



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년07월01일

(11) 등록번호 10-2826937

(24) 등록일자 2025년06월25일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07D 401/14 (2006.01) A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/513 (2006.01) A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/53 (2006.01) A61K 31/5383 (2006.01)
A61K 31/695 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01) C07D 487/04 (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01)

(52) CPC특허분류

C07D 401/14 (2013.01)
A61K 31/506 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2022-7011083

(22) 출원일자(국제) 2020년09월03일

심사청구일자 2022년04월04일

(85) 번역문제출일자 2022년04월04일

(65) 공개번호 10-2022-0058931

(43) 공개일자 2022년05월10일

(86) 국제출원번호 PCT/CN2020/113265

(87) 국제공개번호 WO 2021/043217

국제공개일자 2021년03월11일

(30) 우선권주장

201910843097.5 2019년09월06일 중국(CN)

(56) 선행기술조사문헌

CN110041316 A*

KR1020140090678 A*

KR1020210066820 A*

WO2019101178 A1*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

상하이 인스티튜트 오브 마테리아 메디카 차이나
즈 아카데미 오브 싸이언스즈

중국 상하이 201203 푸둥 첵지앙 주창치 로드 555

(72) 발명자

두안, 옌후

중국 상하이 201203 푸둥 첵지앙 주창치 로드 555

강, 메이유

중국 상하이 201203 푸둥 첵지앙 주창치 로드 555

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

파도특허법인유한회사

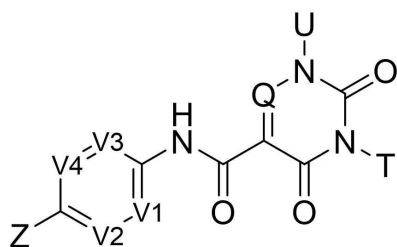
전체 청구항 수 : 총 7 항

심사관 : 박지영

(54) 발명의 명칭 Ax1 및 c-Met 키나아제 억제 활성을 갖는 화합물 및 이의 제조와 응용

(57) 요약

Ax1 및 c-Met 키나아제 억제 활성을 갖는 화합물 및 이의 제조 방법과 응용. 구체적으로 식 (I)로 표시되는 구조를 갖는 화합물, 이의 제조 방법 및 종양 관련 질환 및/또는 키나아제 관련 질환의 치료 및/또는 예방을 위한 약물의 제조에서의 이의 응용.



(I)

(52) CPC특허분류

A61K 31/513 (2013.01)

A61K 31/519 (2013.01)

A61K 31/53 (2013.01)

A61K 31/5383 (2013.01)

A61K 31/695 (2013.01)

A61P 35/00 (2018.01)

C07D 405/14 (2013.01)

C07D 471/04 (2022.08)

C07D 487/04 (2022.08)

(72) 발명자

장, 혜평

중국 상하이 201203 푸둥 쉹지앙 주창치 로드 555

딩, 지안

중국 상하이 201203 푸둥 쉹지앙 주창치 로드 555

에이아이, 정

중국 상하이 201203 푸둥 쉹지앙 주창치 로드 555

펑, 시아

중국 상하이 201203 푸둥 쉹지앙 주창치 로드 555

지, 인춘

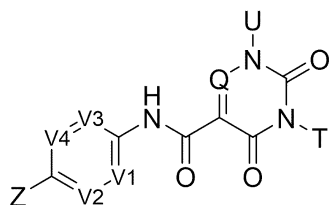
중국 상하이 201203 푸둥 쉹지앙 주창치 로드 555

명세서

청구범위

청구항 1

식 (I)로 표시되는 화합물 또는 이의 입체이성질체, 기하이성질체, 호변이성질체, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 수화물 또는 용매화물로서,



(I)

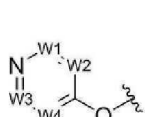
식에서, T는 치환 또는 비치환된 5-10원 아릴(aryl)로 이루어진 군으로부터 선택되고; 상기 “치환”은 그룹 상의 하나 이상의 수소 원자가 비치환된 C1-C6 알킬(alkyl), 비치환된 C3-C8 시클로알킬, 및 할로젠(halogen)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 치환기에 의해 치환되는 것을 의미하며;

U는 치환 또는 비치환된 C1-C6 알킬, 치환 또는 비치환된 C2-C6 알케닐(alkenyl), 및 치환 또는 비치환된 C2-C6 알키닐(alkynyl)로 이루어진 군으로부터 선택되고; 상기 “치환”은 그룹 상의 하나 이상의 수소 원자가 비치환된 C1-C6 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되는 치환기에 의해 치환되는 것을 의미하며;

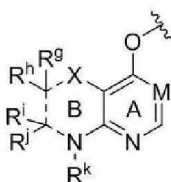
Q는 N 또는 C-R^c로부터 선택되고;

V1, V2, V3, 및 V4는 동일하거나 상이할 수 있으며, 각각 독립적으로 C-R^d로부터 선택되고;

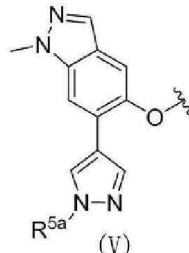
Z는 식 (II), 식 (IV) 또는 식 (V)로 표시되는 그룹으로부터 선택되며;



(II)



(IV)



(V)

M은 C-H 또는 N이며;

점선으로 표시되는 각각의 결합은 단일 결합 및 이중 결합으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

X는 존재하지 않거나, 또는 X는 O 및 N이며;

R^g, R^h, Rⁱ, R^j, 및 R^k는 각각의 경우에 독립적으로 존재하거나 존재하지 않을 수 있고, 조건은 존재하는 R^g, R^h, Rⁱ, R^j, 및 R^k 그룹의 개수가 B 고리의 각 원자의 원자가를 유지하도록 하는 것이거나; 또는,

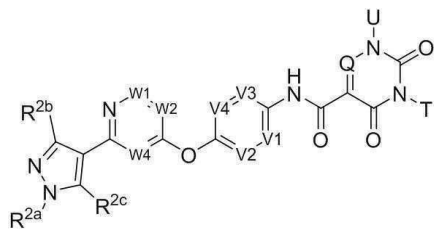
R^k 및 R^{5a}는 각각의 경우에 독립적으로 H, 비치환된 C1-C6 알킬, 비치환된 C2-C6 알케닐, 및 비치환된 C2-C6 알키닐로 이루어진 군으로부터 선택되고;

각 t는 독립적으로 0, 1, 2, 3 또는 4로부터 선택되고;

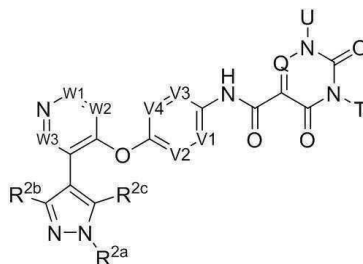
R^c는 H이며;

R^d 는 H, 비치환된 C1-C6 알킬, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

Z가 식 (II)인 경우, 화합물은 식 (VI) 또는 식 (VII)로 표시되는 화합물로부터 선택되며,



(VI)



(VII)

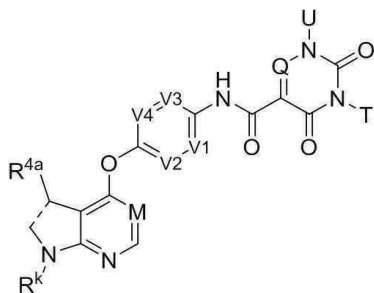
R^{2a} , R^{2b} , 및 R^{2c} 는 각각의 경우에 독립적으로 H, 비치환된 C1-C6 알킬, 비치환된 C2-C6 알케닐, 비치환된 C2-C6 알키닐, 비치환된 $-(CH_2)_t-(C3-C11)$ 시클로알킬), 비치환된 $-(CH_2)_t-(3-11원)$ 헤테로시클로알킬), 및 비치환된 $-(CH_2)_t-OR^{2d}$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^{2d} 는 H이며;

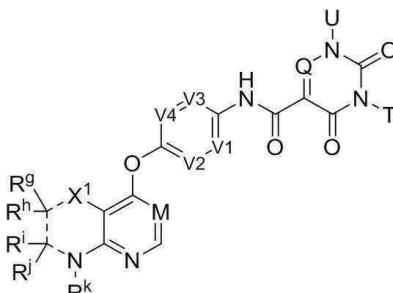
W1, W2, W3, 및 W4는 각각의 경우에 독립적으로 C- R^{1a} 로부터 선택되고;

R^{1a} 는 H이며;

Z가 식 (IV)인 경우, 화합물은 식 (XI) 또는 식 (XII)로 표시되는 화합물로부터 선택되며,



(XI)



(XII)

X^1 은 N 또는 O이고;

R^{4a} 는 H, 할로겐, 및 비치환된 C1-C6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며;

R^g , R^h , R^i , R^j 는 각각의 경우에 독립적으로 H이고;

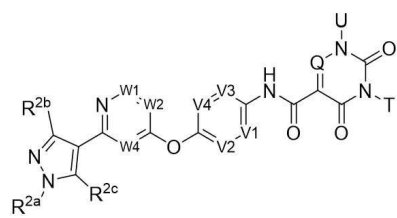
화합물 (XI)에서 점선은 이중 결합이며;

화합물 (XII)에서 점선은 단일 결합인, 화합물 또는 이의 입체이성질체, 기하이성질체, 호변이성질체, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 수화물 또는 용매화물.

청구항 2

제1항에 있어서

상기 화합물은 식 (VI)로 표시되는 화합물이며,



(VI)

T, U, Q, V1, V2, V3, V4, W1, W2, 및 W4는 제1항에 정의된 바와 같으며;

R^{2a} , R^{2b} , 및 R^{2c} 는 각각의 경우에 독립적으로 H, 비치환된 C1-C6 알킬, 비치환된 C2-C6 알케닐, 비치환된 C2-C6 알키닐, 비치환된 $-(CH_2)_t-(C3-C11)$ 시클로알킬), 비치환된 $-(CH_2)_t-(3-11원)$ 헤테로시클로알킬), 및 비치환된 $-(CH_2)_t-OR^{2d}$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

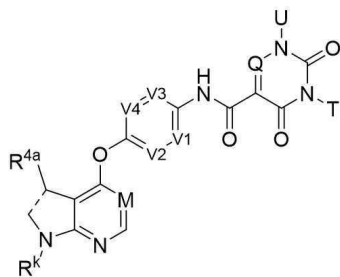
R^{2d} 는 H이며;

각 t는 독립적으로 0, 1, 2, 3 또는 4로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 입체이성질체, 기하이성질체, 호변이성질체, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 수화물 또는 용매화물.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 화합물은 식 (XI)로 표시되는 화합물이며,



(XI)

T, U, Q, V1, V2, V3, V4, M, R^k , 및 점선은 제1항에 정의된 바와 같으며;

R^{4a} 는 H, 할로젠, 및 비치환된 C1-C6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 입체이성질체, 기하이성질체, 호변이성질체, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 수화물 또는 용매화물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

Q는 C-H인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 입체이성질체, 기하이성질체, 호변이성질체, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 수화물 또는 용매화물.

청구항 5

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

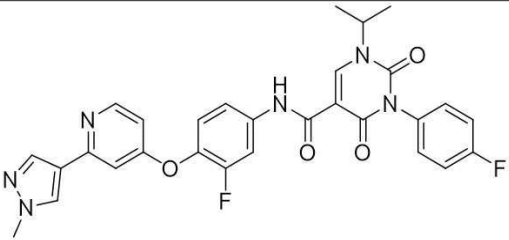
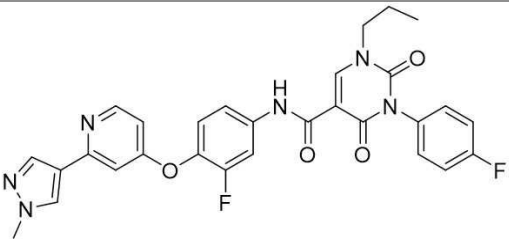
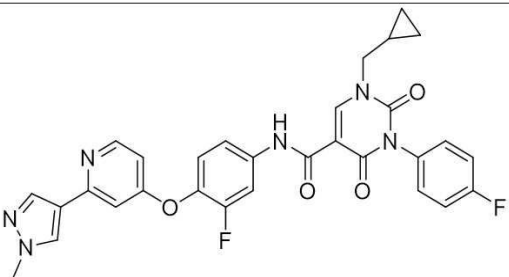
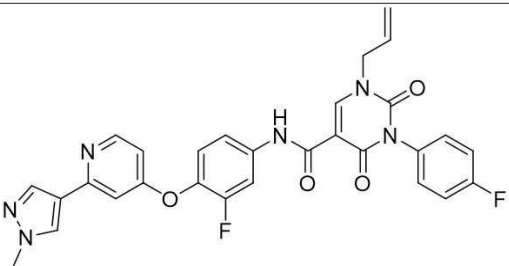
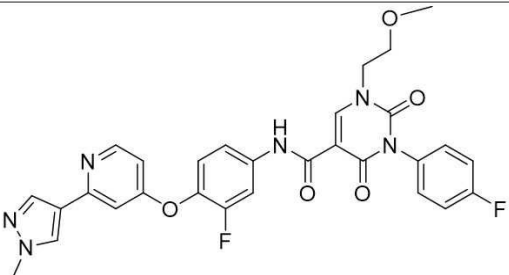
T는 치환 또는 비치환된 5-10원 아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고; 상기 “치환”은 그룹 상의 하나 이상의 수소 원자가 비치환된 C1-C6 알킬 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택되는 치환기에 의해 치환되는 것을 의미하는 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 입체이성질체, 기하이성질체, 호변이성질체, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 수화물 또는 용매화물.

