{14}$, 및 $R^{16}$으로부터 선택된 1, 2, 3 또는 4 그룹으로 보다 더 선택적으로 치환되며, 여기서 $R^{10}$, $R^{12}$, $R^{14}$, 및 $R^{16}$ 그리고 다른 모든 그룹들은 발명의 요약에 기재된 그룹 B에 정의된다. 더 구체적으로 A는 티아-3,4-디일, 벤조[d]이소옥사졸-5,6-디일, 벤조[d]이소티아졸-5,6-디일, 1H-인다졸-5,6-디일(상기 N1 위치에 $R^{19}$로 선택적으로 치환된, 여기서 $R^{19}$는 알킬 또는 알케닐), 벤조[d]옥사졸-5,6-디일, 벤조[d]티아졸-5,6-디일, 1H-벤조[d]이미다졸-5,6-디일(상기 N1 위치에 $R^{19}$로 선택적으로 치환된, 여기서 $R^{19}$는 알킬 또는 알케닐), 1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5-디일(상기 N1 위치에 $R^{19}$로 선택적으로 치환된, 여기서 $R^{19}$는 알킬 또는 알케닐), 이미다조[1,2-a]피리딘-5,6-디일, 신놀린-6,7-디일, 퀴놀린-6,7-디일, 피리딘-3,4-디일, 1-옥시도-피리딘-3,4-디일, [1,2,4]츠리아졸로[4,3 a]피리딘-6,7-디일, 및 2,3-디하이드로미다졸[1,2 a]피리딘-6,7-디일로부터 선택된다.

[0316] 본 발명의 다른 구체예(B6)에서, 화학식 1의 화합물은 그룹 B로부터 선택되고, 여기서 A는 티엔-디일이고 X,

$R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$, $R^6$, $R^7$, $R^{10}$, 및 $R^{12}$는 발명의 요약에 기재된 그룹 B의 화합물에 정의된다. 더 구체적으로 A는 티엔-3,4-디닐; $R^{10}$ 및 $R^{12}$는 수소; X 및 $R^7$은 할로; 및 $R^1$, $R^2$, $R^5$, 및 $R^6$은 수소이다. 훨씬 더 구체적으로, X는 플루오로 또는 클로로; $R^7$은 아이오도 또는 브로모; $R^3$은 수소 또는 하이드록시; 및 $R^4$ 는 $-NR^8R^{8'}$(여기서 $R^8$ 및 $R^{8'}$은 독립적으로 수소 또는 알킬), 헤테로시클로알킬, 헤테로아릴(알킬로 선택적으로 치환된), 또는 알킬이고, 여기서 상기 알킬은 $-NR^8R^{8'}$로 선택적으로 치환된다(여기서 $R^8$은 수소 또는 알킬이고 $R^{8'}$은 수소, 알킬, 또는 시클로알킬, 여기서 상기 시클로알킬은 하이드록시 및 알킬로부터 돌립적으로 선택된 하나 또는 두개의 그룹으로 선택적으로 치환된다).

[0317] 다른 구체예(B7)에서, 상기 화합물은 화학식 1(c) 또는 1(d)이고:

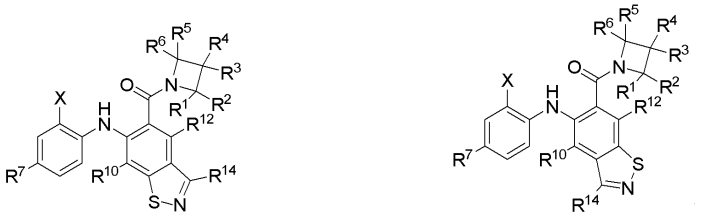
[0318] [화학식 1(c)] [화학식 1(d)]

[0319] 

[0320] 여기서 X, $R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$, $R^6$, $R^7$, $R^{10}$, $R^{12}$ 및 $R^{14}$는 발명의 요약에 기재된 그룹 B에 정의된다. 더 구체적으로, $R^1$, $R^2$, $R^5$, 및 $R^6$은 수소; X 및 $R^7$은 할로; $R^3$ 및 $R^4$는 발명의 요약에 기재된 그룹 B에 정의되고; $R^{10}$, $R^{12}$, 및 $R^{14}$는 독립적으로 수소, 할로, 또는 알킬이다. 훨씬 더 구체적으로, X는 플루오로 또는 클로로이고 $R^7$은 아이오도 또는 브로모; $R^{10}$은 수소 또는 할로, 더 구체적으로 수소 또는 플루오로; $R^{12}$는 수소; $R^{14}$는 수소 또는 알킬; 및 $R^3$은 하이드록시이다. 그러나 훨씬 더 구체적으로, $R^4$는 헤테로시클로알킬, 알킬, 또는 헤테로아릴, 여기서 상기 알킬은 $-NR^8R^{8'}$로 선택적으로 치환되고(여기서 $R^8$은 수소 또는 알킬이고 $R^{8'}$은 수소, 알킬, 또는 시클로알킬, 여기서 상기 시클로알킬은 하이드록시 및 알킬로부터 독립적으로 선택적으로 치환된 그룹으로 선택적으로 치환된다), 상기 헤테로아릴은 알킬로 선택적으로 치환된다. 그러나 훨씬 더 구체적으로, $R^4$는 피페리디닐, 피롤리디닐, 1(R,S)-아미노-에틸, 1(R)-아미노-에틸, 1(S)-아미노-에틸, 1(R,S)-(메틸아미노)-에틸, 1(R)-(메틸아미노)-에틸, 1(S)-(메틸아미노)-에틸, 1(R,S)-(디메틸아미노)-에틸, 1(R)-(디메틸아미노)-에틸, 1(S)-(디메틸아미노)-에틸, 1(R,S)-(3,4-시스-디하이드록시-시클로펜틸아미노)-에틸, 1(R)-(3,4-시스-디하이드록시-시클로펜틸아미노)-에틸, 또는 1(S)-(3,4-시스-디하이드록시-시클로펜틸아미노)-에틸이다.

[0321] 다른 구체예(B8)에서, 상기 화합물은 화학식 1(e) 또는 1(f)이고:

[0322] [화학식 1(e)] [화학식 1(f)]

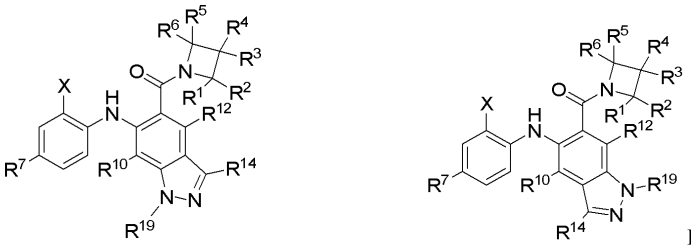
[0323] 

[0324] 여기서 X, $R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$, $R^6$, $R^7$, $R^{10}$, $R^{12}$ 및 $R^{14}$는 발명의 요약에 기재된 그룹 B에 정의된다. 더 구체적으로, $R^1$, $R^2$, $R^5$, 및 $R^6$은 수소; X 및 $R^7$은 할로; $R^3$ 및 $R^4$는 발명의 요약에 기재된 그룹 B에 정의되고; $R^{10}$, $R^{12}$, 및 $R^{14}$는 독립적으로 수소, 할로, 또는 알킬이다. 훨씬 더 구체적으로, X는 플루오로 또는 클로로이고 $R^7$은 아이오도 또는 브로모; $R^{10}$은 수소 또는 할로, 더 구체적으로 수소 또는 플루오로; $R^{12}$ 및 $R^{14}$는 수소; $R^3$은 하이드록

시; 및 $R^4$는 헤테로시클로알킬, 알킬, 또는 헤테로아릴, 여기서 상기 알킬은 $-NR^8R^{8'}$로 선택적으로 치환되고(여기서 $R^8$은 수소 또는 알킬이고 $R^{8'}$은 수소, 알킬, 또는 시클로알킬, 여기서 상기 시클로알킬은 하이드록시 및 알킬로부터 독립적으로 선택적으로 치환된 하나 또는 두개의 그룹으로 선택적으로 치환된다), 상기 헤테로아릴은 알킬로 선택적으로 치환된다.

[0325] 다른 구체예(B9)에서, 상기 화합물은 화학식 1(g) 또는 1(h)이고:

[0326] [화학식 1(g)] [화학식 1(h)]



[0327] ]

[0328] 여기서 X, $R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$, $R^6$, $R^7$, $R^{10}$, $R^{12}$, $R^{14}$ 및 $R^{19}$는 발명의 요약에 기재된 그룹 B에 정의된다.

[0329] 구체예 B9의 더 특정된 구체예에서, 상기 화합물은 화학식 1(g) 또는 1(h)이고, 여기서

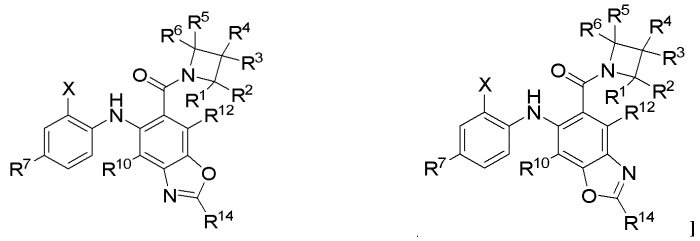
[0330] $R^3$은 할로, 니트로, $-NR^8R^{8'}$, $-OR^8$, $-NHS(O)_2R^8$, $-CN$, $-S(O)_mR^8$, $-S(O)_2NR^8R^{8'}$, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^8R^{8'}$, $-NR^8C(O)OR^{8'}$, $-NR^8C(O)NR^{8'}R^{8''}$, $-NR^8C(O)OR^{8'}$, $-NR^8C(O)R^{8'}$, $-CH_2N(R^{25})(NR^{25a}R^{25b})$, $-CH_2NR^{25}C(=NH)(NR^{25a}R^{25b})$, $-CH_2NR^{25}C(=NH)(N(R^{25a})(NO_2))$, $-CH_2NR^{25}C(=NH)(N(R^{25a})(CN))$, $-CH_2NR^{25}C(=NH)(R^{25})$, $-CH_2NR^{25}C(NR^{25a}R^{25b})=CH(NO_2)$, 시클로알킬, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클로알킬; 여기서 상기 시클로알킬, 헤테로아릴, 및 헤테로시클로알킬은 할로, 알킬, 할로알킬, 니트로, 선택적으로 치환된 시클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로시클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 아릴알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴알킬, $-OR^8$, $-NR^8R^{8'}$, $-NR^8S(O)_2R^9$, $-CN$, $-S(O)_mR^9$, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^8R^{8'}$, $-NR^8C(O)NR^{8'}R^{8''}$, $-NR^8C(O)OR^{8'}$ 및 $NR^8C(O)R^{8'}$로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7 그룹들로부터 선택적으로 치환되고; $R^4$는 발명의 요약에 정의되며; 또는 같은 탄소에 부착된 $R^3$ 및 $R^4$는 $-C(O)$ 또는 $C(=NOH)$를 형성하고; 다른 모든 그룹들은 발명의 요약에 기재된 그룹 B에 정의된다.

[0331] 구체예 B9의 더 특정된 구체예에서, 상기 화합물은 화학식 1(g) 또는 1(h)이고, 여기서 $R^3$은 하이드록시이고 다른 모든 그룹들은 발명의 요약에 기재된 그룹 B에 정의된다.

[0332] 구체예 B9의 더 특정된 구체예에서, 상기 화합물은 화학식 1(g) 또는 1(h), 여기서 $R^1$, $R^2$, $R^5$, 및 $R^6$은 수소; X 및 $R^7$은 할로; $R^3$ 및 $R^4$는 발명의 요약에 기재된 그룹 B에 정의되고; $R^{10}$, $R^{12}$, 및 $R^{14}$는 독립적으로 수소, 할로, 또는 알킬; 및 $R^{19}$는 수소 또는 메틸이다. 훨씬 더 구체적으로, X는 플루오로 또는 클로로이고 $R^7$은 아이오도 또는 브로모; $R^{10}$은 수소 또는 할로, 더 구체적으로 수소 또는 플루오로; $R^{12}$ 및 $R^{14}$는 수소; $R^3$은 하이드록시; 및 $R^4$는 헤테로시클로알킬, 알킬, 또는 헤테로아릴, 여기서 상기 알킬은$-NR^8R^{8'}$로 선택적으로 치환되고(여기서 $R^8$은 수소 또는 알킬이고 $R^{8'}$은 수소, 알킬, 또는 시클로알킬, 여기서 상기 시클로알킬은 하이드록시 및 알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 두개의 그룹으로 선택적으로 치환된다), 상기 헤테로아릴은 알킬로 선택적으로 치환된다.

[0333] 본 발명의 다른 구체예(B10)에서, 상기 화합물은 화학식 1(i) 또는 1(j)이고:

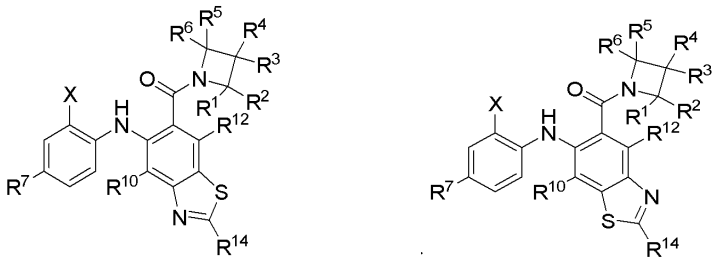
[0334] [화학식 1(i)] [화학식 1(j)]

[0335] 

[0336] 여기서 X, $R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$, $R^6$, $R^7$, $R^{10}$, $R^{12}$ 및 $R^{14}$는 발명의 요약에 기재된 그룹 B에 정의된다. 더 구체적으로, $R^1$, $R^2$, $R^5$, 및 $R^6$은 수소; X 및 $R^7$은 할로; $R^3$ 및 $R^4$는 발명의 요약에 기재된 그룹 B에 정의되고; $R^{10}$, $R^{12}$ 및 $R^{14}$는 독립적으로 수소, 할로, 또는 알킬이다. 훨씬 더 구체적으로, X는 플루오로 또는 클로로이고 $R^7$은 아이오도 또는 브로모; $R^{10}$은 수소 또는 할로, 더 구체적으로 수소 또는 플루오로; $R^{12}$ 및 $R^{14}$는 수소; $R^3$은 하이드록시; 및 $R^4$는 헤테로시클로알킬, 알킬, 또는 헤테로아릴, 여기서 상기 알킬은 $-NR^8R^{8'}$로 선택적으로 치환되고(여기서 $R^8$은 수소 또는 알킬이고 $R^{8'}$은 수소, 알킬, 또는 시클로알킬, 여기서 상기 시클로알킬은 하이드록시 및 알킬로부터 독립적으로 선택적으로 치환된 하나 또는 두개의 그룹으로 선택적으로 치환된다), 상기 헤테로아릴은 알킬로 선택적으로 치환된다.

[0337] 본 발명의 다른 구체예(B11)에서, 상기 화합물은 화학식 1(k) 또는 1(m)이고:

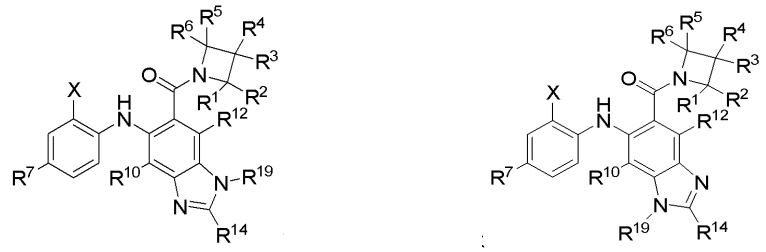
[0338] [화학식 1(k)] [화학식 1(m)]

[0339] 

[0340] 여기서 X, $R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$, $R^6$, $R^7$, $R^{10}$, $R^{12}$ 및 $R^{14}$는 발명의 요약에 기재된 그룹 B에 정의된다. 더 구체적으로, $R^1$, $R^2$, $R^5$, 및 $R^6$은 수소; X 및 $R^7$은 할로; $R^3$ 및 $R^4$는 발명의 요약에 기재된 그룹 B에 정의되고; $R^{10}$, $R^{12}$ 및 $R^{14}$는 독립적으로 수소, 할로, 또는 알킬이다. 훨씬 더 구체적으로, X는 플루오로 또는 클로로이고 $R^7$은 아이오도 또는 브로모; $R^{10}$은 수소 또는 할로, 더 구체적으로 수소 또는 플루오로; $R^{12}$ 및 $R^{14}$는 수소; $R^3$은 하이드록시; 및 $R^4$는 헤테로시클로알킬, 알킬, 또는 헤테로아릴, 여기서 상기 알킬은 $-NR^8R^{8'}$로 선택적으로 치환되고(여기서 $R^8$은 수소 또는 알킬이고 $R^{8'}$은 수소, 알킬, 또는 시클로알킬, 여기서 상기 시클로알킬은 하이드록시 및 알킬로부터 독립적으로 선택적으로 치환된 하나 또는 두개의 그룹으로 선택적으로 치환된다), 상기 헤테로아릴은 알킬로 선택적으로 치환된다.

[0341] 본 발명의 다른 구체예(B12)에서, 상기 화합물은 화학식 1(n) 또는 1(o)이고:

[0342] [화학식 1(n)] [화학식 1(o)]

[0343] 

[0344] 여기서 X, $R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$, $R^6$, $R^7$, $R^{10}$, $R^{12}$, $R^{14}$ 및 $R^{19}$는 발명의 요약에 기재된 그룹 B에 정의된다.

[0345] 구체예 B12의 더 특정된 구체예에서, 상기 화합물은 화학식 1(n) 또는 1(o)이고, 여기서 $R^7$은 할로 또는 알킬; 및 다른 모든 그룹들은 발명의 요약에 기재된 그룹 B에 정의된다. 더 구체적으로, $R^7$은 아이오도 또는 브로모이다.

[0346] 구체예 B12의 더 특정된 구체예에서, 상기 화합물은 화학식 1(n) 또는 1(o)이고, 여기서 X는 할로, 할로알킬, 또는 할로알콕시; 및 다른 모든 그룹들은 발명의 요약에 기재된 그룹 B에 정의된다. 더 구체적으로, X는 할로이다. 훨씬 더 구체적으로, X는 플루오로 또는 클로로이다.

[0347] 구체예 B12의 더 특정된 구체예에서, 상기 화합물은 화학식 1(n) 또는 1(o), 여기서

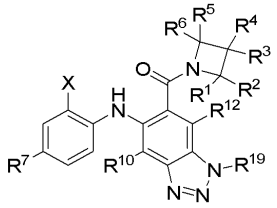
[0348] $R^3$은 할로, 니트로, $-NR^8R^{8'}$, $-OR^8$, $-NHS(O)_2R^8$, -CN, $-S(O)_mR^8$, $-S(O)_2NR^8R^{8'}$, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^8R^{8'}$, $-NR^8C(O)OR^{8'}$, $-NR^8C(O)NR^{8'}R^{8''}$, $-NR^8C(O)OR^{8'}$, $-NR^8C(O)R^{8'}$, $-CH_2N(R^{25})(NR^{25a}R^{25b})$, $-CH_2NR^{25}C(=NH)(NR^{25a}R^{25b})$, $-CH_2NR^{25}C(=NH)(N(R^{25a})(NO_2))$, $-CH_2NR^{25}C(=NH)(N(R^{25a})(CN))$, $-CH_2NR^{25}C(=NH)(R^{25})$, $-CH_2NR^{25}C(NR^{25a}R^{25b})=CH(NO_2)$, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클로알킬; 여기서 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로아릴, 및 헤테로시클로알킬은 할로, 알킬, 할로알킬, 니트로, 선택적으로 치환된 시클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로시클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 아릴알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴알킬, $-OR^8$, $-NR^8R^{8'}$, $-NR^8S(O)_2R^9$, -CN, $-S(O)_mR^9$, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^8R^{8'}$, $-NR^8C(O)NR^{8'}R^{8''}$, $-NR^8C(O)OR^{8'}$ 및 $NR^8C(O)R^{8'}$로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7 그룹들로부터 선택적으로 치환되고; 그리고 $R^4$는 발명의 요약에 정의되며; 또는 같은 탄소에 부착된 $R^3$ 및 $R^4$는 -C(O) 또는 C(=NOH)를 형성하고; 그리고

[0349] 다른 지시가 없다면, $R^8$ 및 $R^{8'}$은 발명의 요약에 정의되며; 다른 모든 그룹들은 발명의 요약에 기재된 그룹 B의 화합물에 정의된다.

[0350] 구체예 B12의 더 특정된 구체예에서, 상기 화합물은 화학식 1(n) 또는 1(o)이고, 여기서 $R^{19}$는 알킬; $R^1$, $R^2$, $R^5$, 및 $R^6$은 수소; X 및 $R^7$은 할로; $R^3$ 및 $R^4$는 발명의 요약에 기재된 그룹 B에 정의되고; $R^{10}$, $R^{12}$, 및 $R^{14}$는 독립적으로 수소 또는 할로이다. 훨씬 더 구체적으로, $R^{19}$는 메틸; X는 플루오로 또는 클로로 및 $R^7$은 아이오도 또는 브로모; $R^{10}$은 수소 또는 플루오로; $R^{12}$ 및 $R^{14}$는 수소이고; $R^3$은 하이드록시이다. 그러나 훨씬 더 구체적으로, $R^4$는 헤테로시클로알킬, 알킬, 또는 헤테로아릴이고, 여기서 상기 알킬은 $-NR^8R^{8'}$로 선택적으로 치환되고(여기서 $R^8$은 수소 또는 알킬이고 $R^{8'}$은 수소, 알킬, 또는 시클로알킬, 여기서 상기 시클로알킬은 하이드록시 및 알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 두개의 그룹으로 선택적으로 치환된다), 상기 헤테로아릴은 알킬로 선택적으로 치환된다. 그러나 훨씬 더 구체적으로, $R^4$는 피페리디닐, 피롤리디닐, 1(R,S)-아미노-에틸, 1(R)-아미노-에틸, 1(S)-아미노-에틸, 1(R,S)-(메틸아미노)-에틸, 1(R)-(메틸아미노)-에틸, 1(S)-(메틸아미노)-에틸, 1(R,S)-(디메틸아미노)-에틸, 1(R)-(디메틸아미노)-에틸, 1(S)-(디메틸아미노)-에틸, 1(R,S)-(3,4-시스-디하이드록시-시클로펜틸아미노)-에틸, 1(R)-(3,4-시스-디하이드록시-시클로펜틸아미노)-에틸, 또는 1(S)-(3,4-시스-디하이드록시-시클로펜틸아미노)-에틸이다.

[0351] 본 발명의 다른 구체예(B13)에서, 상기 화합물은 화학식 1(p)이고:

[0352] [화학식 1(p)]

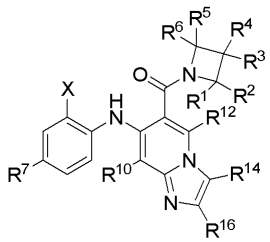


[0353]

[0354] 여기서 X, $R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$, $R^6$, $R^7$, $R^{10}$, $R^{12}$, $R^{14}$ 및 $R^{19}$는 발명의 요약에 기재된 그룹 B에 정의된다. 더 구체적으로, $R^1$, $R^2$, $R^5$, 및 $R^6$은 수소; X 및 $R^7$은 할로; $R^3$ 및 $R^4$는 발명의 요약에 기재된 그룹 B에 정의되고; $R^{10}$ 및 $R^{12}$는 독립적으로 수소, 할로, 또는 알킬이다. 훨씬 더 구체적으로, X는 플루오로 또는 클로로; $R^7$은 아이오도 또는 브로모; $R^{10}$은 수소 또는 할로, 더 구체적으로 수소 또는 플루오로; $R^{12}$는 수소; $R^{19}$는 수소 또는 알킬, 더 구체적으로 수소 또는 메틸; $R^3$은 하이드록시이다. 훨씬 더 구체적으로, $R^4$는 헤테로시클로알킬, 알킬, 또는 헤테로아릴, 여기서 상기 알킬은 $-NR^8R^{8'}$로 선택적으로 치환되고(여기서 $R^8$은 수소 또는 알킬이고 $R^{8'}$은 수소, 알킬, 또는 시클로알킬, 여기서 상기 시클로알킬은 하이드록시 및 알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 그룹으로 선택적으로 치환된다), 상기 헤테로아릴은 알킬로 선택적으로 치환된다. 그러나 훨씬 더 구체적으로, $R^4$는 피페리디닐, 피롤리디닐, 1(R,S)-아미노-에틸, 1(R)-아미노-에틸, 1(S)-아미노-에틸, 1(R,S)-(메틸아미노)-에틸, 1(R)-(메틸아미노)-에틸, 1(S)-(메틸아미노)-에틸, 1(R,S)-(디메틸아미노)-에틸, 1(R)-(디메틸아미노)-에틸, 1(S)-(디메틸아미노)-에틸, 1(R,S)-(3,4-시스-디하이드록시-시클로펜틸아미노)-에틸, 1(R)-(3,4-시스-디하이드록시-시클로펜틸아미노)-에틸, 또는 1(S)-(3,4-시스-디하이드록시-시클로펜틸아미노)-에틸이다.

[0355] 본 발명의 다른 구체예(B14)에서, 상기 화합물은 화학식 1(q)이고:

[0356] [화학식 1(q)]



[0357]

[0358] 여기서 X, $R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$, $R^6$, $R^7$, $R^{10}$, $R^{12}$, $R^{14}$ 및 $R^{16}$은 발명의 요약에 기재된 그룹 B에 정의된다.

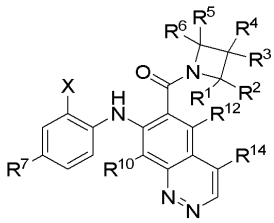
[0359] 구체예 B14의 더 특정된 구체예에서, 상기 화합물은 화학식 1(q)이고, 여기서

[0360] $R^3$은 할로, 니트로, $-NR^8R^{8'}$, $-OR^8$, $-NHS(O)_2R^8$, $-CN$, $-S(O)_mR^8$, $-S(O)_2NR^8R^{8'}$, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^8R^{8'}$, $-NR^8C(O)OR^{8'}$, $-NR^8C(O)NR^{8'}R^{8''}$, $-NR^8C(O)OR^{8'}$, $-NR^8C(O)R^{8'}$, $-CH_2N(R^{25})(NR^{25a}R^{25b})$, $-CH_2NR^{25}C(=NH)(NR^{25a}R^{25b})$, $-CH_2NR^{25}C(=NH)(N(R^{25a})(NO_2))$, $-CH_2NR^{25}C(=NH)(N(R^{25a})(CN))$, $-CH_2NR^{25}C(=NH)(R^{25})$, $-CH_2NR^{25}C(NR^{25a}R^{25b})=CH(NO_2)$, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클로알킬; 여기서 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로아릴, 및 헤테로시클로알킬은 할로, 알킬, 할로알킬, 니트로, 선택적으로 치환된 시클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로시클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 아릴알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴알킬, $-OR^8$, $-NR^8R^{8'}$, $-NR^8S(O)_2R^9$, $-CN$, $-S(O)_mR^9$, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^8R^{8'}$, $-NR^8C(O)NR^{8'}R^{8''}$, $-NR^8C(O)OR^{8'}$ 및 $NR^8C(O)R^{8'}$로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7 그룹들로부터 선택적으로 치환되고; 그리고 $R^4$는 발명의 요약에 정의되며; 또는 같은 탄소에 부착된 $R^3$ 및 $R^4$는 -C(O) 또는 C(=NOH)를 형성하고; 그리고 다른 모든 그룹들은 발명의 요약에 기재된 그룹 B에 정의된다.

[0361] 특정된 구체예 of 구체예 B14의 더 특정된 구체예에서, 상기 화합물은 화학식 1(q)이고, 여기서 $R^1$, $R^2$, $R^5$, 및 $R^6$은 수소; X 및 $R^7$은 할로; $R^3$ 및 $R^4$는 발명의 요약에 기재된 그룹 B에 정의되고; $R^{10}$, $R^{12}$, $R^{14}$, 및 $R^{16}$은 독립적으로 수소 또는 할로이다. 훨씬 더 구체적으로, $R^{10}$은 할로이고 $R^{12}$, $R^{14}$, 및 $R^{16}$은 수소이다. 훨씬 더 구체적으로, X는 플루오로 또는 클로로; $R^7$은 아이오도 또는 브로모; $R^{10}$은 클로로; 및 $R^3$ 은 하이드록시이다. 훨씬 더 구체적으로, $R^4$는 헤테로시클로알킬, 알킬, 또는 헤테로아릴, 여기서 상기 알킬은 $-NR^8R^{8'}$로 선택적으로 치환되고(여기서 $R^8$은 수소 또는 알킬이고 $R^{8'}$은 수소, 알킬, 또는 시클로알킬, 여기서 상기 시클로알킬은 하이드록시 및 알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 두개의 그룹으로 선택적으로 치환된다), 상기 헤테로아릴은 알킬로 선택적으로 치환된다. 그러나 훨씬 더 구체적으로, $R^4$는 피페리디닐, 피롤리디닐, 1(R,S)-아미노-에틸, 1(R)-아미노-에틸, 1(S)-아미노-에틸, 1(R,S)-(메틸아미노)-에틸, 1(R)-(메틸아미노)-에틸, 1(S)-(메틸아미노)-에틸, 1(R,S)-(디메틸아미노)-에틸, 1(R)-(디메틸아미노)-에틸, 1(S)-(디메틸아미노)-에틸, 1(R,S)-(3,4-시스-디하이드록시-시클로펜틸아미노)-에틸, 1(R)-(3,4-시스-디하이드록시-시클로펜틸아미노)-에틸, 또는 1(S)-(3,4-시스-디하이드록시-시클로펜틸아미노)-에틸이다.

[0362] 본 발명의 다른 구체예(B15)에서, 상기 화합물은 화학식 1(r)이고:

[0363] [화학식 1(r)]

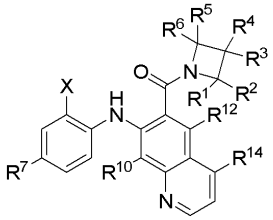


[0364]

[0365] 여기서 X, $R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$, $R^6$, $R^7$, $R^{10}$, $R^{12}$ 및 $R^{14}$는 발명의 요약에 기재된 그룹 B에 정의된다. 더 구체적으로, $R^1$, $R^2$, $R^5$, 및 $R^6$은 수소; X 및 $R^7$은 할로; $R^3$ 및 $R^4$는 발명의 요약에 기재된 그룹 B에 정의되고; $R^{10}$ 및 $R^{12}$는 독립적으로 수소, 할로, 또는 알킬; 그리고 $R^{14}$는 수소, 할로, 알킬, 또는 아미노이다. 훨씬 더 구체적으로, X는 플루오로 또는 클로로이고 $R^7$은 아이오도 또는 브로모; $R^{10}$은 수소 또는 할로, 더 구체적으로 수소 또는 플루오로; $R^{12}$ 는 수소; $R^{14}$는 수소, 알킬, 또는 아미노, 더 구체적으로 수소, 메틸, 또는 아미노; $R^3$은 하이드록시이다. 훨씬 더 구체적으로, $R^4$는 헤테로시클로알킬, 알킬, 또는 헤테로아릴, 여기서 상기 알킬은 $-NR^8R^{8'}$로 선택적으로 치환되고(여기서 $R^8$은 수소 또는 알킬이고 $R^{8'}$은 수소, 알킬, 또는 시클로알킬, 여기서 상기 시클로알킬은 하이드록시 및 알킬로부터 독립적으로 선택적으로 치환된 하나 또는 두개의 그룹으로 선택적으로 치환된다), 상기 헤테로아릴은 알킬로 선택적으로 치환된다. 그러나 훨씬 더 구체적으로, $R^4$는 피페리디닐, 피롤리디닐, 1(R,S)-아미노-에틸, 1(R)-아미노-에틸, 1(S)-아미노-에틸, 1(R,S)-(메틸아미노)-에틸, 1(R)-(메틸아미노)-에틸, 1(S)-(메틸아미노)-에틸, 1(R,S)-(디메틸아미노)-에틸, 1(R)-(디메틸아미노)-에틸, 1(S)-(디메틸아미노)-에틸, 1(R,S)-(3,4-시스-디하이드록시-시클로펜틸아미노)-에틸, 1(R)-(3,4-시스-디하이드록시-시클로펜틸아미노)-에틸, 또는 1(S)-(3,4-시스-디하이드록시-시클로펜틸아미노)-에틸이다.

[0366] 본 발명의 다른 구체예(B16)에서, 상기 화합물은 화학식 1(s)이고:

[0367] [화학식 1(s)]

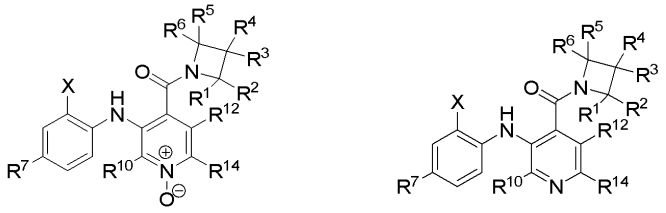


[0368]

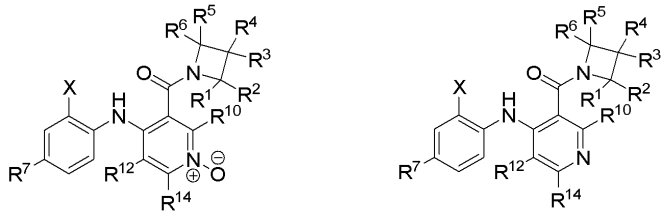
[0369] 여기서 X, $R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$, $R^6$, $R^7$, $R^{10}$, $R^{12}$ 및 $R^{14}$는 발명의 요약에 기재된 그룹 B에 정의된다. 더 구체적으로, $R^1$, $R^2$, $R^5$, 및 $R^6$은 수소; X 및 $R^7$은 할로; $R^3$ 및 $R^4$는 발명의 요약에 기재된 그룹 B에 정의되고; $R^{10}$ 및 $R^{12}$는 독립적으로 수소, 할로, 또는 알킬; 그리고 $R^{14}$는 수소, 할로, 알킬, 또는 아미노이다. 훨씬 더 구체적으로, X는 플루오로 또는 클로로이고 $R^7$은 아이오도 또는 브로모; $R^{10}$은 수소 또는 할로, 더 구체적으로 수소 또는 플루오로; $R^{12}$ 는 수소; $R^{14}$는 수소, 메틸, 또는 아미노; $R^3$은 하이드록시; 및 $R^4$는 헤테로시클로알킬, 알킬, 또는 헤테로아릴, 여기서 상기 알킬은 $-NR^8R^{8'}$로 선택적으로 치환되고(여기서 $R^8$은 수소 또는 알킬이고 $R^{8'}$은 수소, 알킬, 또는 시클로알킬, 여기서 상기 시클로알킬은 하이드록시 및 알킬로부터 독립적으로 선택적으로 치환된 하나 또는 두개의 그룹으로 선택적으로 치환된다), 상기 헤테로아릴은 알킬로 선택적으로 치환된다.

[0370] 본 발명의 다른 구체예(B18)에서, 상기 화합물은 화학식 1(u), 1(v), 1(w), 또는 1(x)이고:

[0371] [화학식 1(u)] [화학식 1(v)]

[0372] 

[0373] [화학식 1(w)] [화학식 1(x)]

[0374] 

[0375] 여기서 X, $R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$, $R^6$, $R^7$, $R^{10}$, $R^{12}$ 및 $R^{14}$는 발명의 요약에 기재된 그룹 B에 정의된다.

[0376] 구체예 B18의 더 특정된 구체예에서, 상기 화합물은 화학식 1(u), 1(v), 1(w) 또는 1(x)이고, 여기서

[0377] $R^3$은 할로, 니트로, $-NR^8R^{8'}$, $-OR^8$, $-NHS(O)_2R^8$, $-CN$, $-S(O)_mR^8$, $-S(O)_2NR^8R^{8'}$, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^8R^{8'}$, $-NR^8C(O)OR^{8'}$, $-NR^8C(O)NR^{8'}R^{8''}$, $-NR^8C(O)OR^{8'}$, $-NR^8C(O)R^{8'}$, $-CH_2N(R^{25})(NR^{25a}R^{25b})$, $-CH_2NR^{25}C(=NH)(NR^{25a}R^{25b})$, $-CH_2NR^{25}C(=NH)(N(R^{25a})(NO_2))$, $-CH_2NR^{25}C(=NH)(N(R^{25a})(CN))$, $-CH_2NR^{25}C(=NH)(R^{25})$, $-CH_2NR^{25}C(NR^{25a}R^{25b})=CH(NO_2)$, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클로알킬; 여기서 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로아릴, 및 헤테로시클로알킬은 할로, 알킬, 할로알킬, 니트로, 선택적으로 치환된 시클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로시클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 아릴알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴알킬, $-OR^8$, $-NR^8R^{8'}$, $-NR^8S(O)_2R^9$, $-CN$, $-S(O)_mR^9$, $-C(O)R^8$,

$-C(O)OR^{8}$, $-C(O)NR^{8}R^{8'}$, $-NR^{8}C(O)NR^{8'}R^{8''}$, $-NR^{8}C(O)OR^{8'}$ 및 $NR^{8}C(O)R^{8'}$로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7 그룹들로부터 선택적으로 치환되고; $R^{4}$는 발명의 요약에 기재된 그룹B에 정의되며; 또는 같은 탄소에 부착된 $R^{3}$ 및 $R^{4}$는 -C(O) 또는 C(=NOH)를 형성하고; 다른 모든 그룹들은 발명의 요약에 기재된 그룹 B에 정의된다.

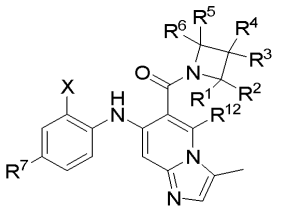
[0378] 구체예 B18의 더 특정된 구체예에서, 상기 화합물은 화학식 1(u), 1(v), 1(w) 또는 1(x)이고, 여기서 $R^{3}$ 및 $R^{4}$는 할로, 니트로, $-NR^{8}R^{8'}$, $-OR^{8}$, $-NHS(O)_{2}R^{8}$, -CN, $-S(O)_{m}R^{8}$, $-S(O)_{2}NR^{8}R^{8'}$, $-C(O)R^{8}$, $-C(O)OR^{8}$, $-C(O)NR^{8}R^{8'}$, $-NR^{8}C(O)OR^{8'}$, $-NR^{8}C(O)NR^{8'}R^{8''}$, $-NR^{8}C(O)OR^{8'}$, $-NR^{8}C(O)R^{8'}$, $-CH_{2}N(R^{25})(NR^{25a}R^{25b})$, $-CH_{2}NR^{25}C(=NH)(NR^{25a}R^{25b})$, $-CH_{2}NR^{25}C(=NH)(N(R^{25a})(NO_{2}))$, $-CH_{2}NR^{25}C(=NH)(N(R^{25a})(CN))$, $-CH_{2}NR^{25}C(=NH)(R^{25})$, $-CH_{2}NR^{25}C(NR^{25a}R^{25b})=CH(NO_{2})$, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클로알킬; 여기서 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로아릴, 및 헤테로시클로알킬은 할로, 알킬, 할로알킬, 니트로, 선택적으로 치환된 시클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로시클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 아릴알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴알킬, $-OR^{8}$, $-NR^{8}R^{8'}$, $-NR^{8}S(O)_{2}R^{9}$, -CN, $-S(O)_{m}R^{9}$, $-C(O)R^{8}$, $-C(O)OR^{8}$, $-C(O)NR^{8}R^{8'}$, $-NR^{8}C(O)NR^{8'}R^{8''}$, $-NR^{8}C(O)OR^{8'}$ 및 $NR^{8}C(O)R^{8'}$로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7 그룹들로부터 선택적으로 치환되고; 같은 탄소에 부착된 $R^{3}$ 및 $R^{4}$는 -C(O) 또는 C(=NOH)를 형성하고; 다른 모든 그룹들은 발명의 요약에 기재된 그룹 B에 정의된다.

[0379] 구체예 B18의 더 특정된 구체예에서, 상기 화합물은 화학식 1(u), 1(v), 1(w) 또는 1(x)이고, 여기서 $R^{4}$는 헤테로시클로알킬, 헤테로아릴(알킬로 선택적으로 치환된), 또는 알킬이고, 여기서 상기 알킬은 $-NR^{8}R^{8'}$로 선택적으로 치환된다(여기서 $R^{8}$은 수소 또는 알킬이고 $R^{8'}$은 수소, 알킬, 또는 시클로알킬, 여기서 상기 시클로알킬은 하이드록시 및 알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 두개의 그룹으로 선택적으로 치환된다). 더 구체적으로, $R^{4}$는 피페리디닐, 피롤리디닐, 1(R,S)-아미노-프로필, 1(R)-아미노-프로필, 1(S)-아미노-프로필, 1(R,S)-(메틸아미노)-프로필, 1(R)-(메틸아미노)-프로필, 1(S)-(메틸아미노)-프로필, 1(R,S)-(3,4-시스-디하이드록시-시클로펜틸아미노)-프로필, 1(R)(3,4-시스-디하이드록시-시클로펜틸아미노)-프로필, 또는 1(S)-(3,4-시스-디하이드록시-시클로펜틸아미노)-프로필이다.

[0380] 구체예 B18의 더 특정된 구체예에서, 상기 화합물은 화학식 1(u), 1(v), 1(w), 또는 1(x)이고, 여기서 $R^{1}$, $R^{2}$, $R^{5}$, 및 $R^{6}$은 수소; X 및 $R^{7}$은 할로; $R^{3}$ 및 $R^{4}$는 발명의 요약에 기재된 그룹 B에 정의되고; $R^{10}$, $R^{12}$, 및 $R^{14}$는 독립적으로 수소, 할로, 또는 알킬이다. 훨씬 더 구체적으로, X는 플루오로 또는 클로로; $R^{7}$은 아이오도 또는 브로모; $R^{10}$은 수소 또는 할로, 더 구체적으로 수소 또는 플루오로; $R^{12}$ 및 $R^{14}$는 수소; 그리고 $R^{3}$은 하이드록시이다. 훨씬 더 구체적으로 $R^{4}$는 헤테로시클로알킬, 알킬, 또는 헤테로아릴이고, 여기서 상기 알킬은 $-NR^{8}R^{8'}$로 선택적으로 치환되고(여기서 $R^{8}$은 수소 또는 알킬이고 $R^{8'}$은 수소, 알킬, 또는 시클로알킬, 여기서 상기 시클로알킬은 하이드록시 및 알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 두개의 그룹으로 선택적으로 치환된다), 상기 헤테로아릴은 알킬로 선택적으로 치환된다.

[0381] 본 발명의 다른 구체예(B19)에서, 상기 화합물은 화학식 1(cc)이고:

[0382] [화학식 1(cc)]




[0383]

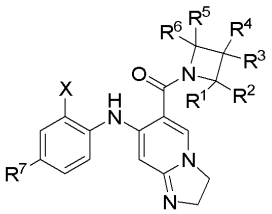
[0384] 여기서 X, $R^{1}$, $R^{2}$, $R^{3}$, $R^{4}$, $R^{5}$, $R^{6}$, 및 $R^{7}$은 발명의 요약에 기재된 그룹 B의 화합물에 정의된다. 구체적으로, $R^{1}$,

$R^2$, $R^5$, 및 $R^6$은 수소이고; X 및 $R^7$은 할로이다. 더 구체적으로, X는 플루오로 또는 클로로; $R^3$은 수소 또는 하이드록시; 및 $R^7$은 아이오도 또는 브로모이다. 훨씬 더 구체적으로, $R^4$는 헤테로시클로알킬, 알킬, 또는 헤테로아릴이고, 여기서 상기 알킬은 $-NR^8R^{8'}$로 선택적으로 치환되고(여기서 $R^8$은 수소 또는 알킬이고 $R^{8'}$은 수소, 알킬, 또는 시클로알킬, 여기서 상기 시클로알킬은 하이드록시 및 알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 두개의 그룹으로 선택적으로 치환된다), 상기 헤테로아릴은 알킬로 선택적으로 치환된다. 그러나 훨씬 더 구체적으로, $R^4$는 피페리디닐, 피롤리디닐, 벤즈이미다졸릴, N-메틸-벤즈이미다졸릴, 메틸아미노메틸, 1(R,S)-아미노-에틸, 1(R)-아미노-에틸, 1(S)-아미노-에틸, 1(R,S)-(메틸아미노)-에틸, 1(R)-(메틸아미노)-에틸, 1(S)-(메틸아미노)-에틸, 1(R,S)-(디메틸아미노)-에틸, 1(R)-(디메틸아미노)-에틸, 1(S)-(디메틸아미노)-에틸, 1(R,S)-아미노-프로필, 1(R)-아미노-프로필, 1(S)-아미노-프로필, 1(R,S)-(메틸아미노)-프로필, 1(R)-(메틸아미노)-프로필, 1(S)-(메틸아미노)-프로필, 1(R,S)-(디메틸아미노)-프로필, 1(R)-(디메틸아미노)-프로필, 1(S)-(디메틸아미노)-프로필, 1(R,S)-(3,4-시스-디하이드록시-시클로펜틸아미노)-에틸, 1(R)-(3,4-시스-디하이드록시-시클로펜틸아미노)-에틸, 또는 1(S)-(3,4-시스-디하이드록시-시클로펜틸아미노)-에틸이다.

[0385] 구체예 B19의 특정된 구체예(B19a)에서, $R^4$는 헤테로시클로알킬 또는 알킬이고, 여기서 알킬은$-NR^8R^{8'}$로 선택적으로 치환된다(여기서 $R^8$은 수소 또는 알킬이고 $R^{8'}$은 수소, 알킬, 또는 시클로알킬, 여기서 상기 시클로알킬은 하이드록시 및 알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 두개의 그룹으로 선택적으로 치환된다). 구체적으로, $R^4$는 피페리디닐, 피롤리디닐, 메틸아미노메틸, 1(R,S)-아미노-에틸, 1(R)-아미노-에틸, 1(S)-아미노-에틸, 1(R,S)-(메틸아미노)-에틸, 1(R)-(메틸아미노)-에틸, 1(S)-(메틸아미노)-에틸, 1(R,S)-(디메틸아미노)-에틸, 1(R)-(디메틸아미노)-에틸, 1(S)-(디메틸아미노)-에틸, 1(R,S)-아미노-프로필, 1(R)-아미노-프로필, 1(S)-아미노-프로필, 1(R,S)-(메틸아미노)-프로필, 1(R)-(메틸아미노)-프로필, 1(S)-(메틸아미노)-프로필, 1(R,S)-(디메틸아미노)-프로필, 1(R)-(디메틸아미노)-프로필, 1(S)-(디메틸아미노)-프로필, 1(R,S)-(3,4-시스-디하이드록시-시클로펜틸아미노)-에틸, 1(R)-(3,4-시스-디하이드록시-시클로펜틸아미노)-에틸, 또는 1(S)-(3,4-시스-디하이드록시-시클로펜틸아미노)-에틸이다.

[0386] 본 발명의 다른 구체예(B20)에서, 상기 화합물은 화학식 1(dd)이고:

[0387] [화학식 1(dd)]

[0388] 

[0389] 여기서 X, $R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$, $R^6$, 및 $R^7$은 발명의 요약에 기재된 그룹 B의 화합물에 정의된다. 구체적으로, $R^1$, $R^2$, $R^5$, 및 $R^6$은 수소이고; X 및 $R^7$은 할로이다. 더 구체적으로, X는 플루오로 또는 클로로; $R^3$은 수소 또는 하이드록시; 및 $R^7$은 아이오도 또는 브로모이다. 훨씬 더 구체적으로, $R^4$는 헤테로시클로알킬, 알킬, 또는 헤테로아릴이고, 여기서 상기 알킬은 $-NR^8R^{8'}$로 선택적으로 치환되고(여기서 $R^8$은 수소 또는 알킬이고 $R^{8'}$은 수소, 알킬, 또는 시클로알킬, 여기서 상기 시클로알킬은 하이드록시 및 알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 두개의 그룹으로 선택적으로 치환된다), 상기 헤테로아릴은 알킬로 선택적으로 치환된다. 그러나 훨씬 더 구체적으로, $R^4$는 피페리디닐, 피롤리디닐, 벤즈이미다졸릴, N-메틸-벤즈이미다졸릴, 메틸아미노메틸, 1(R,S)-아미노-에틸, 1(R)-아미노-에틸, 1(S)-아미노-에틸, 1(R,S)-(메틸아미노)-에틸, 1(R)-(메틸아미노)-에틸, 1(S)-(메틸아미노)-에틸, 1(R,S)-(디메틸아미노)-에틸, 1(R)-(디메틸아미노)-에틸, 1(S)-(디메틸아미노)-에틸, 1(R,S)-아미노-프로필, 1(R)-아미노-프로필, 1(S)-아미노-프로필, 1(R,S)-(메틸아미노)-프로필, 1(R)-(메틸아미노)-프로필, 1(S)-(메틸아미노)-프로필, 1(R,S)-(디메틸아미노)-프로필, 1(R)-(디메틸아미노)-프로필, 1(S)-(디메틸아미노)-프로필, 1(R,S)-(3,4-시스-디하이드록시-시클로펜틸아미노)-에틸, 1(R)-(3,4-시스-디하이드록시-시클로펜틸아미노)-에틸, 또는 1(S)-(3,4-시스-디하이드록시-시클로펜틸아미노)-에틸이다.

[0390] 구체예 B20의 특정된 구체예(B20a)에서, $R^4$는 헤테로시클로알킬 또는 알킬이고, 여기서 알킬은 $-NR^8R^{8'}$로 선택적으로 치환된다(여기서 $R^8$은 수소 또는 알킬이고 $R^{8'}$은 수소, 알킬, 또는 시클로알킬, 여기서 상기 시클로알킬은 하이드록시 및 알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 두개의 그룹으로 선택적으로 치환된다). 구체적으로, $R^4$는 피페리디닐, 피롤리디닐, 메틸아미노메틸, 1(R,S)-아미노-에틸, 1(R)-아미노-에틸, 1(S)-아미노-에틸, 1(R,S)-(메틸아미노)-에틸, 1(R)-(메틸아미노)-에틸, 1(S)-(메틸아미노)-에틸, 1(R,S)-(디메틸아미노)-에틸, 1(R)-(디메틸아미노)-에틸, 1(S)-(디메틸아미노)-에틸, 1(R,S)-아미노-프로필, 1(R)-아미노-프로필, 1(S)-아미노-프로필, 1(R,S)-(메틸아미노)-프로필, 1(R)-(메틸아미노)-프로필, 1(S)-(메틸아미노)-프로필, 1(R,S)-(디메틸아미노)-프로필, 1(R)-(디메틸아미노)-프로필, 1(S)-(디메틸아미노)-프로필, 1(R,S)-(3,4-시스-디하이드록시-시클로펜틸아미노)-에틸, 1(R)-(3,4-시스-디하이드록시-시클로펜틸아미노)-에틸, 또는 1(S)-(3,4-시스-디하이드록시-시클로펜틸아미노)-에틸이다.

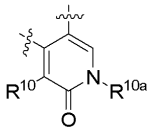
[0391] 본 발명의 일 구체예(C1)에서, 화학식 1의 화합물은 그룹 C로부터 선택되고, 여기서 모든 그룹들은 발명의 요약에 정의된다.

[0392] 본 발명의 다른 구체예(C2)에서, X 및 R7은 할로이고; 다른 모든 그룹들은 그룹 C로부터 선택된 화합물에 정의된다.

[0393] 본 발명의 다른 구체예(C3)에서, 상기 화합물은 그룹 C로부터 선택되고, 여기서 $R^3$은 할로, 니트로, $-NR^8R^{8'}$, $-OR^8$, $-NHS(O)_2R^8$, -CN, $-S(O)_mR^8$, $-S(O)_2NR^8R^{8'}$, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^8R^{8'}$, $-NR^8C(O)OR^{8'}$, $-NR^8C(O)NR^{8'}R^{8''}$, $-NR^8C(O)OR^{8'}$, $-NR^8C(O)R^{8'}$, $-CH_2N(R^{25})(NR^{25a}R^{25b})$, $-CH_2NR^{25}C(=NH)(NR^{25a}R^{25b})$, $-CH_2NR^{25}C(=NH)(N(R^{25a})(NO_2))$, $-CH_2NR^{25}C(=NH)(N(R^{25a})(CN))$, $-CH_2NR^{25}C(=NH)(R^{25})$, $-CH_2NR^{25}C(NR^{25a}R^{25b})=CH(NO_2)$, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클로알킬; 여기서 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로아릴, 및 헤테로시클로알킬은 할로, 알킬, 할로알킬, 니트로, 선택적으로 치환된 시클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로시클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 아릴알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴알킬, $-OR^8$, $-NR^8R^{8'}$, $-NR^8S(O)_2R^9$, -CN, $-S(O)_mR^9$, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^8R^{8'}$, $-NR^8C(O)NR^{8'}R^{8''}$, $-NR^8C(O)OR^{8'}$ 및 $NR^8C(O)R^{8'}$로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7 그룹들로부터 선택적으로 치환되고; $R^4$는 발명의 요약에 정의되며; 또는 같은 탄소에 부착된 $R^3$ 및 $R^4$는 C(O) 또는 C(=NOH)를 형성하고; 다른 모든 그룹들은 발명의 요약에 기재된 그룹 C에 정의된다. 더 구체적으로, $R^1$, $R^2$, $R^5$ 및 $R^6$은 수소이고; X 및 $R^7$은 할로이다.

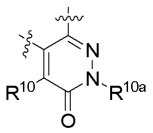
[0394] 본 발명의 다른 구체예(C4)에서, 상기 화합물은 그룹 C로부터 선택되고, 여기서 $R^3$ 및 $R^4$는 할로, 니트로, $-NR^8R^{8'}$, $-OR^8$, $-NHS(O)_2R^8$, -CN, $-S(O)_mR^8$, $-S(O)_2NR^8R^{8'}$, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^8R^{8'}$, $-NR^8C(O)OR^{8'}$, $-NR^8C(O)NR^{8'}R^{8''}$, $-NR^8C(O)OR^{8'}$, $-NR^8C(O)R^{8'}$, $-CH_2N(R^{25})(NR^{25a}R^{25b})$, $-CH_2NR^{25}C(=NH)(NR^{25a}R^{25b})$, $-CH_2NR^{25}C(=NH)(N(R^{25a})(NO_2))$, $-CH_2NR^{25}C(=NH)(N(R^{25a})(CN))$, $-CH_2NR^{25}C(=NH)(R^{25})$, $-CH_2NR^{25}C(NR^{25a}R^{25b})=CH(NO_2)$, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클로알킬; 여기서 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로아릴, 및 헤테로시클로알킬은 할로, 알킬, 할로알킬, 니트로, 선택적으로 치환된 시클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로시클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 아릴알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴알킬, $-OR^8$, $-NR^8R^{8'}$, $-NR^8S(O)_2R^9$, -CN, $-S(O)_mR^9$, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^8R^{8'}$, $-NR^8C(O)NR^{8'}R^{8''}$, $-NR^8C(O)OR^{8'}$ 및 $NR^8C(O)R^{8'}$로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7 그룹들로부터 선택적으로 치환되고; 같은 탄소에 부착된 $R^3$ 및 $R^4$는 C(O) 또는 C(=NOH)를 형성하고; 다른 모든 그룹들은 발명의 요약에 기재된 그룹 C에 정의된다. 더 구체적으로, $R^1$, $R^2$, $R^5$ 및 $R^6$은 수소이고; X 및 $R^7$은 할로이다.

[0395] 본 발명의 다른 구체예(C5)에서, A는

[0396]  이고,

[0397] X, $R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$, $R^6$, $R^7$, $R^{10}$, 및 $R^{10a}$는 본 발명의 요약에 그룹 C의 화합물에 정의된다. 더 구체적으로, $R^1$, $R^2$, $R^5$, 및 $R^6$은 수소; X 및 $R^7$은 할로; $R^{10}$은 수소 또는 할로; 그리고 $R^{10a}$는 알킬이다. 훨씬 더 구체적으로, X는 플루오로 또는 클로로; $R^3$은 하이드록시; $R^7$은 아이오도 또는 브로모; $R^{10}$은 수소 또는 플루오로; 그리고 $R^{10a}$는 메틸이다. 훨씬 더 구체적으로, $R^4$는 헤테로시클로알킬, 알킬, 또는 헤테로아릴이고, 여기서 상기 알킬은 $-NR^8R^{8'}$로 선택적으로 치환되고(여기서 $R^8$은 수소 또는 알킬이고 $R^{8'}$은 수소, 알킬, 또는 시클로알킬, 여기서 상기 시클로알킬은 하이드록시 및 알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 두개의 그룹으로 선택적으로 치환된다), 상기 헤테로아릴은 알킬로 선택적으로 치환된다. 그러나 훨씬 더 구체적으로, $R^4$는 피페리디닐, 피롤리디닐, 벤즈이미다졸릴, N-메틸-벤즈이미다졸릴, 메틸아미노메틸, 1(R,S)-아미노-에틸, 1(R)-아미노-에틸, 1(S)-아미노-에틸, 1(R,S)-(메틸아미노)-에틸, 1(R)-(메틸아미노)-에틸, 1(S)-(메틸아미노)-에틸, 1(R,S)-(디메틸아미노)-에틸, 1(R)-(디메틸아미노)-에틸, 1(S)-(디메틸아미노)-에틸, 1(R,S)-아미노-프로필, 1(R)-아미노-프로필, 1(S)-아미노-프로필, 1(R,S)-(메틸아미노)-프로필, 1(R)-(메틸아미노)-프로필, 1(S)-(메틸아미노)-프로필, 1(R,S)-(디메틸아미노)-프로필, 1(R)-(디메틸아미노)-프로필, 1(S)-(디메틸아미노)-프로필, 1(R,S)-(3,4-시스-디하이드록시-시클로펜틸아미노)-에틸, 1(R)-(3,4-시스-디하이드록시-시클로펜틸아미노)-에틸, 또는 1(S)-(3,4-시스-디하이드록시-시클로펜틸아미노)-에틸이다.

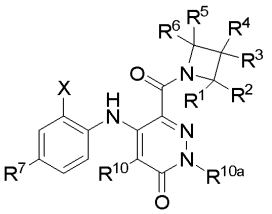
[0398] 본 발명의 다른 구체예(C6)에서, A는

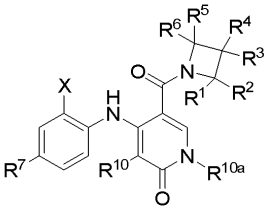
[0399]  이고,

[0400] X, $R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$, $R^6$, $R^7$, $R^{10}$, 및 $R^{10a}$는 본 발명의 요약에 그룹 C의 화합물에 정의된다. 더 구체적으로, $R^1$, $R^2$, $R^5$, 및 $R^6$은 수소; X 및 $R^7$은 할로; $R^{10}$은 수소 또는 할로; 그리고 $R^{10a}$는 알킬이다. 훨씬 더 구체적으로, X는 플루오로 또는 클로로; $R^3$은 하이드록시; $R^7$은 아이오도 또는 브로모; $R^{10}$은 수소 또는 플루오로; 그리고 $R^{10a}$는 메틸이다. 훨씬 더 구체적으로, $R^4$는 헤테로시클로알킬, 알킬, 또는 헤테로아릴이고, 여기서 상기 알킬은 $-NR^8R^{8'}$로 선택적으로 치환되고(여기서 $R^8$은 수소 또는 알킬이고 $R^{8'}$은 수소, 알킬, 또는 시클로알킬, 여기서 상기 시클로알킬은 하이드록시 및 알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 두개의 그룹으로 선택적으로 치환된다), 상기 헤테로아릴은 알킬로 선택적으로 치환된다. 그러나 훨씬 더 구체적으로, $R^4$는 피페리디닐, 피롤리디닐, 벤즈이미다졸릴, N-메틸벤즈이미다졸릴, 1(R,S)-아미노-에틸, 1(R)-아미노-에틸, 1(S)-아미노-에틸, 1(R,S)-아미노-프로필, 1(R)-아미노-프로필, 1(S)-아미노-프로필, 1(R,S)-(메틸아미노)-프로필, 1(R)-(메틸아미노)-프로필, 1(S)-(메틸아미노)-프로필, 1(R,S)-(3,4-시스-디하이드록시-시클로펜틸아미노)-프로필, 1(R)-(3,4-시스-디하이드록시-시클로펜틸아미노)-프로필, 1(S)-(3,4-시스-디하이드록시-시클로펜틸아미노)-프로필, 1(R,S)-(3,4-시스-디하이드록시-시클로펜틸아미노)-에틸, 1(R)-(3,4-시스-디하이드록시-시클로펜틸아미노)-에틸, 또는 1(S)-(3,4-시스-디하이드록시-시클로펜틸아미노)-에틸이다.

[0401] 본 발명의 다른 구체예(C7)에서, 상기 화합물은 화학식 1(y) 또는 1(z)이고:

[0402] [화학식 1(y)] [화학식 1(z)]

[0403]  :



[0404] 여기서 $R^1$, $R^2$, $R^5$, 및 $R^6$은 수소; X 및 $R^7$은 할로이고; $R^3$, $R^4$, $R^{10}$, $R^{10a}$, 및 $Y^1$은 발명의 요약에 기재된 그룹 C의 화합물에 정의된다. 더 특정된 구체예에서, X는 플루오로 또는 클로로; $R^7$은 아이오도 또는 브로모; $R^{10}$은 수소, 할로, 또는 알킬, 더 구체적으로 수소 또는 할로; 그리고 $R^{10a}$는 알킬, 더 구체적으로 메틸이다. 훨씬 더 구체적으로 $R^{10}$은 수소 또는 플루오로; $R^3$은 하이드록시; 그리고 $R^4$는 헤테로시클로알킬, 알킬, 또는 헤테로아릴, 여기서 상기 알킬은 $-NR^8R^{8'}$로 선택적으로 치환되고(여기서 $R^8$은 수소 또는 알킬이고 $R^{8'}$은 수소, 알킬, 또는 시클로알킬, 여기서 상기 시클로알킬은 하이드록시 및 알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 두개의 그룹으로 선택적으로 치환된다), 상기 헤테로아릴은 알킬로 선택적으로 치환된다.

[0405] 본 발명의 일 구체예(D)에서, 화학식 1의 화합물은 그룹 D로부터 선택되고, 여기서 모든 그룹들은 발명의 요약에 정의된다.

[0406] 본 발명의 다른 구체예(D1)에서, X 및 $R^7$은 할로이고; 다른 모든 그룹들은 그룹 D로부터 선택된 화합물에 정의된다.

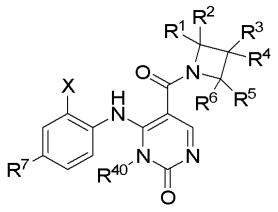
[0407] 본 발명의 다른 구체예(D2)에서, 상기 화합물은 그룹 D로부터 선택되고, 여기서 $R^3$은 할로, 니트로, $-NR^8R^{8'}$, $-OR^8$, $-NHS(O)_2R^8$, $-CN$, $-S(O)_mR^8$, $-S(O)_2NR^8R^{8'}$, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^8R^{8'}$, $-NR^8C(O)OR^{8'}$, $-NR^8C(O)NR^{8'}R^{8''}$, $-NR^8C(O)OR^{8'}$, $-NR^8C(O)R^{8'}$, $-CH_2N(R^{25})(NR^{25a}R^{25b})$, $-CH_2NR^{25}C(=NH)(NR^{25a}R^{25b})$, $-CH_2NR^{25}C(=NH)(N(R^{25a})(NO_2))$, $-CH_2NR^{25}C(=NH)(N(R^{25a})(CN))$, $-CH_2NR^{25}C(=NH)(R^{25})$, $-CH_2NR^{25}C(NR^{25a}R^{25b})=CH(NO_2)$, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클로알킬; 여기서 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로아릴, 및 헤테로시클로알킬은 할로, 알킬, 할로알킬, 니트로, 선택적으로 치환된 시클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로시클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 아릴알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴알킬, $-OR^8$, $-NR^8R^{8'}$, $-NR^8S(O)_2R^9$, $-CN$, $-S(O)_mR^9$, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^8R^{8'}$, $-NR^8C(O)NR^{8'}R^{8''}$, $-NR^8C(O)OR^{8'}$ 및 $NR^8C(O)R^{8'}$로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7 그룹들로부터 선택적으로 치환되고; $R^4$는 발명의 요약에 정의되며; 또는 같은 탄소에 부착된 $R^3$ 및 $R^4$는 C(O) 또는 C(=NOH)를 형성하고; 다른 모든 그룹들은 발명의 요약에 기재된 그룹 C에 정의된다. 더 구체적으로, $R^1$, $R^2$, $R^5$ 및 $R^6$은 수소이고; X 및 $R^7$은 할로이다.

[0408] 본 발명의 다른 구체예(D3)에서, 상기 화합물은 그룹 D로부터 선택되고, 여기서 $R^3$ 및 $R^4$는 할로, 니트로, $-NR^8R^{8'}$, $-OR^8$, $-NHS(O)_2R^8$, $-CN$, $-S(O)_mR^8$, $-S(O)_2NR^8R^{8'}$, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^8R^{8'}$, $-NR^8C(O)OR^{8'}$, $-NR^8C(O)NR^{8'}R^{8''}$, $-NR^8C(O)OR^{8'}$, $-NR^8C(O)R^{8'}$, $-CH_2N(R^{25})(NR^{25a}R^{25b})$, $-CH_2NR^{25}C(=NH)(NR^{25a}R^{25b})$, $-CH_2NR^{25}C(=NH)(N(R^{25a})(NO_2))$, $-CH_2NR^{25}C(=NH)(N(R^{25a})(CN))$, $-CH_2NR^{25}C(=NH)(R^{25})$, $-CH_2NR^{25}C(NR^{25a}R^{25b})=CH(NO_2)$, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클로알킬; 여기서 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로아릴, 및 헤테로시클로알킬은 할로, 알킬, 할로알킬, 니트로, 선택적으로 치환된 시클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로시클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 아릴알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴알킬, $-OR^8$, $-NR^8R^{8'}$, $-NR^8S(O)_2R^9$, $-CN$, $-S(O)_mR^9$, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NR^8R^{8'}$, $-NR^8C(O)NR^{8'}R^{8''}$, $-NR^8C(O)OR^{8'}$ 및 $NR^8C(O)R^{8'}$로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4, 5, 6

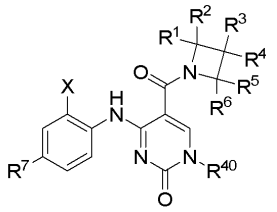
또는 7 그룹들로부터 선택적으로 치환되고; 같은 탄소에 부착된 $R^3$ 및 $R^4$는 C(O) 또는 C(=NOH)를 형성하고; 다른 모든 그룹들은 발명의 요약에 기재된 그룹 B에 정의된다. 더 구체적으로, R1, R2, R5 및 R6은 수소이고; X 및 R7은 할로이다.

[0409] 본 발명의 다른 구체예(D4)에서, A는

[0410] [화학식 1(aa)] [화학식 1(bb)]



[0411] 또는



[0412] 이고 여기서 $R^{40}$은 수소 또는 메틸(구체적으로, $R^{40}$은 수소)이고 다른 모든 그룹들은 발명의 요약에서 정의된다. 구체적으로, $R^1$, $R^2$, $R^5$, 및 $R^6$은 수소; X 및 $R^7$은 할로이고; $R^{40}$은 수소 또는 메틸이다. 더 구체적으로, X는 플루오로 또는 클로로; 그리고 $R^3$은 수소 또는 하이드록시; $R^7$은 아이오도 또는 브로모이다. 훨씬 더 구체적으로, $R^4$는 헤테로시클로알킬, 알킬, 또는 헤테로아릴, 여기서 상기 알킬은 $-NR^8R^{8'}$로 선택적으로 치환되고(여기서 $R^8$은 수소 또는 알킬이고 $R^{8'}$은 수소, 알킬, 또는 시클로알킬, 여기서 상기 시클로알킬은 하이드록시 및 알킬로 독립적으로 선택된 하나 또는 두개 그룹으로 선택적으로 치환된다), 상기 헤테로아릴은 알킬로 선택적으로 치환된다. 그러나 훨씬 더 구체적으로, $R^4$는 피페리디닐, 피롤리디닐, 벤즈이미다졸일, N-메틸-벤즈이미다졸일, 메틸아미노메틸, 1(R,S)-아미노-에틸, 1(R)-아미노-에틸, 1(S)-아미노-에틸, 1(R,S)-(메틸아미노)-에틸, 1(R)-(메틸아미노)-에틸, 1(S)-(메틸아미노)-에틸, 1(R,S)-(디메틸아미노)-에틸, 1(R)-(디메틸아미노)-에틸, 1(S)-(디메틸아미노)-에틸, 1(R,S)-아미노-프로필, 1(R)-아미노-프로필, 1(S)-아미노-프로필, 1(R,S)-(메틸아미노)-프로필, 1(R)-(메틸아미노)-프로필, 1(S)-(메틸아미노)-프로필, 1(R,S)-(디메틸아미노)-프로필, 1(R)-(디메틸아미노)-프로필, 1(S)-(디메틸아미노)-프로필, 1(R,S)-(3,4-시스-디하이드록시-시클로펜틸아미노)-에틸, 1(R)-(3,4-시스-디하이드록시-시클로펜틸아미노)-에틸, 또는 1(S)-(3,4-시스-디하이드록시-시클로펜틸아미노)-에틸이다.

[0413] 구체예 D4의 일 특정한 구체예(D4a)에서, $R^4$는 헤테로시클로알킬 또는 알킬이고, 여기서 상기 알킬은 $-NR^8R^{8'}$로 선택적으로 치환되고(여기서 $R^8$은 수소 또는 알킬이고 $R^{8'}$은 수소, 알킬, 또는 시클로알킬, 여기서 상기 시클로알킬은 하이드록시 및 알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 두개의 그룹으로 선택적으로 치환된다). 구체적으로, $R^4$는 피페리디닐, 피롤리디닐, 메틸아미노메틸, 1(R,S)-아미노-에틸, 1(R)-아미노-에틸, 1(S)-아미노-에틸, 1(R,S)-(메틸아미노)-에틸, 1(R)-(메틸아미노)-에틸, 1(S)-(메틸아미노)-에틸, 1(R,S)-(디메틸아미노)-에틸, 1(R)-(디메틸아미노)-에틸, 1(S)-(디메틸아미노)-에틸, 1(R,S)-아미노-프로필, 1(R)-아미노-프로필, 1(S)-아미노-프로필, 1(R,S)-(메틸아미노)-프로필, 1(R)-(메틸아미노)-프로필, 1(S)-(메틸아미노)-프로필, 1(R,S)-(디메틸아미노)-프로필, 1(R)-(디메틸아미노)-프로필, 1(S)-(디메틸아미노)-프로필, 1(R,S)-(3,4-시스-디하이드록시-시클로펜틸아미노)-에틸, 1(R)-(3,4-시스-디하이드록시-시클로펜틸아미노)-에틸, 또는 1(S)-(3,4-시스-디하이드록시-시클로펜틸아미노)-에틸이다.

[0414] 본 발명의 다른 구체예(E)에서 그룹 A, 그룹 B 및 그룹 C로부터 선택된 화합물로 지시된다. 여기서

[0415] 그룹 A

[0416] A는 $R^{10}$, $R^{12}$, $R^{14}$, and $R^{16}$으로부터 선택된 하나 또는 두개의 그룹으로 선택적으로 치환된 페닐렌, 여기서 $R^{10}$, $R^{12}$, $R^{14}$ 및 $R^{16}$은 독립적으로 수소 또는 할로;

[0417] X는 할로;

[0418] $R^1$, $R^2$, $R^5$ 및 $R^6$은 수소;

[0419] $R^3$은 수소, 할로, 하이드록시, 알콕시, 또는 아미노;

[0420] $R^4$는 수소, $-NR^8R^{8'}$, $-C(O)NR^8R^{8'}$, $-NR^8C(O)OR^{8'}$, $-NR^8C(O)R^{8'}$, $-CH_2N(R^{25})(NR^{25a}R^{25b})$, $-CH_2NR^{25}C(=NH)(NR^{25a}R^{25b})$, $-CH_2NR^{25}C(=NH)(N(R^{25a})(NO^2))$, $-CH_2NR^{25}C(=NH)(N(R^{25a})(CN))$, $-CH_2NR^{25}C(=NH)(R^{25})$, $-CH_2NR^{25}C(NR^{25a}R^{25b})=CH(NO_2)$, 알킬, 알케닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 또는 헤테로아릴; 여기서 상기 R4 알킬은 $-OR^8$, 할로, 니트로, $-S(O)_mR^9$, 선택적으로 치환된 헤테로시클로알킬, $NR^8R^{8'}$, $NR^8C(O)R^{8'}$, $NR^8S(O)_2R^9$, $NR^8C(O)OR^{8'}$, 및 아릴로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3 그룹으로 선택적으로 치환되고; 여기서 상기 $R^4$ 시클로알킬은 $-OR^8$ 및 $-NR^8R^{8'}$로부터 선택된 하나 또는 두개의 그룹으로 선택적으로 치환되며; 여기서 상기 $R^4$ 헤테로시클로알킬은 알킬 및 $-C(O)OR^8$로 독립적으로 선택된 하나 또는 두개의 그룹으로 선택적으로 치환되고; 여기서 상기 $R^4$ 헤테로아릴은 $-NR^8R^{8'}$로 선택적으로 치환되며; 또는

[0421] 같은 탄소에 결합된 $R^3$ 및 $R^4$는 C(O) 또는 C(=NOH)를 형성하고;

[0422] m은 0;

[0423] $R^7$은 할로;

[0424] $R^8$ 및 $R^{8'}$은 수소, 하이드록시, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로시클로알킬, 헤테로아릴, 및 시클로알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0425] 여기서 상기 $R^8$ 및 $R^{8'}$ 알킬은 하이드록시, $NR^{30}R^{30'}$(여기서 $R^{30}$ 및 $R^{30'}$은 독립적으로 수소, 알킬, 또는 하이드록시알킬), 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 시클로알킬), 선택적으로 치환된 알콕시, 선택적으로 치환된 시클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로시클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, $-C(O)NR^{33}R^{33a}$(여기서 $R^{33}$은 수소 또는 알킬이고 $R^{33a}$는 알킬, 알케닐, 알키닐, 또는 시클로알킬), 선택적으로 치환된 아릴옥시, $-S(O)_nR^{31}$(여기서 n은 0이고 $R^{31}$은 알킬), 카르복시, 알콕시카르보닐, 및 $-NR^{32}C(O)R^{32a}$(여기서 $R^{32}$는 수소 또는 알킬이고 $R^{32a}$는 알킬, 알케닐, 알콕시, 또는 시클로알킬)로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3 그룹으로 독립적으로 선택적으로 치환되고; 또는 여기서 상기 알킬은 하나, 둘, 셋, 넷 또는 다섯 개의 할로로 선택적으로 치환되고;

[0426] 여기서 상기 $R^8$ 및 $R^{8'}$ 헤테로아릴은 아미노 및 알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 두개의 그룹으로 독립적으로 선택적으로 치환되며;

[0427] 여기서 상기 $R^8$ 및 $R^{8'}$ 헤테로시클로아릴은 알킬, 알콕시카르보닐, 선택적으로 치환된 아릴알킬, 하이드록시, 알콕시, 및 하이드록시알킬로부터 독립적으로 선택된 하나, 둘 또는 세 개의 그룹으로 독립적으로 선택적으로 치환되고;

[0428] 여기서 상기 $R^8$ 및 $R^{8'}$ 아릴은 하이드록시, 알콕시, 할로, $-NR^{32}C(O)R^{32a}$(여기서 $R^{32}$는 수소 또는 알킬이고 $R^{32a}$는 알킬, 알케닐, 알콕시, 또는 시클로알킬), 및 $NR^{34}SO_2R^{34a}$(여기서 $R^{34}$는 수소 또는 알킬이고 $R^{34a}$는 알킬, 알케닐, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클로알킬)로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 두개의 그룹으로 독립적으로 선택적으로 치환되며; 그리고

[0429] 여기서 상기 $R^8$ 및 $R^{8'}$ 시클로알킬은 하이드록시, 하이드록시알킬, 알콕시, 카르복시, $-C(O)NR^{33}R^{33a}$(여기서 $R^{33}$은 수소 또는 알킬이고 $R^{33a}$는 알킬, 알케닐, 알키닐, 또는 시클로알킬), 그리고 선택적으로 치환된 시클로알킬로부터 독립적으로 선택된 하나, 둘 또는 세 개의 그룹으로 독립적으로 선택적으로 치환되며; 그리고

[0430] $R^9$는 알킬 또는 아릴;

[0431] 그룹 B

[0432] A는 티엔-3,4-디일, 벤조[d]이속사졸-5,6-디일, 1H-인다졸-5,6-디일(상기 N1 위치에 $R^{19}$로 선택적으로 치환된, 여기서 $R^{19}$는 알킬 또는 알케닐), 벤조[d]옥사졸-5,6-디일, 벤조[d]티아졸-5,6-디일, 1H-벤조[d]이미다졸-5,6-디일(상기 N1 위치에 $R^{19}$로 선택적으로 치환된, 여기서 $R^{19}$는 알킬 또는 알케닐), 1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-5,6-디일(상기 N1 위치에 $R^{19}$로 선택적으로 치환된, 여기서 $R^{19}$는 알킬 또는 알케닐), 이미다조[1,2-a]피리딘-6,7-디일, 시놀린-6,7-디일, 퀴놀린-6,7-디일, 피리딘-3,4-디일, 또는 1-옥시도-피리딘-3,4-디일; 여기서 A는 $R^{10}$, $R^{12}$, $R^{14}$, $R^{16}$ 및 $R^{19}$로부터 독립적으로 선택된 하나, 둘, 세 개의 그룹으로 선택적으로 치환되고, 여기서 $R^{10}$, $R^{12}$, $R^{14}$ 및 $R^{16}$은 독립적으로 수소, 알킬, 할로, 또는 아미노이고; $R^{19}$는 수소 또는 알킬;

[0433] X는 할로;

[0434] $R^1$, $R^2$, $R^5$ 및 $R^6$은 수소;

[0435] $R^3$은 수소 또는 하이드록시;

[0436] $R^4$는 $-NR^8R^{8'}$, 헤테로시클로알킬, 헤테로아릴, 또는 알킬; 여기서 상기 알킬은 $-NR^8R^{8'}$로 선택적으로 치환되고 상기 헤테로아릴은 알킬로 선택적으로 치환되며;

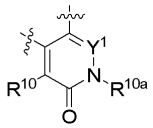
[0437] $R^7$은 할로;

[0438] $R^8$은 수소 또는 알킬; 그리고

[0439] $R^{8'}$은 수소, 알킬, 또는 시클로알킬; 여기서 상기 시클로알킬은 하이드록시 및 알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 두개의 그룹으로 선택적으로 치환되고;

[0440] 그룹 C

[0441] A는




[0442]

[0443] 여기서 $R^{10}$은 수소 또는 할로;

[0444] $R^{10a}$는 수소 또는 알킬;

[0445] $Y^1$은 =CH 또는 =N;

[0446] X는 할로;

[0447] $R^1$, $R^2$, $R^5$ 및 $R^6$은 수소;

[0448] $R^3$은 수소 또는 하이드록시;

[0449] $R^4$는 $-NR^8R^{8'}$, 헤테로시클로알킬, 헤테로아릴, 또는 알킬; 여기서 상기 알킬은 $-NR^8R^{8'}$로 선택적으로 치환되고, 상기 헤테로아릴은 알킬로 선택적으로 치환되며;

[0450] $R^7$은 할로;

[0451] $R^8$은 수소 또는 알킬; 그리고

[0452] $R^{8'}$는 수소, 알킬, 또는 시클로알킬; 여기서 상기 시클로알킬은 하이드록시 및 알킬로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 두개의 그룹으로 선택적으로 선택된다.

[0453] 본 발명의 하나의 구체예는 그룹 A로부터 선택된 화학식 1의 화합물, 또는 약학적으로 허용 가능한 염 또는 그의 용매화합물 및 약학적으로 허용 가능한 담체, 첨가제, 또는 희석제로 구성된 약제 조성물을 제공한다.

[0454] 본 발명의 다른 구체예는 그룹 B로부터 선택된 화학식 1의 화합물, 또는 약학적으로 허용 가능한 염 또는 그의 용매화합물 및 약학적으로 허용 가능한 담체, 첨가제, 또는 희석제로 구성된 약제 조성물을 제공한다. 구체적으로, 상기 화합물은 화학식 1(c), 1(d), 1(e), 1(f), 1(g), 1(h), 1(i), 1(j), 1(k), 1(m), 1(n), 1(o), 1(p), 1(q), 1(r), 1(s), 1(t), 1(u), 1(v), 1(w), 1(x), 1(cc), 또는 1(dd)이다.

[0455] 본 발명의 다른 구체예는 그룹 C로부터 선택된 화학식 1의 화합물, 또는 약학적으로 허용 가능한 염 또는 그의 용매화합물 및 약학적으로 허용 가능한 담체, 첨가제, 또는 희석제로 구성된 약제 조성물을 제공한다.

[0456] 본 발명의 다른 구체예는 그룹 D로부터 선택된 화학식 1의 화합물, 또는 약학적으로 허용 가능한 염 또는 그의 용매화합물 및 약학적으로 허용 가능한 담체, 첨가제, 또는 희석제로 구성된 약제 조성물을 제공한다.

[0457] 다른 구체예에서, 본 발명은 그룹 A로부터 선택된 화학식 1의 화합물 또는 약학적으로 허용 가능한 염 또는 그의 용매화합물로 구성된 화합물에 세포를 접촉시킴으로, 또는 그룹 A로부터 선택된 화학식 1의 화합물 및 약학적으로 허용 가능한 담체, 첨가제, 또는 희석제로 구성된 약제 조성물을 치료상 효과적인 양으로 세포에 접촉시킴으로써 세포 내에서 MEK를 억제하는 방법을 구성한다.

[0458] 다른 구체예에서, 본 발명은 그룹 B로부터 선택된 화학식 1의 화합물 또는 약학적으로 허용 가능한 염 또는 그의 용매화합물로 구성된 화합물에 세포에 접촉시킴으로써, 또는 그룹 B로부터 선택된 화합물 1 및 약학적으로 허용 가능한 담체, 첨가제, 또는 희석제로 구성된 약제 조성물을 치료상 효과적인 양으로 세포에 접촉시킴으로써 세포 내에서 MEK를 억제하는 방법을 구성한다.

[0459] 다른 구체예에서, 본 발명은 그룹 C로부터 선택된 화학식 1의 화합물 또는 약학적으로 허용 가능한 염 또는 그의 용매화합물로 구성된 화합물을 세포에 접촉시킴으로써, 또는 그룹 C로부터 선택된 화학식 1의 화합물 및 약학적으로 허용 가능한 담체, 첨가제, 또는 희석제로 구성된 약제 조성물을 치료상 효과적인 양으로 세포에 접촉시킴으로써 세포 내에서 MEK를 억제하는 방법을 구성한다.

[0460] 다른 구체예에서, 본 발명은 그룹 D로부터 선택된 화학식 1의 화합물 또는 약학적으로 허용 가능한 염 또는 그의 용매화합물로 구성된 화합물을 세포에 접촉시킴으로써, 또는 그룹 D로부터 선택된 화학식 1의 화합물 및 약학적으로 허용 가능한 담체, 첨가제, 또는 희석제로 구성된 약제 조성물을 치료상 효과적인 양으로 세포에 접촉시킴으로써 세포 내에서 MEK를 억제하는 방법을 구성한다.

[0461] 본 발명의 다른 구체예는 증식성 질환의 치료를 위하여 환자에게 화학식 1의 화합물 또는 약학적으로 허용 가능한 염 또는 그의 용매화합물을 투여하는 것으로 구성된 방법, 또는 화학식 1의 화합물 및 약학적으로 허용 가능한 담체, 첨가제 또는 희석제의 치료상 효과적인 양으로 구성된 약제 조성물을 투여하는 것으로 구성된 방법을 제공한다. 특정된 구체예에서, 상기 질환은 암이다. 더 구체적으로, 상기 암은 악성흑색종(malignant melanoma), 대장직장암(colorectal cancer), 췌장암(pancreatic cancer), 유방암(breast cancer), 비소세포폐암(non-small cell lung cancer), 소세포폐암(small cell lung cancer), 미분화 갑상선 유두암(papillary and anaplastic thyroid cancer), 및 상피성 난소암(endometriod ovarian cancers)으로부터 선택된다.

[0462] 이 기술 분야의 당업자는 특정 결정화된, 단백질-리간드 복합체(protein-ligand complex) 및 그에 대응하는 x-레이 구조 좌표(x-ray structure coordinates)가 하기에 상술되는 키나아제의 생물학적 활성을 이해하기 위한 유용한 새로운 구조 정보를 밝히는데 사용될 수 있음을 이해할 것이다. 뿐만 아니라, 앞에서 서술한 단백질의 주요한 구조적 특징들, 특히 리간드 결합 부위의 형태와 같은 특징들은 키나아제의 선택적인 통제를 디자인하고 규명하는 방법 및 유사한 특징들을 가진 다른 단백질들의 구조를 해결하는데 유용하다. 리간드 성분으로서 본 발명의 화합물을 가진 이러한 단백질-리간드 복합체는 본 발명의 한 관점이다.

[0463] 뿐만 아니라, 이 기술 분야의 당업자는 이러한 적절한 x-레이 결정구조가 키나아제에 결합하여 키나아제의 활성을 조절할 수 있는 후보약제(candidate agent)를 규명하는 방법의 일부로도 사용될 수 있다는 것을 이해할 것이다. 이러한 방법들은 하기의 과정에 의해 특징될 수 있다: a) 적절한 컴퓨터 프로그램에 입체구조 상태의 키나아제의 리간드 결합 도메인(ligand binding domain)을 정의하는 정보(예를 들면, 앞서 서술한 적절한 x-레이 결정구조로부터 얻어진 x-레이 구조 좌표로 정의된)를 투입하고, 여기서 상기 컴퓨터 프로그램은 리간드 결합 도

메인의 3차원 구조 모델을 만들어내고, b) 상기 컴퓨터 프로그램에 어느 후보약제의 3차원 구조 모델을 투입하고, c) 상기 리간드 결합 도메인의 모델 위에 상기 후보약제의 모델을 투영하고, 그리고 d) 상기 후보약제가 리간드 결합 도메인에 공간적으로 들어맞는지(fit)를 평가하는 것. 상기 a-d 과정은 반드시 앞에서 언급한 순서대로 수행할 필요는 없다. 이러한 방법들은 하기 과정을 더 수반할 수도 있다: 상기 3차원 구조 모델을 가진 합리적인 약 디자인 수행하기 및 컴퓨터 모델링에 부합하는 잠재적인 후보약제를 선정하기.

[0464] 게다가, 이 기술 분야의 당업자는 이러한 방법들은 하기 과정을 더 수반할 수 있다는 것을 이해할 것이다: 상기 리간드 결합 도메인에 공간적으로 들어맞는다고 결정된, 후보약제를 키나아제 통제를 위한 생물학적 활성 분석에 사용하기 및 분석에서 상기 후보약제가 키나아제 활성을 조절하는지 여부를 결정하기. 이러한 방법들은 또한 키나아제 활성을 통제하는 것으로 결정된 후보약제를 상기에 서술한 것처럼 키나아제 통제에 의해 치료할 수 있는 상태에서 앓고 있는 포유동물에 투여하는 것을 포함한다.

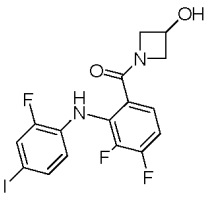
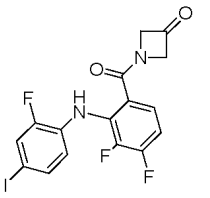
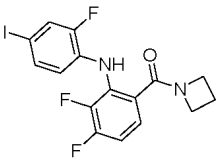
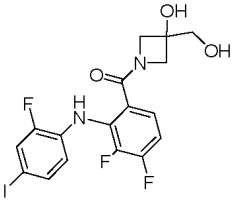
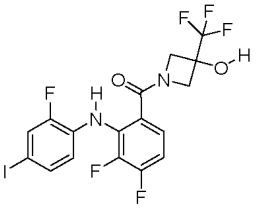
[0465] 또한, 이 기술 분야의 당업자는 본 발명의 화합물이 키나아제의 리간드 결합 도메인을 포함하는 분자 또는 분자 복합체와 연관된 시험약제의 활성을 평가하는 방법에 사용될 수 있다는 것을 이해할 것이다. 이러한 방법은 하기의 과정에 의하여 특징된다: a) 상기 키나아제의 적절한 x-레이 결정구조로부터 얻은 구조 좌표를 사용하여 키나아제 결합 포켓의 컴퓨터 모델을 설계하고, b) 상기 시험약제와 부착 포켓의 컴퓨터 모델 사이에 피팅 오퍼레이션(fitting operation)을 수행하기 위한 컴퓨터 알고리즘을 적용하고, 그리고 c) 상기 시험약제와 부착 포켓의 컴퓨터 모델 사이에 관계를 정량하기 위하여 피팅 오퍼레이션의 결과를 분석하기.

[0466] **대표 화합물**

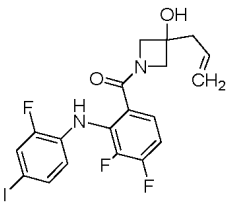
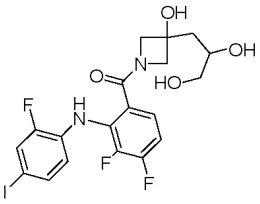
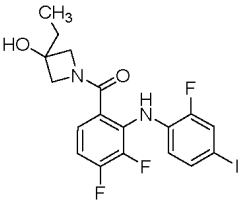
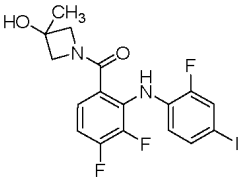
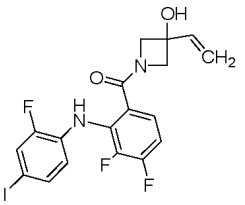
[0467] 화학식 Ⅰ의 대표 화합물은 아래에 나타내었다. 하기 실시예들은 단지 설명의 목적으로 기술되었을 뿐이고, 본 발명의 범위를 한정하는 것이 아니다. 본 발명에 따른 화합물들은 국제 순수 및 응용화학연맹(IUPAC), 국제 생화학 및 분자 생물학연맹(IUBMB), 및 화학 초록 서비스(CAS)에 의해 동의된 명명법을 체계적으로 적용하여 명명하였다. 명칭은 ACD/Labs의 네이밍 소프트웨어 8.00판, 프러덕트 버전 8.08을 이용하여 생성하였다.

[0468]

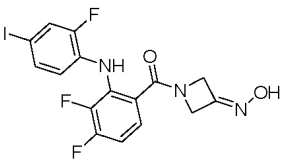
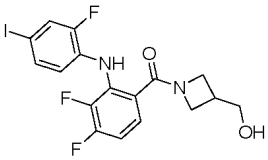
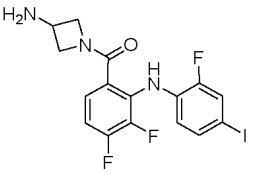
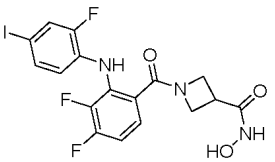
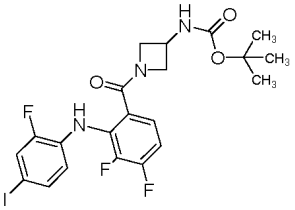
표 1

| Cmpd No. | Structure | Name |
|---|---|---|
| 1 |  | 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}-카르보닐)아제티딘-3-올 |
| 2 |  | 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-원 |
| 3 |  | 6-(아제티딘-1-일카르보닐)-2,3-디플루오로-*N*-(2-플루오로-4-아이오도페닐)아닐린 |
| 4 |  | 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-(히드록시메틸)아제티딘-3-올 |
| 5 |  | 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-(트리플루오로메틸)아제티딘-3-올 |

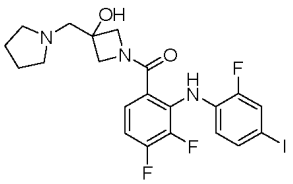
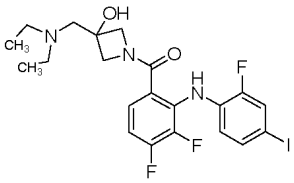
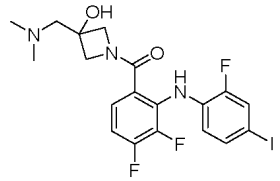
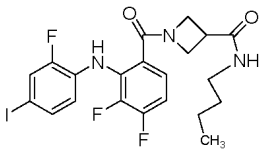
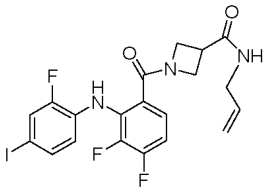
[0469]

| Cmpd No. | Structure | Name |
|---|---|---|
| 6 |  | 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-프로프-2-엔-1-일아제티딘-3-올 |
| 7 |  | 3-[1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-히드록시아제티딘-3-일]프로판-1,2-디올 |
| 8 |  | 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-에틸아제티딘-3-올 |
| 9 |  | 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-메틸아제티딘-3-올 |
| 10 |  | 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-에테닐아제티딘-3-올 |

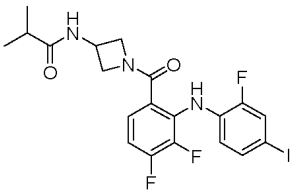
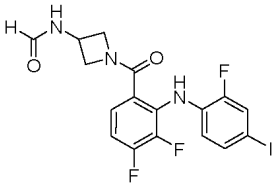
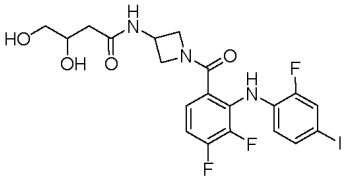
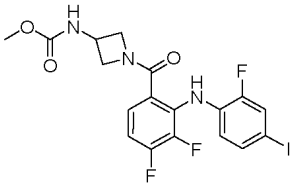
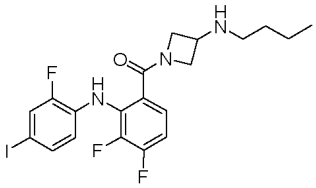
[0470]

| Cmpd No. | Structure | Name |
|---|---|---|
| 11 |  | 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-원 옥심 |
| 12 |  | [1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-일]메탄올 |
| 13 |  | 1-[1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-히드록시아제티딘-3-일]에탄-1,2-디올 |
| 14 |  | 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-아민 |
| 15 |  | 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-*N*-히드록시아제티딘-3-카르복사미드 |
| 16 |  | 1,1-디메틸에틸 [1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-일]카바메이트 |

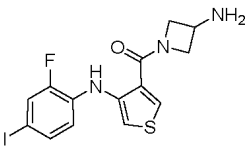
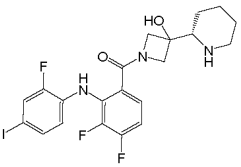
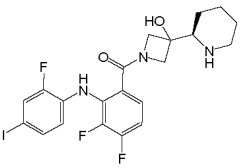
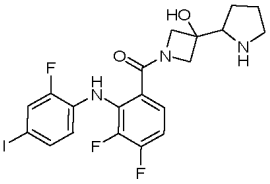
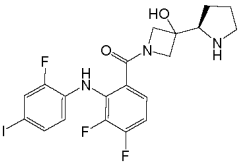
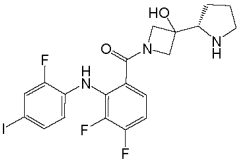
[0471]

| Cmpd No. | Structure | Name |
|---|---|---|
| 17 |  | 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-(피롤리딘-1-일메틸)아제티딘-3-올 |
| 18 |  | 3-[(디에틸아미노)메틸]-1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-올 |
| 19 |  | 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-[(디메틸아미노)메틸]아제티딘-3-올 |
| 20 |  | *N*-부틸-1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-카르복사미드 |
| 21 |  | 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-*N*-프로프-2-엔-1-일아제티딘-3-카르복사미드 |

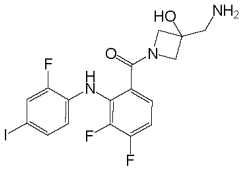
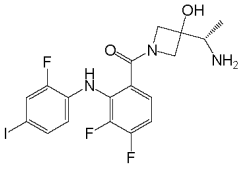
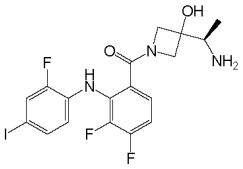
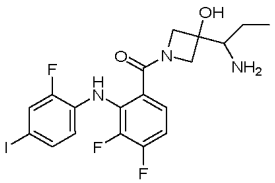
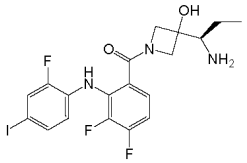
[0472]

| Cmpd No. | Structure | Name |
|---|---|---|
| 22 |  | *N*-[1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-일]-2-메틸프로판아미드 |
| 23 |  | *N*-[1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-일]포름아미드 |
| 24 |  | *N*-[1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-일]-3,4-디히드록시부탄아미드 |
| 25 |  | 메틸 [1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-일]카바메이트 |
| 26 |  | *N*-부틸-1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-아민 |

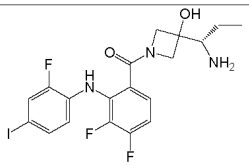
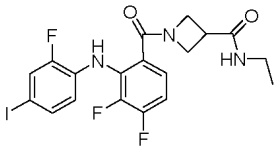
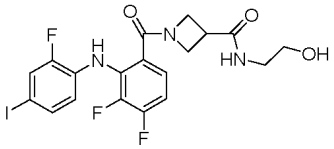
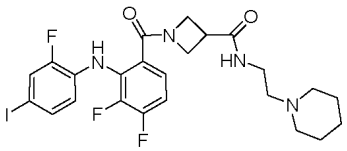
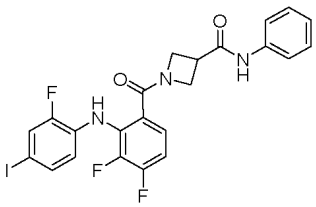
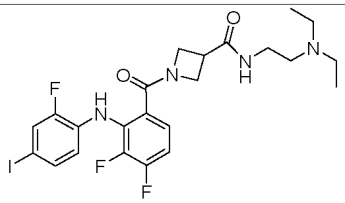
[0473]

| Cmpd No. | Structure | Name |
|---|---|---|
| 27 |  | 1-({4-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]-3-티에닐}카르보닐)아제티딘-3-아민 |
| 28 |  | 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-[(2*S*)-피페리딘-2-일]아제티딘-3-올 |
| 29 |  | 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-[(2*R*)-피페리딘-2-일]아제티딘-3-올 |
| 30 |  | 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-피롤리딘-2-일아제티딘-3-올 |
| 31 |  | (*R*)-1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-피롤리딘-2-일아제티딘-3-올 |
| 32 |  | (*S*)-1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-피롤리딘-2-일아제티딘-3-올 |

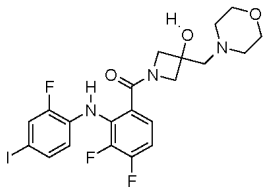
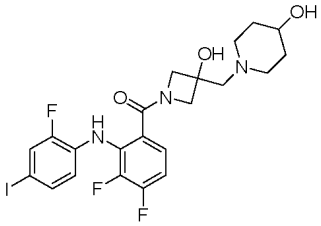
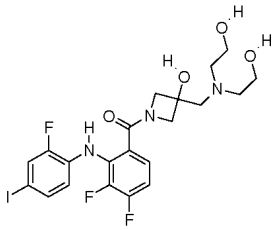
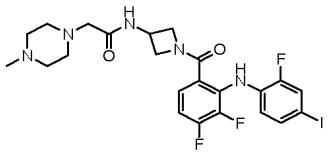
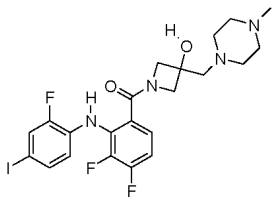
[0474]

| Cmpd No. | Structure | Name |
|---|---|---|
| 33 |  | 3-(아미노메틸)-1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-올 |
| 34 |  | 3-[(1*S*)-1-아미노에틸]-1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-올 |
| 35 |  | 3-[(1*R*)-1-아미노에틸]-1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-올 |
| 36 |  | (3-(1-아미노프로필)-3-히드록시아제티딘-1-일)(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도페닐아미노)페닐)메타논 |
| 37 |  | (*R*)-(3-(1-아미노프로필)-3-히드록시아제티딘-1-일)(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도페닐아미노)페닐)메타논 |
| 38 | | (*S*)-(3-(1-아미노프로필)-3-히드록시아제티딘-1-일)(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도페닐아미노)페닐)메타논 |

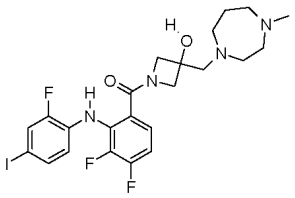
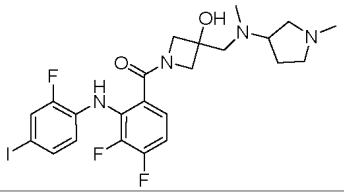
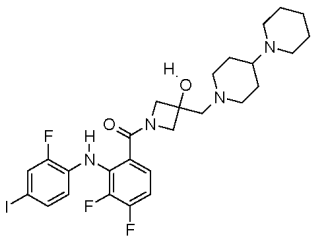
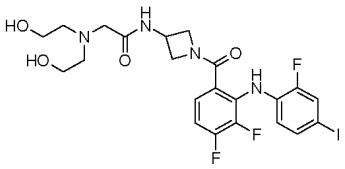
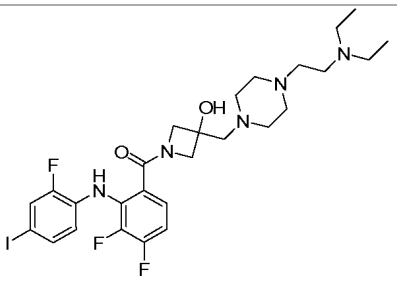
[0475]

| Cmpd No. | Structure | Name |
|---|---|---|
| |  | |
| 39 |  | 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-<br>아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-*N*-에틸아제티딘-3-카르복사미드 |
| 40 |  | 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-<br>아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-*N*-(2-히드록시에틸)아제티딘-3-<br>카르복사미드 |
| 41 |  | 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-<br>아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-*N*-(2-피페리딘-1-<br>일에틸)아제티딘-3-카르복사미드 |
| 42 |  | 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-<br>아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-*N*-페닐아제티딘-3-카르복사미드 |
| 43 |  | *N*-[2-(디에틸아미노)에틸]-1-({3,4-<br>디플루오로-2-[(2-플루오로-4-<br>아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-카르복사미드 |

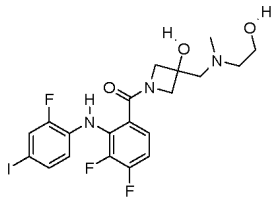
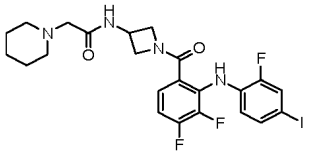
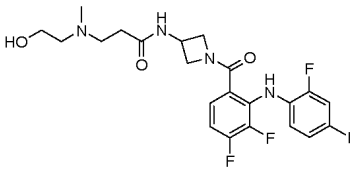
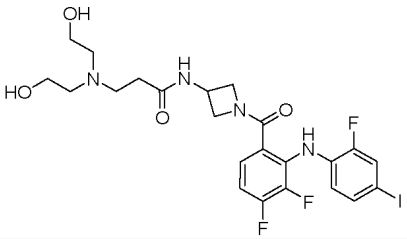
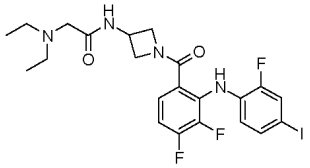
[0476]

| Cmpd No. | Structure | Name |
|---|---|---|
| 44 |  | 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-(몰포린-4-일메틸)아제티딘-3-올 |
| 45 |  | 1-{[1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-히드록시아제티딘-3-일]메틸}피페리딘-4-올 |
| 46 |  | 3-{[비스(2-히드록시에틸)아미노]메틸}-1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-올 |
| 47 |  | *N*-[1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-일]-2-(4-메틸피페라진-1-일)아세트아미드 |
| 48 |  | 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]아제티딘-3-올 |

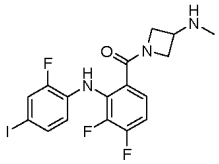
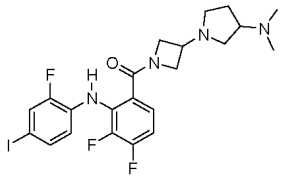
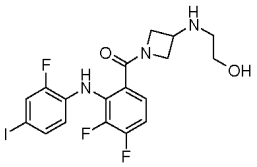
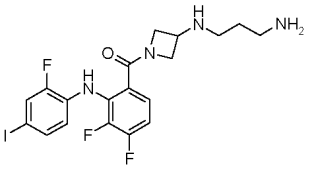
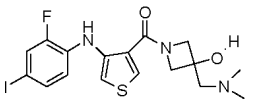
[0477]

| Cmpd No. | Structure | Name |
|---|---|---|
| 49 |  | 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-[(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)메틸]아제티딘-3-올 |
| 50 |  | 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-{[메틸(1-메틸피롤리딘-3-일)아미노]메틸}아제티딘-3-올 |
| 51 |  | 3-(1,4'-비피페리딘-1'-일메틸)-1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-올 |
| 52 |  | *N*-[1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-일]-*N*,*N*-비스(2-히드록시에틸)글리신아미드 |
| 53 |  | 3-({4-[2-(디에틸아미노)에틸]피페라진-1-일}메틸)-1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-올 |

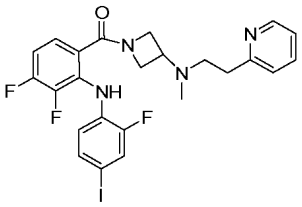
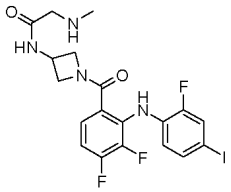
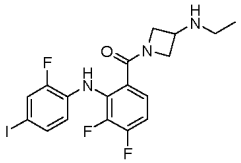
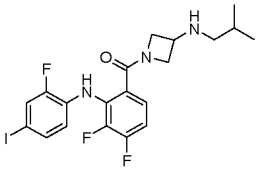
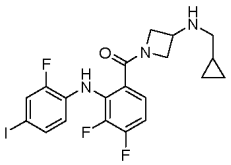
[0478]

| Cmpd No. | Structure | Name |
|---|---|---|
| 54 |  | 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-{[(2-히드록시에틸)(메틸)아미노]메틸}아제티딘-3-올 |
| 55 |  | *N*-[1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-일]-2-피페리딘-1-일아세트아미드 |
| 56 |  | *N*-[1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-일]-*N*3-(2-히드록시에틸)-*N*3-메틸-베타-알라닌아미드 |
| 57 |  | *N*-[1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-일]-*N*3,*N*3-비스(2-히드록시에틸)-베타-알라닌아미드 |
| 58 |  | *N*-[1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-일]-*N*2,*N*2-디에틸글리신아미드 |

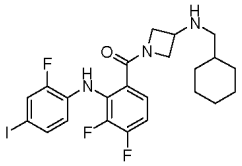
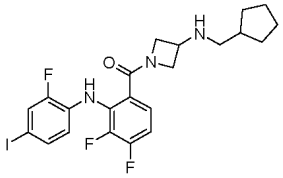
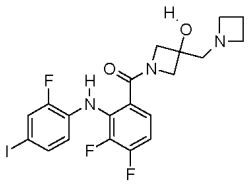
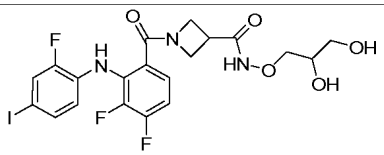
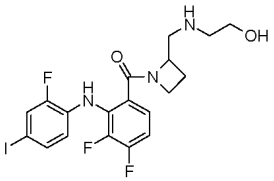
[0479]

| Cmpd No. | Structure | Name |
|---|---|---|
| 59 |  | 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-<br>아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-*N*-메틸아제티딘-3-아민 |
| 60 |  | 1-[1-({3,4-디플루오로-2-[(2-<br>플루오로-4-<br>아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-일]-*N*,*N*-<br>디메틸피롤리딘-3-아민 |
| 61 |  | 2-{[1-({3,4-디플루오로-2-[(2-<br>플루오로-4-<br>아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-일]아미노}에탄올 |
| 62 |  | *N*-[1-({3,4-디플루오로-2-[(2-<br>플루오로-4-<br>아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-일]프로판-1,3-디아민 |
| 63 |  | 3-[(디메틸아미노)메틸]-1-({4-[(2-<br>플루오로-4-아이오도페닐)아미노]-3-<br>티에닐}카르보닐)아제티딘-3-올 |

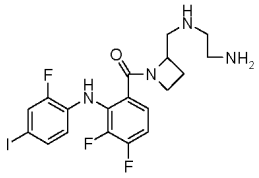
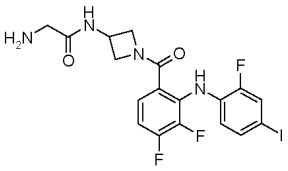
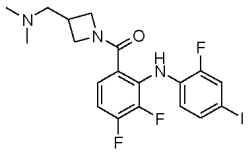
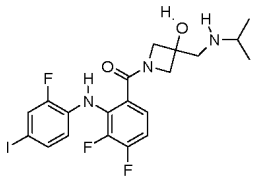
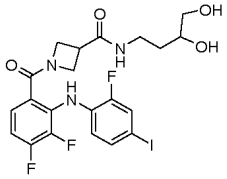
[0480]

| Cmpd No. | Structure | Name |
|---|---|---|
| 64 |  | 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-*N*-메틸-*N*-(2-피리딘-2-일에틸)아제티딘-3-아민 |
| 65 |  | *N*-[1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-일]-*N*2-메틸글리신아미드 |
| 66 |  | 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-*N*-에틸아제티딘-3-아민 |
| 67 |  | 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-*N*-(2-메틸프로필)아제티딘-3-아민 |
| 68 |  | *N*-(시클로프로필메틸)-1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-아민 |

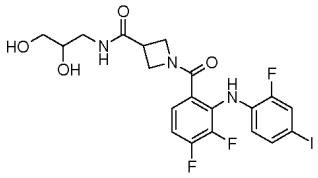
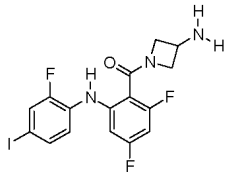
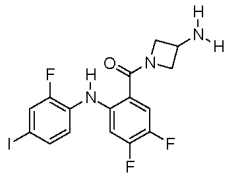
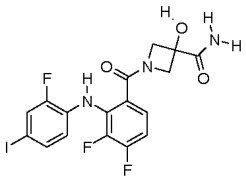
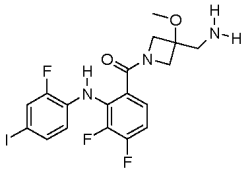
[0481]

| Cmpd No. | Structure | Name |
|---|---|---|
| 69 |  | *N*-(시클로헥실메틸)-1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-아민 |
| 70 |  | *N*-(시클로펜틸메틸)-1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-아민 |
| 71 |  | 3-(아제티딘-1-일메틸)-1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-올 |
| 72 |  | 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-*N*-[(2,3-디히드록시프로필)옥시]아제티딘-3-카르복사미드 |
| 73 |  | 2-({[1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-2-일]메틸}아미노)에탄올 |

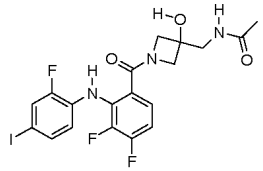
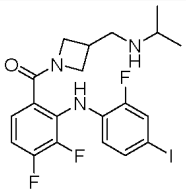
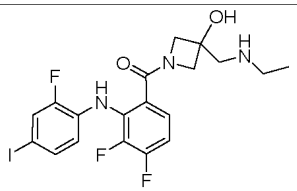
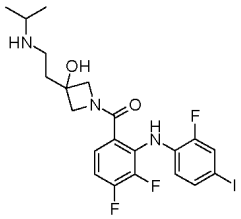
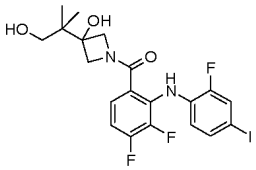
[0482]

| Cmpd No. | Structure | Name |
|---|---|---|
| 74 |  | *N*-{[1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-2-일]메틸}에탄-1,2-디아민 |
| 75 |  | *N*-[1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-일]글리신아미드 |
| 76 |  | 6-({3-[(디메틸아미노)메틸]아제티딘-1-일}카르보닐)-2,3-디플루오로-*N*-(2-플루오로-4-아이오도페닐)아닐린 |
| 77 |  | 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-{[(1-메틸에틸)아미노]메틸}아제티딘-3-올 |
| 78 |  | 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-*N*-(3,4-디히드록시부틸)아제티딘-3-카르복사미드 |

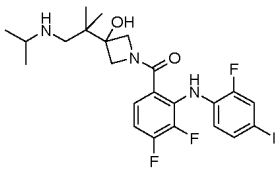
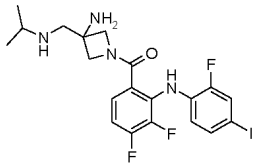
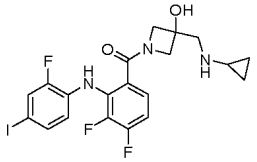
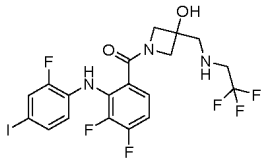
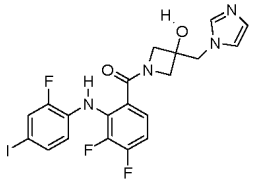
[0483]

| Cmpd No. | Structure | Name |
|---|---|---|
| 79 |  | 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-<br>아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-*N*-(2,3-<br>디히드록시프로필)아제티딘-3-<br>카르복사미드 |
| 80 |  | 1-({2,4-디플루오로-6-[(2-플루오로-4-<br>아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-아민 |
| 81 |  | 1-({4,5-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-<br>아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-아민 |
| 82 |  | 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-<br>아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-히드록시아제티딘-3-<br>카르복사미드 |
| 83 |  | 6-{[3-(아미노메틸)-3-<br>(메틸옥시)아제티딘-1-일]카르보닐}-<br>2,3-디플루오로-*N*-(2-플루오로-4-<br>아이오도페닐)아닐린 |

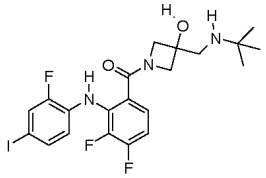
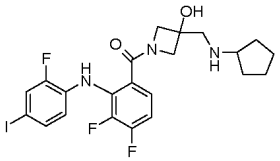
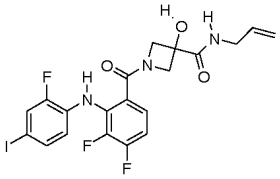
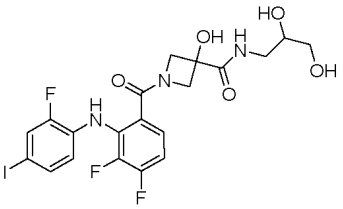
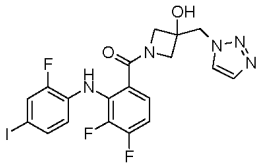
[0484]

| Cmpd No. | Structure | Name |
|---|---|---|
| 84 |  | *N*-{[1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-히드록시아제티딘-3-일]메틸}아세트아미드 |
| 85 |  | 2,3-디플루오로-*N*-(2-플루오로-4-아이오도페닐)-6-[(3-{[(1-메틸에틸)아미노]메틸}아제티딘-1-일)카르보닐]아닐린 |
| 86 |  | 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-[(에틸아미노)메틸]아제티딘-3-올 |
| 87 |  | 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-{2-[(1-메틸에틸)아미노]에틸}아제티딘-3-올 |
| 88 |  | 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-(2-히드록시-1,1-디메틸에틸)아제티딘-3-올 |

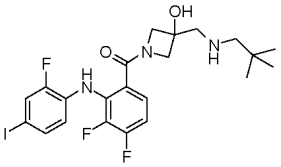
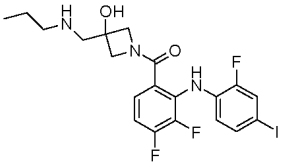
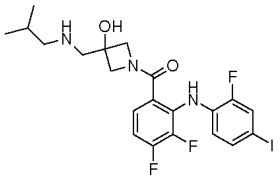
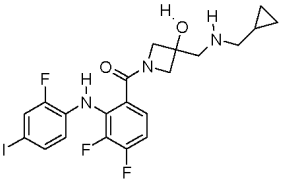
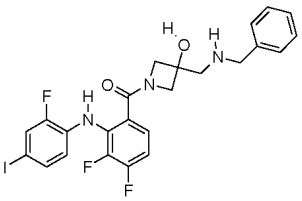
[0485]

| Cmpd No. | Structure | Name |
|---|---|---|
| 89 |  | 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-<br>아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-{1,1-디메틸-2-[(1-<br>메틸에틸)아미노]에틸}아제티딘-3-올 |
| 90 |  | 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-<br>아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-{[(1-<br>메틸에틸)아미노]메틸}아제티딘-3-아민 |
| 91 |  | 3-[(시클로프로필아미노)메틸]-1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-<br>아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-올 |
| 92 |  | 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-<br>아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-{[(2,2,2-<br>트리플루오로에틸)아미노]메틸}아제티딘-3-올 |
| 93 |  | 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-<br>아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-(1*H*-이미다졸-1-<br>일메틸)아제티딘-3-올 |

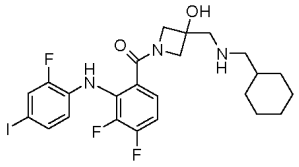
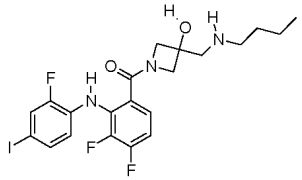
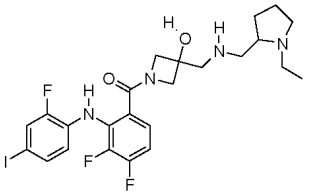
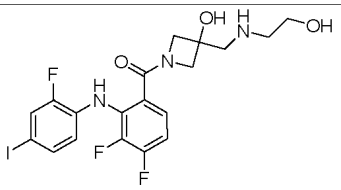
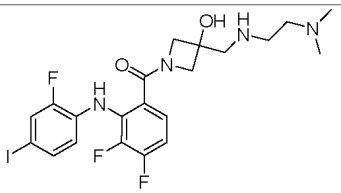
[0486]

| Cmpd No. | Structure | Name |
|---|---|---|
| 94 |  | 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-<br>아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-{[(1,1-<br>디메틸에틸)아미노]메틸}아제티딘-3-올 |
| 95 |  | 3-[(시클로펜틸아미노)메틸]-1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-<br>아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-올 |
| 96 |  | 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-<br>아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-히드록시-*N*-프로프-2-엔-1-<br>일아제티딘-3-카르복사미드 |
| 97 |  | 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-<br>아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-*N*-(2,3-디히드록시프로필)-3-<br>히드록시아제티딘-3-카르복사미드 |
| 98 |  | 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-<br>아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-(1*H*-1,2,3-트리아졸-1-<br>일메틸)아제티딘-3-올 |

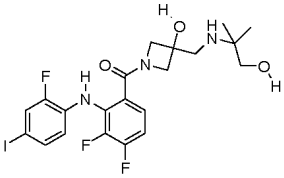
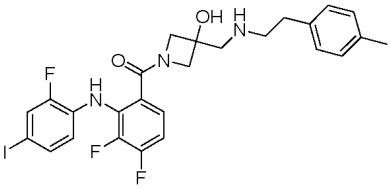
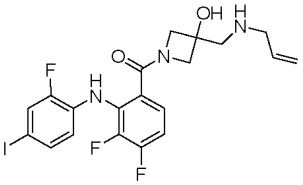
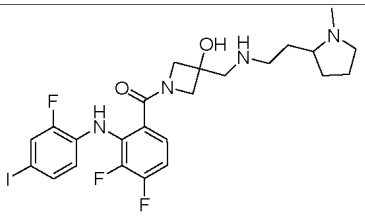
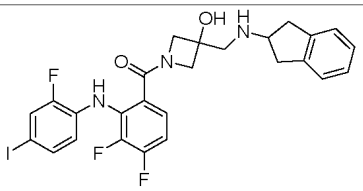
[0487]

| Cmpd No. | Structure | Name |
|---|---|---|
| 99 |  | 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-{[(2,2-디메틸프로필)아미노]메틸}아제티딘-3-올 |
| 100 |  | 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-[(프로필아미노)메틸]아제티딘-3-올 |
| 101 |  | 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-{[(2-메틸프로필)아미노]메틸}아제티딘-3-올 |
| 102 |  | 3-{[(시클로프로필메틸)아미노]메틸}-1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-올 |
| 103 |  | 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-{[(페닐메틸)아미노]메틸}아제티딘-3-올 |

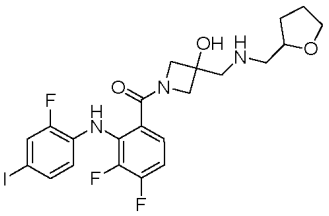
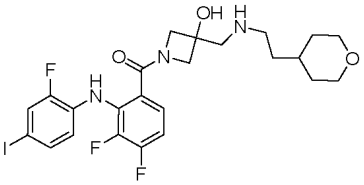
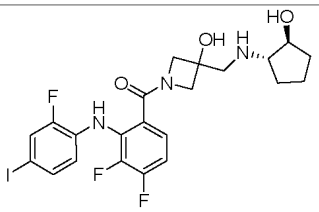
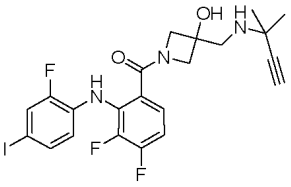
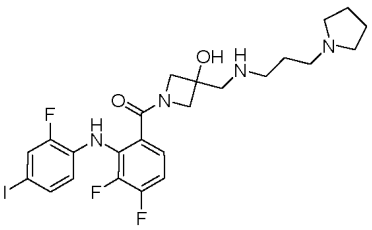
[0488]

| Cmpd No. | Structure | Name |
|---|---|---|
| 104 |  | 3-{[(시클로헥실메틸)아미노]메틸}-1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-올 |
| 105 |  | 3-[(부틸아미노)메틸]-1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-올 |
| 106 |  | 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-({[(1-에틸피롤리딘-2-일)메틸]아미노}메틸)아제티딘-3-올 |
| 107 |  | 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-{[(2-히드록시에틸)아미노]메틸}아제티딘-3-올 |
| 108 |  | 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-({[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}메틸)아제티딘-3-올 |

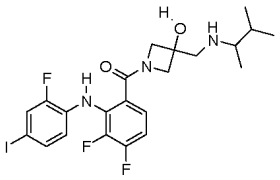
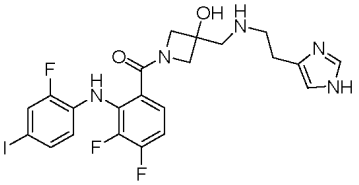
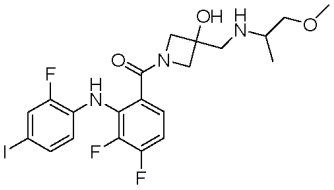
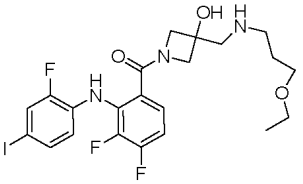
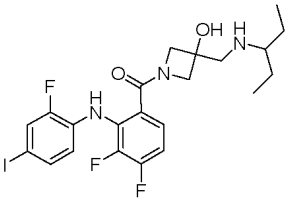
[0489]

| Cmpd No. | Structure | Name |
|---|---|---|
| 109 |  | 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-<br>아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-{[(2-히드록시-1,1-<br>디메틸에틸)아미노]메틸}아제티딘-3-올 |
| 110 |  | 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-<br>아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-({[2-(4-<br>메틸페닐)에틸]아미노}메틸)아제티딘-3-올 |
| 111 |  | 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-<br>아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-[(프로프-2-엔-1-<br>일아미노)메틸]아제티딘-3-올 |
| 112 |  | 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-<br>아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-({[2-(1-메틸피롤리딘-2-<br>일)에틸]아미노}메틸)아제티딘-3-올 |
| 113 |  | 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-<br>아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-[(2,3-디히드로-1*H*-인덴-2-<br>일아미노)메틸]아제티딘-3-올 |

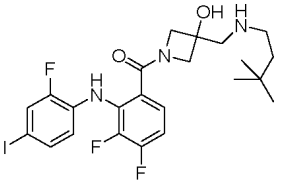
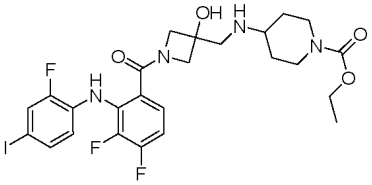
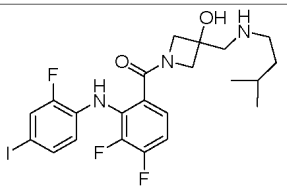
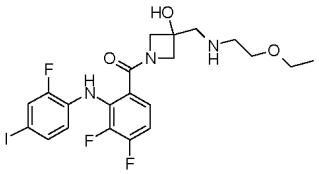
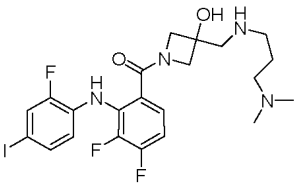
[0490]

| Cmpd No. | Structure | Name |
|---|---|---|
| 114 |  | 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-{[(테트라히드로퓨란-2-일메틸)아미노]메틸}아제티딘-3-올 |
| 115 |  | 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-({[2-(테트라히드로-2*H*-피란-4-일)에틸]아미노}메틸)아제티딘-3-올 |
| 116 |  | 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-({[(1*S*,2*S*)-2-히드록시시클로펜틸]아미노}메틸)아제티딘-3-올 |
| 117 |  | 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-{[(1,1-디메틸프로프-2-인-1-일)아미노]메틸}아제티딘-3-올 |
| 118 |  | 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-{[(3-피롤리딘-1-일프로필)아미노]메틸}아제티딘-3-올 |

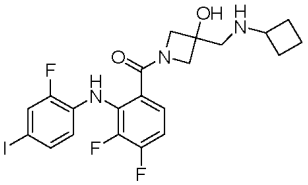
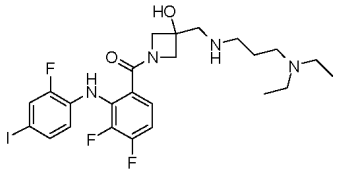
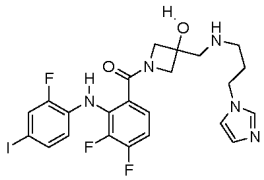
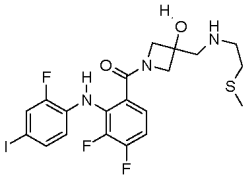
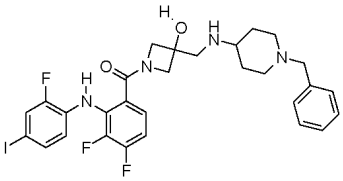
[0491]

| Cmpd No. | Structure | Name |
|---|---|---|
| 119 |  | 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-<br>아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-{[(1,2-<br>디메틸프로필)아미노]메틸}아제티딘-3-올 |
| 120 |  | 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-<br>아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-({[2-(1*H*-이미다졸-4-<br>일)에틸]아미노}메틸)아제티딘-3-올 |
| 121 |  | 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-<br>아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-({[1-메틸-2-<br>(메틸옥시)에틸]아미노}메틸)아제티딘-3-올 |
| 122 |  | 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-<br>아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-({[3-<br>(에틸옥시)프로필]아미노}메틸)아제티딘-3-올 |
| 123 |  | 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-<br>아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-{[(1-<br>에틸프로필)아미노]메틸}아제티딘-3-올 |

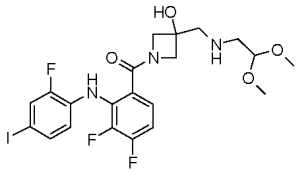
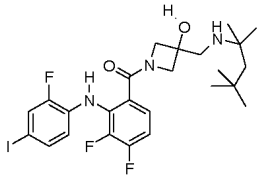
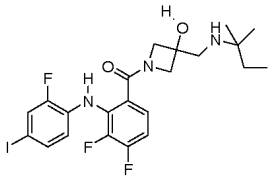
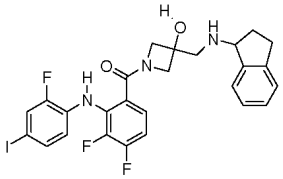
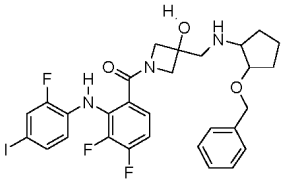
[0492]

| Cmpd No. | Structure | Name |
|---|---|---|
| 124 |  | 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-<br>아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-{[(3,3-<br>디메틸부틸)아미노]메틸}아제티딘-3-올 |
| 125 |  | 에틸 4-({[1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-<br>아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-히드록시아제티딘-3-<br>일]메틸}아미노)피페리딘-1-<br>카르복실레이트 |
| 126 |  | 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-<br>아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-{[(3-<br>메틸부틸)아미노]메틸}아제티딘-3-올 |
| 127 |  | 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-<br>아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-({[2-<br>(에틸옥시)에틸]아미노}메틸)아제티딘-3-올 |
| 128 |  | 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-<br>아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-({[3-<br>(디메틸아미노)프로필]아미노}메틸)<br>아제티딘-3-올 |

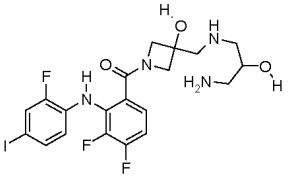
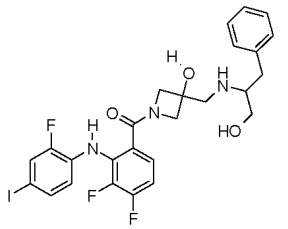
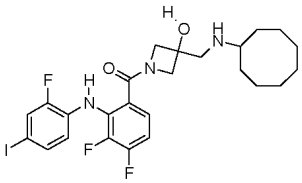
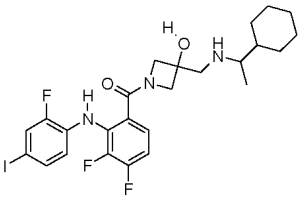
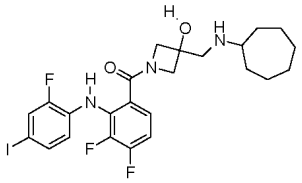
[0493]

| Cmpd No. | Structure | Name |
|---|---|---|
| 129 |  | 3-[(시클로부틸아미노)메틸]-1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-올 |
| 130 |  | 3-({[3-(디에틸아미노)프로필]아미노}메틸)-1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-올 |
| 131 |  | 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-({[3-(1*H*-이미다졸-1-일)프로필]아미노}메틸)아제티딘-3-올 |
| 132 |  | 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-({[2-(메틸티오)에틸]아미노}메틸)아제티딘-3-올 |
| 133 |  | 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-({[1-(페닐메틸)피페리딘-4-일]아미노}메틸)아제티딘-3-올 |

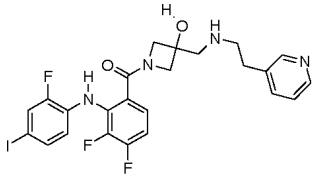
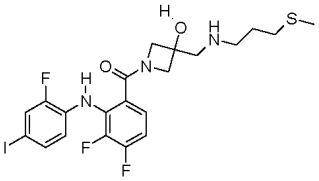
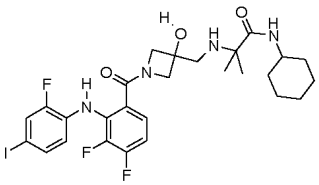
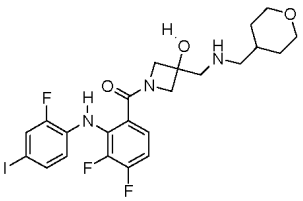
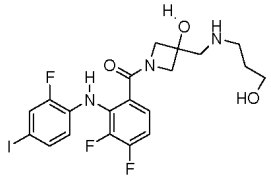
[0494]

| Cmpd No. | Structure | Name |
|---|---|---|
| 134 |  | 3-({[2,2-비스(메틸옥시)에틸]아미노}메틸)-1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-올 |
| 135 |  | 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-{[(1,1,3,3-테트라메틸부틸)아미노]메틸}아제티딘-3-올 |
| 136 |  | 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-{[(1,1-디메틸프로필)아미노]메틸}아제티딘-3-올 |
| 137 |  | 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-[(2,3-디히드로-1*H*-인덴-1-일아미노)메틸]아제티딘-3-올 |
| 138 |  | 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-[({2-[(페닐메틸)옥시]시클로펜틸}아미노)메틸]아제티딘-3-올 |

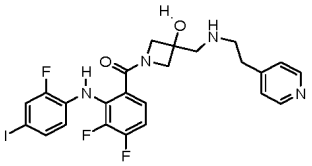
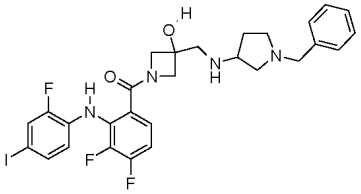
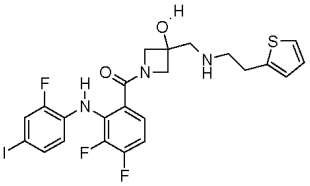
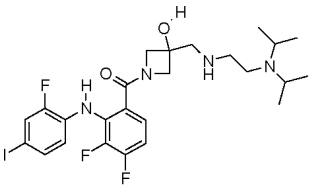
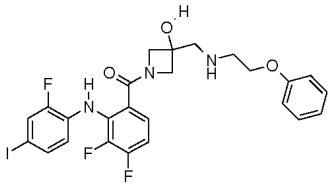
[0495]

| Cmpd No. | Structure | Name |
|---|---|---|
| 139 |  | 3-{[(3-아미노-2-히드록시프로필)아미노]메틸}-1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-올 |
| 140 |  | 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-({[2-히드록시-1-(페닐메틸)에틸]아미노}메틸)아제티딘-3-올 |
| 141 |  | 3-[(시클로옥틸아미노)메틸]-1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-올 |
| 142 |  | 3-{[(1-시클로헥실에틸)아미노]메틸}-1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-올 |
| 143 |  | 3-[(시클로헵틸아미노)메틸]-1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-올 |

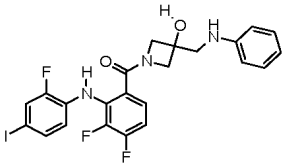
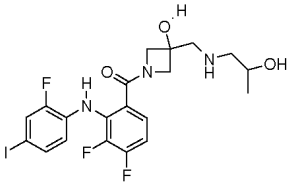
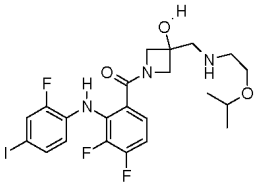
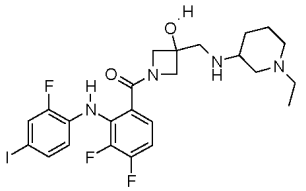
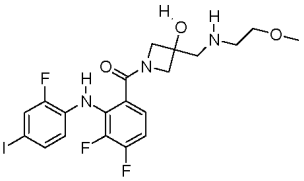
[0496]

| Cmpd No. | Structure | Name |
|---|---|---|
| 144 |  | 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-{[(2-피리딘-3-일에틸)아미노]메틸}아제티딘-3-올 |
| 145 |  | 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-({[3-(메틸티오)프로필]아미노}메틸)아제티딘-3-올 |
| 146 |  | *N*-시클로헥실-$N^2$-{[1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-히드록시아제티딘-3-일]메틸}-2-메틸알라닌아미드 |
| 147 |  | 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-{[(테트라히드로-2*H*-피란-4-일메틸)아미노]메틸}아제티딘-3-올 |
| 148 |  | 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-{[(3-히드록시프로필)아미노]메틸}아제티딘-3-올 |

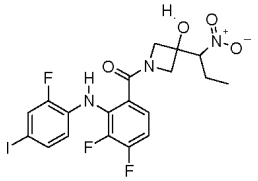
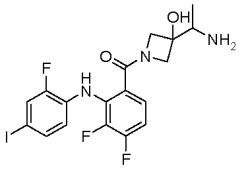
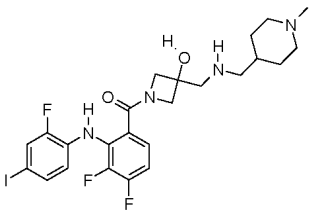
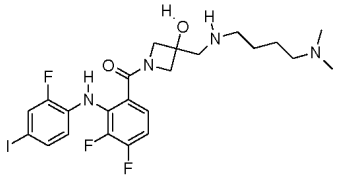
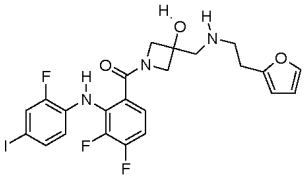
[0497]

| Cmpd No. | Structure | Name |
|---|---|---|
| 149 |  | 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-<br>아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-{[(2-피리딘-4-<br>일에틸)아미노]메틸}아제티딘-3-올 |
| 150 |  | 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-<br>아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-({[1-(페닐메틸)피롤리딘-3-<br>일]아미노}메틸)아제티딘-3-올 |
| 151 |  | 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-<br>아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-({[2-(2-<br>티에닐)에틸]아미노}메틸)아제티딘-3-올 |
| 152 |  | 3-[({2-[비스(1-<br>메틸에틸)아미노]에틸}아미노)메틸]-1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-<br>아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-올 |
| 153 |  | 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-<br>아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-({[2-<br>(페닐옥시)에틸]아미노}메틸)아제티딘-3-올 |

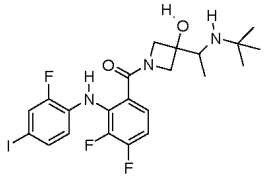
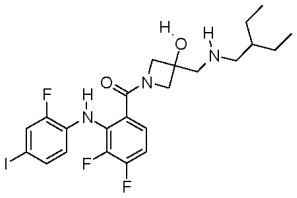
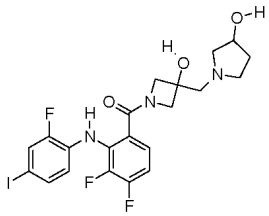
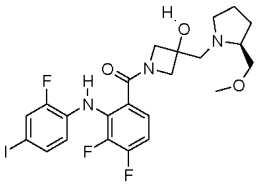
[0498]

| Cmpd No. | Structure | Name |
|---|---|---|
| 154 |  | 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-[(페닐아미노)메틸]아제티딘-3-올 |
| 155 |  | 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-{[(2-히드록시프로필)아미노]메틸}아제티딘-3-올 |
| 156 |  | 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-[({2-[(1-메틸에틸)옥시]에틸}아미노)메틸]아제티딘-3-올 |
| 157 |  | 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-{[(1-에틸피페리딘-3-일)아미노]메틸}아제티딘-3-올 |
| 158 |  | 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-({[2-(메틸옥시)에틸]아미노}메틸)아제티딘-3-올 |

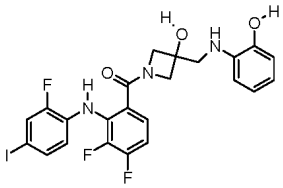
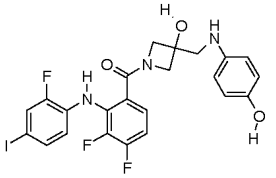
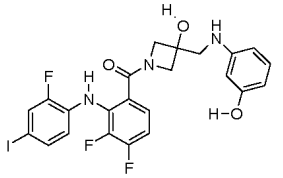
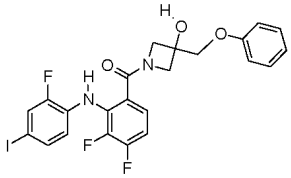
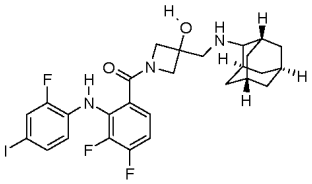
[0499]

| Cmpd No. | Structure | Name |
|---|---|---|
| 159 |  | 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-(1-니트로프로필)아제티딘-3-올 |
| 160 |  | 3-(1-아미노에틸)-1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-올 |
| 161 |  | 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-({[(1-메틸피페리딘-4-일)메틸]아미노}메틸)아제티딘-3-올 |
| 162 |  | 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-({[4-(디메틸아미노)부틸]아미노}메틸)아제티딘-3-올 |
| 163 |  | 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-{[(2-퓨란-2-일에틸)아미노]메틸}아제티딘-3-올 |

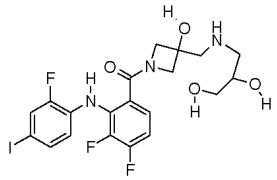
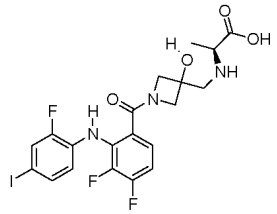
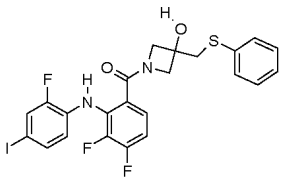
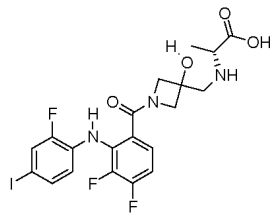
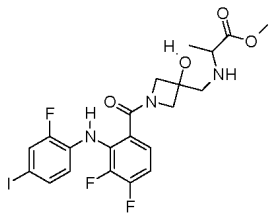
[0500]

| Cmpd No. | Structure | Name |
|---|---|---|
| 164 |  | 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-{1-[(1,1-디메틸에틸)아미노]에틸}아제티딘-3-올 |
| 165 |  | 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-{[(2-에틸부틸)아미노]메틸}아제티딘-3-올 |
| 166 |  | 1-{[1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-히드록시아제티딘-3-일]메틸}피롤리딘-3-올 |
| 167 |  | 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-({(2*S*)-2-[(메틸옥시)메틸]피롤리딘-1-일}메틸)아제티딘-3-올 |

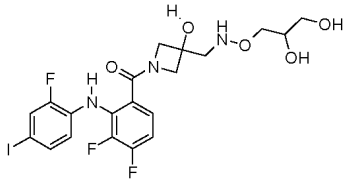
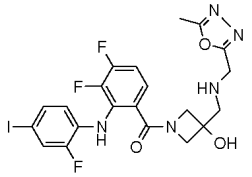
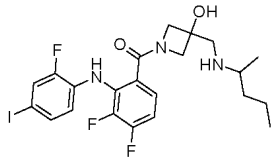
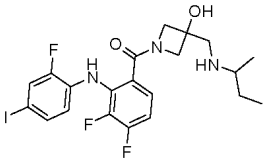
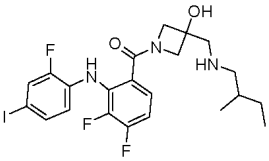
[0501]

| Cmpd No. | Structure | Name |
|---|---|---|
| 168 |  | 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-{[(2-히드록시페닐)아미노]메틸}아제티딘-3-올 |
| 169 |  | 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-{[(4-히드록시페닐)아미노]메틸}아제티딘-3-올 |
| 170 |  | 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-{[(3-히드록시페닐)아미노]메틸}아제티딘-3-올 |
| 171 |  | 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-[(페닐옥시)메틸]아제티딘-3-올 |
| 172 |  | 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-{[(1r,3r,5*R*,7*R*)-트리시클로[3.3.1.1$^{3,7}$]데크-2-일아미노]메틸}아제티딘-3-올 |

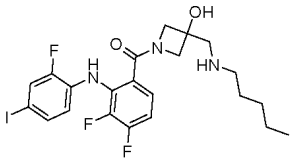
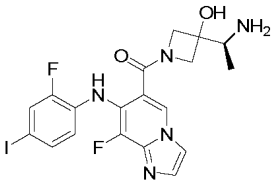
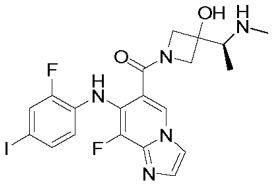
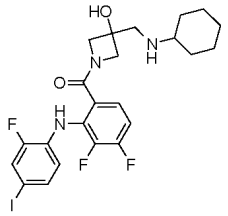
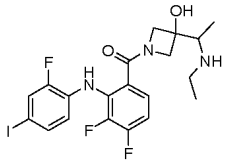
[0502]

| Cmpd No. | Structure | Name |
|---|---|---|
| 173 |  | 3-({[1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-히드록시아제티딘-3-일]메틸}아미노)프로판-1,2-디올 |
| 174 |  | *N*-{[1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-히드록시아제티딘-3-일]메틸}-L-알라닌 |
| 175 |  | 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-[(페닐티오)메틸]아제티딘-3-올 |
| 176 |  | *N*-{[1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-히드록시아제티딘-3-일]메틸}-D-알라닌 |
| 177 |  | 메틸 *N*-{[1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-히드록시아제티딘-3-일]메틸}알라니네이트 |

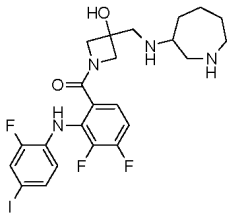
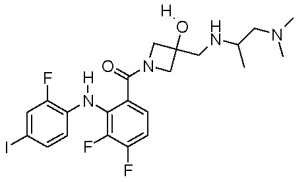
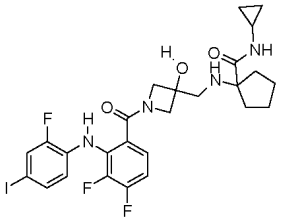
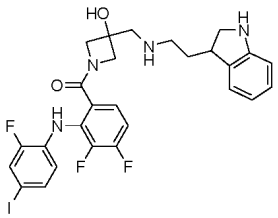
[0503]

| Cmpd No. | Structure | Name |
|---|---|---|
| 178 |  | 3-[({[1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-히드록시아제티딘-3-일]메틸}아미노)옥시]프로판-1,2-디올 |
| 179 |  | 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-({[(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)메틸]아미노}메틸)아제티딘-3-올 |
| 180 |  | 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-{[(1-메틸부틸)아미노]메틸}아제티딘-3-올 |
| 181 |  | 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-{[(1-메틸프로필)아미노]메틸}아제티딘-3-올 |
| 182 |  | 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-{[(2-메틸부틸)아미노]메틸}아제티딘-3-올 |

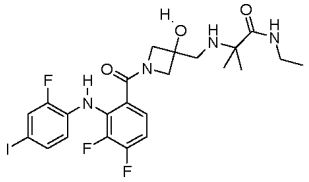
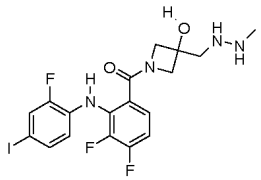
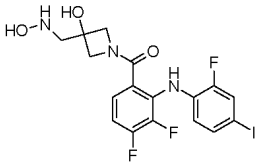
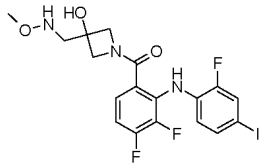
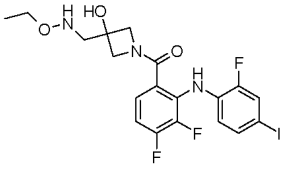
[0504]

| Cmpd No. | Structure | Name |
|---|---|---|
| 183 |  | 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-<br>아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-[(펜틸아미노)메틸]아제티딘-3-올 |
| 184 |  | 3-[(1*S*)-1-아미노에틸]-1-({8-플루오로-7-[(2-플루오로-4-<br>아이오도페닐)아미노]이미다조[1,2-*a*]피리딘-6-<br>일}카르보닐)아제티딘-3-올 |
| 185 |  | 1-({8-플루오로-7-[(2-플루오로-4-<br>아이오도페닐)아미노]이미다조[1,2-*a*]피리딘-6-일}카르보닐)-3-<br>[(1*S*)-1-<br>(메틸아미노)에틸]아제티딘-3-올 |
| 186 |  | 3-[(시클로헥실아미노)메틸]-1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-<br>아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-올 |
| 187 |  | 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-<br>아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-[1-(에틸아미노)에틸]아제티딘-3-올 |

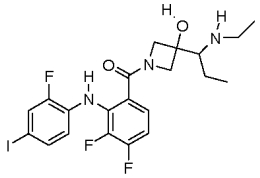
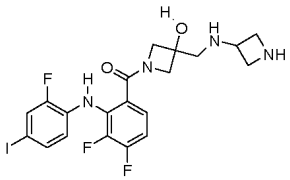
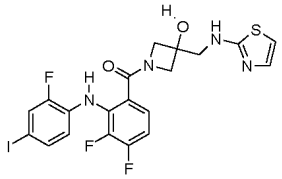
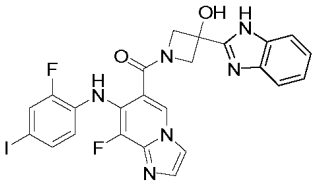
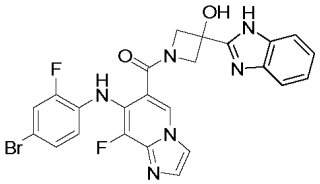
[0505]

| Cmpd No. | Structure | Name |
|---|---|---|
| 188 |  | 3-[(아제판-3-일아미노)메틸]-1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-올 |
| 189 |  | 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-({[2-(디메틸아미노)-1-메틸에틸]아미노}메틸)아제티딘-3-올 |
| 190 |  | *N*-시클로프로필-1-({[1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-히드록시아제티딘-3-일]메틸}아미노)시클로펜탄카르복사미드 |
| 191 |  | 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-({[2-(2,3-디히드로-1*H*-인돌-3-일)에틸]아미노}메틸)아제티딘-3-올 |

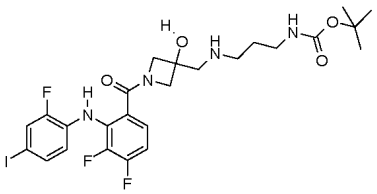
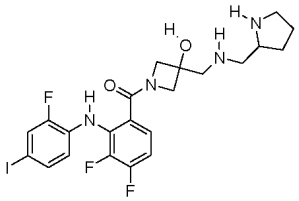
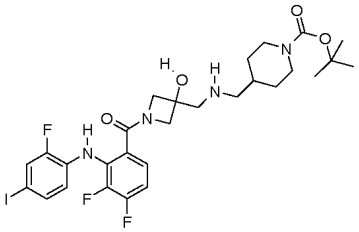
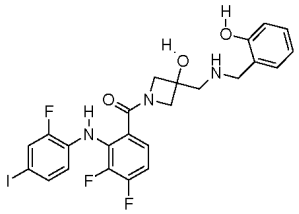
[0506]

| Cmpd No. | Structure | Name |
|---|---|---|
| 192 |  | $N^2$-{[1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-히드록시아제티딘-3-일]메틸}-*N*-에틸-2-메틸알라닌아미드 |
| 193 |  | 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-[(2-메틸히드라지노)메틸]아제티딘-3-올 |
| 194 |  | 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-[(히드록시아미노)메틸]아제티딘-3-올 |
| 195 |  | 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-{[(메틸옥시)아미노]메틸}아제티딘-3-올 |
| 196 |  | 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-{[(에틸옥시)아미노]메틸}아제티딘-3-올 |

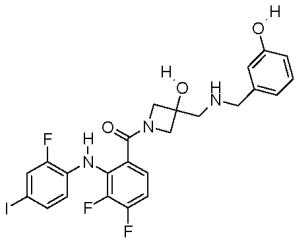
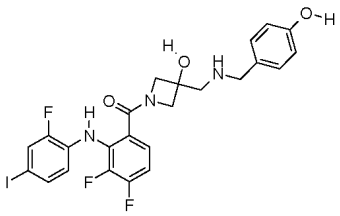
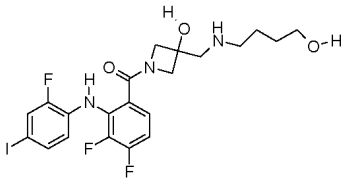
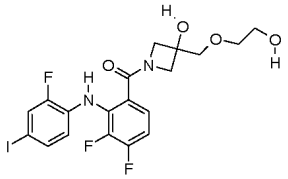
[0507]

| Cmpd No. | Structure | Name |
|---|---|---|
| 197 |  | 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-<br>아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-[1-<br>(에틸아미노)프로필]아제티딘-3-올 |
| 198 |  | 3-[(아제티딘-3-일아미노)메틸]-1-<br>({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-<br>아이오도페닐)아미노]페닐}카르보<br>닐)아제티딘-3-올 |
| 199 |  | 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-<br>아이오도페닐)아미노]페닐}카르보<br>닐)-3-[(1,3-티아졸-2-<br>일아미노)메틸]아제티딘-3-올 |
| 200 |  | 3-(1*H*-벤즈이미다졸-2-일)-1-({8-<br>플루오로-7-[(2-플루오로-4-<br>아이오도페닐)아미노]이미다조[1,<br>2-*a*]피리딘-6-<br>일}카르보닐)아제티딘-3-올 |
| 201 |  | 3-(1*H*-벤즈이미다졸-2-일)-1-({7-<br>[(4-브로모-2-<br>플루오로페닐)아미노]-8-<br>플루오로이미다조[1,2-*a*]피리딘-<br>6-일}카르보닐)아제티딘-3-올 |

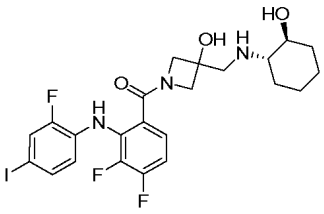
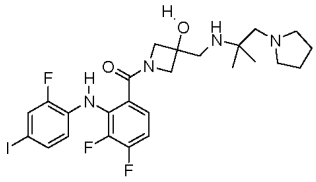
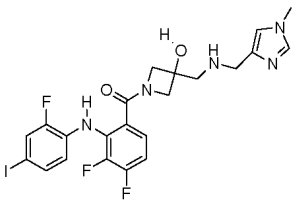
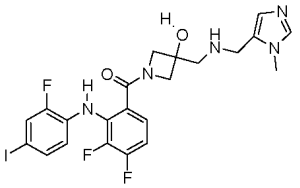
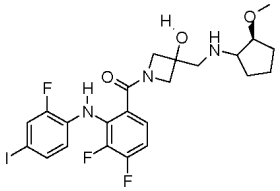
[0508]

| Cmpd No. | Structure | Name |
|---|---|---|
| 202 |  | 1,1-디메틸에틸 [3-({[1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-히드록시아제티딘-3-일]메틸}아미노)프로필]카바메이트 |
| 203 |  | 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-{[(피롤리딘-2-일메틸)아미노]메틸}아제티딘-3-올 |
| 204 |  | 1,1-디메틸에틸 4-[({[1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-히드록시아제티딘-3-일]메틸}아미노)메틸]피페리딘-1-카르복실레이트 |
| 205 |  | 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-({[(2-히드록시페닐)메틸]아미노}메틸)아제티딘-3-올 |

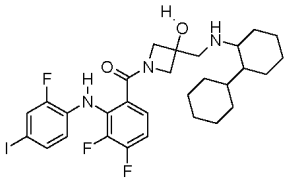
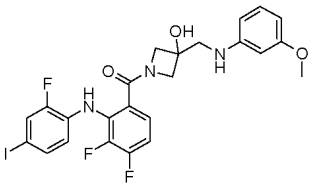
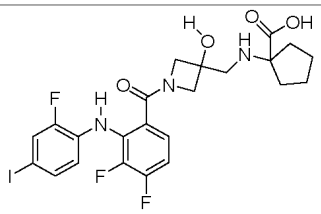
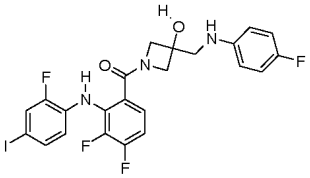
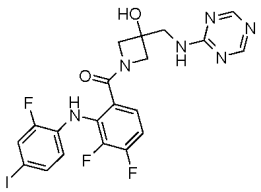
[0509]

| Cmpd No. | Structure | Name |
|---|---|---|
| 206 |  | 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-<br>아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-({[(3-<br>히드록시페닐)메틸]아미노}메틸)아제티딘-3-올 |
| 207 |  | 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-<br>아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-({[(4-<br>히드록시페닐)메틸]아미노}메틸)아제티딘-3-올 |
| 208 |  | 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-<br>아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-{[(4-<br>히드록시부틸)아미노]메틸}아제티딘-3-올 |
| 209 |  | 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-<br>아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-{[(2-<br>히드록시에틸)옥시]메틸}아제티딘-3-올 |

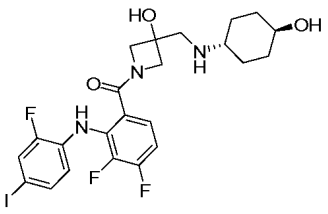
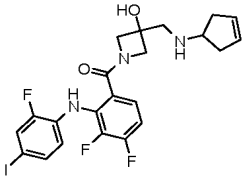
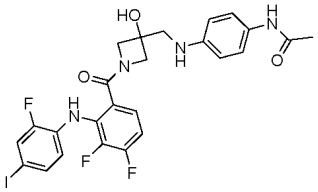
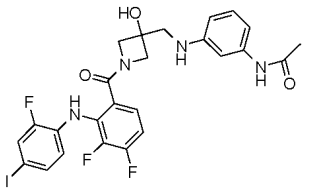
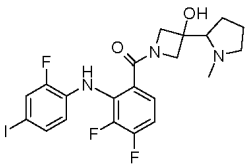
[0510]

| Cmpd No. | Structure | Name |
|---|---|---|
| 210 |  | 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-<br>아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-({[(1*S*,2*S*)-2-<br>히드록시시클로헥실]아미노}메틸)아제티딘-3-올 |
| 211 |  | 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-<br>아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-{[(1,1-디메틸-2-피롤리딘-1-<br>일에틸)아미노]메틸}아제티딘-3-올 |
| 212 |  | 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-<br>아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-({[(1-메틸-1*H*-이미다졸-4-<br>일)메틸]아미노}메틸)아제티딘-3-올 |
| 213 |  | 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-<br>아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-({[(1-메틸-1*H*-이미다졸-5-<br>일)메틸]아미노}메틸)아제티딘-3-올 |
| 214 |  | 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-<br>아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-({[(2*S*)-2-<br>(메틸옥시)시클로펜틸]아미노}메틸)아제티딘-3-올 |

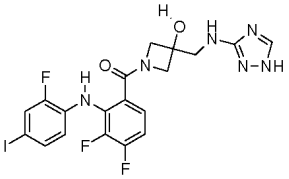
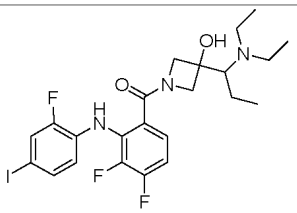
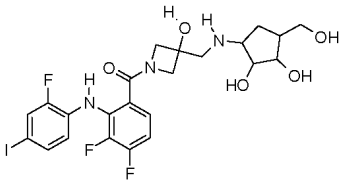
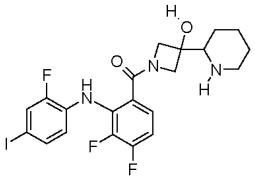
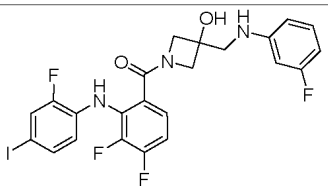
[0511]

| Cmpd No. | Structure | Name |
|---|---|---|
| 215 |  | 3-{[1,1'-비(시클로헥실)-2-일아미노]메틸}-1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-올 |
| 216 |  | 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-({[3-(메틸옥시)페닐]아미노}메틸)아제티딘-3-올 |
| 217 |  | 1-({[1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-히드록시아제티딘-3-일]메틸}아미노)시클로펜탄카르복실산 |
| 218 |  | 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-{[(4-플루오로페닐)아미노]메틸}아제티딘-3-올 |
| 219 |  | 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-[(1,3,5-트리아진-2-일아미노)메틸]아제티딘-3-올 |

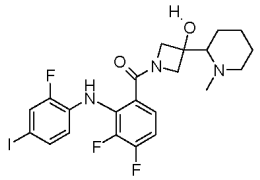
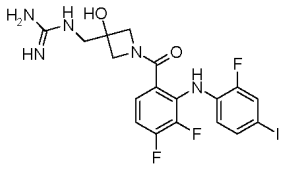
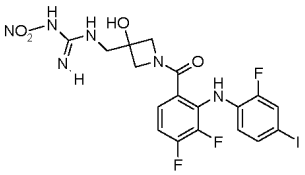
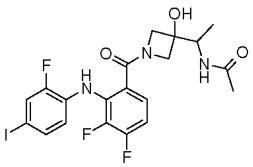
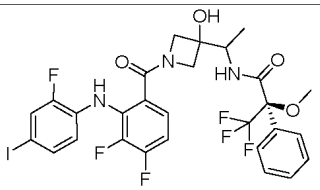
[0512]

| Cmpd No. | Structure | Name |
|---|---|---|
| 220 |  | 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-{[(*트랜스*-4-히드록시시클로헥실)아미노]메틸}아제티딘-3-올 |
| 221 |  | 3-[(시클로펜트-3-엔-1-일아미노)메틸]-1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-올 |
| 222 |  | *N*-[4-({[1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-히드록시아제티딘-3-일]메틸}아미노)페닐]아세트아미드 |
| 223 |  | *N*-[3-({[1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-히드록시아제티딘-3-일]메틸}아미노)페닐]아세트아미드 |
| 224 |  | 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아제티딘-3-올 |

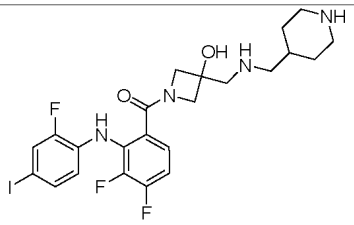
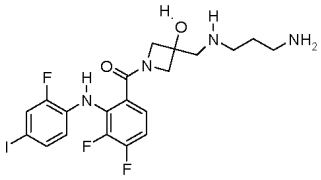
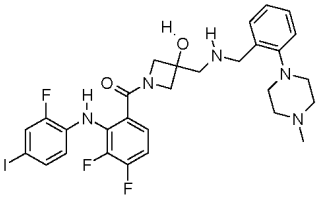
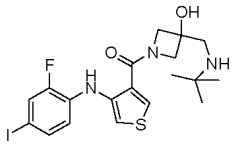
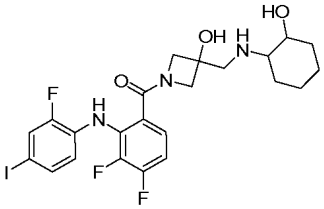
[0513]

| Cmpd No. | Structure | Name |
|---|---|---|
| 225 |  | 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-[(1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일아미노)메틸]아제티딘-3-올 |
| 226 |  | 3-[1-(디에틸아미노)프로필]-1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-올 |
| 227 |  | 3-({[1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-히드록시아제티딘-3-일]메틸}아미노)-5-(히드록시메틸)시클로펜탄-1,2-디올 |
| 228 |  | 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-피페리딘-2-일아제티딘-3-올 |
| 229 |  | 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-{[(3-플루오로페닐)아미노]메틸}아제티딘-3-올 |

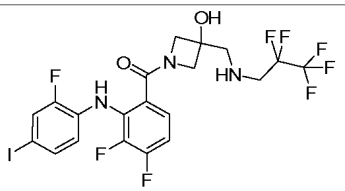
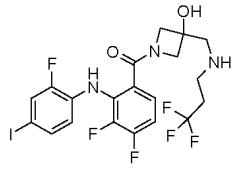
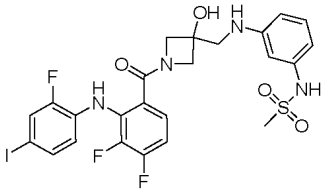
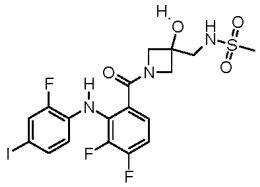
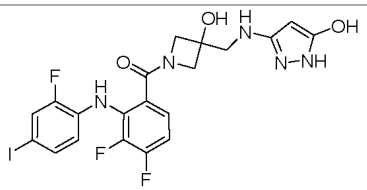
[0514]

| Cmpd No. | Structure | Name |
|---|---|---|
| 230 |  | 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-(1-메틸피페리딘-2-일)아제티딘-3-올 |
| 231 |  | 1-{[1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-히드록시아제티딘-3-일]메틸}구아니딘 |
| 232 |  | 1-{[1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-히드록시아제티딘-3-일]메틸}-3-니트로구아니딘 |
| 233 |  | *N*-{1-[1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-히드록시아제티딘-3-일]에틸}아세트아미드 |
| 234 |  | (2*R*)-*N*-{1-[1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-히드록시아제티딘-3-일]에틸}-3,3,3-트리플루오로-2-(메틸옥시)-2-페닐프로판아미드 |

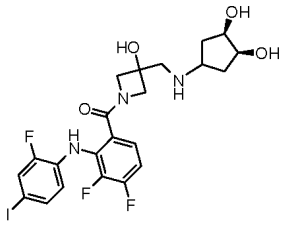
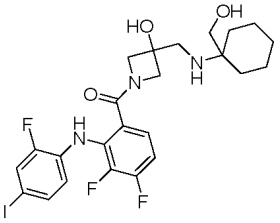
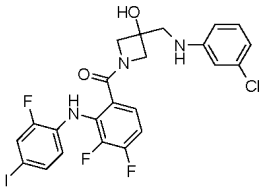
[0515]

| Cmpd No. | Structure | Name |
|---|---|---|
| 235 |  | 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-<br>아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-{[(피페리딘-4-<br>일메틸)아미노]메틸}아제티딘-3-올 |
| 236 |  | 3-{[(3-아미노프로필)아미노]메틸}-<br>1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-<br>아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-올 |
| 237 |  | 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-<br>아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-[({[2-(4-메틸피페라진-1-<br>일)페닐]메틸}아미노)메틸]아제티딘-3-올 |
| 238 |  | 3-{[(1,1-디메틸에틸)아미노]메틸}-1-({4-[(2-플루오로-4-<br>아이오도페닐)아미노]-3-<br>티에닐}카르보닐)아제티딘-3-올 |
| 239 |  | 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-<br>아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-{[(2-<br>히드록시시클로헥실)아미노]메틸}<br>아제티딘-3-올 |

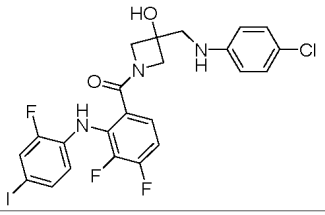
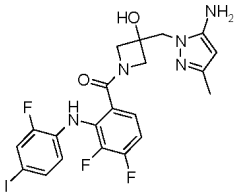
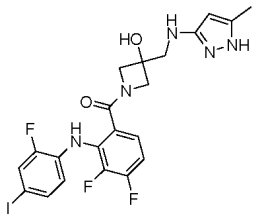
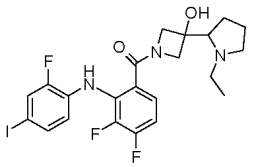
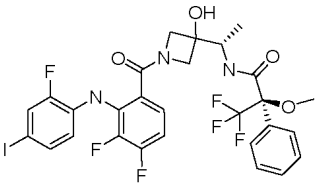
[0516]

| Cmpd No. | Structure | Name |
|---|---|---|
| 240 |  | 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-<br>아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-{[(2,2,3,3,3-<br>펜타플루오로프로필)아미노]메틸}아제티딘-3-올 |
| 241 |  | 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-<br>아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-{[(3,3,3-<br>트리플루오로프로필)아미노]메틸}아제티딘-3-올 |
| 242 |  | *N*-[3-({[1-({3,4-디플루오로-2-[(2-<br>플루오로-4-<br>아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-히드록시아제티딘-3-<br>일]메틸}아미노)페닐]메탄술폰아미드 |
| 243 |  | *N*-{[1-({3,4-디플루오로-2-[(2-<br>플루오로-4-<br>아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-히드록시아제티딘-3-<br>일]메틸}메탄술폰아미드 |
| 244 |  | 3-({[1-({3,4-디플루오로-2-[(2-<br>플루오로-4-<br>아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-히드록시아제티딘-3-<br>일]메틸}아미노)-1*H*-피라졸-5-올 |