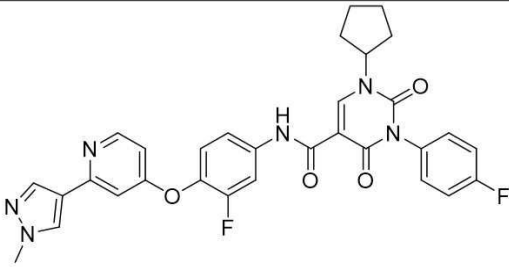
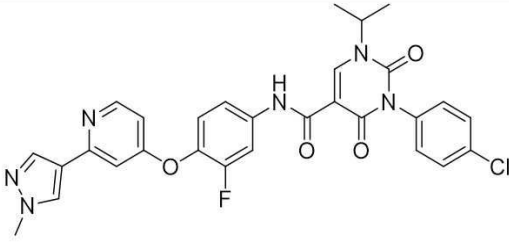
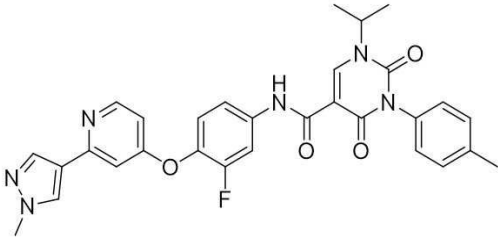
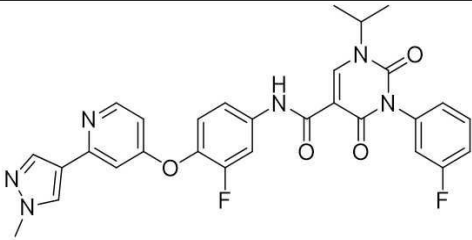
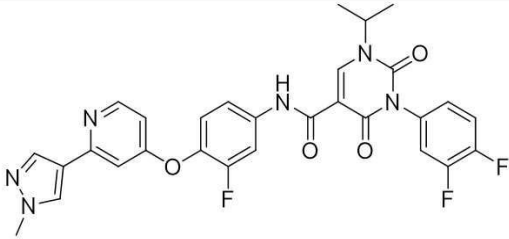
청구항 6

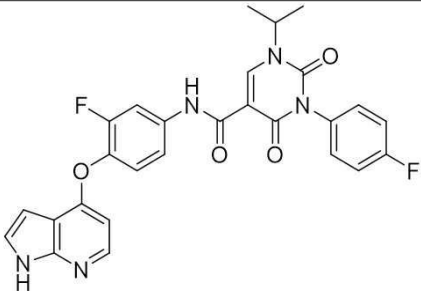
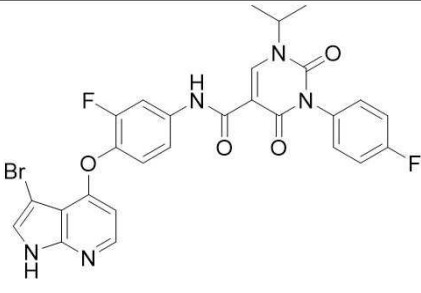
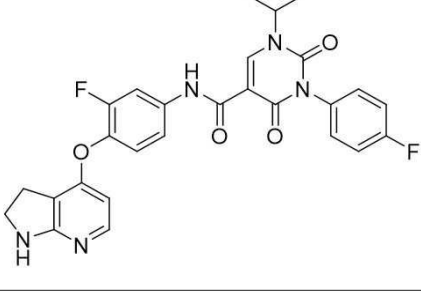
제1항에 있어서,

상기 화합물은 하기 화합물들로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 입체이성질체, 기하이성질체, 호변이성질체, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 수화물 또는 용매화물:

화합물	구조식
No.1	
No.2	

No.3	
No.4	
No.5	
No.7	
No.10	

No.11	
No.14	
No.15	
No.17	
No.19	

No.41	
No.42	
No.51	

청구항 7

약학적으로 허용 가능한 담체 및 하나 이상의 치료 유효량의 제1항에 따른 화합물 또는 이의 입체이성질체, 기하이성질체, 호변이성질체, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 수화물 또는 용매화물을 포함하는 종양 관련 질환 또는 단백질 티로신 키나아제 활성 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물로서,

상기 종양 관련 질환은 만성 골수성 백혈병, 만성 골수 증식성 질환, 폐암, 피부암, 전립선암, 식도암, 난소암, 췌장암, 위통, 위암, 간암, 갑상선암, 신장암, 교모세포종, 악성 신경교종, 유방암, 급성 골수성 백혈병, 대장암, 결장암, 직장암, 자궁내막암, 자궁암, 자궁경부암, 악성 신경교종, 포도막 흑색종, 골육종, 연부조직 육종, 신경교종, 흑색종, 두경부암, 방광암, 담관암, 비인두암, 활액육종, 횡문근육종, 섬유육종, 평활근육종, 골수종 및 림프종으로 이루어진 군으로부터 선택되고,

상기 단백질 티로신 키나아제 활성 관련 질환은 건선, 간경변증, 당뇨병, 혈관신생, 재협착증, 안과 질환, 염증 질환, 면역 질환, 및 심혈관 질환으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 의학 분야에 관한 것으로, 구체적으로 Ax1 및 c-Met 키나아제 억제 활성을 갖는 화합물 및 이의 제조와 응용에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 단백질 키나아제는 단백질의 특정 아미노산을 인산화시켜 다양한 세포 기능을 조절하는 단백질(효소)이다. 단백질은 구조적 변화를 통해 활성 및 화학 성분에 결합하는 능력을 조절한다. 단백질 키나아제의 활성은 키나아제가 인산 그룹을 기질에 결합하는 속도를 의미하며, 상기 속도는 일정한 시간 내에 생성물로 형질전환되는 기질의 양을 검출하여 측정할 수 있다. 기질의 인산화는 단백질 키나아제의 활성화 부위에서 발생한다.

[0003] 티로신 키나아제는 아데노신 삼인산을 단백질 티로신 잔기로 전달하는 것을 촉매하는 단백질 효소이다. 이러한 키나아제는 성장 인자 형질도입에 의한 세포 증식, 분화 및 전이 과정에서 중요한 역할을 한다.

[0004] Ax1(Ufo, Ark 또는 Tyro7로도 알려짐)은 Tyro3 및 Mer와 함께 수용체 티로신 키나아제 TAM 서브패밀리를 구성하는 수용체 티로신 키나아제이다. 성장 정지 특이적 유전자 6(Gas6)에 의해 코딩된 단백질 분자는 TAM 서브패밀리 구성원의 공동 리간드 중 하나이다. Ax1의 활성화는 상동 단백질 리간드인 성장 정지 특이적 단백질 6(Gas6)의 결합, 세포의 도메인의 동종이량체화 또는 인터루킨 IL-15 수용체 또는 HER2를 통한 크로스 토크를 통해 진행된다. Ax1은 유기체의 염증 면역 반응을 조절 및 제어하고, 유기체의 식균 작용의 항상성을 유지하며, NK 세포의 분화 및 성숙을 조절하는 데 있어서 중요한 조절 작용을 발휘한다. Ax1 유전자 발현의 변형은 다양한 인간 암에서 입증되었다. Ax1의 비정상적 발현은 길항 종양 세포 사멸을 활성화하고, 종양 세포 침윤 및 전이를 촉진하며, 종양 혈관신생을 촉진하고, 여러 측면에서 종양의 발생 및 발달을 촉진한다. 특히 주목해야 할 것은, 최근 연구에서 Ax1이 과발현되고 EGFR에 결합되어 생성된 이량체는 종양 세포가 EGFR 억제제에 대해 후천적 내약품성이 나타나게 된 중요한 원인이라는 것을 보여주었고; 전임상 연구에서 Ax1 억제제의 조합 투여는 EGFR 억제제의 내약품을 효과적으로 극복할 수 있다는 것을 보여주었다. 이 밖에, Ax1 과발현의 비정상적인 활성화는 다른 표적 억제제 및 화학 요법제의 내약품성과도 밀접한 관련이 있어, Ax1이 광범위한 조합 투여의 적용 공간을 가질 수 있음을 시사한다. 다른 키나아제와 달리 Ax1은 종양 미세 환경의 대식 세포, 수지상 세포에서 고도로 발현되고, 종양 세포 및 다른 기질 세포와 상호 작용하여 종양의 진행을 촉진할 수 있다. 따라서, 최근 몇 년 동안 표적 Ax1 억제제의 개발은 항종양 약물 연구의 선두이자 이슈로 떠올랐다. 이를 위해 개발된 저분자 억제제는 이미 종양 치료에서 효과를 보이고 있다.

[0005] c-Met(티로신 단백질 키나아제 Met 또는 HGFR로도 알려짐)는 초기에 화학적 발암 물질로 처리된 골육종 세포주에서 MET 암 유전자로 확인되었다. c-Met 단백질은 비종양형성 세포를 형질전환시킬 수 있고 침습성 및 전이성을 부여할 수 있다. 발암 가능성은 c-Met의 자발적 이량체화 및 구성적 활성화의 결과이다. HGF 및 MET의 비정상적 발현은 유방암, 전립선암, 갑상선암, 폐암 등을 비롯한 광범위한 고형 종양의 발생 및 불량한 예후와 관련이 있다. 시험관내 및 생체내 연구에 따르면, c-Met 활성화의 증가 및 부조화는 악성 표현형과 관련된 광범위한 생물학적 반응을 일으키는 것으로 나타났다. 이러한 반응은 유동성/침습성의 증가, 종양형성의 증가, 혈관신생의 증강 등을 포함한다. 일단 종양 세포에서 비정상적으로 활성화되고 과발현된 HGF/c-Met 신호 전달 경로가 차단되면, 종양 세포는 세포 형태 변화, 증식 둔화, 종양형성 감소 및 침습 능력 감소와 같은 일련의 변화가 나타날 수 있다.

[0006] 단백질 키나아제와 관련된 다른 병리학적 상태는 또한 건선, 간경변증, 당뇨병, 혈관신생, 재협착증, 안과 질환, 류마티스 관절염 및 다른 염증 질환, 면역 질환, 죽상경화증과 같은 심혈관 질환과 다양한 신장 질환을 포함한다.

[0007] 따라서, 약제로 사용되는 Ax1과 c-Met 키나아제 억제제가 필요한 실정이다.

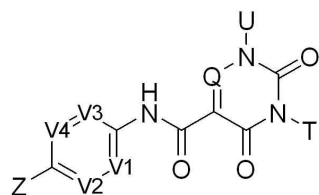
발명의 내용

해결하려는 과제

[0008] 본 발명의 목적은 식 (I)로 표시되는 화합물 및 이의 제조 방법과 항종양 측면에서의 이의 용도를 제공하는 데 있다.

과제의 해결 수단

[0009] 본 발명의 제1 양태에서, 식 (I)로 표시되는 화합물 또는 이의 입체이성질체, 기하이성질체, 호변이성질체, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 프로드러그, 이의 수화물 또는 용매화물을 제공한다.



(I)

[0010]

[0011] 식에서, T는 치환 또는 비치환된 C3-C11 시클로알킬(cycloalkyl), 치환 또는 비치환된 3-11원 헤테로시클로알킬(heterocycloalkyl), 치환 또는 비치환된 5-10원 아릴(aryl), 치환 또는 비치환된 5-10원 헤테로아릴(heteroaryl)로 이루어진 군으로부터 선택되고; 상기 “치환”은 그룹 상의 하나 이상의 수소 원자가 추가로 치환 또는 비치환된 C1-C6 알킬(alkyl), 추가로 치환 또는 비치환된 C3-C8 시클로알킬, 할로젠(halogen), 히드록실(hydroxyl), 머캅토(mercapto), 시아노(cyano), 아미노(amino), 추가로 치환 또는 비치환된 C1-C6 알콕시(alkoxy), 추가로 치환 또는 비치환된 C1-C6 알킬아민기(alkylamine group) 및 추가로 치환 또는 비치환된 C1-C6 알킬티오(alkylthio)로 이루어진 군으로부터 선택되는 치환기에 의해 치환되는 것을 의미하며;

[0012]

U는 치환 또는 비치환된 C1-C6 알킬, 치환 또는 비치환된 C2-C6 알케닐(alkenyl), 치환 또는 비치환된 C2-C6 알키닐(alkynyl), 치환 또는 비치환된 C3-C11 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 3-11원 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 5-10원 아릴 및 치환 또는 비치환된 5-10원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고; 상기 “치환”은 그룹 상의 하나 이상의 수소 원자가 히드록실, 추가로 치환 또는 비치환된 C1-C6 알킬, 추가로 치환 또는 비치환된 C1-C6 알콕시, 추가로 치환 또는 비치환된 C1-C6 알킬아민기, 추가로 치환 또는 비치환된 C1-C6 알킬티오, 추가로 치환 또는 비치환된 C2-C6 알케닐, 추가로 치환 또는 비치환된 C2-C6 알키닐, 추가로 치환 또는 비치환된 C3-C11 시클로알킬, 추가로 치환 또는 비치환된 5-10원 아릴, 추가로 치환 또는 비치환된 3-11원 헤테로시클로알킬, 추가로 치환 또는 비치환된 5-10원 헤테로아릴, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^aR^b$, $-S(=O)_2R^a$ 및 $-S(=O)_2NR^aR^b$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는 그룹에 의해 치환되는 것을 의미하며;

[0013]

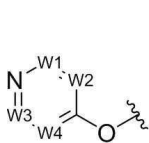
Q는 N 또는 C-R^c로부터 선택되고;

[0014]

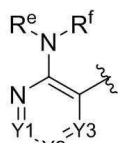
V1, V2, V3, V4는 동일하거나 상이할 수 있으며, 각각 독립적으로 N 또는 C-R^d로부터 선택되고;

[0015]

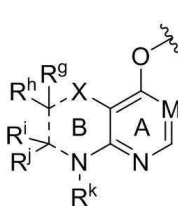
Z는 식 (II), 식 (III), 식 (IV) 또는 식 (V)로 표시되는 그룹으로부터 선택되며;



(II)



(III)



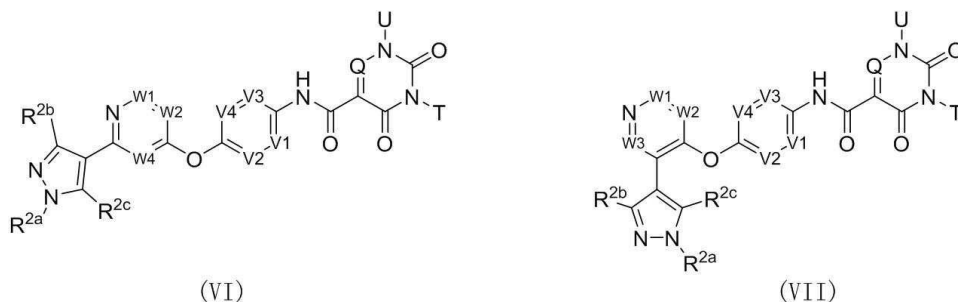
- [0022] R^g 와 R^h 가 함께 또는 R^i 와 R^j 가 함께 =O를 형성하는 것이거나; 또는,
- [0023] R^g 및 R^i 중 어느 하나가 이들에 연결된 원자와 함께 치환 또는 비치환된 5-10원 아릴, 치환 또는 비치환된 C3-C11 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 3-15원 헤테로시클로알킬 또는 치환 또는 비치환된 5-10원 헤테로아릴을 형성할 수 있고, 형성된 새로운 고리와 B 고리가 접합 관계인 것이며;
- [0024] $R^g, R^h, R^i, R^j, R^k, R^l, R^{5a}$ 는 각각의 경우에 독립적으로 H, 치환 또는 비치환된 C1-C6 알킬, 치환 또는 비치환된 C2-C6 알케닐, 치환 또는 비치환된 C2-C6 알키닐, 치환 또는 비치환된 C3-C11 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 3-11원 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 5-10원 아릴, 치환 또는 비치환된 5-10원 헤테로아릴, 할로젠, $-CN$, $-C(=O)R^m$, $-C(=O)OR^m$, $-C(=O)NR^mR^n$, $-NC$, $-NO_2$, $-NR^mR^n$, $-NR^mC(=O)R^n$, $-NR^mC(=O)OR^n$, $-NR^mC(=O)NR^nR^o$, $-NR^m(S=O)_2R^n$, $-NR^m(S=O)_2NR^nR^o$, $-OR^m$, $-OCN$, $-OC(=O)R^m$, $-OC(=O)NR^mR^n$, $-OC(=O)OR^m$, $-S(=O)_2NR^mR^n$ 으로 이루어진 군으로부터 선택되고; 상기 “치환”은 그룹 상의 하나 이상의 수소 원자가 추가로 치환 또는 비치환된 C1-C6 알킬, 추가로 치환 또는 비치환된 C1-C6 알콕시, 추가로 치환 또는 비치환된 C1-C6 알킬아민기, 추가로 치환 또는 비치환된 C1-C6 알킬티오, 추가로 치환 또는 비치환된 C2-C6 알케닐, 추가로 치환 또는 비치환된 C2-C6 알키닐, 추가로 치환 또는 비치환된 C3-C11 시클로알킬, 추가로 치환 또는 비치환된 5-10원 아릴, 추가로 치환 또는 비치환된 3-11원 헤테로시클로알킬, 추가로 치환 또는 비치환된 5-10원 헤테로아릴, $-C(=O)R^m$, $-C(=O)OR^m$, $-C(=O)NR^mR^n$, $-S(=O)_2R^m$ 및 $-S(=O)_2NR^mR^n$ 으로 이루어진 군으로부터 선택되는 그룹에 의해 치환되는 것을 의미하며;
- [0025] 각 R^{1a} 는 독립적으로 H, 치환 또는 비치환된 C1-C6 알킬, 치환 또는 비치환된 C2-C6 알케닐, 치환 또는 비치환된 C2-C6 알키닐, 치환 또는 비치환된 C3-C11 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 3-11원 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 5-10원 아릴, 치환 또는 비치환된 5-10원 헤테로아릴, 할로젠, $-CN$, $-C(=O)R^m$, $-C(=O)OR^m$, $-C(=O)NR^mR^n$, $-NC$, $-NO_2$, $-OR^m$, $-OCN$, $-OC(=O)R^m$, $-OC(=O)NR^mR^n$, $-OC(=O)OR^m$, $-S(=O)_2NR^mR^n$ 으로 이루어진 군으로부터 선택되고; 상기 “치환”은 그룹 상의 하나 이상의 수소 원자가 추가로 치환 또는 비치환된 C1-C6 알킬, 추가로 치환 또는 비치환된 C2-C6 알케닐, 추가로 치환 또는 비치환된 C2-C6 알키닐, 할로젠, 추가로 치환 또는 비치환된 $-(CH_2)_t$ -(C3-C11 시클로알킬), 추가로 치환 또는 비치환된 $-(CH_2)_t$ -(3-11원 헤테로시클로알킬), 추가로 치환 또는 비치환된 $-(CH_2)_t$ -CN, 추가로 치환 또는 비치환된 $-(CH_2)_t$ -OR^m, 추가로 치환 또는 비치환된 $-(CH_2)_t$ -NR^pR^q, 추가로 치환 또는 비치환된 $-(CH_2)_t$ -S(=O)₂-(C1-C6 알킬), 추가로 치환 또는 비치환된 $-(CH_2)_t$ -C(=O)NR^pR^q, 추가로 치환 또는 비치환된 $-(CH_2)_t$ -C(=O)-(3-11원 헤테로시클로알킬), 추가로 치환 또는 비치환된 C1-C6 알콕시, 추가로 치환 또는 비치환된 C1-C6 알킬아민기, 추가로 치환 또는 비치환된 C1-C6 알킬티오, 추가로 치환 또는 비치환된 C3-C8 시클로알킬, 추가로 치환 또는 비치환된 5-10원 아릴, N, O 및 S로부터 선택되는 1 ~ 3개의 헤테로 원자를 포함하는 추가로 치환 또는 비치환된 3-10원 헤테로시클로알킬, 추가로 치환 또는 비치환된 5-10원 헤테로아릴, $-C(=O)R^m$, $-C(=O)OR^m$, $-C(=O)NR^pR^q$, $-S(=O)_2R^m$ 및 $-S(=O)_2NR^pR^q$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는 그룹에 의해 치환되는 것을 의미하며;
- [0026] 각 t는 독립적으로 0, 1, 2, 3 또는 4로부터 선택되고;
- [0027] $R^a, R^b, R^c, R^e, R^f, R^m, R^n, R^o$ 는 각각의 경우에 독립적으로 H, 치환 또는 비치환된 C1-C6 알킬, 치환 또는 비치환된 C2-C6 알케닐, 치환 또는 비치환된 C2-C6 알키닐, 치환 또는 비치환된 C3-C11 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 3-11원 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 5-10원 아릴 및 치환 또는 비치환된 5-10원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되며;
- [0028] R^d 는 H, 치환 또는 비치환된 C1-C6 알킬, 치환 또는 비치환된 C3-C8 시클로알킬, 할로젠, 히드록실, 시아노, 아미노, 치환 또는 비치환된 C1-C6 알콕시, 치환 또는 비치환된 C1-C6 알킬아민기 및 치환 또는 비치환된 C1-C6 알킬티오로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0029] R^p, R^q 는 각각의 경우에 독립적으로 H, 치환 또는 비치환된 C1-C6 알킬, 치환 또는 비치환된 C2-C6 알케닐, 치환

또는 비치환된 C2-C6 알킬닐, 치환 또는 비치환된 C3-C11 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 3-11원 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 5-10원 아릴 및 치환 또는 비치환된 5-10원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는,

[0030] R^p 및 R^q 중 어느 하나는 이들에 연결된 원자와 함께 치환 또는 비치환된 5-10원 아릴, 치환 또는 비치환된 C3-C11 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 3-11원 헤테로시클로알킬 또는 치환 또는 비치환된 5-10원 헤테로아릴을 형성할 수 있으며;

[0031] T, U, R^g , R^h , R^i , R^j , R^k , R^l , R^{5a} , R^{1a} 에서의 “추가로 치환” 또는 R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , R^f , R^m , R^n , R^o , R^p , R^q 에서의 “치환”은 그룹 상의 하나 이상의 수소 원자가 C1-C6 알킬, 할로겐화 C1-C6 알킬, C3-C8 시클로알킬, 할로겐화 C3-C8 시클로알킬, 히드록실, C1-C6 알콕시, 할로겐화 C1-C6 알콕시, C1-C6 알킬티오, 할로겐화 C1-C6 알킬티오, C1-C6 알킬실릴(alkylsilyl), 할로겐화 C1-C6 알킬실릴, -O-(C3-C8 시클로알킬), -O-(3-11원 헤테로시클로알킬), -O-(할로겐화 C3-C8 시클로알킬), -S(=O)₂-(C1-C6 알킬), -S(=O)₂-(C3-C8 시클로알킬), -S(=O)₂-(3-11원 헤테로시클로알킬), -C(=O)-(3-11원 헤테로시클로알킬), -C(=O)-(C1-C6 알킬), -C(=O)-(C3-C8 시클로알킬), -C(=O)O-(3-11원 헤테로시클로알킬), -C(=O)O-(C1-C6 알킬), -C(=O)O-(C3-C8 시클로알킬), -C(=O)NR^aR^b, 할로젠, 3-11원 헤테로시클로알킬, 아미노, 및 할로젠, C1-C6 알킬, C3-C8 시클로알킬, C1-C6 알콕시, 히드록실, 시아노, 니트로(nitro) 및 아미노로부터 선택되는 1 ~ 3개의 그룹에 의해 치환된 페닐(phenyl) 또는 비치환된 페닐, 시아노, C2-C6 알케닐, C2-C6 알킬닐로 이루어진 군으로부터 선택되는 그룹에 의해 치환되는 것을 의미한다.

[0032] 다른 바람직한 예에서, 상기 화합물은 식 (VI) 또는 식 (VII)로 표시되는 화합물로부터 선택되고,



[0033] 여기서, T, U, Q, V1, V2, V3, V4, W1, W2, W3, W4의 정의는 상술한 바와 같으며;

[0034]

[0035] R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} 는 각각의 경우에 독립적으로 H, 치환 또는 비치환된 C1-C6 알킬, 치환 또는 비치환된 C2-C6 알케닐, 치환 또는 비치환된 C2-C6 알킬닐, 할로젠, 치환 또는 비치환된 -(CH₂)_t-(C3-C11 시클로알킬), 치환 또는 비치환된 -(CH₂)_t-(3-11원 헤테로시클로알킬), 치환 또는 비치환된 -(CH₂)_t-CN, 치환 또는 비치환된 -(CH₂)_t-OR^{2d}, 치환 또는 비치환된 -(CH₂)_t-NR^{2d}R^{2e}, 치환 또는 비치환된 -(CH₂)_t-S(=O)₂-(C1-C6 알킬), 치환 또는 비치환된 -(CH₂)_t-C(=O)N-NR^{2d}R^{2e}, 치환 또는 비치환된 -(CH₂)_t-C(=O)-(3-11원 헤테로시클로알킬), 치환 또는 비치환된 -(CH₂)_t-(3-11원 헤테로시클로알킬)로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0036] R^{2d} , R^{2e} 는 각각의 경우에 독립적으로 H, 치환 또는 비치환된 C1-C6 알킬, 치환 또는 비치환된 C2-C6 알케닐, 치환 또는 비치환된 C2-C6 알킬닐, 치환 또는 비치환된 C3-C11 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 3-11원 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 5-10원 아릴 및 치환 또는 비치환된 5-10원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는

[0037] R^{2d} 및 R^{2e} 중 어느 하나는 이들에 연결된 원자와 함께 치환 또는 비치환된 5-10원 아릴, 치환 또는 비치환된 C3-C11 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 3-11원 헤테로시클로알킬 또는 치환 또는 비치환된 5-10원 헤테로아릴을 형성할 수 있으며;

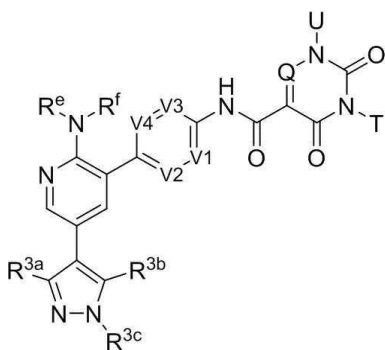
[0038] R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{2e} 에서의 “치환”은 그룹 상의 하나 이상의 수소 원자가 C1-C6 알킬, 할로겐화 C1-C6 알킬, C3-C8 시클로알킬, 할로겐화 C3-C8 시클로알킬, 히드록실, C1-C6 알콕시, 할로겐화 C1-C6 알콕시, C1-C6 알킬티

오, 할로젠화 C1-C6 알킬티오, C1-C6 알킬실릴, 할로젠화 C1-C6 알킬실릴, -O-(C3-C8 시클로알킬), -O-(3-11원 헤테로시클로알킬), -O-(할로젠화 C3-C8 시클로알킬), -S(=O)₂-(C1-C6 알킬), -S(=O)₂-(C3-C8 시클로알킬), -S(=O)₂-(3-11원 헤테로시클로알킬), -C(=O)-(3-11원 헤테로시클로알킬), -C(=O)-(C1-C6 알킬), -C(=O)-(C3-C8 시클로알킬), -C(=O)O-(3-11원 헤테로시클로알킬), -C(=O)O-(C1-C6 알킬), -C(=O)O-(C3-C8 시클로알킬), -C(=O)NR^aR^b, 할로젠, C1-C6 알킬 치환 또는 비치환된 3-11원 헤테로시클로알킬, 아미노, 및 할로젠, C1-C6 알킬, C3-C8 시클로알킬, C1-C6 알콕시, 히드록실, 시아노, 니트로 및 아미노로부터 선택되는 1 ~ 3개의 그룹에 의해 치환된 페닐, C2-C6 알케닐, C2-C6 알키닐, 비치환된 페닐, 시아노로 이루어진 군으로부터 선택되는 그룹에 의해 치환되는 것을 의미하고;

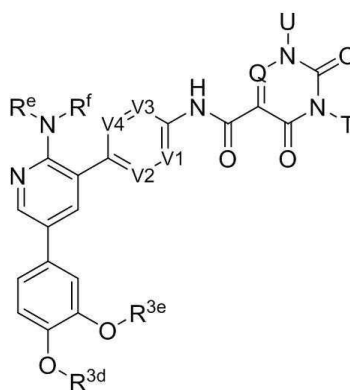
[0039] 각 d, t는 독립적으로 0, 1, 2, 3 또는 4로부터 선택되며;

[0040] R^a, R^b는 상기에 정의된 바와 같다.