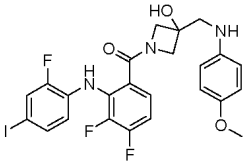
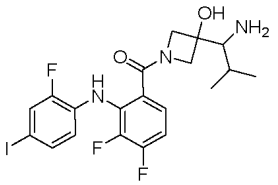
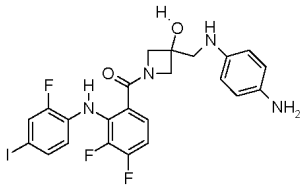
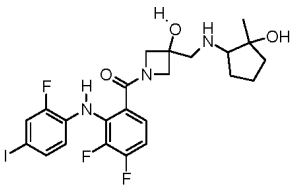
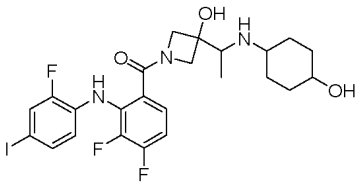
[0517]

| Cmpd No. | Structure | Name |
|---|---|---|
| 245 |  | (1*R*,2*S*)-4-({[1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-히드록시아제티딘-3-일]메틸}아미노)시클로펜탄-1,2-디올 |
| 246 |  | 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-({[1-(히드록시메틸)시클로헥실]아미노}메틸)아제티딘-3-올 |
| 247 |  | 3-{[(3-클로로페닐)아미노]메틸}-1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-올 |

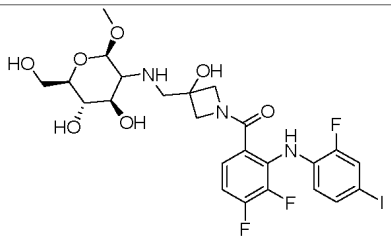
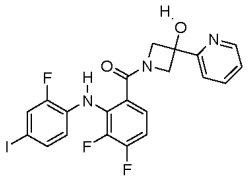
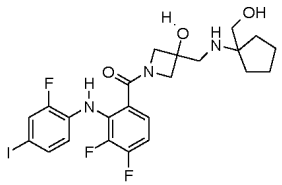
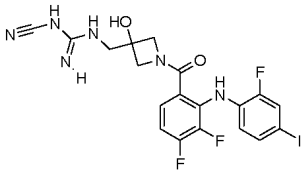
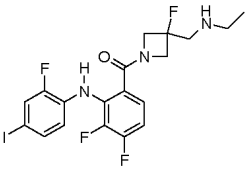
[0518]

| Cmpd No. | Structure | Name |
|---|---|---|
| 248 |  | 3-{[(4-클로로페닐)아미노]메틸}-1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-올 |
| 249 |  | 3-[(5-아미노-3-메틸-1*H*-피라졸-1-일)메틸]-1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-올 |
| 250 |  | 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-{[(5-메틸-1*H*-피라졸-3-일)아미노]메틸}아제티딘-3-올 |
| 251 |  | 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-(1-에틸피롤리딘-2-일)아제티딘-3-올 |
| 252 |  | (2*R*)-*N*-{(1*S*)-1-[1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-히드록시아제티딘-3-일]에틸}-3,3,3-트리플루오로-2-(메틸옥시)-2-페닐프로판아미드 |

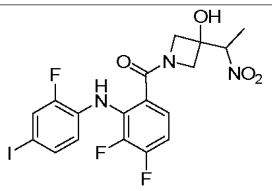
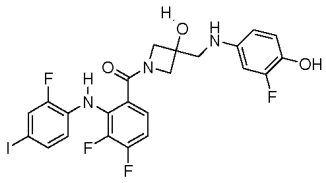
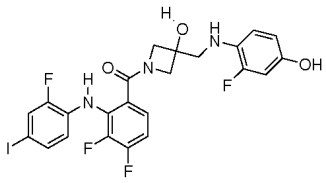
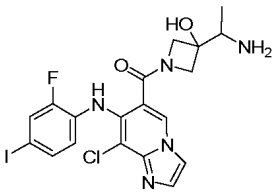
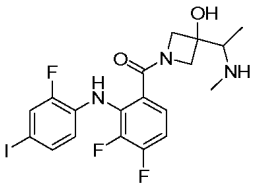
[0519]

| Cmpd No. | Structure | Name |
|---|---|---|
| 253 |  | 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-<br>아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-({[4-<br>(메틸옥시)페닐]아미노}메틸)아제티딘-3-올 |
| 254 |  | 3-(1-아미노-2-메틸프로필)-1-({3,4-<br>디플루오로-2-[(2-플루오로-4-<br>아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-올 |
| 255 |  | 3-{[(4-아미노페닐)아미노]메틸}-1-<br>({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-<br>아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-올 |
| 256 |  | 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-<br>아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-{[(2-히드록시-2-<br>메틸시클로펜틸)아미노]메틸}아제티딘-3-올 |
| 257 |  | 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-<br>아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-{1-[(4-<br>히드록시시클로헥실)아미노]에틸}<br>아제티딘-3-올 |

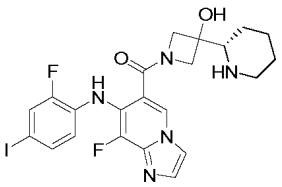
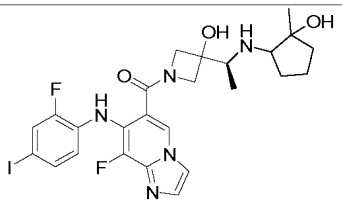
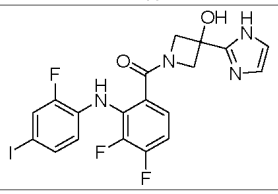
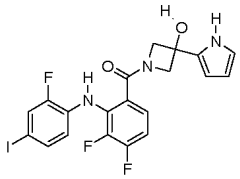
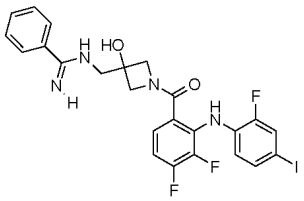
[0520]

| Cmpd No. | Structure | Name |
|---|---|---|
| 258 |  | 메틸 (2xi)-2-데옥시-2-({[1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-히드록시아제티딘-3-일]메틸}아미노)-베타-D-아라비노-헥소피라노사이드 |
| 259 |  | 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-피리딘-2-일아제티딘-3-올 |
| 260 |  | 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-({[1-(히드록시메틸)시클로펜틸]아미노}메틸)아제티딘-3-올 |
| 261 |  | 1-시아노-3-{[1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-히드록시아제티딘-3-일]메틸}구아니딘 |
| 262 |  | 6-({3-[(에틸아미노)메틸]-3-플루오로아제티딘-1-일}카르보닐)-2,3-디플루오로-*N*-(2-플루오로-4-아이오도페닐)아닐린 |

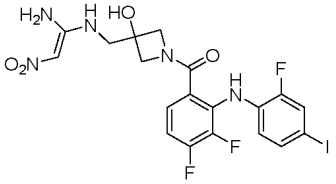
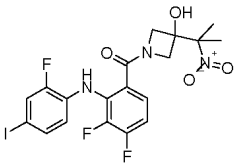
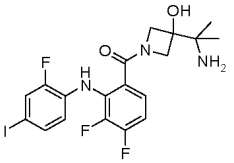
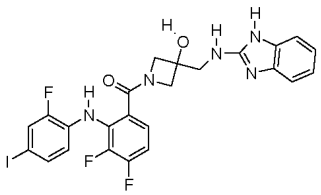
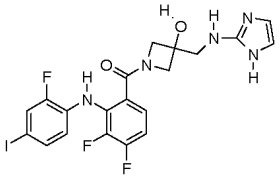
[0521]

| Cmpd No. | Structure | Name |
|---|---|---|
| 263 |  | 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-<br>아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-(1-니트로에틸)아제티딘-3-올 |
| 264 |  | 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-<br>아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-{[(3-플루오로-4-<br>히드록시페닐)아미노]메틸}아제티딘-3-올 |
| 265 |  | 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-<br>아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-{[(2-플루오로-4-<br>히드록시페닐)아미노]메틸}아제티딘-3-올 |
| 266 |  | 3-(1-아미노에틸)-1-({8-클로로-7-[(2-플루오로-4-<br>아이오도페닐)아미노]이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}카르보닐)아제티딘-3-올 |
| 267 |  | 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-<br>아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-[1-(메틸아미노)에틸]아제티딘-3-올 |

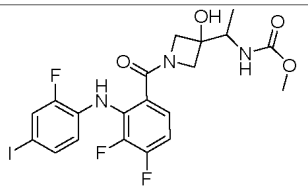
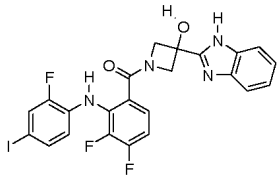
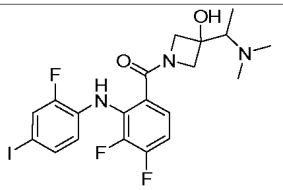
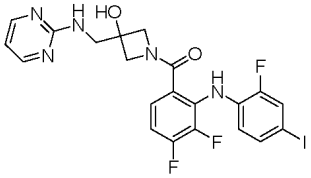
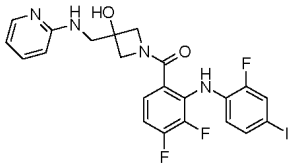
[0522]

| Cmpd No. | Structure | Name |
|---|---|---|
| 268 |  | 1-({8-플루오로-7-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]이미다조[1,2-*a*]피리딘-6-일}카르보닐)-3-[(2*S*)-피페리딘-2-일]아제티딘-3-올 |
| 269 |  | 1-({8-플루오로-7-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]이미다조[1,2-*a*]피리딘-6-일}카르보닐)-3-{(1*S*)-1-[(2-히드록시-2-메틸시클로펜틸)아미노]에틸}아제티딘-3-올 |
| 270 |  | 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-(1*H*-이미다졸-2-일)아제티딘-3-올 |
| 271 |  | 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-(1*H*-피롤-2-일)아제티딘-3-올 |
| 272 |  | *N*-{[1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-히드록시아제티딘-3-일]메틸}벤젠카르복시이미드아미드 |

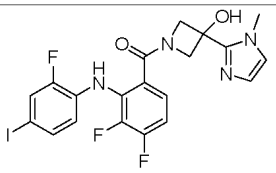
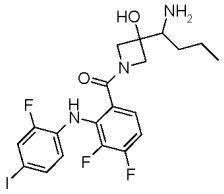
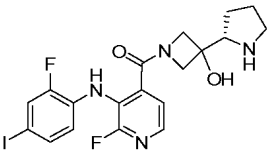
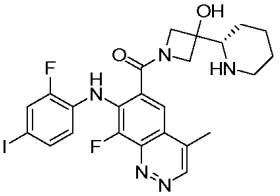
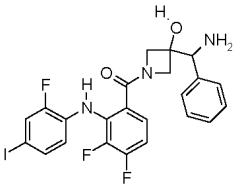
[0523]

| Cmpd No. | Structure | Name |
|---|---|---|
| 273 |  | 3-({[(E)-1-아미노-2-니트로에테닐]아미노}메틸)-1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-올 |
| 274 |  | 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-(1-메틸-1-니트로에틸)아제티딘-3-올 |
| 275 |  | 3-(1-아미노-1-메틸에틸)-1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-올 |
| 276 |  | 3-[(1*H*-벤즈이미다졸-2-일아미노)메틸]-1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-올 |
| 277 |  | 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-[(1*H*-이미다졸-2-일아미노)메틸]아제티딘-3-올 |

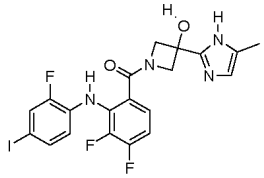
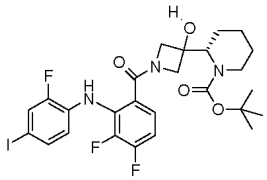
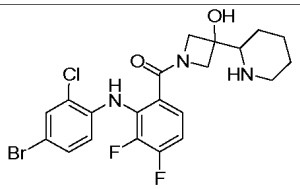
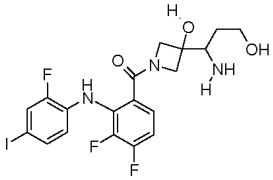
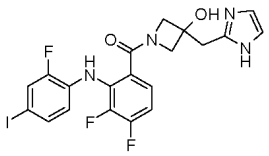
[0524]

| Cmpd No. | Structure | Name |
|---|---|---|
| 278 |  | 메틸 {1-[1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-히드록시아제티딘-3-일]에틸}카바메이트 |
| 279 |  | 3-(1*H*-벤즈이미다졸-2-일)-1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-올 |
| 280 |  | 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-[1-(디메틸아미노)에틸]아제티딘-3-올 |
| 281 |  | 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-[(피리미딘-2-일아미노)메틸]아제티딘-3-올 |
| 282 |  | 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-[(피리딘-2-일아미노)메틸]아제티딘-3-올 |

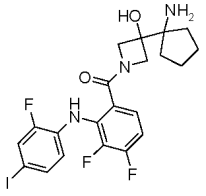
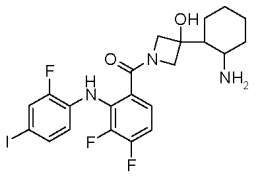
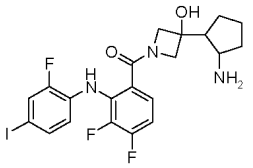
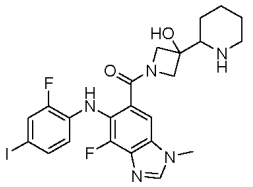
[0525]

| Cmpd No. | Structure | Name |
|---|---|---|
| 283 |  | 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-(1-메틸-1*H*-이미다졸-2-일)아제티딘-3-올 |
| 284 |  | 3-(1-아미노부틸)-1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-올 |
| 285 |  | 1-({2-플루오로-3-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]피리딘-4-일}카르보닐)-3-[(2*S*)-피롤리딘-2-일]아제티딘-3-올 |
| 286 |  | 1-({8-플루오로-7-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]-4-메틸시놀린-6-일}카르보닐)-3-[(2*S*)-피페리딘-2-일]아제티딘-3-올 |
| 287 |  | 3-[아미노(페닐)메틸]-1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-올 |

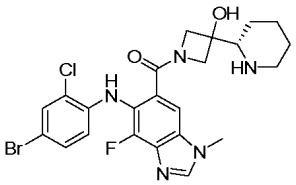
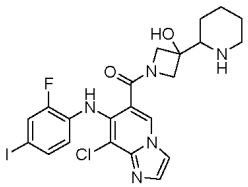
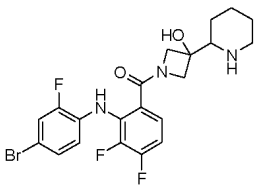
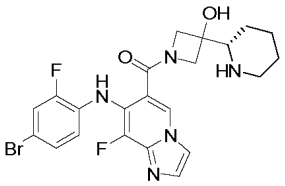
[0526]

| Cmpd No. | Structure | Name |
|---|---|---|
| 288 |  | 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-(5-메틸-1*H*-이미다졸-2-일)아제티딘-3-올 |
| 289 |  | 1,1-디메틸에틸 (2*S*)-2-[1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-히드록시아제티딘-3-일]피페리딘-1-카르복실레이트 |
| 290 |  | 1-({2-[(4-브로모-2-클로로페닐)아미노]-3,4-디플루오로페닐}카르보닐)-3-피페리딘-2-일아제티딘-3-올 |
| 291 |  | 3-(1-아미노-3-히드록시프로필)-1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-올 |
| 292 |  | 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-(1*H*-이미다졸-2-일메틸)아제티딘-3-올 |

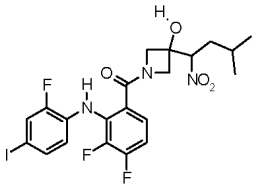
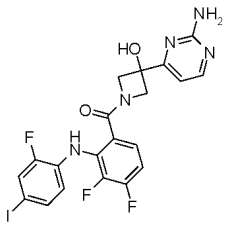
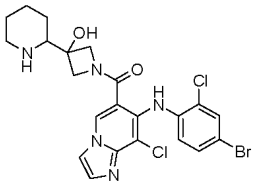
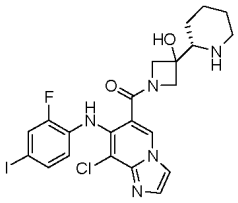
[0527]

| Cmpd No. | Structure | Name |
|---|---|---|
| 293 |  | 3-(1-아미노시클로펜틸)-1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-올 |
| 294 |  | 3-(2-아미노시클로헥실)-1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-올 |
| 295 |  | 3-(2-아미노시클로펜틸)-1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-아제티딘-3-올 |
| 296 |  | 1-({4-플루오로-5-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]-1-메틸-1*H*-벤즈이미다졸-6-일}카르보닐)-3-피페리딘-2-일아제티딘-3-올 |

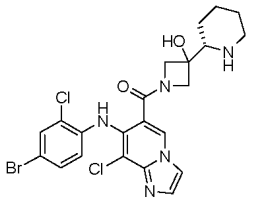
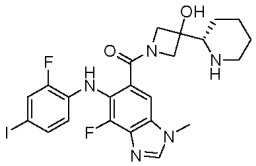
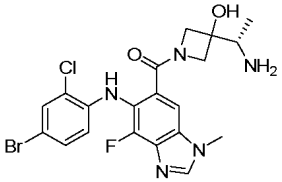
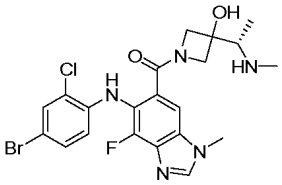
[0528]

| Cmpd No. | Structure | Name |
|---|---|---|
| 297 |  | 1-({5-[(4-브로모-2-클로로페닐)아미노]-4-플루오로-1-메틸-1*H*-벤즈이미다졸-6-일}카르보닐)-3-[(2*S*)-피페리딘-2-일]아제티딘-3-올 |
| 298 |  | 1-({8-클로로-7-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}카르보닐)-3-피페리딘-2-일아제티딘-3-올 |
| 299 |  | 1-({2-[(4-브로모-2-플루오로페닐)아미노]-3,4-디플루오로페닐}카르보닐)-3-피페리딘-2-일아제티딘-3-올 |
| 300 |  | 1-({7-[(4-브로모-2-플루오로페닐)아미노]-8-플루오로이미다조[1,2-*a*]피리딘-6-일}카르보닐)-3-[(2*S*)-피페리딘-2-일]아제티딘-3-올 |

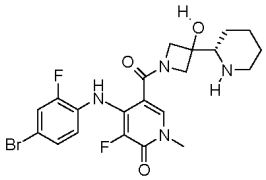
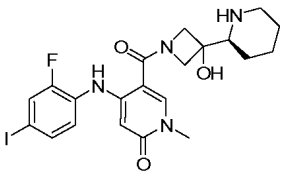
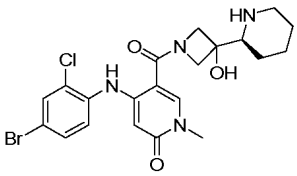
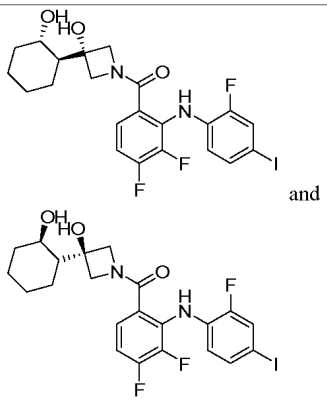
[0529]

| Cmpd No. | Structure | Name |
|---|---|---|
| 301 |  | 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-<br>아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-(3-메틸-1-<br>니트로부틸)아제티딘-3-올 |
| 302 |  | 3-(2-아미노피리미딘-4-일)-1-({3,4-<br>디플루오로-2-[(2-플루오로-4-<br>아이오도페닐)아미노]페닐}카르보<br>닐)아제티딘-3-올 |
| 303 |  | 1-({7-[(4-브로모-2-<br>클로로페닐)아미노]-8-<br>클로로이미다조[1,2-a]피리딘-6-<br>일}카르보닐)-3-피페리딘-2-<br>일아제티딘-3-올 |
| 304 |  | 1-({8-클로로-7-[(2-플루오로-4-<br>아이오도페닐)아미노]이미다조[1,<br>2-a]피리딘-6-일}카르보닐)-3-<br>[(2*S*)-피페리딘-2-일]아제티딘-3-<br>올 |

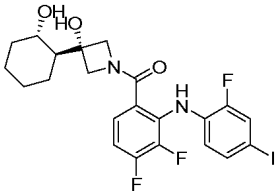
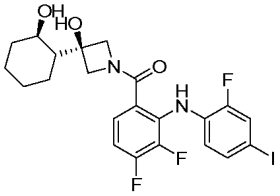
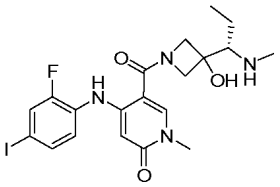
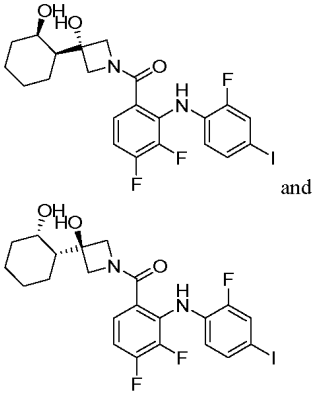
[0530]

| Cmpd No. | Structure | Name |
|---|---|---|
| 305 |  | 1-({7-[(4-브로모-2-클로로페닐)아미노]-8-클로로이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}카르보닐)-3-[(2*S*)-피페리딘-2-일]아제티딘-3-올 |
| 306 |  | 1--({4-플루오로-5-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]-1-메틸-1*H*-벤즈이미다졸-6-일}카르보닐)-3-[(2*S*)-피페리딘-2-일]아제티딘-3-올 |
| 307 |  | 3-[(1*S*)-1-아미노에틸]-1-({5-[(4-브로모-2-클로로페닐)아미노]-4-플루오로-1-메틸-1*H*-벤즈이미다졸-6-일}카르보닐)아제티딘-3-올 |
| 308 |  | 1-({5-[(4-브로모-2-클로로페닐)아미노]-4-플루오로-1-메틸-1*H*-벤즈이미다졸-6-일}카르보닐)-3-[(1*S*)-1-(메틸아미노)에틸]아제티딘-3-올 |

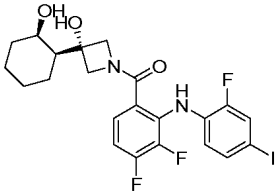
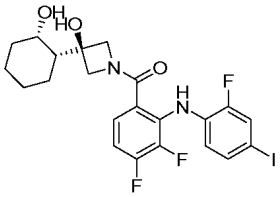
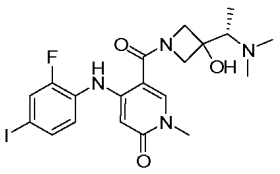
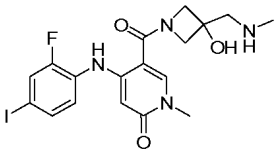
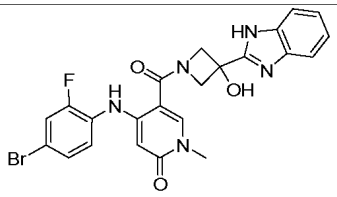
[0531]

| Cmpd No. | Structure | Name |
|---|---|---|
| 309 |  | 4-[(4-브로모-2-플루오로페닐)아미노]-3-플루오로-5-({3-히드록시-3-[(2*S*)-피페리딘-2-일]아제티딘-1-일}카르보닐)피리딘-2(1*H*)-원 |
| 310 |  | 4-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]-5-({3-히드록시-3-[(2*S*)-피페리딘-2-일]아제티딘-1-일}카르보닐)-1-메틸피리딘-2(1*H*)-원 |
| 311 |  | 4-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]-5-({3-히드록시-3-[(2*S*)-피페리딘-2-일]아제티딘-1-일}카르보닐)-1-메틸피리딘-2(1*H*)-원 |
| 312 |  and | (±)-1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-[(*트랜스*)-2-히드록시시클로헥실]아제티딘-3-올 |

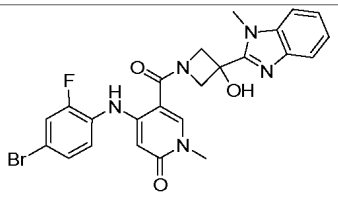
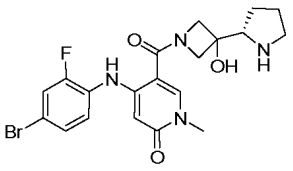
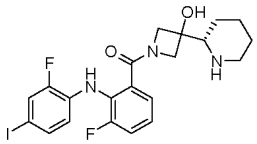
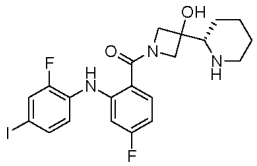
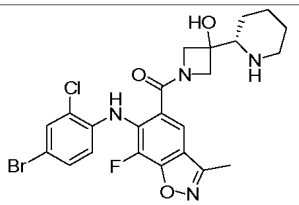
[0532]

| Cmpd No. | Structure | Name |
|---|---|---|
| 313 |  | (3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도페닐아미노)페닐)(3-히드록시-3-((1*S*,2*S*)-2-히드록시시클로헥실)아제티딘-1-일)메타논 |
| 314 |  | (3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도페닐아미노)페닐)(3-히드록시-3-((1*S*,2*R*)-2-히드록시시클로헥실)아제티딘-1-일)메타논 |
| 315 |  | 4-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]-5-({3-히드록시-3-[(1*S*)-1-(메틸아미노)프로필]아제티딘-1-일}카르보닐)-1-메틸피리딘-2(1*H*)-원 |
| 316 |  and  | (±)-1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-[(*cis*)-2-히드록시시클로헥실]아제티딘-3-올 |

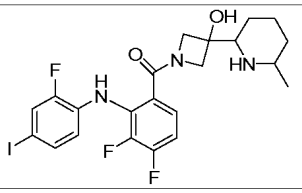
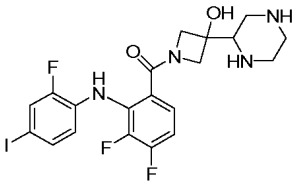
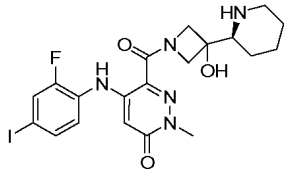
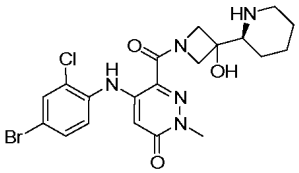
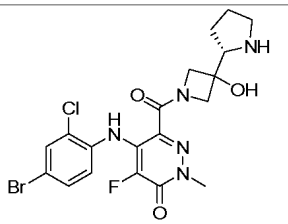
[0533]

| Cmpd No. | Structure | Name |
|---|---|---|
| 317 |  | (3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도페닐아미노)페닐)(3-히드록시-3-((1*S*,2*R*)-2-히드록시시클로헥실)아제티딘-1-일)메타논 |
| 318 |  | (3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도페닐아미노)페닐)(3-히드록시-3-((1*R*,2*S*)-2-히드록시시클로헥실)아제티딘-1-일)메타논 |
| 319 |  | 5-({3-[(1*S*)-1-(디메틸아미노)에틸]-3-히드록시아제티딘-1-일}카르보닐)-4-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]-1-메틸피리딘-2(1*H*)-원 |
| 320 |  | 4-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]-5-({3-히드록시-3-[(메틸아미노)메틸]아제티딘-1-일}카르보닐)-1-메틸피리딘-2(1*H*)-원 |
| 321 |  | 5-{[3-(1*H*-벤즈이미다졸-2-일)-3-히드록시아제티딘-1-일]카르보닐}-4-[(4-브로모-2-플루오로페닐)아미노]-1-메틸피리딘-2(1*H*)-원 |

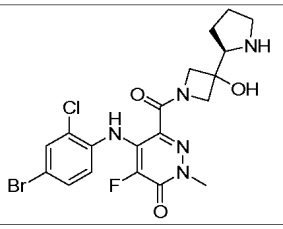
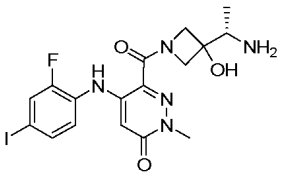
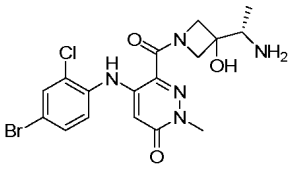
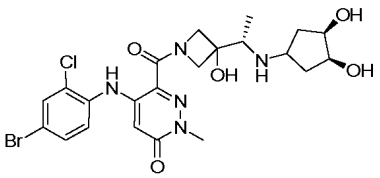
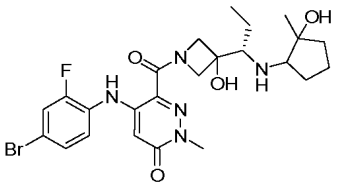
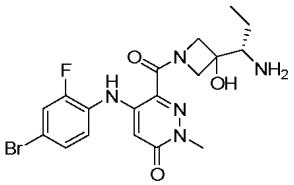
[0534]

| Cmpd No. | Structure | Name |
|---|---|---|
| 322 |  | 4-[(4-브로모-2-플루오로페닐)아미노]-5-{[3-히드록시-3-(1-메틸-1*H*-벤즈이미다졸-2-일)아제티딘-1-일]카르보닐}-1-메틸피리딘-2(1*H*)-원 |
| 323 |  | 4-[(4-브로모-2-플루오로페닐)아미노]-5-({3-히드록시-3-[(2*S*)-피롤리딘-2-일]아제티딘-1-일}카르보닐)-1-메틸피리딘-2(1*H*)-원 |
| 324 |  | 1-({3-플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-[(2*S*)-피페리딘-2-일]아제티딘-3-올 |
| 325 |  | 1-({4-플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-[(2*S*)-피페리딘-2-일]아제티딘-3-올 |
| 326 |  | 1-({6-[(4-브로모-2-클로로페닐)아미노]-7-플루오로-3-메틸-1,2-벤지속사졸-5-일}카르보닐)-3-[(2*S*)-피페리딘-2-일]아제티딘-3-올 |
| 327 | | 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-(6-메틸피페리딘-2-일)아제티딘-3-올 |

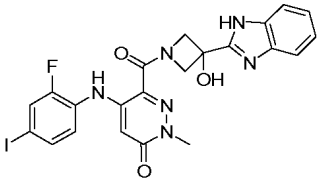
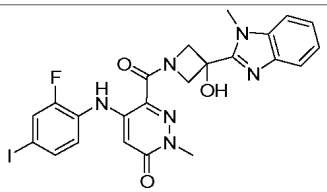
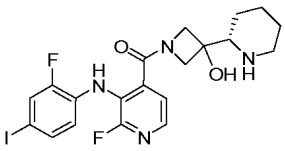
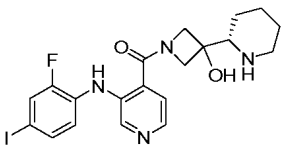
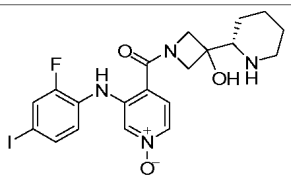
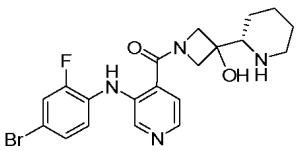
[0535]

| Cmpd No. | Structure | Name |
|---|---|---|
| |  | |
| 328 |  | 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-피페라진-2-일아제티딘-3-올 |
| 329 |  | 5-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]-6-({3-히드록시-3-[(2*S*)-피페리딘-2-일]아제티딘-1-일}카르보닐)-2-메틸피리다진-3(2*H*)-원 |
| 330 |  | 5-[(4-브로모-2-클로로페닐)아미노]-6-({3-히드록시-3-[(2*S*)-피페리딘-2-일]아제티딘-1-일}카르보닐)-2-메틸피리다진-3(2*H*)-원 |
| 331 |  | 5-[(4-브로모-2-클로로페닐)아미노]-4-플루오로-6-({3-히드록시-3-[(2*S*)-피롤리딘-2-일]아제티딘-1-일}카르보닐)-2-메틸피리다진-3(2*H*)-원 |

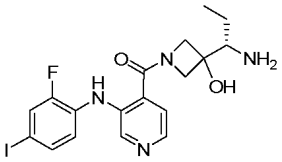
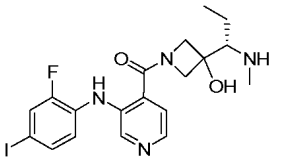
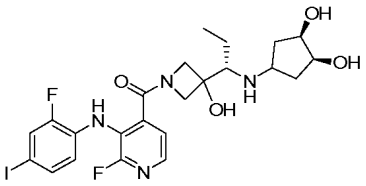
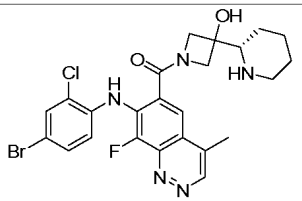
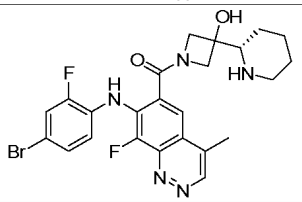
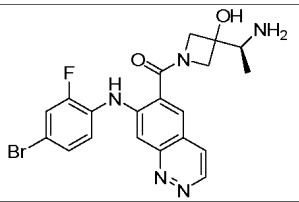
[0536]

| Cmpd No. | Structure | Name |
|---|---|---|
| 332 |  | 5-[(4-브로모-2-클로로페닐)아미노]-4-플루오로-6-({3-히드록시-3-[(2*R*)-피롤리딘-2-일]아제티딘-1-일}카르보닐)-2-메틸피리다진-3(2*H*)-원 |
| 333 |  | 6-({3-[(1*S*)-1-아미노에틸]-3-히드록시아제티딘-1-일}카르보닐)-5-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]-2-메틸피리다진-3(2*H*)-원 |
| 334 |  | 6-({3-[(1*S*)-1-아미노에틸]-3-히드록시아제티딘-1-일}카르보닐)-5-[(4-브로모-2-클로로페닐)아미노]-2-메틸피리다진-3(2*H*)-원 |
| 335 |  | 5-[(4-브로모-2-클로로페닐)아미노]-6-{[3-((1*S*)-1-{[(3*R*,4*S*)-3,4-디히드록시시클로펜틸]아미노}에틸)-3-히드록시아제티딘-1-일]카르보닐}-2-메틸피리다진-3(2*H*)-원 |
| 336 |  | 5-[(4-브로모-2-플루오로페닐)아미노]-6-[(3-히드록시-3-{(1*S*)-1-[(2-히드록시-2-메틸시클로펜틸)아미노]프로필}아제티딘-1-일)카르보닐]-2-메틸피리다진-3(2*H*)-원 |
| 337 |  | 6-({3-[(1*S*)-1-아미노프로필]-3-히드록시아제티딘-1-일}카르보닐)-5-[(4-브로모-2-플루오로페닐)아미노]-2-메틸피리다진-3(2*H*)-원 |

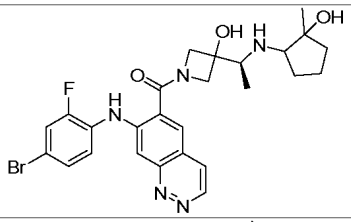
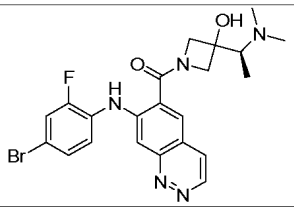
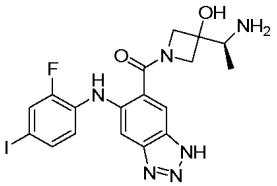
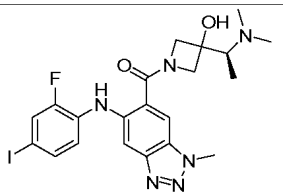
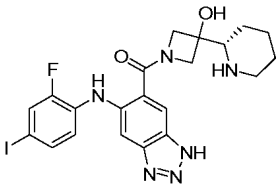
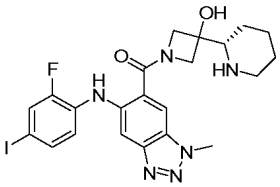
[0537]

| Cmpd No. | Structure | Name |
|---|---|---|
| 338 |  | 6-{[3-(1*H*-벤즈이미다졸-2-일)-3-히드록시아제티딘-1-일]카르보닐}-5-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]-2-메틸피리다진-3(2*H*)-원 |
| 339 |  | 5-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]-6-{[3-히드록시-3-(1-메틸-1*H*-벤즈이미다졸-2-일)아제티딘-1-일]카르보닐}-2-메틸피리다진-3(2*H*)-원 |
| 340 |  | 1-({2-플루오로-3-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]피리딘-4-일}카르보닐)-3-[(2*S*)-피페리딘-2-일]아제티딘-3-올 |
| 341 |  | 1-({3-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]피리딘-4-일}카르보닐)-3-[(2*S*)-피페리딘-2-일]아제티딘-3-올 |
| 342 |  | 1-({3-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]-1-옥시도피리딘-4-일}카르보닐)-3-[(2*S*)-피페리딘-2-일]아제티딘-3-올 |
| 343 |  | 1-({2-플루오로-3-[(2-플루오로-4-브로모페닐)아미노]피리딘-4-일}카르보닐)-3-[(2*S*)-피페리딘-2-일]아제티딘-3-올 |

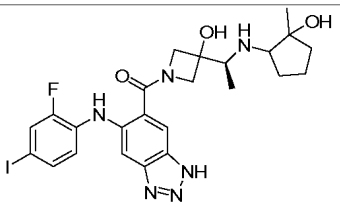
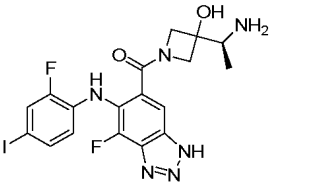
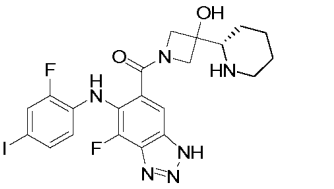
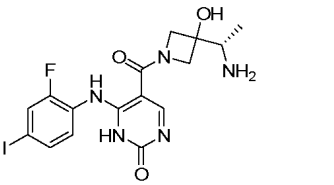
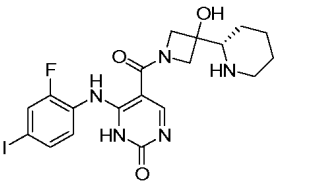
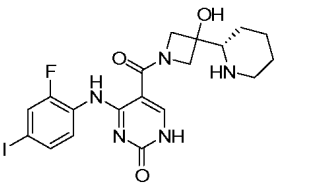
[0538]

| Cmpd No. | Structure | Name |
|---|---|---|
| 344 |  | 3-[(1*S*)-1-아미노프로필]-1-({3-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]피리딘-4-일}카르보닐)아제티딘-3-올 |
| 345 |  | 1-({3-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]피리딘-4-일}카르보닐)-3-[(1*S*)-1-(메틸아미노)프로필]아제티딘-3-올 |
| 346 |  | (1*R*,2*S*)-4-({(1*S*)-1-[1-({2-플루오로-3-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]피리딘-4-일}카르보닐)-3-히드록시아제티딘-3-일]프로필}아미노)시클로펜탄-1,2-디올 |
| 347 |  | 1-({7-[(4-브로모-2-클로로페닐)아미노]-8-플루오로-4-메틸시놀린-6-일}카르보닐)-3-[(2*S*)-피페리딘-2-일]아제티딘-3-올 |
| 348 |  | 1-({7-[(4-브로모-2-플루오로페닐)아미노]-8-플루오로-4-메틸시놀린-6-일}카르보닐)-3-[(2*S*)-피페리딘-2-일]아제티딘-3-올 |
| 349 |  | 3-[(1*S*)-1-아미노에틸]-1-({7-[(4-브로모-2-플루오로페닐)아미노]시놀린-6-일}카르보닐)아제티딘-3-올 |

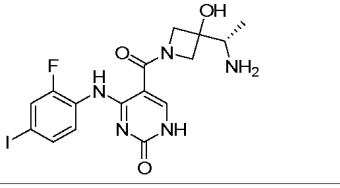
[0539]

| Cmpd No. | Structure | Name |
|---|---|---|
| 350 |  | 1-({7-[(4-브로모-2-플루오로페닐)아미노]시놀린-6-일}카르보닐)-3-{(1*S*)-1-[(2-히드록시-2-메틸시클로펜틸)아미노]에틸}아제티딘-3-올 |
| 351 |  | 1-({7-[(4-브로모-2-플루오로페닐)아미노]시놀린-6-일}카르보닐)-3-[(1*S*)-1-(디메틸아미노)에틸]아제티딘-3-올 |
| 352 |  | 3-[(1*S*)-1-아미노에틸]-1-({5-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]-1*H*-1,2,3-벤조트리아졸-6-일}카르보닐)아제티딘-3-올 |
| 353 |  | 3-[(1*S*)-1-(디메틸아미노)에틸]-1-({5-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]-1-메틸-1*H*-1,2,3-벤조트리아졸-6-일}카르보닐)아제티딘-3-올 |
| 354 |  | 1-({5-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]-1*H*-1,2,3-벤조트리아졸-6-일}카르보닐)-3-[(2*S*)-피페리딘-2-일]아제티딘-3-올 |
| 355 |  | 1-({5-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]-1-메틸-1*H*-1,2,3-벤조트리아졸-6-일}카르보닐)-3-[(2*S*)-피페리딘-2-일]아제티딘-3-올 |

[0540]

| Cmpd No. | Structure | Name |
|---|---|---|
| 356 |  | 1-({5-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]-1*H*-1,2,3-벤조트리아졸-6-일}카르보닐)-3-{(1*S*)-1-[(2-히드록시-2-메틸시클로펜틸)아미노]에틸}아제티딘-3-올 |
| 357 |  | 3-[(1*S*)-1-아미노에틸]-1-({4-플루오로-5-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]-1*H*-1,2,3-벤조트리아졸-6-일}카르보닐)아제티딘-3-올 |
| 358 |  | 1-({4-플루오로-5-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]-1*H*-1,2,3-벤조트리아졸-6-일}카르보닐)-3-[(2*S*)-피페리딘-2-일]아제티딘-3-올 |
| 359 |  | 5-({3-[(1*S*)-1-아미노에틸]-3-히드록시아제티딘-1-일}카르보닐)-6-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]피리미딘-2(1*H*)-원 |
| 360 |  | 6-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]-5-({3-히드록시-3-[(2*S*)-피페리딘-2-일]아제티딘-1-일}카르보닐)피리미딘-2(1*H*)-원 |
| 361 |  | 4-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]-5-({3-히드록시-3-[(2*S*)-피페리딘-2-일]아제티딘-1-일}카르보닐)피리미딘-2(1*H*)-원 |

[0541]

| Cmpd No. | Structure | Name |
|---|---|---|
| 362 |  | 5-({3-[(1*S*)-1-아미노에틸]-3-히드록시아제티딘-1-일}카르보닐)-4-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]피리미딘-2(1*H*)-원 |

[0542]

[0543] **일반적인 투여**

[0544] 하나의 측면에서, 본 발명은 본 발명에 따른 MEK 억제제 및 약학적으로 허용될 수 있는 담체, 첨가제, 또는 희석제를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다. 다른 실시예에 있어서, 투여는 바람직하게 구강 경로에 의해 이루

어진다. 본 발명의 화합물 또는 약학적으로 허용될 수 있는 이들의 염을 순수한 형태 또는 적절한 약학적 조성물로 투여하는 것은 유사한 효용을 제공하기 위해 허용된 투여 방식 또는 제제 중의 어느 하나를 통하여 수행될 수 있다. 따라서 예를 들면, 정제, 좌제, 환제, 연질 탄성 및 경질 젤라틴 캡슐제, 산제, 액제, 현탁제 또는 에어로졸제 등과 같은, 고체, 반고체, 동결건조된 분말 또는 액체 용량 형태로, 바람직하게는 정확한 용량의 간단한 투여에 적합한 단위 용량 형태로 경구, 비내, 비경구(정맥, 근육 또는 피하), 국소, 경피, 질내, 낭내(intravesically), 수조내(intracistemally) 또는 직장내 투여할 수 있다.

[0545] 조성물은 통상적인 약학적 담체 또는 첨가제와 활성제로서의 본 발명의 화합물을 포함하며, 또한 담체, 보조제 등을 포함할 수 있다.

[0546] 보조제는 보존제, 습윤제, 현탁화제, 감미제, 착향제, 방향제(perfuming), 유화제, 및 분산제(dispensing agents)를 포함한다. 미생물의 활동 억제는, 예를 들면, 파라벤, 클로로부타놀, 페놀, 소르빅산 등과 같은 다양한 항균 및 항진균제에 의해 보장될 수 있다. 예를 들어, 당, 염화나트륨과 같은 등장화제를 포함하는 것이 또한 바람직하다. 주사용 제형의 장기 흡수는 흡수지연제, 예를 들어, 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴에 사용에 의해 달성될 수 있다.

[0547] 필요한 경우, 본 발명의 약학적 조성물은 또한 소량의 구연산, 소르비탄 모노라우레이트, 트리에탄올아민 올레이트, 부틸레이티드 하이드록시톨루엔 등과 같은 습윤제, 유화제, pH 완충제, 항산화제 등을 포함한다.

[0548] 제형의 선택은 약물 투여 방식(예컨대, 경구 투여의 경우, 정제, 환제 또는 캡슐제 형태의 제형이 바람직하다) 및 약물의 생체이용률(bioavailability)과 같은 다양한 요소에 의존한다. 최근들어, 표면적을 증가시킴으로써, 즉, 입자 크기를 감소시킴으로써 생체이용률이 증가될 수 있다는 원리에 근거하여, 낮은 생체이용률을 보이는 약물을 위한 약학적 제형이 특별히 개발되었다. 예를 들어, 미국 특허 제4,107,288는 10 내지 1,000 nm 크기의 입자를 가지며, 유효 물질이 거대분자들의 가교결합된 매트릭스에 의해 지지되는 약학적 제형을 기재하고 있다. 미국 특허 제5,145,684는 현저하게 높은 생체이용률을 보이는 약학적 제형을 제공하기 위하여 표면 개질제의 존재 하에서 약물이 나노입자들(400 nm의 평균 입자 크기)로 분쇄된 다음, 액체 배지에 분산된 약학적 제형의 제품을 기재하고 있다.

[0549] 비경구 주사에 적합한 조성물은 생리학적으로 허용될 수 있는 무균 의 수성 또는 비수성 용액, 분산제, 현탁제 또는 에멀젼제 및 무균 주사용 용액 또는 분산제로 타서 사용하는 무균 분말을 포함한다. 적합한 수성 및 비수성 담체, 희석제, 용제 또는 매개체(vehicle)의 예는 물, 에탄올, 폴리올(프로필렌글리콜, 폴리에틸렌글리콜, 글리세롤 등), 적절한 이들의 혼합물, 식물 오일(올리브 오일과 같은) 및 에틸올레이트와 같은 주사용 유기 에스테르를 포함한다. 적절한 유동성은 예를 들어, 레시틴과 같은 코팅을 이용하거나, 분산제의 경우에는 필요한 입자 크기를 유지하거나, 계면활성제를 이용함으로써, 유지될 수 있다.

[0550] 구체적인 투여 경로 중 하나는 치료할 질병 상태의 중증도에 따라 조절될 수 있는 편리한 하루 용량 섭생을 사용하는 경구 투여이다.

[0551] 경구 투여용 고상 용량 형태는 캡슐제, 정제, 환제, 산제 및 과립제를 포함한다. 이러한 고상 용량 형태에서는, 활성 화합물을 구연산 나트륨 또는 인산 이칼슘과 같은 적어도 하나의 통상적인 불활성 첨가제 (또는 담체) 또는 (a) 충전제 또는 증량제, 예컨대, 전분, 락토오스, 수크로스, 글루코스, 만니톨 및 규산, (b) 결합제, 예컨대, 셀룰로오스 유도체, 전분, 알기네이트, 젤라틴, 폴리비닐피롤리돈, 수크로스 및 아카시아 검, (c) 습윤제, 예컨대, 글리세롤, (d) 붕해제, 예컨대, 아가-아가, 탄산 칼슘, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 크로스카멜로오스 나트륨, 규산염 착물 및 탄산 나트륨, (e) 용해 억제제, 예컨대, 파라핀, (f) 흡수 가속화제, 예컨대, 4급 암모늄 화합물, (g) 습윤화제, 예컨대, 세틸 알콜 및 글리세롤 모노스테아레이트, 스테아린산 마그네슘 등 (h) 흡착제, 예컨대, 카올린 및 벤토나이트, 및 (i) 윤활제, 예컨대, 탈크, 스테아린산 칼슘, 스테아린산 마그네슘, 고상 폴리에틸렌 글리콜, 라우릴 황산 나트륨 또는 이들의 혼합물과 함께 혼합한다. 캡슐제, 정제 및 환제의 경우, 용량 형태은 또한 완충제를 포함할 수 있다.

[0552] 상술한 고상 용량 형태는 장용 제피 및 당업계에 잘 알려져 있는 것들과 같은 코팅 및 쉘로 제조할 수 있다. 이들은 진정제(pacifyting agents)를 포함할 수 있고, 또한 활성 화합물 또는 화합물들을 장관의 특정 부분에 지연 방식으로 방출하는 조성물일 수도 있다. 사용될 수 있는 매입 조성물(embeded composition)의 예로는 중합물질 및 왁스가 있다. 적합하다면, 활성 화합물은 하나 이상의 상술한 첨가제와 함께 미세-캡슐화된 형태일 수도 있다.

[0553] 경구 투여용 액상 용량 형태는 약학적으로 허용될 수 있는 에멀젼제, 액제, 현탁제, 시럽제 및 엘릭서(elixir)

를 포함한다. 예를 들어, 이러한 용량 형태는 본 발명의 화합물 또는 약학적으로 허용될 수 있는 이들의 염 및 선택적인 약학 보조제를 예를 들어, 물, 식염수, 수성 포도당, 글리세롤, 에탄올 등과 같은 담체; 예를 들어, 에틸 알콜, 이소프로필 알콜, 에틸 카보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알콜, 벤질 벤조에이트, 프로필레글리콜, 1,3-부틸렌글리콜, 디메틸포름아미드 등과 같은 용해제 및 유화제; 오일, 특히, 면실유, 땅콩유, 옥수수 배아유, 올리브유, 피마자유 및 참깨오일, 글리세롤, 테트라히드로퍼퓨릴 알콜, 폴리에틸렌글리콜 및 소르비탄의 지방산 에스테르; 또는 이들의 혼합물 등에 녹이거나 분산시켜서 용액 또는 현탁액을 만들어서 제조한다.

[0554] 현탁액은 활성 화합물 외에 현탁화제, 예컨대, 에톡실레이티드 이소스테아릴 알콜, 폴리옥시에틸렌 소르비톨 및 소르비탄 에스테르, 미결정 셀룰로오스, 알루미늄 메타히드록사이드, 벤토나이트, 아가-아가 및 트래거캔스(tragacanth) 또는 이들의 혼합물 등을 포함할 수 있다.

[0555] 직장 투여용 조성물은, 예를 들어, 본 발명의 화합물을 코코아 버터, 폴리에틸렌글리콜 또는 왁스 좌약과 같은 적합한 비자극성 첨가제 또는 담체와 혼합하여 제조할 수 있는 좌약이며, 이는 상온에서 고체이나 체온에서는 액체이므로 적절한 체강에서 녹아 활성 성분을 방출한다.

[0556] 본 발명의 화합물의 국소 투여용 용량 형태는 연고, 분말, 스프레이, 및 흡입제를 포함한다. 활성 성분은 멸균 조건 하에 생리학적으로 허용될 수 있는 담체 및 약간의 방부제, 완충제 또는 필요한 추진제(propellants)와 함께 혼합된다. 안과 제제, 안연고, 분말 및 용액은 또는 본 발명의 범위 내로서 고려된다.

[0557] 본 발명의 화합물을 에어로졸 형태로 분산시키는데 압축가스가 이용될 수 있다. 이러한 목적에 접합한 불활성 가스로는 질소, 이산화탄소 등이 있다.

[0558] 일반적으로, 의도된 투여 방식에 따라, 약학적으로 허용될 수 있는 조성물은 약 1 중량% 내지 약 99 중량%의 본 발명의 화합물 또는 약학적으로 허용될 수 있는 이들의 염 및 약 99 중량% 내지 약 1 중량%의 적절한 약학적 첨가제를 포함하게 된다. 한 실시예에서, 조성물은 약 5 중량% 내지 75 중량%의 본 발명의 화합물 또는 약학적으로 허용될 수 있는 이들의 염을 함유하며, 나머지는 적절한 약학적 첨가제이다.

[0559] 이러한 용량 형태를 제조하는 실질적인 방법들은 당업자에게 공지되어 있거나, 자명하다; 예를 들어, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed., (Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1990)을 참조한다. 투여될 조성물은 어떠한 경우에도 본 발명의 기재에 따라 질병 상태를 치료하기 위한 치료적 유효량의 본 발명의 화합물 또는 약학적으로 허용될 수 있는 이들의 염을 포함할 것이다.

[0560] 본 발명의 화합물 또는 약학적으로 허용될 수 있는 이들의 염 또는 수화물은 사용되는 특정 화합물의 활성, 대사 안정성 및 화합물의 작용 길이, 연령, 체중, 일반적인 건강 상태, 성별, 식이, 투여 형태 및 시간, 배설 속도, 약제 배합, 특별한 질병 상태의 중증도 및 치료받는 대상을 포함하는 다양한 요인들에 의존하여 변하는 치료적 유효량으로 투여된다.

[0561] 본 발명의 화합물은 하루에 약 0.1 내지 약 1,000 mg 범위의 용량 수준으로 환자에게 투여될 수 있다. 약 70 kg의 체중을 갖는 정상 성인의 경우, 하루에 체중 1 kg 당 약 0.01 내지 100 mg의 범위의 용량이 예이다. 그러나 사용되는 구체적인 용량은 변할 수 있다. 예를 들어 용량은 환자의 요구, 치료할 상태의 중증도 및 사용된 화합물의 약리학적 활성을 포함하는 다수의 인자들에 의존될 수 있다. 특별한 환자를 위해 최적의 용량을 결정하는 것은 당업자에게 널리 알려져 있다.

[0562] 고정된 복용량으로 제제화된다면, 이러한 배합 제품은 상술한 용량 범위 내의 본 발명의 화합물 및 허용된 용량 범위 내의 다른 약학적인 활성제(들)을 채용한다. 복합 제제가 적합하지 않은 경우에는 대안으로 본 발명의 화합물을 약학적으로 허용될 수 있는 공지된 제제(들)와 함께 연속적으로 사용할 수 있다.

[0563] 화학식 I의 화합물을 포함하는 대표적인 약학적 제형은 이하의 약학적 조성물 실시예에서 기재된다.

[0564] **효능(Utility)**

[0565] 생물학적 실시예 1에 기재된 검정(assay)을 이용하여 본 발명의 어떠한 화합물을 시험하였고, MEK 저해제인 것으로 확인되었다. 화학식 I의 이러한 화합물은 질병, 특히 MEK 활성이 질병의 병리학 및/또는 징후학의 원인이 되는 암 치료에 유용하다. 예를 들어, MEK 활성이 암의 병리학 및/또는 징후학의 원인이 되는 암은 악성 흑색종(malignant melanomas), 직장암(colorectal cancer), 췌장암(pancreatic cancer), 폐암(lung cancer), 유두성

및 악성 갑상선 암(papillary and anaplastic thyroid cancer), 자궁 내막성 나소암(endometriod ovarian cancer) 등을 포함한다.

[0566] MEK 활성 및 화합물에 의한 MEK 활성 억제를 측정하는데 적합한 시험관내(in vitro) 검정은 공지되어 있다. 예를 들어, 시험관내에서 MEK1 및 MEK2를 측정하는 위한 국제공개특허 WO2006/061712를 참조한다. MEK 활성을 측정하기 위한 시험관내 검정에 대한 보다 상세한 설명은 하기 생물학적 실시예 1을 참조한다. 본원에서 공개된 예는 물론 당업계에 공지된 예를 따라서, 당업자는 본 발명의 화합물의 억제 활성을 확인할 수 있다.

[0567] 암 치료의 시험관내  효험을 측정하기 위한 검정은 공지되어 있다. 예를 들어, 본원에 참조로 포함된 결장암의 세포-기반 검정에 관한 국제공개특허 WO 2006/061712를 참조한다. 또한 세포-기반 종양 모델은 하기 생물학적 실시예 2 및 3에 기재되어 있다.

[0568] 암에 관한 적합한 생체 내 모델은 당업자에게 공지되어 있다(국제공개특허 WO2006/061712를 포함). 직장암(colorectal cancer), 흑색종(melanoma), 가슴 선암(breast adenocarcinoma) 및 폐 악성 암(lung anaplastic carcinoma)에 관한 생체내 모델에 대한 보다 상세한 설명은 하기 생물학적 실시예 4를 참조한다.

[0569] **일반적인 합성**

[0570] 본 발명의 화합물은 하기에 기재된 합성 절차에 의해 제조될 수 있다. 이들 화합물을 제조하는데 사용되는 출발 물질 및 시약은 알드리치 케미칼 캄파니(Aldrich Chemical Co., 위스콘신주 밀워키) 또는 바켐(Bachem, 캘리포니아주 토랜스)같은 상업적인 공급자에게 구입하거나, Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1-17 (John Wiley and Sons, 1991); Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1-5 and Supplementals (Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions, Volumes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991), March's Advanced Organic Chemistry (John Wiley and Sons, 4판) 및 Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989)와 같은 문헌에 개시된 절차를 따라 당업자에게 공지된 방법에 의해 제조된다. 이들 기법은 본 발명의 화합물이 합성될 수 있는 일부 방법의 단지 예시일 뿐이고, 이들 기법에 대한 다양한 변경이 만들어질 수 있으며, 이 공지를 참조하는 당업자에게 암시될 것이다. 반응의 출발 물질 및 중간체는 경우에 따라 여과, 증류, 결정화, 크로마토그래피 등을 포함하며 이에 한정되지는 않는 통상적인 기술을 이용하여 유리 및 정제될 수 있다. 이런 물질은 물리적 상수 및 분광학 자료를 포함하는 통상적인 수단을 이용하여 특성을 나타낼 수 있다.

[0571] 달리 특정되지 않는다면, 본 명세서에 기재된 반응은 약 -78 ℃ 내지 약 150 ℃, 보다 바람직하게는 약 0 ℃ 내지 약 125 ℃ 및 가장 바람직하게는 약 실온(또는 주위 온도)(예: 약 20℃)에서 대기압 하에 수행된다. 달리 기술되지 않는다면(수소화와 같은 경우처럼), 모든 반응은 질소 분위기 하에서 수행된다.

[0572] 전구약물은 당업자에게 공지된 기술에 의해 제조될 수 있다. 이들 기술은 일반적으로 주어진 화합물에서 적절한 작용기를 변형시킨다. 변형된 이들 작용기는 일반적인 조작에 의해 또는 생체 내에서 원래 작용기를 재생시킨다. 본 발명의 화합물의 아미드 및 에스테르는 통상적인 방법에 따라 제조될 수 있다. 전구약물에 관한 충분한 논의는 T. Higuchi and V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, and in Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987에 나와 있으며, 이 둘은 본원에 참조로 포함된다.

[0573] 본 발명의 화합물 또는 약학적으로 허용될 수 있는 이들의 염은 이들의 구조 속에 비대칭 탄소 원자 또는 4급화된 질소 원자를 가질 수 있다. 본 명세서에 기재된 합성법을 통해 제조될 수 있는 화학식 I의 화합물은 단일 입체이성질체, 라세메이트, 및 거울상이성질체와 부분입체이성질체의 혼합물로 존재할 수 있다. 화합물은 또한 기하이성질체로 존재할 수 있다. 모든 단일 입체이성질체, 라세메이트 및 이들의 혼합물, 및 기하 이성질체는 본 발명의 범위에 포함된다. 본 발명의 화합물은 호변체(tautomer)로 존재할 수 있다. 예를 들어, 케톤 또는 알데히드가 존재하는 경우, 분자는 엔올 형태로 존재할 수 있고; 아미드가 존재하는 경우, 분자는 이미드산으로 존재할 수 있고; 에나민이 존재하는 경우, 분자는 이민으로 존재할 수 있다. 이러한 모든 호변체는 본 발명의 범위에 포함된다.

[0574] 본 발명은 또한 N-옥사이드 유도체 및 화학식 I의 화합물의 보호된 유도체를 포함한다. 예를 들어, 화학식 I의 화합물이 산화하기 쉬운 질소 원자를 포함하는 경우, 질소 원자는 공지된 방법에 의해 N-옥사이드로 바뀔 수 있다. 화학식 I의 화합물이 히드록시, 카르복시, 티올 또는 질소 원자를 함유하는 임의의 기와 같은 기를 함유하는 경우, 이들 기는 적합한 보호기로 보호될 수 있다. 적합한 보호기의 포괄적 목록은 그 내용이 본원에 참조로

포함된 T.W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Inc. 1999에서 확인할 수 있다. 화학식 I의 화합물의 보호된 유도체는 당업계에 공지된 방법으로 제조할 수 있다.

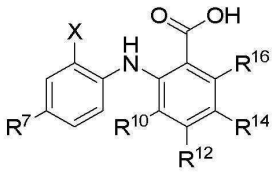
[0575] 기하이성질체의 라세믹 혼합물 또는 비라세믹 혼합물로부터 단일 입체이성질체를 제조 및/또는 분리 및 유리하는 방법은 당업계에 공지되어 있다. 예를 들어, 광학 활성을 나타내는 (R)- 및 (S)-이성질체는 키랄성 신톤(chiral synthon) 또는 키랄성 시약을 이용하여 제조하거나 통상적인 기술을 이용하여 분해될 수 있다.

[0576] 거울상이성질체(R- 및 S-이성질체)는, 당업자에게 공지된 방법, 예를 들어, 결정화에 의해 분리될 수 있는 부분입체이성질체 염 또는 착물의 형성; 예를 들면, 결정화, 특정 거울상이성질체와 거울상이성질체-특이적 시약과의 선택적 반응(예: 효소 산화 또는 환원) 후에, 개질된 거울상이성질체와 개질되지 않은 거울상이성질체의 분리에 의해 분리될 수 있는 부분입체이성체 유도체의 형성; 또는 키랄 환경에서, 예를 들면, 키랄 리간드가 결합된 실리카 또는 키랄 용매의 존재 하의 실리카와 같은 키랄 지지체 상에서 기체-액체 또는 액체 크로마토그래피에 의해 분해될 수 있다. 목적하는 거울상이성질체가 상술한 분리 공정 중 하나에 의해 또 다른 화학적 실체로 전환되는 경우, 목적하는 거울상이성질체 형태를 유리시키기 위한 추가 단계가 필요하다는 것이 이해될 것이다. 아니면, 특정 거울상이성질체는 광학 활성 시약, 기질, 촉매 또는 용매를 사용하는 비대칭 합성법에 의해 합성되거나, 비대칭 변환에 의해 거울상이성질체를 다른 거울상이성질체로 전환시켜 합성할 수 있다. 특정한 거울상이성질체가 풍부한 거울상이성질체들의 혼합물을 위하여, 주성분인 거울상이성질체는 재결정화에 의해 더 농축(수율에서 동반되는 손실과 함께)될 수 있다.

[0577] 또한, 본 발명의 화합물은 비용매화된 형태뿐만 아니라, 물, 에탄올 등과 같이 약학적으로 허용될 수 있는 용매와 함께 용매화된 형태로 존재할 수 있다. 일반적으로 용매화된 형태는 본 발명의 목적을 위해 비용매화된 형태와 동등한 것으로 여겨진다.

[0578] 본 발명의 화합물을 제조하기 위한 화학은 당업자에게 공지되어 있다.

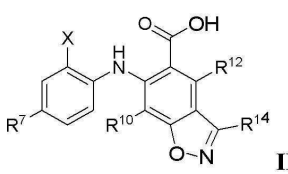
[0579] 화학식 II의 중간체:



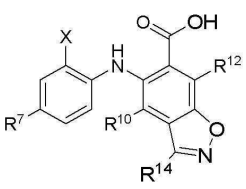
[0580] **II**

[0581] 여기서, $R^7$, X, $R^{10}$, $R^{12}$, $R^{14}$, 및 $R^{16}$은 그룹 A에 관한 발명의 요약에 정의된 바와 같으며, 화학식 II의 중간체는 당업자에게 공지된 절차를 이용하여 제조할 수 있다. 특히, 예를 들어 본원에 참조로 포함된 미국특허 US7,019,033, 국제공개특허 WO2002006213, 국제공개특허 WO2003062191, 국제공개특허 WO2003062189, 국제공개특허 WO2002018319, 국제공개특허 WO2001005392, 국제공개특허 WO2000064856, 국제공개특허 WO2001005392, 국제공개특허 WO9901421, 국제공개특허 WO2004056789, Davis, E. M. 외. Org. Process Res. & Dev. 2005, 9, 843-6, and Shapiro, N. 외. Synthetic Commun. 2005, 35, 2265-9를 참조한다. 하기 중간체들은 상술한 문헌에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여 제조하였다: 3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]벤조산; 2-[(2-클로로-4-아이오도페닐)아미노]-3,4-디플루오로벤조산; 4-플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]벤조산; 4,5-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]벤조산; 및 2-[(4-브로모-2-플루오로페닐)아미노]-3,4-디플루오로벤조산.

[0582] 화학식 III(a) 또는 III(b)의 중간체:



**III(a);**



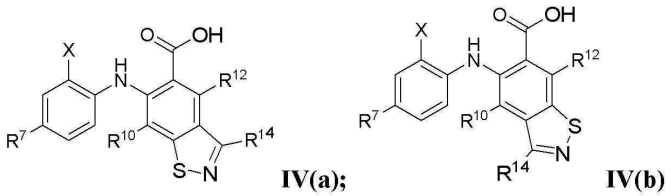
**III(b)**

[0583]

[0584] 여기서, $R^7$, X, $R^{10}$, $R^{12}$ 및 $R^{14}$는 그룹 B에 관한 발명의 요약에 정의된 바와 같으며, 화학식 III(a) 또는

III(b)의 중간체는 당업자에게 공지된 절차를 이용하여 제조할 수 있다. 특히, 화학식 III(a)의 경우, $R^{14}$ 는 아미노 또는 알킬(특히 메틸)이고; $R^{10}$은 할로(특히 플루오로)이고; $R^{7}$ 은 수소 또는 할로(특히 브로모 또는 클로로)이고; X는 할로(특히 클로로)이고; $R^{12}$ 는 수소이다. 예를 들어, 본원에 참조로 포함된, 국제공개특허 WO2006030610, 미국공개특허 US2005049419, 및 미국공개특허 US2005/0054701를 참조한다. 6-[(4-브로모-2-클로로페닐)아미노]-7-플루오로-3-메틸-1,2-벤즈이속사졸-5-카르복시산은 국제공개특허 WO2006030610, 미국공개특허 US2005049419, 및 미국공개특허US2005/0054701에 개시된 방법과 유사한 방법을 이용하여 제조하였다.

[0585] 화학식 IV(a) 또는 IV(b)의 중간체:

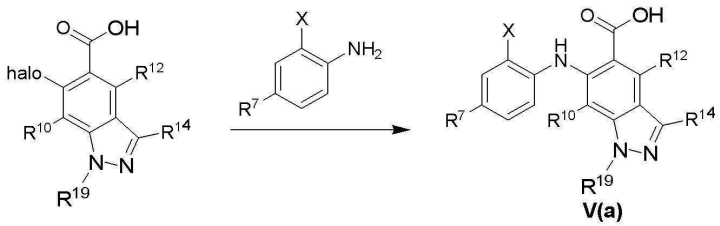


IV(a); IV(b)

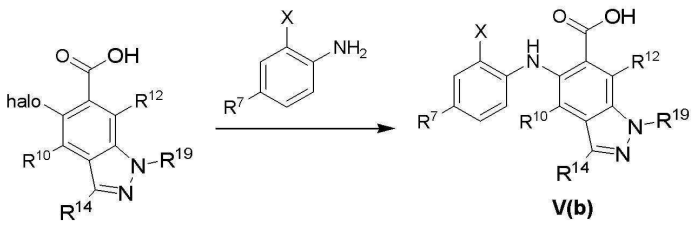
[0586]

[0587] 여기서, $R^{7}$, X, $R^{10}$, $R^{12}$ 및 $R^{14}$는 그룹 B에 관한 발명의 요약에 정의된 바와 같으며, 화학식 IV(a) 또는 IV(b)의 중간체는 당업자에게 공지된 절차를 이용하여 제조할 수 있다.

[0588] 화학식 V(a) 또는 V(b)의 중간체:



V(a)

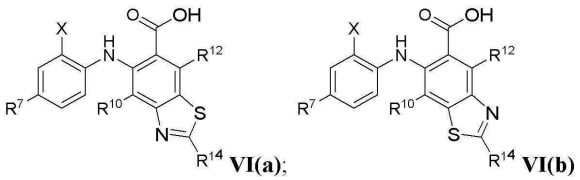


V(b)

[0589]

[0590] 여기서, $R^{7}$, X, $R^{10}$, $R^{12}$, $R^{14}$ 및 $R^{19}$는 그룹 B에 관한 발명의 요약에 정의된 바와 같으며, 화학식 V(a) 또는 V(b)의 중간체는 당업자에게 공지된 절차를 이용하여 제조할 수 있다. 특히, V(a)의 할로 전구체는 예를 들어, 본원에 참조로 포함된 국제공개특허 WO 제2003101968호 및 국제공개특허 WO 제2002083648호를 이용하여 제조할 수 있다. 특히, V(b)의 할로 전구체는 예를 들어, 본원에 참조로 포함된 미국공개특허 US2004192653, US2004180896, US2004176325를 이용하여 제조할 수 있다. 이후에 상기 할로 전구체들은 적절한 아닐린과 반응하여 화학식 V(a) 및 V(b)의 중간체를 생성한다.

[0591] 화학식 VI(a) 또는 VI(b)의 중간체:



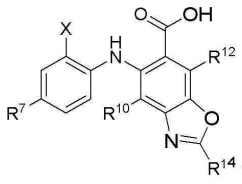
VI(a); VI(b)

[0592]

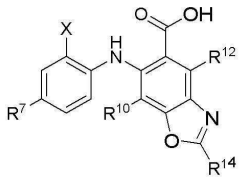
[0593] 여기서, $R^{7}$, X, $R^{10}$, $R^{12}$ 및 $R^{14}$는 그룹 B에 관한 발명의 요약에 정의된 바와 같으며, 화학식 VI(a) 또는 VI(b)의 중간체는 당업자에게 공지된 절차를 이용하여 제조할 수 있다. 특히, VI(b)의 경우, 예를 들어 본원에 참조로

포함된 국제공개특허 WO 제2000042022호 및 WO 제2001005390호를 참조한다.

[0594] 화학식 VII(a) 또는 VII(b)의 중간체:



VII(a);

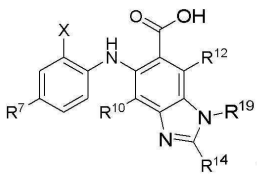


VII(b)

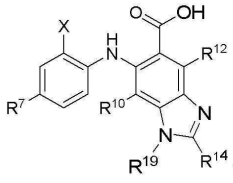
[0595]

[0596] 여기서, $R^7$, X, $R^{10}$, $R^{12}$ 및 $R^{14}$는 그룹 B에 관한 발명의 요약에 정의된 바와 같으며, 화학식 VII(a) 또는 VII(b)의 중간체는 당업자에게 공지된 절차를 이용하여 제조할 수 있다. 중간체 VII(b)의 경우, 예를 들어 본원에 참조로 포함된 국제공개특허WO 제2001005390호 및 WO 제2000042022호를 참조한다.

[0597] 화학식 VIII(a) 또는 VIII(b)의 중간체:



VIII(a);

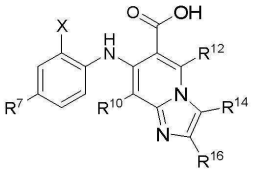


VIII(b)

[0598]

[0599] 여기서, $R^7$, X, $R^{10}$, $R^{12}$, $R^{14}$ 및 $R^{19}$는 그룹 B에 관한 발명의 요약에 정의된 바와 같으며, 화학식 VIII(a) 또는 VIII(b)의 중간체는 당업자에게 공지된 절차를 이용하여 제조할 수 있다. 특히 화학식 VIII(b)의 경우, $R^{10}$은 할로(특히 플루오로)이고, $R^{12}$는 수소이고, $R^{14}$는 수소이고, $R^{19}$는 수소 또는 알킬(특히 메틸) 또는 알케닐(특히 알릴)이다. 본원에 참조로 포함된 국제공개특허 WO05/023251, WO2005009975, 및 WO2001005390를 참조한다. 특히 VIII(a)의 경우, X는 할로(특히 클로로 또는 플루오로) 또는 알킬(특히 메틸)이고, $R^7$는 할로(특히 아이오도, 브로모, 또는 클로로) 또는 할로알콕시(특히 트리플루오로메톡시)이고, $R^{10}$는 할로(특히 플루오로 또는 클로로)이고, $R^{14}$는 수소 또는 알킬(특히 메틸)이고, $R^{19}$는 수소 또는 알킬(특히 메틸)이다. 본원에 참조로 포함된 미국공개특허 US 제2004/0116710호, 국제공개특허 WO 제03/077914호, 국제공개특허 WO 제03/077855호, 국제공개특허 WO 제00/42022호, 국제공개특허 WO 제2005009975호, 및 국제공개특허 WO 제2001005390호를 참조한다. 하기 중간체들은 미국공개특허 US 제2004/0116710호, 국제공개특허 WO 제03/077914호, 국제공개특허 WO 제03/077855호, 국제공개특허 WO 제00/42022호, 국제공개특허 WO 제2005009975호, 및 국제공개특허 WO 제2001005390호에 기재된 절차와 유사한 절차를 이용하여 제조하였다: 5-[(4-브로모-2-클로로페닐)아미노]-4-플루오로-1-메틸-1*H*-벤즈이미다졸-6-카르복시산 및 4-플루오로-5-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]-1-메틸-1*H*-벤즈이미다졸-6-카르복시산.

[0600] 화학식 IX의 중간체:



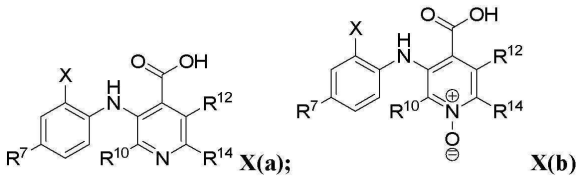
IX

[0601]

[0602] 여기서, $R^7$, X, $R^{10}$, $R^{12}$, $R^{14}$ 및 $R^{16}$은 그룹 B에 관한 발명의 요약에 정의된 바와 같으며, 화학식 IX의 중간체는 당업자에게 공지된 절차를 이용하여 제조할 수 있다. 특히, 여기서 $R^{10}$는 수소 또는 할로(특히 클로로 또는 플루오로)이고; $R^{12}$는 수소이고; $R^{14}$는 수소, 아미노, 알킬아미노 또는 디알킬아미노이고; $R^{16}$은 수소이고; X는 할로(특히 클로로)이고; $R^7$은 할로(특히 브로모)이다. 예를 들어, 본원에 참조로 포함된 국제공개특허 WO

05/023759, 미국공개특허 US 2005/0054701, 미국공개특허 US 2006030610, 미국공개특허 US 2005049419 및 미국공개특허 US 2005049276를 참조한다. 하기 중간체들은 국제공개특허 WO 05/023759 뿐만 아니라 미국공개특허 US 2006030610 및 미국공개특허 US 2005/0054701에 기재된 절차와 유사한 절차를 이용하여 제조하였다: 7-[(4-브로모-2-클로로페닐)아미노]-8-클로로이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복시산 및 8-클로로-7-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복시산. 하기 중간체들은 상기에서 주어진 참조 문헌들에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여 제조할 수 있다: 8-플루오로-7-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]이미다조[1,2-*a*]피리딘-6-카르복시산 및 7-[(4-브로모-2-플루오로페닐)아미노]-8-플루오로이미다조[1,2-*a*]피리딘-6-카르복시산.

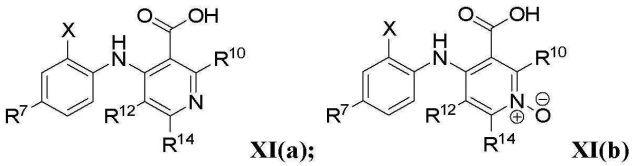
[0603] 화학식 X(a) 및 X(b)의 중간체:

[0604] 

X(a); X(b)

[0605] 여기서, $R^7$, X, $R^{10}$, $R^{12}$ 및 $R^{14}$는 그룹 B에 관한 발명의 요약에 정의된 바와 같으며, 화학식 X(a) 및 X(b)의 중간체는 당업자에게 공지된 절차를 이용하여 제조할 수 있다. 특히, 여기서 $R^{10}$는 수소, 할로(특히 클로로) 또는 알킬(특히 메틸)이고, $R^{12}$는 수소이고, $R^{14}$는 수소, 할로(특히 브로모)이다. 예를 들어, 본원에 참조로 포함된 국제공개특허 WO06/045514를 참조한다. 이후에 화학식 X(b)의 중간체를 제조하기 위하여, X(a)의 피리딘 링에 있는 질소는 MCPAB 또는 $H_2O_2$와 같은 약물로 산화될 수 있다. 하기 X(a) 및 X(b) 중간체들은 국제공개특허 WO06/045514에 개시된 방법과 유사한 방법을 이용하여 제조하였다: 3-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]피리딘-4-카르복시산 및 3-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]피리딘-4-카르복시산 1-옥사이드. 하기 X(a) 중간체들은 국제공개특허 WO 06/045514에 개시된 방법과 유사한 방법을 이용하여 제조할 수 있다: 2-플루오로-3-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]피리딘-4-카르복시산 및 3-[(4-브로모-2-플루오로페닐)아미노]피리딘-4-카르복시산.

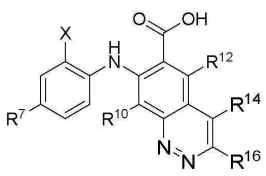
[0606] 화학식 XI(a)의 중간체:

[0607] 

XI(a); XI(b)

[0608] 여기서, $R^7$, X, $R^{10}$, $R^{12}$ 및 $R^{14}$는 그룹 B에 관한 발명의 요약에 정의된 바와 같으며, 화학식 XI(a)의 중간체는 당업자에게 공지된 절차를 이용하여 제조할 수 있다. 특히, 여기서 $R^{10}$은 수소이고, $R^{12}$는 수소 또는 할로(특히 클로로 또는 플루오로)이고, $R^{14}$는 아미노 또는 할로(특히 클로로)이고, X는 할로(특히 클로로)이고, $R^7$은 할로(특히 브로모)이다. 예를 들어, 본원에 참조로 포함된 미국공개특허 US 2005/0054701, 미국공개특허 US 200549419, 및 미국공개특허 US 2006030610를 참조한다. 화학식 XI(b)의 중간체는 MCPAB 또는 $H_2O_2$와 같은 약물로 XI(a)의 피리딘 링에 있는 질소를 산화시킴으로써 제조할 수 있다.

[0609] 화학식 XII의 중간체:

[0610] 

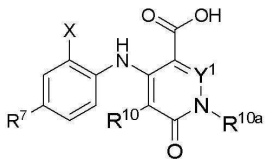
XII

[0611] 여기서, $R^7$, X, $R^{10}$, $R^{12}$, $R^{14}$ 및 $R^{16}$은 그룹 B에 관한 발명의 요약에 정의된 바와 같으며, 화학식 XII의 중간체는 당업자에게 공지된 절차를 이용하여 제조할 수 있다. 특히, 예를 들어 본원에 참조로 포함된 국제공개특허 WO 05/051302를 참조한다. 하기 중간체들은 국제공개특허 WO 05/051302에 개시된 방법과 유사한 방법을 이용하여 제조할 수 있다: 8-플루오로-7-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]-4-메틸시놀린-6-카르복시산

[0612] 7-[(4-브로모-2-클로로페닐)아미노]-8-플루오로-4-메틸시놀린-6-카르복시산

[0613] 7-[(4-브로모-2-플루오로페닐)아미노]-8-플루오로-4-메틸시놀린-6-카르복시산 및 7-[(4-브로모-2-플루오로페닐)아미노]시놀린-6-카르복시산.

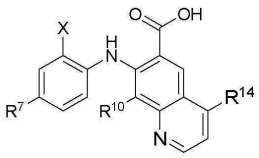
[0614] 화학식 XIII의 중간체:



[0615] **XIII**

[0616] 여기서, $R^7$, X, $R^{10}$, $R^{10a}$ 및 $Y^1$은 그룹 C에 관한 발명의 요약에 정의된 바와 같으며, 화학식 XIII의 중간체는 당업자에게 공지된 절차, 예를 들어 본원에 참조로 포함된 미국공개특허 US 05/0256123, Wallace, E. M. 외. J. Med. Chem. 2006, 49, 441-4, 국제공개특허 WO 2005000818 및 국제공개특허 WO 2005051301 (여기서 $Y^1$은 탄소이다)의 절차를 이용하여 제조할 수 있다. 4-[(4-브로모-2-플루오로페닐)아미노]-5-플루오로-1-메틸-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복시산은 미국공개특허 US 05/0256123 및 국제공개특허 WO 2005051301에 개시된 절차와 유사한 절차를 이용하여 제조하였다. 4-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카르복시산은 미국공개특허 US2005256123에 개시된 절차와 유사한 절차를 이용하여 제조하였다. 하기 중간체들은 상기 참조 문헌들에 개시된 방법을 이용하여 제조할 수 있다: 4-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]-1-메틸-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복시산; 4-[(4-브로모-2-클로로페닐)아미노]-1-메틸-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복시산; 4-[(4-브로모-2-플루오로페닐)아미노]-1-메틸-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘-3-카르복시산; 4-[(4-브로모-2-클로로페닐)아미노]-1-메틸-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카르복시산; 4-[(4-브로모-2-클로로페닐)아미노]-5-플루오로-1-메틸-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카르복시산; 및 4-[(4-브로모-2-플루오로페닐)아미노]-1-메틸-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카르복시산.

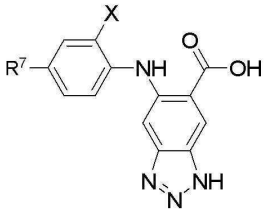
[0617] 화학식 XIV의 중간체:



[0618] **XIV**

[0619] 여기서, $R^7$, X, $R^{10}$ 및 $R^{14}$는 그룹 B에 관한 발명의 요약에 정의된 바와 같으며, 화학식 XIV의 중간체는 당업자에게 공지된 절차를 이용하여 제조할 수 있다. 특히, 예를 들어 본원에 참조로 포함된 국제공개특허 WO 05/051302를 참조한다.

[0620] 화학식 XVI의 중간체



**XVI**

[0621]

[0622] 여기서, X 및 $R^7$은 그룹 B의 화합물에 관한 발명의 요약에 정의된 바와 같으며, 화학식 XVI의 중간체는 당업자에게 공지된 절차를 이용하여 제조할 수 있다. 특히, 하기 중간체들을 제조하는데 사용될 수 있는 절차로서, 예를 들어 국제공개특허 WO 2001005390 및 국제공개특허 WO 2000042022를 참조한다: 5-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]-1*H*-벤조트리아졸-6-카르복시산; 5-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]-1-메틸-1*H*-벤조트리아졸-6-카르복시산; 및 4-플루오로-5-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]-1*H*-벤조트리아졸-6-카르복시산.

[0623] 화학식 XVII의 중간체

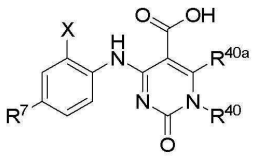


**XVII**

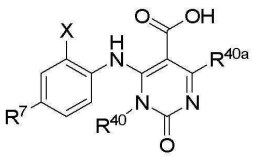
[0624]

[0625] 여기서, X 및 $R^7$은 그룹 B의 화합물에 관한 발명의 요약에 정의된 바와 같으며, 화학식 XVII의 중간체는 당업자에게 공지된 절차를 이용하여 제조할 수 있다. 특히, 실시예 29를 참조한다.