[0041] 다른 바람직한 예에서, 상기 화합물은 식 (IX) 또는 식 (X)로 표시되는 화합물로부터 선택되고,



(IX)



(X)

[0042]

[0043] 여기서, T, U, Q, V1, V2, V3, V4, R^e, R^f의 정의는 상술한 바와 같으며;

[0044] R^{3a}, R^{3b}, R^{3c}, R^{3d}, R^{3e}는 각각의 경우에 독립적으로 H, 치환 또는 비치환된 C1-C6 알킬, 치환 또는 비치환된 C2-C6 알케닐, 치환 또는 비치환된 C2-C6 알키닐, 할로젠, 치환 또는 비치환된 -(CH₂)_t-(C3-C11 시클로알킬), 치환 또는 비치환된 -(CH₂)_t-(3-11원 헤테로시클로알킬), 치환 또는 비치환된 -(CH₂)_t-CN, 치환 또는 비치환된 -(CH₂)_t-OR^{3f}, 치환 또는 비치환된 -(CH₂)_t-NR^{3f}R^{3g}, 치환 또는 비치환된 -(CH₂)_t-S(=O)₂-(C1-C6 알킬), 치환 또는 비치환된 -(CH₂)_t-C(=O)N-NR^{3f}R^{3g}, 치환 또는 비치환된 -(CH₂)_t-C(=O)-(3-11원 헤테로시클로알킬)로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0045] R^{3f}, R^{3g}는 각각의 경우에 독립적으로 H, 치환 또는 비치환된 C1-C6 알킬, 치환 또는 비치환된 C2-C6 알케닐, 치환 또는 비치환된 C2-C6 알키닐, 치환 또는 비치환된 C3-C11 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 3-11원 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 5-10원 아릴 및 치환 또는 비치환된 5-10원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는

[0046] R^{3f} 및 R^{3g} 중 어느 하나는 이에 연결된 원자와 함께 치환 또는 비치환된 5-10원 아릴, 치환 또는 비치환된 C3-C11 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 3-11원 헤테로시클로알킬 또는 치환 또는 비치환된 5-10원 헤테로아릴을 형성할 수 있으며;

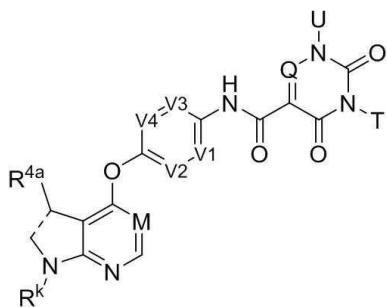
[0047] R^{3a}, R^{3b}, R^{3c}, R^{3d}, R^{3e}, R^{3f}, R^{3g}에서의 “치환”은 그룹 상의 하나 이상의 수소 원자가 C1-C6 알킬, 할로젠화 C1-C6 알킬, C3-C8 시클로알킬, 할로젠화 C3-C8 시클로알킬, 히드록실, C1-C6 알콕시, 할로젠화 C1-C6 알콕시, C1-C6 알킬티오, 할로젠화 C1-C6 알킬티오, C1-C6 알킬실릴, 할로젠화 C1-C6 알킬실릴, -O-(C3-C8 시클로알킬), -O-(3-11원 헤테로시클로알킬), -O-(할로젠화 C3-C8 시클로알킬), -S(=O)₂-(C1-C6 알킬), -S(=O)₂-(C3-C8 시클로알킬), -S(=O)₂-(3-11원 헤테로시클로알킬), -C(=O)-(3-11원 헤테로시클로알킬), -C(=O)-(C1-C6 알킬),

-C(=O)-(C3-C8 시클로알킬), -C(=O)O-(3-11원 헤테로시클로알킬), -C(=O)O-(C1-C6 알킬), -C(=O)O-(C3-C8 시클로알킬), -C(=O)NR^aR^b, 할로젠, 3-11원 헤테로시클로알킬, 아미노, 및 할로젠, C1-C6 알킬, C3-C8 시클로알킬, C1-C6 알콕시, 히드록실, 시아노, 니트로 및 아미노로부터 선택되는 1 ~ 3개의 그룹에 의해 치환된 페닐, C2-C6 알케닐, C2-C6 알키닐, 비치환된 페닐, 시아노로 이루어진 군으로부터 선택되는 그룹에 의해 치환되는 것을 의미하고;

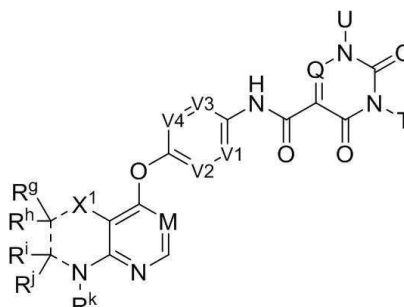
[0048] t는 독립적으로 0, 1, 2, 3 또는 4로부터 선택되며;

[0049] R^a, R^b는 상기에 정의된 바와 같다.

[0050] 다른 바람직한 예에서, 상기 화합물은 식 (XI) 또는 식 (XII)로 표시되는 화합물로부터 선택되고,



(XI)



(XII)

[0051]

[0052] 여기서, T, U, Q, V1, V2, V3, V4, M, R^g, R^h, Rⁱ, R^j, R^k, 점선의 정의는 상술한 바와 같으며;

[0053] X¹은 N 또는 O이고;

[0054] R^{4a}는 H, 할로젠, 치환 또는 비치환된 C1-C6 알킬, 치환 또는 비치환된 C2-C6 알케닐, 치환 또는 비치환된 C2-C6 알키닐, 치환 또는 비치환된 C3-C11 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 3-11원 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 5-10원 아릴 및 치환 또는 비치환된 5-10원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되며; 상기 “치환”은 그룹 상의 하나 이상의 수소 원자가 추가로 치환 또는 비치환된 C1-C6 알킬, 추가로 치환 또는 비치환된 C1-C6 알콕시, 추가로 치환 또는 비치환된 C1-C6 알킬아민기, 추가로 치환 또는 비치환된 C1-C6 알킬티오, 추가로 치환 또는 비치환된 C2-C6 알케닐, 추가로 치환 또는 비치환된 C2-C6 알키닐, 추가로 치환 또는 비치환된 C3-C8 시클로알킬, 추가로 치환 또는 비치환된 5-10원 아릴, 추가로 치환 또는 비치환된 3-11원 헤테로시클로알킬, 추가로 치환 또는 비치환된 5-10원 헤테로아릴, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^a, -C(=O)NR^aR^b, -S(=O)₂R^a 및 -S(=O)₂NR^aR^b로 이루어진 군으로부터 선택되는 그룹에 의해 치환되는 것을 의미하고; 상기 “추가로 치환”은 C1-C6 알킬, 할로젠화 C1-C6 알킬, C3-C8 시클로알킬, 할로젠화 C3-C8 시클로알킬, 히드록실, C1-C6 알콕시, 할로젠화 C1-C6 알콕시, C1-C6 알킬티오, 할로젠화 C1-C6 알킬티오, C1-C6 알킬실릴, 할로젠화 C1-C6 알킬실릴, -O-(C3-C8 시클로알킬), -O-(3-11원 헤테로시클로알킬), -O-(할로젠화 C3-C8 시클로알킬), -S(=O)₂-(C1-C6 알킬), -S(=O)₂-(C3-C8 시클로알킬), -S(=O)₂-(3-11원 헤테로시클로알킬), -C(=O)-(3-11원 헤테로시클로알킬), -C(=O)-(C1-C6 알킬), -C(=O)-(C3-C8 시클로알킬), -C(=O)O-(3-11원 헤테로시클로알킬), -C(=O)O-(C1-C6 알킬), -C(=O)O-(C3-C8 시클로알킬), -C(=O)NR^aR^b, 할로젠, 3-11원 헤테로시클로알킬, 아미노, 및 할로젠, C1-C6 알킬, C3-C8 시클로알킬, C1-C6 알콕시, 히드록실, 시아노, 니트로 및 아미노로부터 선택되는 1 ~ 3개의 그룹에 의해 치환된 페닐 또는 비치환된 페닐, 시아노, C2-C6 알케닐, C2-C6 알키닐로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기에 의해 치환되는 것을 의미하며;

[0055] R^a, R^b는 상기에 정의된 바와 같다.

[0056] 다른 바람직한 예에서, Q는 C-H이다.

[0057] 다른 바람직한 예에서, T는 치환 또는 비치환된 C3-C11 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 5-10원 아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고; 상기 “치환”은 그룹 상의 하나 이상의 수소 원자가 추가로 치환 또는 비치환된 C1-C6 알킬, 추가로 치환 또는 비치환된 C3-C8 시클로알킬, 할로젠, 히드록실, 머캅토, 시아노, 아미노, 추가로 치

환 또는 비치환된 C1-C6 알콕시, 추가로 치환 또는 비치환된 C1-C6 알킬아민기 및 추가로 치환 또는 비치환된 C1-C6 알킬티오로 이루어진 군으로부터 선택되는 치환기에 의해 치환되는 것을 의미하며; 상기 “추가로 치환”은 그룹 상의 하나 이상의 수소 원자가 C1-C6 알킬, 할로젠화 C1-C6 알킬, C3-C8 시클로알킬, 할로젠화 C3-C8 시클로알킬, 히드록실, C1-C6 알콕시, 할로젠화 C1-C6 알콕시, C1-C6 알킬티오, 할로젠화 C1-C6 알킬티오, C1-C6 알킬실릴, 할로젠화 C1-C6 알킬실릴, -O-(C3-C8 시클로알킬), -O-(3-11원 헤테로시클로알킬), -O-(할로젠화 C3-C8 시클로알킬), -S(=O)₂-(C1-C6 알킬), -S(=O)₂-(C3-C8 시클로알킬), -S(=O)₂-(3-11원 헤테로시클로알킬), -C(=O)-(3-11원 헤테로시클로알킬), -C(=O)-(C1-C6 알킬), -C(=O)-(C3-C8 시클로알킬), -C(=O)O-(3-11원 헤테로시클로알킬), -C(=O)O-(C1-C6 알킬), -C(=O)O-(C3-C8 시클로알킬), -C(=O)NR^aR^b, 할로젠, 3-11원 헤테로시클로알킬, 아미노, 및 할로젠, C1-C6 알킬, C3-C8 시클로알킬, C1-C6 알콕시, 히드록실, 시아노, 니트로 및 아미노로부터 선택되는 1 ~ 3개의 그룹에 의해 치환된 페닐 또는 비치환된 페닐, 시아노, C2-C6 알케닐, C2-C6 알키닐로 이루어진 군으로부터 선택되는 치환기에 의해 치환되는 것을 의미하고;

- [0058] R^a, R^b는 상기에 정의된 바와 같다.
- [0059] 다른 바람직한 예에서, U는 치환 또는 비치환된 C1-C6 알킬, 치환 또는 비치환된 C2-C6 알케닐, 치환 또는 비치환된 C2-C6 알키닐, 치환 또는 비치환된 C3-C11 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 5-10원 아릴로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0060] 다른 바람직한 예에서, 상기 화합물은 표 1에 나타난 화합물로부터 선택된다.
- [0061] 본 발명의 제2 양태에서, 약학적으로 허용 가능한 벡터 및 하나 이상의 치료 유효량의 본 발명의 제1 양태에 따른 화합물 또는 이의 입체이성질체, 기하이성질체, 호변이성질체, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 프로드러그, 이의 수화물 또는 용매화물을 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.
- [0062] 다른 바람직한 예에서, 상기 약학적 조성물의 제형은 경구 제형, 동결 건조 제제 및 주사제로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0063] 본 발명의 제3 양태에서, 본 발명의 제1 양태에 따른 화합물 또는 이의 입체이성질체, 기하이성질체, 호변이성질체, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 프로드러그, 이의 수화물 또는 용매화물의 용도를 제공하고, 상기 용도는,
- [0064] 1) 종양 관련 질환의 예방 및/또는 치료; 및
- [0065] 2) 단백질 티로신 키나아제 활성 관련 질환의 예방 및/또는 치료로 이루어진 군으로부터 선택되는 용도를 위한 약물의 제조에 사용된다.
- [0066] 다른 바람직한 예에서, 상기 종양 관련 질환은 만성 골수성 백혈병, 만성 골수 증식성 질환, 폐암, 피부암, 전립선암, 식도암, 난소암, 췌장암, 위통, 위암, 간암, 갑상선암, 신장암, 교모세포종, 악성 신경교종, 유방암, 급성 골수성 백혈병, 대장암, 결장암, 직장암, 자궁내막암, 자궁암, 자궁경부암, 악성 신경교종, 포도막 흑색종, 골육종, 연부조직 육종, 신경교종, 흑색종, 두경부암, 방광암, 담관암, 비인두암, 활액육종, 횡문근육종, 섬유육종, 평활근육종, 골수종 및 림프종으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0067] 다른 바람직한 예에서, 상기 흑색종은 악성 흑색종이다.
- [0068] 다른 바람직한 예에서, 상기 폐암은 비소세포 폐암(NSCLC)이다.
- [0069] 다른 바람직한 예에서, 상기 단백질 티로신 키나아제 활성 관련 질환은 건선, 간경변증, 당뇨병, 혈관신생, 재협착증, 안과 질환, 염증 질환, 면역 질환, 심혈관 질환으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0070] 다른 바람직한 예에서, 상기 염증 질환은 류마티스 관절염, 전신 홍반 루푸스, 신장염, 다발성 경화증, 심근염으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0071] 다른 바람직한 예에서, 상기 심혈관 질환은 죽상경화증, 신장병, 고혈압, 심근비대, 심근경색으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0072] 본 발명의 제4 양태에서, 억제 유효량의 하나 이상의 본 발명의 제1 양태에 따른 화합물 또는 이의 입체이성질체, 기하이성질체, 호변이성질체, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 프로드러그, 이의 수화물 또는 용매화물을 포함하는 티로신 키나아제 억제제를 제공한다.

- [0073] 다른 바람직한 예에서, 상기 억제제는 Ax1 억제제이다.
- [0074] 다른 바람직한 예에서, 상기 억제제는 c-Met 억제제이다.
- [0075] 본 발명의 제5 양태에서,
- [0076] 1) 티로신 키나아제 활성의 억제;
- [0077] 2) Ax1 효소 활성의 억제;
- [0078] 3) c-Met 효소 활성의 억제; 및
- [0079] 4) Ax1 효소 활성 및 c-Met 효소 활성의 억제로 이루어진 군으로부터 선택되는 용도에 사용되는 방법을 제공하고;
- [0080] 상기 방법은 필요한 환자에게 억제 유효량의 상기 화합물 또는 이의 입체이성질체, 기하이성질체, 호변이성질체, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 프로드러그, 이의 수화물 또는 용매화물을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0081] 다른 바람직한 예에서, 상기 방법은 비진단적 및/또는 비치료적인 것이다.
- [0082] 본 발명의 제6 양태에서,
- [0083] 1) 종양 관련 질환의 예방 및/또는 치료;
- [0084] 2) 단백질 티로신 키나아제 활성 관련 질환의 예방 및/또는 치료;
- [0085] 3) Ax1 관련 질환의 예방 및/또는 치료;
- [0086] 4) c-Met 관련 질환의 예방 및/또는 치료;
- [0087] 5) Gas6/Ax1 신호 전달 경로의 비정상적 발현 관련 질환의 예방 및/또는 치료; 및
- [0088] 6) HGF/c-Met 신호 전달 경로의 비정상적 발현 관련 질환의 예방 및/또는 치료로 이루어진 군으로부터 선택되는 용도에 사용되는 방법을 제공하고;
- [0089] 상기 방법은 필요한 환자에게 예방 및/또는 치료 유효량의 상기 화합물 또는 이의 입체이성질체, 기하이성질체, 호변이성질체, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 프로드러그, 이의 수화물 또는 용매화물을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0090] 다른 바람직한 예에서, 상기 Gas6/Ax1 신호 전달 경로의 비정상적 발현 관련 질환은 결장암, 직장암, 피부암, 위암, 폐암, 자궁내막암, 악성 흑색종, 갑상선암, 신경교종, 식도암, 전립선암, 난소암, 유방통과 같은 종양의 발생 및 불량한 예후와 관련된 질환, 및 고도의 발현에 의해 매개될 수 있는 EGFR의 후천적 내약품성으로부터 선택된다.
- [0091] 다른 바람직한 예에서, 상기 HGF/c-Met 신호 전달 경로의 비정상적 발현 관련 질환은 유방암, 전립선암, 갑상선암, 폐암으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0092] 본 발명의 범위 내에서, 본 발명의 상기 각 기술특징과 하기(예를 들어, 실시예)에서 구체적으로 설명되는 각 기술특징 사이는 서로 조합되어, 새로운 또는 바람직한 기술적 해결수단을 구성할 수 있다. 편폭에 한하여, 여기에서는 더 이상 일일이 설명하지 않는다.

발명의 효과

- [0093] 장기적이고 심층적인 연구 끝에, 본 발명자들은 구조가 새롭고 키나아제 억제 작용이 현저한 일반식 (I)로 표시되는 화합물을 예기치 않게 개발하였다. 본 발명의 화합물로 제조된 키나아제 억제제는 nM 수준에서 Ax1 및/또는 c-Met 효소 활성에 대한 현저한 억제 작용을 구현할 수 있고, 상기 억제제는 세포 수준에서 Ax1 및/또는 c-Met 의존적 암 세포 증식에 대해서도 현저한 억제 작용을 갖고 있으며, 이는 새로운 항종양 약물의 개발에 중요한 의미를 갖는다. 이의 기초상에서 본 발명자는 본 발명을 완성하였다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0094] 용어

- [0095] 본 발명에서 사용되는 용어는 특별한 언급이 없는 한 당업자에게 공지된 통상적인 의미를 갖는다.
- [0096] 본 발명에서, 용어 “할로젠”은 F, Cl, Br 또는 I를 의미한다.
- [0097] 본 발명에서, “C1-C6 알킬”은 1 ~ 6개의 탄소 원자를 포함하는 직쇄형 또는 분지쇄형의 알킬을 의미하고, 예를 들어 메틸(methyl), 에틸(ethyl), 프로필(propyl), 이소프로필(isopropyl), 부틸(butyl), 이소부틸(isobutyl), tert-부틸(tert-butyl), 네오펜틸(neopentyl), tert-아밀(tert-amyl) 또는 유사한 그룹이다.
- [0098] 본 발명에서, 용어 “C2-C6 알케닐”은 2개 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 하나의 이중 결합을 포함하는 직쇄형 또는 분지쇄형 알케닐을 의미하고, 비제한적으로 비닐(vinyl), 프로페닐(propenyl), 부테닐(butenyl), 이소부테닐(isobutenyl), 펜테닐(pentenyl) 및 헥세닐(hexenyl) 등을 포함한다.
- [0099] 본 발명에서, 용어 “C2-C6 알키닐”은 2개 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 하나의 삼중 결합을 포함하는 직쇄형 또는 분지쇄형 알키닐을 의미하고, 비제한적으로 에티닐(ethynyl), 프로피닐(propynyl), 부티닐(butynyl), 이소부티닐(isobutynyl), 펜티닐(pentynyl) 및 헥시닐(hexynyl) 등을 포함한다.
- [0100] 본 발명에서, 용어 “C3-C11 시클로알킬”은 고리에서 3개 내지 11개의 탄소 원자를 갖는 고리형 알킬을 의미하고, 비제한적으로 시클로프로필(cyclopropyl), 시클로부틸(cyclobutyl), 시클로펜틸(cyclopentyl), 시클로헥실(cyclohexyl), 시클로헵틸(cycloheptyl), 시클로옥틸(cyclooctyl) 등을 포함한다. 용어 “C3-C8 시클로알킬” 및 “C3-C6 시클로알킬”은 유사한 의미를 갖는다. 전술한 “C3-C11 시클로알킬”, “C3-C8 시클로알킬”, “C3-C6 시클로알킬”은 모두 1가 그룹이고, 용어 “C3-C11 시클로알킬렌(cycloalkylene)”, “C3-C8 시클로알킬렌”, “C3-C6 시클로알킬렌”은 유사한 의미를 갖지만 2가 그룹이다.
- [0101] 본 발명에서, 용어 “C1-C6 알콕시”는 1개 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 직쇄형 또는 분지쇄형 알콕시를 의미하고, 비제한적으로 메톡시(methoxy), 에톡시(ethoxy), 프로폭시(propoxy), 이소프로폭시(isopropoxy) 및 부톡시(butoxy) 등을 포함한다. 바람직하게는 C1-C4 알콕시이다.
- [0102] 본 발명에서, 용어 “C1-C6 알킬아민기”는 일치환 또는 이치환될 수 있는 -NH-C1-C6 알킬 또는 -N-(C1-C6 알킬)₂와 같은 구조를 갖고, 대표적인 구현예로는 메틸아민기(methylamine group), 에틸아민기(ethylamine group), 프로필아민기(propylamine), 이소프로필아민기(isopropylamine), 부틸아민기(butylamine), 이소부틸아민기(isobutylamine), sec-부틸아민기(sec-butylamine), tert-부틸아민기(tert-butylamine), 디메틸아민기(dimethylamine), 디에틸아민기(diethylamine), 디프로필아민기(dipropylamine), 디이소프로필아민기(diisopropylamine), 디부틸아민기(dibutylamine), 디이소부틸아민기(diisobutylamine), 디sec-부틸아민기(di-sec-butylamine), 디tert-부틸아민기(di-tert-butylamine) 또는 유사한 그룹을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.
- [0103] 본 발명에서, 용어 “C1-C6 알킬티오”는 -S-C1-C6 알킬과 같은 구조를 갖고, 대표적인 구현예로는 메틸티오(methylthio), 에틸티오(ethylthio), 프로필티오(propylthio), 이소프로필티오(isopropylthio), 부틸티오(butylthio), 이소부틸티오(isobutylthio), sec-부틸티오(sec-butylthio), tert-부틸티오(tert-butylthio) 또는 유사한 그룹을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.
- [0104] 본 발명에서, 용어 “C1-C6 알킬실릴”은 일치환, 이치환 또는 삼치환될 수 있는 1 ~ 6개의 탄소 원자를 갖는 직쇄형 또는 분지쇄형 알킬로 치환된 실릴을 의미하고; 대표적인 구현예로는 메틸실릴(methylsilyl), 에틸실릴(ethylsilyl), 프로필실릴(propylsilyl), 이소프로필실릴(isopropylsilyl), 부틸실릴(butylsilyl), 이소부틸실릴(isobutylsilyl), sec-부틸실릴(sec-butylsilyl), tert-부틸실릴(tert-butylsilyl), 디메틸실릴(dimethylsilyl), 디에틸실릴(diethylsilyl), 디프로필실릴(dipropylsilyl), 디이소프로필실릴(diisopropylsilyl), 디부틸실릴(dibutylsilyl), 디이소부틸실릴(diisobutylsilyl), 디sec-부틸실릴(di-sec-butylsilyl), 디tert-부틸실릴(di-tert-butylsilyl), 트리메틸실릴(trimethylsilyl), 트리에틸실릴(triethylsilyl), 트리프로필실릴(tripropylsilyl), 트리이소프로필실릴(triisopropylsilyl), 트리부틸실릴(tributylsilyl), 트리이소부틸실릴(triisobutylsilyl), 트리sec-부틸실릴(tri-sec-butylsilyl), 트리tert-부틸실릴(tri-tert-butylsilyl) 또는 유사한 그룹을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.
- [0105] 본 발명에서, 용어 “3-11원 헤테로시클로알킬”은 N, O, S, Se로부터 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 헤테로 원자를 포함하는 3-11원 헤테로 고리이고, 여기서 각 시클로알킬의 고리형 시스템은 단일 고리 또는 다중 고리일 수 있으며, 테트라히드로푸라닐(tetrahydrofuranyl), 테트라히드로피라닐(tetrahydropyranyl), 테트라히드로피롤릴(tetrahydropyrrolyl), 테트라히드로티에닐(tetrahydrothienyl), 피페리디닐(piperidinyl), 아제티디닐

(azetidiny), 아제파닐(azepanyl), 모르폴리닐(morpholiny) 또는 유사한 그룹을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 용어 “3-15원 헤테로시클로알킬”은 유사한 의미를 갖는다. 용어 “3-11원 헤테로시클로알킬”은 1가 그룹이고, 용어 “3-11원 헤테로시클로알킬렌(heterocycloalkylene)”은 유사한 의미를 갖지만 2가 그룹이다.

[0106] 본 발명에서, 용어 “5-10원 "넙誰* 고리” 또는 “5-10원 아릴”은 동일한 의미를 갖고, 바람직하게는 “C6-C10 아릴”이다. 용어 “C6-C10 아릴”은 고리에서 헤테로 원자를 포함하지 않는 6개 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 방향족 고리기이고, 예를 들어 페닐, 나프틸(naphthyl) 등이다.

[0107] 본 발명에서, 용어 “5-10원 방향족 헤테로 고리” 또는 “5-10원 헤테로아릴”은 동일한 의미를 갖고, 하나 이상의 헤테로 원자를 포함하는 헤테로 방향족 그룹을 의미하며, 헤테로아릴의 고리형 시스템은 단일 고리 또는 다중 고리일 수 있다. 예를 들어, “C3-C10 헤테로아릴”은 산소, 황, 질소 및 셀레늄으로부터 선택되는 1 ~ 4 개의 헤테로 원자 및 3 ~ 10개의 탄소 원자를 포함하는 방향족 헤테로 고리를 의미한다. 비제한적인 예로는 푸릴(furyl), 티에닐(thienyl), 피리딜(pyridyl), 피라졸릴(pyrazolyl), 피롤릴(pyrrolyl), N-알킬피롤릴(N-alkylpyrrolyl), 피리미디닐(pyrimidiny), 피라지닐(pyrazinyl), 이미다졸릴(imidazolyl), 테트라졸릴(tetrazolyl) 등을 포함한다. 상기 헤테로 아릴 고리는 아릴, 헤테로 고리 또는 시클로알킬 고리에 축합될 수 있고, 여기서 모체 구조에 연결된 고리는 헤테로 아릴 고리이다. 헤테로 아릴은 선택적으로 치환되거나 또는 비치환된 것일 수 있다.

[0108] 본 발명에서, 용어 “할로겐화”는 할로겐에 의해 치환된 것을 의미한다.