[0626] 화학식 XVIII(a) 또는 XVIII(b)의 중간체



**XVIII(a)**



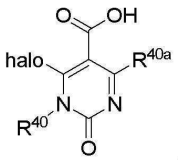
**XVIII(b)**

[0627]

[0628] 여기서, X, $R^7$, $R^{40}$ 및 $R^{40a}$는 그룹 D의 화합물에 관한 발명의 요약에 정의된 바와 같으며, 화학식 XVIII(a) 또는 XVIII(b)의 중간체는 당업자에게 공지된 절차를 이용하여 제조할 수 있다. 특히, XVIII(a) 및 XVIII(b)에 대한 각각의 할로전구체들

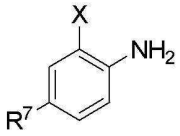


[0629] 및



.

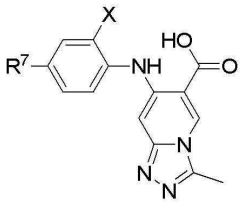
[0630] 은 Machon and Dlugosz Acta Poloniae Pharmaceutica1983,40(1),1-6 and von Angerer, Science of Synthesis 2004, 16, 379-572 (General Review written in English)에 기재된 절차와 유사한 절차를 이용하여 제조할 수 있다. 이후에 상기 할로 전구체들은 당업자에게 공지된 절차 및 본원에 개시된 방법을 이용하여



와 반응된다. 하기 중간체들은 앞서 기재한 바와 같이 제조할 수 있다: 6-[(2-플루오로-4-아이

오도페닐)아미노]-2-옥소-1,2-디하이드로피리미딘-5-카르복시산 및 4-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]-2-옥소-1,2-디하이드로피리미딘-5-카르복시산.

[0631] 화학식 XIX의 중간체

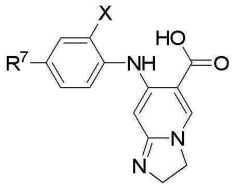


XIX

[0632]

[0633] 여기서, X 및 $R^7$은 그룹 C의 화합물에 관한 발명의 요약에 정의된 바와 같으며, 화학식 XIX의 중간체는 당업자에게 공지된 절차를 이용하여 제조할 수 있다. 특히 미국공개특허 US2005049276를 참조한다.

[0634] 화학식 XX의 중간체



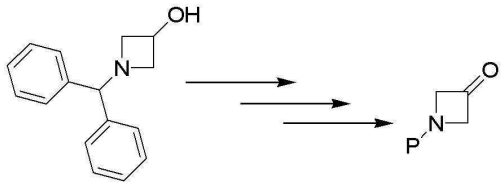
XX

[0635]

[0636] 여기서, X 및 $R^7$은 그룹 C의 화합물에 관한 발명의 요약에 정의된 바와 같으며, 화학식 XX의 중간체는 당업자에게 공지된 절차를 이용하여 제조할 수 있다. 특히 미국공개특허 US 제2005049276호를 참조한다.

[0637] 3번 위치에서 치환된 아제티딘의 합성은 도식 1에 따라서 용이하게 수행될 수 있다.

[0638] 도식 1



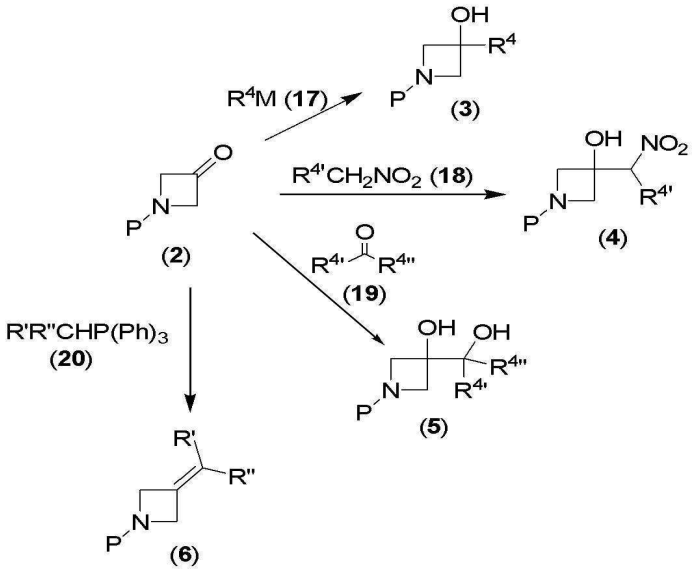
(1) (2)

[0639]

[0640] N-디페닐메틸 보호된 아제티딘-3-올(1)에서 출발하여, 에피클로로히드린과 디페닐메틸아민의 반응(Chatterjee, Shym S.; triggle, D. J. Chemical Communications (London) 1968, 2, 93)에 의해 쉽게 제조되었다. 아제티딘에서 보호기를 Boc에서 CBz로 교체하는 것은 문헌 프로토콜(Greene, T.W., Wuts, P.G. Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley-Interscience)에 따라 수행되며, 그 후에 아제티디논(2)(여기서 P는 CBz이다)으로의 산화는 본 발명의 화합물 제조에 유용한 중간체를 제공한다.

[0641] 예를 들어, 도식 2에 따르면 화학식 2의 케톤 중간체들은 3번 위치에서 폭넓게 관능화(functionalized)될 수 있다.

[0642] 도식 2

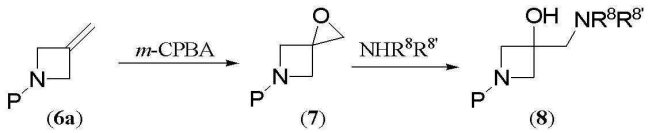



[0643]

[0644] 화학식 (3)의 중간체(여기서 $R^4$는 그룹 A, 그룹 B, 그룹 C 또는 그룹 D의 화합물에 관한 발명의 요약에 정의된 바와 같다)는 중간체 2와 리간드 시약 또는 유기리튬과 같은 화학식 17의 다른 유기금속 종의 반응에 의해 제조될 수 있다. 아니며, (4)(여기서 $R^{4'}$는 그룹 A, 그룹 B, 그룹 C 또는 그룹 D의 화합물에 관한 발명의 요약에서 $R^4$에 대해 기재된 바와 같이 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이다.)를 제공하기 위하여 중간체 2는 헨리 반응(The Henry reaction, recent examples: Luzzio, F. A. Tetrahedron 2001, 57(6), 915-945)에서와 같이 인-시튜로 제조된 화학식 18의 니트로알칸 음이온과 반응할 수 있다. 아니며, (5)(여기서 $R^{4'}$는 그룹 A, 그룹 B, 그룹 C 또는 그룹 D의 화합물에 관한 발명의 요약에서 $R^4$에 대해 기재된 바와 같이 선택적으로 치환된 알킬이고, $R^{4''}$는 수소 또는 $R^{4'}$이다.)를 제공하기 위하여, 중간체 2는 클라이센-타입 응축(Claisen-type condensation)에서 화학식 19의 케톤 또는 알데히드 음이온과 반응할 수 있다. 또한, 본 발명의 화합물을 위한 전구체로서 유용한 화학식 6의 중간체를 제조하기 위하여, 2는 화학식 20의 습윤 시약(여기서, R' 과 R''는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 아릴 또는 헤테로아릴이고, 상기 알킬, 알케닐, 아릴 및 헤테로아릴은 그룹 A, 그룹 B, 그룹 C 또는 그룹 D의 화합물에 관한 발명의 요약에서 $R^4$에 대해 기재된 바와 같이 선택적으로 치환된다)과 반응할 수 있다.

[0645] 도식 3에 따르면, 화학식 (6)의 중간체(여기서, R' 및 R''는 수소이고, P는 CBz 또는 Boc와 같은 질소-보호기이다)는 대응하는 에폭사이드(7)로 더 전환될 수 있고,

[0646] 도식 3

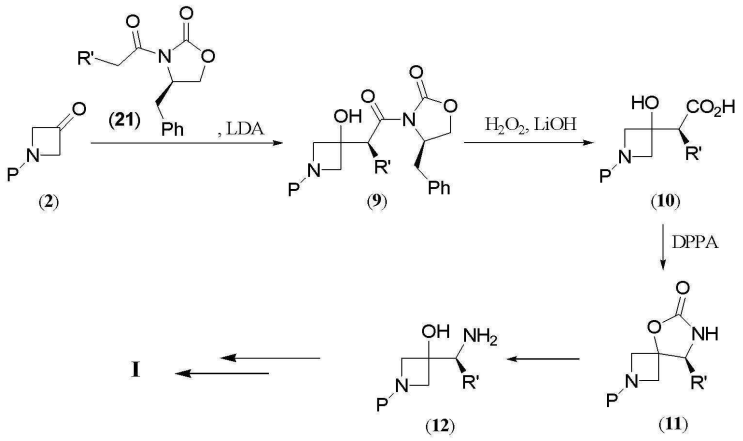



[0647]

[0648] (8)(여기서, $R^8$ 및 $R^{8'}$은 발명의 요약에서 정의된 바와 같다.)과 같은 넓은 범위의 아제티딘-3-올 유도체에 도달하기 위하여, 적절한 질소 염기 또는 다른 친핵체(nucleophile)와의 후속 반응이 수행될 수 있다.

[0649] 경우에 따라서, 아제티딘이 하나 이상의 입체중심(stereocenter)을 포함하는 경우에는 광학적으로 순수한 화합물의 제조가 요구된다. 분할(resolution) 기술과 비대칭 합성 모두를 통해 광학적으로 순수한 화합물을 제조하기 위한 수많은 기술이 당업계에 널리 알려져 있다. 도식 4에 도시된 것과 같이, 화학식 (2)의 아제티딘 전구체가 화학식 21의 중간체(여기서 R'는 수소가 아니다)와 반응하는 경우에는, 비대칭 합성 방법론이 이용될 수 있다.

[0650] 도식 4

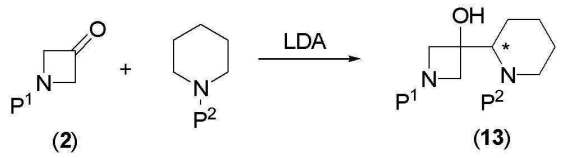



[0651]

[0652] 유용한 접근법 가운데 하나는 에반스 옥사졸리디논 방법론(Diastereoselective aldol condensation using a chiral oxazolidinone auxiliary. Gage, James R.; Evans, David A. Organic Syntheses 1990, 68, 83-91)을 이용한다. LDA와 같은 염기의 존재 하에서 키랄 옥사졸리디논과 아제티디논(2)의 응축은 중간체 옥사졸리디논(9)을 제공하며, 여기서 P는 부분입체선택성(diastereoselectivity)을 갖는 CBz 또는 Boc와 같은 질소-보호기이다. 수성 과산화수소 내 수산화리튬과의 처리는 키랄 옥사졸리디논(11)을 제공하기 위해서 커티우스 자리옮김(Curtius rearrangement)하기 쉬운 카르복시산(10)을 제공하며, 그 후에 유용한 중간체 (12)로 적절하게 전환된다. 화학식 I의 화합물을 제조하기 위하여 추가로 보호기 조작과 유도체화(derivatization)가 적절하게 채용될 수 있다.

[0653] 다른 방도로, 화학식 I의 화합물(여기서 $R^3$은 히드록시이고, $R^4$는 헤테로사이클로알킬(특히, $R^4$는 N-보호된 피페리딘)이다)을 제조하는데 유용한 화학식 (13)의 중간체의 라세믹 혼합물은 도식 5에 따라서 제조할 수 있다.

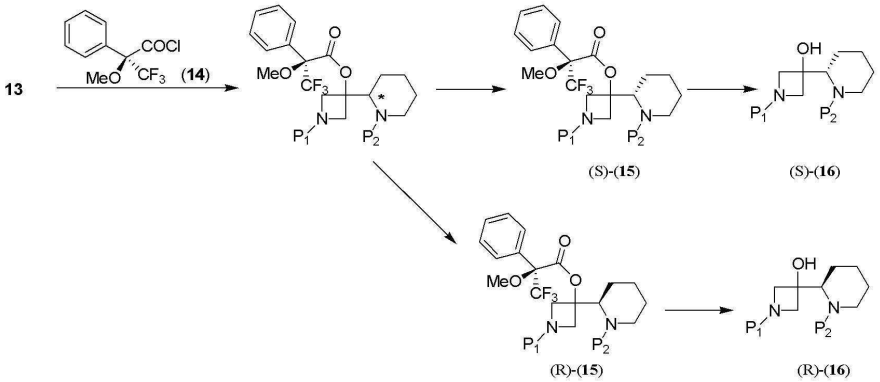
[0654] 도식 5




[0655]

[0656] 상기 반응 도식에서, $P^1$ 및 $P^2$는 직교하는(orthogonal) 질소-보호기이다. 예를 들어, $P^1$은 Boc이고 $P^2$는 CBz이거나, $P^1$은 CBz이고 $P^2$는 Boc이다. 반응은 리타티드 아민을 생성하기 위한 처리 22와 이것을 피터 비크(Beak, Peter; Lee, Won Koo a-Lithioamin synthetic equivalents: syntheses of diastereoisomers from the Boc-piperidines. Journal of Organic Chemistry 1990, 55(9), 2578-80)의 방법에 따른 (2)와 같은 케톤으로 이어서 처리하는 것에 의해 인-시튜로 수행된다. 도식 6에 도시된 것과 같이, 이렇게 제조된 라세메이트(13)는 쉽게 입수할 수 있는 모셔산(Mosher acid)(14)과 같은 키랄산과의 관능화(functionalization)에 의해 용해될 수 있다.

[0657] 도식 6

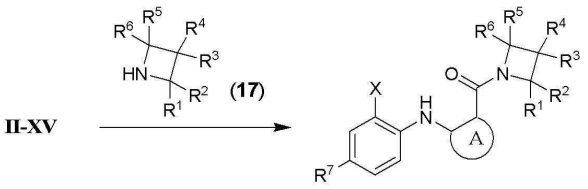


[0658]

[0659] 부분입체이성질성 에스테르 결과물(15)은 크로마토그래픽 수단에 의해 분리된 다음, 거울상이성질체적으로 순수한 중간체 (R)-(16) 및 (S)-(16)로 각각 전환될 수 있다.

[0660] 본 발명의 화합물은 도식 7에 따라 화학식 II, III(a), III(b), IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI(a), VI(b), VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII, XIII, XIV, XVI, XVII, XVIII(a), XVIII(b), XIX, 또는 XX의 중간체와 중간체 17의 반응에 의해 제조될 수 있다.

[0661] 도식 7

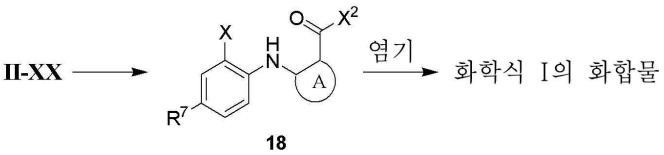


[0662]

[0663] 반응은 DIPEA, N-메틸모르폴린, DMAP 또는 트리에틸아민과 같은 염기 및 선택적으로 PyBOP, HBTU 또는 EDCI와 같은 커플링제의 존재 하에 DMF, THF 또는 DCM와 같은 용매 내에서 수행된다.

[0664] 아니면 화학식 II, III(a), III(b), IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI(a), VI(b), VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b),XI(a), XI(b), XII, XIII, XIV, XVI, XVII, XVIII(a), XVIII(b), XIX, 또는 XX의 중간체는 도식 8에 따라 산 할로겐화물(acid halide)로 전환될 수 있다.

[0665] 도식 8



[0666]

[0667] 여기서 $X^2$는 클로로 또는 플루오로와 같은 할로이고, 다른 모든 작용기는 그룹 A, 그룹 B, 그룹 C 또는 그룹 D의 화합물에 관한 발명의 요약에 정의된 바와 같다. 반응은 DIPEA, 중탄산나트륨과 같은 염기의 존재 하에 디옥산, THF 또는 DCM과 같은 용매 내에서 수행된다. 그 다음에 화학식 I의 화합물을 제조하기 위하여 화학식 18의 산 할로겐화물은 화학식 17의 아제티딘 중간체와 반응할 수 있다.

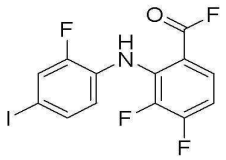
[0668] **합성예**

[0669] 일반적으로, 아래에 열거된 화합물은 LC-MC에 의해 확인되었고, 및/또는 $^1$H-NMR(거의 대체로 400 MHz)에 의해 유리되며, 특성이 파악되었다. 액체 크로마토그래피-질량 스펙트럼(LC-MS) 분석은 휴렛-팩커드 시리즈 1100 MSD, 에질런트 1100 시리즈 LC/MSD (독일 Waldbronn의 Agilent Technologies Deutschland GmbH로부터 입수할 수 있음) 또는 워터스 8-채널 MUX 시스템 (메사츄세츠 밀포드의 Waters Corporation으로부터 입수할 수 있음)

중에서 적어도 하나를 이용하여 수행되었다. 화합물은 그들의 관찰된 질량 [$MH^+$] 또는 [$MNa^+$]이온 (포지티브 모드), 또는 [$MH^-$]이온 (네거티브 모드)에 따라 확인되었다. 화합물에 대한 $^1$H-NMR 데이터는 베리언(varian) AS400 스펙트로미터(400MHz, 독일, Darmstadt, Varian GmbH로부터 입수할 수 있음)로 얻었다. 본 발명의 화합물을 제조하는 데 이용되는 출발 물질 및 중간체는 상업적으로 입수하거나 당업자에 의해 제조될 수 있다.

[0670] **참조예 1**

[0671] 3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노] 벤조일 플루오라이드

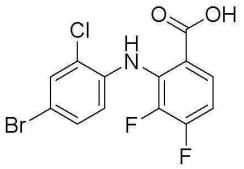


[0672]

[0673] 0 ℃에서 디클로로메탄(70 mL)에 미국특허 US7,019,033에 기재된 절차와 유사한 절차를 이용하여 제조한 3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]벤조산(12 g, 30.5 mmol)를 섞은 혼합물에 피리딘(2.5 mL, 30.8 mmol)를 첨가한 다음, 사아누릭 플루오라이드(2.8 mL, 33.6 mmol)를 적하 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 0℃에서 10 분동안 교반한 다음 실온으로 데우고 2 시간동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, 디클로로메탄(100 mL)으로 추출하였다. 수성층을 디클로로메탄(50 mL)로 한번 추출하였다. 수거된 유기층을 포화 수성 중탄산나트륨 용액, 식염수로 세정하고, 무수황산나트륨 상에서 건조하고, 진공에서 농축하여, 갈색을 띤 고체인 조생성물(crude product)을 얻었다. 조생성물을 플래시 크로마토그래피(플러그, 헥산 내 25% 에틸 아세테이트)로 정제하여 베이지색 고체인 3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노] 벤조일 플루오라이드(11.8 g, 97% 수율)을 수득했다. $^1$H NMR(400 MHz, $CD_3OD$)을 측정한 결과는 8.41 (s, 1H), 7.80-7.81 (m, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.43-7.47 (m, 1H), 6.96-7.03 (m, 1H), 6.85-6.92 (m, 1H) 이었다.

[0674] **참조예 2**

[0675] 2-[(4-브로모-2-클로로페닐)아미노]-3,4-디플루오로벤조산



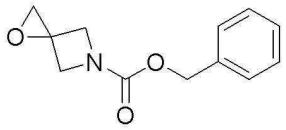
[0676]

[0677] 아세토니트릴(10 mL)에 2,3,4-트리플루오로벤조산(1 g, 5.68 mmol) 및 4-브로모-2-클로로아닐린(1.2 g, 5.68 mmol)을 섞은 용액에 리튬 아미드(0.39 g, 17.04 mmol)를 첨가하고 60 ℃에서 1.5 시간동안 교반하여 반응시켰다. 혼합물을 실온으로 냉각한 다음, 0 ℃로 냉각하고 수성 염산으로 산성화시켰다. 수득한 침전물을 여과하여 모으고, 찬물로 세정하고 진공에서 건조시켜 베이지색 고체인 2-[(4-브로모-2-클로로페닐)아미노]-3,4-디플루오로벤조산(1.92 g, 94% 수율)을 얻었다. $C_{13}H_7BrClF_2NO_2$에 대해 MS (EI)를 측정한 결과는 363 ($MH^+$) 이었다.

[0678] 필요하다면 대체 시약과 함께, 동일 또는 유사한 합성 기술 및 치환을 이용하여, 2-[(4-아이오도-2-플루오로페닐)아미노]-3-플루오로벤조산을 제조하였다. $C_{13}H_8F_2INO_2$에 대해 MS (EI)를 측정한 결과는 376 ($MH^+$) 이었다.

[0679] **참조예 3**

[0680] 페닐메틸 1-옥사-5-아자스피로[2.3]헥산-5-카르복실레이트



[0681]

[0682] 테트라하이드로퓨란(90 mL) 및 물(10 mL)에 아제티딘-3-올 하이드로클로라이드를 섞은 용액에 트리에틸아민(15 mL, 0.106 mol)을 첨가한 다음 실온에서 벤질 클로로포메이트(8.0 mL, 0.056 mol)를 서서히 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16 시간동안 교반한 다음 물 및 에틸 아세테이트로 분별(partitioning)하였다. 유기층을 식염수로 세정하고 무수황산마그네슘 상에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피($SiO_2$, 헥산 내 25-50% 에틸 아세테이트)로 정제하여 투명하고 무색의 오일인 페닐메틸 3-하이드록시아제티딘-1-카르복실레이트(3.56 g, 33% 수율)를 수득하였다. $^1H$ NMR(400 MHz, $CDCl_3$)을 측정한 결과는 7.36-7.31 (m, 5H), 5.09 (s, 2H), 4.64-4.57 (m, 1H), 4.22 (dd, 2H), 3.88 (dd, 2H), 2.61 (d, 1H, J=4.0 Hz) 이었다. $C_{11}H_{13}NO_3$에 대해 MS (EI)를 측정한 결과는 208 ($MH^+$) 이었다.

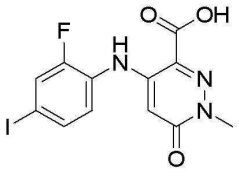
[0683] 디클로로메탄(100 mL)에 페닐메틸 페닐메틸 3-하이드록시아제티딘-1-카르복실레이트(3.5 g, 0.0168 mol)를 섞은 용액에 실온에서 데스-마틴 페리오디난(Dess-Martin periodinane)(10.7 g, 0.0.25 mol)을 첨가하고 5 시간동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 중탄산나트륨 및 1M 티오황산 나트륨(200 mL)의 1:1 비율로 퀀칭(quench)시킨 다음 디클로로메탄으로 분별하였다. 유기층을 무수황산마그네슘 상에서 건조시키고 진공에서 농축하여 추가 정제없이 투명하고 무색의 오일인 페닐메틸 3-옥소아제티딘-1-카르복실레이트(3.43 g, 99% 수율)를 수득하였다. $^1H$ NMR(400 MHz, $CDCl_3$)을 측정한 결과는 7.39-7.31 (m, 5H), 5.17 (s, 2H), 4.77 (s, 4H) 이었다. $C_{11}H_{11}NO_3$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 205 ($M^+$) 이었다.

[0684] 디에틸 에테르(140 mL)에 메틸트리페닐포스포늄 브로마이드(23.0 g, 0.0649 mol) 및 포타슘 tert-부톡사이드(7.3 g, 0.0649 mol)을 섞은 현탁액을 실온에서 20 분동안 교반한 다음, 1 시간동안 35 ℃로 가열하였다. 이 밝은 황색 반응 혼합물에 디에틸 에테르 (50 mL)에 페닐메틸 3-옥소아제티딘-1-카르복실레이트(3.33 g, 0.0162 mol)를 섞은 희석액을 서서히 첨가하였다. 반응 혼합물을 35 ℃에서 12 시간동안 교반한 다음, 셀라이트 베드를 통해 여과하고 에틸 에테르로 세정하였다. 여과액을 물 및 식염수로 세정하고, 무수황산마그네슘 상에서 건조하고 농축하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피($SiO_2$, 헥산 내 5-10% 에틸 아세테이트)로 정제하여 투명하고 무색의 오일인 페닐메틸 3-메틸리덴아제티딘-1-카르복실레이트(2.46 g, 75% 수율)를 수득하였다. $^1H$ NMR(400 MHz, $CDCl_3$)을 측정한 결과는 7.27-7.22 (m, 5H), 5.02 (s, 2H), 4.93-4.90 (m, 2H), 4.48-4.47 (m, 4H) 이었다. $C_{12}H_{13}NO_2$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 203 ($M^+$) 이었다.

[0685] 클로로포름(100 mL)에 페닐메틸 3-메틸리덴아제티딘-1-카르복실레이트(2.46 g, 0.0121 mol)를 섞은 용액에 0 ℃에서 3-클로로퍼옥시벤조산(12.5 g, 0.0726 mol)을 첨가하였다. 반응 혼합물이 12 시간의 기간 동안 상온으로 데워지도록 한 다음, 1 M 티오황산 나트륨/포화 수성 중탄산나트륨 (1:1)로 퀀칭하였다. 층들을 분리하고, 유기층을 무수황산마그네슘 상에서 건조한 다음 농축하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피(헥산 내 5-15% 에틸 아세테이트)로 정제하여 투명하고 무색의 오일인 페닐메틸 1-옥사-5-아자스피로[2.3]헥산-5-카르복실레이트(2.2 g, 83% 수율)을 수득하였다. $^1H$ NMR(400 MHz, $CDCl_3$)을 측정한 결과는 7.37-7.29 (m, 5H), 5.12 (s, 2H), 4.35-4.26 (m, 4H), 2.85 (s, 2H) 이었다. $C_{12}H_{13}NO_3$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 220 ($MH^+$) 이었다.

[0686] **참조예 4**

[0687] 4-(2-플루오로-4-아이오도페닐아미노)-1-메틸-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카르복시산



[0688]

[0689] 미국공개특허 US20052561234에 개시된 절차와 유사한 절차를 이용하여 4-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카르복시산을 제조하였다.

[0690] 테트라하이드로퓨란(13.3 mL)에 4-클로로-1-메틸-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카르복시산(350 mg, 1.855 mmol) 및 2-플루오로-4-아이오도아닐린(1.06 g, 4.453 mmol)을 섞은 용액에 5 분 동안 질소를 살포한 다음, THF(7.4 mL)에 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드, 1.0 M을 섞은 것을 서서히 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4 시간동안 추가로 교반하였다. 혼합물을 1 N 염산으로 퀀칭하고 진공에서 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트 및 1 N 수성 염산으로 분별하였다. 수성층을 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 수거된 유기층을 식염수로 세정하고, 무수황산나트륨 상에서 건조하고, 여과 및 증발시켜 4-(2-플루오로-4-아이오도페닐아미노)-1-메틸-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카르복시산(939 mg, 100% 수율)을 수득하였다. $^1$H NMR($CDCl_3$)을 측정한 결과는 7.27 (dd, 1H), 7.21 (d, 1H), 6.54 (t, 1H), 4.84 (broad s, 2H), 2.09 (s, 1H), 1.26 (t, 3H) 이었고; $C_{12}H_9N_3O_3FI$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 389 ($MH^+$) 이었다.

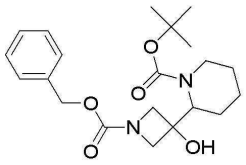
[0691] 디메틸포름아미드(8.0 mL)의 존재 하에서 디클로로메탄(60 mL)에 4-(2-플루오로-4-아이오도페닐아미노)-1-메틸-6-옥소-1,6디하이드로피리다진-3-카르복시산(939 mg, 2.413 mmol)을 섞은 용액을 0 ℃로 냉각하였다. 말로닐 클로라이드(1.26 mL, 14.48 mmol)을 첨가하고 실온에서 1 시간동안 교반하였다. 반응 혼합물을 증발시키고 에틸 에테르와 1M 수성 염화암모늄으로 분별하였다. 수성층을 에틸 아세테이트로 1회 추출하였다. 수거된 유기층을 식염수로 세정하고, 무수황산나트륨 상에서 건조하고, 진공에서 여과 및 농축하여 4-(2-플루오로-4-아이오도페닐아미노)-1-메틸-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카르보닐 클로라이드를 수득하였다. 이 조생성물을 더 여과하지 않고 다음 단계에서 사용하였다. $C_{12}H_8N_3O_2ClFI$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 408 (MH+) 이었다.

[0692] 메탄올(15 mL) 및 벤젠(12 mL)에 4-(2-플루오로-4-아이오도페닐아미노)-1-메틸-6-옥소-1,6디하이드로피리다진-3-카르보닐 클로라이드를 섞은 용액에 트리메틸실릴 디아조메탄(1 mL)을 한 방울씩 첨가하고, 실온에서 15 분동안 교반하였다. 반응 혼합물을 아세트산으로 퀀칭하고 증발시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트 및 식염수로 분별시켰다. 유기층을 분리하고, 무수황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공에서 여과 및 증발시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피 칼럼(7:3 헥산/에틸 아세테이트)으로 정제하여 메틸 4-(2-플루오로-4-아이오도페닐아미노)-1-메틸-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카르복실레이트(84.9 mg, 8.7% 수율)를 수득하였다. $^1$H NMR($CDCl_3$)을 측정한 결과는 7.49-7.56 (m, 3H), 7.21 (t, 1H), 6.13 (t, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.83 (s, 3H) 이었고; $C_{13}H_{11}N_3O_3FI$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 404 ($MH^+$) 이었다.

[0693] 메틸 4-(2-플루오로-4-아이오도페닐아미노)-1-메틸-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카르복실레이트(84.9 mg, 0.211 mmol)를 테트라하이드로퓨란(5 mL), 메탄올(2.5 mL) 및 물(2.5 mL) 속에 녹였다. 수성 2 M 수산화리튬(200 μL)을 실온에서 첨가하였다. 10분 후에 반응 혼합물을 30 분동안 50 ℃로 가열하고, 실온에서 용매가 증발할 때까지 16 시간동안 계속 교반하였다. 2 M 수성 염산으로 잔류물을 pH 2가 되도록 산성화시키고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 분리하고, 무수황산나트륨 상에서 건조하고, 진공에서 여과 및 농축하여 4-(2-플루오로-4-아이오도페닐아미노)-1-메틸-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카르복시산(54.0 mg, 66% 수율)을 수득하였다. $C_{12}H_9N_3O_3FI$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 390 ($MH^+$) 이었다.

[0694] **참조예 5**

[0695] 1,1-디메틸에틸 2-(3-하이드록시-1-{[(페닐메틸)옥시]카르보닐}아제티딘-3-일)피페리딘-1-카르복실레이트

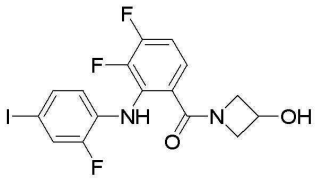


[0696]

[0697] 무수 질소 가스 하에서 무수 디에틸 에테르(9.0 mL)에 1,1-디메틸에틸 피페리딘-1-카르복실레이트(0.50 g, 2.7 mmol)를 섞은 용액에 *N,N,N′,N′*-테트라메틸에탄-1,2-디아민(0.41 mL, 2.7 mmol)을 첨가하고, 용액을 -78℃로 냉각시켰다. 이 용액에 (2-메틸프로필)리튬(2.1 mL, 사이클로헥산 내 1.4 M, 3.0 mmol)을 소량 첨가하였다. 내부 온도를 -60℃이하로 유지하면서, 이 음이온 용액에 무수에테르(2.0 mL) 속에 참조예 3에 기재된 것과 같은 절차를 이용하여 제조한 페닐메틸 3-옥소아제티딘-1-카르복실레이트(1.0 g, 5.4 mmol)를 섞은 것을 첨가하였다. 용액을 실온으로 데워지도록 하고, 밤새도록 교반하였다. 반응을 물로 퀀칭하고, 물 및 디에틸 에테르로 분별하였다. 층을 분리하고 수성층을 디에틸 에테르로 2회 추출하였다. 수거된 유기층을 건조(황산마그네슘)시키고, 진공에서 여과 및 농축하였다. 크로마토그래피(실리카겔, 3:1 헥산/에틸 아세테이트)를 수행하여 0.13 g (13%)의 1,1-디메틸에틸 2-(3-하이드록시-1-{[(페닐메틸)옥시]카르보닐}아제티딘-3-일)피페리딘-1-카르복실레이트를 수득하였다. $^1$H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)을 측정한 결과는 7.31 (m, 5H), 5.08 (s, 2H), 4.05 (d, 1H), 4.00 (d, 1H), 3.84 (d, 2H), 3.80 (broad s, 1H), 3.55 (broad s, 1H), 3.10 (broad s, 1H), 1.92 (m, 1H), 1.45-1.62 (m, 6H), 1.43 (s, 9H) 이었다. $C_{21}H_{30}N_2O_5$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 335 (M-tBu), 315 (M-OtBu) 이었다.

[0698] **실시예 1**

[0699] 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-올



[0700]

[0701] 미국특허 US7,019,033와 유사한 절차를 이용하여 제조된 3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]벤조산(2.1 g, 5.3 mmol)을 DMF(10 mL)에 넣은 다음, PyBOP(2.6 g, 5.3 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 15 분동안 교반되도록 하였다. 그 다음에 아제티딘-3-올 하이드로클로라이드(870 mg, 8.0 mmol) 및 DIPEA(1.85 mL, 11.2 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 추가 시간 교반되도록 하였다. 그 뒤 혼합물을 에틸 아세테이트 및 0.5 M 수성 수산화나트륨 용액으로 분별하였다. 유기층을 물로 3회 세정한 다음 식염수로 세정하고, 무수황산나트륨 상에서 건조시켰다. 여과 및 농축한 다음, 에틸 아세테이트: 헥산 (5:1) 이동상(eluent)을 사용하는 실리카겔 플래시 크로마토그래피를 수행하여 무색 비결정성 고체인 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-올(2.09 g, 87% 수율)을 수득하였다. $^1$H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)을 측정한 결과는 8.47 (s, 1H), 7.39 (dd, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.13-7.09 (m, 1H), 6.84-6.78 (m, 1H), 6.63-6.57 (m, 1H), 4.74-4.67 (m, 1H), 4.43-4.39 (m, 2H), 4.20-3.96 (br d, 2H), 2.50 (d, 1H) 이었다.

[0702] 필요하다면 대체 시약과 함께, 동일 또는 유사한 합성 기술 및 치환을 이용하여, 실시예 1(a)-(e)의 화합물들을 제조하였다.

[0703] **실시예 1(a).** 1-[1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}-카르보닐)아제티딘-3-일]-*N,N*-디메틸피롤리딘-3-아민. 표제 화합물은 3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]벤조산과 *N*-메틸-*N*-(2-(피리딘-2-일)에틸)아제티딘-3-아민의 반응에 의해 제조하였다. 아제티딘 중간체는, 실시예 3에 기재된 것과 같이 제조되는 tert-부틸 3-옥소아제티딘-1-카르복실레이트에서부터 출발하는 Abdel-Magid, et.al., Tetrahedron Letters 1990, 31(39), 5595에 기재된 절차와 유사한 절차를 이용하여 제조하였다. 표제 화합물:

$^1$H NMR(400 MHz, $d_6$-DMSO)을 측정한 결과는 8.56 (s, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 6.67 (m, 1H), 4.16 (m, 1H), 3.97 (m, 2H), 3.77 (m, 1H), 3.26 (br s, 4H), 2.63 (m, 1H), 2.42 (br s, 6H), 1.99 (br s, 1H), 1.74 (br s, 1H) 이었다. $C_{22}H_{24}F_3IN_4O$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 545 ($MH^+$) 이었다.

[0704] **실시예 1(b).** 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-N-메틸-N-(2-피리딘-2-일에틸)아제티딘-3-아민. 표제 화합물은 3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]벤조산과 1-(아제티딘-3-일)-N,N-디메틸피롤리딘-3-아민의 반응에 의해 제조하였다. 아제티딘 중간체는, 실시예 3에 기재된 것과 같이 제조되는 tert-부틸 3-옥소아제티딘-1-카르복실레이트에서부터 출발하는 Abdel-Magid, et.al., Tetrahedron Letters 1990, 31(39), 5595에 기재된 절차와 유사한 절차를 이용하여 제조하였다. 표제 화합물: $^1$H NMR(400 MHz, $CD_3OD$)을 측정한 결과는 8.50 (d, 1H), 7.94 (t, 1H), 7.50-7.30 (m, 5H), 7.07 (q, 1H), 6.66- 6.61 (m, 1H), 4.52-4.48 (m, 2H), 4.31(s, 2H), 4.23-4.18 (m, 1H), 3.48- 3.46 (m, 2H), 3.17-3.13 (m, 2H), 2.88 (s, 3H) 이었고; $C_{24}H_{22}F_3IN_4O$에 대한 MS(EI)를 측정한 결과는 567 ($MH^+$) 이었다.

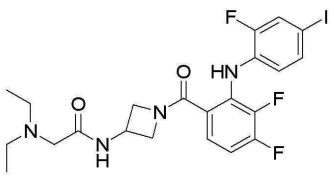
[0705] **실시예 1(c).** 6-(아제티딘-1-일카르보닐)-2,3-디플루오로-N-(2-플루오로-4-아이오도페닐)아닐린: $^1$H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)을 측정한 결과는 8.57 (s, 1H), 7.41-7.38 (dd, 1H), 7.34-7.31 (dt, 1H), 7.13-7.09 (m, 1H), 6.83-6.77 (m, 1H), 6.64-6.58 (m, 1H), 4.27 (b, 2H), 4.18 (b, 2H), 2.38-2.30 (p, 2H) 이었고; $C_{16}H_{12}F_3IN_3O$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 433 ($MH^+$) 이었다.

[0706] **실시예 1(d).**
[1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-일]메탄올: $^1$H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)을 측정한 결과는 8.52 (s, 1H), 7.41-7.38 (dd, 1H), 7.34-7.31 (dt, 1H), 7.15-7.11 (m, 1H), 6.83-6.77 (m, 1H), 6.64-6.58 (m, 1H), 4.29-4.20 (m, 2H), 4.09 (b, 1H), 3.93 (b, 1H), 3.82-3.81 (d, 2H), 2.89-2.75 (m, 1H) 이었고; $C_{17}H_{14}F_3IN_2O_2$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 463 ($MH^+$) 이었다.

[0707] **실시예 1(e).**
1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-카르복시산: $^1$H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)을 측정한 결과는 7.79 (b, 2H), 7.42-7.38 (dd, 1H), 7.34-7.32 (dt, 1H), 7.15-7.11 (m, 1H), 6.89-6.83 (m, 1H), 6.65-6.60 (m, 1H), 4.46-4.29 (m, 4H), 3.55-3.47 (m, 1H) 이었고; $C_{17}H_{12}F_3IN_2O_3$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 477 ($MH^+$) 이었다.

[0708] **실시예 2**

[0709] N-[1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-일]-*N2,N2*-디에틸글리신아미드

[0710] 


[0711] 디메틸포름아미드(3 mL)에 미국특허 US7,019,0333과 유사한 절차를 이용하여 제조한 3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]벤조산(200 mg, 0.51 mmol), PyBOP(256 mg, 0.51 mmol), 상업적으로 입수할 수 있는 tert-부틸 아제티딘-3-일카바메이트(131 mg, 0.77 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(180 μL, 1.02 mmol)를 섞은 용액을 실온에서 15 시간동안 교반하였다. 반응 혼합물을 5% 수성 리튬 클로라이드 및 에틸 아세테이트로 분별하였다. 유기 부분을 20% 수성 시트르산, 포화 수성 중탄산나트륨, 식염수로 세정하고, 황산나트륨 상

에서 건조시키고, 진공에서 여과 및 농축하여 갈색의 잔류물을 수득하였고, 이 잔류물을 헥산 내 30% 에틸 아세테이트로 유출하는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 무색 오일인 1,1-디메틸에틸 [1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-일]카바메이트(225 mg, 80% 수율)를 수득하였다. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO)을 측정한 결과는 8.56 (s, 1H), 7.60-7.55 (m, 2H), 7.38 (d, 1H), 7.30-7.26 (m, 1H), 7.20-7.13 (m, 1H), 6.71-6.66 (m, 1H), 4.37-4.20 (m, 2H), 4.18-4.06 (m, 1H), 3.98-3.93 (m, 1H), 3.82-3.75 (m, 1H), 1.37 (s, 9H) 이었다. $C_{21}H_{21}N_3O_3F_3I$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 548 ($MH^+$) 이었다.

[0712] 1,1-디메틸에틸 [1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-일]카바메이트(113 mg, 0.20 mmol) 및 트리플루오로아세트산(500 μL)의 용액을 디클로로메탄(2 mL)에 첨가하고 실온에서 1 시간동안 교반한 다음, 포화 수성 중탄산나트륨 및 디클로로메탄으로 분별하였다. 유기 부분을 식염수로 세정하고, 무수황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과 및 농축하여 무색의 잔류물을 수득하였고, 이 잔류물을 디클로로메탄 내 10% 메탄올로 유출하는 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 백색 발포상(foam)의 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-아민(85 mg, 95% 수율)을 수득하였다. $^1$H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)을 측정한 결과는 8.53 (s, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.13-7.09 (m, 1H), 6.84-6.77 (m, 1H), 6.63-6.57 (m, 1H), 4.46-4.39 (m, 2H), 3.98-3.75(br m, 4H) 이었고; $C_{16}H_{13}F_3IN_3O$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 448 ($MH^+$) 이었다.

[0713] 디메틸포름아미드(1 mL)에 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-아민(100 mg, 0.22 mmol), PyBOP(131 mg, 0.25 mmol), N,N-디이소프로필에틸아민(80 μL, 0.44 mol) 및 브로모아세트산(35 mg, 0.25 mmol)을 섞은 용액을 실온에서 15 시간동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시키고 잔류하는 결과물을 헥산 내80% 에틸 아세테이트로 유출하는 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 백색 포말상의 2-브로모-N-[1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-일]아세트아미드(102 mg, 82% 수율)를 수득하였다. $C_{18}H_{14}BrF_3IN_3O_2$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 568 이었다.

[0714] 디클로로메탄(2 mL)에 2-브로모-N-[1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-일]아세트아미드(30 mg, 0.05 mmol) 및 N,N-디에틸아민(100 μL, 과량)을 섞은 용액을 실온에서 15 시간동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시키고 예비 역상 HPLC (0.1% TFA와 함께 $CH_3CN/H_2O$)로 정제하였다. 유리된 결과물을 진공에서 농축하여 백색 고체인 N-[1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-일]-N2,N2-디에틸글리신아미드 트리플루오로아세테이트 염(13.0 mg, 38% 수율)을 수득하였다. $^1$H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)을 측정한 결과는 9.36 (br s, 1H), 9.25 (d, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.33-7.27 (m, 1H), 7.22-7.15 (m, 1H), 6.73-6.66 (m, 1H), 4.54-4.40 (m, 2H), 4.25-4.20 (m, 1H), 4.04-3.82 (m, 4H), 3.17-3.12 (m, 4H), 1.18-1.15 (m, 6H) 이었고; $C_{22}H_{24}F_3IN_4O_2$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 561 ($MH^+$) 이었다.

[0715] 대체 시약과 함께, 동일 또는 유사한 합성 기술 및/또는 치환을 이용하여, 실시예 2(a)-(n)의 화합물들을 제조하였다.

[0716] **실시예 2(a).** 1,1-디메틸에틸 [1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-일]카바메이트: $^1$H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)을 측정한 결과는 8.52 (br s, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.33 (dt, 1H), 7.13-7.07 (m, 1H), 6.80 (ddd, 1H), 6.61 (ddd, 1H), 5.01-4.88 (br, 1H), 4.55-4.37 (br, 4H), 4.05 (br d, 1H), 1.43 (s, 9H) 이었고; $C_{21}H_{21}F_3IN_3O_3S$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 548 ($MH^+$) 이었다.

[0717] **실시예 2(b).** 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-아민 트리플루오로아세테이트 염: $^1$H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)을 측정한 결과는 8.53 (s, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.13-7.09 (m, 1H), 6.84-6.77 (m, 1H), 6.63-6.57 (m, 1H), 4.46-4.39 (m, 2H), 3.98-3.75(br m, 4H)이었고; $C_{16}H_{13}F_3IN_3O$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 448 ($MH^+$) 이었다.

[0718] **실시예 2(c).** N-[1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-일]-2-메틸프로판아미드: $^1$H NMR(400 MHz, DMSO)을 측정한 결과는 8.60 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.32-7.28 (m, 1H), 7.18-7.13 (m, 1H), 6.72-6.66 (m,1H), 4.45-4.35 (m, 1H), 4.18-3.77 (m, 4H), 2.36-2.28 (m, 1H), 0.99 (d, 6H) 이었고; $C_{20}H_{19}F_3IN_3O_2$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 518 ($MH^+$) 이었다.

[0719] **실시예 2(d).** N-[1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-일]포름아미드: $^1$H NMR(400 MHz, DMSO)을 측정한 결과는 8.69 (d, 1H),8.58 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.31-7.27 (m, 1H), 7.19-7.13 (m, 1H), 6.70-6.66 (m, 1H), 4.55-4.46 (m, 1H), 4.42-4.36 (m, 1H), 4.20-4.16 (m, 1H), 4.01-3.97 (m, 1H), 3.82-3.79 (m, 1H) 이었고; $C_{17}H_{13}F_3IN_3O_2$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 476 ($MH^+$) 이었다.

[0720] **실시예 2(e).** N-[1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-일]-3,4-디하이드록시아미드: $^1$H NMR(400 MHz, DMSO)을 측정한 결과는 8.60 (s, 1H), 8.47 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.31-7.28 (m, 1H), 7.20-7.14 (m, 1H), 6.72-6.66 (m, 1H), 4.45-4.35 (m, 2H), 4.18-4.14 (m, 1H), 4.00-3.92 (m, 1H), 3.84-3.78 (m, 2H), 3.31-3.18 (m, 2H), 2.38-2.18 (m, 1H), 2.09-2.03 (m, 1H) 이었고; $C_{20}H_{19}F_3IN_3O_4$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 550 ($MH^+$) 이었다.

[0721] **실시예 2(f).** 메틸 [1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-일]카바메이트: $^1$H NMR(400 MHz, DMSO)을 측정한 결과는 8.58 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.35-7.27 (m, 1H), 7.20-7.13 (m, 1H), 6.71-6.66 (m, 1H), 4.38-4.25 (m, 2H), 4.17-4.12 (m, 1H), 4.00-3.97 (m, 1H), 3.83-3.78 (m, 1H), 3.53 (s, 3H) 이었고; $C_{18}H_{15}F_3IN_3O_3$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 506 ($MH^+$) 이었다.

[0722] **실시예 2(g).** N-[1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-일]-2-(4-메틸피페라진-1-일)아세트아미드 트리플루오로아세테이트 염: $^1$H NMR(400 MHz, DMSO)을 측정한 결과는 8.64 (s, 1H), 8.54 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.39 (d, 1H),7.32-7.29 (m, 1H), 7.21-7.15 (m, 1H), 6.72-6.66 (m, 1H), 4.54-4.28 (m, 2H), 4.19-4.15 (m, 1H), 4.06-4.00 (m, 1H), 3.91-3.84 (m, 1H), 3.44-3.24 (m, 2H), 3.16-2.92 (m, 6H), 2.78 (s, 3H), 2.62-2.50 (m, 2H) 이었고; $C_{23}H_{25}F_3IN_5O_2$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 588 ($MH^+$) 이었다.

[0723] **실시예 2(h).** N-[1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-일]-N,N-비스(2-하이드록시에틸)글리신아미드 트리플루오로아세테이트 염: $^1$H NMR(400 MHz, DMSO)을 측정한 결과는 9.19 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.31-7.27 (m, 1H), 7.21-7.15 (m, 1H), 6.73-6.66 (m,1H), 4.51-4.40 (m, 2H), 4.23-4.18 (m, 1H), 4.05-3.98 (m, 3H), 3.86-3.82 (m, 1H), 3.75-3.69 (m, 3H), 3.32 (br s, 4H) 이었고, $C_{22}H_{24}F_3IN_4O_4$은 593 (MH+) 이었다.

[0724] **실시예 2(i).** N-[1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-일]-2-피페리딘-1-일아세트아미드 트리플루오로아세테이트 염: $^1$H NMR(400 MHz, DMSO)을 측정한 결과는 9.20 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.31-7.27 (m, 1H), 7.21-7.15 (m, 1H), 6.73-6.66 (m, 1H), 4.52-4.40 (m, 2H), 4.24-4.18 (m, 1H), 4.05-4.00 (m, 1H), 3.87-3.80 (m, 3H), 3.40-3.32 (m, 2H), 3.00-2.91 (m, 2H), 1.82-1.66 (m, 6H) 이었고; $C_{23}H_{24}F_3IN_4O_2$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 573 (MH+) 이었다.

[0725] **실시예 2(j).** N-[1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-일]-N3-(2-하이드록시에틸)-N3-메틸-베타-알라닌아미드 하이드로클로라이드: $^1$H NMR(400 MHz, DMSO)을 측정한 결과는 9.36 (br s, 1H), 8.86 (d, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.32-7.26 (m, 1H), 7.21-7.14 (m, 1H), 6.72-6.66 (m, 1H), 5.35-5.33 (m, 1H), 4.48-4.37 (m, 2H), 4.20-4.15 (m, 1H), 4.02-3.96 (m, 1H), 3.84-3.79 (m, 1H), 3.74-3.68 (m, 2H), 3.42-3.06 (m, 4H), 2.75 (s, 3H), 2.65-2.60 (m, 2H) 이었고;

$C_{22}H_{24}F_3IN_4O_3$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 577 (MH+) 이었다.

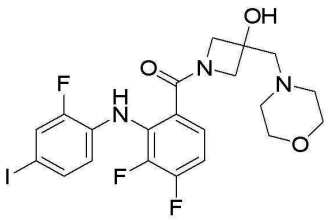
[0726] **실시예 2(k).** N-[1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-일]-N3,N3-비스(2-하이드록시에틸)-베타-알라닌아미드 하이드로클로라이드: $^1$H NMR(400 MHz, DMSO)을 측정한 결과는 9.39 (br s, 1H), 8.91 (d, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.31-7.27 (m, 1H), 7.21-7.14 (m, 1H), 6.72-6.66 (m, 1H), 5.31 (br s, 2H), 4.46-4.36 (m, 2H), 4.20-4.15 (m, 1H), 4.02-3.97 (m, 1H), 3.85-3.72 (m, 5H), 3.30-3.17 (m, 4H), 2.68-2.63 (m, 2H) 이었고; $C_{23}H_{26}F_3IN_4O_4$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 607 ($MH^+$) 이었다.

[0727] **실시예 2(m).** N-[1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-일]-N2-메틸글리신아미드 트리플루오로아세테이트 염: $^1$H NMR(400 MHz, DMSO)을 측정한 결과는 9.09 (d, 1H), 8.69 (br s, 2H), 8.60 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.31-7.27 (m, 1H), 7.22-7.15 (m, 1H), 6.73-6.66 (m, 1H), 4.54-4.41 (m, 2H), 4.25-4.19 (m, 1H), 3.99-3.96 (m, 1H), 3.84-3.78 (m, 1H), 3.72-3.67 (m, 2H), 2.58-2.54 (m, 3H) 이었고; $C_{19}H_{18}F_3IN_4O_2$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 519 ($MH^+$) 이었다.

[0728] **실시예 2(n).** N-[1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-일]글리신아미드 트리플루오로아세테이트 염: $^1$H NMR(400 MHz, DMSO)을 측정한 결과는 8.59 (s, 1H), 8.46 (br s, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.32-7.28 (m, 1H), 7.20-7.13 (m, 1H), 6.72-6.66 (m, 1H), 4.49 (br s, 1H), 4.40-4.35 (m, 1H), 4.18-4.13 (m, 1H), 4.05-4.01 (m, 1H), 3.86-3.81 (m, 1H), 3.07 (s, 2H) 이었고; $C_{18}H_{16}F_3IN_4O_2$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 505 (MH+) 이었다.

[0729] **실시예 3**

[0730] 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-(모르폴린-4일메틸)아제티딘-3-올




[0731]

[0732] 디옥산:물(400 mL, 1:1)에 3-아제티디놀 하이드로클로라이드(10 g, 91 mmol), 디-tert-부틸 디카보네이트(18.8 g, 86.3 mmol) 및 중탄산나트륨(15.3 g, 182 mmol)을 섞은 용액을 실온에서 15 시간동안 교반하였다. 진공에서 유기 부분을 제거하고 수성 부분을 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 수거된 유기 부분을 5% 수성 염산, 물, 식염수로 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공에서 여과 및 정제하여, 추가 정제없이 무색의 오일인 12.8 g, 74 mmol (81%)의 1,1-디메틸에틸 3-하이드록시아제티딘-1-카르복실레이트를 수득하였다. $^1$H NMR(400 MHz, DMSO)을 측정한 결과는 5.62 (d, 1H), 4.40-4.33 (m, 1H), 4.02-3.95 (m, 2H), 3.62-3.54 (m, 2H), 1.37 (s, 9H) 이었다. $C_8H_{15}NO_3$에 대한 GC/MS를 측정한 결과는 173 이었다.

[0733] 디클로로메탄(25 mL)에 옥살릴 클로라이드(545 μL, 6.36 mmol)를 섞은 용액을 -78 ℃로 냉각시켰다. 내부 온도를 -78 ℃로 유지하면서, DMSO(903 mL, 12.7 mmol), 1,1-디메틸에틸 3-하이드록시아제티딘-1-카르복실레이트(1 g, 5.78 mmol, 30 mL의 디클로로메탄 내) 및 트리에틸아민(3.25 mL, 23.1 mmol, 20 mL의 디클로로메탄 내)를 순서대로 적하 첨가하였다. 혼합물이 실온으로 데워지도록 하고, 15 시간동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고 분별하고, 유기 부분을 물로 2번 세정하였다. 수거된 수성 부분을 디클로로메탄으로 한번 추출하였다. 수거된 유기 부분을 식염수로 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조하고, 진공에서 여과 및 농축하여 황색 오일을 수득하여, 이를 헥산 내 30% 에틸 아세테이트로 유출하는 칼럼 크로마토그래피로 정제하였다. 유리된 생성물을 진공에서 농축시켜서 무색의 오일인 893 mg, 5.20 mmol (90%)의 1,1-디메틸에틸 3-옥소아제티딘-1-카르복실레이트를 수득하였고, 이것은 세워두면 응고하였다. $^1$H NMR(400 MHz, DMSO)을 측정한 결과는 4.67 (s, 4H), 1.42

(s, 9H) 이었다. $C_8H_{13}NO_3$에 대한 GC/MS를 측정한 결과는 171 이었다.

[0734] 디에틸 에테르(300 mL)에 포타슘 tert-부톡사이드(15.5 g, 137 mmol) 및 메틸트리페닐포스핀 브로마이드(49 g, 137 mmol)을 섞은 혼합물을 실온에서 1 시간동안 교반한 다음, 1,1-디메틸에틸 3-옥소아제티딘-1카르복실레이트(10 g, 58 mmol, 100 mL 디에틸 에테르 내)를 첨가하였다. 혼합물을 35 ℃에서 2 시간동안 교반한 다음, 실온으로 냉각시켰다. 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 디에틸 에테르로 세정하였다. 여과액을 물로 분별하고, 물, 식염수로 2회 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조하고, 진공에서 여과 및 농축하여 오렌지색 오일을 수득하였고, 이를 헥산 내 10% 에틸 아세테이트로 유출하는 칼럼 크로마토그래피로 정제하였다. 유리된 생성물을 진공에서 농축하여 무색의 오일인 9.80 g, 58 mmol (100%)의 1,1-디메틸에틸 3-메틸리덴아제티딘-1-카르복실레이트를 수득하였다. $^1$H NMR(400 MHz, DMSO)을 측정한 결과는 5.05-4.85 (m, 2H), 4.95-4.63 (m, 4H), 1.45 (s, 9H) 이었다. $C_9H_{15}NO_2$에 대한 GC-MS를 측정한 결과는 169 이었다.

[0735] 클로로포름(180 mL)에 1,1-디메틸에틸 3-메틸리덴아제티딘-1-카르복실레이트(2.96 g, 17.5 mmol)을 섞은 용액에 3-클로로퍼옥시벤조산(77%, 13.9 g, 62.0 mmol)을 첨가하고 혼합 결과물을 실온에서 2 일동안 교반하였다. 반응 혼합물을 10% 티오황산나트륨 및 포화 중탄산나트륨 용액의 1:1 혼합물(150 mL)로 퀀칭시켰다. 유기 부분을 유리시키고, 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과 및 농축하여 오일성 잔류물을 수득하였으며, 이를 다시 플래시 크로마토그래피(15-50% 에틸 아세테이트-헥산)로 정제하여 1,1-디메틸에틸 1-옥사-5-아자스피로[2.3]헥산-5-카르복실레이트(1.65g, 51%)를 수득하였다. $C_8H_{15}NO_3$에 대한 GC-MS를 측정한 결과는 185 이었다.

[0736] 1,1-디메틸에틸 1-옥사-5-아자스피로[2.3]헥산-5-카르복실레이트(51 mg, 0.28 mmol)를 THF(1 mL)에 넣은 다음, 모르폴린(123 mL, 1.4 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1 시간동안 교반하였다. 그 뒤에 용액을 농축시키고 잔류물을 에틸 아세테이트 및 물로 분별하였다. 유기층을 물로 한번 세정한 다음 식염수로 세정하고, 유기층을 무수황산나트륨 상에서 건조시켰다. 여과 및 농축에 의해 무색의 오일을 수득하였고, 이것을 디클로로메탄 내 에틸 아세테이트에서 10% 메탄올을 이동상으로 사용하는 실리카겔 플래시 크로마토그래피로 정제하였다. 수거된 순수한 분획을 농축시키고, 잔류물을 5 분동안 순수한 TFA(1 mL)로 처리한 다음, 농축시켰다. 잔류물을 메탄올(2 mL)에 넣고, 바이오래드 AG-1X 하이드록사이드 폼 레진(Biorad AG-1X hydroxide form resin)을 첨가하여 pH가 10을 초과하도록 염기화시켰다. 여과 및 농축시켜서 무색의 오일인 3-(모르폴린-4-일메틸)아제티딘-3-올(11.6 mg, 24% 수율)을 수득하였다. $^1$H NMR(400 MHz, $CD_3OD$)을 측정한 결과는 3.69-3.66 (m, 4H), 3.55 (d, 2H), 3.49 (d, 2H), 2.66 (s, 2H), 2.57-2.55 (m, 4H) 이었다.

[0737] 3-(모르폴린-4-일메틸)아제티딘-3-올(11.6 mg, 0.07 mmol)을 DMF(1 mL)에 넣은 다음, 참조예 1에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여 제조한 DIPEA(35 mL, 0.21 mmol) 및 3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]벤조일 플루오라이드(28 mg, 0.07 mmol)을 첨가하였다. 그리고 혼합물을 실온에서 30 분동안 교반하였다. 그 뒤에 용액을 진공에서 농축시키고 잔류물을 예비 역상 HPLC로 정제하였다. 수거된 분획을 동결건조하여 무색의 비결정성 고체인 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-(모르폴린-4일메틸)아제티딘-3-올 트리플루오로아세테이트 염(6.3 mg)을 수득하였다. $^1$H NMR(400 MHz, $CD_3OD$)을 측정한 결과는 7.48 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.33-7.29 (m, 1H), 7.08-7.02 (m, 1H), 6.65-6.60 (m, 1H), 4.39 (br d, 1H), 4.24-4.18 (br, 2H), 4.08-3.96 (br m, 3H), 3.80 (br s, 2H), 3.51 (d, 2H), 3.40 (br s, 2H), 3.24 (br s, 2H) 이었다.

[0738] 필요하다면 대체 시약과 함께, 동일 또는 유사한 합성 기술 및 치환을 이용하여, 하기 화합물들을 제조하였다.

[0739] **실시예 3(a).** 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-(피롤리딘-1-일메틸)아제티딘-3-올: $C_{21}H_{21}F_3IN_3O_2$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 532 ($MH^+$) 이었다.

[0740] **실시예 3(b).** 1-{[1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-하이드록시아제티딘-3-일]메틸}피페리딘-4-올: $C_{22}H_{23}F_3IN_3O_3$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 562 ($MH^+$) 이었다.

[0741] **실시예 3(c).** 3-{[비스(2-하이드록시에틸)아미노]메틸}-1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-올: $C_{21}H_{23}F_3IN_3O_4$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 566 ($MH^+$) 이었다.

[0742] **실시예 3(d).** 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]아제티딘-3-올: $C_{22}H_{24}F_3IN_4O_2$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 561 ($MH^+$) 이었다.

[0743] **실시예 3(e).** 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-[(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)메틸]아제티딘-3-올: $C_{23}H_{26}F_3IN_4O_2$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 575 ($MH^+$) 이었다.

[0744] **실시예 3(f).** 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-{[메틸(1-메틸피롤리딘-3-일)아미노]메틸}아제티딘-3-올: $C_{23}H_{26}F_3IN_4O_2$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 575 ($MH^+$) 이었다.

[0745] **실시예 3(g).** 3-(1,4'-비피페리딘-1'-일메틸)-1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-올: $C_{27}H_{32}F_3IN_3O_2$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 629 ($MH^+$) 이었다.

[0746] **실시예 3(h).** 3-({4-[2-(디에틸아미노)에틸]피페라진-1-일}메틸)-1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-올: $C_{27}H_{35}F_3IN_3O_2$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 647 ($MH^+$) 이었다.

[0747] **실시예 3(i).** 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-{[(2-하이드록시에틸)(메틸)아미노]메틸}아제티딘-3-올: $C_{20}H_{21}F_3IN_3O_3$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 536 ($MH^+$) 이었다.

[0748] **실시예 3(j).** 3-(아제티딘-1-일메틸)-1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-올: $C_{20}H_{19}F_3IN_3O_2$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 518 ($MH^+$) 이었다.

[0749] **실시예 3(k).** 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-{[(1-메틸에틸)아미노]메틸}아제티딘-3-올: $C_{20}H_{21}F_3IN_3O_2$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 520 (MH+) 이었다.

[0750] **실시예 3(m).** 3-(아미노메틸)-1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-올: $C_{17}H_{15}F_3IN_3O_2$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 478 ($MH^+$) 이었다.

[0751] **실시예 3(n).** N-{[1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3하이드록시아제티딘-3-일]메틸}아세트아미드: $C_{19}H_{17}F_3IN_3O_3$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 520 (MH+) 이었다.

[0752] **실시예 3(o).** 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-{[(1,1-디메틸에틸)아미노]메틸}아제티딘-3-올: $C_{21}H_{23}F_3IN_3O_4$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 534 ($MH^+$) 이었다.

[0753] **실시예 3(q).** 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-[(하이드록시아미노)메틸]아제티딘-3-올: $^1H$ NMR(400 MHz, $d_4$-MeOH)을 측정한 결과는 7.45 (2d, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.03 (m, 1H), 6.63 (m, 1H), 4.32 (d, 1H), 4.05 (dd, 2H), 3.85 (d, 1H), 3.00 (s, 2H) 이었고; $C_{17}H_{15}F_3IN_3O_3$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 494 ($MH^+$) 이었다.

[0754] **실시예 3(r).** 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-{[(메틸옥시)아미노]메틸}아제티딘-3-올: $^1H$ NMR(400 MHz, $d_4$-MeOH)을 측정한 결과는 7.45 (2d, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.04 (m, 1H), 6.62 (m, 1H), 4.26 (d, 1H), 4.08 (d, 1H), 4.00 (d, 1H), 3.84 (d, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.00 (d, 2H) 이었고; $C_{18}H_{17}F_3IN_3O_3$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 508 ($MH^+$) 이었다.

[0755] **실시예 3(s).** 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-{[(에틸옥시)아미노]메틸}아제티딘-3-올: $^1H$ NMR(400 MHz, $d_4$-MeOH)을 측정한 결과는 7.45 (2d, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.03 (m,

1H), 6.63 (m, 1H), 4.26 (d, 1H), 4.12 (d, 1H), 4.00 (d, 1H), 3.84 (d, 1H), 3.61 (dd, 2H), 3.00 (s, 2H), 1.06 (t, 3H) 이었고; $C_{19}H_{19}F_3IN_3O_3$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 522 ($MH^+$) 이었다.

[0756] **실시예 3(t).** 1-{[1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-하이드록시아제티딘-3-일]메틸}구아니딘 아세테이트 염: $^1H$ NMR(400 MHz, $d_4$-MeOH)을 측정한 결과는 7.46 (2d, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.04 (m, 1H), 6.62 (m, 1H), 4.18 (d, 1H), 4.08 (d, 1H), 4.02 (d, 1H), 3.88 (1H), 3.40 (s, 2H) 이었고; $C_{18}H_{17}F_3IN_5O_2$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 520 ($MH^+$) 이었다.

[0757] **실시예 3(u).** N-{[1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-하이드록시아제티딘-3-일]메틸}벤젠카르복시이미드아미드 하이드로클로라이드: $^1H$ NMR(400 MHz, $d_4$-MeOH)을 측정한 결과는 7.70 (d, 3H), 7.58 (m, 2H), 7.46 (dd, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.04 (m, 1H), 6.62 (m, 1H), 4.28 (m, 1H), 4.15 (m, 2H), 3.96 (m, 1H), 3.78 (s, 2H) 이었고; $C_{24}H_{20}F_3IN_4O_2$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 581 ($MH^+$) 이었다.

[0758] **실시예 3(v).** 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-[(피리미딘-2-일아미노)메틸]아제티딘-3-올 하이드로클로라이드: $^1H$ NMR(400 MHz, $d_4$-MeOH)을 측정한 결과는 8.48 (s, 2H), 7.46 (2d, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.04 (m, 1H), 6.85 (t, 1H), 6.61 (m, 1H), 4.24 (d, 1H), 4.06 (t, 2H), 3.87 (d, 1H), 3.75 (d, 2H) 이었고; $C_{21}H_{17}F_3IN_5O_2$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 556 ($MH^+$) 이었다.

[0759] **실시예 3(w).** 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-[(피리딘-2-일아미노)메틸]아제티딘-3-올 하이드로클로라이드: $^1H$ NMR(400 MHz, $d_4$-MeOH)을 측정한 결과는 7.87 (dd, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.46 (2d, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.06 (m, 2H), 6.89 (m, 1H), 6.61 (m, 1H), 4.53 (d, 2H), 4.46 (m, 1H), 4.28 (m, 1H), 4.16 (m, 1H), 3.96 (m, 1H) 이었고; $C_{22}H_{18}F_3IN_4O_2$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 555 ($MH^+$) 이었다.

[0760] **실시예 3(x).** 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-[(에틸아미노)메틸]아제티딘-3-올: $^1H$ NMR(400 MHz, $d_6$-DMSO)을 측정한 결과는 8.61 (s, 2H), 7.59 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.36-7.33 (m, 1H), 7.23-7.18 (m, 1H), 6.71 (s, 2H), 4.31-4.26 (m, 1H), 4.13-4.05 (m, 2H), 3.88-3.84 (m, 1H), 3.21 (br m, 2H), 2.97-2.90 (m, 2H), 1.19 (t, 3H) 이었다. $C_{19}H_{19}F_3IN_3O_2$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 506 ($MH^+$) 이었다.

[0761] **실시예 3(y).** 3-[(사이클로프로필아미노)메틸]-1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-올: $^1H$ NMR(400 MHz, $d_6$-DMSO)을 측정한 결과는 8.99 (br s, 2H), 8.60 (s, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.36-7.33 (m, 1H), 7.23-7.16 (m, 1H), 6.72 (s, 2H), 4.34-4.29 (m, 1H), 4.14-4.04 (m, 2H), 3.88-3.84 (m, 1H), 2.70-2.64 (m, 1H), 0.89 (br s, 2H), 0.74-0.69 (br s, 2H) 이었다. $C_{20}H_{19}F_3IN_3O_2$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 518 ($MH^+$) 이었다.

[0762] **실시예 3(z).** 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-{[(2,2,2-트리플루오로에틸)아미노]메틸}아제티딘-3-올: $^1H$ NMR(400 MHz, $d_6$-DMSO)을 측정한 결과는 8.60 (s, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.35-7.30 (m, 1H), 7.22-7.17 (m, 1H), 6.72-6.67 (m, 1H), 4.25-4.19 (m, 1H), 4.07-3.98 (m, 2H), 3.86-3.77 (m, 2H), 3.19-3.09 (m, 2H) 이었다. $C_{19}H_{16}F_6IN_3O_2$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 560 ($MH^+$) 이었다.

[0763] **실시예 3(aa).** 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-(1H-1,2,3-트리아

졸-1-일메틸)아제티딘-3-올: $^1$H NMR(400 MHz, $d_6$-DMSO)을 측정한 결과는 8.55 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.34-7.29 (m, 1H), 7.22-7.15 (m, 1H), 6.72-6.66 (m, 1H), 6.29 (s, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.29-4.25 (m, 1H), 4.13-4.09 (m, 1H), 4.00-3.96 (m, 1H), 3.77-3.73 (m, 1H), 3.16 (d, 1H) 이었다. $C_{19}H_{15}F_3IN_5O_2$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 530 ($MH^+$)이었다.

[0764] **실시예 3(bb).** 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-{[(2,2-디메틸프로필)아미노]메틸}아제티딘-3-올: $^1$H NMR(400 MHz, $d_6$-DMSO)을 측정한 결과는 8.61 (s, 1H), 8.30 (s, 2H), 7.59 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.36-7.17 (m, 4H), 6.77-6.66 (m, 4H), 4.35-4.30 (m, 1H), 4.16-4.08 (m, 2H), 3.92-3.87 (m, 1H), 3.31-3.27 (m, 2H), 2.78-2.74 (m, 2H), 1.76 (s, 4H), 0.99 (s, 9H) 이었다. $C_{22}H_{25}F_3IN_3O_2$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 548 ($MH^+$)이었다.

[0765] **실시예 3(cc).** 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-({[2-(4-메틸페닐)에틸]아미노}메틸)아제티딘-3-올 아세테이트 염: $^1$H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)을 측정한 결과는 8.48 (s, 1H), 7.39 (dd, 1H), 7.31-7.34 (m, 1H), 7.08 (dd, 5H), 6.77-6.83 (m, 1H), 6.58-6.63 (m, 1H), 4.20 (br s, 1H), 4.01 (d, 1H), 2.87 (t, 4H), 2.75 (t, 4H), 2.5 (br s, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.08 (s, 2H) 이었다. $C_{26}H_{25}F_3IN_3O_2$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 594 (M-H) 이었다.

[0766] **실시예 3(dd).** 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-[(2,3-디하이드로-1H-인덴-2-일아미노)메틸]아제티딘-3-올 아세테이트 염: $^1$H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)을 측정한 결과는 8.48 (s, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.32-7.34 (m, 1H), 7.15-7.22 (m, 4H), 7.10-7.14 (m, 1H), 6.77-6.83 (m, 1H), 6.58-6.64 (m, 1H), 4.22 (br s, 1H), 4.04 (d, 1H), 3.57-3.63 (m, 1H), 3.17 (dd, 2H), 2.94 (s, 2H), 2.75 (dd, 2H), 2.48 (br s, 4H), 2.08 (s, 2H) 이었다. $C_{26}H_{23}F_3IN_3O_2$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 592 (M-H) 이었다.

[0767] **실시예 3(ee).** 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-({[(1S,2S)-2-하이드록시사이클로펜틸]아미노}메틸)아제티딘-3-올 아세테이트 염: $^1$H NMR(400 MHz, $CD_3OD$)을 측정한 결과는 7.46 (dd, 1H), 7.33-7.37 (m, 1H), 7.26-7.31 (m, 1H), 7.00-7.08 (m, 1H), 6.58-6.65 (m, 1H), 4.2 (t, 1H), 3.86-4.06 (m, 4H), 2.92-3.10 (m, 3H), 2.00-2.10 (m, 1H), 1.91-1.97 (m, 3H), 1.66-1.78 (m, 2H), 1.52-1.61 (m, 1H), 1.32-1.44 (m, 1H) 이었다. $C_{22}H_{23}F_3IN_3O_3$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 560 (M-H) 이었다.

[0768] **실시예 3(ff).** 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-{[(1,2-디메틸프로필)아미노]메틸}아제티딘-3-올 아세테이트 염: $^1$H NMR(400 MHz, $CD_3OD$)을 측정한 결과는 7.45 (dd, 1H), 7.33-7.37 (m, 1H), 7.26-7.31 (m, 1H), 7.01-7.08 (m, 1H), 6.59-6.64 (m, 1H), 4.14-4.22 (m, 1H), 3.98-4.06 (m, 2H), 3.84-3.90 (m, 1H), 2.86-3.20 (m,2H), 2.65 (br s, 1H), 1.92 (s, 2H), 1.76-1.86 (m, 1H), 1.06 (d, 3H), 0.91 (dd, 6H) 이었다. $C_{22}H_{25}F_3IN_3O_2$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 546 (M-H) 이었다.

[0769] **실시예 3(gg).** 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-({[1-메틸-2-(메틸옥시)에틸]아미노}메틸)아제티딘-3-올 아세테이트 염: $^1$H NMR(400 MHz, $CD_3OD$)을 측정한 결과는 7.55 (dd, 1H), 7.33-7.36 (m, 1H), 7.26-7.31 (m, 1H), 7.01-7.09 (m, 1H), 6.59-6.65 (m, 1H), 4.14-4.22 (m, 1H), 3.96-4.06 (m, 2H), 3.85-3.92 (m, 1H), 3.40-3.48 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.90-3.15 (m, 3H), 1.94 (s, 3H), 1.11 (d, 3H) 이었다. $C_{21}H_{23}F_3IN_3O_3$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 548 (M-H) 이었다.

[0770] **실시예 3(hh).** 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-{[(1-에틸프로필)아미노]메틸}아제티딘-3-올 아세테이트 염: $^1$H NMR(400 MHz, $CD_3OD$)을 측정한 결과는 7.45 (dd, 1H), 7.33-7.36 (m,1H), 7.26-7.31 (m, 1H), 7.01-7.09 (m, 1H), 6.58-6.65 (m, 1H), 4.15-4.20 (m, 1H), 3.99-4.06 (m, 2H), 3.86-3.91 (m, 1H), 2.94 (s, 2H), 2.55-2.63 (m, 1H), 1.92 (s, 2H), 1.48-1.58 (m, 4H), 0.92 (t, 6H) 이었다. $C_{22}H_{25}F_3IN_3O_2$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 546 (M-H) 이었다.

[0771] **실시예 3(ii).** 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-(1H-이미다졸-1-일메틸)아제티딘-3-올: $^1$H NMR(400 MHz, $CD_3OD$)을 측정한 결과는 7.67 (br s, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.36 (m, 1H), 6.91 (br s, 1H), 6.63 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 4.22 (m, 1H), 4.02 (m, 2H), 3.82 (m, 1H) 이었다. $C_{20}H_{16}F_3IN_4O_2$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 529 (MH+) 이었다.

[0772] **실시예 3(jj).** 3-{[(사이클로프로필메틸)아미노]메틸}-1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-올: $^1$H NMR(400 MHz, $CD_3OD$)을 측정한 결과는 7.47 (m, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 6.62 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 4.24 (m, 2H), 3.99 (m, 1H), 3.66 (m, 2H), 2.91 (d, 2H), 1.08 (m, 1H), 0.71 (m, 2H), 0.40 (m, 2H) 이었다. $C_{21}H_{21}F_3IN_3O_2$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 532 ($MH^+$) 이었다.

[0773] **실시예 3(kk).** 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-{[(페닐메틸)아미노]메틸}아제티딘-3-올 하이드로클로라이드: $^1$H NMR(400 MHz, $CD_3OD$)을 측정한 결과는 7.47 (m, 5H), 7.43 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.04 (m, 1H), 6.61 (m, 1H), 4.24 (m, 3H), 4.08 (m, 2H), 3.96 (m, 1H) 이었다. $C_{24}H_{21}F_3IN_3O_2$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 568 ($MH^+$) 이었다.

[0774] **실시예 3(mm).** 3-[(부틸아미노)메틸]-1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-올: $^1$H NMR(400 MHz, $d_6$-DMSO)을 측정한 결과는 8.56 (s, 1H), 7.57 (dd, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.31 (t, 1H), 7.17 (q, 1H), 6.67 (dt, 1H), 4.04 (d, 1H), 3.88 (q, 2H), 3.69(d, 1H), 2.59 (s, 2H), 1.90 (s, 2H), 1.22-1.33 (m, 4H), 0.84 (t, 3H) 이었고; $C_{21}H_{23}F_3IN_3O_2$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 534 ($MH^+$) 이었다.

[0775] **실시예 3(nn).** 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-({[(1-에틸피롤리딘-2-일)메틸]아미노}메틸)아제티딘-3-올: $^1$H NMR(400 MHz, $d_6$-DMSO)을 측정한 결과는 8.59 (s, 1H), 7.57 (dd, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.31 (t, 1H), 7.17 (q, 1H), 6.68 (dt, 1H), 4.02 (t, 1H), 3.89 (q, 2H), 3.69 (d, 1H), 2.98 (s, 1H), 2.67-2.76 (m, 1H), 2.62 (s, 1H), 2.39-2.45 (m, 1H), 2.29 (s, 1H), 1.97-2.13 (m, 2H), 1.69 (s, 1H), 1.54 (s, 3H), 0.97 (t, 3H) 이었고; $C_{24}H_{28}F_3IN_4O_2$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 589 ($MH^+$) 이었다.

[0776] **실시예 3(oo).** 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-{[(2-하이드록시에틸)아미노]메틸}아제티딘-3-올: $^1$H NMR(400 MHz, $d_6$-DMSO)을 측정한 결과는 8.57 (s, 1H), 7.57 (dd, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.32 (t, 1H), 7.18 (q, 1H), 6.68 (dt, 1H), 4.06 (d, 1H), 3.87 (d, 2H), 3.70 (d, 1H), 3.42 (t, 2H), 2.65 (s, 2H), 2.56 (dt, 2H). 1.91 (s, 2H) 이었고; $C_{19}H_{19}F_3IN_3O_3$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 522 ($MH^+$) 이었다.

[0777] **실시예 3(pp).** 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-({[2-(디메틸아미노)에틸]아미노}메틸)아제티딘-3-올: $^1$H NMR(400 MHz, $d_6$-DMSO)을 측정한 결과는 8.58 (s, 1H), 7.57 (dd, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.31 (t, 1H), 7.17 (q, 1H), 6.68 (dt, 1H), 4.02 (d, 1H), 3.87 (t, 2H), 3.70 (d, 1H), 2.62 (s, 1H), 2.54 (t, 1H), 2.23 (t, 1H), 2.09 (s, 4H), 7.85 (s, 6H) 이었고; $C_{21}H_{24}F_3IN_4O_2$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 549 ($MH^+$) 이었다.

[0778] **실시예 3(qq).** 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-({[2-(1-메틸피롤리딘-2-일)에틸]아미노}메틸)아제티딘-3-올: $^1$H NMR(400 MHz, $d_6$-DMSO)을 측정한 결과는 8.58 (s, 1H), 7.57 (dt, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.31 (t, 1H), 7.17 (q, 1H), 6.68 (dt, 1H), 4.04 (d, 1H), 3.89 (d, 2H), 3.79 (d, 1H), 2.88-2.92 (m, 1H), 2.61 (s, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.93-2.04 (m, 2H), 1.75-1.83 (m, 3H), 1.54-

1.70 (m, 3H), 1.20-1.37 (m, 2H) 이었고; $C_{24}H_{28}F_3IN_4O_2$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 589 ($MH^+$) 이었다.

[0779] **실시예 3(rr).** 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-{[(테트라하이드로퓨란-2-일메틸)아미노]메틸}아제티딘-3-올: $^1$H NMR(400 MHz, $d_6$-DMSO)을 측정한 결과는 8.58 (s, 1H), 7.57 (dd, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.31 (t, 1H), 7.14 (q, 1H), 6.68 (dt, 1H), 5.75 (s, 1H), 4.03 (t, 1H), 3.87 (t, 2H), 3.76 (q, 1H), 3.68 (q, 2H), 3.54-3.58 (m, 1H), 2.63 (s, 2H), 1.91 (s, 2H), 1.71-1.87 (m, 3H), 1.40-1.48 (m, 1H) 이었고; $C_{22}H_{23}F_3IN_3O_3$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 562 ($MH^+$) 이었다.

[0780] **실시예 3(ss).** 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-{[(3-피롤리딘-1-일프로필)아미노]메틸}아제티딘-3-올: $^1$H NMR(400 MHz, $d_6$-DMSO)을 측정한 결과는 8.58 (s, 1H), 7.57 (dd, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.31 (t, 1H), 7.17 (q, 1H), 6.68 (dt, 1H), 4.04 (d, 1H), 3.89 (d, 2H), 3.69 (d, 1H), 2.60 (s, 1H), 2.34-2.37 (m, 4H), 1.86 (s, 8H), 1.64 (s, 2H), 1.46-1.53 (m, 1H) 이었고; $C_{24}H_{28}F_3IN_4O_2$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 589 ($MH^+$) 이었다.

[0781] **실시예 3(tt).** 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-({[2-(메틸옥시)에틸]아미노}메틸)아제티딘-3-올: $^1$H NMR(400 MHz, $d_6$-DMSO)을 측정한 결과는 8.57 (s, 1H), 7.57 (dd, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.31 (t, 1H), 7.17 (q, 1H), 6.68 (dt, 1H), 4.03 (d, 1H), 3.86 (d, 2H), 3.70 (d, 1H), 3.21 (s, 3H), 2.63 (s, 4H), 1.88 (s, 2H) 이었고; $C_{20}H_{21}F_3IN_3O_3$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 536 ($MH^+$) 이었다.

[0782] **실시예 3(uu).** 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-({[(1-메틸카바메이트-4-일)메틸]아미노}메틸)아제티딘-3-올: $^1$H NMR(400 MHz, $d_6$-DMSO)을 측정한 결과는 8.58 (s, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.31 (t, 1H), 7.17 (q, 1H), 6.68 (t, 1H), 4.03 (d, 1H), 3.89 (t, 2H), 3.69 (d, 1H), 2.68 (d, 2H), 2.57 (s, 1H), 2.34 (d, 2H), 1.88 (s, 4H), 1.73 (t, 2H), 1.57 (d, 2H), 1.23 (s, 1H), 1.05 (q, 2H) 이었고; $C_{24}H_{28}F_3IN_4O_3$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 589 ($MH^+$) 이었다.

[0783] **실시예 3(vv).** 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-({[4-(디메틸아미노)부틸]아미노}메틸)아제티딘-3-올: $^1$H NMR(400 MHz, $d_6$-DMSO)을 측정한 결과는 7.57 (dd, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.31 (t, 1H), 7.18 (q, 1H), 6.68 (dt, 1H), 4.03 (t, 2H), 3.88 (t, 2H), 3.70 (d, 1H), 3.08 (s, 1H), 2.60 (s, 1H), 2.44-2.47 (m, 2H), 2.28-2.33 (m, 1H), 2.07-2.16 (m, 6H), 1.29-1.35 (m, 4H) 이었고; $C_{23}H_{28}F_3IN_4O_2$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 577 ($MH^+$) 이었다.

[0784] **실시예 3(ww).** 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-{[(2-furan-2-일에틸)아미노]메틸}아제티딘-3-올: $^1$H NMR(400 MHz, $d_6$-DMSO)을 측정한 결과는 8.58 (s, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.31 (t, 1H), 7.17 (q, 1H), 6.68 (t, 1H), 6.33 (s, 1H), 6.08 (s, 1H), 5.72 (s, 1H), 4.04 (d, 1H), 3.87 (d, 2H), 3.70 (d, 1H), 2.74 (d, 2H), 2.69 (d, 2H), 2.64 (s, 2H) 이었고; $C_{23}H_{21}F_3IN_3O_3$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 572 ($MH^+$) 이었다.

[0785] **실시예 3(xx).** 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-{[(2-에틸부틸)아미노]메틸}아제티딘-3-올: $^1$H NMR(400 MHz, $d_6$-DMSO)을 측정한 결과는 8.58 (s, 1H), 7.56 (dd, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.31 (t, 1H), 7.17 (q, 1H), 6.67 (dt, 1H), 4.03 (d,1H), 3.90 (d, 2H), 3.69 (d, 1H), 2.58 (s, 2H), 2.37 (d, 2H), 1.17-1.27 (m, 5H), 0.78 (t, 6H) 이었고; $C_{23}H_{27}F_3IN_3O_2$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 562 ($MH^+$) 이었다.