[0109] 본 발명에서, 용어 “치환”은 특정된 그룹에서의 하나 이상의 수소 원자가 특정된 치환기에 의해 치환된 것을 의미한다. 특정된 치환기는 앞에서 상응하게 설명한 치환기 또는 각 실시예에서 나타난 치환기이다. 특별한 설명이 없는 한, 하나의 치환된 그룹은 해당 그룹의 임의의 치환 가능한 사이트에서 특정 군으로부터 선택되는 하나의 치환기를 가질 수 있고, 상기 치환기는 각각의 위치에서 동일하거나 또는 상이할 수 있다. 당업자는 본 발명에서 예기된 치환기의 조합이 안정적이거나 또는 화학적으로 구현 가능한 조합임을 이해해야 한다. 상기 치환기는 예를 들어 할로겐, 히드록실, 카르복실(-COOH), C1-C6 알킬, C2-C6 알케닐, C2-C6 알키닐, C3-C8 시클로알킬, 3-12원 헤테로 고리, 아릴, 헤테로 아릴, C1-C8 알데히드(aldehyde), C2-C10 아실(acyl), C2-C10 에스테르기(ester group), 아미노, C1-C6 알콕시, C1-C10 설포닐(sulfonyl) 등이지만 이에 한정되지 않는다.

[0110] 본 발명에서, 용어 “다수”는 독립적으로 2개, 3개, 4개, 5개를 의미한다.

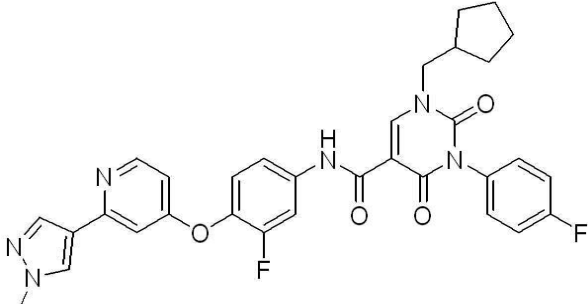
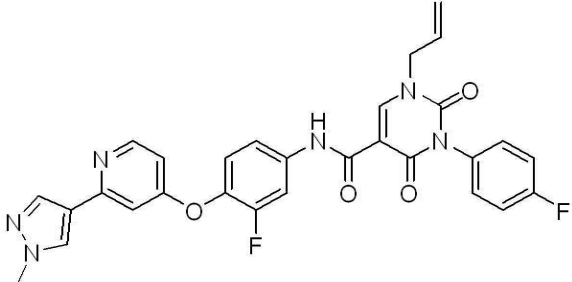
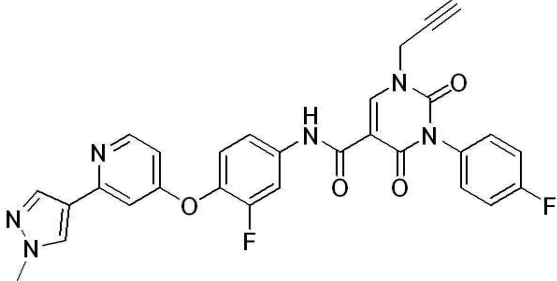
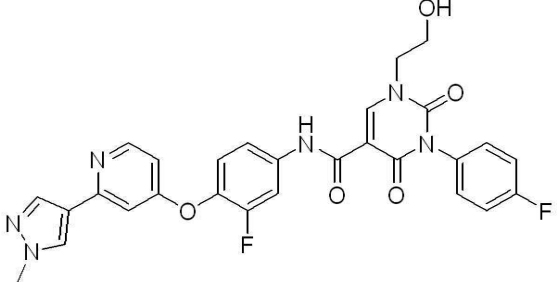
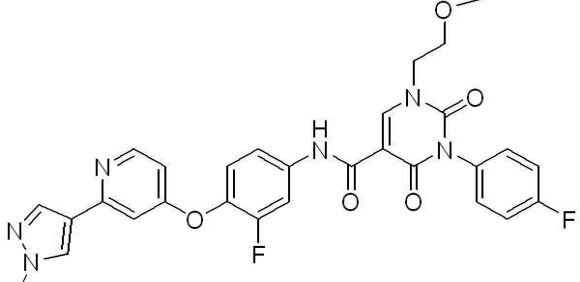
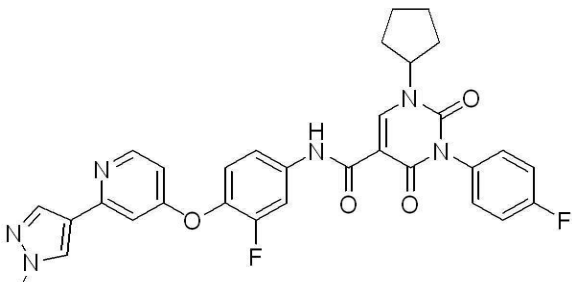
[0111] 본 발명에서, 상기 화합물의 키랄 탄소 원자는 선택적으로 R 배열 또는 S 배열, 또는 R 배열 및 S 배열의 혼합물일 수 있다.

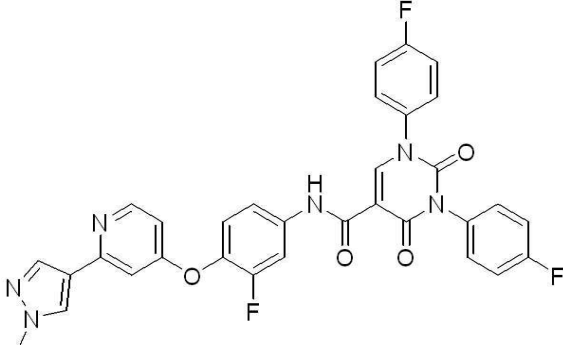
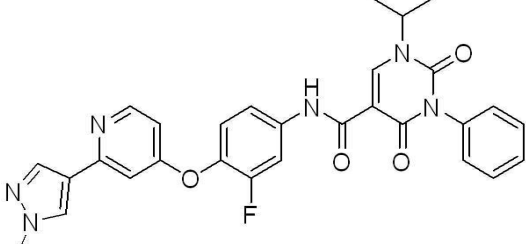
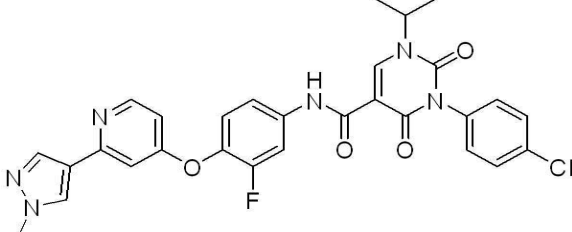
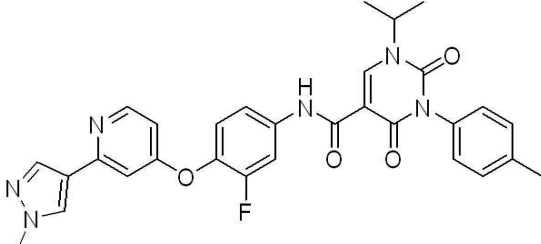
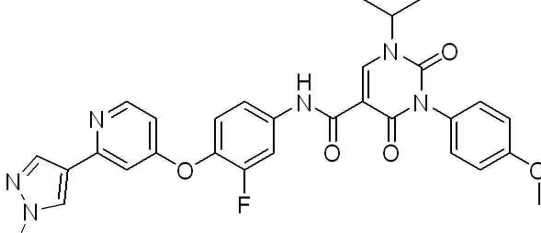
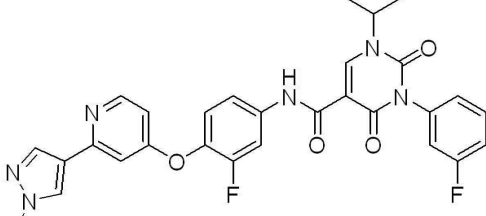
[0112] 특별한 설명이 없는 한, 본 발명에서 설명되는 구조식은 모든 이성질체 형태(예를 들어, 거울상이성질체, 부분입체이성질체 및 기하이성질체(또는 형태이성질체))를 포함하는 것으로 의도되며, 예를 들어 비대칭 중심의 R, S 배열, 이중 결합의 (Z), (E) 이성질체 및 (Z), (E)의 형태이성질체를 포함한다. 따라서, 본 발명의 화합물의 단일 입체화학적 이성질체 또는 이의 거울상이성질체, 부분입체이성질체 또는 기하이성질체(또는 형태이성질체)의 혼합물은 모두 본 발명의 범위에 속한다.

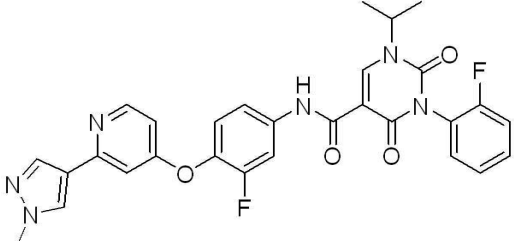
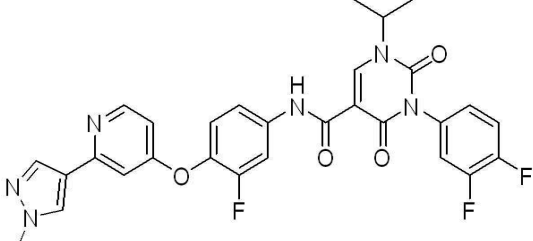
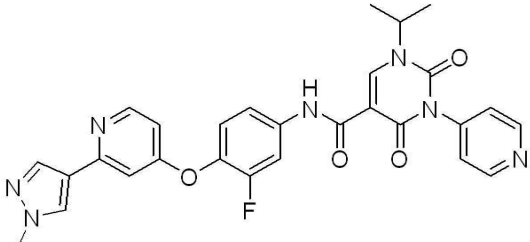
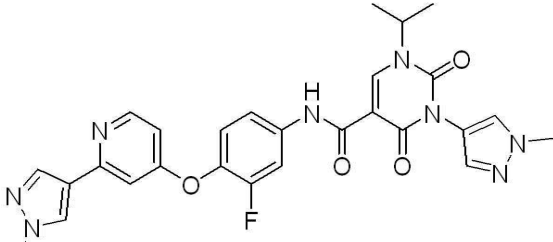
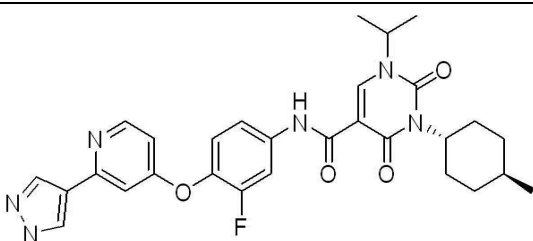
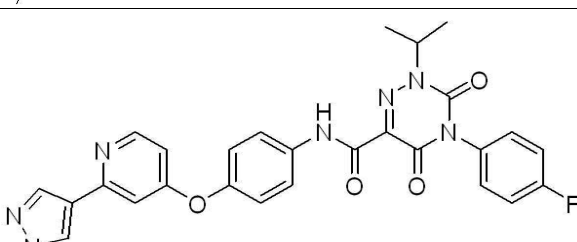
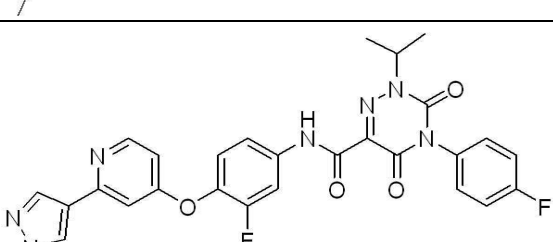
[0113] 용어 “호변이성질체”는 상이한 에너지를 갖는 구조적 이성질체가 낮은 에너지 장벽을 초과하여 상호 전환될 수 있음을 나타낸다. 예를 들어, 양성자 호변이성질체(즉, 양성자 이동)는 1H-인다졸과 2H-인다졸, 1H-벤조[d]이미다졸과 3H-벤조[d]이미다졸과 같은 양성자 이동에 의한 상호 전환을 포함하고, 원자가 호변이성질체는 일부 결합 전자의 재조합에 의한 상호 전환을 포함한다.

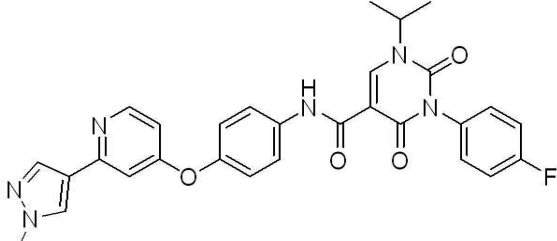
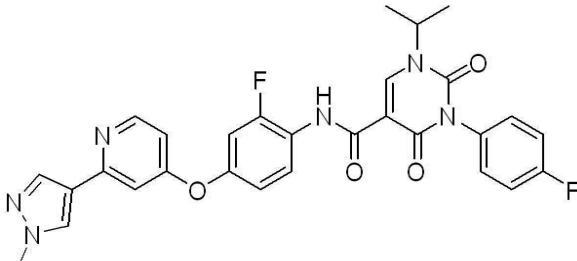
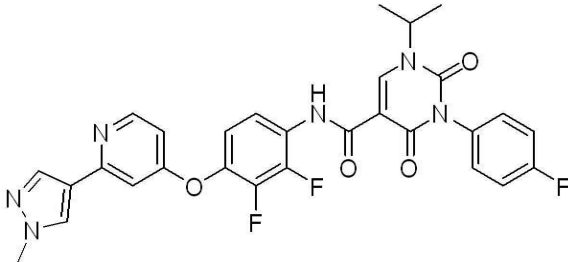
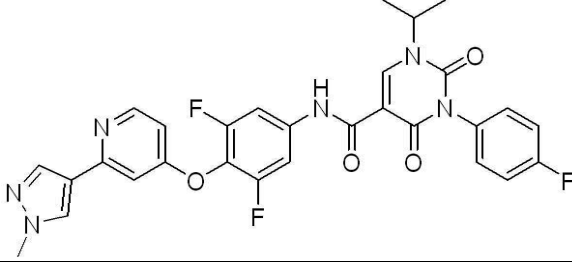
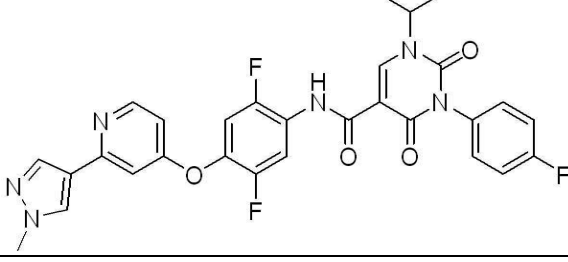
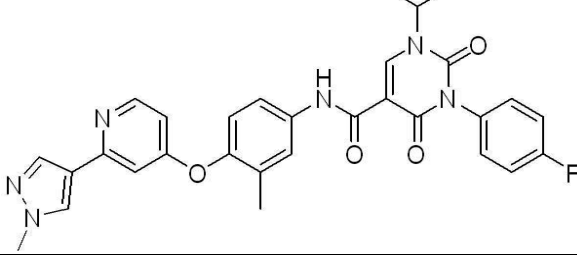
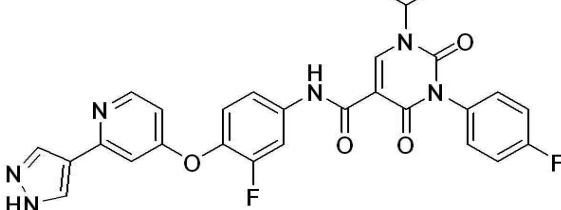
[0114] 화합물