[0786] **실시예 3(yy).** 1,1-디메틸에틸 [3-({[1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-하이드록시아제티딘-3-일]

메틸}아미노)프로필]카바메이트: $^1$H NMR(400 MHz, $d_6$-DMSO)을 측정한 결과는 8.58 (s, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.30-7.38 (m, 3H), 7.17 (q, 1H), 6.82 (t, 1H), 6.68 (dt, 1H), 4.07 (d, 1H), 3.89 (d, 2H), 3.70 (d, 1H), 3.36 (s, 2H), 2.93 (q, 2H), 2.61 (s, 2H), 1.46 (t, 2H), 1.36 (s, 9H) 이었고; $C_{25}H_{30}F_3IN_4O_4$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 635 ($MH^+$) 이었다.

[0787] **실시예 3(zz).** 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-{[(피롤리딘-2-일메틸)아미노]메틸}아제티딘-3-올: $^1$H NMR(400 MHz, $d_6$-DMSO)을 측정한 결과는 8.53 (s, 1H), 7.58 (dd, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.18 (q, 1H), 6.67 (dt, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.07 (d, 1H), 3.96 (q, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.34 (s, 6H), 1.73 (s, 1H), 1.35-1.39 (m, 1H) 이었고; $C_{22}H_{24}F_3IN_4O_2$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 561 ($MH^+$) 이었다.

[0788] **실시예 3(aaa).** 1,1-디메틸에틸 4-[({[1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-하이드록시아제티딘-3-일]메틸}아미노)메틸]피페리딘-1-카르복실레이트: $^1$H NMR(400 MHz, $d_6$-DMSO)을 측정한 결과는 8.56 (s, 1H), 7.56 (dd, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.17 (q, 1H), 6.68 (dt, 1H), 4.03 (d, 1H), 3.88 (t, 4H), 3.69 (d, 1H), 2.58(s, 2H), 2.35 (d, 2H), 1.60 (d, 2H), 1.47 (s, 1H), 1.39 (s, 10H), 0.90 (q, 2H) 이었고; $C_{28}H_{34}F_3IN_4O_4$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 675 ($MH^+$) 이었다.

[0789] **실시예 3(bbb).** 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-({[(2-하이드록시페닐)메틸]아미노}메틸)아제티딘-3-올: $^1$H NMR(400 MHz, $d_6$-DMSO)을 측정한 결과는 8.56 (s, 1H), 7.54 (dd, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.17 (q, 1H), 7.05 (t, 2H), 6.64-6.72 (m, 3H), 4.07 (d, 1H), 3.90 (t, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.72 (d, 1H), 2.65 (s, 2H) 이었고; $C_{24}H_{21}F_3IN_3O_3$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 584 ($MH^+$) 이었다.

[0790] **실시예 3(ccc).** 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-({[(3-하이드록시페닐)메틸]아미노}메틸)아제티딘-3-올: $^1$H NMR(400 MHz, $d_6$-DMSO)을 측정한 결과는 8.58 (s, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.29 (t, 1H), 7.16 (q, 1H), 7.06 (t, 1H), 6.64-6.72 (m, 3H), 6.60 (dd, 1H), 4.07 (d, 1H), 3.88 (t, 2H), 3.69 (d, 1H), 3.60 (s, 2H), 2.58 (d, 2H) 이었고; $C_{24}H_{21}F_3IN_3O_3$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 584 ($MH^+$) 이었다.

[0791] **실시예 3(ddd).** 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-({[(4-하이드록시페닐)메틸]아미노}메틸)아제티딘-3-올: $^1$H NMR(400 MHz, $d_6$-DMSO)을 측정한 결과는 8.57 (s, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.27 (t, 1H), 7.16 (q, 1H), 7.06 (d, 2H), 6.64-6.70 (m, 3H), 4.04 (d, 1H), 3.85 (t, 2H), 3.68 (d, 1H), 3.55 (s, 2H), 2.56 (d, 2H) 이었고; $C_{24}H_{21}F_3IN_3O_3$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 584 ($MH^+$) 이었다.

[0792] **실시예 3(eee).** 3-({[1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-하이드록시아제티딘-3-일]메틸}아미노)-5-(하이드록시메틸)사이클로펜탄-1,2-디올: $^1$H NMR(400 MHz, $d_6$-DMSO)을 측정한 결과는 8.60 (broad s, 1H), 7.57 (dd, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.32 (t, 1H), 7.16 (q, 1H), 6.68 (t, 1H), 4.06 (q, 2H), 3.86 (t, 3H), 3.72 (dd, 1H), 3.60 (t, 1H), 3.36-3.43 (m, 2H), 3.30 (dd, 1H), 2.80 (q, 1H), 2.62-2.72 (m, 2H), 1.88-1.95 (m, 1H), 0.82-0.90 (m, 1H) 이었고; $C_{23}H_{25}F_3IN_3O_5$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 608 ($MH^+$) 이었다.

[0793] **실시예 3(fff).** 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-{[(피페리딘-4-일메틸)아미노]메틸}아제티딘-3-올: $^1$H NMR(400 MHz, $d_6$-DMSO)을 측정한 결과는 8.59 (broad s, 1H), 7.57 (dd, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.17 (q, 1H), 6.68 (dt, 1H), 4.03 (d, 1H), 3.87 (d, 2H), 3.69 (d,

1H), 3.01 (d, 2H), 2.59 (s, 2H), 2.43-2.56 (m, 1H), 2.35 (d, 2H), 1.65 (d, 2H), 1.47 (s, 1H), 1.07 (q, 2H) 이었고; $C_{23}H_{26}F_3IN_4O_2$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 575 ($MH^+$) 이었다.

[0794] **실시예 3(ggg).** 3-{[(3-아미노프로필)아미노]메틸}-1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-올: $^1H$ NMR(400 MHz, $d_6$-DMSO)을 측정한 결과는 7.57 (dd, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.31 (t, 1H), 7.17 (q, 1H),, 6.68 (dt, 1H), 4.05 (d, 1H), 3.88 (d, 2H), 3.69 (d, 1H), 2.61 (t, 3H), 2.53-2.56 (m, 1H), 1.49 (t, 1.49) 이었고; $C_{23}H_{26}F_3IN_4O_2$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 535 ($MH^+$) 이었다.

[0795] **실시예 3(hhh).** 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-[({[2-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]메틸}아미노)메틸]아제티딘-3-올: $^1H$ NMR(400 MHz, $d_6$-DMSO)을 측정한 결과는 8.59 (broad s, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.34 (t, 2H), 7.28 (d, 1H), 7.13-7.20 (m, 1H), 7.05 (d, 1H),6.99 (t, 1H), 6.66 (dt, 1H), 4.03 (d, 1H), 3.90 (t, 2H), 3.71 (d, 3H), 2.83 (s, 5H), 2.60 (s, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.20 (s, 3H) 이었고; $C_{29}H_{31}F_3IN_5O_2$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 666 ($MH^+$) 이었다.

[0796] **실시예 3(iii).** 3-[(1H-벤즈이미다조l-2-일아미노)메틸]-1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-올: $^1H$ NMR(400 MHz, $CDCl_3$)을 측정한 결과는 8.04 (s, 2H), 7.28-7.35 (m, 2H), 7.23-7.26 (m, 2H), 7.09-7.12 (m, 2H), 6.80 (q, 1H), 6.57-6.63 (m, 1H), 5.28 (broad s, 2H), 4.38 (s, 3H), 4.25 (s, 1H), 4.21 (d, 2H) 이었고; $C_{24}H_{19}F_3IN_5O_2$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 594 ($MH^+$) 이었다.

[0797] **실시예 3(jjj).** 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-[(1H-이미다졸-2-일아미노)메틸]아제티딘-3-올: $^1H$ NMR(400 MHz, $d_6$-DMSO)을 측정한 결과는 12.12 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.57-7.61 (m, 3H), 7.36-7.41 (m, 2H), 7.19 (q, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.71 (dt, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.28 (d, 1H), 4.06 (d, 1H), 4.03 (d, 1H), 3.82 (d, 2H) 이었고; $C_{24}H_{17}F_3IN_5O_2$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 544 ($MH^+$) 이었다.

[0798] **실시예 3(kkk).** 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-{2-[(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)아미노]에틸}아제티딘-3-올: $^1H$ NMR(400 MHz, $d_6$-DMSO)을 측정한 결과는 8.58 (br s, 1H), 7.56 (dd, 1H), 7.37 (dd, 1H), 7.34-7.28 (m, 1H), 7.22-7.13 (m, 1H), 6.68 (ddd, 1H), 5.82 (br s, 1H), 4.06 (d, 1H), 3.91 (t, 2H), 3.70 (d, 1H), 3.40-3.25 (m, 2H), 2.76 (d, 2H), 2.40-2.31 (m, 1H) 이었고; $C_{20}H_{16}F_8IN_3O_2$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 610 ($MH^+$) 이었다.

[0799] **실시예 3(mmm).** 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-{2-[(3,3,3-트리플루오로프로필)아미노]에틸}아제티딘-3-올: $^1H$ NMR(400 MHz, $d_6$-DMSO)을 측정한 결과는 8.58 (br s, 1H), 7.57 (dd, 1H), 7.37 (dd, 1H), 7.34-7.28 (m, 1H), 7.22-7.13 (m, 1H), 6.68 (ddd, 1H), 5.76 (br s, 1H), 4.05 (d, 1H), 3.88 (d, 2H), 3.70 (d, 1H), 2.71 (t, 2H), 2.63 (s, 2H), 2.41-2.26 (m, 2H) 이었고; $C_{20}H_{18}F_6IN_3O_2$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 574 ($MH^+$) 이었다.

[0800] **실시예 3(nnn).** 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-[(2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일아미노)메틸]아제티딘-3-올 아세테이트 염: $^1H$ NMR(400 MHz, DMSO)을 측정한 결과는 8.61-8.56 (m, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.37-7.07 (m, 8H), 6.71-6.64 (m, 1H), 4.16-4.05 (m, 2H), 3.98-3.85 (m, 2H), 3.72-3.68 (m, 1H), 2.90-2.82 (m, 1H), 2.74-2.64 (m, 2H), 1.91 (s, 3H), 1.73-1.63 (m, 1H) 이었고; $C_{26}H_{23}F_3IN_3O_2$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 594 ($MH^+$) 이었다.

[0801] **실시예 3(ooo).** 3-[(사이클로옥틸아미노)메틸]-1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-올 아세테이트 염: $^1H$ NMR(400 MHz, DMSO)을 측정한 결과는 8.56 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.20-7.14

(m, 2H), 6.70-6.66 (m, 1H), 4.03-3.98 (m, 1H), 3.92-3.86 (m, 2H), 3.72-3.67 (m, 1H), 2.60 (s, 2H), 1.90 (s, 3H), 1.64-1.22 (m, 15H) 이었고; $C_{25}H_{29}F_3IN_3O_2$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 588 ($MH^+$) 이었다.

[0802] **실시예 3(ppp).** 3-[(사이클로헵틸아미노)메틸]-1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-올 아세테이트 염: $^1H$ NMR(400 MHz, DMSO)을 측정한 결과는 8.55 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.36-7.28 (m, 2H), 7.21-7.14 (m, 1H), 6.70-6.66 (m, 1H), 4.04-4.00 (m, 1H), 3.92-3.85 (m, 2H), 3.71-3.66 (m, 1H), 2.60 (s, 2H), 1.90 (s, 3H), 1.70-1.13 (m, 13H) 이었고; $C_{24}H_{27}F_3IN_3O_2$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 574 ($MH^+$) 이었다.

[0803] **실시예 3(qqq).** 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-{[(2-피리딘-3-일에틸)아미노]메틸}아제티딘-3-올 아세테이트 염: $^1H$ NMR(400 MHz, DMSO)을 측정한 결과는 8.58 (s, 1H), 8.42-8.37 (m, 2H), 7.62-7.54 (m, 2H), 7.38-7.27 (m, 3H), 7.21-7.14 (m, 1H), 6.71-6.66 (m, 1H), 4.06-4.02 (m, 1H), 3.90-3.86 (m, 2H), 3.72-3.68 (m, 1H), 2.80-2.64 (m, 6H), 1.90 (s, 3H) 이었고; $C_{24}H_{22}F_3IN_4O_2$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 583 ($MH^+$) 이었다.

[0804] **실시예 3(rrr).** N-사이클로헥실-N2-{[1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-하이드록시아제티딘-3-일]메틸}-2-메틸알라닌아미드 아세테이트 염: $^1H$ NMR(400 MHz, DMSO)을 측정한 결과는 8.66 (br s 1H), 8.55 (s, 1H), 7.93-7.90 (m, 1H), 7.58 (d, 1H),7.40-7.31 (m, 2H), 7.24-7.17 (m, 1H), 6.71-6.66 (m, 1H), 6.60 (br s, 1H), 4.28-4.23 (m, 1H), 4.14-4.02 (m, 2H), 3.89-3.83 (m, 1H), 3.12 (br s, 2H), 1.90 (s, 3H), 1.74-1.42 (m, 11H), 1.31-1.02 (m, 6H) 이었고; $C_{27}H_{32}F_3IN_4O_3$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 645 ($MH^+$) 이었다.

[0805] **실시예 3(sss).** 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-{[(테트라하이드로-2H-피란-4-일메틸)아미노]메틸}아제티딘-3-올 아세테이트 염: $^1H$ NMR(400 MHz, DMSO)을 측정한 결과는 8.56 (s, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.38-7.27 (m, 2H), 7.20-7.14 (m, 1H), 6.71-6.66 (m, 1H), 4.05-4.01 (m, 1H), 3.91-3.78 (m, 4H), 3.71-3.67 (m, 1H), 3.25-3.18 (m, 2H), 2.60 (s, 2H), 2.36 (d, 2H), 1.90 (s, 3H), 1.57-1.50 (m, 3H), 1.13-1.02 (m, 2H) 이었고; $C_{23}H_{25}F_3IN_3O_3$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 576 ($MH^+$) 이었다.

[0806] **실시예 3(ttt).** 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-({[2-(디메틸아미노)-1-메틸에틸]아미노}메틸)아제티딘-3-올 트리플루오로아세테이트 염: $^1H$ NMR(400 MHz, DMSO)을 측정한 결과는 8.59-8.54 (m, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.38-7.28 (m, 2H), 7.21-7.13 (m, 1H), 6.71-6.63 (m, 1H), 4.04-3.95 (m, 1H), 3.88-3.78 (m, 2H), 3.73-3.68 (m, 1H), 2.70-2.50 (m, 3H), 2.08 (s, 6H), 1.88 (s, 2H), 0.85-0.82 (m, 3H) 이었고; $C_{22}H_{26}F_3IN_4O_2$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 563 ($MH^+$) 이었다.

[0807] **실시예 3(uuu).** N-사이클로프로필-1-({[1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-하이드록시아제티딘-3-일]메틸}아미노)사이클로펜탄카르복사미드 트리플루오로아세테이트 염: $^1H$ NMR(400 MHz, DMSO)을 측정한 결과는 8.80 (br s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.40-7.31 (m, 2H), 7.25-7.16 (m, 1H), 6.74-6.58 (m, 2H), 4.26-3.82 (m, 4H), 3.10 (br s, 2H), 2.69-2.64 (m, 1H), 2.11-1.88 (m, 4H), 1.82-1.61 (m, 4H), 0.67-0.62 (m, 2H), 0.52-0.48 (m, 2H) 이었고; $C_{26}H_{28}F_3IN_4O_3$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 629 ($MH^+$) 이었다.

[0808] **실시예 3(vvv).** N2-{[1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-하이드록시아제티딘-3-일]메틸}-N-에틸-2-메틸알라닌아미드 아세테이트 염: $^1H$ NMR(400 MHz, DMSO)을 측정한 결과는 8.60 (s, 1H), 7.60-7.72 (m, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.38-7.30 (m, 2H), 7.22-7.14 (m, 1H), 6.69-6.63 (m, 1H), 4.07-4.04 (m, 1H), 3.95-3.90 (m, 2H), 3.72-3.68 (m, 1H), 3.05-3.01 (m, 2H), 2.47 (br s, 2H), 1.90 (s,

3H), 1.09 (s, 6H), 0.94 (t, 3H) 이었고; $C_{23}H_{26}F_3IN_4O_3$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 591 ($MH^+$) 이었다.

[0809] **실시예 3(www).** 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-[(2-메틸하이드라지노)메틸]아제티딘-3-올 아세테이트 염: $^1H$ NMR(400 MHz, DMSO)을 측정한 결과는 8.54 (s, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.38-7.30 (m,2H), 7.19-7.12 (m, 1H), 6.69-6.63 (m, 1H), 4.04-4.01 (m, 1H), 3.92-3.84 (m, 2H), 3.68-3.63 (m, 1H), 2.55 (s, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.90 (s, 3H) 이었고; $C_{18}H_{18}F_3IN_4O_2$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 507 ($MH^+$) 이었다.

[0810] **실시예 3(xxx).** 3-[(아제티딘-3-일아미노)메틸]-1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-올 아세테이트 염: $^1H$ NMR(400 MHz, DMSO)을 측정한 결과는 7.57 (d, 1H), 7.39-7.30 (m, 2H), 7.20-7.13 (m, 1H), 6.70-6.65 (m, 1H), 4.10-4.04 (m, 1H), 3.90-3.83 (m, 2H), 3.78-3.67 (m, 3H), 3.61-3.53 (m, 1H), 3.48-3.42 (m, 2H), 2.61-2.54 (m, 2H), 1.90 (s, 3H) 이었고; $C_{20}H_{20}F_3IN_4O_2$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 533 ($MH^+$) 이었다.

[0811] **실시예 3(yyy).** 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-[(1,3-티아졸-2-일아미노)메틸]아제티딘-3-올 아세테이트 염: $^1H$ NMR(400 MHz, DMSO)을 측정한 결과는 8.60 (s, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.38-7.28 (m, 2H), 7.20-7.13 (m, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.70-6.64 (m, 1H), 5.93 (d, 1H), 4.26-4.22 (m, 1H), 4.11-4.08 (m, 1H), 4.00-3.88 (m, 3H), 3.74-3.70 (m, 1H), 1.90 (s, 3H) 이었고; $C_{20}H_{16}F_3IN_4O_2S$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 561 ($MH^+$) 이었다.

[0812] **실시예 3(zzz).** 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-({[3-(메틸옥시)페닐]아미노}메틸)아제티딘-3-올: $^1H$ NMR(400 MHz, DMSO)을 측정한 결과는 8.57 (s, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.38-7.30 (m, 2H), 7.20-7.12 (m, 1H), 6.95-6.91 (m, 1H), 6.70-6.66 (m, 1H), 6.21-6.17 (m, 2H), 6.14-6.10 (m, 1H), 5.94 (s, 1H), 5.49-5.44 (m, 1H), 4.14-4.10 (m, 1H), 3.98-3.93 (m, 2H), 3.78-3.75 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.21 (d, 2H) 이었고; $C_{24}H_{21}F_3IN_3O_3$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 584 ($MH^+$) 이었다.

[0813] **실시예 3(ab).** 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-({[4-(메틸옥시)페닐]아미노}메틸)아제티딘-3-올: $^1H$ NMR(400 MHz, DMSO)을 측정한 결과는 8.56 (s, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.39-7.30 (d, 2H), 7.20-7.13 (m, 1H), 6.71-6.66 (m, 3H), 6.55 (d, 2H), 5.93 (s, 1H), 5.00-4.95 (m, 1H), 4.14-4.08 (m, 1H), 3.98-3.92 (m, 2H), 3.79-3.74 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.13 (d, 2H) 이었고; $C_{24}H_{21}F_3IN_3O_3$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 584 ($MH^+$) 이었다.

[0814] **실시예 3(ac).** 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-({[2-(에틸옥시)에틸]아미노}메틸)아제티딘-3-올: $^1H$ NMR (400 MHz, $CD_3OD$)을 측정한 결과는 7.48-7.43 (d, 1H), 7.36-7.33 (d, 1H), 7.31-7.26 (m, 1H), 7.08-7.00 (q, 1H), 6.65-6.58 (t, 1H), 4.24-4.16 (d, 1H), 4.08-3.98 (t, 2H), 3.92-3.85 (d, 1H), 3.60-3.55 (t, 2H), 3.54-3.47 (q, 2H), 3.01-2.96 (s, 2H), 2.94-2.89 (t, 2H), 1.20-1.15 (t, 3H) 이었고; $C_{21}H_{23}F_3IN_3O_3$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 550 ($MH^+$) 이었다.

[0815] **실시예 3(ad).** 3-({[2,2-비스(메틸옥시)에틸]아미노}메틸)-1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-올 아세테이트 염: $^1H$ NMR (400 MHz, $CD_3OD$)을 측정한 결과는 7.48-7.43 (d, 1H), 7.37-7.32 (d, 1H), 7.30-7.24 (m, 1H), 7.08-7.00 (q, 1H), 6.65-6.57 (t, 1H), 4.48-4.42 (t, 1H), 4.20-4.11 (d, 1H), 4.02-3.93 (t, 2H), 3.86-3.80 (d, 1H), 3.38-3.34 (s, 6H), 2.84-2.80 (s, 2H), 2.75-2.70 (d, 2H),1.93-1.87 (s, 3H) 이었고; $C_{21}H_{23}F_3IN_3O_4$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 566 ($MH^+$) 이었다.

[0816] **실시예 3(ae).** 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-{[(3-하이드록시프로필)아미노]메틸}아제티딘-3-올 아세테이트 염: $^1H$ NMR (400 MHz, $CD_3OD$)을 측정한 결과는 7.48-7.43 (d,

1H), 7.38-7.33 (d, 1H), 7.32-7.26 (m, 1H), 7.09-7.00 (q, 1H), 6.66-6.58 (t, 1H), 4.31-4.23 (d, 1H), 4.16-4.05 (t, 2H), 3.99-3.89 (d, 1H), 3.70-3.64 (t, 2H), 3.26-3.22 (s, 2H), 3.11-3.04 (t, 2H), 1.93-1.89 (s, 3H), 1.89-1.82 (t, 3H) 이었고; $C_{20}H_{21}F_3IN_3O_3$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 536 ($MH^+$) 이었다.

[0817] **실시예 3(af).** 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-{[(2-피리딘-4-일에틸)아미노]메틸}아제티딘-3-올 아세테이트 염: $^1H$ NMR (400 MHz, $CD_3OD$)을 측정한 결과는 8.36-8.32 (d, 2H), 7.38-7.33 (d, 1H), 7.26-7.14 (m, 3H), 7.00-6.91 (q, 1H), 4.12-4.04 (d, 1H), 3.96-3.88 (t, 2H), 3.80-3.73 (d, 2H), 2.92-2.74 (m, 6H), 1.87-1.84 (s, 3H) 이었고; $C_{24}H_{22}F_3IN_4O_2$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 583 ($MH^+$) 이었다.

[0818] **실시예 3(ag).** 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-({[1-(페닐메틸)피롤리딘-3-일]아미노}메틸)아제티딘-3-올 아세테이트 염: $^1H$ NMR (400 MHz, $CD_3OD$)을 측정한 결과는 7.47-7.24 (m, 8H), 7.08-7.00 (q, 1H), 6.64-6.57 (t, 1H), 4.19-4.11 (d, 1H), 4.05-3.81 (m, 5H), 3.52-3.44 (m, 1H), 3.09-2.99 (m, 2H), 2.91-2.76 (m, 3H), 1.93-1.91 (s, 3H), 1.82-1.71 (m, 1H) 이었고; $C_{28}H_{28}F_3IN_4O_2$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 637 ($MH^+$) 이었다.

[0819] **실시예 3(ah).** 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-({[2-(2-티에닐)에틸]아미노}메틸)아제티딘-3-올 아세테이트 염: $^1H$ NMR (400 MHz, $CD_3OD$)을 측정한 결과는 7.47-7.42 (d, 1H), 7.36-7.31 (d, 1H), 7.30-7.24 (m, 1H), 7.21-7.17 (d, 1H), 7.08-7.00 (q, 1H), 6.93-6.89 (t, 1H), 6.86-6.83 (d, 1H), 6.64-6.57 (t, 1H), 4.18-4.11 (d, 1H), 4.01-3.93 (t, 2H), 3.85-3.78 (d, 1H), 3.04-2.97 (t, 2H), 2.92-2.87 (t, 2H), 2.82-2.78 (s, 2H), 1.92-1.87 (s, 3H) 이었고; $C_{23}H_{21}F_3IN_3O_2S$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 588 ($MH^+$) 이었다.

[0820] **실시예 3(ai).** 3-[({2-[비스(1-메틸에틸)아미노]에틸}아미노)메틸]-1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-올 아세테이트 염: $^1H$ NMR (400 MHz, $CD_3OD$)을 측정한 결과는 7.48-7.43 (d, 1H), 7.36-7.33 (d, 1H), 7.31-7.26 (m, 1H), 7.08-7.00 (q, 1H), 6.65-6.58 (t, 1H), 4.18-4.13 (d, 1H), 4.06-3.98 (t, 2H), 3.88-3.82 (d, 2H), 3.57-3.47(q, 2H), 3.05-2.99 (t, 2H), 2.92-2.85 (t, 4H), 1.92-1.88 (s, 3H), 1.28-1.22 (d, 12H) 이었고; $C_{25}H_{32}F_3IN_4O_2$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 605 ($MH^+$) 이었다.

[0821] **실시예 3(aj).** 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-({[2-(페닐옥시)에틸]아미노}메틸)아제티딘-3-올 아세테이트 염: $^1H$ NMR (400 MHz, $CD_3OD$)을 측정한 결과는 7.36-7.31 (d, 1H), 7.26-7.22 (d, 1H), 7.20-7.13 (m, 3H), 6.97-6.89 (t, 1H), 6.86-6.80 (m, 3H), 6.54-6.47 (t, 1H), 4.13-4.07 (d, 1H), 4.01-3.96 (t, 2H), 3.79-3.74 (d, 1H), 2.97-2.91 (t, 2H), 2.84-2.79 (s, 2H), 1.84-1.81 (s, 3H) 이었고; $C_{25}H_{23}F_3IN_3O_3$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 598 ($MH^+$) 이었다.

[0822] **실시예 3(ak).** 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-{[(2-하이드록시프로필)아미노]메틸}아제티딘-3-올 아세테이트 염: $^1H$ NMR (400 MHz, $CD_3OD$)을 측정한 결과는 7.48-7.43 (d, 1H), 7.36-7.33 (d, 1H), 7.31-7.26 (m, 1H), 7.08-7.00 (q, 1H), 6.65-6.58 (t, 1H), 4.27-4.19 (d, 1H), 4.10-4.00 (m, 2H), 3.15-3.00 (t, 2H), 3.57-3.47 (q, 2H), 3.15-3.00 (t, 2H), 2.87-2.81 (d, 1H), 2.72-2.64 (t, 1H), 1.94-1.91 (s, 3H), 1.19-1.15 (d, 3H) 이었고; $C_{20}H_{21}F_3IN_3O_3$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 536 ($MH^+$) 이었다.

[0823] **실시예 3(am).** 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-[({2-[(1-메틸에틸)옥시]에틸}아미노)메틸]아제티딘-3-올 아세테이트 염: $^1H$ NMR (400 MHz, $CD_3OD$)을 측정한 결과는 7.48-7.43 (d, 1H), 7.36-

7.33 (d, 1H), 7.31-7.26 (m, 1H), 7.08-7.00 (q, 1H), 6.65-6.58 (t, 1H), 4.21-4.13 (d, 1H), 4.04-3.95 (t, 2H), 3.88-3.82 (d, 1H), 3.64-3.51 (m, 3H), 2.89-2.84 (s, 2H), 2.83-2.77 (t, 2H), 1.91-1.89 (s, 3H), 1.15-1.12 (d, 6H) 이었고; $C_{22}H_{25}F_3IN_3O_3$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 564 ($MH^+$) 이었다.

[0824] **실시예 3(an).** 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-{[(1-에틸카바메이트-3-일)아미노]메틸}아제티딘-3-올 아세테이트 염: $^1H$ NMR (400 MHz, $CD_3OD$)을 측정한 결과는 7.48-7.43 (d, 1H), 7.36-7.33 (d, 1H), 7.31-7.26 (m, 1H), 7.08-7.00 (q, 1H), 6.65-6.58 (t, 1H), 4.17-4.10 (d, 1H), 4.04-3.95 (t, 2H), 3.88-3.82 (d, 1H), 3.24-3.06 (m, 2H), 2.95-2.75 (m, 6H), 2.76-2.46 (m, 2H), 1.93-1.90 (s, 3H), 1.74-1.62 (m, 1H), 1.44-1.31 (m, 1H), 1.28-1.20 (t, 3H) 이었고; $C_{24}H_{28}F_3IN_4O_2$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 589 ($MH^+$) 이었다.

[0825] **실시예 3(ao).** 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-({[(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)메틸]아미노}메틸)아제티딘-3-올 아세테이트 염: $^1H$ NMR (400 MHz, $CD_3OD$)을 측정한 결과는 7.48-7.43 (d, 1H), 7.36-7.33 (d, 1H), 7.31-7.26 (m, 1H), 7.08-7.00 (q, 1H), 6.65-6.58 (t, 1H), 4.20-4.13 (d,1H), 4.00-3.90 (t, 2H), 3.83-3.75 (d, 1H), 2.84-2.78 (s, 2H), 2.53-2.48 (s, 2H), 1.93-1.87 (s, 3H) 이었고; $C_{21}H_{19}F_3IN_5O_3$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 574 ($MH^+$) 이었다.

[0826] **실시예 3(ap).** 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-{[(1-메틸부틸)아미노]메틸}아제티딘-3-올 아세테이트 염: $^1H$ NMR (400 MHz, $CD_3OD$)을 측정한 결과는 7.48-7.43 (d, 1H), 7.38-7.33 (d, 1H), 7.32-7.27 (m, 1H), 7.09-7.01 (q, 1H), 6.65-6.58 (t, 1H), 4.25-4.19 (d, 1H), 4.12-4.02 (t, 2H), 3.96-3.90 (d, 1H), 3.16-2.96 (m, 3H), 1.91-1.89 (s, 3H), 1.68-1.57 (m, 1H), 1.49-1.29 (m, 3H), 1.23-1.18 (d, 3H), 0.99-0.92 (t, 3H) 이었고; $C_{22}H_{25}F_3IN_3O_2$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 548 ($MH^+$) 이었다.

[0827] **실시예 3(aq).** 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-{[(1-메틸프로필)아미노]메틸}아제티딘-3-올 아세테이트 염: $^1H$ NMR (400 MHz, $CD_3OD$)을 측정한 결과는 7.48-7.43 (d, 1H), 7.37-7.33 (d, 1H), 7.32-7.26 (m, 1H), 7.09-7.01 (q, 1H), 6.65-6.58 (t, 1H), 4.27-4.20 (d, 1H), 4.14-4.03 (t, 2H), 3.98-3.92 (d, 1H), 3.20-3.16 (s, 2H), 3.07-2.97 (m, 1H), 1.91-1.89 (s, 3H), 1.80-1.70 (m, 1H), 1.54-1.41 (m, 1H), 1.26-1.22 (d, 3H), 1.00-0.94 (t, 3H) 이었고; $C_{21}H_{23}F_3IN_3O_2$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 534 ($MH^+$) 이었다.

[0828] **실시예 3(ar).** 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-{[(2-메틸부틸)아미노]메틸}아제티딘-3-올 아세테이트 염: $^1H$ NMR (400 MHz, $CD_3OD$)을 측정한 결과는 7.48-7.43(d, 1H), 7.37-7.33 (d, 1H), 7.32-7.26 (m, 1H), 7.09-7.01 (q, 1H), 6.65-6.58 (t, 1H), 4.26-4.19 (d, 1H), 4.10-4.01 (t, 2H), 3.94-3.87 (d, 1H), 3.05-2.99 (s, 2H), 2.77-2.70 (m, 1H), 2.61-2.54 (m, 1H), 1.91-1.89 (s, 3H), 1.73-1.61 (m, 1H), 1.49-1.39 (m, 1H), 1.24-1.12 (m, 1H), 0.94-0.84 (m, 6H) 이었고; $C_{22}H_{25}F_3IN_3O_2$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 548 ($MH^+$) 이었다.

[0829] **실시예 3(as).** 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-[(펜틸아미노)메틸]아제티딘-3-올 아세테이트 염: $^1H$ NMR (400 MHz, $CD_3OD$)을 측정한 결과는 7.48-7.43 (d, 1H), 7.37-7.33 (d, 1H), 7.32-7.26 (m, 1H), 7.09-7.01 (q, 1H), 6.65-6.58 (t, 1H), 4.29-4.23 (d, 1H), 4.15-4.05 (t, 2H), 3.98-3.90 (d, 1H), 3.21-3.18 (s, 2H), 2.93-2.86 (m, 2H), 1.91-1.89 (s, 3H), 1.70-1.60 (m, 2H), 1.42-1.29 (m, 4H), 0.97-0.90 (t, 3H) 이었고; $C_{22}H_{25}F_3IN_3O_2$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 548 ($MH^+$) 이었다.

[0830] **실시예 3(at).** 3-[(사이클로헥실아미노)메틸]-1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페

닐}카르보닐)아제티딘-3-올 아세테이트 염: $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$)을 측정한 결과는 7.48-7.43 (d, 1H), 7.38-7.34 (d, 1H), 7.33-7.27 (m, 1H), 7.09-7.01 (q, 1H), 6.65-6.58 (t, 1H), 4.25-4.19 (d, 1H), 4.14-4.03 (t, 2H), 3.98-3.90 (d, 1H), 3.21-3.18 (s, 2H), 2.93-2.86 (m, 1H), 2.07-2.00 (d, 2H), 1.92-1.90 (s, 3H), 1.89-1.82 (d, 2H), 1.73-1.66 (d, 1H), 1.42-1.14 (m, 5H) 이었고; $C_{23}H_{25}F_3IN_3O_2$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 560 ($MH^+$) 이었다.

[0831] **실시예 3(au).** 3-[(아제판-3-일아미노)메틸]-1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-올 아세테이트 염: $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$)을 측정한 결과는 7.48-7.43 (d, 1H), 7.37-7.33 (d, 1H), 7.32-7.26 (m, 1H), 7.09-7.01 (q, 1H), 6.65-6.58 (t,1H), 4.19-4.13 (d, 1H), 4.05-3.95 (t, 2H), 3.90-3.81 (d, 1H), 3.37-3.34 (s, 2H), 3.22-3.03 (m, 2H), 2.91-2.64 (m, 3H), 1.93-1.89 (s, 3H), 1.88-1.52 (m, 6H) 이었고; $C_{23}H_{26}F_3IN_4O_2$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 575 ($MH^+$) 이었다.

[0832] **실시예 3(av).** 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-({[2-(2,3-디하이드로-1H-인돌-3-일)에틸]아미노}메틸)아제티딘-3-올 아세테이트 염: $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$)을 측정한 결과는 7.58-7.54 (d, 1H), 7.48-7.43 (d, 1H), 7.36-7.33 (d, 1H), 7.31-7.26 (m, 1H), 7.14-6.99 (m, 4H), 6.65-6.58 (t, 1H), 4.25-4.19 (d,1H), 4.10-4.02 (t, 2H), 3.95-3.88 (d, 1H), 3.23-3.03 (m, 9H), 1.94-1.92 (s, 3H) 이었고; $C_{27}H_{26}F_3IN_4O_2$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 623 ($MH^+$) 이었다.

[0833] **실시예 3(aw).** 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-[(1,3,5-트리아진-2-일아미노)메틸]아제티딘-3-올 아세테이트 염: $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$)을 측정한 결과는 8.48-8.46 (s, 1H), 8.36-8.34 (s, 1H), 7.48-7.43 (d, 1H), 7.37-7.33 (d, 1H), 7.28-7.22 (m, 1H), 7.06-6.98 (q, 1H), 6.65-6.58 (t, 1H), 4.24-4.18 (d, 1H), 4.10-3.96 (t, 2H), 3.84-3.78 (d, 1H), 3.69-3.67 (s, 2H), 1.99-1.97 (s, 3H) 이었고; $C_{20}H_{16}F_3IN_6O_2$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 557 ($MH^+$) 이었다.

[0834] **실시예 3(ax).** 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-{[(4-하이드록시사이클로헥실)아미노]메틸}아제티딘-3-올 아세테이트 염: $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$)을 측정한 결과는 7.48-7.43 (d, 1H), 7.37-7.33 (d,1H), 7.32-7.26 (m, 1H), 7.09-7.01 (q, 1H), 6.65-6.58 (t, 1H), 4.22-4.15 (d, 1H), 4.08-3.99 (t, 2H), 3.93-3.87 (d, 1H), 3.56-3.47 (m, 1H), 3.05-3.02 (s, 2H), 2.76-2.68 (m, 1H), 2.03-1.96 (m, 4H), 1.93-1.89 (s, 3H), 1.35-1.23 (m, 4H) 이었고; $C_{23}H_{25}F_3IN_3O_3$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 576 ($MH^+$) 이었다.

[0835] **실시예 3(ay).** 3-[(사이클로펜트-3-엔-1-일아미노)메틸]-1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-올 아세테이트 염: $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$)을 측정한 결과는 7.48-7.43 (d, 1H), 7.37-7.33 (d, 1H), 7.32-7.26 (m, 1H), 7.09-7.01 (q, 1H), 6.65-6.58 (t, 1H), 5.70-5.65 (s, 2H), 4.20-4.14 (d, 1H), 4.03-3.95 (t, 2H), 3.90-3.81 (d, 1H), 3.58-3.50 (m, 1H), 2.90-2.86 (s, 2H), 2.68-2.58 (m, 2H), 2.26-2.16 (m, 2H), 1.93-1.89 (s, 3H) 이었고; $C_{22}H_{21}F_3IN_3O_2$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 544 ($MH^+$) 이었다.

[0836] **실시예 3(az).** N-[4-({[1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-하이드록시아제티딘-3-일]메틸}아미노)페닐]아세트아미드 아세테이트 염: $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$)을 측정한 결과는 7.48-7.43 (d, 1H), 7.37-7.33 (d, 1H), 7.27-7.20 (m, 3H), 7.09-7.01 (q, 1H), 6.65-6.55 (m, 3H), 4.22-4.16 (d, 1H), 4.08-3.98 (t, 2H), 3.88-3.82 (d, 1H), 3.28-3.24 (s, 2H), 2.08-2.05 (s, 3H), 2.91-2.64 (m, 3H), 1.93-1.89 (s, 3H) 이었고; $C_{25}H_{22}F_3IN_4O_3$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 611 ($MH^+$) 이었다.

[0837] **실시예 3(ba).** N-[3-({[1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-하이드록

시아제티딘-3-일]메틸}아미노)페닐]아세트아미드 아세테이트 염: $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$)을 측정한 결과는 7.48-7.43 (d, 1H), 7.36-7.33 (d, 1H), 7.27-7.20 (m, 1H), 7.04-6.96 (m, 3H), 6.72-6.68 (d, 1H), 6.65-6.58 (t, 1H), 6.40-6.35 (d, 1H), 4.24-4.18 (d, 1H), 4.08-3.98 (t, 2H), 3.87-3.81 (d, 1H), 3.28-3.25 (s, 2H), 2.10-2.07 (s, 3H), 1.97-1.95 (s, 3H) 이었고; $C_{25}H_{22}F_3IN_4O_3$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 611 ($MH^+$) 이었다.

[0838] **실시예 3(bc).** (1R,2S)-4-({[1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-하이드록시아제티딘-3-일]메틸}아미노)사이클로펜탄-1,2-디올 아세테이트 염: $^1$H NMR(400 MHz, DMSO)을 측정한 결과는 8.58-8.54 (s, 1H), 7.61-7.53 (d, 1H), 7.39-7.28 (m, 2H), 7.21-7.13 (m, 1H), 6.71-6.63 (t, 1H), 5.58-5.64 (s, 1H), 5.63-5.58 (s, 1H), 4.06-4.01 (d, 1H), 3.90-3.84 (t, 2H), 3.72-3.66 (d, 1H), 3.31-3.26 (m, 3H), 2.61-2.57 (s, 2H), 2.46-2.36 (m, 2H), 2.02-1.93 (dd, 2H), 1.91-1.88 (s, 3H) 이었고; $C_{22}H_{23}F_3IN_3O_4$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 578 ($MH^+$) 이었다.

[0839] **실시예 3(bd).** 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-({[1-(하이드록시메틸)사이클로헥실]아미노}메틸)아제티딘-3-올 아세테이트 염: $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$)을 측정한 결과는 7.48-7.43 (d, 1H), 7.37-7.33 (d, 1H), 7.32-7.26 (m, 1H), 7.09-7.01 (q, 1H), 6.65-6.58 (t, 1H), 4.22-4.15 (d, 1H), 4.08-3.99 (t, 2H), 3.89-3.83 (d, 1H), 3.49-3.45 (s, 2H), 2.86-2.80 (s, 2H), 1.91-1.89 (s, 3H), 1.67-1.34 (m, 10H) 이었고; $C_{24}H_{27}F_3IN_3O_3$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 590 ($MH^+$) 이었다.

[0840] **실시예 3(be).** 3-{[(3-클로로페닐)아미노]메틸}-1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-올 아세테이트 염: $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$)을 측정한 결과는 7.48-7.43 (d, 1H), 7.37-7.33 (d, 1H), 7.32-7.26 (m, 1H), 7.08-6.98 (m, 2H), 6.65-6.55 (m, 3H), 6.53-6.44 (d, 1H), 4.22-4.15 (d, 1H), 4.06-3.98 (t, 2H), 3.88-3.82 (d, 1H), 3.27-3.24 (s, 2H), 1.91-1.89 (s, 3H) 이었고; $C_{23}H_{18}ClF_3IN_3O_2$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 588 ($MH^+$) 이었다.

[0841] **실시예 3(bf).** 3-{[(4-클로로페닐)아미노]메틸}-1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-올 아세테이트 염: $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$)을 측정한 결과는 7.45-7.40 (d, 1H), 7.35-7.30 (d, 1H), 7.28-7.22 (m, 1H), 7.06-6.97 (m, 3H), 6.62-6.54 (m, 3H), 6.53-6.44 (d, 1H), 4.22-4.15 (d, 1H), 4.06-3.98 (t, 2H), 3.88-3.82 (d, 1H), 3.26-3.22 (s, 2H), 1.96-1.94 (s, 3H) 이었고; $C_{23}H_{18}ClF_3IN_3O_2$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 588 ($MH^+$) 이었다.

[0842] **실시예 3(bg).** 3-[(5-아미노-3-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-올 아세테이트 염: $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$)을 측정한 결과는 7.38-7.33 (d, 1H), 7.28-7.24 (d, 1H), 7.21-7.15 (m, 1H), 6.98-6.90 (q, 1H), 6.56-6.49 (t, 1H), 5.16-5.14 (s, 1H), 4.36-4.30 (d, 1H), 4.22-4.16 (d, 1H), 3.99-3.97 (s, 1H), 3.95-3.90 (d, 1H), 3.77-3.71 (d, 1H), 1.96-1.92 (s, 3H), 1.85-1.82 (s, 3H) 이었고; $C_{21}H_{19}F_3IN_5O_2$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 558 ($MH^+$) 이었다.

[0843] **실시예 3(bh).** 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-{[(5-메틸-1H-피라졸-3-일)아미노]메틸}아제티딘-3-올 아세테이트 염: $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$)을 측정한 결과는 7.38-7.33 (d, 1H), 7.28-7.24 (d, 1H), 7.21-7.15 (m, 1H), 6.98-6.90 (q, 1H), 6.56-6.49 (t, 1H), 5.22-5.19 (s, 1H), 4.15-4.08 (d, 1H), 4.02-3.88 (m, 2H), 3.75-3.68 (d, 1H), 3.20-3.18 (s, 2H), 2.07-2.05 (s, 3H), 1.85-1.82 (s, 3H) 이었고; $C_{21}H_{19}F_3IN_5O_2$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 558 ($MH^+$) 이었다.

[0844] **실시예 3(bi).** 3-[(디에틸아미노)메틸]-1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-올: $^1$H NMR(400 MHz, $d_6$-DMSO)을 측정한 결과는 8.54 (s, 1H), 7.58-7.55 (dd, 1H), 7.38-7.35

(dt, 1H), 7.33-7.31 (m, 1H), 7.22-7.15 (m, 1H), 6.69-6.64 (m, 1H), 5.56 (b, 1H), 4.06-4.04 (d, 1H), 3.90-3.88 (m, 2H), 3.72-3.69 (d 1H), 2.51-2.49 (m, 6H), 0.86-0.83 (t, 6H) 이었고; $C_{21}H_{23}F_3IN_3O_2$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 534 ($MH^+$) 이었다.

[0845] **실시예 3(bj).** 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-[(디메틸아미노)메틸]아제티딘-3-올: $^1H$ NMR(400 MHz, $d_6$-DMSO)을 측정한 결과는 8.56 (s, 1H), 7.59-7.56 (dd, 1H), 7.38-7.36 (dt, 1H), 7.34-7.33 (m, 1H), 7.21-7.14 (m, 1H), 6.71-6.65 (m, 1H), 5.55 (b, 1H), 4.07-4.05 (d, 1H), 3.89-3.84 (t, 2H), 3.74-3.719 (d, 1H), 2.46 (m, 2H), 2.19 (br s, 6H); $C_{19}H_{19}F_3IN_3O_2$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 506 ($MH^+$) 이었다.

[0846] **실시예 3(bk).** 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-{[(2-하이드록시-1,1-디메틸에틸)아미노]메틸}아제티딘-3-올: $^1H$ NMR(400 MHz, $CDCl_3$)을 측정한 결과는 8.40 (s, 1H), 7.38 (dd,1H), 7.33-7.30 (m, 1H), 7.12 (m, 1H), 6.85-6.79 (m, 1H), 6.63-6.57 (m, 1H), 4.22-4.11(br m, 4H), 3.55 (s, 2H), 3.15 (s, 2H), 1.32 (s, 6H) 이었고; $C_{21}H_{23}F_3IN_3O_3$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 550 ($MH^+$) 이었다.

[0847] **실시예 3(bm).** 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-[(프로프-2-엔-1-일아미노)메틸]아제티딘-3-올): $^1H$ NMR(400 MHz, $CDCl_3$)을 측정한 결과는 8.47 (s, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.34-7.31 (m, 1H), 7.12 (m, 1H), 6.83-6.77 (m, 1H), 6.64-6.59 (m, 1H), 6.64-6.59 (m, 1H), 5.88-5.78 (m, 1H), 5.00-5.12 (m, 2H), 4.13 (br m, 4H), 3.26 (d, 2H), 2.88 (d, 2H), 2.02 (s, 1H) 이었고; $C_{21}H_{19}F_3IN_3O_2$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 518 ($MH^+$) 이었다.

[0848] **실시예 3(bn).** 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-({[2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)에틸]아미노}메틸)아제티딘-3-올): $^1H$ NMR(400 MHz, $CDCl_3$)을 측정한 결과는 8.45 (s, 1H), 7.39 (dd, 1H), 7.34-7.31 (m, 1H), 7.14-7.10 (m, 1H), 6.84-6.77 (m, 1H), 6.63-6.58 (m, 1H), 4.26-4.04 (m, 4H), 3.95 (dd, 2H), 3.35 (t, 2H), 2.92 (d, 2H), 2.67 (m, 2H), 1.40-1.25 (m, 8H) 이었고; $C_{24}H_{27}F_3IN_3O_3$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 590 ($MH^+$) 이었다.

[0849] **실시예 3(bo).** 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-{[(1,1-디메틸프로프-2-인-1-일)아미노]메틸}아제티딘-3-올): $^1H$ NMR(400 MHz, $CDCl_3$)을 측정한 결과는 8.46 (s, 1H), 7.39 (dd, 1H), 7.33-7.30 (m, 1H), 7.15-7.11 (m, 1H), 6.84-6.77 (m, 1H), 6.64-6.58 (m, 1H), 4.20 (br, 1H), 4.07 (br, 1H), 2.92 (s, 2H), 1.58 (m, 4H), 0.92 (dd, 6h) 이었고; $C_{22}H_{21}F_3IN_3O_2$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 572 ($MH^+$) 이었다.

[0850] **실시예 3(bp).** 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-({[2-(1H-이미다졸-4-일)에틸]아미노}메틸)아제티딘-3-올): $^1H$ NMR(400 MHz, $CDCl_3$)을 측정한 결과는 8.44 (s, 1H), 7.33-7.14 (m, 3H), 7.00 (m, 1H), 6.67 (dd, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.44 (m, 1H), 3.93 (d, 2H), 2.75 (m, 2H), 2.60 (m, 1H), 2.42 (m, 1H) 2.02 (AcOH; s, 3H), 1.86 (m, 4H) 이었고; $C_{22}H_{21}F_3IN_5O_2$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 572 ($MH^+$) 이었다.

[0851] **실시예 3(bq).** 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-({[3-(에틸옥시)프로필]아미노}메틸)아제티딘-3-올: $^1H$ NMR(400 MHz, $CDCl_3$)을 측정한 결과는 8.49 (s, 1H), 7.39 (dd, 1H), 7.34-7.31 (m, 1H), 7.14-7.10 (m, 1H), 6.83-6.76 (m, 1H), 6.64-6.58 (m, 1H), 4.26-4.03 (br m, 4H), 3.53-3.44 (m, 4H), 2.92-2.73 (m, 4H), 1.72 (m, 2H) 1.18 (t, 3H) 이었고; $C_{22}H_{23}F_3IN_3O_3$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 564 ($MH^+$) 이었다.

[0852] **실시예 3(br).** 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-{[(3,3-디메틸부틸)아미노]메틸}아제티딘-3-올: $^1$H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)을 측정한 결과는 8.46 (s, 1H), 7.39 (dd, 1H), 7.34-7.31 (m, 1H), 7.14-7.10 (m, 1H), 6.84-6.77 (m, 1H), 6.63-6.58 (m, 1H), 4.18 (br, 3H), 3.15 (s, 2H), 2.71 (m, 2H) 2.05 (AcOH; s, 3H), 1.43 (m, 2H), 0.90 (s, 9H) 이었고; $C_{23}H_{27}F_3IN_3O_2$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 562 ($MH^+$) 이었다.

[0853] **실시예 3(bs).** 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-{[(3-메틸부틸)아미노]메틸}아제티딘-3-올: $^1$H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)을 측정한 결과는 8.46 (s, 1H), 7.39 (dd, 1H), 7.34-7.30 (m, 1H), 7.14-7.11 (m, 1H), 6.84-6.77 (m, 1H), 6.63-6.59 (m, 1H), 4.27-3.61 (br m, 6H), 2.98 (m, 2H), 2.72 (t, 2H) 2.05 (AcOH; s, 3H), 1.61 (m,1H), 1.43 (m, 2H), 0.90 (d, 6H) 이었고; $C_{22}H_{25}F_3IN_3O_2$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 547 ($MH^+$) 이었다.

[0854] **실시예 3(bt).** 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-({[3-(디메틸아미노)프로필]아미노}메틸)아제티딘-3-올: $C_{22}H_{26}F_3IN_4O_2$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 563 ($MH^+$) 이었다.

[0855] **실시예 3(bu).** 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-({[3-(1H-이미다졸-1-일)프로필]아미노}메틸)아제티딘-3-올: $^1$H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)을 측정한 결과는 8.46 (s, 1H), 7.53(s, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.34-7.30 (m, 1H), 7.14-7.09 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.84-6.77 (m, 1H), 6.63-6.59 (m, 1H), 4.24-4.00 (br m, 6H), 2.84 (m, 2H), 2.61 (m, 2H), 1.94 (m, 2H) 이었고; $C_{23}H_{21}F_3IN_5O_2$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 586 ($MH^+$) 이었다.

[0856] **실시예 3(bv).** 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-({[2-(메틸티오)에틸]아미노}메틸)아제티딘-3-올: $^1$H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)을 측정한 결과는 8.49 (s, 1H), 7.39 (dd, 1H), 7.34-7.31 (m, 1H), 7.14-7.11 (m, 1H), 6.83-6.77 (m, 1H), 6.63-6.59 (m, 1H), 4.26-4.03 (br m, 4H), 2.88 (s, 2H), 2.82 (t, 2H), 2.62 (t, 2H), 2.08 (s, 3H) 이었고; $C_{23}H_{21}F_3IN_3O_2S$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 552 ($MH^+$) 이었다.

[0857] **실시예 3(bw).** 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-{[(1,1,3,3-테트라메틸부틸)아미노]메틸}아제티딘-3-올: $^1$H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)을 측정한 결과는 8.49 (s, 1H), 7.38 (dd, 1H), 7.34-7.30 (m, 1H), 7.14-7.11 (m, 1H), 6.83-6.77 (m, 1H), 6.64-6.59 (m, 1H), 4.25-4.01 (br m, 4H), 2.82 (s, 2H), 1.45 (s, 2H), 1.15 (s, 6H), 0.90 (s, 9H) 이었고; $C_{25}H_{31}F_3IN_3O_2$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 590 ($MH^+$) 이었다.

[0858] **실시예 3(bx).** 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-{[(1,1-디메틸프로필)아미노]메틸}아제티딘-3-올: $^1$H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)을 측정한 결과는 8.50 (s, 1H), 7.39 (dd, 1H), 7.35-7.30 (m, 1H), 7.15-7.11 (m, 1H), 6.83-6.77 (m, 1H), 6.65-6.59 (m, 1H), 4.27-4.01 (br m, 4H), 2.82 (s, 2H), 1.46 (s, 2H), 1.08 (s, 6H), 0.89 (s, 3H) 이었고; $C_{22}H_{21}F_3IN_4O_3$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 548 ($MH^+$) 이었다.

[0859] **실시예 3(by).** 3-{[(3-아미노-2-하이드록시프로필)아미노]메틸}-1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-올: $C_{23}H_{22}F_3IN_4O_3$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 551 ($MH^+$) 이었다.

[0860] **실시예 3(bz).** 1-{[1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-하이드록시아제티딘-3-일]메틸}피롤리딘-3-올: $C_{21}H_{21}F_3IN_3O_3$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 548 ($MH^+$) 이었다.

[0861] **실시예 3(ca).** 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-({(2S)-2-[(메틸옥시)메틸]피롤리딘-1-일}메틸)아제티딘-3-올: $C_{23}H_{25}F_3IN_3O_3$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 576 ($MH^+$) 이었다.

[0862] **실시예 3(cb).** 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-{[(2-하이드록시페닐)아미노]메틸}아제티딘-3-올: $^1H$ NMR(400 MHz, $CDCl_3$)을 측정한 결과는 8.46 (s, 1H), 7.41 (dd, 1H), 7.35-7.30 (m, 1H), 7.15-7.11 (m, 1H), 6.89-5.98 (m, 6H), 4.92 (s, 1H), 4.28-4.05 (br m, 4H), 3.44 (s, 2H) 이었고; $C_{23}H_{19}F_3IN_3O_3$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 570 ($MH^+$) 이었다.

[0863] **실시예 3(cd).** 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-{[(4-하이드록시페닐)아미노]메틸}아제티딘-3-올: $^1H$ NMR(400 MHz, $CDCl_3$)을 측정한 결과는 8.46 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.40-7.05 (m, 4H), 6.72 (m, 1H), 6.62 (d, 1H), 6.50 (m, 1H), 6.42 (d, 1H) 4.04-3.98 (m, 4H), 3.18 (s, 2H) 이었고; $C_{23}H_{19}F_3IN_3O_3$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 570 ($MH^+$) 이었다.

[0864] **실시예 3(ce).** 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-{[(3-하이드록시페닐)아미노]메틸}아제티딘-3-올: $^1H$ NMR(400 MHz, $CDCl_3$)을 측정한 결과는 8.52 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.39 (dd, 1H), 7.34-7.31 (m, 1H), 7.14-7.11 (m, 1H), 6.85 (dd, 1H), 6.84-6.77 (m, 1H), 6.63-6.59 (m, 1H), 6.15 (d, 1H) 6.09-6.01 (m, 3H), 4.16-3.95 (br m, 4H), 3.22 (d, 2H) 2.15 (AcOH; s, 3H) 이었고; $C_{23}H_{19}F_3IN_3O_3$ 에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 570 ($MH^+$) 이었다.

[0865] **실시예 3(cf).** 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-[(페닐옥시)메틸]아제티딘-3-올: $C_{23}H_{18}F_3IN_2O_3$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 555 ($MH^+$) 이었다.

[0866] **실시예 3(cg).** 3-({[1-({3, 4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-하이드록시아제티딘-3-일]메틸}아미노)프로판-1,2-디올: $C_{20}H_{21}F_3IN_3O_4$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 552 ($MH^+$) 이었다.

[0867] **실시예 3(ch).** 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-[(페닐티오)메틸]아제티딘-3-올: $^1H$ NMR(400 MHz, $CDCl_3$)을 측정한 결과는 8.46 (s, 1H), 7.45-7.23 (m, 5H), 7.14-7.05 (m, 1H), 6.78 (dd, 1H), 6.60 (m, 1H), 4.14-3.92 (br m, 4H), 3.33 (s, 2H); $C_{23}H_{18}F_3IN_2O_2$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 571 ($MH^+$) 이었다.

[0868] **실시예 3(ci).** 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-{[(4-하이드록시부틸)아미노]메틸}아제티딘-3-올): $^1H$ NMR(400 MHz, $CDCl_3$)을 측정한 결과는 8.43 (s, 1H), 7.38 (dd, 1H), 7.34-7.30(m, 1H), 7.14-7.10 (m, 1H), 6.84-6.77 (m, 1H), 6.63-6.58 (m, 1H), 4.26-4.04 (m, 4H), 3.61 (m, 2H), 2.96 (s, 2H), 2.73 (s, 2H) 이었고; $C_{21}H_{23}F_3IN_3O_3$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 550 ($MH^+$) 이었다.

[0869] **실시예 3(cj).** 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-{[(2-하이드록시에틸)옥시]메틸}아제티딘-3-올: $^1H$ NMR(400 MHz, $CDCl_3$)을 측정한 결과는 8.51 (s, 1H), 7.39 (dd, 1H), 7.35-7.31 (m, 1H), 7.14-7.11 (m, 1H), 6.84-6.77 (m, 1H), 6.63-6.59 (m, 1H), 4.21-4.05 (br m, 4H), 3.77 (m, 2H), 3.66 (m, 2H) 이었고; $C_{19}H_{18}F_3IN_2O_4$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 523 ($MH^+$) 이었다.

[0870] **실시예 3(ck).** 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-({[(1S,2S)-2-하이드록시사이클로헥실]아미노}메틸)아제티딘-3-올): $C_{23}H_{25}F_3IN_3O_3$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 576 ($MH^+$) 이었다.

[0871] **실시예 3(cm).** 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-{[(1,1-디메틸-2-피롤리딘-1-일에틸)아미노]메틸}아제티딘-3-올: $^1H$ NMR(400 MHz, $CDCl_3$)을 측정한 결과는 8.49 (s, 1H), 7.39

(dd, 1H), 7.34-7.29 (m, 1H), 7.14-7.11 (m, 1H), 6.83-6.77 (m, 1H), 6.64-6.59 (m, 1H), 4.25-4.07 (br m, 4H), 2.88 (d, 2H), 2.62 (m, 4H), 2.58 (m, 2H), 1.78 (m, 4H), 2.05 (AcOH; s, 3H) 이었고; $C_{25}H_{30}F_3IN_4O_2$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 603 ($MH^+$) 이었다.

[0872] **실시예 3(cn).** 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-({[(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)메틸]아미노}메틸)아제티딘-3-올: $^1H$ NMR(400 MHz, $CDCl_3$)을 측정한 결과는 8.50 (s, 1H), 7.41-7.11 (m, 3H), 7.12 (m, 1H), 6.85-6.79 (m, 2H), 4.12-3.98 (br m, 4H), 3.78 (s, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.95 (s, 2H), 2.08 (AcOH; s, 4H) ,2.05 (AcOH; s, 3H) 이었고; $C_{22}H_{21}F_3IN_5O_2$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 572 ($MH^+$) 이었다.

[0873] **실시예 3(co).** 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-({[(1-메틸-1H-이미다졸-5-일)메틸]아미노}메틸)아제티딘-3-올: $^1H$ NMR(400 MHz, $CDCl_3$)을 측정한 결과는 8.45 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.39 (dd, 1H), 7.33-7.30 (m, 1H), 7.15-7.10 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.87-6.77 (m, 1H), 6.63-6.58 (m, 1H), 4.18-4.02 (m, 4H), 3.3.80 (s, 2H), 3.62 (s, 3H), 2.90 (s, 1H), 2.05 (AcOH; s, 3H) 이었고; $C_{22}H_{21}F_3IN_5O_2$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 572 ($MH^+$) 이었다.

[0874] **실시예 3(cp).** 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-({[(2S)-2-(메틸옥시)사이클로펜틸]아미노}메틸)아제티딘-3-올): $C_{23}H_{25}F_3IN_3O_3$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 576 ($MH^+$) 이었다.

[0875] **실시예 3(cq).** 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-({[(1R)-2-하이드록시사이클로헥실]아미노}메틸)아제티딘-3-올): $C_{23}H_{25}F_3IN_3O_3$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 576 ($MH^+$) 이었다.

[0876] **실시예 3(cr).** N-[3-({[1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-하이드록시아제티딘-3-일]메틸}아미노)페닐]메탄술폰아미드: $^1H$ NMR(400 MHz, $CDCl_3$)을 측정한 결과는 7.33 (dd, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.08 (dd, 1H), 6.83-6.77 (m, 1H), 6.03-5.98 (m, 2H), 6.64-6.59 (m, 1H), 4.08-3.77 (br m, 5H), 2.88 (s, 3H) 이었고; $C_{24}H_{22}F_3IN_4O_4S$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 647 ($MH^+$) 이었다.

[0877] **실시예 3(cs).** 3-{[(4-아미노페닐)아미노]메틸}-1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-올: $^1H$ NMR(400 MHz, $CDCl_3$)을 측정한 결과는 8.44 (s, 1H), 7.39 (dd, 1H), 7.34-7.30 (m, 1H), 7.14-7.10 (m, 1H), 6.84-6.77 (m, 1H), 6.64-6.53 (m, 5H), 4.22-4.04 (br m, 4H), 3.34 (s, 2H) 이었고; $C_{23}H_{20}F_3IN_4O_2$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 569 ($MH^+$) 이었다.

[0878] **실시예 3(ct).** 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-{[(2-하이드록시-2-메틸사이클로펜틸)아미노]메틸}아제티딘-3-올: $C_{23}H_{25}F_3IN_3O_3$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 576 ($MH^+$) 이었다.

[0879] **실시예 3(cu).** 3-[(사이클로펜틸아미노)메틸]-1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-올: $^1H$ NMR(400 MHz, $CD_3OD$)을 측정한 결과는 7.44 (dd, 1H), 7.36-7.31 (m, 1H), 7.30-7.24 (m, 1H), 7.09-6.99 (m, 1H), 6.64-6.57 (m, 1H), 4.17-4.10 (m,1H), 4.01-3.91 (m, 2H), 3.87-3.79 (m, 1H), 3.07-2.97 (m, 1H), 2.75 (s, 2H), 1.92-1.79 (m, 2H), 1.75-1.62 (m, 2H), 1.61-1.47 (m, 2H), 1.37-1.22 (m, 2H) 이었다. $C_{22}H_{23}F_3IN_3O_2$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 546 ($MH^+$) 이었다.

[0880] **실시예 3(cv).** 3-{[(사이클로헥실메틸)아미노]메틸}-1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-올 아세테이트 (염): $^1H$ NMR(400 MHz, $CD_3OD$)을 측정한 결과는 7.46 (dd, 1H), 7.39-7.32 (m, 1H), 7.31-7.25 (m, 1H), 7.11-6.99(m, 1H), 6.67-6.57 (m, 1H), 4.27-4.15 (m, 1H), 4.12-3.97 (m, 2H),

3.96-3.85 (m, 1H), 3 (s,2H), 2.62 (d, 2H), 1.90 (s, 3H), 1.82-1.45 (m, 6H), 1.40-1.07 (m, 3H), 1.04-0.80 (m, 2H) 이었다. $C_{24}H_{27}F_3IN_3O_2$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 574 ($MH^+$) 이었다.

[0881] **실시예 3(cw).** 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-[(프로필아미노)메틸]아제티딘-3-올: $^1H$ NMR(400 MHz, $d_6$-DMSO)을 측정한 결과는 δ 8.56 (s, 1H), 7.57 (dd, 1H), 7.37 (dd, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 6.67 (m, 1H), 4.03 (d, 1H), 3.89 (m, 2H), 3.69 (d, 1H), 2.59 (s, 2H), 2.42 (t, 2H), 1.90 (s, 3H), 1.32 (m, 2H), 0.81 (t, 3H) 이었고; $C_{20}H_{21}F_3IN_3O_2$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 520 ($MH^+$) 이었다.

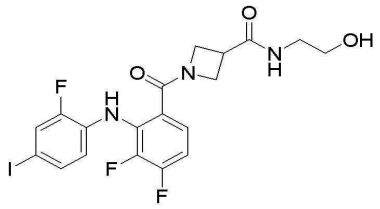
[0882] **실시예 3(cx).** 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-{[(2-메틸프로필)아미노]메틸}아제티딘-3-올: $^1H$ NMR(400 MHz, $d_6$-DMSO)을 측정한 결과는 δ 8.56 (s, 1H), 7.56 (dd, 1H), 7.36 (dd, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 6.67 (m, 1H), 4.02 (d, 1H), 3.89 (m, 2H), 3.70 (d, 1H), 2.57 (s, 2H), 2.27 (d, 2H), 1.91 (s, 3H), 1.55 (m, 1H), 0.79 (d, 6H) 이었고; $C_{21}H_{23}F_3IN_3O_2$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 534 ($MH^+$) 이었다.

[0883] **실시예 3(cy).** 메틸 (2xi)-2-디옥시-2-({[1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-하이드록시아제티딘-3-일]메틸}아미노)-베타-D-아라비노-헥소피라노사이드: $^1H$ NMR(400 MHz, $d_4$-메탄올, ~3:1 아노머의 혼합물)을 측정한 결과는: δ 7.46 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.04 (q, 1H), 6.62 (m, 1H), 4.19-5.92 (m, 4H), 3.87-3.78 (m, 2H), 3.68 (m, 1H), 3.56-3.18 (m, 5H), 2.99-2.82 (m, 3H), 2.56 (m, 0.25H), 2.29 (m, 0.75H) 이었다. $C_{24}H_{27}F_3IN_3O_7$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 652 (M-H) 이었다.

[0884] **실시예 3(cz).** 3-({[3-(디에틸아미노)프로필]아미노}메틸)-1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-올 아세테이트 염: $^1H$ NMR(400 MHz, $CD_3OD$)을 측정한 결과는 7.48-7.43 (d, 1H), 7.38-7.33 (d, 1H), 7.32-7.26 (m, 1H), 7.09-7.00 (q, 1H), 6.66-6.58 (t, 1H), 4.24-4.16 (d, 1H), 4.11-3.99 (t, 2H), 3.92-3.85 (d, 1H), 3.10-3.02 (m, 8H), 2.99-2.96 (s, 2H), 2.92-2.87 (t, 2H), 1.93-1.87 (s, 3H), 1.27-1.20 (t, 6H); $C_{24}H_{30}F_3IN_4O_2$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 591 ($MH^+$) 이었다.

[0885] **실시예 4**

[0886] 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-N-(2-하이드록시에틸)아제티딘-3-카르복사미드



[0887]

[0888] N,N-디메틸포름아미드(2.00 mL)에 실시예 1의 절차와 유사한 절차를 이용하여 제조한 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-카르복시산(15 mg, 0.03 mmol)을 섞은 용액에 HBTU(38 mg, 0.10 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 15 분동안 교반한 다음, 2-아미노에탄올(3.6 L, 0.06 mmol) 및 N-메틸모르폴린(110 L, 1.00 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 3 시간동안 혼합한 다음, 클로로포름(20 mL)로 혼합물을 희석하고, 물(30 mL)로 세정하였다. 수성상(aqueous phase)을 클로로포름(10 mL)로 역추출하였다. 수거된 유기상을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공에서 여과하여 여과액을 농축하였다. 잔류물을 고압 액체 크로마토그래피로 정제하여 트리플루오로아세트산 염인 표제 화합물(9.20 mg, 58%)을 수득하였다. $^1H$ NMR(400 MHz, $CDCl_3$)을 측정한 결과는 8.54 (s, 1H), 7.41-7.37 (m, 1H), 7.34-7.31 (m, 1H),

7.18-7.14 (m, 1H), 6.85-6.77 (m, 1H), 6.64-6.58 (m, 1H), 4.66 (br, 1H), 4.40-4.24 (br, 3H), 3.83-3.23 (br m, 7H), 1.18 (t, 3H) 이었고; $C_{19}H_{17}F_3IN_3O_3$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 542 ($MNa^+$) 이었다.

[0889] 필요하다면 대체 시약과 함께, 동일 또는 유사한 합성 기술 및 치환을 이용하여, 본 발명의 하기 화합물들을 제조하였다:

[0890] **실시예 4(a):** 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-N-(3,4-디하이드록시부틸)아제티딘-3-카르복사미드: $^1H$ NMR(400 MHz, $CDCl_3$)을 측정한 결과는 8.55 (s, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.31-7.35 (m, 1H), 7.14-7.18 (m, 1H), 6.78-6.84 (m, 1H), 6.59-6.65 (m, 1H), 6.14 (br s, 1H), 4.50-4.60 (m, 1H), 4.20-4.40 (m, 3H), 3.60-3.80 (m, 3H), 3.40-3.52 (m, 2H), 3.20-3.32 (m, 2H), 1.96 (br s, 1H), 1.18-1.28 (m, 2H) 이었다. $C_{21}H_{21}F_3IN_3O_4$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 562 (M-H) 이었다.

[0891] **실시예 4(b):** N-부틸-1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-카르복사미드: $^1H$ NMR(400 MHz, $CDCl_3$)을 측정한 결과는 8.53 (s, 1H), 7.39 (dd, 1H), 7.33-7.31 (m, 1H), 7.17-7.13 (m, 1H), 6.83-6.77 (m, 1H), 6.64-6.58 (m, 1H), 5.50 (m, 1H), 4.57 (br, 1H), 4.29 (br m, 3H), 3.27 (m, 3H), 1.49 (m, 1H), 1.33 (m, 2H), 0.92 (t, 3H) 이었고; $C_{21}H_{21}F_3IN_3O_2$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 532 ($MH^+$), 554 ($MNa^+$) 이었다.

[0892] 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-N-프로프-2-엔-1-일아제티딘-3-카르복사미드: $^1H$ NMR(400 MHz, $CDCl_3$)을 측정한 결과는 8.54 (s, 1H), 7.39 (dd, 1H), 7.34-7.31 (m, 1H), 7.17.7.12 (m, 1H), 6.83-6.77 (m, 1H), 6.64-6.58 (m, 1H), 5.88-5.77 (m, 1H), 5.57 (br, 1H), 5.21-5.16 (m, 2H), 4.59 (br, 1H), 4.30 (br m, 3H), 3.9 (tt, 2H), 3.32-3.25 (m, 1H) 이었고; $C_{20}H_{17}F_3IN_3O_2$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 516 ($MH^+$), 538 ($MNa^+$) 이었다.

[0893] **실시예 4(c):** 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-N-에틸아제티딘-3-카르복사미드: $^1H$ NMR(400 MHz, $CDCl_3$)을 측정한 결과는 8.54 (s, 1H), 7.38 (dd, 1H), 7.33-7.30 (m, 1H),7.17-7.12 (m, 1H), 6.83-6.77 (m, 1H), 6.63-6.57 (m, 1H), 5.55 (br s, 1H), 4.57 (br s, 1H), 4.28 (br m, 1H), 3..36-3.29 (m, 2H), 3.27- 3..20 (m, 1H), 1.15 (t, 3H) 이었고; $C_{19}H_{17}F_3IN_3O_2$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 504 ($MH^+$), 526 ($MNa^+$) 이었다.

[0894] **실시예 4(d):** 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-N-(2-하이드록시에틸)아제티딘-3-카르복사미드: $^1H$ NMR(400 MHz, $CDCl_3$)을 측정한 결과는 8.50 (s, 1H), 7.39 (dd, 1H), 7.33-7.30 (m, 1H),7.16-7.12 (m, 1H), 6.84-6.77 (m, 1H), 6.63-6.57 (m, 1H), 4.57 (br, 1H), 4.28 (br, 3H), 3.73 (t, 2H), 3.49-3.44 (m, 2H), 3.33-3.27 (m, 1H), 2.18 (br, 1H) 이었고; $C_{19}H_{17}F_3IN_3O_3$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 542 ($MNa^+$) 이었다.

[0895] **실시예 4(e):** 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-N-(2-피페리딘-1-일에틸)아제티딘-3-카르복사미드: $^1H$ NMR(400 MHz, $CDCl_3$)을 측정한 결과는 11.28 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.38 (dd, 1H), 7.33-7.30 (m, 1H), 7.15-7.10 (m, 1H), 6.82-6.76 (m, 1H), 6.63-6.58 (m, 1H), 4.42 (b, 1H), 4.26 (br m, 3H), 3.68 (br s, 2H), 3.58 (br d, 2H), 3.36 (br m, 1H)3.17 (br s, 1H), 2.63 (m, 4H), 1.92 (m, 5 H) 이었고; $C_{24}H_{26}F_3IN_4O_2$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 587 ($MH^+$) 이었다.

[0896] **실시예 4(f):** 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-N-페닐아제티딘-3-카르복사미드: $^1H$ NMR(400 MHz, $CDCl_3$)을 측정한 결과는 8.52 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.41-7.27 (m, 4H), 7.16 (m, 2H), 6.85-6.78 (m, 1H), 6.65-6.59 (m, 1H), 4.37 (br, 3H), 3.43 (m, 1H) 이었고; $C_{23}H_{17}F_3IN_3O_2$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 574 ($MNa^+$) 이었다.

[0897] **실시예 4(g):** N-[2-(디에틸아미노)에틸]-1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-카르복사미드: $^1$H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)을 측정한 결과는 11.43 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.39 (dd, 1H), 7.33-7.30 (m, 1H), 7.15-7.10 (m, 1H), 6.87-6.77 (m, 1H), 6.63-6.58 (m, 1H), 4.44-4.22 (m, 4H), 3.65 (m, 2H), 3.38 (m, 1H), 3.19-3.13 (m, 5H), 1.33(t, 6H) 이었고; $C_{21}H_{21}F_3IN_3O_2$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 575 ($MH^+$) 이었다.

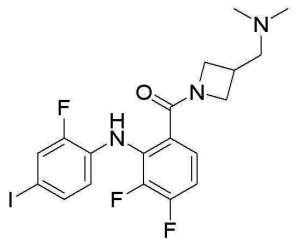
[0898] **실시예 4(h):** 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-N-[(2,3-디하이드록시프로필)옥시]아제티딘-3-카르복사미드: $C_{20}H_{19}F_3IN_3O_5$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 566 ($MH^+$) 이었다.

[0899] **실시예 4(i):** 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-N-(2,3-디하이드록시프로필)아제티딘-3-카르복사미드: $^1$H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)을 측정한 결과는 8.40 (br s, 1H), 7.35 (dd, 1H), 7.30 (br d, 1H), 7.16-7.09 (m, 1H), 6.89-6.76 (m, 2H), 6.58 (ddd, 1H), 4.58-4.40 (br, 1H), 4.27 (br t, 2H), 4.22-4.14 (br, 1H), 4.08-3.12 (m, 5H), 2.18-1.82 (br, 2H) 이었고; $C_{20}H_{19}F_3IN_3O_4$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 550 ($MH^+$) 이었다.

[0900] **실시예 4(j):** 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-N-하이드록시아제티딘-3-카르복사미드: $^1$H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)을 측정한 결과는 8.23-8.10 (b, 1H), 7.35-7.28 (m, 2H), 7.14-7.07 (m, 1H), 6.86-6.80 (m, 1H), 6.60-6.54 (m, 1H), 4.52-4.38 (b, 1H), 4.32-4.08 (m, 3H), 3.30-3.21 (m, 1H) 이었고; $C_{17}H_{13}F_3IN_3O_3$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 492 ($MH^+$) 이었다.

[0901] **실시예 5**

[0902] 6-({3-[디메틸아미노)메틸]아제티딘-1-일}카르보닐)-2,3-디플루오로-N-(2-플루오로-4-아이오도페닐)아닐린

[0903] 

[0904] 테트라하이드로퓨란(2 mL)에 실시예 1의 절차와 유사한 절차를 이용하여 제조한 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-카르복시산(196 mg, 0.41 mmol), 트리에틸아민(58 μL, 0.41 mmol), PyBOP(213 mg, 0.41 mmol) 및 수소화붕소 나트륨(sodium borohydride)(48 mg, 1.24 mmol)을 섞은 용액을 실온에서 15 시간동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시키고 잔류하는 결과물을 20% 수성 시트르산 및 에틸 아세테이트로 분별하였다. 유기 부분을 식염수로 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조하고, 진공에서 여과 및 농축하여 무색의 잔류물을 수득하였고, 이를 헥산 내 60% 에틸 아세테이트로 유출하는 칼럼 크로마토그래피로 정제하였다. 유리된 생성물을 진공에서 농축하여 백색 결정인 48 mg, 0.11 mmol(25%)의 [1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-일]메탄올을 수득하였다. $^1$H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)을 측정한 결과는 7.44 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.28-7.23 (m, 1H), 7.04-6.97 (m, 1H), 4.26-4.18 (m, 1H), 4.02-3.94 (m, 2H), 3.78-3.72 (m, 1H), 3.03 (d, 2H), 3.34 (s, 1H), 2.80-2.71 (m, 1H) 이었다. $C_{17}H_{14}F_3IN_2O$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 463 ($MH^+$) 이었다.

[0905] 테트라하이드로퓨란(2 mL)에 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-일]메탄올(48 mg, 0.11 mmol), 1,4-디아자비사이클로[2.2.2]옥탄(18 mg, 0.16 mmol) 및 메탄술포닐 클로라이드(10 mL, 0.13 mmol)를 섞은 용액을 실온에서 15 분동안 교반하였다. 그 다음에 혼합물을 물 및 에틸 아세테이트로 분별하였다. 유기 부분을 식염수로 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조하고, 진공에서 여과 및 농축하

여 무색의 잔류물을 수득하였고, 이를 헥산 내 70% 에틸 아세테이트로 유출하는 칼럼 크로마토그래피로 정제하였다. 유리된 생성물을 진공에서 농축하여 무색의 잔류물인 28 mg, 0.05 mmol(47%)의 [1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-일]메틸 메탄설포네이트를 수득하였고, 이를 즉시 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르(2 mL)에 녹였다. 용액에 디메틸아민(과량)을 첨가하고 밀봉 튜브 안에서 용액을 50 ℃에서 15 시간동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축하고, 잔류하는 결과물을 예비 역상 HPLC로 정제하였다. 유리된 결과물을 진공에서 농축하여 백색 고체인 12 mg, 0.02 mmol(40%)의 6-({3-[디메틸아미노)메틸]아제티딘-1-일}카르보닐)-2,3-디플루오로-N-(2-플루오로-4-아이오도페닐)아닐린 아세테이트 염을 수득하였다. $^1$H NMR(400 MHz, DMSO)을 측정한 결과는 8.54 (br s, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.33-7.28 (m, 1H), 7.18-7.12 (m, 1H), 6.70-6.64 (m, 1H), 4.18-4.12 (m, 1H), 3.99-3.76 (m, 1H), 3.52-3.47 (m, 1H), 2.52-2.48 (m, 1H), 2.39 (d, 2H), 1.85 (s, 6H) 이었고; $C_{19}H_{19}F_3IN_3O$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 490 ($MH^+$) 이었다.

[0906] 대체 시약과 함께, 동일 또는 유사한 합성 기술 및/또는 치환을 이용하여, 본 발명의 하기 화합물들을 제조하였다:

[0907] **실시예 5(a):** 2,3-디플루오로-N-(2-플루오로-4-아이오도페닐)-6-[(3-{[(1-메틸에틸)아미노]메틸}아제티딘-1-일)카르보닐]아닐린: $^1$H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)을 측정한 결과는 8.54 (s, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.31-7.33 (m, 1H), 7.11-7.15 (m, 1H), 6.76-6.82 (m, 1H), 6.58-6.64 (m, 1H), 4.23-4.30 (m, 2H), 3.90-4.00 (m, 1H), 3.76-3.84 (m, 1H), 2.69-2.85 (m, 4H), 1.05 (d, 6H) 이었다. $C_{20}H_{21}F_3IN_3O$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 502 (M-H) 이었다.

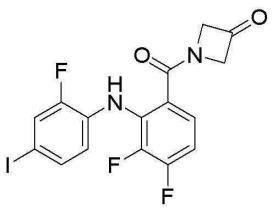
[0908] **실시예 5(b):** 2-({[1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-2-일]메틸}아미노)에탄올: $C_{19}H_{19}F_3IN_3O_2$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 506 ($MH^+$) 이었다.

[0909] **실시예 5(c):** N-{[1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-2-일]메틸}에탄-1,2-디아민: $C_{19}H_{20}F_3IN_4O$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 505 ($MH^+$) 이었다.

[0910] **실시예 5(d):** 6-({3-[디메틸아미노)메틸]아제티딘-1-일}카르보닐)-2,3-디플루오로-N-(2-플루오로-4-아이오도페닐)아닐린 아세테이트 염: $^1$H NMR(400 MHz, DMSO)을 측정한 결과는 8.54 (br s, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.33-7.28 (m, 1H), 7.18-7.12 (m, 1H), 6.70-6.64 (m, 1H), 4.18-4.12 (m, 1H), 3.99-3.76 (m, 1H), 3.52-3.47 (m, 1H), 2.52-2.48 (m, 1H), 2.39 (d, 2H), 1.85 (s, 6H) 이었고; $C_{19}H_{19}F_3IN_3O$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 490 ($MH^+$) 이었다.

[0911] **실시예 6**

[0912] 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-원

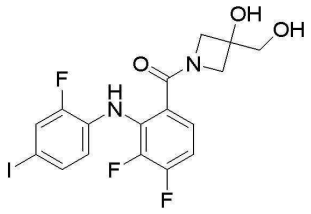
[0913] 

[0914] 실시예 1의 절차와 유사한 절차를 이용하여 제조한 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-올(132 mg, 0.295 mmol)을 디클로로메탄(8 mL)에 녹이고 0 ℃로 냉각시켰다. 데스-마틴 페리오디난(187 mg, 0.441 mmol)을 첨가하고 혼합물을 주위 온도에서 2 시간동안 교반하였다. 혼합물을 포화 중탄산나트륨 용액: 10% 티오황산 나트륨 용액 혼합물(1:1; 6%)로 퀸칭하고 에틸 아세테이트로 세정하였다. 유기 부분을 식염수로 세정하고, 무수황산나트륨 상에서 건조하고, 진공에서 여과 및 농축하였다. 칼럼 크로마토그래피(실리카겔, 헥산 내 40-50% 에틸 아세테이트)를 수행하여 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오

로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-원(122 mg, 0.273 mmol, 93% 수율)을 수득하였다: $^1$H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)을 측정한 결과는 8.43 (br s, 1H), 7.44-7.38 (m, 1H), 7.36-7.32 (m, 1H), 7.27-7.20 (m, 1H), 6.86 (ddd, 1H), 6.64 (ddd, 1H), 4.94-4.93 (m, 4H) 이었고; $C_{16}H_{10}F_3IN_2O_2$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 447 ($MH^+$) 이었다.

[0915] **실시예 7**

[0916] 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-(하이드록시메틸)아제티딘-3-올

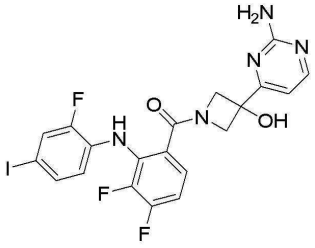
[0917] 

[0918] 메틸 트리페닐포스포늄 브로마이드(508 mg, 1.42 mmol)를 테트라하이드로퓨란 (5 mL) 내의 tert-부톡사이드(159 mg, 1.42mmol)로 0 ℃에서 10 분동안 처리하였다. 실시예 6에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여 제조된 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-원(270 mg, 0.605 mmol)을 테트라하이드로퓨란(2 mL)에 녹이고 상기 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 주위 온도에서 15 시간동안 교반한 다음, 혼합물을 여과하고, 여과액을 에틸 아세테이트 및 물로 분별하였다. 수성 부분을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 수거된 유기 부분을 식염수로 세정하고, 무수황산나트륨 상에서 건조하고, 진공에서 여과하였다. 칼럼 크로마토그래피(실리카겔, 헥산 내의 20% 에틸 아세테이트)를 수행하여 2,3-디플루오로-N-(2-플루오로-4-아이오도페닐)-6-[(3-메틸리덴아제티딘-1-일)카르보닐]아닐린(57 mg, 0.128 mmol, 21% 수율)을 수득하였다: $^1$H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)을 측정한 결과는 8.56 (br s, 1H), 7.39 (dd, 1H), 7.35-7.30 (m, 1H), 7.18-7.12 (m, 1H), 6.86-6.76 (m, 1H), 6.62 (ddd, 1H), 5.14-5.00 (br, 2H), 4.74 (br d, 4H) 이었고; $C_{17}H_{12}F_3IN_2O$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 445 ($MH^+$) 이었다.

[0919] 2,3-디플루오로-N-(2-플루오로-4-아이오도페닐)-6-[(3-메틸리덴아제티딘-1-일)카르보닐]아닐린(56 mg, 0.126 mmol) 및 4-메틸모르폴린 N-옥사이드(44 mg, 0.376 mmol)을 아세톤/물(4:1; 10 mL)에 녹이고 오스뮴 테트록사이드(4 wt.% 물 내; 0.7 mL)를 첨가하였다. 용액을 주위 온도에서 4 시간동안 교반한 다음, 포화 산성아황산 나트륨(sodium bisulfite)(2 mL)으로 퀀칭하고 진공에서 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트 및 물로 분별하였다. 유기 부분을 식염수로 세정하고, 무수황산나트륨 상에서 건조하고, 진공에서 여과 및 농축하였다. 칼럼 크로마토그래피(실리카겔, 헥산 내의 80% 에틸 아세테이트)를 수행한 다음 역상 HPLC를 수행하여 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-(하이드록시메틸)아제티딘-3-올(17 mg, 0.036 mmol, 28% 수율)을 수득하였다: $^1$H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)을 측정한 결과는 8.43 (br s, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.35-7.31 (m, 1H), 7.16-7.10 (m, 1H), 6.81 (ddd, 1H), 6.61 (ddd, 1H), 4.25-4.00 (m, 4H), 3.78 (s, 2H) 이었고; $C_{17}H_{14}F_3IN_2O_3$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 479 ($MH^+$) 이었다.

[0920] **실시예 8**

[0921] 3-(2-아미노피리미딘-4-일)-1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-올



[0922]

[0923] 테트라하이드로퓨란(4.00 ml)에 4-아이오도-2-(메틸티오)피리미딘(2.00 g, 7.92 mmol)을 섞은 용액에 이소프로필마그네슘 클로라이드(815 mg, 7.92 mmol)를 첨가하였다. 혼합물이 0 ℃에서 1 시간동안 혼합되도록 한 다음, 실시예 3에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여 제조한 1,1-디메틸에틸 3-옥소아제티디엔-1-카르복실레이트(1.64 g, 9.60 mmol)를 첨가하였다. 그 뒤에 반응 혼합물이 실온으로 데워지도록 하고, 6 시간동안 교반하였다. 혼합물을 1 N 염산(10 mL)로 퀀칭하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 분리하고, 무수황산나트륨 상에서 건조하고, 진공에서 여과하여 여과액을 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피($SiO_2$, 헥산/에틸 아세테이트)로 정제하여 황색 오일인 1,1-디메틸에틸 3-하이드록시-3-[2-(메틸티오)피리미딘-4-일]아제티딘-1-카르복실레이트(380 mg, 16%)를 수득하였다 $^1$H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)을 측정한 결과는 8.62-8.59 (d, 1H), 7.36-7.33 (d, 1H), 5.14-5.11 (s, 1H), 4.29-4.24 (d, 2H), 4.13-4.08 (d, 2H), 2.61-2.58 (s, 3H), 1.50-1.47 (s, 9H) 이었고; $C_{13}H_{19}N_3O_3S$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 298 ($MH^+$) 이었다.

[0924] 디클로로메탄(25 mL)에 1,1-디메틸에틸 3-하이드록시-3-[2-(메틸티오)피리미딘-4-일]아제티딘-1-카르복실레이트(480 mg, 1.62 mmol), 및 3-클로로퍼옥시벤조산(558 mg, 3.23 mmol)을 섞은 용액을 실온에서 22 시간동안 교반하였다. 반응 혼합물을 티오황산 나트륨의 포화 용액으로 퀀칭하고 탄산나트륨을 이용해서 pH를 7로 조절하였다. 유기층을 분리하고, 무수황산나트륨 상에서 건조하고, 진공에서 여과하여 여과액을 농축시켰다. 조결과물(resulting crude) 1,1-디메틸에틸 3-하이드록시-3-[2-(메틸설포닐)피리미딘-4-일]아제티딘-1-카르복실레이트(524 mg, 98%)을 추가로 정제하지 않고 이용하였다. $^1$H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)을 측정한 결과는 9.01-8.97 (d, 1H), 7.96-7.93 (d, 1H), 4.57-4.53 (s, 1H), 4.31-4.27 (d, 2H), 4.23-4.18 (d, 2H), 3.42-3.39 (s, 3H), 1.50-1.47 (s, 9H) 이었고; $C_{13}H_{19}N_3O_5S$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 330 ($MH^+$) 이었다.

[0925] 디옥산(15 mL)에 1,1-디메틸에틸 3-하이드록시-3-[2-(메틸설포닐)피리미딘-4-일]아제티딘-1-카르복실레이트(215 mg, 0.652 mmol), 및 수성 암모니아(7 mL, 28% 용액)를 섞은 용액을 밀봉된 강철 봄베 실린더에 넣고 80 ℃에서 4 시간동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 용매를 증발시켰다. 잔류물을 디클로로메탄 및 포화 탄산 나트륨의 용액에 녹였다. 유기층을 분리하고, 무수황산나트륨 상에서 건조하고, 진공에서 여과하여 여과액을 농축하였다. 조결과물 1,1-디메틸에틸 3-(2-아미노피리미딘-4-일)-3-하이드록시아제티딘-1-카르복실레이트(140 mg, 100%)을 추가로 정제하지 않고 이용하였다. $^1$H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)을 측정한 결과는 8.38-8.35 (d, 1H), 6.97-6.94 (d, 1H), 5.30-5.28 (s, 2H), 4.23-4.18 (d, 2H), 4.08-4.04 (d, 2H), 1.48-1.45 (s, 9H) 이었다.

[0926] 디클로로메탄 (10 mL)에 1,1-디메틸에틸 3-(2-아미노피리미딘-4-일)-3-하이드록시아제티딘-1-카르복실레이트(140 mg, 0.524 mmol)을 섞은 용액에 트리플루오로아세트산(3 ml)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2 시간동안 교반하였다. 혼합물을 진공에서 농축하였다. 조결과물 3-(2-아미노피리미딘-4-일)아제티딘-3-올(87 mg, 100%)을 추가로 정제하지 않고 이용하였다.

[0927] N,N-디메틸포름아미드(2 mL)에 미국특허 US7,019,033에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여 제조한 3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]벤조산(201 mg, 0.512 mmol), 3-(2-아미노피리미딘-4-일)아제티딘-3-올(87 mg, 0.52 mmol), 벤조트리아졸-1-일-옥시-트리스(피롤리디노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트(293 mg, 0.563 mmol)을 섞은 용액을 실온에서 20 시간동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 및 포화 중탄산나트륨으로 분별하였다. 유기층을 분리하여 식염수로 세정하고, 황산나트륨 상에서 건조하고, 진공에서 여과하여 여과액을 농축시켰다. 잔류물을 역상HPLC로 정제하여 표제 화합물 3-(2-아미노피리미딘-4-일)-1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-올(22 mg, 7%)을 수득하였다. $^1$H NMR(400 MHz, $CD_3OD$)을 측정한 결과는 8.23-8.20 (d, 1H), 7.48-7.43 (d, 1H), 7.35-7.32 (m, 2H), 7.09-7.00 (m, 1H), 6.88-6.84 (d, 1H), 6.70-6.63 (t, 1H), 4.59-4.54 (d, 1H), 4.45-4.40 (d, 1H), 4.23-4.18 (d, 1H), 3.04-

3.99 (t, 1H) 이었고; $C_{20}H_{15}F_3IN_5O_2$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 542 ($MH^+$) 이었다.

[0928] 필요하다면 대체 시약과 함께, 동일 또는 유사한 합성 기술 및 치환을 이용하여, 본 발명의 하기 화합물들을 제조하였다.

[0929] **실시예 8(a):** 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-피리딘-2-일: $^1H$ NMR(400 MHz, $CD_3OD$)을 측정한 결과는 8.47 (m, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.33 (m, 3H), 7.04 (m, 1H), 6.65 (m, 1H), 4.61 (d, 1H), 4.44 (d, 1H), 4.29 (d, 1H), 4.12 (d, 1H) 이었다. $C_{21}H_{15}F_3IN_3O_2$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 526 ($MH^+$) 이었다.

[0930] **실시예 8(b):** 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-(1H-이미다졸-2-일)아제티딘-3-올: $^1H$ NMR(400 MHz, $CD_3OD$)을 측정한 결과는 7.42 (m, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.02 (m, 3H), 6.63 (m, 1H), 4.65 (d, 1H), 4.42 (d, 1H), 4.33 (d, 1H), 4.16 (d, 1H) 이었다. $C_{19}H_{14}F_3IN_4O_2$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 515 ($MH^+$) 이었다.

[0931] **실시예 8(c):** 3-(1H-벤즈이미다조l-2-일)-1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-올: $^1H$ NMR(400 MHz, $CD_3OD$)을 측정한 결과는 7.55 (br s, 2H), 7.42 (m, 2H), 7.33 (m, 1H), 7.23 (m, 2H), 7.04 (m, 1H), 6.65 (m, 1H), 4.76 (d, 1H), 4.57 (d, 1H), 4.43 (d, 1H), 4.25 (d, 1H) 이었다. $C_{23}H_{16}F_3IN_4O_2$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 565 ($MH^+$) 이었다.

[0932] **실시예 8(d):** 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-(5-메틸-1H-이미다졸-2-일)아제티딘-3-올: $^1H$ NMR(400 MHz, $CD_3OD$)을 측정한 결과는 7.41 (m, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.02 (m, 1H), 6.67 (br s, 1H), 6.63 (m, 1H), 4.63 (d, 1H), 4.39 (d, 1H), 4.30 (d, 1H), 4.13 (d, 1H), 2.18 (s, 3H) 이었다. $C_{20}H_{16}F_3IN_4O_2$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 529 ($MH^+$) 이었다.

[0933] **실시예 8(e):** 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-프로프-2-엔-1-일아제티딘-3-올: $^1H$ NMR(400 MHz, $CDCl_3$)을 측정한 결과는 8.47 (br s, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.35-7.31 (m, 1H), 7.15-7.10 (m, 1H), 6.81 (ddd, 1H), 6.62 (ddd, 1H), 5.84-5.72 (m, 1H), 5.27-5.20 (m, 2H), 4.22-3.94 (m, 4H), 2.52 (d, 2H), 2.25 (s, 1H) 이었고; $C_{19}H_{16}F_3IN_2O_2$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 489 ($MH^+$) 이었다.

[0934] **실시예 8(f):** 3-[1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-하이드록시아제티딘-3-일]프로판-1,2-디올: $^1H$ NMR(400 MHz, $CDCl_3$)을 측정한 결과는 8.43 (br s, 1H), 7.39 (dd, 1H), 7.35-7.30 (m, 1H), 7.16-7.10 (m, 1H), 6.82 (ddd, 1H), 6.61 (ddd, 1H), 4.31-3.91 (m, 5H), 3.68 (br d, 1H), 3.54-3.49 (m, 1H), 2.01-1.80 (m, 2H) 이었고; $C_{19}H_{18}F_3IN_2O_4$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 523 ($MH^+$) 이었다.

[0935] **실시예 8(g):** 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-에테닐아제티딘-3-올: $^1H$ NMR(400 MHz, $CDCl_3$)을 측정한 결과는 8.48 (br s, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.35-7.31 (m, 1H), 7.17-7.11 (m, 1H), 6.81 (ddd, 1H), 6.62 (ddd, 1H), 6.15 (dd, 1H), 5.39 (d, 1H), 5.28 (d, 1H), 4.30-4.10 (m, 4H) 이었고; $C_{18}H_{14}F_3IN_2O_2$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 475 ($MH^+$) 이었다.

[0936] **실시예 8(h):** 1-[1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-하이드록시아제티딘-3-일]에탄-1,2-디올 하이드로클로라이드: $^1H$ NMR(400 MHz, $d_6$-DMSO)을 측정한 결과는 8.66 (d, 1H), 7.58 (dd, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.33-7.27 (m, 1H), 7.17 (q, 1H), 6.74-6.65 (m, 1H), 4.50-3.58 (br, 3H), 4.29 (dd, 1H), 4.14 (dd, 1H), 3.87 (t, 1H), 3.66 (t, 1H), 3.56-3.32 (m, 3H) 이었고; $C_{18}H_{16}F_3IN_2O_4$에 대한 MS

(EI)를 측정한 결과는 509 ($MH^+$) 이었다.

[0937] **실시예 8(i):** 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-에틸아제티딘-3-올: $^1H$ NMR(400 MHz, $CDCl_3$)을 측정한 결과는 8.23 (br s, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.15-7.10 (m, 1H), 6.85-6.79 (m, 1H), 6.64-6.58 (m, 1H), 4.14-3.94 (m, 4H), 1.78 (q, 2H), 0.96 (t, 3H) 이었고; $C_{18}H_{16}F_3IN_2O_2$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 477 ($MH^+$) 이었다.

[0938] **실시예 8(j):** 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-메틸아제티딘-3-올: $^1H$ NMR(400 MHz, $CDCl_3$)을 측정한 결과는 8.31 (br s, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.15-7.11 (m, 1H), 6.85-6.78 (m, 1H), 6.65-6.59 (m, 1H), 4.24-4.04 (m, 4H), 1.55 (s, 3H) 이었고; $C_{17}H_{14}F_3IN_2O_2$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 463 ($MH^+$) 이었다.

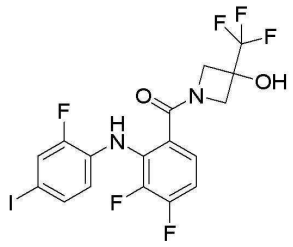
[0939] **실시예 8(k):** 3-(2-아미노피리미딘-4-일)-1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-올 아세테이트 염: $^1H$ NMR(400 MHz, $CD_3OD$)을 측정한 결과는 8.22-8.20 (d, 1H), 7.48-7.43 (d, 1H), 7.38-7.30 (m, 1H), 7.09-7.01 (q, 1H), 6.88-6.84 (d, 1H), 6.70-6.61 (t, 1H), 4.59-4.54 (d, 1H), 4.44-4.39 (d, 1H), 4.23-4.19 (d, 1H), 4.05-3.99 (d, 1H), 3.90-3.81 (d, 1H), 1.99-1.97 (s, 3H) 이었고; $C_{20}H_{15}F_3IN_5O_2$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 542 ($MH^+$) 이었다.

[0940] **실시예 8(m):** 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-(1H-피롤-2-일)아제티딘-3-올: $^1H$ NMR(400 MHz, $CD_3OD$)을 측정한 결과는 7.37 (dd, 1H), 7.31-7.23 (m, 2H), 7.07-6.97 (m, 1H), 6.73-6.68 (m, 1H), 6.65-6.56 (m, 1H), 6.06-5.98 (m, 2H), 4.49-4.40 (m,1H), 4.32-4.18 (m, 2H), 4.15-88-4.07 (m, 1H) 이었다. $C_{20}H_{15}F_3IN_3O_2$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 514 ($MH^+$) 이었다.

[0941] **실시예 8(n):** 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-(1-메틸-1H-이미다졸-2-일)아제티딘-3-올: $^1H$ NMR(400 MHz, $CD_3OD$)을 측정한 결과는 7.34 (dd, 1H), 7.31-7.25 (m, 1H), 7.23-7.18 (m, 1H), 7.11-7.09 (m, 1H), 7.06-6.97 (m, 1H), 6.89-6.86 (m, 1H), 6.62-6.55 (m, 1H), 4.88-4.80 (m, 1H), 4.52-4.44 (m,1H), 4.38-4.30 (m, 1H), 4.21-4.12 (m, 1H), 3.68 (s, 3H) 이었다. $C_{20}H_{16}F_3IN_4O_2$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 529 ($MH^+$) 이었다.

[0942] **실시예 9**

[0943] 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-(트리플루오로메틸)아제티딘-3-올



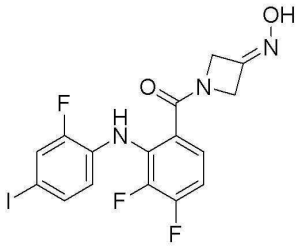
[0944]

[0945] 실시예 6에 기재된 절차를 이용하여 제조한 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-원(25 mg, 0.056 mmol)을 DMF(0.5 mL)에 넣은 다음, (트리플루오로메틸)트리메틸실란(40 mL, 0.28 mmol) 및 탄산 세슘(22 mg, 0.067mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1 시간동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 에테르 및 물로 분별하고, 유기상을 여분의 물로 3회 세정한 다음 식염수로 세정하고, 무수황산나트륨 상에서 건조하였다. 여과 및 농축한 다음, 헥산:에틸 아세테이트 3:2를 이동상으로 이용하는 실리카겔 플래시 크로마토그래피에 의해 무색의 결정성 고체인 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페

닐}카르보닐)-3-(트리플루오로메틸)아제티딘-3-올(19.8 mg, 69% 수율)을 수득하였다. $^1$H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)을 측정한 결과는 8.31-8.26 (br, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.13-7.10 (m, 1H), 6.86-6.80 (m, 1H), 6.65-6.60 (m, 1H), 4.42 (br s, 2H), 4.18 (br s, 2H) 이었다. $C_{17}H_{11}F_6IN_2O_2$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 517 ($MH^+$) 이었다.

[0946] **실시예 10**

[0947] 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-원 옥심

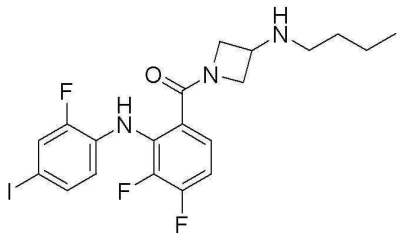


[0948]

[0949] 디옥산(1.0 mL)에 실시예 6에 기재된 절차와 유사한 절차를 이용하여 제조한 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-원(100 mg, 0.22 mmol)을 섞은 용액에 하이드록실아민(0.10 mL, 물 내 50% 용액, 1.5 mmol)을 첨가하고, 결과 용액을 60 ℃에서 18 시간동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각하고, 조생성물을 역상 HPLC로 정제하여 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-원 옥심(56 mg, 54% 수율)을 수득하였다: $^1$H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)을 측정한 결과는 8.43 (br s), 7.43-7.39 (m, 2H), 7.35-7.32 (dd,1H), 7.19-7.15 (m, 1H), 6.87-6.81 (m,1H), 6.65-6.59 (m, 1H), 4.89 (br s, 2H), 4.85 (br s, 2H) 이었고; $C_{16}H_{11}F_3IN_3O_2$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 462 ($MH^+$) 이었다.

[0950] **실시예 11**

[0951] N-부틸-1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-아민

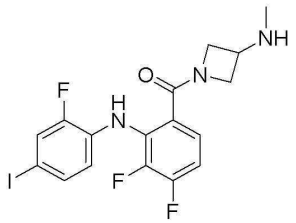


[0952]

[0953] 실시예 2에 기재된 절차와 유사한 절차를 이용하여 제조한 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-아민(0.09 M 아세토니트릴 내, 500 μL, 0.045 mmol)의 용액에 트리에틸아민(20 μL, 0.135 mmol) 및 n-부틸브로마이드(6.14 μL, 0.054 mmol)를 첨가한 다음 추가 아세토니트릴(1.0 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16 시간동안 교반하였을 때, 이를 역상 HPLC로 직접 정제하여 표제 화합물(8.4 mg)을 수득하였다. $^1$H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)을 측정한 결과는 8.50 (s, 1H), 7.39 (dd, 1H), 7.32 (dd, 1H), 7.13-7.09 (m, 1H), 6.84-6.77 (m, 1H), 6.63-6.57 (m, 1H), 4.35(br s, 2H), 4.00 (br s, 1H), 3.87 (br s, 1H), 3.74-3.68 (m, 1H), 3.20 (br s, 3.5H), 2.56 (t, 2H), 2.03 (s, 2H), 1.50-1.42 (m, 2H), 1.39-1.29 (m, 2H), 0.91 (t, 3H) 이었다. $C_{20}H_{21}F_3IN_3O$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 504 ($MH^+$) 이었다.

[0954] **실시예 12**

[0955] 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-N-메틸아제티딘-3-아민



[0956]

[0957] 메탄올 및 테트라하이드로퓨란(2.0 mL)의 1:1 비율에 실시예 2에 기재된 절차와 유사한 절차를 이용하여 제조한 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-아민(0.10 M 아세토니트릴 내, 1.0 mL, 0.09 mmol)을 섞은 용액에 포름알데히드(37%wt, 6.7 μL, 0.09 mmol)를 첨가한 다음, 소듐 시아노보로하이드라이드(11.0 mg, 0.18 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16 시간동안 교반하였을 때, 이를 포화 수성 염화암모늄으로 퀀칭하였다. 그 뒤에 용액을 역상 HPLC로 직접 정제하여 표제 화합물(14.9 mg)을 수득하였다. $^1$H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)을 측정한 결과는 8.13 (br s, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.09-7.04 (m, 1H), 6.84-6.78 (m, 1H), 6.60-6.54 (m, 1H), 4.46-4.33 (br m, 4H), 3.93 (br m, 1H), 2.64 (s, 3H) 이었다. $C_{17}H_{15}F_3IN_3O$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 462 ($MH^+$) 이었다.

[0958] 필요하다면 대체 시약과 함께, 동일 또는 유사한 합성 기술 및 치환을 이용하여, 본 발명의 하기 화합물들을 제조하였다:

[0959] **실시예 12(a).** 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-N-메틸아제티딘-3-아민: $^1$H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)을 측정한 결과는 8.13 (br s, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.09-7.04 (m, 1H), 6.84-6.78 (m, 1H), 6.60-6.54 (m, 1H), 4.46-4.33 (br m, 4H), 3.93 (br m, 1H), 2.64 (s, 3H) 이었다. $C_{17}H_{15}F_3IN_3O$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 462 ($MH^+$) 이었다.

[0960] **실시예 12(b).** 2-{[1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-일]아미노}에탄올: $^1$H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)을 측정한 결과는 8.20 (s, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.13-7.09 (m, 1H), 6.85-6.79 (m, 1H), 6.61-6.55 (m, 1H), 4.43 (br m, 3H), 3.98 (br m, 1H), 3.87 (br m, 1H), 3.02 (br m, 1H), 1.24-1.20 (m, 1H) 이었다. $C_{18}H_{17}F_3IN_3O_2$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 492 ($MH^+$) 이었다.

[0961] **실시예 12(c).** N-[1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-일]프로판-1,3-디아민: $^1$H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)을 측정한 결과는 8.51 (s, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.14-7.10 (m, 1H), 6.84-6.77 (m, 1H), 6.63-6.57 (m, 1H), 4.33 (br s, 2H), 3.99 (br s, 1H), 3.84 (br s, 1H), 3.71-3.64 (m, 1H), 2.91 (t, 2H), 2.70-2.66 (m, 2H), 2.01 (s, 4H), 1.76-1.69 (m, 2H) 이었다. $C_{19}H_{20}F_3IN_4O$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 505 ($MH^+$) 이었다.

[0962] **실시예 12(d).** 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-N-에틸아제티딘-3-아민: $^1$H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)을 측정한 결과는 8.47 (s, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.13-7.09 (m, 1H), 6.83-6.77 (m, 1H), 6.62-6.57 (m, 1H), 4.49 (br s, 3H), 4.36 (br s, 2H), 4.08 (br s, 1H), 3.94 (br s, 1H), 3.77-3.72 (m, 1H), 2.69-2.63 (m, 2H), 1.99 (s, 2H), 1.14 (t, 3H) 이었다. $C_{18}H_{17}F_3IN_3O$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 476 ($MH^+$) 이었다.

[0963] **실시예 12(e).** 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-N-(2-메틸프로필)아제티딘-3-아민: $^1$H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)을 측정한 결과는 8.50 (s, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.14-7.09 (m, 1H), 6.83-6.76 (m, 1H), 6.63-6.57 (m, 1H), 4.34 (br s, 2H), 4.00 (br s, 1H), 3.86 (br s, 1H), 3.71-3.66 (m, 1H), 3.42 (br s, 2H), 2.36 (d, 2H), 2.00 (s, 1H), 1.75-1.65 (m, 1H), 0.91 (d, 6H)

이었다. $C_{20}H_{21}F_3IN_3O$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 504 ($MH^+$) 이었다.

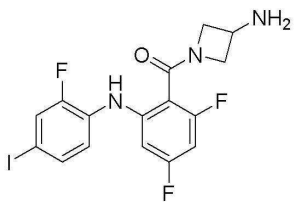
[0964] **실시예 12(f).** N-(사이클로프로필메틸)-1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-아민: $^1H$ NMR(400 MHz, $CDCl_3$)을 측정한 결과는 8.48 (s, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.13-7.09 (m, 1H), 6.84-6.77 (m, 1H), 6.63-6.57 (m, 1H), 5.78 (s, 3H), 4.36 (br s, 2H), 4.10 (br s, 1H), 3.94 (br s, 1H), 3.81-3.75 (m, 1H), 2.49 (d, 2H), 2.01 (s, 4H), 0.94-0.86 (m, 1H), 0.53 (d, 2H), 0.13 (d, 2H) 이었다. $C_{20}H_{19}F_3IN_3O$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 502 ($MH^+$) 이었다.

[0965] **실시예 12(g).**
N-(사이클로헥실메틸)-1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-아민: $^1H$ NMR(400 MHz, $CDCl_3$)을 측정한 결과는 8.48 (s, 1H), 7.38 (dd, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.13-7.08 (m, 1H), 6.83-6.77 (m, 1H), 6.63-6.57 (m, 1H), 4.55 (br s, 2H), 4.33 (br m, 2H), 4.02 (br s, 1H) 3.87 (br s, 1H), 3.71-3.65 (m, 1H), 2.38 (d, 2H), 1.74-1.68 (m, 4H), 1.46-1.36 (m, 1H), 1.27-1.12 (m, 3H), 0.94-0.84 (m, 2H) 이었다. $C_{23}H_{25}F_3IN_3O$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 544 ($MH^+$) 이었다.

[0966] **실시예 12(h).**
N-(사이클로펜틸메틸)-1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-아민: $^1H$ NMR(400 MHz, $CDCl_3$)을 측정한 결과는 8.32 (s, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.11-7.07 (m, 1H), 6.84-6.77 (m, 1H), 6.63-6.57 (m, 1H), 4.44-4.37 (m, 3H), 4.02-3.96 (m, 1H), 2.84 (d, 2H), 2.54 (br s, 5H), 2.20-2.12 (m, 1H), 1.88-1.81 (m, 2H), 1.68-1.54 (m, 4H), 1.24-1.15 (m, 2H) 이었다. $C_{22}H_{23}F_3IN_3O$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 530 ($MH^+$) 이었다.

[0967] **실시예 13**

[0968] 1-({2,4-디플루오로-6-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-아민




[0969]

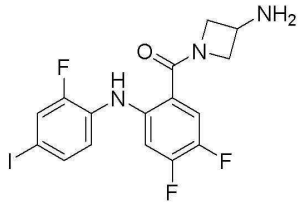
[0970] 2,4,6-트리플루오로벤조산(643 mg, 3.65 mmol) 및 2-플루오로-4-아이오도아닐린(1.0 g, 4.22 mmol)을 아세토니트릴(30 mL)에 넣은 다음, 리튬 아미드(290 mg, 12.7 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 질소 분위기 하에서 1 시간동안 60 ℃로 가열하였다. 혼합물이 실온으로 냉각되었을 때, 혼합물을 1 N 수성 염산(100 mL)에 첨가하고, 형성된 침전물을 여과에 의해 모으고, 물로 한번 세정한 다음 헥산으로 세정하고, 진공에서 건조하여 황갈색 고체인 2,4-디플루오로-6-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]벤조산 (849 mg, 59% 수율)을 수득하였다. $^1H$ NMR(400 MHz, $D_6$-DMSO)을 측정한 결과는 13.72 (br s, 1H), 9.46 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.56 (d, 1H) 7.28 (tr, 1H), 6.73-6.67 (m, 1H), 6.53 (d, 1H) 이었다.

[0971] 2,4-디플루오로-6-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]벤조산(100 mg, 0.25 mmol)을 DMF(1 mL)에 넣은 다음, PyBOP(137 mg, 0.26 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 15 분동안 교반한 뒤, NMM(60 μL, 0.5 mmol) 및 상업적으로 입수할 수 있는 1,1-디메틸에틸 아제티딘-3-일카바메이트(43 mg, 0.25 mmol)를 이어서 첨가하였다. 혼합물이 실온에서 12 시간동안 교반되도록 한 다음, 에틸 아세테이트 및 물로 분별하였다. 유기상을 여분의 물로 3번 세정한 다음 식염수로 세정하고, 무수황산나트륨 상에서 건조하였다. 여과 및 농축한 다음, 헥산:에틸 아세테이트 3:1을 이동상으로 사용하는 실리카겔 플래시 크로마토그래피에 의해 무색의 오일인 1,1-디메틸에틸 [1-({2,4-디플루오로-6-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-일]카바메이트(125 mg)을 수득하였다.

[0972] 상기 오일을 트리플루오로아세트산(1 mL)에 넣고 실온에서 5 분동안 가만히 둔 다음, 진공에서 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트 및 포화 수성 중탄산 나트륨으로 분별하고, 유기상을 식염수로 세정한 다음 무수황산나트륨 상에서 건조하였다. 유기 용액을 여과 및 농축한 다음 잔류물을 메탄올(1 mL)에 넣은 후 용액이 산성이 될 때까지 디옥산 내 4 N HCl을 첨가하였다. 용액을 농축시키고 잔류물을 에틸 에테르로 분쇄(triturate)하여 두꺼운 침전물을 수득하였다. 고체를 여과를 통해 모으고, 진공에서 건조하여 1-({2,4-디플루오로-6-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-아민 하이드로클로라이드(58 mg, 48% 총괄 수율)를 수득하였다. $^1$H NMR(400 MHz, $D_6$-DMSO)을 측정한 결과는 8.67 (br s, 3H), 8.45 (s, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.25 (tr, 1H), 6.77 (tr, 1H), 6.48 (d, 1H), 4.28-4.23 (m, 2H), 4.13-4.06 (m, 3H) 이었다. $C_{16}H_{13}F_3IN_3O$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 448 ($MH^+$) 이었다.

[0973] **실시예 14**

[0974] 1-({4,5-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-아민

[0975] 

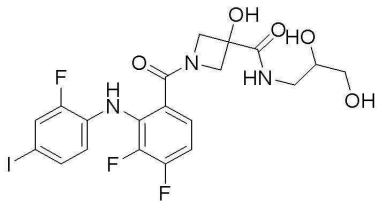
[0976] 2,4,5-트리플루오로벤조산(643 mg, 3.65 mmol) 및 2-플루오로-4-아이오도아닐린(1.0 g, 4.22 mmol)을 아세토니트릴(30 mL)에 넣은 다음 리튬 아미드(290 mg, 12.7 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 질소 분위기 하에서 1 시간동안 60 ℃로 가열하였다. 혼합물이 실온으로 냉각되었을 때, 상기 혼합물을 1 N 수성 염산(100 mL)에 첨가하고, 형성된 침전물을 여과에 의해 모으고, 물로 한번 세정한 다음 헥산으로 세정하고, 진공에서 건조하여 황갈색 고체인 4,5-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]벤조산(624 mg, 43% 수율)을 수득하였다. $^1$H NMR(400 MHz, $D_6$-DMSO)을 측정한 결과는 13.65 (br s, 1H), 9.63 (s, 1H), 7.84 (tr, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.32 (tr, 1H), 7.03-6.98 (dd, 1H) 이었다.

[0977] 4,5-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]벤조산(100 mg, 0.25 mmol)을 DMF(1 mL)에 넣은 다음, PyBOP(137 mg, 0.26 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 15 분동안 교반한 뒤, NMM(60 μL, 0.5 mmol) 및 상업적으로 입수할 수 있는 1,1-디메틸에틸 아제티딘-3-일카바메이트(43 mg, 0.25 mmol)를 이어서 첨가하였다. 유기상을 여분의 물로 3번 세정한 다음 식염수로 세정하고, 무수황산나트륨 상에서 건조하였다. 여과 및 농축한 다음, 헥산:에텔 아세테이트 3:1을 이동상으로 이용하는 실리카겔 플래시 크로마토그래피에 의해 무색의 오일인 1,1-디메틸에틸 [1-({4,5-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-일]카바메이트(131 mg)을 수득하였다.

[0978] 상기 오일을 트리플루오로아세트산(1 mL)에 넣고 실온에서 5 분동안 가만히 둔 다음, 진공에서 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트 및 포화 수성 중탄산 나트륨으로 분별하고, 유기상을 식염수로 세정한 다음 무수황산나트륨 상에서 건조하였다. 유기 용액을 여과 및 농축한 다음 잔류물을 메탄올(1 mL)에 넣은 후 용액이 산성이 될 때까지 디옥산 내 4 N HCl을 첨가하였다. 용액을 농축시키고 잔류물을 에틸 에테르로 분쇄하여 두꺼운 침전물을 수득하였다. 여과에 의해 고체를 모으고, 진공에서 건조하여 1-({4,5-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-아민 하이드로클로라이드(67 mg, 55% 총괄 수율)을 수득하였다. $^1$H NMR(400 MHz, $D_6$-DMSO)을 측정한 결과는 9.02 (s, 1H), 8.54 (br s, 3H), 7.68 (dd, 1H), 7.53-7.47 (m, 2H), 7.22 (tr, 1H), 7.16 (dd,1H), 4.60 (br s, 1H), 4.23 (br s, 2H), 4.03 (br m, 2H) 이었다. $C_{16}H_{13}F_3IN_3O$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 448 ($MH^+$) 이었다.

[0979] **실시예 15**

[0980] 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-N-(2,3-디하이드록시프로필)-3-하이드록시아제티딘-3-카르복사미드



[0981]

[0982] 일반적인 합성 단락의 도식 1에 기재된 절차와 유사한 절차를 이용하여 제조한 1-(디페닐메틸)아제티딘-3-올 하이드로클로라이드(2.75 g, 9.98 mmol) 3Å 분자체(molecular sieves) 및 4-메틸모르폴린(1.1 mL, 10.0 mmol)을 0 ℃에서 디클로로메탄(20 mL)에 현탁시켰다. 4-메틸모르폴린 N-옥사이드(2.93 g, 25.0 mmol) 및 테트라프로필암모늄 퍼루테네이트(140 mg, 0.399 mmol)을 첨가하고, 용액을 주위 온도에서 24 시간동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 중 5% 트리에틸암모늄을 이동상으로 이용하여 실리카 플러그(plug)를 통해 여과하였다. 여과액을 진공에서 농축하고 잔류물을 에틸 아세테이트 및 포화 중탄산나트륨 용액으로 분별하였다. 유기부분을 식염수로 세정하고, 무수황산나트륨 상에서 건조하고, 진공에서 여과 및 농축하였다. 칼럼 크로마토그래피(실리카겔, 8:1 헥산:에틸 아세테이트)를 수행하여 1-(디페닐메틸)아제티딘-3-원(871 mg, 3.68 mmol, 37% 수율)을 수득하였다: $^1$H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)을 측정한 결과는 7.50-7.46 (m, 4H), 7.33-7.27 (m, 4H), 7.27-7.19 (m, 2H), 4.59 (s, 1H), 4.01 (s, 4H) 이었고; $C_{16}H_{15}NO$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 238 ($MH^+$) 이었다.

[0983] 1-(디페닐메틸)아제티딘-3-원(600 mg, 2.53 mmol)을 디클로로메탄(1 mL)에 녹이고, 주위 온도에서 2 시간동안 트리에틸아민(0.5 mL, 3.59 mmol) 및 트리메틸실릴시아나이드(0.8 mL, 6.01 mmol)로 처리한 다음 혼합물을 진공에서 농축하여 황색 고체인 1-(디페닐메틸)-3-[(트리메틸실릴)옥시]아제티딘-3-카보니트릴(774 mg, 2.30 mmol, 91% 수율)을 수득하였다. 1-(디페닐메틸)-3-[(트리메틸실릴)옥시]아제티딘-3-카보니트릴(250 mg, 0.744 mmol)을 0 ℃에서 디클로로메탄(2 mL)에 녹이고 진한 황산(0.2 mL)을 한방울씩 첨가하였다. 혼합물을 주위 온도에서 2 시간동안 교반한 다음, 0 ℃로 냉각하고, pH 10 내지 11이 될 때까지 25% 수산화암모늄 용액을 조심스럽게 한방울씩 첨가하였다. 혼합물을 디클로로메탄으로 2회 추출하였다. 수거된 유기 부분을 식염수로 세정하고, 무수황산나트륨 상에서 건조하고, 진공에서 여과 및 농축하여 잔류물을 수득하였고, 이 잔류물을 헥산/에테르로 분쇄하여 거의 백색의 결정인 1-(디페닐메틸)-3-하이드록시아제티딘-3-카르복사미드(160 mg, 0.567 mmol, 76% 수율)을 수득하였다. $^1$H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)을 측정한 결과는 7.92 (br s, 1H), 7.39-7.34 (m, 4H), 7.33-7.27 (m, 4H), 7.27-7.19 (m, 2H), 5.61 (br s, 1H), 4.45 (s, 1H), 4.34 (s, 1H), 3.50 (dd, 2H), 3.20 (dd, 2H) 이었고; $C_{17}H_{18}N_2O_2$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 283 ($MH^+$) 이었다.

[0984] 1-(디페닐메틸)-3-하이드록시아제티딘-3-카르복사미드(1.1 g, 3.90 mmol)를 환류에서 2 시간동안 에탄올 내 10% 수산화 나트륨(15 mL) 및 물(2 mL)로 처리하고, 진공에서 농축하였다. 잔류물을 1 N 염산(pH~7)으로 중화시키고, 여과에 의해 침전물을 모으고 동결건조하여 1-(디페닐메틸)-3-하이드록시아제티딘-3-카르복시산(약 3.90 mmol)을 수득하였고, 이것을 추가 정제없이 사용하였다. $^1$H NMR(400 MHz, $d_6$-DMSO)을 측정한 결과는 7.45-7.40 (m, 4H), 7.31-7.25 (m, 4H), 7.21-7.15 (m, 2H), 4.52 (s, 1H), 3.46 (dd, 2H), 3.02 (dd, 2H)이었고; $C_{17}H_{17}NO_3$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 284 ($MH^+$) 이었다.

[0985] 1-(디페닐메틸)-3-하이드록시아제티딘-3-카르복시산(약 3.90 mmol)을 메탄올(40 mL)에 현탁시키고, 디옥산 내 4 N 염산(1 mL, 4 mmol)을 첨가하였다. 탄소 위 20 wt% 팔라듐 하이드록사이드(100 mg)을 상기 용액에 첨가하고 혼합물을 40 psi에서 2 시간동안 수소로 처리하였다. 혼합물을 여과하고 여과액을 진공에서 농축하여 3-하이드록시아제티딘-3-카르복시산 하이드로클로라이드를 수득하였고, 이것을 테트라하이드로퓨란(5 mL) 및 물(5 mL)에 녹이고 탄산칼륨(1.615 g, 11.7 mmol)로 처리하고, 디-tert-부틸 디카보네이트(935 mg, 4.29 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 주위 온도에서 17 시간동안 교반한 다음, 혼합물을 에틸 아세테이트 및 물로 분별하였다. 수성 부분을 에틸 에세테이트로 추출한 뒤 pH 3 내지 4로 산성화시키고 에틸 아세테이트로 2번 이상 추출하였다. 수거된 유기 부분을 식염수로 세정하고, 무수황산나트륨 상에서 건조하고, 진공에서 여과 및 농축하여 1-{[(1,1-디메틸에틸)옥시]카르보닐}-3-하이드록시아제티딘-3-카르복시산을 수득하였고, 이것을 DMF(3 mL)에 녹였다. 벤조

트리아졸-1-일옥시트리스(피롤리디노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트(2.028 g, 3.90 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(0.7 mL, 4.03 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 주위 온도에서 5 분동안 교반한 다음 알릴아민(0.6 mL, 8.03 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 17 시간동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 및 5% 염화리튬으로 분별하였다. 유기 부분을 20% 시트르산, 포화 중탄산나트륨 및 식염수로 세정한 다음 무수황산나트륨 상에서 건조하고, 진공에서 여과 및 농축하였다. 칼럼 크로마토그래피(실리카겔, 에틸 아세테이트)를 수행하여 1,1-디메틸에틸 3-하이드록시-3-[(프로프-2-엔-1-일아미노)카르보닐]아제티딘-1-카르복실레이트(782 mg, 3.05 mmol, 78% 수율 1-(디페닐메틸)-3-하이드록시아제티딘-3-카르복사미드로부터)를 수득하였다. 1,1-디메틸에틸 3-하이드록시-3-[(프로프-2-엔-1-일아미노)카르보닐]아제티딘-1-카르복실레이트(782 mg, 3.05 mmol)을 메탄올(10 mL)에 녹이고 디옥산 내 4 N 염산(2 mL, 8 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 15 분동안 환류시킨 다음 진공에서 농축하여 3-하이드록시-N-프로프-2-엔-1-일아제티딘-3-카르복사미드 하이드로클로라이드(3.05 mmol)를 수득하였다.

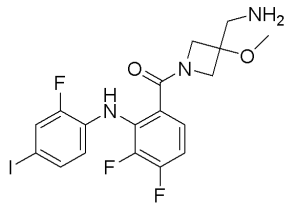
[0986] 미국특허 US7,019,033에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여 제조한 3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]벤조산(1.20 g, 3.05 mmol), 4-(디메틸아미노)피리딘(1.20 g, 9.86 mmol) 및 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드(701 mg, 3.66 mmol)을 DMF(10 mL)에 녹였다. 혼합물을 주위 온도에서 5 분동안 교반한 다음 DMF(5 mL) 내 3-하이드록시-N-프로프-2-엔-1-일아자티딘-3-카르복사미드 하이드로클로라이드(3.05 mmol)를 첨가하고 혼합물을 15 시간동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 및 5% 염화리튬으로 분별하였다. 유기 부분을 20% 시트르산, 포화 중탄산나트륨 및 식염수로 세정한 다음, 무수황산나트륨 상에서 건조하고, 진공에서 여과 및 농축하였다. 칼럼 크로마토그래피(실리카겔, 헥산 내 60-85% 에틸 아세테이트)를 수행한 다음 역상 HPLC를 수행하여 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-하이드록시-N-프로프-2-엔-1-일아제티딘-3-카르복사미드(150 mg, 0.282 mmol, 9% 수율)를 수득하였다: $^1$H NMR(400 MHz, $d_6$-DMSO)을 측정한 결과는 8.64 (br s, 1H), 8.13 (t, 1H), 7.58 (dd, 1H), 7.38 (dd, 1H), 7.34-7.28 (m, 1H), 7.21-7.12 (m, 1H), 6.84 (br s, 1H), 6.72 (ddd, 1H), 5.83-5.72 (m, 1H), 5.10-4.99 (m, 2H), 4.38 (d, 1H), 4.20 (d, 1H), 4.02 (d, 1H), 3.86 (d, 1H), 3.73-3.68 (m, 2H) 이었고; $C_{20}H_{17}F_3IN_3O_3$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 532 ($MH^+$) 이었다.

[0987] 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-하이드록시-N-프로프-2-엔-1-일라제티딘-3-카복사이드 (88 mg, 0.166 mmol) 및 4-메틸모폴린 N-옥사이드(58 mg, 0.496 mmol)를 아세톤/물(4:1; 10 mL)에 용해하였다. 그리고 오스뮴 테트록사이드(물에 2.5 중량% 용해; 0.1 mL)를 첨가하였다. 상기 용액을 주변 온도에서 15시간 동안 교반하여 포화된 소듐 바이설파이트(2 mL)로 퀀칭한 후 진공에서 농축하였다. 잔류물은 에틸 아세테이트 및 식염수로 분리하였다. 상기 수성 부분은 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 화합물 부분은 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조하여 여과한 후 진공에서 농축하였다. 1-({3,4디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-N-(2,3-디하이드록시프로필)-3하이드록시아제티딘-3-카복사이드(68 mg, 0.120 mmol, 72% 수율)는 역상 고성능 액체 크로마토그래피(reverse phase HPLC)로 정제하였다: $^1$H NMR(400 MHz, $d_6$-디메틸술폭사이드(DMSO))을 측정한 결과는 8.65 (br s, 1H), 7.72 (t, 1H), 7.58 (dd, 1H), 7.41-7.36 (m, 1H), 7.34-7.28 (m, 1H), 7.21-7.12 (m, 1H), 6.92 (br s, 1H), 6.72 (ddd, 1H), 5.00-4.10 (br, 2H), 5.10-4.99 (m, 2H), 4.39 (d, 1H), 4.20 (d, 1H), 4.02 (d, 1H), 3.54-3.45 (m, 1H), 3.34-3.21 (m, 2H), 3.06-2.96 (m, 1H) 이었고; $C_{20}H_{19}F_3IN_3O_5$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 566 ($MH^+$) 이었다.

[0988] **실시예 15(a).** 동일한 또는 유사한 합성 기술을 사용하고, 필요로 하는 선택적인 반응물로 치환하여 본 발명에 따른 다음의 화합물들을 제조하였다: 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-하이드록시아제티딘-3-카복사이드: $^1$H NMR(400 MHz, $d_6$-디메틸술폭사이드)을 측정한 결과는 8.63 (br s, 1H), 7.58 (dd, 1H), 7.42-7.36 (m, 3H), 7.34-7.28 (m, 1H), 7.22-7.12 (m, 1H), 6.76-6.68 (m, 2H), 4.39 (d, 1H), 4.19 (d, 1H), 4.00 (d, 1H), 3.83 (d, 1H) 이었고; $C_{17}H_{13}F_3IN_3O_3$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 492 ($MH^+$) 이었다.

[0989] **실시예 16**

[0990] 6-{[3-(아미노메틸)-3-(메틸옥시)아제티딘-1-일]카르보닐}-2,3-디플루오로-N-(2-플루오로-4-아이오도페닐)아닐린



[0991]

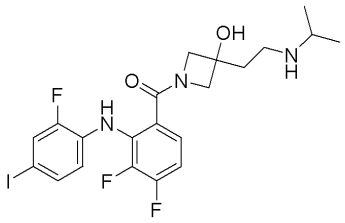
[0992] THF(1 mL)에서 참조예 3에 기술된 것과 유사한 방법으로 제조된 페닐메틸 1-옥사-5-아자스피로[2.3]헥산-5-카르복실레이트(165 mg, 0.75 mmol)를 THF(10 mL)에 포화되어 있는 무수 암모니아에 첨가하고 상기 혼합물을 실온의 밀폐된 용기에서 24시간 동안 교반하였다. 그 다음 상기 용액을 농축하여 테트라하이드로퓨란(1 mL)에 투입한 후 디-터트-부틸디카보네이트(164 mg, 0.75 mmol)를 첨가하여 실온에서 한 시간 동안 교반하였다. 그 다음 상기 혼합물을 농축하였고, 잔류물은 용리액(eluent)으로 헥산:에틸 아세테이트(1:1)를 이용한 실리카겔 플래시 크로마토그래피(silica gel flash chromatography)로 정제하여 페닐메틸 3[({[(1,1-디메틸에틸)옥시]카르보닐}아미노)메틸]-3-하이드록시아제티딘-1-카르복실레이트(16.5 mg, 7% 수율) 및 미반응된 에폭사이드(120 mg, 73% 회수)를 얻었다. $^1$H-NMR(400 MHz, $CDCl_3$)을 측정한 결과는 7.34 (m, 5H), 5.10 (br, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.68 (s, 1H), 3.90 (dd AB, 4H), 3.41 (d, 2H), 1.44 (s, 9H) 이었다.

[0993] 페닐메틸 3-[({[(1,1-디메틸에틸)옥시]카르보닐}아미노)메틸]-3-하이드록시아제티딘-1-카르복실레이트(16.5 mg, 0.05 mmol) 및 10% 팔라듐 촉매(Pd/C)(8 mg)를 메탄올(2 mL)에 넣고, 대기압력에서 12시간 동안 수소 첨가하였다. 촉매는 여과 과정에 의해 제거하고, 여과물을 농축하여 진공에서 건조하였다. 잔여물은 테트라하이드로퓨란(1 mL)에 넣은 후 참조예 1에 기술한 것과 유사한 방법을 이용하여 제조된 디이소프로필에틸아민(DIPEA)(10 mL, 0.06 mmol) 및 3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]벤조일 플로라이드(19.8 mg, 0.05 mmol)를 첨가하여 그 용액을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 헥산 : 에틸 아세테이트(1:1.5)를 이용하여 실리카겔 플래시 크로마토그래피에 의해 잔류물을 농축 및 정제하여 1,1-디메틸에틸 {[1-({3,4-디플루오로-2[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-하이드록시아제티딘-3-일]메틸}카바메이트(19 mg, 66% 수율)를 얻었다.

[0994] 1,1-디메틸에틸 {[1-({3,4-디플루오로-2[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-하이드록시아제티딘-3-일]메틸}카바메이트(8.0 mg, 0.014 mmol) 및 실버 옥사이드(I)(12 mg, 0.05 mmol)를 메틸 아이오다이드(0.5 mL)에 넣고, 상기 혼합물을 4시간 동안 환류시킨다. 그런 다음 현탁액은 실온으로 냉각시키고, 과잉의 에틸 에테르로 희석한 후 여과하였다. 여과물은 농축하여 용리액(eluent)으로 헥산:에틸 아세테이트(1:1)를 이용하여 실리카겔 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 1,1-디메틸에틸 {[1-({3,4-디플루오로-2[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3(메틸옥시)아제티딘-3-일]메틸}카바메이트(2 mg)를 얻었다. 상기 물질은 트리플루오로아세트산(TFA)(0.5 mL)에 넣고, 5분 동안 방치한 후 진공에서 농축하였다. 잔류물은 메탄올(2 mL)로부터 2회 공비혼합시키고, 6-{[3-(아미노메틸)-3-(메틸옥시)아제티딘-1-일]카르보닐}-2,3-디플루오로-N-(2-플루오로-4-아이오도페닐)아닐린 트라이플루오로아세테이트염(2.3 mg, 27% 수율)을 비결정 고체 형태로 얻기 위해 진공에서 건조하였다. $C_{18}H_{17}F_3IN_3O$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과 492 ($MH^+$) 이었다.

[0995] **실시예 17**

[0996] 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-{2-[(1-메틸에틸)아미노]에틸}아제티딘-3-올



[0997]

[0998] 테트라하이드로퓨란(10 mL)에 섞인 터트-부틸 아세테이트(566 mL, 4.2 mmol) 용액은 -78℃로 냉각하였다. 상기 용액에 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드(LHMDS)(헥산에 섞인 1.0 M 용액 중 5.25 mL, 5.25 mmol)를 첨가하고, 그 결과 나온 혼합물을 -78℃에서 20분 동안 교반하였다. 상기 용액에 실시예 15에 기술된 것과 유사한 방법을 이용하여 제조한 1-(디페닐메틸)아제티딘-3-온(500 mg, 2.1 mmol)을 첨가하였다. 1시간 동안 교반한 후 포화된 암모늄 클로라이드 수용액을 첨가하고, 상기 혼합물을 실온으로 데웠다. 물 및 에테르를 첨가하고, 결과물인 2상의 혼합물(biphasic mixture)을 분리하였다. 수상(aqueous phase)은 에테르로 1회 추출하였다. 화합 결합된 유기 추출물은 마그네슘 설페이트로 건조하고, 여과한 후 진공에서 농축하였다. 잔류물은 플래시 크로마토그래피(80% 헥산 : 20% 에틸 아세테이트)로 정제하여 연노랑색 고체(644 mg, 1.8 mmol, 87% 수율)인 1,1-디메틸에틸 [1-(디페닐메틸)-3-하이드록시아제티딘-3-일]아세테이트를 얻었다. $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)을 측정한 결과는 δ 7.40 (m, 4H), 7.26 (m, 4H), 7.19 (m, 2H), 4.40 (s, 1H), 4.02 (s, 1H), 3.15 (m, 2H), 3.05 (m, 2H), 2.83 (s, 2H), 1.45 (s, 9H) 이었다.

[0999] 0℃ 테트라하이드로퓨란(3 mL)에 섞인 1,1-디메틸에틸 [1-(디페닐메틸)-3-하이드록시아제티딘-3-일]아세테이트(333 mg, 0.94 mmol) 용액에 리튬 알루미늄 하이드라이드(테트라하이드로퓨란 내에 1.0 M 용액 중 940 mL, 0.94 mmol)를 첨가하였다. 상기 혼합물은 실온까지 덥혀지면서 3시간 20분 동안 교반하였다. 물(36 ㎕)을 상기 용액에 조심스럽게 첨가한 후 15% 소듐 하이드록사이드 (36 ㎕) 및 물(108 ㎕)을 첨가하였다. 결과물인 침전물은 셀라이트(celite)로 여과하여 제거하고, 여과물을 농축, 건조하여 무색 시럽 상태의 1-(디페닐메틸)-3(2하이드록시에틸)아제티딘-3-올(228 mg, 0.80 mmol, 85% 수율)을 제조하였다. $^1$H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)을 측정한 결과는 δ 7.38 (m, 4H), 7.26 (m, 4H), 7.19 (m, 2H), 4.37 (s, 1H), 3.92 (m, 2H), 3.32 (m, 2H), 2.96 (m, 2H), 2.07 (m, 2H) 이었다.

[1000] 팔라듐 하이드록사이드(100 mg)를 메탄올(15 mL)에 섞인 1-(디페닐메틸)-3(2-하이드록시에틸)아제티딘-3-올(228 mg, 0.80 mmol) 용액에 현탁시키고, 그 혼합물을 50 psi의 수소 환경에서 4시간 동안 방치하였다. 셀라이트를 통해 여과하여 촉매를 제거한 후 여과물을 진공에서 농축하여 3-(2-하이드록시에틸)아제티딘-3-올을 얻었다. 이 물질은 정제 없이 그 다음 반응에 사용하였다. 미국 특허 제7,019,033호에 기술된 것과 유사한 방식을 이용하여 제조한 디메틸포름아미드(DMF)(4 mL)에 섞인 3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]벤조산(314 mg, 0.80 mmol) 용액에 벤조트리아졸-1-일-옥시-트리스-피롤리디노포스포늄 헥사플루오로포스페이트(PyBOP)(416 mg, 0.80 mmol) 및 트라이에틸아민(223 ㎕, 1.6 mmol)을 첨가하였다. 최종적으로, 미정제된 3-(2-하이드록시에틸)아제티딘-3-올을 첨가하고, 반응물인 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 물 및 에틸 아세테이트를 첨가하고, 층 분리하였다. 수상(aqueous phase)은 에틸 아세테이트로 한 번 더 추출하였다. 화합 결합된 유기 추출물은 식염수로 세척하여 마그네슘 설페이트로 건조하고, 여과한 후 진공에서 농축하였다. 잔류물은 플래시 크로마토그래피로 정제하고, 무색 오일(303 mg, 0.62 mmol, 78% 수율)의 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3(2하이드록시에틸)아제티딘-3-올을 얻기 위해 에틸 아세테이트로 녹여서 분리하였다. $^1$H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)을 측정한 결과는 δ 8.46 (s, 1H), 7.39 (dd, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.13 (m, 1H), 6.81 (m, 1H), 6.60 (m, 1H), 4.37 (br s, 1H), 4.28 (br m, 4H), 3.94 (br s, 2H), 2.19 (br s, 1H), 2.02 (m, 2H) 이었고; $C_{18}H_{16}F_3IN_2O_3$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 491 (M-H) 이었다.

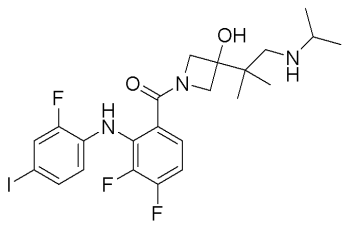
[1001] 디클로로메탄(1 mL)에 섞인 옥살일 클로라이드(13 ㎕, 0.15 mmol) 용액을 -78℃로 냉각한 후 디메틸술폭사이드(디메틸술폭사이드)(22 ㎕, 0.31 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물에 디클로로메탄(1 mL)에 섞인 현탁액으로 1({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-(2-하이드록시에틸)아제티딘-3-올(67.8 mg, 0.14 mmol)을 첨가하였다. -78℃로 10분 동안 교반한 후, 트라이에틸아민(78 ㎕, 0.56 mmol)을 첨가하고, 그 혼합물을 실온으로 데웠다. 상기 용액을 디클로로메탄으로 희석하고, 0.5 N의 염산으로 세척하였다. 그 다음 수상을  디클로로메탄으로 추출하였다. 유기 추출물은 화합 반응시켜 마그네슘 설페이트로 건조하고,

여과한 후 농축하였다. 잔류물은 플래시 크로마토그래피로 정제하여 백색 고체(22.1 mg, 0.045 mmol, 32% 수율)의 [1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-하이드록시아제티딘-3-일]아세트알데하이드를 얻었다. $^1$H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)을 측정한 결과는 δ 9.82 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.11 (m, 1H), 6.81 (m, 1H), 6.61 (m, 1H), 4.32-3.96 (br m, 4H), 3.41 (t, 2H), 3.07 (s, 1H) 이었고; $C_{18}H_{14}F_3IN_2O_3$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 491 ($MH^+$) 이었다.

[1002] 1,2-디클로로에탄(1 mL)에 섞인 [1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-하이드록시아제티딘-3-일]아세트알데하이드(38.0 mg, 0.078 mmol) 용액에 이소프로필아민(27 ㎕, 0.31 mmol)을 첨가한 후 소듐 트라이아세톡시보로하이드라이드(26 mg, 0.12 mmol)를 첨가하였다. 상기 혼합물은 3시간 동안 교반한 후 한 방울의 농축된 염산으로 퀀칭하였다. 퀀칭한 혼합물을 농축, 건조한 후 연노랑색 고체의 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-{2-[(1-메틸에틸)아미노]에틸}아제티딘-3-올(21.5 mg)을 얻기 위해 준비된 HPLC로 정제하였다. $^1$H NMR(400 MHz, $d_6$-디메틸술폭사이드)을 측정한 결과는 δ 8.54 (s, 1H), 7.57 (dd, 1H), 7.38 (dd, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 6.67 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.89 (m, 2H), 3.71 (m, 1H), 2.70 (m, 1H), 2.63 (m, 2H), 1.86 (s, 3H), 1.75 (m, 2H), 0.97 (d, 6H) 이었고; $C_{21}H_{23}F_3IN_3O_2$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 534 ($MH^+$) 이었다.

[1003] **실시예 18**

[1004] 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-{1,1-디메틸-2-[(1-메틸에틸)아미노]에틸}아제티딘-3-올




[1005]

[1006] 0℃로 냉각된 디클로로메탄(5 mL)에 섞인 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-온(500 mg, 1.12 mmol) 용액은 실시예 6에서 기술한 것과 유사한 방법을 이용하여 제조하였고, 상기 용액에 티타늄 테트라클로라이드(125 ㎕, 1.12 mmol)를 첨가하였다. 흑갈색 용액을 0℃에서 45분 동안 교반한 후 0℃에서 메틸트라이메틸시릴 디메틸케톤 아세탈(550 ㎕, 2.24 mmol)을 첨가하였다. 첨가 과정에서 상기 용액을 실온으로 데우고, 1시간 동안 교반하였다. 그 다음 상기 반응 혼합물을 농축된 소듐 바이카보네이트 수용액 및 에틸 아세테이트로 분리하였다. 수성 부분은 에틸 아세테이트를 사용하여 2회 추출하였다. 화합 결합된 유기물 부분은 칼럼 크로마토그래피로 정제된 갈색 오일을 산출하기 위해 물 및 식염수로 세척하여 소듐 설페이트로 건조하고, 여과한 후 진공에서 농축하였다. 유리된 생성물은 디클로로메탄에 섞인 10% 디에틸 에테르로 녹여서 분리한 후 520 mg, 0.95 mmol (85%)의 메틸 2[1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-하이드록시아제티딘-3-일]-2-메틸프로파노에이트를 백색 기포 형태로 얻기 위해 진공에서 농축하였다. $^1$H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)을 측정한 결과는 8.34 (s, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.13-7.08 (m, 1H), 6.85-6.77 (m, 1H), 6.63-6.56 (m, 1H), 4.26-4.20 (m, 2H), 4.134.09 (m, 1H), 4.00-3.93 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 1.23 (s, 6H)이었고; $C_{21}H_{20}F_3IN_2O_4$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 547 ($MH^-$) 이었다.

[1007] 4N 포타슘 하이드록사이드 수용액(5 mL)에 섞인 메틸 2-[1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-하이드록시아제티딘-3-일]-2-메틸프로파노에이트(520 mg, 0.95 mmol) 용액은 50℃에서 1시간 동안 교반하였다. 농축된 염산 수용액을 사용하여 반응 혼합물을 pH 5로 산성화한 후 에틸 아세테이트로 분리하였다. 수성 부분을 에틸 아세테이트를 사용하여 2회 추출하고, 화합 결합된 유기물 부분을 식염수로 세척하여 소듐 설페이트로 건조하고, 여과한 후 300 mg, 0.56 mmol (59%)의 2-[1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로

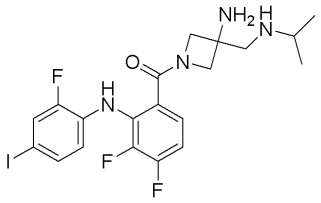
-4아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-하이드록시아제티딘-3-일]-2-메틸 프로파노익산을 백색 고체의 형태로 얻기 위해 진공에서 농축하였다. $^1$H NMR(400 MHz, 디메틸술폭사이드)을 측정한 결과는 8.49 (s, 1H), 7.57-7.52 (m, 1H), 7.37-7.25 (m, 2H), 7.17-7.13 (m, 1H), 6.68-6.58 (m, 1H), 3.98-3.94 (m, 2H), 3.80-3.77 (m, 1H), 3.55-3.52 (m, 1H), 0.88 (s, 6H) 이었고; $C_{20}H_{18}F_3IN_2O_4$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 535 ($MH^+$) 이었다.

[1008] 테트라하이드로퓨란(5 mL)에 섞인 2-[1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-하이드록시아제티딘-3-일]-2-메틸프로파노익산 (300 mg, 0.56 mmol)의 용액에 트라이에틸아민(80 ㎕, 0.56 mmol)을 첨가한 후 벤조트리아졸-1-일-옥시-트리스-피롤리디노포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (295 mg, 0.56 mmol)를 첨가하고, 최종적으로 소듐 보로하이드라이드(64 mg, 1.68 mmol)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물은 20% 구연산 수용액을 첨가하여 퀀칭한 후 에틸 아세테이트로 분리하였다. 유기물 부분은 농축 소듐 바이카보네이트 수용액 및 식염수로 세척하여 소듐 설페이트로 건조하고, 여과한 후 칼럼 크로마토그래피로 정제된 백색 고체를 얻기 위해 진공에서 농축하였다. 유리된 생성물은 헥산에 섞인 60% 에틸 아세테이트로 녹여서 분리한 후 238 mg, 0.46 mmol (82%)의 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-(2-하이드록시-1,1-디메틸에틸)아제티딘-3-올을 백색 고체의 형태로 얻기 위해 진공에서 농축하였다. 1H NMR (400 MHz, 디메틸술폭사이드)을 측정한 결과는 8.53 (s, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.38-7.28 (m, 2H), 7.22-7.15 (m, 1H), 6.70-6.64 (m, 1H), 5.61 (s, 1H), 4.57 (br s, 1H), 4.30-4.27 (m, 1H), 4.18-4.15 (m, 1H), 3.80-3.77 (m, 1H), 3.68-3.64 (m, 1H), 3.25 (s, 2H), 0.76 (d, 6H) 이었고; $C_{20}H_{20}F_3IN_2O_3$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 521 ($MH^+$) 이었다.

[1009] 디클로로메탄 (2 mL)에 섞인 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3(2-하이드록시-1,1-디메틸에틸)아제티딘-3-올(200 mg, 0.38 mmol) 및 데스-마틴 피리오디난(Dess-Martin periodinane)(240 mg, 0.57 mmol) 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 10% 소듐 티오설페이트 수용액(2 mL) 및 농축된 소듐 바이카보네이트 수용액(2 mL)을 첨가하고 상기 혼합물은 실온에서 15분 동안 교반하였다. 상기 혼합물은 분리하고, 수용액 층을 디클로로메탄을 사용하여 2회 추출하였다. 화합 결합된 유기물 부분은 식염수로 세척하여 소듐 설페이트로 건조하고, 여과한 후 칼럼 크로마토그래피로 정제된 백색 고체를 얻기 위해 진공에서 농축하였다. 유리된 생성물은 헥산에 섞인 30% 에틸 아세테이트로 녹여서 분리한 후 100 mg, 0.20 mmol (53%)의 2-[1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-하이드록시아제티딘-3-일]-2-메틸프로파날을 백색 고체의 형태로 얻기 위해 진공에서 농축하여 즉시 테트라하이드로퓨란(2 mL)에 용해하였다. 상기 용액에 이소프로필아민(34 ㎕, 0.40 mmol)을 첨가한 후 트라이아세톡시보로하이드라이드(212 mg, 1.0 mmol)를 첨가하였다. 상기 용액을 실온에서 15시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물은 진공에서 농축한 후 20% 구연산 수용액 및 에틸 아세테이트로 분리하였다. 수성 부분은 에틸 아세테이트를 이용하여 2회 추출하였고, 화합 결합된 유기물 부분은 농축된 소듐 바이카보네이트 수용액 및 식염수로 세척하여 소듐 설페이트로 건조하고, 여과한 후 준비된 역상 HPLC로 정제된 황색 오일을 얻기 위해 진공에서 농축하였다. 유리된 생성물은 50 mg, 0.07 mmol (36%)의 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-{1,1-디메틸-2-[(1-메틸에틸)아미노]에틸}아제티딘-3-올 아세테이트 염을 백색 고체의 형태로 얻기 위해 진공에서 농축하였다. $^1$H NMR (400 MHz, 디메틸술폭사이드)을 측정한 결과는 8.47 (br s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.36-7.29 (m, 2H), 7.22-7.15 (m, 1H), 6.68-6.63 (m, 1H), 4.17-4.08 (m, 2H), 3.76-3.73 (m, 1H), 3.56-3.52 (m, 1H), 2.58-2.51 (m, 1H), 2.45-2.37 (m, 2H), 0.92 (t, 6H), 0.78 (d, 6H) 이었고; $C_{23}H_{27}F_3IN_3O_2$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 562 ($MH^+$) 이었다.

[1010] **실시예 19**

[1011] 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-{[(1-메틸에틸)아미노]메틸}아제티딘-3-아민



[1012]

[1013] 에탄올(30 mL)에 섞인 1-(디페닐메틸)-3-[(페닐메틸)아미노]아제티딘-3카보니트릴(0.80 g, 2.2 mmol) 용액은 Kozikowski and Fauq Synlett 1991, 11, 783-4에서 기술된 것과 유사한 방법을 이용하여 제조하였고, 상기 용액에 고체의 소듐 하이드록사이드(7.5 mmol)를 첨가하였으며, 그 결과 혼합물을 실온에서 3일 동안 교반하였다. 물(6 mL)을 상기 반응 혼합물에 첨가하고 90℃에서 2시간 동안 계속 교반하였다. 상기 반응 혼합물의 pH는 농축된 염산으로 5가 되도록 적정하여 침전된 백색 고체를 얻었다. 상기 혼합물을 냉각하여 물(50 mL)로 희석하고, 상기 고체는 수집하여 물로 세척한 후 1-(di페닐메틸)-3-[(페닐메틸)아미노]아제티딘-3-카르복시산(0.75g, 88% 수율)을 얻기 위해 진공에서 건조하였다. $C_{24}H_{24}N_2O_2$에 대한 MS(EI)를 측정한 결과는 373 ($MH^+$) 이었다.

[1014] 디메틸포름아미드(3 mL)에 섞인 1-(디페닐메틸)-3-[(페닐메틸)아미노]아제티딘-3-카르복시산(0.50 g, 1.34 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(0.47 mL, 2.68 mmol) 혼합물에 1-벤조트리아졸일옥시트리타이롤리디닐포스포늄 헥사플루오로포스페이트(1.34g, 2.68 mol)를 첨가하고, 그 결과 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 이 혼합물에 2-프로필아민(0.22 mL, 2.68 mmol)을 첨가하여 18시간 동안 연속 교반하였다. 상기 반응 혼합물은 에틸 아세테이트(100 mL)로 희석하여 2% 구연산 수용액, 5% 리튬클로라이드, 및 식염수 용액(각각 50 mL)로 세척하고, 소듐 설페이트로 건조하였으며, 여과한 후 1-(디페닐메틸)-N-(1-메틸에틸)-3[(페닐메틸)아미노]아제티딘-3-카복사이드(0.51 g, 92% 수율)를 얻기 위해 플래시 크로마토그래피(실리카겔, 에틸 아세테이트-헥산로 녹여서 분리함)로 정제한 유성의 잔류물을 얻기 위해 농축하였다. $C_{27}H_{31}N_3O$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 414 ($MH^+$) 이었다.

[1015] 실온에서의 테트라하이드로퓨란(10 mL)에 섞인 1-(디페닐메틸)-N-(1-메틸에틸)-3-[(페닐메틸)아미노]아제티딘-3-카복사이드(0.40 g, 0.97 mmol) 용액에 테트라하이드로퓨란(1M, 2.90 mL, 2.90 mmol)에 섞인 리튬알루미늄 하이드라이드 용액을 첨가하고, 그 결과 혼합물을 50℃에서 3시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물은 실온에서 냉각하여 20% 하이드록사이드 수용액(1 mL)으로 퀀칭하고, 에테르(50 mL)로 희석한 후 여과하였다. 상기 여과물은 식염수 용액(각각 20 mL)으로 세척하여 소듐 설페이트로 건조하고, 여과한 후 1(디페닐메틸)-3-{[(1-메틸에틸)아미노]메틸}-N-(페닐메틸)아제티딘-3-아민(0.35g, 90% 수율)을 얻기 위해 플래시 크로마토그래피(실리카겔, 5% 메탄올-디클로로메탄으로 녹여서 분리함)로 정제한 유성의 잔류물을 농축하였다. $^1H$ NMR (400 MHz, $CDCl_3$)을 측정한 결과는 7.42-7.14 (m, 15H), 4.34 (s, 1H), 3.66 (s, 2H), 3.22-3.18 (d, 2H), 2.97 (s, 2H), 2.90-2.86(d, 2H), 2.68-2.62 (p, 1H), 1.09-1.07 (d, 6H) 이었고; $C_{27}H_{33}N_3$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 400 ($MH^+$) 이었다.

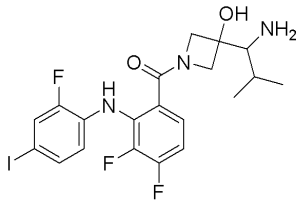
[1016] 메탄올에 섞인 1-(디페닐메틸)-3-{[(1-메틸에틸)아미노]메틸}-N(페닐메틸)아제티딘-3-아민(0.35 g , 0.88 mmol) 용액에 디옥산에 섞인 염산 용액(4몰 용액, 0.96 mL, 4.40 mmol)을 첨가하고, 그 결과 혼합물은 메탄올로 회수된 백색 고체를 얻기 위해 농축하였다. 이 용액에 팔라듐 하이드록사이드(20% on carbon, 0.50 g, 0.19 mmol)를 첨가하고, 그 반응 혼합물을 파(Parr) 반응기에서 50 psi로 3시간 동안 흔들었다. 상기 반응 혼합물은 여과하고, 3{[(1메틸에틸)아미노]메틸}아제티딘-3-아민 하이드로클로라이드를 백색 고체(0.18 g, 81% 수율)의 형태로 얻기 위해 에테르로 세척하고 진공 건조된 고체를 농축하였다. $C_7H_{17}N_3$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 144 ($MH^+$) 이었다.

[1017] 포화 소듐 바이카보네이트 용액(1.0 mL) 및 디옥산(1.0 mL)에 섞인 3-{[(1-메틸에틸)아미노]메틸}아제티딘-3-아민 하이드로클로라이드(20 mg, 0.079 mmol) 혼합물에 참조예 1에 기술된 것과 유사한 방법을 이용하여 제조된 3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]벤조일 플로라이드(31 mg, 0.079 mmol)를 첨가하고, 그 결과 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 물(5 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 x 5 mL)로 추출하였다. 추출 화합물은 물로 세척한 후 식염수 용액(각각 5 mL)으로 세척하여 소듐 설페이트로 건조하고, 여과한 후 1({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-{[(1-메틸

에틸)아미노]메틸}아제티딘-3-아민 (15 mg, 37% 수율)을 얻기 위해 역상 HPLC로 정제된 유성의 잔류물을 농축하였다. 1H NMR (400 MHz, $d_4$-메탄올)을 측정한 결과는 7.46-7.43 (dd, 1H), 7.35-7.33 (dd, 1H), 7.31-7.27 (m, 1H), 7.08-7.01 (dd, 1H), 6.63, 6.58 (td, 1H), 4.09-4.07 (d, 1H), 3.91-3.85 (dd, 2H), 3.76-3.73 (d, 1H). 2.80-2.74 (m, 1H), 2.73 (s, 2H), 1.07-1.05 (d, 6H) 이었고; $C_{20}H_{22}F_3IN_4O$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 519 ($MH^+$) 이었다.

[1018] **실시예 20**

[1019] 3-(1-아미노-2-메틸프로필)-1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-올

[1020] 

[1021] 실시예 3에 기술된 것과 유사한 방법을 이용하여 제조된 1,1-디메틸에틸 3-옥소아제티딘-1-카르복실레이트(677.2 mg, 3.96 mmol)를 2-메틸-1-니트로프로판(5 mL)에 넣어 0℃까지 냉각한 후 포타슘 터트부톡사이드(444 mg, 3.96 mmol)를 첨가하였다. 그리고 그 결과 혼합물은 실온에서 30분 동안 데웠다. 상기 혼합물은 에틸 아세테이트 및 0.5 N 염산 수용액으로 분리하여 물 및 식염수로 1회 세척한 후 무수 마그네슘 설페이트로 건조하였다. 1,1-디메틸에틸 3-하이드록시-3-(2-메틸-1-니트로프로필)아제티딘-1-카르복실레이트(730 mg, 67% 수율)를 무색 결정의 고체로 얻기 위해 3:1 헥산:에틸 아세테이트를 용리액으로 사용한 실리카겔 플래시 크로마토그래피로 정제한 잔류물(1.5 g)을 여과 및 농축하여 얻었다. $^1$H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$)을 측정한 결과는 4.50 (d, 1H), 3.93 (dd AB, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.58 (s, 1H), 2.54-2.48 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.04 (d, 6H) 이었다.

[1022] 1,1-디메틸에틸 3-하이드록시-3-(2-메틸-1-니트로프로필)아제티딘-1-카르복실레이트(105 mg, 0.38 mmol)를 메탄올(1 mL)에 넣은 후 디옥산(1 mL)에 섞인 4 N 무수 염산을 첨가하였다. 그리고 상기 산 용액은 실온에서 15분 동안 방치한 후 농축하고 진공 건조하여 무정형의 잔류물을 생성하였다. 미국특허 제7,019,033호에 기술된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조된 3,4디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]벤조산(150 mg, 0.38 mmol)은 디메틸포름아미드(0.7 mL)에 넣은 후 벤조트리아졸-1-일-옥시-트리스-피롤리디노포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (198 mg, 0.38 mmol)를 첨가하고, 그 용액은 실온에서 10분 동안 교반하였다. 상기 아민 하이드로클로라이드 염 및 디메틸포름아미드 용액(0.7 mL)에 섞인 디이소프로필에틸아민(190 ㎕, 1.1 mmol)을 첨가하여 그 혼합물을 실온에서 한 시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물은 에틸 아세테이트 및 0.5N 염산 수용액으로 분리하고, 유기물 상은 물로 3회 세척한 후 식염수로 세척하고 무수 마그네슘 설페이트로 건조하였다. 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-(2-메틸-1-니트로프로필)아제티딘-3-올(189 mg, 90% 수율)을 무정형의 고체로 얻기 위해 1.5 : 1 헥산:에틸 아세테이트를 용리액으로 사용한 실리카겔 플래시 크로마토그래피로 정제한 잔류물을 여과 및 농축하여 공급하였다. $^1$H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$)을 측정한 결과는 8.41 (br s, 1H), 7.41 (dd, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.09 (br m, 1H), 6.81 (q, 1H), 6.65-6.60 (m, 1H), 4.49 (d, 1H), 4.15-4.09 (m, 4H), 3.66 (s, 1H), 2.56-2.46 (m, 1H) 1.03 (d, 6H) 이었다.

[1023] 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-(2-메틸-1-니트로프로필)아제티딘-3-올(189 mg, 0.34 mmol)을 4:1 테트라하이드로퓨란:물(5 mL)에 넣은 후 철분(192 mg, 3.4 mmol) 및 암모늄 포르메이트(429 mg, 6.8 mmol)를 첨가하고, 그 혼합물을 환류액에서 가열하였다. 네 시간 후 철분(192 mg, 3.4 mmol) 및 암모늄 포르메이트(429 mg, 6.8 mmol)의 추가 분취액을 첨가하고, 그 혼합물을 12시간 동안 환류하였다. 상기 혼합물은 실온으로 냉각하여 에틸 아세테이트로 희석한 후 여과하였다. 여과물은 에틸 아세테이트 및 포화 소듐 바이카보네이트 수용액으로 분리한 후 유기층을 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조하였다. 순수한 화합물을 감압하에 동결건조한 후 3-(1-아미노-2-메틸프로필)-1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-올 트라이플루오로아세테이트 염(7.9 mg)을 무색 무정형의 고체로 얻기 위해 역상 HPLC로 정제된 잔류물(36.5 mg)을 얻고, 디클로로메탄에 섞인 10% 메탄올에 에틸 아세테이

트를 용리액으로 사용한 실리카겔 플래시 크로마토그래피로 정제한 잔류물을 여과 및 농축하여 공급하였다. $^1$H-NMR (400 MHz, $D_6$-디메틸술폭사이드)을 측정한 결과는 8.63 (s, 1H), 7.58 (dd, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.35-7.31 (m, 1H), 7.17 (q, 1H), 6.71-6.66 (m, 1H), 4.23 (dd, 1H), 4.03 (dd, 1H), 3.80 (dd, 1H), 3.66 (dd, 1H), 2.34 (dd, 1H), 1.79-1.70 (m, 1H), 0.84-0.77 (m, 6H) 이었고; $C_{20}H_{21}F3IN3O2$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 520 ($MH^+$) 이었다.

[1024] 동일 또는 유사한 합성 기술을 사용하고, 필요로 하는 선택 시약으로 치환하여 본 발명에 따른 다음의 화합물들을 제조하였다:

[1025] **실시예 20(a).** 3-(1-아미노에틸)-1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-올: $^1$H NMR (400 MHz, $d_6$-디메틸술폭사이드)을 측정한 결과는 8.56 (s, 1H), 7.91 (br s, 2H), 7.58 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.36-7.32 (m, 1H), 7.24-7.17 (m, 1H), 6.72-6.65 (m, 2H), 4.33-4.29 (m, 1H), 4.23-4.19 (m, 1H), 4.16-4.14 (m, 1H), 4.07-3.94 (m, 1H), 3.82-3.77 (m, 1H), 3.51-3.45 (m, 1H), 1.15-1.12 (m, 1H), 1.10-1.08 (m, 1H) 이었고; $C_{18}H_{17}F_3IN_3O_2$에 대한 MS (EI)는 492 ($MH^+$) 이었다.

[1026] **실시예 20(b).** 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-[1-(에틸아미노)에틸]아제티딘-3-올: $^1$H NMR (400 MHz, $d_6$-디메틸술폭사이드)을 측정한 결과는 8.61 (d, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.36-7.32 (m, 1H), 7.24-7.17 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.74-6.67 (m, 1H), 4.38 (d, 1H), 4.27 (d, 1H), 4.18 (d, 1H), 4.06 (d, 2H), 3.99 (d, 1H), 3.89 (d, 1H), 3.82 (d, 1H), 3.49-3.43 (m, 1H), 3.04-2.80 (m, 4H), 1.21-1.12 (m, 6H) 이었고; $C_{20}H_{21}F_3IN_3O_2$에 대한 MS (EI)는 520 ($MH^+$) 이었다.

[1027] **실시예 20(c).** 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-(1-니트로에틸)아제티딘-3-올: $^1$H NMR (400 MHz, $d_6$-디메틸술폭사이드)을 측정한 결과는 8.57 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.37-7.33 (m, 1H), 7.22-7.17 (m, 1H),6.73-6.66 (m, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.06-4.97 (m, 1H), 4.54 (d, 0.5H), 4.37 (d, 0.5 H), 4.29 (d, 0.5H), 4.14 (d, 0.5 H), 4.05 (d, 0.5 H), 3.95 (d, 0.5H), 3.86 (d, 0.5H), 3.80 (d, 0.5H), 1.44-1.38 (m, 3H) 이었고; $C_{18}H_{16}F_3IN_3O_4$에 대한 MS (EI)는 523 ($MH^+$) 이었다.

[1028] **실시예 20(d).** 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-[1-(메틸아미노)에틸]아제티딘-3-올: $^1$H NMR (400 MHz, $d_6$-디메틸술폭사이드)을 측정한 결과는 8.63-8.55 (m, 1H), 8.44-8.23 (m, 1H), 7.79 (br s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.36-7.31 (m, 1H), 7.24-7.17 (m, 1H), 6.82 (br s, 0.5H), 6.73-6.65 (m, 1H), 4.38-3.77 (m, 4H), 1.18-1.07 (m, 3H) 이었고; $C_{19}H_{19}F_3IN_3O_2$에 대한 MS (EI)는 505 ($M^+$) 이었다.

[1029] **실시예 20(e).** 메틸 {1-[1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-하이드록시아제티딘-3-일]에틸}카바메이트: $^1$H NMR (400 MHz, $d_6$-디메틸술폭사이드)을 측정한 결과는 8.59 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.41-7.05 (m, 4H), 6.72-6.64 (m, 1H), 5.84 (d, 1H), 4.20 (d, 0.5H), 4.08-4.04 (m, 1H), 3.92-3.85 (m, 1.5H), 3.76-3.71 (m, 1H), 3.69-3.63 (m, 1H), 3.46 (d, 2H), 0.99-0.95 (m, 3H) 이었고; $C_{20}H_{19}F_3IN_3O_4$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 550 ($MH^+$) 이었다.

[1030] **실시예 20(f).** 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-[1-(디메틸아미노)에틸]아제티딘-3-올: $^1$H NMR (400 MHz, $d_6$-디메틸술폭사이드)을 측정한 결과는 9.45 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.38-7.33 (m, 1H), 7.24-7.18 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.73-6.66 (m, 1H), 4.48 (d, 0.5H), 4.36 (d, 0.5 H), 4.26 (d, 0.5H), 4.16-4.11 (m, 1H), 4.00-3.94 (m, 1H), 3.86 (d, 0.5H), 3.60-3.54 (m, 1H), 2.75-2.70 (m, 3H), 2.66-2.62 (br s, 3H), 1.22 (dd, 3H) 이었고; $C_{20}H_{21}F_3IN_3O_2$에 대한 MS (EI)는 520 ($MH^+$) 이었다.

[1031] **실시예 20(g).** 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-(1-니트로프로필)아제티딘-3-올: $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$)을 측정한 결과는 7.46 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.07 (m, 1H), 6.61 (m, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.44 (m, 1H), 4.25 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.86 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 0.94 (m, 3H) 이었고; $C_{19}H_{17}F_3IN_3O_4$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 536 ($MH^+$) 이었다.