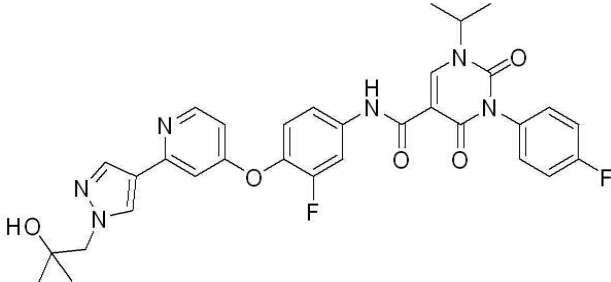
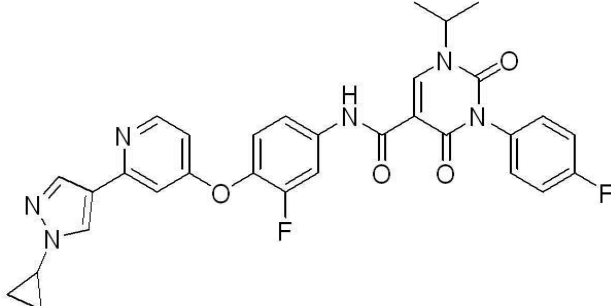
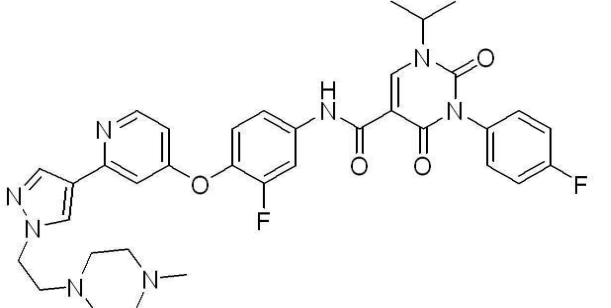
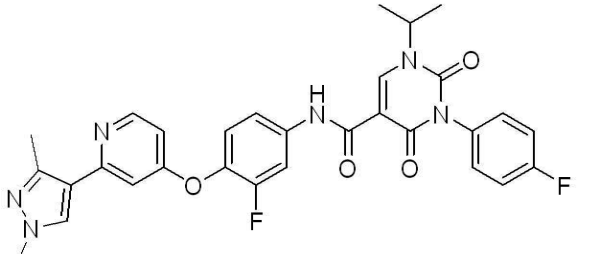
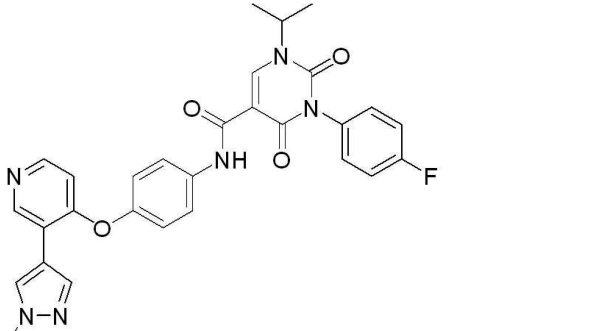
[0115] 본 발명은 식 (I)로 표시되는 화합물 또는 이의 입체이성질체, 기하이성질체, 호변이성질체, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 프로드러그, 이의 수화물 또는 용매화물을 제공한다.

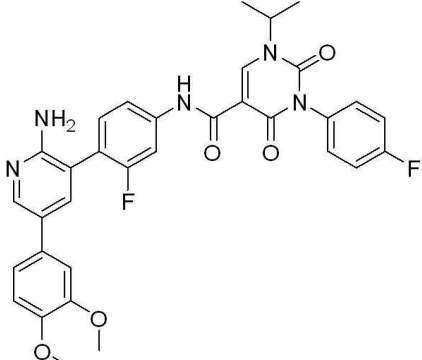
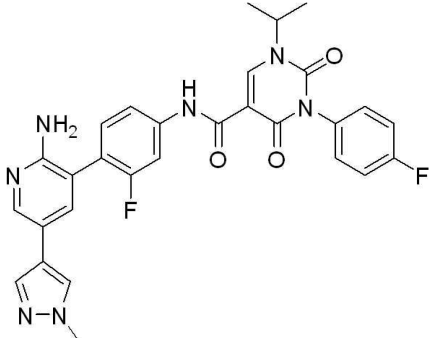
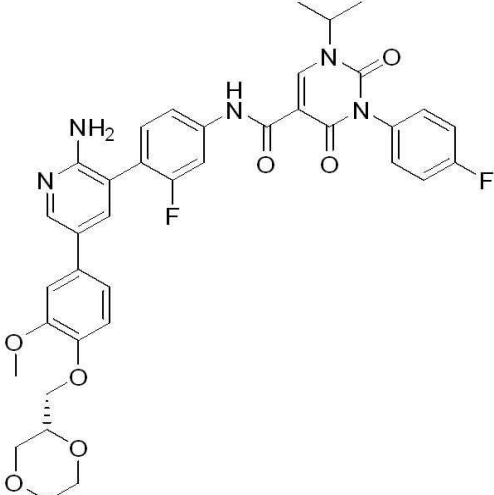
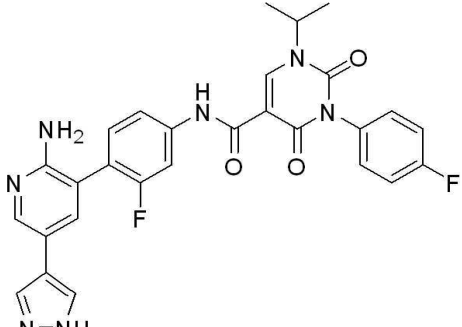
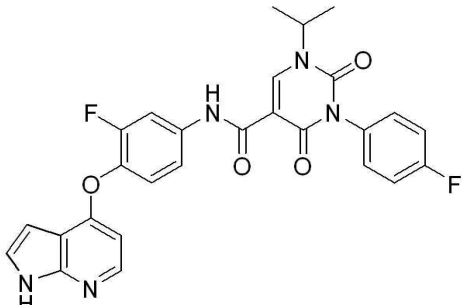
No.6	
No.7	
No.8	
No.9	
No.10	
No.11	

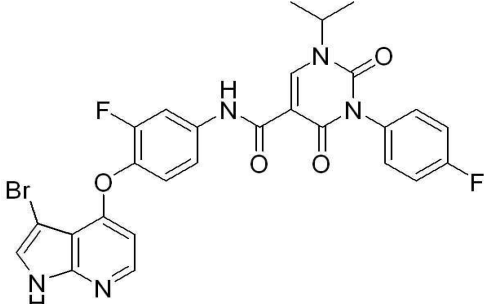
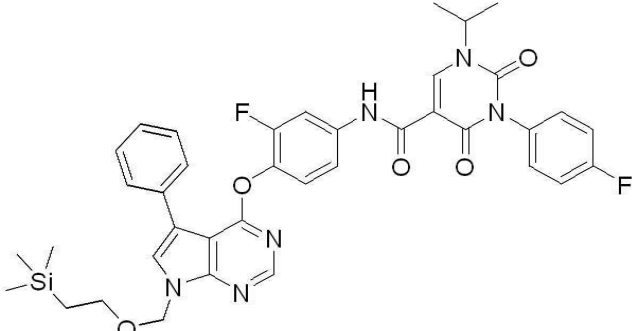
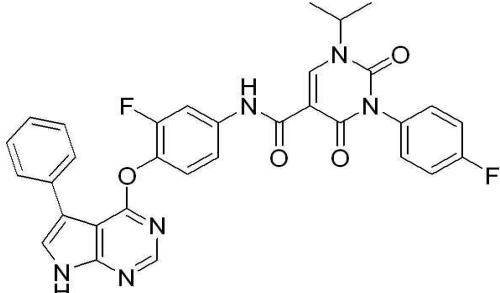
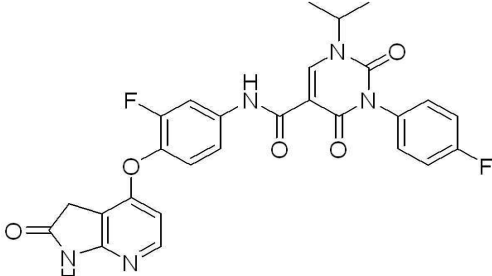
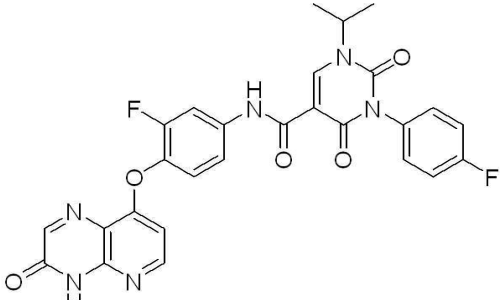
No. 12	
No. 13	
No. 14	
No. 15	
No. 16	
No. 17	

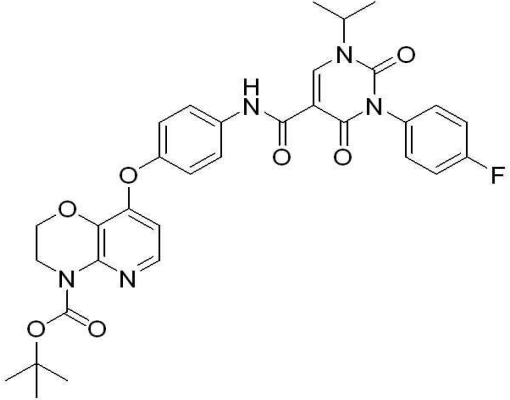
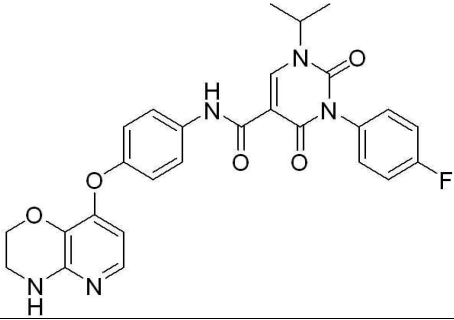
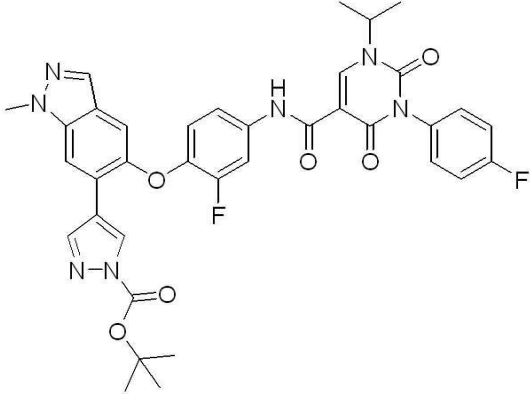
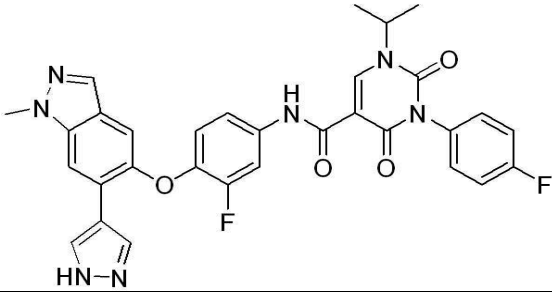
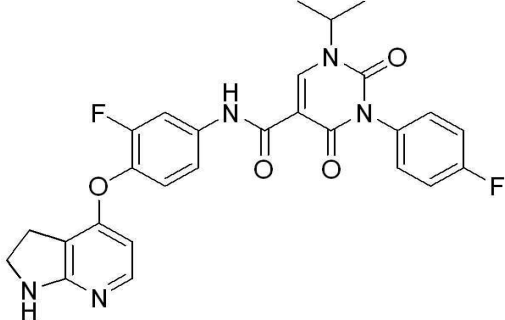
No. 18	
No. 19	
No. 20	
No. 21	
No. 22	
No. 23	
No. 24	

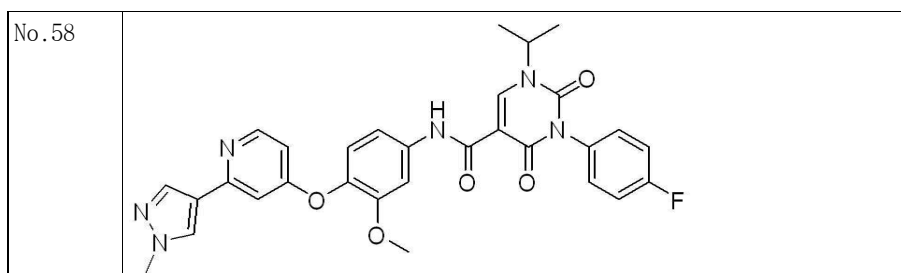
No. 25	
No. 26	
No. 27	
No. 28	
No. 29	
No. 30	
No. 31	