[1032] **실시예 20(h).** 3-(1-아미노프로필)-1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐}아제티딘-3-올: $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$)을 측정한 결과는 7.45 (m, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 6.61 (m, 1H), 4.21 (m, 1H), 4.09-3.86 (m, 2H), 3.78 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 1.50 (m, 1H), 1.24 (m, 1H), 0.98 (m, 3H) 이었고; $C_{19}H_{19}F_3IN_3O_2$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 506 ($MH^+$) 이었다.

[1033] **실시예 20(i).** 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-[1-(에틸아미노)프로필]아제티딘-3-올: $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$)을 측정한 결과는 7.45 (m, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 6.61 (m, 1H), 4.23 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 2.70 (m, 1H), 2.54 (m, 1H), 1.53 (m, 1H), 1.40 (m, 1H), 1.05 (m, 3H), 0.95 (m, 3H) 이었고; $C_{21}H_{23}F_3IN_3O_2$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 534 ($MH^+$) 이었다.

[1034] **실시예 20(j).** 3-[1-(디에틸아미노)프로필]-1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-올: $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$)을 측정한 결과는 7.44 (m, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.07 (m, 1H), 6.60 (m, 1H), 4.21 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 4.03-3.70 (m, 2H), 2.71-2.45 (m, 5H), 1.67 (m, 1H), 1.49 (m, 1H), 0.94 (m, 9H) 이었고; $C_{23}H_{27}F_3IN_3O_2$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 562 ($MH^+$) 이었다.

[1035] **실시예 20(k).** 3-[아미노(페닐)메틸]-1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-올): $C_{23}H_{19}F_3IN_3O_2$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 554 ($MH^+$) 이었다.

[1036] **실시예 20(m).** 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-(3-메틸-1-니트로부틸)아제티딘-3-올): $^1$H NMR (400MHz, $CDCl_3$)을 측정한 결과는 8.38 (s, 1H), 7.39 (dd, 1H), 7.34-7.31 (m, 1H), 7.14-7.10 (m, 1H), 6.84-6.77 (m, 1H), 6.63-6.58 (m, 1H), 4.68 (dd, 1H), 4.23-4.04 (br m, 4H), 2.13 (t, 2H), 1.64-1.44 (br m, 3H), 0.93 (d, 6H) 이었고; $C_{21}H_{21}F_3IN_3O_4$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 564 ($MH^+$) 이었다.

[1037] **실시예 20(n).** 3-(1-아미노부틸)-1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-올 아세테이트 염: $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$)을 측정한 결과는 7.48-7.43 (d, 1H), 7.38-7.33 (d, 1H), 7.32-7.26 (m, 1H), 7.09-7.00 (q, 1H), 6.66-6.58 (t, 1H), 4.33-4.22 (d, 1H), 4.13-3.81 (m, 3H), 3.17-3.09 (t, 1H), 1.93-1.89 (s, 3H), 1.89-1.82 (t, 3H), 1.56-1.24 (m, 4H), 0.97-0.88 (t, 3H) 이었고; $C_{20}H_{21}F_3IN_3O_2$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 520 ($MH^+$) 이었다.

[1038] **실시예 20(o).** 3-(1-아미노사이클로펜틸)-1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-올 아세테이트 염: $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)을 측정한 결과는 8.27-8.21 (s, 1H), 7.42-7.36 (d, 1H), 7.34-7.29 (d, 1H), 7.15-7.09 (t, 1H), 7.09-7.01 (q, 1H), 6.88-6.79 (q, 1H), 6.63-6.53 (m, 1H), 4.18-3.92 (m, 4H), 2.12-2.08 (s, 3H), 2.06-1.70 (m, 7H), 0.92-0.68 (m, 4H) 이었고; $C_{21}H_{21}F_3IN_3O_2$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 532 ($MH^+$) 이었다.

[1039] **실시예 20(p).** N-{1-[1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-하이드록시아제티딘-3-일]에틸}아세트아미드: $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)을 측정한 결과는 8.42 (s, 1H), 7.41-7.38 (dd,

1H), 7.34-7.32 (dt, 1H), 7.12-7.09 (m, 1H), 6.85-6.78 (m, 1H), 6.63-6.57 (m, 1H), 5.76 (b, 1H), 4.28-3.98 (m, 5H), 2.00 (s, 3H), 1.20-1.19 (d, 3H) 이었고; $C_{20}H_{19}F_3IN_3O_3$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 534 ($MH^+$) 이었다.

[1040] **실시예 20(q).** (2R)-N-{1-[1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-하이드록시아제티딘-3-일]에틸}-3,3,3-트라이플루오로-2-(메틸옥시)-2-페닐프로판아미드: $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)을 측정한 결과는 8.47 (s, 1H), 7.45-7.40 (m, 5H), 7.33-7.31 (m, 1H), 7.21-7.19 (m, 1H), 7.12-7.05 (m, 1H), 6.85-6.76 (m, 1H), 6.63-6.58 (m, 1H), 4.20-3.99 (m, 5H), 3.36 (s, 1.5H), 3.34 (s,1.5H), 1.27-1.25 (d, 1.5H), 1.24-1.22 (d, 1.5H) 이었고; $C_{28}H_{24}F_6IN_3O_4$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 708 ($MH^+$) 이었다.

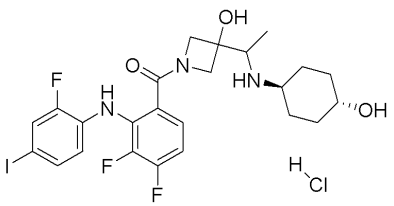
[1041] **실시예 20(r).** (2R)-N-{(1R)-1-[1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-하이드록시아제티딘-3-일]에틸}-3,3,3-트라이플루오로-2-(메틸옥시)-2-페닐프로판아미드: $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)을 측정한 결과는 8.49 (s, 1H), 7.46-7.391 (m, 5H), 7.33-7.31 (m, 1H), 7.21-7.16 (m, 1H), 7.14-7.10 (m, 1H), 6.85-6.79 (m, 1H), 6.64-6.58 (m, 1H), 4.24-4.00 (m, 5H), 3.35 (s, 3H), 1.25-1.23 (d, 3H) 이었고; $C_{28}H_{24}F_6IN_3O_4$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 708 ($MH^+$) 이었다.

[1042] **실시예 20(s).** 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-(1-메틸-1-니트로에틸)아제티딘-3-올: $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)을 측정한 결과는 8.28 (s, 1H), 7.41-7.38 (dd, 1H), 7.34-7.32 (dt, 1H), 7.14-7.10 (m, 1H), 6.87-6.81 (m, 1H), 6.64-6.59 (m, 1H), 4.33-4.15 (m, 4H), 1.64 (s, 6H) 이었고; $C_{19}H_{17}F_3IN_3O_4$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 536 ($MH^+$) 이었다.

[1043] **실시예 20(t).** 3-(1-아미노-1-메틸에틸)-1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-올: $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)을 측정한 결과는 8.30 (s, 1H), 7.39-7.36 (dd, 1H), 7.32-7.30(dt, 1H), 7.13-7.09 (m, 1H), 6.85-6.79 (m, 1H), 6.62-6.56 (m, 1H), 4.25-3.97 (m, 4H), 1.14 (s, 6H) 이었고; $C_{19}H_{19}F_3IN_3O_2$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 506 ($MH^+$) 이었다.

[1044] **실시예 21**

[1045] 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-{1-[(트랜스-4-하이드록시사이클로헥실)아미노]에틸}아제티딘-3-올 하이드로클로라이드




[1046]

[1047] 포타슘 터트-부톡사이드(1.672 g, 14.9 mmol) 및 에틸트라이페닐포스포늄 브로마이드(5.538 g, 14.9 mmol)를 에테르(30 mL) 내에서 주변 온도로 1시간 동안 교반하였다. 상기 용액에 실시예 3에 기술된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조된 1,1-디메틸에틸 3-옥소아제티딘-1-카르복실레이트(954 mg, 6.0 mmol)를 첨가하고, 그 혼합물을 35℃에서 4시간 30분 동안 데웠다. 혼합물을 셀라이트로 여과하고, 그 고체는 에테르로 세척하였다. 여과물을 물 및 식염수로 세척하여 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 여과한 후 진공에서 농축하였다. 칼럼 크로마토그래피(실리카겔, 헥산에 20% 에테르를 섞음)로 1,1-디메틸에틸 3-에틸리덴아제티딘-1-카르복실레이트(506 mg, 2.76 mmol, 49% 수율)를 얻었다: $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)을 측정한 결과는 5.37-5.28 (m, 1H), 4.47-4.39 (m, 4H), 1.56-1.51 (m, 3H), 1.45 (s, 9H) 이었다.

[1048] 1,1-디메틸에틸 3-에틸리덴아제티딘-1-카르복실레이트(506 mg, 2.76 mmol), 및 4-메틸모폴린 N-옥사이드(1.04

g, 8.89 mmol)를 아세톤/물(4:1; 30 mL)에 용해하고, 오스뮴 테트록사이드(t-부탄올에 2.5 중량%를 섞음; 0.2 mL)를 첨가하였다. 상기 용액을 주변 온도에서 5시간 동안 교반한 후 포화된 소듐 바이설파이트(2 mL)로 식혀 진공에서 농축하였다. 잔류물은 에틸 아세테이트 및 식염수로 분리하였다. 수성 부분은 에틸 아세테이트로 추출하였다. 화합 결합된 유기물 부분은 식염수로 세척하여 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 여과한 후 진공에서 농축하였다. 칼럼 크로마토그래피(실리카겔, 에틸 아세테이트)로 1,1-디메틸에틸 3-하이드록시-3-(1-하이드록시에틸)아제티딘-1-카르복실레이트(375 mg, 1.73 mmol, 63% 수율)를 얻었다. $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)을 측정한 결과는 4.00-3.77 (m, 5H), 2.65 (br s, 1H), 1.86, (br s, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.25 (d, 3H) 이었다.

[1049] 1,1-디메틸에틸 3-하이드록시-3-(1-하이드록시에틸)아제티딘-1-카르복실레이트(200 mg, 0.922 mmol)은 메탄올(5 mL)로 용해하고, 상기 용액에 디옥산(1 mL, 4 mmol)에 섞인 4 N 염산을 첨가하였다. 상기 혼합물을 15분 동안 환류한 후 3-(1-하이드록시에틸)아제티딘-3-올 하이드로클로라이드(0.922 mmol)를 얻기 위해 진공에서 농축하였다.

[1050] 미국특허 제7,019,033호에 기술된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조된 3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]벤조산(362 mg, 0.921 mmol), 4(디메틸아미노)피리딘(337 mg, 2.76 mmol) 및 1-(3-디메틸아미노프로필)-3에틸카보디이미드 하이드로클로라이드(212 mg, 1.11 mmol)는 디메틸포름아미드(3 mL)로 용해하였다. 상기 혼합물은 주변 온도에서 5분 동안 교반한 후 디메틸포름아미드(2 mL)에 섞인 3-(1-하이드록시에틸)아제티딘-3-올 하이드로클로라이드(0.922 mmol)를 첨가하여 그 혼합물을 15시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물은 에틸 아세테이트 및 5% 리튬클로라이드로 분리하였다. 유기물 부분은 20% 구연산, 포화된 소듐 바이카보네이트 및 식염수로 세척한 후 무수 소듐 설페이트로 건조하고 여과하여 진공에서 농축하였다. 칼럼 크로마토그래피(실리카겔, 헥산에 80% 에틸 아세테이트를 용해)로 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-(1-하이드록시에틸)아제티딘-3-올(296 mg, 0.602 mmol, 65% 수율)을 얻었다: $C_{18}H_{16}F_3IN_2O_3$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 493 ($MH^+$) 이었다.

[1051] 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3(1하이드록시에틸)아제티딘-3-올(267 mg, 0.543 mmol)은 디클로로메탄(10 mL)으로 용해하고, 주변 온도에서 15시간 동안 4-(디메틸아미노)피리딘(80 mg, 0.661 mmol) 및 2,4,6-트라이이소프로필벤젠술포닐 클로라이드(183 mg, 0.604 mmol)로 처리하였다. 트라이에틸아민(0.076 mL, 0.545 mmol)을 첨가하고, 그 혼합물을 주변 온도에서 3시간 동안 교반하고 35℃에서 4시간 동안 교반한 후 다시 주변 온도에서 15 시간 더 교반하였다. 2,4,6-트라이이소프로필벤젠술포닐 클로라이드(110 mg, 0.363 mmol)를 첨가하고, 그 혼합물을 35℃에서 3시간 동안 교반한 후 4-(디메틸아미노)피리딘(80 mg, 0.661 mmol)을 첨가하여 다시 그 혼합물을 35℃에서 2시간 동안 교반하였다. 2,4,6-트라이이소프로필벤젠술포닐 클로라이드(303 mg, 1.0 mmol)를 첨가하고, 그 혼합물은 35℃에서 18시간 동안 더 교반하였다. 상기 혼합물을 실리카에 흡착시키고, 1-[1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-하이드록시아제티딘-3-일]에틸 2,4,6-트리스(1-메틸에틸)벤젠술포네이트(201 mg, 0.265 mmol, 49% 수율)를 얻기 위해 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산에 섞인 30-50% 에틸 아세테이트)로 정제하였다: $C_{33}H_{38}F_3IN_2O_5S$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 759 ($MH^+$) 이었다.

[1052] 1-[1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-하이드록시아제티딘-3-일]에틸 2,4,6-트리스(1-메틸에틸)벤젠술포네이트(194 mg, 0.256 mmol)를 테트라하이드로퓨란(2 mL)으로 용해하고, 0℃까지 냉각시켰다. 소듐 하이드라이드(60 중량% 유상 분산물; 31 mg, 0.775 mmol)을 첨가하고, 그 혼합물을 0℃에서 15분 동안 교반하였다. 상기 혼합물은 포화된 소듐 바이카보네이트 용액으로 퀸칭하고, 에틸 아세테이트로 분리하였다. 수성 부분은 에틸 아세테이트로 추출하였다. 화합 결합된 유기물 부분은 식염수로 세척하여 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 여과한 후 진공에서 농축하였다. 칼럼 크로마토그래피(실리카겔, 헥산에 50% 에틸 아세테이트를 섞음)로 2,3-디플루오로-N-(2-플루오로-4-아이오도페닐)-6-[(2-메틸-1-옥사-5-아자스피로[2.3]헥스-5-일)카르보닐]아닐린(120 mg, 0.253 mmol, 99% 수율)을 얻었다: $C_{18}H_{14}F_3IN_2O_2$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 475 ($MH^+$) 이었다.

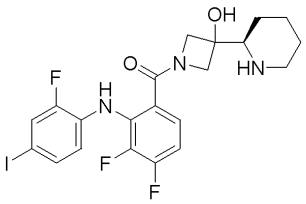
[1053] 2,3-디플루오로-N-(2-플루오로-4-아이오도페닐)-6-[(2-메틸-1-옥사-5-아자스피로[2.3]헥스-5-일)카르보닐]아닐린(50 mg, 0.105 mmol)은 디메틸술폭사이드(0.8 mL)로 용해하고, 100℃에서 45분 동안 100 W 마이크로웨이브 오븐으로 트랜스-4-사이클로헥사놀1아민(70 mg, 0.609 mmol) 처리하였다. 상기 혼합물은 역상 HPLC로 정제하여 순수한 분획물을 화합 반응시키고, 포화된 소듐 바이카보네이트 용액을 중화시킨 후 유기 용매를 진공에서 제거

하였다. 남아있는 수용액 잔류물을 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 화합 결합된 유기물 부분은 식염수로 세척하여 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 여과한 후 진공에서 농축하여 염산 수용액으로 처리 후 감압하에 동결 건조한 잔류물을 생성하였다. 상기 과정은 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-{1-[(트랜스-4-하이드록시사이클로헥실)아미노]에틸}아제티딘-3-올 하이드로클로라이드(36 mg, 0.058 mmol, 55% 수율)를 얻기 위한 것이다. $^1$H NMR(400 MHz, $d_6$-디메틸술폭사이드)을 측정한 결과는 8.61 (br s, 0.5H), 8.55 (br s, 0.5H), 8.49-8.33 (m, 1H), 8.08-7.90 (m, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.39 (br d, 1H), 7.37-7.30 (m, 1H), 7.21 (br q, 1H), 6.81 (br d, 1H), 6.77-6.65 (m, 1H), 4.20 (br d, 1H), 4.09-4.02 (m, 1H), 3.97 (br d, 1H), 3.93-3.80 (m, 1H), 3.62-3.47 (m, 1H), 3.03-2.90 (m, 1H), 2.07-1.93 (m, 2H), 1.93-1.77 (m, 2H), 1.54-1.06 (m, 8H) 이었고; $C_{24}H_{27}F_3IN_3O_3$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 590 ($MH^+$) 이었다.

[1054] **실시예 21(a).** 동일하거나 유사한 합성 기술을 사용하고, 필요로 하는 선택 시약으로 치환하여 본 발명에 따른 다음의 화합물들을 제조하였다: 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-{1-[(1,1-디메틸에틸)아미노]에틸}아제티딘-3-올: $^1$H NMR (400 MHz, $d_6$-디메틸술폭사이드)을 측정한 결과는 8.63 (br s, 0.4H), 8.53 (br s, 0.6H), 7.56 (dt, 1H), 7.40-7.34 (m, 1H), 7.32-7.26 (m, 1H), 7.25-7.13 (m, 1H), 6.72-6.62 (m, 1H), 5.43 (br s, 1H), 4.14-3.56 (m, 4H), 2.69-2.53 (m, 1H), 1.00-0.85 (br, 12H) 이었고; $C_{22}H_{25}F_3IN_3O_2$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 548 ($MH^+$) 이었다.

[1055] **실시예 22(a) 및 22(b)**

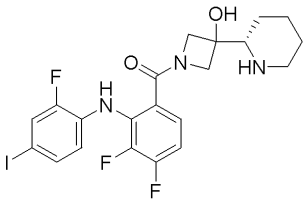
[1056] 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-[(2R)-피페리딘-2-일]아제티딘-3-올



[1057]

[1058] 및

[1059] 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-[(2S)-피페리딘-2-일]아제티딘-3-올



[1060]

[1061] 디클로로메탄 (5 mL)에 섞인 1,1-디메틸에틸 2-(3-하이드록시-1-{[(페닐메틸)옥시]카르보닐}아제티딘-3-일)피페리딘-1-카르복실레이트(368 mg, 0.94 mmol) 용액은 참고 문헌 5에 기술된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조되었고, 상기 용액에 디메틸아미노퓨린(DMAP)(115 mg, 0.94 mmol)을 첨가하고, 그 결과 용액을 0℃까지 냉각하였다. (R)-(-)-α-메톡시-α-트라이플루오로메틸페닐아세틸 클로라이드(105 ㎕, 0.56 mmol)는 상기 용액에 주사기로 첨가하고, 그 혼합물을 실온에서 데운 후 12시간 동안 교반하였다. 상기 용액은 포화된 소듐 바이카보네이트 수용액으로 분리하고, 유기물 상은 무수 마그네슘 설페이트로 건조하여 여과한 후 유성의 잔류물로 농축하였다. 헥산:에틸 아세테이트(3:1)를 용리액으로 사용하는 실리카겔 플래시 크로마토그래피로 비교적 약한 극성을 가진 1,1-디메틸에틸 (2R)-2-(1-{[(페닐메틸)옥시]카르보닐}-3-{[(2R)-3,3,3-트라이플루오로-2-(메틸옥시)-2-페닐프로파노일]옥시}아제티딘-3-일)피페리딘-1-카르복실레이트(27.5 mg, 5% 수율), 비교적 강한 극성을 가진 1,1-디메틸에틸 (2S)-2-(1-{[(페닐메틸)옥시]카르보닐}-3-{[(2R)-3,3,3-트라이플루오로-2-(메틸옥시)-2-페닐프로파노

일]옥시}아제티딘-3-일)피페리딘-1-카르복실레이트(105 mg, 19% 수율) 및 출발 물질(253 mg, 69% 회수)을 얻었다.

[1062] 그 후 회수된 상기 출발 물질은 디클로로메탄(3 mL)에 투입한 후 디메틸아미노퓨린(115 mg, 0.94 mmol) 및 (R)-(-)-α-메톡시-α-트라이플루오로메틸페닐아세틸 클로라이드(105 ㎕, 0.56 mmol)에 첨가하였고, 그 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 그 후 1,1-디메틸에틸 (2R)-2-(1-{[(페닐메틸)옥시]카르보닐}-3-{[(2R)-3,3,3-트라이플루오로-2(메틸옥시)-2-페닐프로파노일]옥시}아제티딘-3-일)피페리딘-1-카르복실레이트(46.6 mg, 8% 수율) 화합물, 비교적 강한 극성을 갖는 1,1-디메틸에틸 (2S)-2-(1-{[(페닐메틸)옥시]카르보닐}-3-{[(2R)-3,3,3-트라이플루오로-2-(메틸옥시)-2-페닐프로파노일]옥시}아제티딘-3-일)피페리딘-1-카르복실레이트(228 mg, 41% 수율) 및 출발 물질(100.8 mg, 27% 회수)을 산출하는 과정을 계속하였다.

[1063] 그 후 회수된 상기 출발 물질을 테트라하이드로퓨란:디클로로메탄(1:1, 2 mL) 내로 투입한 후 디메틸아미노퓨린(47 mg, 0.39 mmol) 및 (R)-(-)-α-메톡시-α-트라이플루오로메틸페닐아세틸 클로라이드(80 ㎕, 0.43 mmol)을 첨가하고, 그 혼합물을 60℃에서 12시간에 걸쳐 가열하였다. 그 후 비교적 약한 극성을 가진 혼합물인 1,1-디메틸에틸 (2R)-2-(1-{[(페닐메틸)옥시]카르보닐}-3-{[(2R)-3,3,3-트라이플루오로-2-(메틸옥시)-2-페닐프로파노일]옥시}아제티딘-3-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (144 mg, 26 % 수율)를 산출하는 과정을 계속하였다. 얻어진 카이랄 에스테르 유도체는 순도가 높고 비교적 약한 극성을 가진 1,1-디메틸에틸 (2R)-2-(1-{[(페닐메틸)옥시]카르보닐}-3-{[(2R)-3,3,3-트라이플루오로-2-(메틸옥시)-2-페닐프로파노일]옥시}아제티딘-3-일)피페리딘-1-카르복실레이트(122.8 mg, 22% 수율) 및 비교적 강한 극성을 가진 1,1-디메틸에틸 (2S)-2-(1-{[(페닐메틸)옥시]카르보닐}-3-{[(2R)-3,3,3-트라이플루오로-2-(메틸옥시)-2-페닐프로파노일]옥시}아제티딘-3-일)피페리딘-1-카르복실레이트(177.6 mg, 32% 수율)를 모두 무색 무정형의 잔류물로 얻기 위해서는 헥산:에틸 아세테이트(3:1)를 용리제로 사용하는 실리카겔 플래시 크로마토그래피를 다시 필요로 하게 된다.

[1064] 1,1-디메틸에틸 (2R)-2-(1-{[(페닐메틸)옥시]카르보닐}-3-{[(2R)-3,3,3-트라이플루오로-2-(메틸옥시)-2-페닐프로파노일]옥시}아제티딘-3-일)피페리딘-1-카르복실레이트(122.8 mg, 0.21 mmol)는 메탄올(4 mL)내로 투입한 후 1M 소듐 하이드록사이드 수용액(1 mL)을 첨가하고, 그 결과 혼합물을 실온에서 한 시간 동안 교반하였다. 상기 용액은 에틸 아세테이트 및 1N 염산 수용액으로 분리하였다. 유기물 층은 식염수로 세척하여 무수 마그네슘 설페이트로 건조한 후 여과하여 농축하였다. 잔류물은 헥산:에틸 아세테이트(2:1)을 이용한 실리카겔 플래시 크로마토그래피로 정제하여 무색 무정형의 고체인 1,1-디메틸에틸 (2R)-2-(3-하이드록시-1{[(페닐메틸)옥시]카르보닐}아제티딘-3-일)피페리딘-1-카르복실레이트(60.8 mg, 81% 수율)를 얻었다. 1,1-디메틸에틸 (2S)-2-(3-하이드록시-1-{[(페닐메틸)옥시]카르보닐}아제티딘-3-일)피페리딘-1-카르복실레이트(87.4 mg, 75% 수율)도 유사하게 제조하였다.

[1065] 1,1-디메틸에틸 (2R)-2-(3-하이드록시-1-{[(페닐메틸)옥시]카르보닐}아제티딘-3-일)피페리딘-1-카르복실레이트(60.8 mg, 0.16 mmol) 및 10% 팔라듐 촉매(30 mg)를 메탄올 (2 mL) 내로 투입하고, 그 혼합물은 주변 온도에서 한 시간 동안 수소첨가하였다. 현탁액은 셀라이트 패드를 통해 여과한 후 진공에서 건조하여 무색의 고체를 얻었다. 고체인 아민은 테트라하이드로퓨란(1 mL) 내로 투입한 후 디이소프로필에틸아민(42 ㎕, 0.24 mmol) 및 참고 문헌 1에서 기술된 것과 유사한 방법을 이용하여 제조된 3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]벤조일 플로라이드(63 mg, 0.16 mmol)를 첨가하고, 그 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물은 에틸 아세테이트 및 1 N 염산 수용액으로 분리하였고, 유기물 층은 식염수로 세척하여 무수 마그네슘 설페이트로 건조한 후 여과하여 농축하였다. 헥산:에틸 아세테이트(3:2)를 용리액으로 사용한 실리카겔 플래시 크로마토그래피로 잔류물을 정제하여 1,1-디메틸에틸 (2R)-2-[1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-하이드록시아제티딘-3-일]피페리딘-1-카르복실레이트(74.9 mg, 74% 수율)를 무정형의 고체로 얻었다.

[1066] 1,1-디메틸에틸 (2R)-2-[1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-하이드록시아제티딘-3-일]피페리딘-1-카르복실레이트: $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)을 측정한 결과는 8.53 (br s, 0.5H), 8.40 (br s, 0.5H), 7.41-7.38 (dd, 1H), 7.34-7.31(dt, 1H), 7.17-7.14 (m, 1H), 6.86-6.79 (m, 1H), 6.63-6.587 (m, 1H), 4.24-3.90 (m, 4H), 3.37-3.23 (m, 1H), 2.90-2.80 (m, 1H), 1.85-1.54 (m, 7H), 1.43 (s, 9H) 이었고; $C_{26}H_{29}F_3IN_3O_4$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 576 ($M-C_4H_9^+$) 이었다.

[1067] 1,1-디메틸에틸 (2R)-2-[1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-하이드록시아제티딘-3-일]피페리딘-1-카르복실레이트(74.9 mg, 0.12 mmol)를 메탄올(1 mL) 내로 투입한 후 디옥산(1 m

L)에 섞인 4 N 염산을 첨가하고, 그 용액을 실온에서 한 시간 동안 교반하였다. 상기 용액을 농축한 후 그 잔류물은 클로로포름 및 포화된 소듐 바이카보네이트 수용액으로 분리하였다. 유기물 층은 식염수로 세척하여 무수 소듐 설페이트로 건조한 후 여과하여 농축하였다. 에틸 아세테이트 및 클로로포름과 메탄올에 섞인 농축 암모니아 수용액(0.1:10:1)을 용리제로 사용한 실리카겔 플래시 크로마토그래피로 잔류물을 정제하여 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-[(2R)-피페리딘-2-일]아제티딘-3-올(57.3 mg)을 무색 무정형의 고체로 얻었다. 자유 염기를 메탄올(1 mL) 내로 투입한 후 디옥산에 섞인 4 N 염산을 첨가하여 약 pH 1로 적정하여 그 용액을 농축하였다. 잔류물은 에틸 에테르로 배수하여 현탁액을 얻었다. 상기 고체는 여과로 수집하여 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-[(2R)-피페리딘-2-일]아제티딘-3-올 하이드로클로라이드 염(49 mg, 72% 수율)을 무색 고체로 얻었다. $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)을 측정한 결과는 8.43-8.39 (d, 1H), 7.41-7.38 (dd, 1H), 7.33-7.31(dt, 1H), 7.14-7.10(m, 1H), 6.84-6.80 (m, 1H), 6.63-6.57 (m, 1H), 4.12-3.99 (m, 4H), 3.10-3.08 (d, 1H), 2.72-2.69 (d, 1H), 2.64-2.62 (m, 1H), 1.61-1.58 (m, 2H), 1.36-1.16 (m, 4H) 이었고; $C_{21}H_{21}F_3IN_3O_2$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 532 ($MH^+$) 이었다.

[1068] 동일하거나 유사한 합성 기술을 사용하고, 필요로 하는 선택 시약으로 치환하여 본 발명의 다음 화합물들을 제조하였다:

[1069] **실시예 22(c).** 1,1-디메틸에틸 (2S)-2-[1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-하이드록시아제티딘-3-일]피페리딘-1-카르복실레이트: $^1$H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)을 측정한 결과는 8.52 (br s, 0.5H), 8.39 (br s, 0.5H), 7.41-7.38 (dd, 1H), 7.34-7.31(dt, 1H), 7.17-7.12 (m, 1H), 6.85-6.79 (m, 1H), 6.63-6.57 (m, 1H), 4.25-3.88 (m, 4H), 3.34-3.26 (m, 1H), 2.80-2.90 (m, 1H), 1.85-1.54 (m, 7H), 1.43 (s, 9H) 이었고; $C_{26}H_{29}F_3IN_3O_4$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 576 ($M-C_4H_9^+$) 이었다.

[1070] **실시예 22(d).** 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-[(2S)-피페리딘-2-일]아제티딘-3-올 하이드로클로라이드: $^1$H NMR (400 MHz, $d_4$-메탄올)을 측정한 결과는 7.49-7.46 (dd, 1H), 7.37-7.35(dt, 1H), 7.35-7.30 (m, 1H), 7.10-7.04 (m, 1H), 6.64-6.59 (m, 1H), 4.39-4.32 (dd, 1H), 4.21-4.18 (dd, 1H), 4.13-4.07 (m, 1H), 3.97-3.88 (dd, 1H), 3.57-3.32 (m, 1H), 3.02-2.96 (dd,1H), 1.90-1.50 (m, 7H) 이었고; $C_{21}H_{21}F_3IN_3O_2$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 532 ($MH^+$) 이었다.

[1071] **실시예 22(e).** 1-({2-[(4-브로모-2-클로로페닐)아미노]-3,4-디플루오로페닐}카르보닐)-3-피페리딘-2-일아제티딘-3-올 아세테이트 염: $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$)을 측정한 결과는 7.56 (d, 1H), 7.29-7.38 (m, 2H), 7.08-7.16 (m, 1H), 6.64-6.70 (m, 1H), 4.30-4.40 (m, 1H), 4.18-4.26 (m, 1H), 4.04-4.14 (m, 1H), 3.90-4.00 (m, 1H), 3.16-3.26 (m, 2H), 2.86-2.96 (m, 1H), 1.91 (s, 3H), 1.76-1.88 (m, 3H), 1.44-1.64 (m, 3H) 이었고; $C_{21}H_{21}BrClF_2N_3O_2$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 500 (M-H) 이었다.

[1072] **실시예 22(f).** 1-({2-[(4-브로모-2-플루오로페닐)아미노]-3,4-디플루오로페닐}카르보닐)-3-피페리딘-2-일아제티딘-3-올 아세테이트 염: $^1$H NMR (400 MHz, 디메틸술폭사이드)을 측정한 결과는 8.52 (br s, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.35-7.15 (m, 3H), 6.88-6.79 (m, 1H), 4.15-3.96 (m, 1H), 3.84-3.78 (m, 1H), 3.68-3.63 (m, 1H), 2.95-2.88 (m, 1H), 2.48-2.40 (m, 2H), 1.71-1.42 (m, 3H), 1.25-1.14 (m, 2H), 1.03-0.90 (m, 1H) 이었고; $C_{21}H_{21}BrF_3N_3O_2$에 관한 MS (EI)를 측정한 결과는 485 ($MH^+$) 이었다.

[1073] **실시예 22(g).** 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-피롤리딘-2-일아제티딘-3-올: $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$)을 측정한 결과는 7.45 (dd, 1H), 7.37-7.31 (m, 1H), 7.30-7.25 (m, 1H), 7.13-6.99 (m, 1H), 6.67-6.54 (m, 1H), 4.20-4.09 (m,1H), 4.08-3.91 (m, 2H), 3.88-3.79 (m, 1H), 3.27 (t, 1H), 2.99-2.89 (m, 1H), 2.88-2.81 (m, 1H), 1.93-1.67 (m, 3H), 1.55-1.42 (m, 1H) 이었고; $C_{20}H_{19}F_3IN_3O_2$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 518 ($MH^+$) 이었다.

[1074] **실시예 22(h).** 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-(1-메틸피롤리딘-2-일)아제티딘-3-올 아세테이트 (염): $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$)을 측정한 결과는 7.46 (dd, 1H), 7.38-7.26 (m, 2H), 7.12-6.99 (m, 1H), 6.66-6.56 (m, 1H), 4.37-3.87 (m,4H), 2.94-2.82 (m, 1H), 2.75-2.63 (m, 3H), 2.20-2.06 (m, 1H), 2.00-1.67 (m, 8H) 이었고; $C_{21}H_{21}F_3IN_3O_2$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 532 ($MH^+$) 이었다.

[1075] **실시예 22(i).** 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-(1-에틸피롤리딘-2-일)아제티딘-3-올 아세테이트 (염): $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$)을 측정한 결과는 7.46 (d, 1H), 7.38-7.33 (m, 1H), 7.32-7.27 (m, 1H), 7.12-7.01 (m, 1H), 6.66-6.57 (m, 1H), 4.34-3.89 (m,4H), 3.57 (t, 1H), 3.51-3.40 (m, 1H), 3.28-2.81(m, 3H), 2.25-1.72 (m, 8H), 1.31-1.18 (m, 3H) 이었고; $C_{22}H_{23}F_3IN_3O_2$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 546 ($MH^+$) 이었다.

[1076] **실시예 22(j).** 1-({4-플루오로-5-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]-1-메틸-1H-벤즈이미다졸-6-일}카르보닐)-3-[(2S)-피페리딘-2-일]아제티딘-3-올 아세테이트 염: $^1$H NMR(400 MHz, $d_4$-MeOH)을 측정한 결과는 8.30 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 6.34 (m, 1H), 4.20 (d, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.38-3.24 (m, 3H), 3.08 (bs, 1H), 2.88 (bs (1H), 1.90-1.70 (m, 3H), 1.66-1.32 (m, 3H) 이었고; $C_{23}H_{24}F_2IN_5O_2$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 568 ($MH^+$) 이었다.

[1077] **실시예 22(k).** 1-({7-플루오로-6-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]-1-메틸-1H-벤즈이미다졸-5-일}카르보닐)-3-[(2S)-피페리딘-2-일]아제티딘-3-올 아세테이트 염: $^1$H NMR (400 MHz, $d_4$-MeOH)을 측정한 결과는 8.22 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.26 (d, 1H), 6.46 (m, 1H), 4.21 (d, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.88 (m, 1H), 3.38-3.24 (m, 3H), 3.10 (bs, 1H), 2.88 (bs (1H), 1.88-1.70 (m, 3H), 1.64-1.28 (m, 3H) 이었고; $C_{23}H_{24}F_2IN_5O_2$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 568 ($MH^+$) 이었다.

[1078] **실시예 22(m).** 4-[(4-브로모-2-플루오로페닐)아미노]-3-플루오로-5-({3-하이드록시-3-[(2S)-피페리딘-2-일]아제티딘-1-일}카르보닐)-1-메틸피리딘-2(1H)-온: $C_{21}H_{23}BrF_2N_4O_3$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과 498 ($MH^+$) 이었다.

[1079] **실시예 22(n).** 1-({8-클로로-7-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}카르보닐)-3-[(2S)-피페리딘-2-일]아제티딘-3-올: $^1$H NMR (400MHz, $d_6$-디메틸술폭사이드)을 측정한 결과는 8.79 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.64 (dd, 1H), 7.55 (d, 1H), 6.95-7.02 (m, 1H), 4.38 (d, 1H), 4.15 (dd, 1H), 3.99 (dd, 1H), 3.72 (q, 1H), 3.32-3.39 (m, 1H), 3.00-3.12 (m, 1H), 1.93 (t, 3H), 1.51-1.70 (m, 3H) 이었고; $C_{22}H_{22}ClFIN_5O_2$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 532 ($MH^+$) 이었다.

[1080] **실시예 22(o).** 1-({7-[(4-브로모-2-클로로페닐)아미노]-8-클로로이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}카르보닐)-3-[(2S)-피페리딘-2-일]아제티딘-3-올: $^1$H NMR (400MHz, $d_4$-MeOH)을 측정한 결과는 8.85 (s, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 4.48 (d, 1H), 4.10-4.27 (m, 2H), 3.87 (q, 1H), 3.37 (d, 2H), 3.02 (s, 1H), 1.88-1.94 (m, 3H), 1.58-1.69 (m, 3H) 이었고; $C_{22}H_{22}BrCl_2N_5O_2$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 540 ($MH^+$) 이었다.

[1081] **실시예 22(p).** 1-({6-[(4-브로모-2-클로로페닐)아미노]-7-플루오로-3-메틸-1,2-벤즈이속사졸-5-일}카르보닐)-3-[(2S)-피페리딘-2-일]아제티딘-3-올: $^1$H NMR (400MHz, $CDCl_3$)을 측정한 결과는 8.50 (m, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.26 (dd, 1H), 6.79 (dd, 1H), 4.20-3.98 (br m, 4H), 3.11 (d , 1H), 2.77-2.50 (br m, 5H), 1.80-1.15 (br m, 6H) 이었고; $C_{23}H_{23}BrClFN_4O_3$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 537 ($MH^+$) 이었다.

[1082] **실시예 22(q).** 1-({3-플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-[(2S)-피페리딘-2-일]

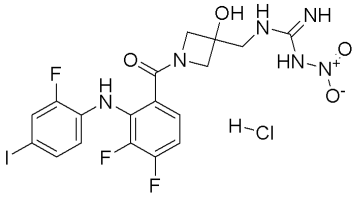
아제티딘-3-올: $^1$H NMR (400 MHz, $d_4$-MeOH)을 측정한 결과는 7.53 (2d, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.16 (t, 1H), 6.86 (m, 1H), 6.63 (m, 1H), 4.36 (m, 1H), 4.22 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 3.08 (d, 1H), 2.66 (dd, 1H), 2.56 (m, 1H), 1.82 (bs, 1H), 1.66 (d, 1H), 1.58 (d, 1H), 1.38 (m, 2H), 1.22 (m, 1H) 이었고; $C_{21}H_{22}F_2IN_3O_2$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 514 ($MH^+$) 이었다.

[1083] **실시예 22(r).** 1-({4-플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-[(2S)-피페리딘-2-일]아제티딘-3-올: $^1$H NMR (400 MHz, $d_4$-MeOH)을 측정한 결과는 7.42 (2d, 1H), 7.34-7.18 (m, 4H), 6.46 (m, 1H), 4.10 (m, 2H), 3.84 (m, 2H), 3.04 (d, 1H), 2.52 (dd, 2H), 1.76 (bs, 0.5H), 1.58 (m, 2.5H), 1.32 (m, 2H), 1.18 (m, 0.5H), 1.04 (m, 0.5H) 이었고; $C_{21}H_{22}F_2IN_3O_2$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 514 ($MH^+$) 이었다.

[1084] **실시예 22(s).** 5-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]-6-({3-하이드록시-3-[(2S)-피페리딘-2-일]아제티딘-1-일}카르보닐)-2-메틸피리다진-3(2H)-온: $^1$H NMR (400MHz, $d_6$-디메틸술폭사이드)을 측정한 결과는 10.19 (s, 1H), 7.78 (dd, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.32 (t, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.59 (q, 1H), 4.13-4.27 (m, 2H), 3.77 (d, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.02 (d, 2H), 2.71 (d, 1H), 1.78 (s, 1H), 1.68 (d, 1H), 1.53 (d, 1H), 1.32 (s, 2H), 1.17 (t, 1H) 이었고; $C_{20}H_{23}FIN_5O_3$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 528 ($MH^+$) 이었다.

[1085] **실시예 23**

[1086] 1-{[1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-하이드록시아제티딘-3-일]메틸}-3-니트로구아니딘 하이드로클로라이드



[1087]

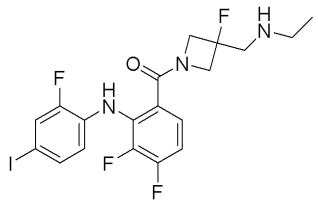
[1088] 실시예 21에 기술된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조된 2,3-디플루오로-N-(2-플루오로-4-아이오도페닐)-6-(1-옥사-5-아자스피로[2,3]헥스-5-일카르보닐)아닐린(0.15g, 0.33 mmol) 및 테트라하이드로퓨란(3.00 mL)에 섞인 니트로구아니딘(0.1 g, 1.00 mmol)의 혼합물에 소듐 하이드록사이드 수용액(1.0 mL, 2.0 mmol)을 첨가하고, 그 반응 혼합물을 70℃에서 16시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물은 진공에서 농축하였다. 조 생성물은 역상 HPLC로 정제하였다. 분획물은 수집하고, 용매는 농축하였다. 잔류물은 에틸 아세테이트로 분리하였다. 유기물층은 포화된 소듐 바이카보네이트 수용액 및 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조하였다. 여과 및 농축을 행한 결과 얻은 무정형의 잔류물을 메탄올에 용해하고, 디옥산에 섞인 4 N 염산(80 ㎕, 0.33 mmol)을 상기 용액에 첨가하였다. 얻어진 백색 침전을 여과하여 수집하였다. 상기 고체는 헥산으로 세척한 후 건조하여 76 mg (38%)의 1-{[1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-하이드록시아제티딘-3-일]메틸}-3-니트로구아니딘 하이드로클로라이드를 얻었다. $^1$H NMR (400 MHz, $d_4$-MeOH)을 측정한 결과는 7.46 (2d, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.02 (m, 1H), 6.63 (m, 1H), 4.22 (m, 1H), 4.01 (m, 2H), 3.86 (m, 1H), 3.51 (d, 2H) 이었고; $C_{18}H_{16}F_3IN_6O_4$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 565 ($MH^+$) 이었다.

[1089] **실시예 23(a).** 동일하거나 유사한 합성 기술을 사용하고, 필요로 하는 선택 시약으로 치환하여 본 발명의 다음 화합물을 제조하였다: 1-시아노-3-{[1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3하이드록시아제티딘-3-일]메틸}구아니딘 하이드로클로라이드. $^1$H NMR (400 MHz, $d_4$-MeOH)을 측정한 결과는 7.47 (2d, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.03 (m, 1H), 6.63 (m, 1H), 4.18 (m, 1H), 3.98 (m, 2H),

3.80 (m, 1H), 3.43 (s, 2H) 이었고; $C_{19}H_{16}F_3IN_6O_2$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 545 ($MH^+$) 이었다.

[1090] **실시예 24**

[1091] 6-({3-[(에틸아미노)메틸]-3-플루오로아제티딘-1-일}카르보닐)-2,3-디플루오로-N-(2-플루오로-4-아이오도페닐)아닐린



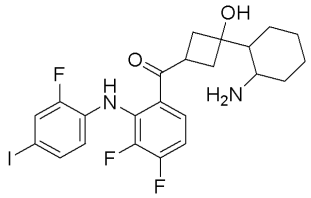
[1092]

[1093] 실시예 3에 기술된 것과 유사한 방법을 이용하여 제조된 클로로포름(2.5 mL)에 섞인 1,1-디메틸에틸 [{1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-하이드록시아제티딘-3-일]메틸}에틸카바메이트(27 mg, 0.044 mmol)에 Boc-보호(Boc-protection)를 행한 후 디에틸아미노 설퍼트라이플루오리드(DAST)(11.8 ㎕, 0.089 mmol)를 첨가하고, 실온에서 3시간 30분 동안 교반하였다. 물(15 mL)로 퀀칭하고, 상을 분리한 후 수상을 클로로포름(2 X 15mL)으로 추출하였다. 클로로포름 추출 화합물은 소듐 설페이트로 건조한 후 여과하였고, 그 여과물을 진공에서 농축하였다. 그 잔류물은 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 1,1-디메틸에틸
[{1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-플루오로아제티딘-3-일]메틸}에틸카바메이트(19.0 mg, 70%)를 얻었다.

[1094] 아세토니트릴(1.0 mL)에 섞인 1,1-디메틸에틸 [{1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-플루오로아제티딘-3-일]메틸}에틸카바메이트(19.0 mg, 0.031 mmol)에 디옥산(1.0 mL)에 섞인 4.0 N 염산 용액을 첨가하였다. 상기 용액은 진공에서 1시간 30분 동안 농축하였다. 그 잔류물을 역상 HPLC로 정제하여 표제 화합물(4.30 mg, 27%)을 얻었다. $^1$H NMR (400MHz, $CDCl_3$)을 측정한 결과는 8.25 (s, 1H), 7.33 (dd, 1H), 7.33-7.25 (m, 1H), 7.18-7.14 (m, 1H), 6.84-6.77 (m, 1H), 6.63-6.58 (m, 1H), 4.33-4.05 (br m, 4H), 3.07-2.95 (br m, 2H), 2.65 (q, 2H), 1.08 (t, 3H) 이었고; $C_{19}H_{18}F_4IN_3O$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 508 ($MH^+$) 이었다.

[1095] **실시예 25**

[1096] 3-(2-아미노사이클로헥실)-1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-올



[1097]

[1098] 테트라하이드로퓨란(3.90 mL)에 섞인 1-(트라이메틸실록시)사이클로헥센(200 mg, 1.17 mmol) 및 참조예 3에 기술된 것과 유사한 방법을 이용하여 제조된 벤질 3-옥소아제티딘-1-카르복실레이트(289 mg, 1.41 mmol) 용액을 -78℃에서 10분 동안 냉각하고, 티타늄 테트라클로라이드(0.13 mL, 1.17 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 -78℃에서 5시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물은 소듐 바이카보네이트 수용액으로 퀀칭하고, 수용액 층을 에테르(2x)로 추출하였다. 유기층은 분리하여 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 여과한 후 진공에서 농축하였다. 잔류물은 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(3:2 헥산s/에틸 아세테이트)로 정제하여 벤질 3-하이드록시-3-(2-옥소

사이클로헥실)아제티딘-1-카르복실레이트(328 mg, 37%)를 얻었다. $^1$H NMR ($CDCl_3$)을 측정한 결과는 7.28-7.34 (m, 5H), 5.08 (s, 2H), 4.02 (d, 1H), 3.89 (d, 1H), 3.87 (s, 1H), 3.55 (s, 1H), 2.71 (q, 1H), 2.29-2.43 (m, 2H), 2.11 (s, 2H), 1.95 (s, 1H), 1.66 (d, 3H) 이었고; $C_{17}H_{21}NO_4$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 303 ($MH^+$) 이었다.

[1099] 메탄올(1.60 mL)에 섞인 벤질 3-하이드록시-3-(2-옥소사이클로헥실)아제티딘-1-카르복실레이트(100 mg, 330 mmol) 용액은 암모늄 아세테이트(191 mg, 2.48 mmol) 존재 하에 0℃까지 1시간 동안 냉각하였다. 소듐 시아노보로하이드라이드(81.5 mg, 1.30 mmol)를 첨가하고, 그 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 그 반응 혼합물에 6 N 염산(800 μL)을 첨가하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 수용액 층은 소듐 바이카보네이트 수용액(pH 9)으로 염기성화시켜 디클로로메탄으로 추출하였다. 화합 결합된 유기물 부분은 무수 소듐 설페이트로 건조하여 여과한 후 진공에서 농축하여 벤질-3-(2-아미노사이클로헥실)-3-하이드록시아제티딘-1-카르복실레이트(73.7 mg, 73%)를 얻었다. $C_{17}H_{24}N_2O_3$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 305 ($MH^+$) 이었다.

[1100] 디옥산-물(1:1, 2.5 mL)에 섞인 벤질-3-(2-아미노사이클로헥실)-3-하이드록시아제티딘-1-카르복실레이트(202 mg, 0.663 mmol) 용액에 디-터트-부틸 디카보네이트(138 mg, 0.630 mmol) 및 소듐 바이카보네이트 고체(112 mg, 1.33 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물은 실온에서 2시간 동안 교반하여 증발시켰다. 잔류물은 에틸 아세테이트 및 물로 분리하였다. 유기 층은 식염수로 세척하여 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 여과한 후 진공에서 농축하여 벤질 3-(2-터트-부톡시카르보닐아미노)사이클로헥실)-3-하이드록시아제티딘-1-카르복실레이트(237 mg, 100%)를 얻었다. $^1$H NMR ($CH_3OH$)을 측정한 결과는 7.15-7.21 (m, 5H), 5.45 (s, 0.5H), 5.20 (d, 0.5H), 4.95 (s, 2H), 4.81 (s, 1H), 3.81 (d, 2H), 1.43-1.74 (m, 5H), 1.39 (s, 1H), 1.31 (s, 11H), 1.20 (s, 1H) 이었고; $C_{22}H_{32}N_2O_5$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 405 ($MH^+$) 이었다.

[1101] 에틸 아세테이트(2 mL)에 섞인 벤질 3-(2-터트-부톡시카르보닐아미노)사이클로헥실)-3-하이드록시아제티딘-1-카르복실레이트(237 mg, 0.586 mmol) 용액은 10% 팔라듐-탄소(200 mg, 0.586 mmol)에 대하여 40 psi로 16시간 동안 수소첨가하였다. 상기 반응 혼합물은 여과한 후 진공에서 농축하여 터트-부틸 2-(3-하이드록시아제티딘-3-일)사이클로헥실카바메이트(181 mg, 100%)를 얻었다. $^1$H NMR ($CDCl_3$)을 측정한 결과는 5.10 (s, 1H), 4.80 ((s, 1H), 3.78-3.86 (m, 1H), 3.61 (d, 1H), 3.57 (s, 1H), 3.36 (d, 1H), 1.77 (s, 2H). 1.40-1.53 (m, 1H), 1.36 (d, 9H), 1.25 (s, 2H) 이었고; $C_{14}H_{26}N_2O_3$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 271 ($MH^+$) 이었다.

[1102] 테트라하이드로퓨란(2.2 mL)에 섞인 터트-부틸 2-(3-하이드록시아제티딘-3-일)사이클로헥실카바메이트(181 mg, 0.669 mmol) 및 참조예 1에 기술된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조된 3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도페닐아미노)벤조일 플로라이드(265 mg, 0.669 mmol) 용액에 N,N-디이소프로필에틸아민(110 μL)을 실온에서 첨가하였다. 한 시간 후에 상기 반응 혼합물을 50℃로 가열하고, 45분 동안 교반한 후 다시 45분 동안 실온에서 냉각하고, 증발시켰다. 잔류물은 에틸 아세테이트 및 10% 구연산으로 분리하였다. 유기 층은 소듐 클로라이드 수용액으로 세척하여 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 여과한 후 진공에서 농축하여 터트-부틸-2-(1-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도페닐아미노)벤조일)-3-하이드록시아제티딘-3-일)사이클로헥실카바메이트를 얻었다. 이러한 조생성물을 별도의 정제과정 없이 다음 단계로 투입하였다.

[1103] 터트-부틸-2-(1-(3,4-디플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도페닐아미노)벤조일)-3-하이드록시아제티딘-3-일)사이클로헥실카바메이트는 메탄올(4 mL) 및 염산(디옥산 내에서 4 M)(3 mL) 혼합물에 용해하였다. 상기 용액은 환류액에서 가열하여 실온으로 냉각한 후 16시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물은 농축 후 역상 HPLC로 정제하였다. 정제된 분획물은 증발시켜 건조하고, 에틸 아세테이트 및 소듐 바이카보네이트 수용액으로 분리하였다. 유기 층은 소듐 설페이트로 건조하여 여과한 후 진공에서 농축하여 오일을 얻었다. 잔류물을 메탄올(2 mL)에 녹여 염산(4M in 디옥산) (700 μL)을 첨가한 후 증발 건조시켜 표제 화합물인 3-(2-아미노사이클로헥실)-1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-올 하이드로클로라이드(44.7 mg, 12%)를 얻었다. $^1$H NMR (400MHz, $d_6$-디메틸술폭사이드)을 측정한 결과는 8.58 (d, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.54 (s, 2H), 7.38 (d, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.16-7.25 (m, 1H), 6.69 (dt, 1H), 6.41 (s, 1H), 4.26 (d, 0.5H), 4.17 (d, 0.5H), 4.04 (t, 1H), 3.90 (t, 1H), 3.79 (d, 0.5H), 3.65-3.73 (m, 0.5H), 3.45-3.51

(m, 1H), 1.88 (s, 1H), 1.65-1.88 (m, 2H), 1.47 (s, 4H), 1.16-1.37 (m, 2H) 이었고; $C_{22}H_{23}F_3IN_3O_2$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 546 ($MH^+$) 이었다.

[1104] 동일하거나 유사한 합성 기술을 사용하고, 필요로 하는 선택 시약으로 치환시켜 본 발명의 다음 화합물을 제조하였다:

[1105] **실시예 25(c).** 3-(2-아미노사이클로펜틸)-1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-올; $^1H$ NMR (400MHz, $d_6$-디메틸술폭사이드)을 측정한 결과는 8.56 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.59 (td, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.30-7.35 (m, 1H), 7.18-7.24 (m, 1H), 6.68-6.72 (m, 1H0, 6.41 (s, 0.5H), 6.17 (s, 0.5H), 3.91-4.27 (m, 2.5H), 3.78-3.86 (m, 1H), 3.65-3.73 (m, 1H), 3.44-3.52 (m, 0.5H), 2.19-2.26 (m, 1H), 1.54-1.94 (m, 5H), 1.30-1.39 (m, 1H) 이었고; $C_{21}H_{21}F_3IN_3O_2$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 532 ($MH^+$) 이었다.

[1106] **실시예 25(a) and 실시예 25(b)**

[1107] (ㅁ)-1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-[(트랜스)-2-하이드록시사이클로헥실]아제티딘-3-올

[1108] 및

[1109] (ㅁ)-1-{3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-[(cis)-2-하이드록시사이클로헥실]아제티딘-3-올

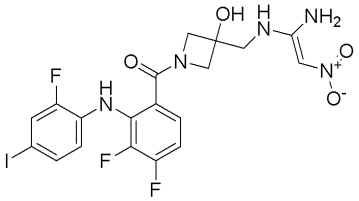
[1110] 실시예 25a 및 25b의 화합물은 실시예 25에서 기술된 방법에 따라 제조된 벤질 3-하이드록시-3-(2-옥시사이클로헤닐)아제티딘-1-카르복실레이트를 출발물질로 하여 합성하였다. 케톤을 제거하여 벤질 3-하이드록시-3-(2-하이드록시사이클로헥실)아제티딘-1-카르복실레이트를 라세미산 부분입체이성질체로 얻었다. 이러한 과정은 3-(2-하이드록시사이클로헥실)아제티딘-3-올을 얻기 위해 수소첨가반응을 필요로 한다. 3-(2-하이드록시사이클로헥실)아제티딘-3-올은 일반적인 방법으로 3,4디플루오로-2-(2-플루오로-4-아이오도페닐아미노)벤조일 플로라이드와 커플링반응 과정을 수행하였다. 커플링된 물질을 역상 HPLC로 정제하였다. 여기에서 분획 1은 (±)-1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-[(트랜스)-2-하이드록시사이클로헥실]아제티딘-3-올(실시예 25a)로 시험적으로 지정하고, 분획 2는 (±)1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-[(cis)-2-하이드록시사이클로헥실]아제티딘-3-올로 시험적으로 지정하였다.

[1111] **실시예 25(a). 제1차 용해 분리된 분획:** $^1H$ NMR (400 MHz, $d_4$-MeOH)을 측정한 결과는 7.44 (2d, 1H), 7.34 (t, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.03 (m, 1H), 6.60 (m, 1H), 4.46 (d, 0.5H), 4.28 (d, 0.5H), 4.22 (d, 0.5H), 3.98 (dd, 1H), 3.89 (d, 0.5H), 3.85 (s, 0.5H), 3.77 (d, 0.5H), 3.56 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 1.46-1.74 (m, 4H), 0.98-1.32 (m, 4H) 이었고; $C_{22}H_{22}F_3IN_2O_3$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 547 ($MH^+$) 이었다.

[1112] **실시예 25(b). 제2차 용해 분리된 분획:** $^1H$ NMR (400 MHz, $d_4$-MeOH)을 측정한 결과는 7.44 (2d, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.04 (m, 1H), 6.59 (dd, 1H), 4.20 (m, 1.5H), 4.19 (s, 0.5H), 4.00 (m, 1.5H), 3.86 (dd, 1H), 3.74 (d, 0.5H), 1.76 (m, 2H), 1.50-1.68 (m, 5H), 1.18-1.46 (m, 4H) 이었고; $C_{22}H_{22}F_3IN_2O_3$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 547 ($MH^+$) 이었다.

[1113] **실시예 26**

[1114] 3-({[(E)-1-아미노-2-니트로에테닐]아미노}메틸)-1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-올



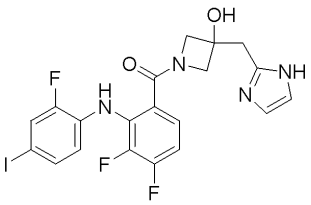
[1115]

[1116] 실시예 3에 기술된 것과 유사한 방법을 이용하여 제조된 3-(아미노메틸)-1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-올(0.24 g, 0.5 mmol) 및 상업적으로 이용할 수 있는 에탄올(5 mL)에 섞인 1,1-비스(메틸티오)-2-니트로에틸렌(0.083 g, 0.5 mmol) 용액은 70℃에서 16시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물은 진공에서 농축하였다. 잔류물은 에틸 아세테이트 및 물로 분리하였다. 유기 층은 식염수로 세척하여 소듐 설페이트로 건조하고, 여과한 후 농축하여 0.10 g(39%)의 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-({[(Z)-1-(메틸티오)-2-니트로에테닐]아미노}메틸)아제티딘-3-올을 얻었다. $C_{20}H_{18}F_3IN_4O_4S$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 595 ($MH^+$) 이었다.

[1117] 에탄올(2 mL)에 섞인 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-({[(Z)-1-(메틸티오)-2-니트로에테닐]아미노}메틸)아제티딘-3-올(0.05 g 0.08 mmol) 용액에 암모늄 하이드록사이드(0.1 mL, 0.8 mmol)를 첨가하고, 그 반응 혼합물을 70℃에서 16시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물은 진공에서 농축하였다. 조생성물은 역상 HPLC로 정제하였다. 분획물은 수집하고, 용매는 농축하였다. 잔류물은 에틸 아세테이트로 분리하였다. 유기 층은 포화된 소듐 바이카보네이트 수용액 및 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조하였다. 여과 및 농축을 행한 결과 얻은 무정형의 잔류물을 메탄올 및 디옥산에 섞인 4 N 염산(40 μL, 0.16 mmol)을 그 용액에 첨가하였다. 백색 침전물을 얻고 이것을 다시 진공 여과 방식으로 수집하였다. 얻어진 고체는 헥산으로 세척하고, 건조하여 42 mg (87%)의 3-({[(E)-1-아미노-2-니트로et헤닐]아미노}메틸)-1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-올 하이드로클로라이드를 얻었다. $^1H$ NMR (400 MHz, $d_4$-MeOH)을 측정한 결과는 7.58 (t, 0.5H), 7.44 (t, 0.5H), 7.36 (m, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.04 (m, 1H), 6.63 (m, 1H), 3.90-4.30 (m, 4H) 3.72 (s, 2H) 이었고; $C_{19}H_{17}F_3IN_5O_4$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 564 ($MH^+$) 이었다.

[1118] **실시예 27**

[1119] 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-(1H-이미다조l-2-일메틸)아제티딘-3-올



[1120]

[1121] 의학화학저널 Chem. Clader 외(1995, 38(10), 1600-7)에 기술된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조된 테트라하이드로퓨란(5 mL)에 섞인 2-메틸-1-({[2-(트라이메틸실릴)에틸]옥시}메틸)-1H-이미다졸(0.5 g, 2.3 mmol) 용액을 -78℃까지 냉각하고, n-부틸리튬을 첨가하였다(헥산에 2.5 M을 섞음, 0.990 mL, 2.5 mmol). 2시간 후에 실시예 3에 기술된 것과 유사한 방법을 이용하여 제조된 2.0 mL 테트라하이드로퓨란에 섞인 1,1-디메틸에틸 3-옥소아제티딘-1카르복실레이트(0.60 g, 3.5 mmol)를 첨가하고, 그 용액을 실온까지 데운 후 밤새도록 교반하였다. 상기 반응 혼합물은 잉여의 포화된 암모늄 클로라이드 수용액으로 퀀칭한 후 물 및 에틸 아세테이트로 분리하였다. 다수의 층으로 분리되고, 수용액 층은 에틸 아세테이트(2 x 10 mL)로 추출하였다. 유기화합물 층은 소듐 설페이트로 건조하여 여과한 후 진공에서 농축하였다. 칼럼 크로마토그래피(실리카겔, 3:1 헥산/에틸 아세테이트)로 0.37 g (41%)의 3-{[1-({[2-(트라이메틸실릴)에틸]옥시}메틸)-1H-이미다조l-2-일]메틸}아제티딘-3-올을 얻었다. $^1H$ NMR (400 MHz, $CDCl_3$)을 측정한 결과는 6.96-6.92 (m, 1H), 5.23 (s, 2H), 3.98 (d, 2H), 3.79 (d,

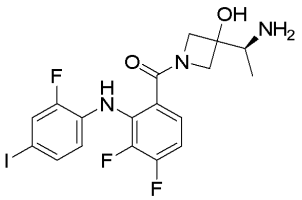
2H), 3.52-3.47 (m, 2H), 3.13 (s, 2H), 1.43 (s, 9H), 0.94-0.88 (m, 2H), 0.00 (s, 9H) 이었다.

[1122] 3-{[1-({[2-(트라이메틸실릴)에틸]옥시}메틸)-1H-이미다조l-2-일]메틸}아제티딘-3-올(0.19 g, 0.49 mmol)은 디클로로메탄(1.5 mL)에 용해하고, 트라이플루오로아세트산(1.5 mL)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물은 실온에서 밤새도록 교반하고, 그 용액을 진공 하에서 제거하여 0.16 g의 3-(1H-이미다조l-2-일메틸)아제티딘-3-올 트라이플루오로아세테이트 염(87%)을 얻었다. 정제하지 않은 잔류물은 다음 과정을 위해 별도의 정제과정 없이 사용하였다.

[1123] 테트라하이드로퓨란(2.0 mL)에 섞인 3-(1H-이미다졸-2-일메틸)아제티딘-3-올 트라이플루오로아세테이트 염(0.16 g, 0.42 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(0.370 mL, 2.13 mmol) 용액에 참조예 1에 기술된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조된 3,4디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]벤조일 플로라이드(0.17 g, 0.42 mmol)를 첨가하고, 그 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 상기 용액은 에틸 아세테이트 및 포화된 소듐 바이카보네이트 수용액으로 분리하고, 유기 층을 소듐 설페이트로 건조한 후 진공에서 농축하였다. 역상 HPLC로 정제하고, 순수한 분획물을 감압하에 동결건조한 후 0.032 g (13%)의 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-(1H-이미다조l-2-일메틸)아제티딘-3-올 아세테이트 염을 얻었다. $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$)을 측정한 결과는 7.45 (dd, 1H), 7.38-7.33 (m, 1H), 7.25-7.18 (m, 1H), 7.08-6.96 (m, 1H), 6.89 (s, 2H), 6.65-6.56 (m, 1H), 4.33-4.22 (m, 1H), 4.17-4.00 (m, 2H), 3.91-3.80 (m, 1H), 3.08 (s, 2H), 1.96 (s, 3H) 이었고; $C_{20}H_{16}F_3IN_4O_2$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 529 ($MH^+$) 이었다.

[1124] **실시예 28**

[1125] 3-[(1R)-1-아미노에틸]-1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-올



[1126]

[1127] -78℃에서 테트라하이드로퓨란(200 mL)에 섞인 디이소프로필아민(6.5 mL, 46.3 mmol) 용액에 부틸리튬(17 mL of a 2.5 M solution in 헥산s, 42.5 mmol)을 5분에 걸쳐 첨가하였다. 리튬디이소프로필아미드 용액은 -78℃에서 15분 동안 교반하였다. 테트라하이드로퓨란(100 mL)에 섞인 (S)-4-벤질-3-프로피오닐-2-옥사졸리디논(9.0 g, 38.6 mmol) 용액을 깔때기로 26분에 걸쳐 리튬디이소프로필아미드에 첨가하였다. 반응 온도는 첨가 과정동안 -70℃ 이하로 유지하였다. 첨가 과정 후 그 혼합물을 -78℃에서 30분 더 교반하였다. 그 후 페닐메틸 3-옥소아제티딘-1-카르복실레이트(9.5 g, 46.3 mmol)를 테트라하이드로퓨란(100 mL)에 섞인 용액으로 25분에 걸쳐서 깔때기로 첨가하였다. 상기 반응 혼합물은 다시 시약을 첨가하는 동안 -70℃로 유지하였다. -78℃에서 1시간 더 교반한 후에 상기 반응 혼합물은 포화된 암모늄 클로라이드 용액으로 퀸칭한 후 실온이 될 때까지 데웠다. 침전된 암모늄 클로라이드를 용해하기 위해 물을 첨가한 후 에틸 아세테이트를 첨가하였다. 층 분리된 후 수상은 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 화합 결합된 유기 추출물은 5% 소듐 바이카보네이트 수용액으로 세척하여 소듐 설페이트로 건조하고, 여과한 후 농축하였다. 잔류물은 칼럼 크로마토그래피(50% 에틸 아세테이트: 50% 헥산)으로 정제하여 백색 결정성 고체의 페닐메틸 3-하이드록시-3-{(1R)-1-메틸-2-옥소-2-[(4S)-2-옥소-4-(페닐메틸)-1,3-옥사zolidin-3-일]에틸}아제티딘-1-카르복실레이트(6.03 g, 13.8 mmol, 36% 수율)를 얻었다. $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)을 측정한 결과는 δ 7.37 (m, 8H), 7.20 (d, 2H), 5.12 (s, 2H), 4.66 (m, 1H), 4.27-4.20 (m, 2H), 4.10 (q, 1H), 4.03-3.93 (m, 3H), 3.28 (dd, 1H), 2.77 (dd, 1H), 1.29 (d, 3H) 이었다. 30% 과산화수소(13.2 mL, 138 mmol)에 섞인 리튬하이드록사이드 모노하이드레이트(1.16 g, 27.6 mmol) 용액을 제조한 후 0℃에서 테트라하이드로퓨란(80 mL) 및 물(20 mL)에 섞인 페닐메틸 3-하이드록시-3-{(1R)-1-메틸-2-옥소-2-[(4S)-2-옥소-4-(페닐메틸)-1,3-옥사졸리딘-3-일]에틸}아제티딘-1-카르복실레이트(6.03 g, 13.8 mmol) 용액에 천천히 첨가하였다. 그 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 후 상기 과산화수소를 1 M 소듐 설파이트(150 mL, 150 mmol)로 조심스럽게 퀸칭하였다. 상기 테트라하이드로퓨란은 진공에서 제거하고, 상기 혼합물은 농축된 염

산을 이용하여 pH 2로 산성화하였다. 혼합물 수용액은 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 화합 결합된 유기 추출물은 마그네슘 설페이트로 건조하고, 여과한 후 진공에서 농축하였다. 결과 잔류물은 칼럼 크로마토그래피(변화도: 5% 메탄올: 95% 디클로로메탄에서 10% 메탄올: 90% 디클로로메탄로 변화)로 정제하여 무색 오일의 (2R)-2-(3-하이드록시-1-{[(페닐메틸)옥시]카르보닐}아제티딘-3-일)프로파노익산(2.77 g, 9.9 mmol, 72% 수율)을 얻었다. $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)을 측정한 결과 δ 7.37-7.31 (m, 5H), 5.10 (s, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.93 (s, 2H), 2.88 (q, 1H), 1.28 (d, 3H) 이었고; $C_{14}H_{17}NO_5$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 280 ($MH^+$) 이었다.

[1128] 톨루엔(100 mL)에 섞인 (2R)-2-(3-하이드록시-1-{[(페닐메틸)옥시]카르보닐}아제티딘-3-일)프로파노익산(2.77 g, 9.9 mmol) 용액에 트라이에틸아민(1.52 mL, 10.9 mmol)을 첨가한 후 디페닐 포스포릴 아지드(2.24 mL, 10.4 mmol)를 첨가하였다. 상기 혼합물은 80℃에서 2시간 동안 가열한 후 실온까지 냉각하였다. 휘발성 물질은 진공에서 제거하고, 잔류물은 칼럼 크로마토그래피(변화도: 50% 헥산: 50% 에틸 아세테이트에서 100% 에틸 아세테이트로 변화)로 정제하였다. 요구되는 생성물인 (8R)-8-메틸-6-옥소-5-옥사-2,7-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카르복시산 페닐메틸 에스테르는 점도성 있는 무색의 시럽(1.84 g, 6.6 mmol, 67% 수율)으로 유리되었다. $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)을 측정한 결과는 δ 7.39-7.32 (m, 5H), 5.66 (br s, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.34 (dd, 1H), 4.30 (dd, 1H), 4.17 (dd, 1H), 4.05 (dd, 1H), 3.98 (q, 1H), 1.34 (d, 3H) 이었다.

[1129] 메탄올(66 mL)에 섞인 (8R)-8-메틸-6-옥소-5-옥사-2,7-di아자스피로[3.4]옥탄-2-카르복시산페닐메틸 에스테르(1.84 g, 6.6 mmol) 용액에 습식 환원된 10% 팔라듐 촉매(50 중량%, 500 mg)를 첨가하였다. 결과 현탁액은 수소 1 atm 하에서 1시간 동안 교반하였다. 그 후 상기 촉매를 셀라이트를 통해 여과하여 제거했다. 여과물은 진공에서 농축하여 백색 고체의 (8R)-8-메틸-5-옥사-2,7-디아자스피로[3.4]옥탄-6-온(0.99 g, 양적 수율)을 얻었다. $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)을 측정한 결과는 δ 5.23 (br s, 1H), 4.07 (d, 1H), 4.02 (d, 1H), 3.92 (d, 1H), 3.79 (d, 1H), 3.58 (d, 1H), 1.38 (d, 3H) 이었고; $C_6H_{10}N_2O_2$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 143 ($MH^+$) 이었다.

[1130] 메탄올(65 mL)에 섞인 (8R)-8-메틸-5-옥사-2,7-di아자스피로[3.4]옥탄-6-온(937 mg, 6.6 mmol), 아세트산(0.756 mL, 13.2 mmol), 및 벤즈알데히드(1.0 mL, 9.9 mmol)는 실온에서 30분 동안 소듐 시아노보로하이드라이드(829 mg, 13.2 mmol)로 처리하였다. 상기 혼합물은 0℃로 냉각한 후 3 N 염산(100 mL)을 첨가하였다. 상기 메탄올은 진공에서 제거하였다. 결과 수용액은 에틸 아세테이트로 세척하였다. 상기 세척된 에틸 아세테이트는 1 N 염산으로 추출하고, 상기 산성 수용액상을 화합 결합시킨 후 포타슘 카보네이트로 염기성화 하였다. 유기물상은 폐기하였다. 그 후 수상은 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 상기 화합 결합된 유기 추출물은 마그네슘 설페이트로 건조하여 여과한 후 진공에서 농축하였다. 요구되는 (8R)-8-메틸-2-(페닐메틸)-5-옥사-2,7-디아자스피로[3.4]옥탄-6-온은 93%의 순도로 우윳빛 무색의 액체 형태(1.33 g, 5.73 mmol, 87% 수율)로 얻었다. $C_{13}H_{16}N_2O_2$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 233 ($MH^+$) 이었다.

[1131] 디옥산(40 mL) 및 물(20 mL)에 섞인 (8R)-8-메틸-2-(페닐메틸)-5-옥사-2,7-디아자스피로[3.4]옥탄-6-온(1.33 g, 5.7 mmol) 용액에 바륨 하이드록사이드 옥타하이드레이트(9.0 g, 28.5 mmol)를 첨가하고, 그 혼합물을 환류액에서 2시간 동안 가열하였다. 실온까지 냉각한 후 그 혼합물을 3 N 염산(10 mL)으로 산성화한 후 디클로로메탄(50 mL)을 첨가하였다. 2 상의 혼합물은 포타슘 카보네이트(1.6 g, 11.4 mmol) 및 디-터트-부틸 디카보네이트(2.11 g, 9.7 mmol)로 처리하였다. 실온에서 17시간 동안 격렬하게 교반한 후 고체를 여과하여 제거하고, 층분리를 행하였다. 수상은 디클로로메탄으로 추출하고, 유기 추출물은 화합 반응시켜 마그네슘 설페이트로 건조하고, 여과한 후 농축하였다. 잔류물은 메탄올(60 mL)에 투입하고, 환류액에서 4시간 동안 두 개의 부분으로 첨가된 포타슘 카보네이트(3.0 g, 22 mmol)로 처리하였다. 냉각 과정 후 상기 메탄올은 진공에서 제거하고, 잔류 고체는 직접 실리카 칼럼에 공급하였다. 정제과정(5% 메탄올: 95% 디클로로메탄) 후에 1,1-디메틸에틸 {(1R)-1-[3-하이드록시-1-(페닐메틸)아제티딘-3-일]에틸}카바메이트를 무색 시럽 형태(1.07 g, 3.5 mmol, 62% 수율)로 얻었다. $C_{17}H_{26}N_2O_3$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 307 ($MH^+$) 이었다.

[1132] 메탄올에 섞인 1,1-디메틸에틸 {(1R)-1-[3-하이드록시-1-(페닐메틸)아제티딘-3-일]에틸}카바메이트(1.07 g, 3.5 mmol) 용액에 습식 환원된 10% 팔라듐 촉매(50 질량%, 250 mg)를 첨가하였다. 결과 현탁액은 수소 1 atm 하에서 7시간 동안 방치하고, 추가적인 촉매 250 mg을 반응 과정에서 첨가하였다. 상기 촉매는 셀라이트를 통한 여과로

제거하였다. 여과물은 진공에서 농축한 후 1,1-디메틸에틸 [(1R)-1-(3-하이드록시아제티딘-3-일)에틸]카바메이트를 무색 시럽의 형태(800 mg, quantitative 수율)로 얻었다. C10H20N2O3에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 161(M - 터트-부틸 + H) 이었다.

[1133] 디클로로메탄(5 mL)에 섞인 1,1-디메틸에틸 [(1R)-1-(3-하이드록시아제티딘-3-일)에틸]카바메이트(200 mg, 0.92 mmol) 용액에 디이소프로필에틸아민 (228 ㎕, 1.38 mmol) 및 3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]벤조일 플로라이드(참조예 1에 기술된 방법에 따라 제조함)(363 mg, 0.92 mmol)를 첨가하였다. 상기 혼합물은 실온에서 16시간 동안 교반한 후 휘발성 물질을 진공에서 제거하였다. 잔류물은 칼럼 크로마토그래피(50% 헥산 : 50% 에틸 아세테이트)로 정제하여 1,1-디메틸에틸 {(1R)-1-[1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-하이드록시아제티딘-3-일]에틸}카바메이트를 무색의 필름 형태(333 mg, 0.56 mmol, 61% 수율)로 얻었다. $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)을 측정한 결과는 δ 8.47 (br s, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.12 (m, 1H), 6.81 (m, 1H), 6.61 (m, 1H), 4.74 (br d, 1H), 4.22 (d, 1H), 4.15-4.07 (m, 2H), 3.96 (br s, 1H), 3.77 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.18 (d, 3H) 이었고; $C_{23}H_{25}F_3IN_3O_4$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 536 (M - 터트-부틸 + H) 이었다.

[1134] 메탄올(10 mL)에 섞인 1,1-디메틸에틸 {(1R)-1-[1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-하이드록시아제티딘-3-일]에틸}카바메이트(333 mg, 0.56 mmol) 용액은 60℃에서 30분 동안 염산(디옥산에 4 N을 섞음, 1.4 mL, 5.6 mmol)으로 처리하였다. 냉각 과정 후에 휘발성 물질을 진공에서 제거하여 3-[(1R)-1-아미노에틸]-1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-올 하이드로클로라이드를 백색 고체 형태(285 mg, 0.54 mmol, 97% 수율)로 얻었다. $^1$H NMR (400 MHz, 디메틸술폭사이드-$d_6$)을 측정한 결과는 δ 8.56 (s, 1H), 7.83 (br s, 3H), 7.59 (dd, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.21 (q, 1H), 6.69 (m, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.25 (dd, 1H), 4.10 (dd, 1H), 3.98 (dd, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 1.11 (dd, 3H) 이었고; $C_{18}H_{17}F_3IN_3O_2$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 492 ($MH^+$) 이었다.

[1135] 이 물질의 거울상 이성질체 과량(ee)을 안정시키기 위해 3-[(1R)-1-아미노에틸]-1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-올하이드로클로라이드(21 mg, 0.040 mmol)를 디클로로메탄(400 mL)에 용해하고, 실온에서 15분 동안 디이소프로필에틸아민 (20 ㎕, 0.12 mmol) 및 (R)-(-)-α-메톡시-α-(트라이플루오로메틸)페닐아세틸 클로라이드로 처리하였다. 분취액을 제거하고, 키랄 HPLC로 분석하였다. (2S)-N-{(1R)-1-[1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-하이드록시아제티딘-3-일]에틸}-3,3,3-트라이플루오로-2-(메틸옥시)-2-페닐프로판아미드의 부분입체이성질체 과량은 91%로 발견되었고, 3-[(1R)-1-아미노에틸]-1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-올의 거울상 이성질체 과량도 외삽법에 의한 결과 91%로 정해졌다.

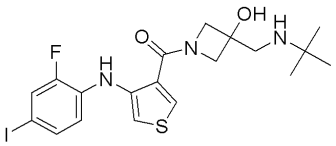
[1136] **실시예 28a.** 상술한 결과를 사용하여, (R)-4-벤질-3-프로피오닐-2-옥사졸리디논을 출발물질로 한 결과 3-[(1S)-1-아미노에틸]-1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-올을 제조하였다. 상기 물질은 이소프로판올으로부터 부가적인 재결정화가 요구되는 페닐메틸 3-하이드록시-3-{(1S)-1-메틸-2-옥소-2-[(4R)-2-옥소-4-(페닐메틸)-1,3-옥사졸리딘-3-일]에틸}아제티딘-1-카르복실레이트를 제외하고 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. 실시예 28에서 기술한 것과 동일한 방법을 사용한 결과 3-[(1S)-1-아미노에틸]-1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-올은 98.4%의 거울상 이성질체 과량을 가지는 것으로 결정되었다. $^1$H NMR (400 MHz, 디메틸술폭사이드-$d_6$)을 측정한 결과는 δ 8.56 (s, 1H), 7.84 (br s, 3H), 7.59 (dd, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.21 (q, 1H), 6.69 (m, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.25 (dd, 1H), 4.10 (dd, 1H), 3.98 (dd, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 1.11 (dd, 3H) 이었고; $C_{18}H_{17}F_3IN_3O_2$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 492 ($MH^+$) 이었다.

[1137] **실시예 28b.** 실시예 28에 기술된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조된 3-[(1S)-1-아미노에틸]-1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-올(87.4 mg, 0.18 mmol)에 메탄올 (2 mL)에 섞인 포름알데히드(37% 수용액, 14 mg, 0.18 mmol) 및 소듐 보로하이드라이드(7 mg, 0.18 mmol)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반한 후 소듐 보로하이드라이드(16 mg, 0.42 mmol)를 첨가하였다. 추가적인 1시간 15분 동안 교반하면서 더 많은 포름알데히드(37% 수용액, 1 방울)를 첨가하고, 그 혼합물은 실온에서 3일 동안 교반하였다. 작은 약수저(~50 mg)를 이용하여 소듐 보로하이드라이드를 첨가한 후 그 혼합물을

실온에서 30분 동안 교반하였다. 1 N 염산으로 퀀칭한 후 그 반응 혼합물을 준비된 HPLC로 직접 정제하였다. 순도가 높은 물질은 그 자체로 하이드로클로라이드 염으로 전환하여 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-[(1S)-1-(메틸아미노)에틸]아제티딘-3-올을 황색 고체 형태(21.7 mg, 0.040 mmol, 22% 수율)로 얻었다. $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$)을 측정한 결과는 δ 7.47 (dd, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.06 (q, 1H), 6.62 (dt, 1H), 4.36 (dd, 1H), 4.21-3.91 (m, 3H), 3.44 (q, 1H), 2.66 (s, 3H), 1.29 (br m, 3H) 이었고; $C_{19}H_{19}F_3IN_3O_2$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 506 ($MH^+$) 이었다.

[1138] **실시예 29**

[1139] 3-{[(1,1-디메틸에틸)아미노]메틸}-1-({4-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]-3-티에닐}카르보닐)아제티딘-3-올

[1140] 

[1141] 15 mL의 에탄올에 섞인 메틸 4-옥소테트라하이드로티오펜-3-카르복실레이트(1.75 g, 11 mmol)(상업적으로 이용할 수 있거나 J. Org. Chem. Rossy 외.(1980, 45(4), 617-2)에 기술된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조됨) 혼합물에 2플루오로-4-아이오도아닐린(2.6 g, 11 mmol)을 첨가한 후 여러 방울의 아세트산을 첨가하였다. 상기 혼합물은 3시간 동안 환류하였다. 그 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 침전된 생성물을 얻었다. 이 생성물을 여과하여 에틸 아세테이트 및 에테르로 세척한 후 진공에서 건조하여 메틸 4-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]-2,5-디하이드로티오펜-3-카르복실레이트(1.7 g, 42%)를 얻었다. $^1$H NMR($d_6$-디메틸술폭사이드)을 측정한 결과는 9.80 (s,1H), 7.71 (d, 1H), 7.49 (dd, 1H), 7.24 (t, 1H), 4.10 (t, 2H), 3.79 (t, 2H), 3.69 (s, 3H) 이었고; $C_{12}H_{11}FINO_2S$에 대한 MS(EI)를 측정한 결과는 380 ($MH^+$) 이었다.

[1142] 10 ml의 무수 톨루엔에 섞인 메틸 4-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]-2,5-디하이드로티오펜-3카르복실레이트(1.2 g, 3.16 mmol) 혼합물에 2,3,5,6테트라클로로사이클로헥사-2,5-디엔-1,4-디온(0.78 g, 3.16 mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 2시간 동안 환류하였다. 그 혼합물은 50℃까지 다시 냉각하여 진공에서 농축 건조하였으며 실온까지 냉각하였다. 잔류물에 에탄올을 첨가하고, 그 혼합물을 수 분 동안 환류하여 실온까지 냉각하였다. 그리고 밝은 청색의 결정 생성물을 여과하고, 진공으로 건조하여 메틸 4-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]티오펜-3-카르복실레이트(0.74 g, 62%)를 얻었다. $^1$H NMR($d_6$-디메틸술폭사이드)을 측정한 결과는 8.78 (s, 1H), 8.42(d, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.37(t, 1H), 7.14 (s, 1H), 3.85(s, 3H) 이었고; $C_{12}H_9FINO_2S$에 대한 MS(EI)를 측정한 결과는 378 ($MH^+$) 이었다.

[1143] 에탄올/물(4ml/4ml)에 용해된 포타슘 하이드록사이드(0.3g) 용액에 섞인 메틸 4-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]티오펜-3-카르복실레이트(0.74g, 1.96 mmol) 혼합물은 60℃까지 가열하여 30분 동안 이 온도로 교반하였다. 상기 혼합물은 실온까지 냉각하여 4 ml의 물로 희석하고, 에테르로 추출하였다. 상기 물 층은 pH 2가 될 때까지 1 N 염산으로 산성화시키고, 침전된 생성물은 여과하고, 물로 수 회 세척하였으며, 진공에서 건조하여 4-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]티오펜-3-카르복시산(0.59 g, 83%)을 얻었다. $^1$H NMR ($d_6$-디메틸술폭사이드)을 측정한 결과는 13.20(s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 7.62 (dd, 1H), 7.48-7.38 (m, 2H), 7.11 (s, 1H) 이었고; $C_{11}H_7FINO_2S$에 대한 MS(EI)를 측정한 결과는 362 ($MH^-$) 이었다.

[1144] 4-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]티오펜-3-카르복시산 (200 mg, 0.551 mmol), 4-(디메틸아미노)피리딘 (202 mg, 1.65 mmol) 및 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드(127 mg, 0.662 mmol)를 디메틸포름아미드(3 mL)로 용해하였다. 상기 혼합물은 5분 동안 주변 온도에서 교반한 후 3-(하이드록시메틸)아제티딘-3-올 하이드로클로라이드(72 mg, 0.516 mmol)를 첨가하고, 그 혼합물을 15시간 동안 교반하였

다. 상기 혼합물은 에틸 아세테이트 및 20% 구연산으로 분리하였다. 수성 부분은 에틸 아세테이트로 추출하였다. 화합 결합된 유기물 부분은 5% 리튬클로라이드, 포화된 소듐 바이카보네이트 및 식염수로 세척한 후 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하여 진공에서 농축하였다. 잔류물은 디클로로메탄으로부터 결정화 처리되어 1-({4-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]-3-티에닐}카르보닐)-3-(하이드록시메틸)아제티딘-3-올(247 mg, 0.551 mmol, 양적 수율)을 회백색 결정 형태로 얻었다: $C_{15}H_{14}FIN_2O_3S$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 449 ($MH^+$) 이었다.

[1145] 1-({4-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]-3-티에닐}카르보닐)-3(하이드록시메틸)아제티딘-3-올(247 mg, 0.551 mmol)은 디클로로메탄(10 mL)으로 현탁 처리되고, 주변 온도에서 15시간 동안 4-(디메틸아미노)피리딘(80 mg, 0.661 mmol), 및 2,4,6-트라이이소프로필벤젠술포닐 클로라이드 (183 mg, 0.604 mmol)로 처리하였다. 상기 혼합물을 실리카에 흡착시키고, 칼럼 크로마토그래피(실리카겔, 헥산에 30% 에틸 아세테이트를 섞음)로 정제하여 [1-({4-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]-3-티에닐}카르보닐)-3하이드록시아제티딘-3-일]메틸 2,4,6-트라이s(1-메틸에틸)벤젠술포네이트(101 mg, 0.141 mmol, 26% 수율)를 얻었다: $C_{30}H_{36}FIN_2O_5S_2$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 715 ($MH^+$) 이었다.

[1146] [1-({4-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]-3-티에닐}카르보닐)-3-하이드록시아제티딘-3-일]메틸 2,4,6-트리스(1-메틸에틸)벤젠술포네이트(101 mg, 0.141 mmol)를 테트라하이드로퓨란(2 mL)에 용해하고, 주변 온도에서 20분 동안 소듐 하이드라이드 (60 중량% 오일에 섞인 분산액; 17 mg, 0.425 mmol)로 처리하였다. 테트라하이드로퓨란(2 mL) 및 터트-부틸아민(0.1 mL)을 첨가하고, 그 혼합물을 주변 온도에서 16시간 동안 교반하였다. 그 혼합물은 진공에서 농축하고, 에틸 아세테이트 및 물로 분리하였다. 유기물 부분은 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조한 후 여과하여 진공에서 농축하였다. 잔류물은 역상 HPLC로 정제하고, 불순물이 없는 분획물을 화합 반응시킨 후 포화된 소듐 바이카보네이트 용액으로 중화시키고, 유기 용매는 진공에서 제거하였다. 수용액 잔류물은 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 화합 결합된 유기물 부분은 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조하여 여과한 후 진공에서 농축하여 3-{[(1,1-디메틸에틸)아미노]메틸}-1-({4-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]-3-티에닐}카르보닐)아제티딘-3-올(8 mg, 0.016 mmol, 11% 수율)을 얻었다: $^1$H NMR (400 MHz, $d_6$-디메틸술폭사이드)을 측정한 결과는 9.64 (br, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.44 (dd, 1H), 7.36 (t, 1H), 7.12 (d, 1H), 4.39 (d, 1H), 4.22 (d, 1H), 4.03 (d, 1H), 3.80 (d, 1H), 2.68 (br, 2H) 1.04 (s, 9H) 이었고; $C_{19}H_{23}FIN_3O_2S$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 504 (MH+) 이었다.

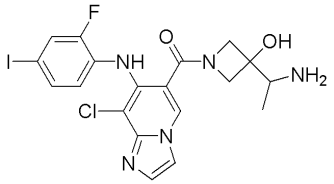
[1147] 동일하거나 유사한 합성 기술을 사용하고, 필요로 하는 대체 시약으로 대체하여 본 발명의 다음 화합물들을 제조하였다:

[1148] **실시예 29(a).** 3-[(디메틸아미노)메틸]-1-({4-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]-3-티에닐}카르보닐)아제티딘-3-올: $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$)을 측정한 결과는 7.91 (d, 1H), 7.46- 7.41 (m, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.00 (d, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.49 (s, 1H), 4.30 (s, 1H), 4.15 (s, 1H), 3.54 (s, 1H), 3.17- 3.13 (m, 3H), 2.90 (s, 2H), 1.87- 1.83 (m, 3H) 이었고; $C_{17}H_{19}FIN_3O_2S$에 대한 MS(EI)를 측정한 결과는 476 ($MH^+$) 이었다.

[1149] **실시예 29(b).** 1-({4-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]-3-티에닐}카르보닐)아제티딘-3-아민: $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$)을 측정한 결과는 7.90 (d, 1H), 7.46-7.41 (m, 2H), 7.31 (t, 1H), 6.99 (d, 1H), 4.47 (br.s, 2H), 4.22-4.16 (m, 2H) 이었고; $C_{14}H_{13}FIN_3OS$에 대한 MS(EI)를 측정한 결과는 418 ($MH^+$) 이었다.

[1150] **실시예 30**

[1151] 3-(1-아미노에틸)-1-({8-클로로-7-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}카르보닐)아제티딘-3-올



[1152]

[1153] 0℃까지 냉각한 테트라하이드로퓨란(1 mL)에 섞인 소듐 하이드라이드 (72 mg, 1.75 mmol, 60중량%) 현탁액에 니트로에탄(125 ㎕, 1.75 mmol)을 첨가하였다. 그 현탁액을 실온으로 데워 15분 동안 교반한 후 0℃까지 다시 냉각하였다. 상기 현탁액에 참조예 3에 기술된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한 1,1-디메틸에틸 3-옥소아제티딘-1-카르복실레이트(2 mL의 테트라하이드로퓨란에 300 mg, 1.75 mmol을 섞음) 용액을 한 방울씩 첨가하였다. 상기 현탁액은 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물은 20% 구연산 수용액을 첨가하여 퀀칭한 후 에틸 아세테이트로 분리하였다. 수성 부분은 에틸 아세테이트를 사용하여 2회 추출하였고, 화합 결합된 유기물 부분은 포화된 소듐 바이카보네이트 및 식염수로 세척하여 소듐 설페이트로 건조하고, 여과한 후 진공에서 농축하여 칼럼 크로마토그래피로 정제된 무색의 오일을 얻었다. 헥산에 섞인 30% 에틸 아세테이트로 녹여서 분리한 생성물은 진공에서 농축하여 250 mg, 1.02 mmol (58%)의 1,1-디메틸에틸 3-하이드록시-3-(1-니트로에틸)아제티딘-1-카르복실레이트를 무색의 오일 형태로 얻었다. $^1$H NMR (400 MHz, 디메틸술폭사이드)을 측정한 결과는 6.46 (s, 1H), 5.01 (q, 1H), 4.24-3.97 (m, 2H), 3.77-3.60 (m, 2H), 1.41 (d, 3H), 1.39 (s, 9H) 이었다.

[1154] 1,1-디메틸에틸 3-하이드록시-3-(1-니트로에틸)아제티딘-1-카르복실레이트를 메탄올(5 mL)에 용해하고, 디옥산에 섞인 4 N 염산으로 처리하였다. 그 용액을 환류액에서 약간 가열한 후 진공에서 농축하여 178 mg, 0.98 mmol (96%)의 3-(1-니트로에틸)아제티딘-3-올 하이드로클로라이드를 백색 고체 형태로 얻었다. $^1$H NMR (400 MHz, 디메틸술폭사이드)을 측정한 결과는 9.30 (br s, 1H), 8.96 (br s, 1H), 5.12 (q, 1H), 4.44-4.38 (m, 1H), 4.22-4.17 (m, 1H), 3.94-3.87 (m, 1H), 3.85-3.77 (m, 1H), 1.44 (d, 3H) 이었다.

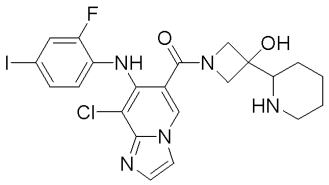
[1155] 디메틸포름아미드(3 mL)에 섞인 8-클로로-7-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]이미다조[1,2-α]피리딘-6-카르복시산(150 mg, 0.35 mmol)(미국특허 제2006030610호 및 미국특허 제2005054701호에 기술된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조함), N,N-디이소프로필에틸아민(300 μL, 1.74 mmol), 벤조트리아졸-1-일-옥시-트리스-피롤리디노포스포늄 헥사플루오로포스페이트(180 mg, 0.35 mmol) 및 3-(1-니트로에틸)아제티딘-3-올 하이드로클로라이드(76 mg, 0.42 mmol)를 실온에서 15시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물은 5% 리튬클로라이드 수용액 및 에틸 아세테이트로 분리하였다. 수성 부분은 에틸 아세테이트를 이용하여 2회 추출하였다. 화합 결합된 유기물 부분은 20% 구연산 수용액 및 식염수로 세척하고, 소듐 설페이트로 건조하여 여과한 후 진공에서 농축하여 칼럼 크로마토그래피로 정제된 갈색 잔류물을 얻었다. 디클로로메탄에 섞인 5% 메탄올에 녹여서 분리한 생성물은 진공에서 농축하여 195 mg, 0.35 mmol (100%)의 1-({8-클로로-7-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}카르보닐)-3-(1-니트로에틸)아제티딘-3-올을 황색 기포 형태로 얻었다. $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)을 측정한 결과는 8.28 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.23 (br s, 1H), 6.55-6.51 (m, 1H), 6.02 (br s, 1H), 4.79 (q, 1H), 4.45-3.96 (4H), 1.56 (d, 3H) 이었고; $C_{20}H_{19}ClFIN_6O_4$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 560 ($MH^+$) 이었다.

[1156] 테트라하이드로퓨란/물(5 mL, 4:1)에 섞인 1-({8-클로로-7-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}카르보닐)-3-(1-니트로에틸)아제티딘-3-올(195 mg 0.35 mmol) 용액에 철분 (193 mg, 3.5 mmol) 및 암모늄 포르메이트(438 mg, 7.0 mmol)를 첨가하였다. 상기 혼합물은 80℃에서 1시간 동안 교반한 후 실온까지 냉각하여 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 상기 셀라이트는 끓는 에탄올(20 mL)로 3회 세척하였다. 여과물은 진공에서 농축하고, 그 여과물은 다시 에틸 아세테이트로 희석하였다. 생성된 침전물은 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 그 침전물은 다시 물로 분리하였다. 수성 부분은 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 화합 결합된 유기물 부분은 식염수로 세척하고, 소듐 설페이트로 건조하여 여과한 후 진공에서 농축하여 준비된 역상 고성능 액체 크로마토그래피로 정제한 황색 잔류물을 얻었다. 분리된 생성물은 진공에서 농축하여 35 mg, 0.05 mmol (15%)의 3-(1-아미노에틸)-1-({8-클로로-7-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}카르보닐)아제티딘-3-올 아세테이트 염을 백색 고체의 형태로 얻었다. $^1$H NMR (400 MHz, 디메틸술폭사이드)을 측정한 결과는 8.79 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 6.54-6.48 (m, 1H), 4.24-4.13 (m, 1H), 3.98-3.84 (m, 2H), 3.61-3.56 (m, 1H), 2.83 (q, 1H), 0.92-0.88 (m, 3H) 이었고;

$C_{19}H_{18}ClFIN_5O_2$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 530 ($MH^+$) 이었다.

[1157] **실시예 31**

[1158] 1-({8-클로로-7-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}카르보닐)-3-피페리딘-2-일아제티딘-3-올



[1159]

[1160] 메탄올(5 mL)에 섞인 1,1-디메틸에틸 2-(3-하이드록시-1-{[(페닐메틸)옥시]카르보닐}아제티딘-3-일)피페리딘-1-카르복실레이트(595 mg, 1.52 mmol) 용액은 참조예 5에 기술된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조하였고, 그 용액에 팔라듐 촉매(5 중량%)를 첨가하였다. 이 불균질 혼합물을 수소 기체 하에서 주변 온도로 15시간 동안 교반한 후 여과하였다. 그 여과물을 진공에서 농축한 후 385 mg, 1.50 mmol (98%)의 1,1-디메틸에틸 2-(3-하이드록시아제티딘-3-일)피페리딘-1-카르복실레이트를 별도의 정제과정 없이 무색 필름 형태로 얻었다.

[1161] 디메틸포름아미드(2 mL)에 섞인 8-클로로-7-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]이미다조[1,2-α]피리딘-6카르복시산(78 mg, 0.18 mmol)(미국특허 제2006030610호 및 미국특허 제2005054701호에 기술된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조함), 1,1-디메틸에틸 2-(3-하이드록시아제티딘-3-일)피페리딘-1-카르복실레이트(46.7 mg, 0.18 mmol), 4-(디메틸아미노)피리딘(66 mg, 0.55 mmol), 및 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드(42 mg, 0.21 mmol)를 실온에서 15시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물은 5% 리튬클로라이드 수용액 및 에틸 아세테이트로 분리하고, 그 수성 부분은 에틸 아세테이트를 사용하여 2회 추출하였다. 화합 결합된 유기물 부분은 1 N 염산 및 식염수로 세척하고, 소듐 설페이트로 건조하여 여과한 후 진공에서 농축하여 칼럼 크로마토그래피로 정제한 갈색 잔류물을 얻었다. 에틸 아세테이트로 녹여서 분리한 생성물은 진공에서 농축하여 101 mg, 0.15 mmol (83%)의 1,1-디메틸에틸 2-[1-({8-클로로-7-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]이미다조[1,2-α]피리딘-6-일}카르보닐)-3-하이드록시아제티딘-3-일]피페리딘-1-카르복실레이트를 백색 고체 형태로 얻었다. 상기 고체는 즉시 메탄올에 용해하여 디옥산에 섞인 4N 염산을 첨가하였다. 그 용액을 환류액에서 잠시 가열한 후 진공에서 농축하였다. 결과 잔류물은 준비된 역상 고성능 액체 크로마토그래피로 정제하였다. 분리된 생성물은 진공에서 농축하여 36 mg, 0.06 mmol (40%)의 1-({8-클로로-7-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]이미다조[1,2-α]피리딘-6-일}카르보닐)-3-피페리딘-2-일아제티딘-3-올 아세테이트를 백색 고체 형태로 얻었다. $^1H$ NMR (400 MHz, 디메틸술폭사이드)을 측정한 결과는 8.78 (s, 1H), 8.19 (s, 0.5H), 8.15 (s, 0.5H), 8.00 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 6.54-6.49 (m, 1H), 4.24-4.12 (m, 1H), 3.97-3.86 (m, 2H), 3.63-3.56 (m, 1H), 2.98-2.90 (m, 1H), 2.50-2.40 (m, 1H), 1.72-1.61 (m, 1H), 1.56-1.43 (m, 2H), 1.32-1.14 (m, 2H), 1.07-0.94 (m, 1H) 이었고; $C_{22}H_{22}ClFIN_5O_2$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 570 ($MH^+$) 이었다.

[1162] 동일하거나 유사한 합성 기술을 사용하고, 또는 선택 시약으로 치환하여 본 발명에 따른 다음의 화합물들을 제조하였다:

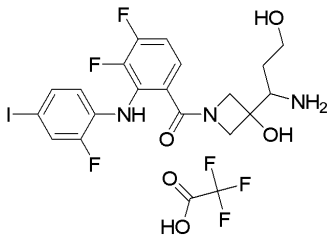
[1163] **실시예 31(a).** 1-({4-플루오로-5-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]-1-메틸-1H-벤즈이미다졸-6-일}카르보닐)-3-피페리딘-2-일아제티딘-3-올 아세테이트 염: $^1H$ NMR (400 MHz, 디메틸술폭사이드)을 측정한 결과는 8.35 (s, 1H), 7.84-7.77 (m, 1H), 7.54-7.49 (m, 2H), 7.25 (d, 1H), 6.31-6.25 (m, 1H), 4.04-3.92 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.86-3.78 (m, 1H), 3.70-3.62 (m, 1H), 2.94-2.85 (m, 1H), 2.45-2.32 (m, 2H), 1.66-1.36 (m, 3H), 1.26-1.08 (m, 2H), 1.01-0.80 (m, 1H) 이었고; $C_{23}H_{24}F_2IN_5O_2$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 568 ($MH^+$) 이었다.

[1164] **실시예 31(a).** 1-({7-[(4-브로모-2-클로로페닐)아미노]-8-클로로이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}카르보닐)-3-피페

리딘-2-일아제티딘-3-올 아세테이트 염: $^1$H NMR (400 MHz, 디메틸술폭사이드)을 측정한 결과는 8.87 (s, 1H), 8.29 (s, 0.5H), 8.21 (s, 0.5H), 8.04 (s, 1H), 7.67-7.63 (m, 2H), 7.32 (d, 1H), 6.59 (d, 1H), 4.35-4.22 (m, 1H), 4.08-3.98 (m, 2H), 3.72-3.67 (m, 1H), 2.96-2.88 (m, 1H), 2.50-2.44 (m, 2H), 1.66-1.42 (m, 3H), 1.26-1.17 (m, 2H), 1.04-0.94 (m, 1H) 이었고; C22H22BrCl2N5O2에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 540 ($MH^+$) 이었다.

[1165] **실시예 32**

[1166] 3-(1-아미노-3-하이드록시프로필)-1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-올 트라이플루오로아세테이트 염



[1167]

[1168] 포타슘 터트-부톡사이드(1.393 g, 12.4 mmol) 및 [2-(1,3-디옥솔란-2-일)에틸]-트라이페닐포스포늄 브로마이드(5.51 g, 12.4 mmol)를 에테르(30 mL)에 섞어 주변 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 참조예 3에 기술된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한 페닐메틸 3-옥소아제티딘-1-카르복실레이트(1.025 g, 5.0 mmol)를 첨가하여 그 혼합물을 35℃에서 6시간 동안 교반한 후 주변 온도에서 4일 동안 다시 교반하였다. 그 혼합물을 셀라이트를 통해 여과시켜 그 고체를 에테르로 세척하였다. 여과물은 물 및 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조하여 여과한 후 진공에서 농축하였다. 칼럼 크로마토그래피(실리카겔, 헥산에 20% 에테르를 섞음)로 페닐메틸 3-[2-(1,3-디옥솔란-2-일)에틸리덴]아제티딘-1-카르복실레이트(220 mg, 0.761 mmol, 15% 수율)를 얻었다: $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)을 측정한 결과는 7.39-7.28 (m, 5H), 5.43-5.35 (m, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.89 (t, 1H), 4.56 (br d, 4H), 4.00-3.92 (m, 2H), 3.91-3.83 (m, 2H), 2.27 (br t, 2H) 이었다.

[1169] 페닐메틸 3-[2-(1,3-디옥솔란-2-일)에틸리덴]아제티딘-1-카르복실레이트(220 mg, 0.761 mmol), 및 4-메틸모폴린 N-옥사이드(287 mg, 2.45 mmol)를 아세톤/물(4:1; 10 mL)에 용해하고, 오스뮴 테트록사이드(물에 4 중량.%를 섞음; 0.05 mL)를 첨가하였다. 그 용액을 주변 온도에서 20시간 동안 교반한 후 포화된 소듐바이설파이트(2 mL)로 퀀칭하고, 진공에서 농축하였다. 잔류물은 에틸 아세테이트 및 식염수로 분리하였다. 수성 부분은 에틸 아세테이트로 추출하였다. 화합 결합된 유기물 부분은 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조하여 여과한 후 진공에서 농축하였다. 칼럼 크로마토그래피(실리카겔, 에틸 아세테이트)로 페닐메틸 3-[2-(1,3-디옥솔란-2-일)-1-하이드록시에틸]-3-하이드록시아제티딘-1-카르복실레이트(244 mg, 0.755 mmol, 99% 수율)를 얻었다: $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)을 측정한 결과는 7.38-7.28 (m, 5H), 5.11-5.07 (m, 3H), 4.14-4.01 (m, 4H), 3.96-3.86 (m, 5H), 3.47 (d, 1H), 2.97-2.94 (m, 1H), 1.98-1.84 (m, 2H) 이었다.

[1170] 페닐메틸 3-[2-(1,3-디옥솔란-2-일)-1-하이드록시에틸]-3-하이드록시아제티딘-1-카르복실레이트(235 mg, 0.728 mmol)을 메탄올(5 mL)에 용해하여 수소 하에서 주변 온도로 1시간 30분 동안 5 중량%의 팔라듐 촉매(50 mg) 처리하였다. 그 혼합물은 여과하고, 그 여과물을 진공에서 농축하여 3-[2-(1,3-디옥솔란-2-일)-1-하이드록시에틸]아제티딘-3-올(0.729 mmol)을 얻었다: $C_8H_{15}NO_4$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 190 ($MH^+$) 이었다.

[1171] 미국특허 제7,019,033호에 기술된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조된 3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]벤조산(287 mg, 0.730 mmol), 4-(디메틸아미노)피리딘(178 mg, 1.46 mmol) 및 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드(168 mg, 0.88 mmol)를 디메틸포름아미드(3 mL)에 용해하였다. 그 혼합물은 주변 온도에서 10분 동안 교반한 후 디메틸포름아미드(2 mL)에 섞인 3-[2-(1,3-디옥솔란-2-일)-1-하이드록시에틸]아제티딘-3-올(0.729 mmol)을 첨가하여 그 혼합물을 15시간 동안 교반하였다. 그 혼합물은 에틸 아세테이트 및 5% 리튬클로라이드로 분리하였다. 유기물 부분은 20% 구연산, 포화된 소듐 바이카보네이트 및 식염수로 세척한 후 무수 소듐 설페이트로 건조하여 여과한 후 진공에서 농축하였다. 칼럼 크로마토그래

피(실리카겔, 변화율: 헥산에 섞인 90% 에틸 아세테이트에서 100% 에틸 아세테이트로 변화)로 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-[2-(1,3-디옥솔란-2-일)-1-하이드록시에틸]아제티딘-3-올(148 mg, 0.262 mmol, 36% 수율)을 얻었다: $C_{21}H_{20}F_3IN_2O_5$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 565 ($MH^+$) 이었다.

[1172] 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-[2-(1,3-디옥솔란-2-일)-1-하이드록시에틸]아제티딘-3-올(148 mg, 0.262 mmol)을 디클로로메탄(10 mL)으로 용해하여 35℃에서 15시간 동안 4-(디메틸아미노)피리딘(38 mg, 0.31 mmol), 트라이에틸아민(0.036 mL, 0.262 mmol) 및 2,4,6-트라이이소프로필벤젠술포닐 클로라이드(303 mg, 1.0 mmol)로 처리하였다. 2,4,6-트라이이소프로필벤젠술포닐 클로라이드(100 mg, 0.33 mmol)를 첨가하고, 그 혼합물은 35℃에서 3시간 30분 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 실리카로 흡착시키고, 칼럼 크로마토그래피(실리카겔, 헥산에 40-50% 에틸 아세테이트를 섞은 후 100% 에틸 아세테이트를 섞음)로 정제하여 1-[1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-하이드록시아제티딘-3-일]-2-(1,3-디옥솔란-2-일)에틸 2,4,6-트리스(1-메틸에틸)벤젠술포네이트(30 mg, 0.0361 mmol, 14% 수율)를 얻었다: $C_{36}H_{42}F_3IN_2O_7S$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 831 ($MH^+$) 이었다.

[1173] 1-[1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-하이드록시아제티딘-3-일]-2-(1,3-디옥솔란-2-일)에틸 2,4,6-트리스(1-메틸에틸)벤젠술포네이트(50 mg, 0.060 mmol)를 테트라하이드로퓨란(1 mL)에 용해하여 0℃까지 냉각하였다. 소듐 하이드라이드(60 중량% 오일에 섞인 분산물; 7 mg, 0.18 mmol)를 첨가하여 그 혼합물을 0℃에서 45분 동안 교반하였다. 그 혼합물을 포화된 소듐 바이카보네이트 용액으로 퀀칭하고, 에틸 아세테이트로 분리하였다. 수성 부분은 에틸 아세테이트로 추출하였다. 화합 결합된 유기물 부분은 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조하여 여과한 후 진공에서 농축하였다. 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산에 50% 에틸 아세테이트를 섞음)로 6-{[2-(1,3-디옥솔란-2-일메틸)-1-옥사-5-아자스피로[2.3]헥스-5-일]카르보닐}-2,3-디플루오로-N-(2-플루오로-4-아이오도페닐)아닐린(31 mg, 0.057 mmol, 94% 수율)을 얻었다: $C_{21}H_{18}F_3IN_2O_4$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 547 ($MH^+$) 이었다.

[1174] 6-{[2-(1,3-디옥솔란-2-일메틸)-1-옥사-5-아자스피로[2.3]헥스-5-일]카르보닐}-2,3디플루오로-N-(2-플루오로-4-아이오도페닐)아닐린(31 mg, 0.057 mmol)을 디메틸포름아미드(0.5 mL)에 용해하여 소듐 아지드(20 mg, 0.308 mmol)를 첨가하였다. 그 혼합물은 주변 온도에서 22시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물은 에틸 아세테이트 및 5% 리튬클로라이드로 분리하였다. 수성 부분은 에틸 아세테이트로 추출하였다. 화합 결합된 유기물 부분은 물 및 식염수로 세척한 후 무수 소듐 설페이트로 건조하여 여과한 후 진공에서 농축하였다. 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산에 50% 에틸 아세테이트를 섞음)로 3-[1-아지도-2-(1,3-디옥솔란-2-일)에틸]-1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-올(25 mg, 0.042 mmol, 74% 수율)을 얻었다: $C_{21}H_{19}F_3IN_5O_4$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 590 ($MH^+$) 이었다.

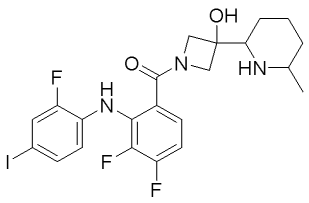
[1175] 3-[1-아지도-2-(1,3-디옥솔란-2-일)에틸]-1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-올(24 mg, 0.041 mmol)을 테트라하이드로퓨란(0.5 mL)에 용해하여 주변 온도에서 15시간 동안 5% 염산 수용액(0.5 mL)으로 처리하였다. 상기 혼합물은 포화된 소듐 바이카보네이트 용액으로 중화시켜 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 화합 결합된 유기물 부분은 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조하여 여과한 후 진공에서 농축하여 3-아지도-3-[1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-하이드록시아제티딘-3-일]프로파날(21 mg, 0.0385 mmol)을 얻었다. 상기 얻은 물질은 에탄올 (2 mL)에 섞인 현탁액을 주변 온도에서 2시간 동안 소듐 보로하이드라이드(5 mg, 0.132 mmol)로 처리한 것이다. 상기 혼합물은 아세트산(4 방울)로 퀀칭하고, 진공에서 농축하였다. 잔류물은 포화된 소듐 바이카보네이트 용액 및 에틸 아세테이트로 분리하였다. 수성 부분은 에틸 아세테이트로 추출하였다. 화합 결합된 유기물 부분은 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조하여 여과한 후 진공에서 농축하였다. 칼럼 크로마토그래피(실리카겔, 헥산에 70-80% 에틸 아세테이트를 섞음)를 이용하여 3-[1-아지도-2-(1,3-디옥솔란-2-일)에틸]-1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-올)로부터 3-(1-아지도-3-하이드록시프로필)-1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-올(14 mg, 0.0255 mmol, 62% 수율)을 얻었다: $^1H$ NMR (400 MHz, $CDCl_3$)을 측정한 결과는 8.33 (br s, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.32 (br d, 1H), 7.13 (br t, 1H), 6.83 (br q, 1H), 6.61 (ddd, 1H), 4.32-3.94 (m, 4H), 3.92-3.84 (m, 1H), 3.82-3.71 (m, 2H), 2.56 (br, 1H), 1.94 (br, 2H), 1.26 (br, 1H) 이었고; $C_{19}H_{17}F_3IN_5O_3$에 대한 MS

(EI)를 측정한 결과는 548 ($MH^+$) 이었다.

[1176] 3-(1-아지도-3-하이드록시프로필)-1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-올(14 mg, 0.0255 mmol)을 테트라하이드로퓨란 및 물(1:1, 0.5 mL)에 용해하고, 고분자 지지된 트라이페닐포스핀(~3 mmol/g; 20 mg, 0.06 mmol)을 첨가하였다. 그 혼합물은 55℃에서 1시간 동안 교반하였다. 트라이페닐포스핀(10 mg, 0.038 mmol)을 첨가하고, 그 혼합물은 55℃에서 1시간 30분 동안 교반하였다. 그 혼합물을 여과하고, 그 여과물은 역상 고성능 액체 크로마토그래피로 정제하여 3-(1-아미노-3-하이드록시프로필)-1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-올 트라이플루오로아세테이트 염(1.7 mg, 0.003 mmol, 10% 수율)을 얻었다: $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$)을 측정한 결과는 7.47 (dd, 1H), 7.36 (br d, 1H), 7.33-7.28 (m, 1H), 7.05 (br q, 1H), 6.62 (ddd, 1H), 4.38-4.26 (m, 1H), 4.18-4.00 (m, 2H), 3.98-3.88 (m, 1H), 3.78-3.67 (m, 2H), 3.61-3.56 (m, 1H), 1.87-1.70 (m, 2H) 이었고; $C_{19}H_{19}F_3IN_3O_3$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 522 ($MH^+$) 이었다.

[1177] **실시예 33**

[1178] 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-(6-메틸피페리딘-2-일)아제티딘-3-올




[1179]

[1180] 테트라하이드로퓨란(15 mL)에 -78℃까지 냉각시킨 N,N-디이소프로필아민(1.6 mL, 11.2 mmol)을 섞은 용액에 헥산에 섞인 2.5 M n-부틸리튬 용액(4.5 mL, 11.2 mmol)을 5분에 걸쳐서 한 방울씩 첨가하고, 그 혼합물은 동일한 온도로 15분 동안 교반하였다. 테트라하이드로퓨란(10 mL)에 섞인 6-메틸-1-(페닐메틸)피페리딘-2-카보니트릴(2.4 g, 11.2 mmol)(Tet. Lett. Bonin 외(1982, 23(33), 3369-72)에 기재된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조됨)을 20분에 걸쳐 한 방울씩 첨가한 후 그 반응 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 그 다음 1,1-디메틸에틸 3-옥소아제티딘-1-카르복실레이트(1.3 g, 7.5 mmoL) 용액을 실시예 3에 기재된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조하고, 그 용액을 30분에 걸쳐 한 방울씩 첨가하여 테트라하이드로퓨란(10 mL)과 섞었다. 상기 반응 혼합물은 실온과 같아질 때까지 단계적으로 데우고, 밤새도록 교반하였다. 그 반응 혼합물을 10% 구연산으로 식혀 에틸 아세테이트(3 x 50 mL)로 추출하였다. 화합 결합된 유기물 층은 물 및 식염수로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조하여 여과한 후 진공에서 농축하여 황색 오일의 조 생성물을 얻었다. 플래시 크로마토그래피(헥산에 30% 에틸 아세테이트를 섞음)로 더 정제하여 연노랑색 오일의 1,1-디메틸에틸 3-[2-시아노-6-메틸-1-(페닐메틸)피페리딘-2-일]-3-하이드록시아제티딘-1카르복실레이트(0.2 g, 7% 수율)를 얻었다. $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)을 측정한 결과는 7.17-7.40 (m, 5H), 4.42 (d, 1H), 4.04-4.18 (m, 1H), 3.83-4.00 (m, 1H), 3.70-3.75 (m, 2H), 1.70-1.87 (m, 4H), 1.45 (s, 3H), 1.41 (s, 9H), 1.22-1.26 (m,1H), 1.13-1.18 (m, 2H) 이었고; $C_{22}H_{31}N_3O_3$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 386 ($MH^+$) 이었다.

[1181] 에탄올(1 mL)에 섞은 1,1-디메틸에틸 3-[2-시아노-6-메틸-1-(페닐메틸)피페리딘-2-일]-3-하이드록시아제티딘-1-카르복실레이트(180 mg, 0.47 mmol) 교반 용액에 아세트산(53.5 μL, 0.94 mmol)을 첨가한 후 소듐 시아노보로하이드라이드(58.7 mg, 0.94 mmol)를 다시 첨가하여 그 반응 혼합물을 70℃에서 밤새도록 교반하였다. 실온까지 냉각한 후에 현탁액은 셀라이트를 통해 여과하여 그 고체는 에탄올로 세척하였다. 그 여과물은 진공에서 농축하여 에틸 아세테이트 (30 mL)에 투입하였다. 유기물 층은 2 M 소듐 하이드록사이드 용액으로 세척하였다. 상기 소듐 하이드록사이드 층은 분리하여 에틸 아세테이트(10 mL)로 세척하였다. 화합 결합된 유기물 층은 식염수로 세척하고, 무수 마그네슘 설페이트로 건조한 후 진공에서 농축하여 미정제의 1,1-디메틸에틸 3-하이드록시-3-[6-메틸-1-(페닐메틸)피페리딘-2-일]아제티딘-1-카르복실레이트를 황색 오일 형태로 얻었다(60 mg, 36% 수율).

조생성물은 별도의 정제과정 없이 사용하였다. $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)을 측정한 결과는 7.22-7.35 (m, 5H), 4.08 (d, 1H), 3.85-3.96 (m, 3H), 3.57 (d, 1H), 3.33-3.36 (m, 1H), 2.91-3.06 (m, 2H), 1.63-1.70 (m, 4H), 1.44 (s, 9H), 1.23 (d,3H), 1.05 (d, 2H) 이었고; $C_{21}H_{32}N_2O_3$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 361 ($MH^+$) 이었다.

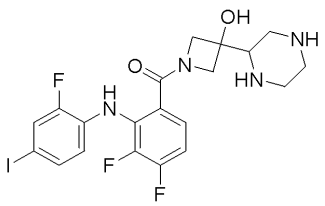
[1182] 메탄올(0.5 mL)에 섞인 1,1-디메틸에틸 3-하이드록시-3-[6-메틸-1-(페닐메틸)피페리딘-2-일]아제티딘-1-카르복실레이트(60 mg, 0.16 mmol) 용액에 염산(디옥산에 4N을 섞음, 0.5 mL)을 첨가하고, 그 반응 혼합물을 60℃에서 1시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물은 실온까지 냉각하고, 진공에서 농축하여 메탄올 및 디에틸 에테르로부터 3회 냉동 처리하였다. 건조과정 중 3[6-메틸-1-(페닐메틸)피페리딘-2-일]아제티딘-3-올의 하이드로클로라이드 염은 흑갈색 잔류물(40 mg, 81% 수율)로 얻어서 별도의 정제과정 없이 사용하였다. $^1$H NMR (400MHz, $CD_3OD$)을 측정한 결과는 7.58-7.63 (m, 2H), 7.47-7.49 (m, 3H), 4.78 (d, 1H), 4.44-4.62 (m, 2H), 4.29 (s, 2H), 4.22-4.26 (m, 1H), 4.12-4.18 (m, 1H), 4.08 (s, 1H), 1.60-2.00 (m, 8H), 1.48 (d, 3H) 이었고; $C_{16}H_{25}ClN_2O$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 261 ($MH^+$) 이었다.

[1183] 에틸 아세테이트(3 mL)에 섞인 3-[6-메틸-1-(페닐메틸)피페리딘-2-일]아제티딘-3-올 하이드로클로라이드(40 mg, 0.13 mmol) 용액에 아세트산 (0.5 mL) 및 팔라듐 촉매(50 mg)를 첨가하여 그 혼합물을 35 psi에서 3시간동안 수소첨가 반응시켰다. 상기 반응 혼합물은 셀라이트를 통해 여과하였다. 그 여과물은 진공에서 농축하였다. 얻어진 잔류물은 소량의 에틸 아세테이트로 용해하고, 농축된 염산을 첨가하여 그 혼합물은 진공에서 농축하여 3-[6-메틸피페리딘-2-일]아제티딘-3-올의 미정제 디하이드로클로라이드 염(20 mg, 54%)을 얻었다. 상기 조생성물은 별도의 정제과정 없이 사용하였다. $^1$H NMR (400MHz, $CD_3OD$)을 측정한 결과는 4.20-4.40 (m, 1H), 4.00-4.10 (m, 1H), 3.60-3.90 (m, 2H), 1.50-2.00 (m, 6H), 1.45 (d, 3H), 1.26-1.30 (m, 1H) 이었고; $C_9H_{20}Cl_2N_2O$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 171 ($MH^+$) 이었다.

[1184] 디메틸포름아미드(1 mL)에 섞인 0℃의 3-[6-메틸피페리딘-2-일]아제티딘-3-올 di하이드로클로라이드(20 mg, 0.08 mmol) 용액에 N,N-디이소프로필에틸아민(42 μL, 0.26 mmol)을 첨가한 후 참조예 1에 기술된 것과 유사한 방법을 이용하여 제조된 3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노] 벤조일 플로라이드(32 mg, 0.08 mmol)를 다시 첨가하고, 그 반응 혼합물은 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 상기 혼합물은 아세토니트릴로 희석하고, 준비된 역상 고성능 액체 크로마토그래피 (0.1% 트라이플루오로 아세트산(TFA)을 포함한 $CH_3CN/H_2O$)로 정제하였다. 분획물은 수집하여 감압하에 동결건조시켜 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-(6-메틸피페리딘-2-일)아제티딘-3-올 아세테이트 염(7 mg, 16% 수율)을 백색 고체 형태로 얻었다. $^1$H NMR (400MHz, $CD_3OD$)을 측정한 결과는 7.44-7.50 (m, 1H), 7.34-7.37 (m, 1H),7.28-7.32 (m, 1H), 7.02-7.12 (m, 1H), 6.60-6.63 (m, 1H), 4.10-4.30 (m, 2H), 3.95-4.09 (m, 2H), 3.80-3.95 (m, 1H), 3.55-3.65 (m, 1H), 3.34-3.36 (m, 1H), 1.90 (s, 3H), 1.62-1.84 (m, 6H), 1.40-1.52 (m, 1H), 1.33 (d, 3H) 이었고; $C_{22}H_{23}F_3IN_3O_2$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 546 ($MH^+$) 이었다.

[1185] **실시예 34**

[1186] 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-피페라진-2-일아제티딘-3-올




[1187]

[1188] -78℃의 건조 테트라하이드로퓨란(50 mL)에 섞인 상업적으로 이용 가능한 1,4-비스(페닐메틸)피페라진-2,5-디온(2.0 g, 6.8 mmol) 용액에 리튬디이소프로필아미드(헵탄/테트라하이드로퓨란/에틸벤젠에 2.0 M 용액을 섞음,

3.4 mL, 6.8 mmol)를 첨가하였다. 결과물인 적갈색 현탁액은 -78℃에서 23분 동안 교반한 후 테트라하이드로퓨란(10 mL)에 섞인 1,1-디메틸에틸 3-옥소아제티딘-1-카르복실레이트(770 mg, 4.5 mmol) 용액을 시린지 펌프(syringe pump)로 30분에 걸쳐 첨가하였다. 상기 혼합물은 실온이 될 때까지 3시간 동안 데운 결과 연노랑색 용액이 되었다. 그 혼합물을 포화된 암모늄 클로라이드 수용액으로 퀀칭하였다. 물을 첨가하여 침전된 염을 용해하였고, 그 결과 혼합물을 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 화합 결합된 유기 추출물은 마그네슘 설페이트로 건조하여 여과한 후 농축하였다. 잔류물은 칼럼 크로마토그래피 (60% 에틸 아세테이트: 40% 헥산s)로 정제하여 무색 기포의 1,1-디메틸에틸 3-[3,6-디옥소-1,4-비스(페닐메틸)피페라진-2-일]-3-하이드록시아제티딘-1-카르복실레이트(1.04 g, 2.23 mmol, 50% 수율)를 얻었다. $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)을 측정한 결과는 7.39-7.29 (m, 7H), 7.23-7.19 (m,3H), 5.34 (d, 1H), 4.82 (d, 1H), 4.58 (d, 1H), 4.37 (d, 1H), 4.37 (d, 1H), 4.22 (d, 1H), 4.15 (s, 1H), 4.08 (d, 1H), 3.97 (d, 1H), 3.75 (d, 1H), 3.74 (d, 1H), 3.67 (d, 1H), 3.64 (br s, 1H), 1.43 (s, 9H) 이었다.

[1189] 메탄올(10 mL)에 섞인 1,1-디메틸에틸 3-[3,6-디옥소-1,4-비스(페닐메틸)피페라진-2-일]-3-하이드록시아제티딘-1-카르복실레이트(1.04 g, 2.2 mmol) 용액은 60℃에서 25분 동안 디옥산에 섞인 염산(4 N, 5.5 mL, 22 mmol)으로 처리하였다. 상기 용액은 실온까지 냉각한 후에 농축하였다. 에틸 아세테이트 및 2 N 염산은 상기 잔류물에 첨가하여 그 상들을 분리하였다. 유기물 상은 폐기하였다. 수상은 5 M 소듐 하이드록사이드로 염기성화하고, 그 결과 용액은 에틸 아세테이트로 4회 추출하였다. 화합 결합된 유기 추출물은 마그네슘 설페이트로 건조하고, 여과하여 농축하였다. 그 잔류물은 칼럼 크로마토그래피(85% 디클로로메탄: 14% 메탄올: 1% 암모늄 하이드록사이드 수용액)로 정제하여 무색 필름의 3-(3-하이드록시아제티딘-3-일)-1,4-비스(페닐메틸)피페라진-2,5-디온(493 mg, 1.35 mmol, 61% 수율)을 얻었다. $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)을 측정한 결과는 7.39-7.28 (m, 6H), 7.25-7.20 (m, 4H), 5.39 (d, 1H), 4.80 (d, 1H), 4.44 (d, 1H), 4.36 (d, 1H), 4.26 (d, 1H), 4.11 (s, 1H), 3.97 (d, 1H), 3.83 (d, 1H), 3.71 (d, 1H), 3.27 (m, 2H) 이었고; $C_{21}H_{23}N_3O_3$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 366 ($MH^+$) 이었다.

[1190] 에틸렌글리콜 디메틸에테르(12 mL)에 섞인 3-(3-하이드록시아제티딘-3-일)-1,4-비스(페닐메틸)피페라진-2,5-디온(493 mg, 1.35 mmol) 용액은 소듐 보로하이드라이드(511 mg, 13.5 mmol)로 처리한 후 보론 트라이플로라이드-디에틸 이더레이트를 천천히 첨가하였다. 상기 반응 혼합물은 환류액에서 3시간 동안 가열하였다. 0℃까지 냉각하고, 메탄올(17 mL)을 첨가한 후에 농축 염산(7 mL)을 조심스럽게 첨가하였다. 결과 혼합물은 환류액에서 70분 동안 가열하였다. 실온까지 냉각한 후에 불용성 잔류물을 여과하여 제거하였다. 그 여과물은 약 10 mL 부피의 수용성 혼합물에 농축하였다. 이 혼합물을 0℃까지 냉각한 후 5 M 소듐 하이드록사이드(대략 17 mL)로 pH 10까지 염기성화 하였다. 디클로로메탄(10 mL)을 첨가한 후 다시 디-터트-부틸 디카보네이트(442 mg, 2.03 mmol)를 첨가하였다. 그 혼합물은 실온까지 데워 15분 동안 교반하였다. 층 분리를 행한 후 수상은 디클로로메탄으로 2회 추출하였다. 유기 추출물은 화합 반응시키고, 마그네슘 설페이트로 건조하여 여과한 후 농축하였다. 잔류물은 칼럼 크로마토그래피(70% 헥산: 30% 에틸 아세테이트)로 정제하여 백색 기포의 1,1-디메틸에틸 3-[1,4-비스(페닐메틸)피페라진-2-일]-3-하이드록시아제티딘-1-카르복실레이트(408 mg, 0.93 mmol, 69% 수율)를 얻었다. $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)을 측정한 결과는 7.35-7.24 (m, 10H), 4.12 (br s, 1H), 3.88 (d, 1H), 3.78-3.65 (m, 4H), 3.53 (d, 1H), 3.43 (d, 1H), 3.21 (m, 1H), 2.80 (br s, 1H), 2.66 (m, 1H), 2.57-2.37 (m, 4H), 1.41 (s, 9H) 이었고; $C_{26}H_{35}N_3O_3$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 438 ($MH^+$) 이었다.

[1191] 메탄올(15 mL)에 섞인 1,1-디메틸에틸 3-[1,4-비스(페닐메틸)피페라진-2-일]-3-하이드록시아제티딘-1-카르복실레이트(408 mg, 0.93 mmol) 용액에 10% 팔라듐 촉매(습식)를 첨가하고, 그 결과 현탁액은 수소 환경 하에서 21시간 동안 방치하였다. 상기 촉매는 셀라이트를 통해 여과하여 제거하고, 그 여과 케익(filter cake)은 메탄올로 세척하였다. 화합 결합된 여과물은 농축하여 갈색 시럽의 1,1-디메틸에틸 3-하이드록시-3-피페라진-2-일아제티딘-1-카르복실레이트(227 mg, 0.88 mmol, 95% 수율)를 얻었다. $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)을 측정한 결과는 3.94-3.76 (m, 5H), 3.12 (m, 1H), 3.01 (m, 1H), 2.94-2.81 (m, 3H), 2.78-2.70 (m, 2H) 이었고; $C_{12}H_{23}N_3O_3$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 258 ($MH^+$) 이었다.

[1192] 테트라하이드로퓨란(5 mL)에 섞인 1,1-디메틸에틸 3-하이드록시-3-피페라진-2-일아제티딘-1-카르복실레이트(227 mg, 0.88 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(436 ㎕, 2.64 mmol) 용액에 2-니트로벤젠술포닐 클로라이드(195

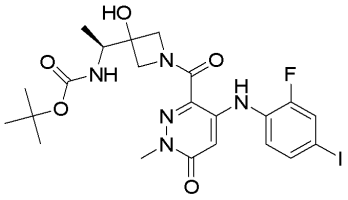
mg, 0.88 mmol)를 첨가하였다. 그 혼합물은 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 그 용액을 농축하고, 잔류물은 칼럼 크로마토그래피(95% 디클로로메탄: 5% 메탄올)로 정제하여 백색 기포의 1,1-디메틸에틸 3-하이드록시-3-{4-[(2-니트로페닐)술포닐]피페라진-2-일}아제티딘-1-카르복실레이트(308 mg, 0.70 mmol, 79% 수율)를 얻었다. $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)을 측정한 결과는 7.98 (m, 1H), 7.72(m, 2H), 7.64 (m, 1H), 3.96 (d, 1H), 3.94 (d, 1H), 3.85 (d, 1H), 3.79 (d, 1H), 3.79-3.73 (m, 2H), 3.11 (m, 1H), 3.05 (dd, 1H), 3.00 (br s, 1H), 2.94 (dt, 1H), 2.78 (dt, 1H), 2.68 (dd, 1H), 1.45 (s, 9H) 이었다.

[1193] 메탄올(10 mL)에 섞인 1,1-디메틸에틸 3-하이드록시-3-{4-[(2-니트로페닐)술포닐]피페라진-2-일}아제티딘-1-카르복실레이트(308 mg, 0.70 mmol) 용액에 디옥산에 섞인 염산(4 N, 1.75 mL, 7.0 mmol)을 첨가하고, 그 혼합물을 60℃에서 30분 동안 가열하였다. 상기 용액을 농축하여 점착성의 백색 고체인 3-{4-[(2-니트로페닐)술포닐]피페라진-2-일}아제티딘-3-올을 얻었다. 이 물질은 디클로로메탄(7 mL)으로 용해하였다. 상기 용액에 N,N-디이소프로필에틸아민(1.16 mL, 7.0 mmol)을 첨가하고, 참조예 1에 기술된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조된 3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]벤조일 플로라이드(277 mg, 0.7 mmol)를 다시 첨가하고, 그 결과 혼합물은 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 상기 용액은 농축하여 그 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(95% 디클로로메탄: 5% 메탄올)로 정제하여 연노랑색 기포의 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-{4-[(2-니트로페닐)술포닐]피페라진-2-일}아제티딘-3-올(453 mg, 0.63 mmol, 90% 수율)을 얻었다. $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)을 측정한 결과는 8.49 (s, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.71 (m, 2H), 7.53 (dd, 1H), 7.39 (dd, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.15 (m, 1H), 6.84 (br s, 1H), 6.62 (m, 1H), 4.29-3.97 (br m, 4H), 3.79-3.62 (m, 3H), 3.26-2.99 (br m, 3H), 2.92-2.62 (br m, 3H) 이었고; $C_{26}H_{23}F_3IN_5O_6S$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 718 ($MH^+$) 이었다.

[1194] 디메틸포름아미드(1 mL)에 섞인 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-{4-[(2-니트로페닐)술포닐]피페라진-2-일}아제티딘-3-올(139.4 mg, 0.19 mmol) 용액에 포타슘 카보네이트(79 mg, 0.57 mmol) 및 티오페놀(21 ㎕, 0.21 mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 45분 동안 교반한 후 물로 퀀칭하였다. 그 수성 혼합물은 에틸 아세테이트로 2회 추출하고, 화합 결합된 유기 추출물은 마그네슘 설페이트로 건조하여 여과한 후 농축하였다. 잔류물은 준비된 역상 고성능 액체 크로마토그래피로 정제하여 백색 고체의 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-피페라진-2-일아제티딘-3-올(26.8 mg, 0.05 mmol)을 얻었다. $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$)을 측정한 결과는 7.45 (dd, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.03 (m, 1H), 6.62 (ddd, 1H), 4.51 (br dd, 1H), 4.31 (br dd, 1H), 4.17-3.92 (m, 4H), 3.73-3.56 (m, 3H), 3.46 (br m, 1H), 3.26 (m, 1H) 이었고; $C_{20}H_{20}F_3IN_4O_2$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 533 ($MH^+$) 이었다.

[1195] **실시예 36**

[1196] 1,1-디메틸에틸 {(1S)-1-[1-({4-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]-1-메틸-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-일}카르보닐)-3-하이드록시아제티딘-3-일]에틸}카바메이트



[1197]

[1198] 실온에서 참조예 4에 기술된 것과 유사한 방법을 이용하여 제조된 디메틸포름아미드(2 mL)에 섞인 4-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]-1-메틸-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-카르복시산(50 mg, 0.13 mmol)의 현탁액에 1-하이드록시벤조트리아졸(36.3 mg, 0.27 mmol) 및 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드(52 mg, 0.27 mmol)를 첨가하여 그 반응 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 실시예 28에 기술된 것과 유사한 방법을 이용하여 제조된 1,1-디메틸에틸 [(1S)-1-(3-하이드록시아제티딘-3-일)에틸]카바메이트(30 mg, 0.13

mmol) 및 트라이에틸아민(0.04 mL)을 첨가하고, 그 혼합물을 15시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물은 포화된 소듐 클로라이드 및 에틸 아세테이트로 분리하였다. 유기 층은 5% 리튬클로라이드 용액 및 포화된 소듐 바이카보네이트로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조하여 여과한 후 진공에서 농축하여 황색 오일의 조생성물을 얻었다. 상기 오일은 칼럼 크로마토그래피(실리카겔, 에틸 아세테이트)로 정제하여 황색 오일의 1,1디메틸에틸 {(1S)-1-[1-({4-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]-1-메틸-6-옥소-1,6-디하이드로피리다진-3-일}카르보닐)-3-하이드록시아제티딘-3-일]에틸}카바메이트(55 mg, 73% 수율)를 얻었다: $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)을 측정한 결과는 10.24-10.23 (m, 1H), 7.52-7.50 (m, 2H), 7.12-7.07 (m, 1H), 6.10-6.09 (m, 1H), 5.13-5.09 (m, 1H), 4.91-4.82 (m, 1H), 4.60-4.39 (m, 2H), 4.10-4.08 (m, 1H), 4.00-3.87 (m, 2H), 3.70 (d, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.24-1.20 (m, 3H) 이었고; $C_{22}H_{27}FIN_5O_5$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 588 ($MH^+$) 이었다.

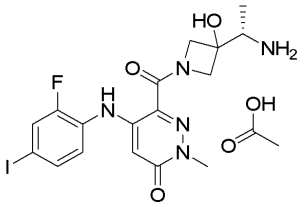
[1199] 동일하거나 유사한 합성 기술을 사용하고, 필요로 하는 선택 시약으로 치환하여 본 발명에 따른 다음의 화합물들을 제조하였다:

[1200] **실시예 36(a).** 1,1-디메틸에틸 {(1S)-1-[1-({5-[(4-브로모-2-클로로페닐)아미노]-4-플루오로-1-메틸-1H-벤즈이미다졸-6-일}카르보닐)-3-하이드록시아제티딘-3-일]에틸}카바메이트: $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)을 측정한 결과는 7.95 (s, 1H), 7.45-7.44 (m, 1H), 7.33-7.27 (m, 2H), 7.15-7.12 (m, 1H), 6.50-6.47 (m, 1H), 4.82-4.74 (m, 1H), 4.17-3.92 (m, 4H), 3.86 (s, 3H), 3.74-3.60 (m, 1H), 1.40 (s, 9H), 1.11-1.06 (m, 3H) 이었고; $C_{25}H_{28}BrClFN_5O_4$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 598 (MH+)로 염소, 브롬의 동위원소 패턴을 보여주었다.

[1201] **실시예 36(b).** 1,1-디메틸에틸 (2S)-2-[1-({5-[(4-브로모-2-클로로페닐)아미노]-4-플루오로-1-메틸-1H-벤즈이미다졸-6-일}카르보닐)-3-하이드록시아제티딘-3-일]피페리딘e-1-카르복실레이트: $C_{28}H_{32}BrClFN_5O_4$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 638 ($MH^+$)로 염소, 브롬의 동위원소 패턴을 보여주었다.

[1202] **실시예 37**

[1203] 6-({3-[(1S)-1-아미노에틸]-3-하이드록시아제티딘-1-일}카르보닐)-5-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]-2-메틸피리다진-3(2H)-온 아세테이트 염

[1204] 

[1205] 실시예 36에 기술된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조된 1,1-디메틸에틸 {(1S)-1-[1-({4-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]-1-메틸-6-옥소-1,6-di하이드로피리다진-3-일}카르보닐)-3-하이드록시아제티딘-3-일]에틸}카바메이트(55 mg, 0.09 mmol)를 메탄올(2 mL)에 넣고, 염산(디옥산에 4N을 섞음, 1 mL, 4 mmol)을 첨가한 후 그 반응 혼합물을 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물인 진공에서 농축하여 역상 고성능 액체 크로마토그래피로 정제한 후 순수한 분획물을 감압후에 냉동 건조하여 황핵 고체의 6({3-[(1S)-1-아미노에틸]-3-하이드록시아제티딘-1-일}카르보닐)-5-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]-2-메틸피리다진-3(2H)-온 아세테이트 (40 mg, 87%)를 얻었다. $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)을 측정한 결과는 10.17 (d, 1H), 7.52-7.46 (m, 2H), 7.09 (t, 1H), 6.13-6.12 (m, 1H), 4.51-4.48 (m, 2H), 4.18-4.03 (m, 2H), 3.73 (d, 3H), 3.35-3.28 (m, 1H), 3.22-2.80 (br, 3H), 1.21-1.19 (m, 3H) 이었고; $C_{17}H_{19}FIN_5O_3$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 488 ($MH^+$) 이었다.

[1206] 동일하거나 유사한 합성 기술을 이용하고, 또는 선택 시약으로 치환하여 본 발명에 따른 다음의 화합물들을 제조하였다:

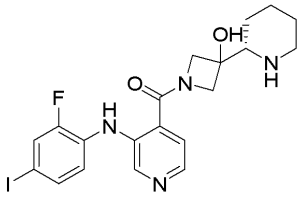
[1207] **실시예 37(a).** 3-[(1S)-1-아미노에틸]-1-({5-[(4-브로모-2-클로로페닐)아미노]-4-플루오로-1-메틸-1H-벤즈이미

다졸-6-일}카르보닐)아제티딘-3-올 하이드로클로라이드. $C_{20}H_{20}BrClFN_5O_2$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 498 ($MH^+$)로 염소, 브롬의 동위원소 패턴을 보여주었다.

[1208] **실시예 37(b).** 1-({5-[(4-브로모-2-클로로페닐)아미노]-4-플루오로-1-메틸-1H-벤즈이미다졸-6-일}카르보닐)-3-[(2S)-피페리딘-2-일]아제티딘-3-올 하이드로클로라이드. $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$)을 측정한 결과는 9.42 (s, 1H), 7.97-7.96 (m, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.30-7.27 (m, 1H), 6.70-6.66 (m, 1H), 4.60-4.55 (m, 1H), 4.28 (t, 1H), 4.19 (s, 3H), 4.13-3.98 (m, 2H), 3.38-3.32 (m, 2H), 3.00 (t, 1H), 1.86-1.30 (m, 6H) 이었고; $C_{23}H_{24}BrClFN_5O_2$. 염산에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 538 ($MH^+$)로 염소, 브롬의 동위원소 패턴을 보여주었다.

[1209] **실시예 38**

[1210] 1-({3-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]피리딘-4-일}카르보닐)-3-[(2S)-피페리딘-2-일]아제티딘-3-올

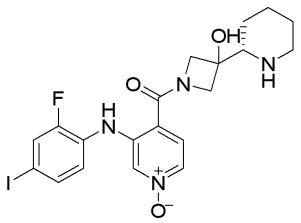
[1211] 

[1212] 국제공개특허 제2006/045514호에 기술된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조된 3-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]피리딘-4-카르복시산(200 mg, 0.559 mmol)을 디메틸포름아미드(7 mL)에 현탁시키고, 1-하이드록시벤조트리아졸(151 mg, 1.12 mmol) 및 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드(214 mg, 1.12 mmol)를 첨가하였다. 상기 혼합물은 주변 온도에서 10분 동안 교반시킨 후 트라이에틸아민(0.078 mL, 0.559 mmol)을 첨가하였다. 20분 후에 실시예 22(a) 및 22(b)에 기술된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한 1,1-디메틸에틸 (2S)-2-(3-하이드록시아제티딘-3-일)피페리딘-1-카르복실레이트(143 mg, 0.559 mmol) 및 트라이에틸아민(0.16 mL, 1.15mmol)을 첨가하고, 그 혼합물을 15시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물은 에틸 아세테이트 및 포화된 암모늄 클로라이드로 분리하였다. 유기물 부분은 5% 리튬클로라이드로 세척하고, 다시 포화된 소듐 바이카보네이트로 2회 세척한 후 무수 소듐 설페이트로 건조하여 여과한 후 진공에서 농축하였다. 잔류물은 칼럼 크로마토그래피(실리카겔, 헥산에 60-80% 에틸 아세테이트를 섞음)로 정제하여 1,1-디메틸에틸 (2S)-2-[1-({3-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]피리딘-4-일}카르보닐)-3-하이드록시아제티딘-3-일]피페리딘e-1-카르복실레이트(368 mg, 0.587 mmol, 74% 수율)를 얻었다: $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)을 측정한 결과는 8.73 (br m, 1H), 8.62 (br s, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.43-7.39 (m, 1H), 7.20-7.12 (m, 2H), 4.38-4.21 (m, 2H),4.16-4.01 (m, 2H), 4.01-3.88 (m, 1H), 3.44-3.30 (m, 1H), 2.98-2.83 (m, 1H), 2.00-1.88 (m, 1H), 1.71-1.50 (m, 6H), 1.44 (s, 9H) 이었고; $C_{25}H_{30}FIN_4O_4$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 597 ($MH^+$) 이었다.

[1213] 1,1-디메틸에틸 (2S)-2-[1-({3-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]피리딘-4-일}카르보닐)-3-하이드록시아제티딘-3-일]피페리딘e-1-카르복실레이트(24 mg, 0.040 mmol)를 메탄올(2 mL)에 용해하고, 환류액에서 20분 동안 디옥산(0.25 mL, 1 mmol)에 섞인 4 N 염산으로 처리하였다. 상기 혼합물은 진공에서 농축하고, 역상 고성능 액체 크로마토그래피로 정제한 후 순수한 분획물을 감압하에 동결건조하여 1-({3-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]피리딘-4-일}카르보닐)-3-[(2S)-피페리딘-2-일]아제티딘-3-올 아세테이트(14 mg, 0.025 mmol, 63% 수율)를 얻었다: $^1$H NMR (400 MHz, $d_6$-디메틸술폭사이드)을 측정한 결과는 8.62 (br s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.18 (dd, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.37 (t, 1H), 7.16-7.08 (m, 1H), 4.25 (dd, 1H), 4.04 (dd, 1H), 3.90 (t, 1H), 3.70 (d, 1H), 2.95 (br d, 1H), 2.52-2.42 (m, 2H), 1.78-1.68 (m, 1H), 1.57 (br t, 1H), 1.47 (br d, 1H), 1.35-1.13 (m, 2H), 1.10-0.96 (m, 1H) 이었고; $C_{20}H_{22}FIN_4O_2$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 497 ($MH^+$) 이었다.

[1214] **실시예 39**

[1215] 1-({3-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]-1-옥시도피리딘-4-일}카르보닐)-3-[(2S)-피페리딘-2-일]아제티딘-3-올



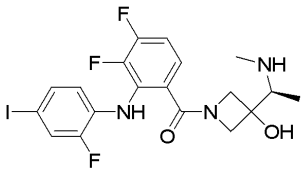
[1216]

[1217] 실시예 38에 기술된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조된 1,1-디메틸에틸 (2S)-2-[1-({3-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]피리딘-4-일}카르보닐)-3-하이드록시아제티딘-3-일]피페리딘-1-카르복실레이트(80 mg, 0.134 mmol)를 디클로로메탄(3 mL)에 용해하고, 주변 온도에서 7시간 동안 3-클로로퍼옥시벤조산(73% 순도; 32 mg, 0.135 mmol)으로 처리하였다. 3-클로로퍼옥시벤조산(73% 순도; 32 mg, 0.135 mmol)을 첨가하고, 그 혼합물을 15시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물은 칼럼 크로마토그래피(실리카겔, 에틸 아세테이트에 0-10% 에탄올을 섞음)로 정제하여 1,1-디메틸에틸 (2S)-2-[1-({3-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]-1-옥시도피리딘-4-일}카르보닐)-3-하이드록시아제티딘-3-일]피페리딘-1-카르복실레이트(57 mg, 0.093 mmol, 69% 수율)를 얻었다: $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)을 측정한 결과는 9.38 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.51 (dd, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.19 (br d, 1H), 7.09 (t, 1H), 5.78 (br, 1H), 4.44-3.98 (m, 3H), 3.98-3.87 (m, 1H), 3.49-3.39 (m, 1H), 3.07-2.88 (m, 1H), 2.01-1.91 (m, 1H), 1.70-1.47 (m, 6H), 1.45 (s, 9H) 이었고; $C_{25}H_{30}FIN_4O_5$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 613 ($MH^+$) 이었다.

[1218] 1,1-디메틸에틸 (2S)-2-[1-({3-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]-1-옥시도피리딘-4-일}카르보닐)-3-하이드록시아제티딘-3-일]피페리딘-1-카르복실레이트(57 mg, 0.093 mmol)를 메탄올(2 mL)에 용해하고, 50℃에서 2시간 15분 동안 디옥산에 섞인 4 N 염산(0.25 mL, 1 mmol)으로 처리하였다. 상기 혼합물은 진공에서 농축하고, 역상 고성능 액체 크로마토그래피로 정제한 후 순수한 분획물을 감압하에 동결건조하여 1-({3-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]-1-옥시도피리딘-4-일}카르보닐)-3-[(2S)-피페리딘-2-일]아제티딘-3-올 아세테이트(35 mg, 0.061 mmol, 66% 수율)를 얻었다: $^1$H NMR (400 MHz, $d_6$-디메틸술폭사이드)을 측정한 결과는 7.83 (s, 1H), 7.72 (dt, 2H), 7.55-7.51 (m, 1H), 7.47-7.41 (m, 1H), 7.24 (t, 1H), 4.45-4.32 (m, 1H), 4.14-3.95 (m, 2H), 3.72 (d, 1H), 2.97 (d, 1H), 2.58-2.43 (m, 2H), 1.80-1.73 (m, 1H), 1.67-1.55 (m, 1H), 1.49 (br d, 1H), 1.38-1.16 (m, 2H), 1.16-1.01 (m, 1H) 이었고; $C_{20}H_{22}FIN_4O_3$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 513 ($MH^+$) 이었다.

[1219] **실시예 40**

[1220] 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-[(1S)-1-(메틸아미노)에틸]아제티딘-3-올



[1221]

[1222] 실시예 28에 기술된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조된 3-[(1S)-1-아미노에틸]-1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)아제티딘-3-올(87.4 mg, 0.18 mmol)에 메탄올(2 mL)에 섞인 포름알데히드(37% 수용액, 14 mg, 0.18 mmol) 및 소듐 보로하이드라이드(7 mg, 0.18 mmol)를 첨가하였다. 그 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반한 후 소듐 보로하이드라이드(16 mg, 0.42 mmol)를 첨가하였다. 1시간 15분 동안 더 교반하는 중에 더 많은 포름알데히드(37% 수용액, 1 방울)를 첨가하고, 그 혼합물을 실온에서 3일 동안 교반

하였다. 작은 약수저(~50 mg)를 이용하여 소듐 보로하이드라이드를 첨가한 후 그 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 1 N 염산으로 퀸칭한 후에 그 반응 혼합물을 준비된 고성능 액체 크로마토그래피로 직접 정제하였다. 순수한 물질은 그 자체로 하이드로클로라이드 염으로 변환하여 황색 고체의 1-({3,4-디플루오로-2-[(2-플루오로-4-아이오도페닐)아미노]페닐}카르보닐)-3-[(1S)-1-(메틸아미노)에틸]아제티딘-3-올(21.7 mg, 0.040 mmol, 22% 수율)을 얻었다. $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$)을 측정한 결과는 δ 7.47 (dd, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.06 (q, 1H), 6.62 (dt, 1H), 4.36 (dd, 1H), 4.21-3.91 (m, 3H), 3.44 (q, 1H), 2.66 (s, 3H), 1.29 (br m, 3H) 이었고; $C_{19}H_{19}F_3IN_3O_2$에 대한 MS (EI)를 측정한 결과는 506 ($MH^+$) 이었다.

[1223] **생물학적 실시예 1**

[1224] **생화학 분석**

[1225] MEK1 억제 활성의 생화학적 측정을 위해, 본 발명에 따른 화합물들은 알파스크린(Perkin Elmer의 등록상표) 기술(Perkin Elmer)을 이용한 삼중 결합된 cRaf-MEK-ERK2 분석으로 검사하였다. 본 발명에 따른 화합물인 100% 디메틸술폭사이드 저장용액 중 0.5 ㎕는 20 mM 트리스(pH = 7.5), 10 mM 마그네슘 클로라이드, 0.03% 3-[(3-콜아미도프로필)디메틸암모니오]-1-프로판 설포네이트(CHAPS) 및 1 mM 디티오쓰레이톨(DTT)로 이루어진 분석 완충용액으로 희석하였다. 그 다음 10 ㎕의 기질 혼합물을 비활성 MEK1(3 nM), ATP(50 μM), 비활성 ERK2(4 nM), 바이오티닐화된 MBP 펩티드(b-FFKNIVTPRTPPPSQGK, 1 μM) 및 항인지질 MBP 펩티드(0.5 nM)로 이루어진 물질에 첨가하였다. 상기 혼합물은 실온에서 30분 동안 천천히 흔든 후 반응을 일으키기 위해 활성 cRaf(5 μL at 0.5 nM)를 첨가하였다. 그 혼합물을 실온에서 100분 동안 흔들어 검출 완충용액(75 mM Hepes pH = 7.5, 300 mM 소듐 클로라이드, 120 mM 에틸렌 디아민 테트라 아세트산(EDTA), 0.3% 보빈 세럼 알부민(BSA) 및 0.03% 트윈(Tween))에 섞인 5μg/mL의 스트렙타비딘 공여체 비즈(streptavidin donor beads ) 및 5μg/mL의 단백질 A 수용체 비즈(protein A acceptor beads)의 혼합물 10 μL를 첨가하여 퀸칭한 후 밤새도록 배양시켜 ALPHAQuest™(Perkin Elmer의 등록상표) 플레이트 판독기(Perkin Elmer)로 신호를 검출하였다.

[1226] 본 발명의 화합물들은 MEK 억제제들이다. 당업자는 이러한 화합물들의 범위까지 MEK 억제제들을 결정할 수 있다. 특히, 상기 화합물들은 생물학적 실시예 1에 기술된 분석 방법으로 실험할 수 있다. 본 발명에 따른 임의의 화합물들은 상기 방법으로 실험했을 때 MEK에 결합력을 나타냈다. 본 발명에 따른 하나의 구체예에서 상기 MEK 억제제는 표 1의 화합물들로부터 선택되고, 그 화합물들은 약 4 μM 이하의 MEK 결합 친화도를 갖는다. 또 다른 구체예에서, 상기 MEK 억제제는 표 1의 화합물들로부터 선택되고, 그 화합물들은 약 3 μM 이하의 MEK 결합 친화도를 갖는다. 또 다른 구체예에서, 상기 MEK 억제제는 표 1의 화합물들로부터 선택되고, 그 화합물들은 약 2 μM 이하의 MEK 결합 친화도를 갖는다. 또 다른 구체예에서, 상기 MEK 억제제는 표 1의 화합물들로부터 선택되고, 그 화합물들은 약 1.6 μM 이하의 MEK 결합 친화도를 갖는다. 또 다른 구체예에서, 상기 MEK 억제제는 표 1의 화합물들로부터 선택되고, 그 화합물들은 약 1 μM 이하의 MEK 결합 친화도를 갖는다. 또 다른 구체예에서, 상기 MEK 억제제는 표 1의 화합물들로부터 선택되고, 그 화합물들은 약 0.7 μM 이하의 MEK 결합 친화도를 갖는다. 또 다른 구체예에서, 상기 MEK 억제제는 표 1의 화합물들로부터 선택되고, 그 화합물들은 약 0.3 μM 이하의 MEK 결합 친화도를 갖는다. 또 다른 구체예에서, 상기 MEK 억제제는 표 1의 화합물들로부터 선택되고, 그 화합물들은 약 0.2 μM 이하의 MEK 결합 친화도를 갖는다. 또 다른 구체예에서, 상기 MEK 억제제는 표 1의 화합물들로부터 선택되고, 그 화합물들은 약 0.1 μM 이하의 MEK 결합 친화도를 갖는다. 또 다른 구체예에서, 상기 MEK 억제제는 표 1의 화합물들로부터 선택되고, 그 화합물들은 약 0.05 μM 이하의 MEK 결합 친화도를 갖는다.

[1227] **생물학적 실시예 2**

[1228] **내생적 ERK 인산화반응 효소면역측정법(ELISA) 분석**

[1229] MDA-MB-231T(ATCC), Calu-6(ATCC), HCT 116(ATCC), A2058(ATCC), 및 A375(ATCC) 세포들은 10% FBS(열-불활성화, Cellgro), 1% NEAA(Cellgro), 및 1% Pen/Strep(Cellgro)을 포함하는 DMEM(Cellgro) 내에서 블랙 96-웰 마이크로티터 플레이트(Costar 3904)에 각각 20000, 30000, 30000, 20000, 및 30000 세포/웰의 밀도로 심어졌다. SK-MEL-28(ATCC) 세포들은 10% FBS(열-불활성화, Cellgro), 및 1% Pen/Strep(Cellgro)를 포함하는 MEM(ATCC) 내에서 20000 셀/웰의 밀도로 심어졌다. 그 다음 상기 세포들은 5% 이산화탄소 하에서 37℃로 24시간 동안 배양

하였다. 그 후 추가로 24시간 동안 배지를 혈청이 없는 DMEM 또는 MEM으로 대체시켜 혈청 농도를 순차적으로 감소시켰다. 0.3% DMSO (vehicle)의 최종 농도에서의 혈청이 없는 새로운 배지 내의 시험 혼합물의 일련의 희석액을 상기 세포에 첨가하고, 1시간 동안 배양하였다. 음성 조절 웰(Negative control wells)은 혈청이 없는 배지 + 0.3% 디메틸술폭사이드 내에만 있었다. 처리 후에 그 배지를 제거하고, 그 세포들은 4%의 포름알데히드로 고정한 후 내생적인 페록시다아제는 0.6% 과산화수소로 퀸칭하였다. 플레이트를 차단하고(10% FBS, Cellgro), 마우스의 단일클론 항인산화-p44/42 MAPK, E10(1:2000, 세포 신호)과 배양한 후 이차 항체(HRP-접합된, 염소 항-마우스 IgG(goat anti-mouse IgG), 1:3000 from Jackson ImmunoResearch Laboratories, Inc)와 배양하였다. 모든 배양 단계 중간에 플레이트의 세척은 PBS-T (0.1% triton X-100)로 행하였다. 그 다음 루미놀계 기질 용액을 첨가한 후 플레이트는 Victor Wallac machine을 사용하여 계측하였다. 0.3% DMSO 처리만 행한 전체 ERK 인산화반응에 대한 화합물 처리를 한 전체 ERK 인산화반응에 기초를 하여 $IC_{50}$ 값을 결정하였다.

[1230] **생물학적 실시예 3**

[1231] **BrdU 세포 증식 분석**

[1232] MDA-MB-231T(ATCC), Calu-6(ATCC), HCT 116(ATCC), A2058(ATCC), A375(ATCC), 및 Colo-205(ATCC) 세포는 10% FBS(열-불활성화, Cellgro), 1% Pen/Strep(Cellgro), 및 1% NEAA(Cellgro)를 포함하는 DMEM(Cellgro) 내에서 96-웰 마이크로티터 플레이트(Cat# 3904, Costar) 상에 2500, 3500, 3500, 2500, 3500, 및 15000 세포/웰의 밀도로 평판 배양하였다. SK MEL-28 (ATCC) 및 WM-266-4 (ATCC)는 10% FBS(열-불활성화, Cellgro), 및 1% Pen/Strep(Cellgro)을 포함하는 MEM(ATCC) 내에서 2000 및 6000 세포/웰의 밀도로 평판 배양하였다. 상기 세포들은 5%의 이산화탄소 하에서 37℃로 18시간 동안 배양하였다. 다음 날, 세포들은 배지(0.3% DMSO의 최종 농도를 포함) 내의 화합물을 연속적으로 희석하여 처리하였다. 3개 1조의 웰은 각각의 화합물 농축을 위해 사용하였다. 조절 웰은 0.3% DMSO 배지를 수용하였다. 배양은 5% 이산화탄소 하에서 37℃로 48시간 동안 행하였다. 상기 세포들은 증식에 대하여 Roche의 "세포 증식 ELISA, 브로모 데옥시유리딘(BrdU)(화학발광) 키트"를 이용하여 분석하였다. 상기 세포들은 BrdU가 표시된 용액으로 처리한 후 FixDenat 용액으로 고정하였다. 항-BrdU-POD(퍼옥시다제) 접합을 세포에 첨가한 후 그 플레이트를 1X PBS로 3회 세척하였다. 기질 용액을 첨가하고, 그 플레이트는 Victor Wallac machine을 이용하여 발광을 판독하였다. 매개체 대조구 (vehicle control)와 비교하여 화합물 처리한 세포 증식에 기초하여 $IC_{50}$ 값을 측정하였다.

[1233] **생물학적 실시예 4**

[1234] **마우스 모델의 생체 내 실험**

[1235] 대략 20g의 무게를 가진 5-8주 된 흉선이 없는 암컷 쥐(NCr)를 Taconic(Germantown, NY)으로부터 구입하였다. 연구를 시작하기 전에 그 동물들을 최소 48시간 동안 순응시켰다. 이 연구를 하는 동안 동물들에게 임의로 음식 및 물이 공급하고, 70-75°F 및 60%의 상대습도를 가진 방에서 거주하게 하였다. 자동 타이머를 이용하여 12시간 주기의 낮과 밤을 유지하였다.

[1236] Colo-205 인간 결장직장암 세포는 습도가 있는 5% 이산화탄소 하에서 37℃로 10% 우태혈청(Hyclone), 페니실린-스트렙토마이신 및 비필수 아미노산으로 보충된 DMEM (Mediatech)으로 시험관 내에서 배양하였다. 배양한 날에 세포를 트립신화로 회수하고, 0.1 ml 얼음으로 냉각한 HBSS(Hank's balanced salt solution) 보존액 내에 있는 $3x10^6$ 세포(passage #3, 92% 생존력)를 5-8주의 흉선이 없는 암컷 쥐의 후측 복부 피내에 이식하였다.

[1237] A375 인간 흑색종 세포는 습도를 가진 5% 이산화탄소 하에서 37℃로 10% 우태혈청(Hyclone), 페니실린-스트렙토마이신 및 비필수 아미노산으로 보충된 DMEM (Mediatech)으로 시험관 내에서 배양하였다. 배양한 날에 세포를 트립신화로 회수하고, 0.1 ml 얼음으로 냉각한 HBSS(Hank's balanced salt solution) 보존액 내에 있는 $5x10^6$ 세포(passage #8, >99% 생존력)를 5-8주의 흉선이 없는 암컷 마이스의 후측 복부 피내에 이식하였다.

[1238] A2058 인간 흑색종 세포는 습도를 가진 5% 이산화탄소 하에서 37℃로 10% 우태혈청(Hyclone), 페니실린-스트렙토마이신 및 비필수 아미노산으로 보충된 DMEM (Mediatech)으로 시험관 내에서 배양하였다. 배양한 날에 세포를 트립신화로 회수하고, 0.1 ml 얼음으로 냉각한 HBSS(Hank's balanced salt solution) 보존액 내에 $3x10^6$ 세포

(passage #5, 80% 생존력)를 5-8주의 흉선이 없는 암컷 쥐의 후측 복부 피내에 이식하였다.

[1239] MDA-MB-231 인간 유방선암 세포는 습도를 가진 5% 이산화탄소 하에서 37℃로 10% 우태혈청(Hyclone), 페니실린-스트렙토마이신 및 비필수 아미노산으로 보충된 DMEM (Mediatech)으로 시험관 내에서 배양하였다. 배양한 날에 세포를 트립신화로 회수하고, 0.1 ml 얼음으로 냉각한 HBSS(Hank's balanced salt solution) 보존액 내에 $1x10^6$ 세포(passage #6, >99% 생존력)를 5-8주의 흉선이 없는 암컷 마이스의 후측 복부 피내에 이식하였다.

[1240] Calu-6 인간 폐 악성 암 세포는 습도를 가진 5% 이산화탄소 하에서 37℃로 10% 우태혈청(Hyclone), 페니실린-스트렙토마이신 및 비필수 아미노산으로 보충된 DMEM (Mediatech)으로 시험관 내에서 배양하였다. 배양한 날에 세포를 트립신화로 회수하고, 0.1 ml 얼음으로 냉각한 HBSS(Hank's balanced salt solution) 보존액 내에 $5x10^6$ 세포(passage #8, 96% 생존력)를 5-8주의 흉선이 없는 암컷 마이스의 후측 복부 피내에 이식하였다.

[1241] 피하 또는 내피의 종양에 대해서 각각의 조절 및 치료 그룹 내에 각각의 동물의 평균 종양 무게는 연구 기간 동안 2주 내에 결정된다. 종양 무게(TW)는 다음 식: 종양 무게(mg) = [종양 부피 = 길이(mm) x 폭$^2$($mm^2$)]/2를 이용하여 캘리퍼스로 수직 직경을 측정하여 결정한다.

[1242] 종양의 성장 억제율(TGI)은 다음 식으로 결정한다:

$$\left(1 - \left(\frac{(X_f - X_0)}{(Y_f - X_0)}\right)\right) * 100$$

[1243]

[1244] 여기서 $X_0$은 하루에 그룹 내에서의 모든 종양의 평균 종양 무게; $X_f$는 마지막 날에 처리된 그룹의 종양 무게; $Y_f$는 마지막 날에 매개체 대조구 그룹의 종양 무게임.

[1245] 만약 종양이 초기 사이즈보다 작아지면, 종양 감소율은 다음 식으로 결정한다:

$$\left(\frac{(X_0 - Xf)}{X_0}\right) * 100$$

[1246]

[1247] 종양의 성장 억제율은 각각의 종양에 대해 개별적으로 측정하여 각각의 실험 그룹에 대하여 평균 ± SEM 값을 얻는다. 통계학적 해석은 2-tailed Student's t-test(P<0.05로 한정)를 이용하여 결정한다.

[1248] **약학적 조성물 실시예**

[1249] 다음은 화학식 1에 따른 화합물을 포함하는 대표적인 약제들이다.

[1250] 테블릿 제제(Tablet Formulation)

[1251] 다음 성분들은 세밀하게 혼합하여 얻어진 하나의 테블릿으로 압축한 것이다.

[1252]

| **성 분** | **량/테블릿, mg** |
|---|---|
| 본 발명의 화합물 | 400 |
| 콘스타치 | 50 |
| 크로스카멜로오스 소듐 | 25 |
| 락토오스 | 120 |
| 마그네슘 스테아레이트 | 5 |

[1253] 캡슐 제제(Capsule Formulation)

[1254] 다음 성분들은 세밀하게 혼합하여 딱딱한 껍질을 가진 젤라틴 캡슐에 충진한 것이다.

[1255]

| 성 분 | 량/테블릿, mg |
|---|---|
| 본 발명의 화합물 | 200 |
| 스프레이-건조된 락토오스 | 148 |
| 마그네슘 스테아레이트 | 2 |

[1256] 현탁물 제제(Suspension Formulation)

[1257] 다음 성분들은 혼합하여 경구 투여를 위한 현탁물질을 생성한 것이다.

[1258]

| 성 분 | 량 |
|---|---|
| 본 발명의 화합물 | 1.0 g |
| 퓨마릭산 | 0.5 g |
| 소금 | 2.0 g |
| 메틸 파라벤 | 0.15 g |
| 프로필 파라벤 | 0.05 g |
| 그래뉴당 | 25.5 g |
| 소비톨(70% 용액) | 12.85 g |
| 비검 K(Vanderbilt Co.) | 1.0 g |
| 향료 | 0.035 mL |
| 착색제 | 0.5 mg |
| 증류수 | 100 mL까지 |

[1259] 주사용 제제(Injectable Formulation)

[1260] 다음 성분들은 혼합하여 주사용 제제를 생성한 것이다.

[1261]

| 성 분 | 량 |
|---|---|
| 본 발명의 화합물 | 1.2 g |
| 소듐 아세테이트 완충용액 | 0.4 M 2.0 mL |
| 염산(1 N) 또는 수산화나트륨(1 M) | 적합한 pH까지 |
| 물(증류, 살균) | 20 mL까지 |

[1262] 물을 제외한 상술한 모든 조성물들은 화합 반응을 시킨 후 교반을 하면서 60-70℃에서 가열하였다. 그 다음 60℃의 충분한 양의 물을 첨가하여 격렬하게 교반하고, 그 성분들을 유상으로 만든 후 물을 100 g까지 첨가하였다.

[1263] 좌약 제제(Suppository Formulation)

[1264] 전체 무게 2.5g의 좌약은 Witepsol.RTM. H-15(triglycerides of saturated vegetable fatty acid; Riches-Nelson, Inc., New York)로 본 발명에 따른 화합물을 혼합하여 제조하였다. 상기 혼합물은 다음의 조성을 갖는다:

[1265]

| 성 분 | 량/테블릿, mg |
|---|---|
| 본 발명의 혼합물 | 500 |
| Witepsol® H-15 | 평균량 |

[1266] 전술한 발명은 일부의 내용에서 예시 및 실시예의 방법으로 기술하였고, 이는 명백한 이해를 목적으로 한 것이다. 본 발명은 다양한 구체예 및 기술에서 참고문헌을 기술하였다. 그러나 본 발명의 사상의 범주 및 범위 내에서 많은 변경 및 변형이 이루어질 수 있다는 것을 이해하여야 할 것이다. 당업자는 첨부된 특허청구범위의 범위

내에서 변경 및 변형 실시가 가능하다는 것은 명백할 것이다. 그러므로 상술한 내용은 예시의 목적으로 기술된 것이고, 그 기술된 내용에 제한되지 않는다는 것을 이해할 것이다. 이로써 본 발명에서 인용된 모든 특허, 특허 출원 및 공개특허는 각각의 개별적인 특허, 특허 출원 또는 공개특허가 개별적으로 의미하는 범위와 동일한 범위에서 모든 목적을 위해 완전히 참고문헌에 의해 반영된다.