No. 32	
No. 33	
No. 34	
No. 35	
No. 36	

No.37	
No.38	
No.39	
No.40	
No.41	

No. 42	
No. 43	
No. 44	
No. 45	
No. 46	

No. 47	
No. 48	
No. 49	
No. 50	
No. 51	



[0120] 본문에 사용된 용어 “약학적으로 허용 가능한 염”은 약물로 사용하기에 적합한, 본 발명의 화합물과 산 또는 염기에 의해 형성된 염을 의미한다. 약학적으로 허용 가능한 염은 무기염 및 유기염을 포함한다. 염의 바람직한 부류는 본 발명의 화합물과 산에 의해 형성된 염이다. 염 형성에 적합한 산은 염산(hydrochloric acid), 브롬화 수소산(hydrobromic acid), 불화수소산(hydrofluoric acid), 황산(sulphuric acid), 질산(nitric acid), 인산(phosphoric acid) 등 무기산; 포름산(formic acid), 아세트산(acetic acid), 트리플루오로아세트산(trifluoroacetic acid), 프로피온산(propionic acid), 옥살산(oxalic acid), 말론산(malonic acid), 숙신산(succinic acid), 푸마르산(fumaric acid), 말레산(maleic acid), 젖산(lactic acid), 말산(malic acid), 타타르산(tartaric acid), 시트르산(citric acid), 피크르산(picric acid), 벤조산(benzoic acid), 메탄설폰산(methanesulfonic acid), 에탄설폰산(ethanesulfonic acid), p-톨루엔설폰산(p-toluenesulfonic acid), 벤젠설폰산(benzenesulfonic acid), 나프탈렌설폰산(naphthalenesulfonic acid) 등 유기산; 및 프롤린(proline), 페닐알라닌(phenylalanine), 아스파르트산(aspartic acid), 글루탐산(glutamic acid) 등 아미노산(amino acid)을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.

[0121] 염의 다른 바람직한 부류는 본 발명의 화합물과 염기에 의해 형성된 염이고, 예를 들어 알칼리 금속염(alkali metal salt)(예를 들어, 나트륨염(sodium salt) 또는 칼륨염(potassium salt)), 알칼리 토금속염(alkaline earth salt)(예를 들어, 마그네슘염(magnesium salt) 또는 칼슘염(calcium salt)), 암모늄염(ammonium salt)(예를 들어, 저급 알칸올암모늄염 및 다른 약학적으로 허용 가능한 아민염), 예를 들어 메틸아민염(methylamine salt), 에틸아민염(ethylamine salt), 프로필아민염(propylamine salt), 디메틸아민염(dimethylamine salt), 트리메틸아민염(trimethylamine salt), 디에틸아민염(diethylamine salt), 트리에틸아민염(triethylamine salt), tert-부틸아민염(tert-butylamine salt), 에틸디아민염(ethylenediamine salt), 히드록시에틸아민염(hydroxyethylamine salt), 디히드록시에틸아민염(dihydroxyethylamine salt), 트리히드록시에틸아민염(trihydroxyethylamine salt) 및 각각 모르폴린(morpholine), 피페라진(piperazine), 라이신(lysine)에 의해 형성된 아민염이다.

[0122] 용어 “용매화물”은 본 발명의 화합물이 용매 분자와 배위하여 형성된 특정 비율의 착물을 의미한다. “수화물”은 본 발명의 화합물이 물과 배위하여 형성된 착물을 의미한다.

[0123] 용어 “프로드러그”는 자체적으로 생물학적 활성 또는 비활성을 가질 수 있고, 적절한 방법으로 투여될 때 인체에서 대사 또는 화학 반응을 일으켜 전환된 식(I)로 표시되는 화합물 또는 하나의 식(I)로 표시되는 화합물로 조성된 염 또는 용액을 포함한다. 상기 프로드러그는 상기 화합물의 카복실레이트(carboxylate), 카보네이트(carbonate), 포스페이트(phosphate), 니트레이트(nitrate), 설페이트(sulphate), 설폰 에스테르(sulfone ester), 설폭시드 에스테르(sulfoxide ester), 아미노 화합물, 카바메이트(carbamate), 아조(azo) 화합물, 포스포라미드(phosphoramidate), 글루코시드(glucoside), 에테르(ether), 아세탈(acetal) 등 형태를 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0124] 제조 방법

[0125] 아래에서 본 발명의 식(I) 구조 화합물의 제조 방법을 더 구체적으로 설명하지만, 이러한 구체적인 방법은 본 발명의 구성에 아무런 제한도 하지 않는다. 본 발명의 화합물은 또한 선택적으로 본 명세서에서 설명되거나 또는 본 분야에서 공지된 다양한 합성 방법을 조합하여 편리하게 제조될 수 있으며, 이러한 조합은 당업자에 의해 용이하게 수행될 수 있다.

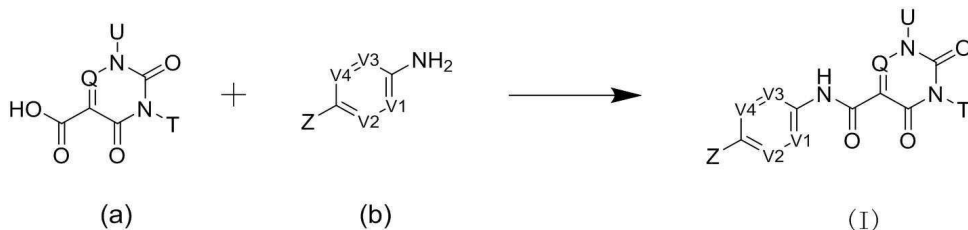
[0126] 반응은 시약에 적합한 용매에서 진행되고, 사용된 재료는 진행되는 형질전환에 적합하다. 이 밖에, 하기 합성 방법의 설명에서, 용매의 선택, 반응 분위기, 반응 온도, 실험 지속 시간 및 후처리 절차를 비롯하여 제시된 모든 반응 조건은 유기 합성 분야의 기술자가 용이하게 승인할 수 있는 반응에 있어서 표준적인 조건으로 선택됨

을 이해해야 한다..

[0127] 이해해야 할 것은, 본문에서 설명되는 실시예 및 실시형태는 단지 설명을 목적으로 하며, 이를 기반으로 하는 다양한 수정 또는 변경은 당업자에게 제안될 것이고, 본 발명의 사상과 범위 및 특허청구범위의 보호범위에 포함되어야 한다. 구체적인 화학적 형질전환은 다음 반응 경로에 나열되고, 당업자는 나열된 시약 대신 다양한 시약을 사용할 수 있음을 인식할 수 있다.

[0128] 일반적으로, 본 발명의 화합물의 제조 공정 흐름은 하기와 같으며, 사용된 원료와 시약은 특별한 설명이 없는 한 상업적인 경로를 통해 구입될 수 있다.

[0129] 일정한 온도에서, 식 (a)로 표시되는 화합물을 식 (b)로 표시되는 화합물과 일정한 시간 동안 반응시켜 식 (I)로 표시되는 화합물을 형성한다.



[0130] 여기서, T, U, Q, V1, V2, V3, V4, Z의 정의는 전술한 바와 같다.

[0131]

[0132] 약학적 조성물 및 투여 방법

[0133] 본 발명의 화합물은 키나아제의 억제 활성, 특히는 Ax1 및 c-Met 키나아제의 억제 활성이 우수하므로, 본 발명의 화합물 및 이의 다양한 결정 형태, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 무기염 또는 유기염, 수화물 또는 용매 화물, 및 본 발명의 화합물을 주요 활성 성분으로 포함하는 약학적 조성물은 키나아제, 특히는 Ax1 및/또는 c-Met의 활성 또는 발현량과 관련된 질환을 치료, 예방 및 경감하는 데 사용될 수 있다. 선행기술에 따르면, 본 발명의 화합물은 암과 같은 질환의 치료에 사용될 수 있고; 상기 암은 만성 골수성 백혈병, 만성 골수 증식성 질환, 폐암, 피부암, 전립선암, 식도암, 난소암, 췌장암, 위암, 간암, 갑상선암, 신장암, 교모세포종, 악성 신경교종, 유방암, 급성 골수성 백혈병, 대장암, 자궁암, 자궁경부암, 악성 신경교종, 포도막 흑색종, 골육종, 연부조직 육종, 신경교종, 흑색종, 두경부암, 방광암, 담관암, 비인두암, 혈액육종, 횡문근육종, 섬유육종, 평활근육종, 골수종 및 림프종을 포함한다.

[0134] 본 발명의 약학적 조성물은 안전 유효량 범위 내의 본 발명의 화합물 또는 이의 약리학적으로 허용 가능한 염 및 약리학적으로 허용 가능한 부형제 또는 벡터를 포함한다. 여기서, “안전 유효량”은 심각한 부작용을 일으키지 않고 질환의 상태를 현저히 개선하기에 충분한 화합물의 양을 의미한다. 통상적으로, 약학적 조성물에는 1 ~ 2000 mg의 본 발명의 화합물/제가 포함되어 있고, 더 바람직하게는 50 ~ 200 mg의 본 발명의 화합물/제가 포함되어 있다. 보다 더 바람직하게는, 상기 “1제”는 하나의 캡슐 또는 정제이다.

[0135] “약학적으로 허용 가능한 벡터”는 사람이 사용하기에 적합하고 충분한 순도와 충분히 낮은 독성을 가져야 하는 하나 이상의 상용성 고체 또는 액체 충전제 또는 겔 물질을 의미한다. “상용성”은 조성물 중의 각 성분과 본 발명의 화합물 및 이들 사이가 혼합되어 화합물의 약효를 크게 떨어뜨리지 않는 것을 의미한다. 약학적으로 허용 가능한 벡터의 일부 예로는 셀룰로오스(cellulose) 및 이의 유도체(예를 들어 소듐카복시메틸 셀룰로오스(sodium carboxymethyl cellulose), 소듐에틸 셀룰로오스(sodium ethyl cellulose), 아세트산 셀룰로오스(cellulose acetate) 등), 젤라틴(gelatin), 활석, 고체 윤활제(예를 들어 스테아르산(stearic acid), 스테아린산마그네슘(magnesium stearate)), 황산칼슘(Calcium sulfate), 식물유(예를 들어 콩기름, 참기름, 땅콩기름, 올리브유 등), 폴리올(polyol)(예를 들어 프로필렌글리콜(propylene glycol), 글리세린(glycerin), 만니톨(mannitol), 소르비톨(sorbitol) 등), 유화제(예를 들어 트윈®), 습윤제(예를 들어 소듐라우릴설페이트(sodium lauryl sulfate)), 착색제, 향미제, 안정제, 산화방지제, 방부제, 발열원이 없는 물 등이 있다.

[0136] 상기 약학적 조성물은 주사제, 캡슐제, 정제, 환제, 분말제 또는 과립제이다.

[0137] 본 발명의 화합물 또는 약학적 조성물의 투여 방식은 달리 한정되지 않고, 대표적인 투여 방식은 경구, 종양내, 직장, 비경구(정맥내, 근육내 또는 피하) 및 국소 투여를 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0138] 경구 투여용의 고체 제형은 캡슐제, 정제, 환제, 분말제 및 과립제를 포함한다. 이러한 고체 제형에서, 활성 화

합물은 적어도 하나의 일반적인 불활성 부형제(또는 벡터)와 혼합되는데, 예를 들어 시트르산나트륨(sodium citrate) 또는 인산이칼슘(dicalcium phosphate)이고, 또는 아래와 같은 성분과 혼합된다. (a) 전분, 락토오스(lactose), 수크로스(sucrose), 포도당, 만니톨 및 규산(silicic acid)과 같은 충전제 또는 상용화제; (b) 히드록시메틸 셀룰로오스(hydroxymethyl cellulose), 알긴산염(alginate), 젤라틴, 폴리비닐피롤리돈(polyvinylpyrrolidone), 수크로스 및 아카시아고무와 같은 접착제; (c) 글리세린과 같은 보습제; (d) 아가(agar), 탄산칼슘(calcium carbonate), 감자 전분 또는 타피오카 전분, 알긴산(alginic acid), 일부 복합 규산염 및 탄산나트륨(sodium carbonate)과 같은 붕괴제; (e) 파라핀(paraffin)과 같은 지연제; (f) 4급 암모늄 화합물과 같은 흡수 촉진제; (g) 세탄올(cetyl alcohol) 및 모노스테아르산글리세릴(glyceryl monostearate)와 같은 습윤제; (h) 카올린(kaolin)과 같은 흡착제; 및 (i) 활석, 스테아린산칼슘(calcium stearate), 스테아린산마그네슘, 고체 폴리에틸렌글리콜(solid polyethylene glycol), 소듐라우릴설페이트 또는 이의 혼합물과 같은 윤활제 등이다. 캡슐제, 정제 및 환제에서, 제형은 버퍼를 포함할 수도 있다.

[0139] 정제, 당의정, 캡슐제, 환제 및 과립제와 같은 고체 제형은 코팅 및 셀 재질을 사용하여 제조될 수 있고, 예를 들어 장용 코팅 및 본 기술분야에서 공지된 다른 재료이다. 이는 불투명제를 포함할 수 있고, 이러한 조성물 중 활성 화합물 또는 화합물의 방출은 지연되는 방식으로 소화관 내의 어느 부분에서 방출될 수 있다. 사용 가능한 포매 구성요소의 구현에는 폴리머 물질 및 왁스계 물질이다. 필요한 경우, 활성 화합물은 상기 부형제 중의 하나 이상과 마이크로캡슐 형태를 형성할 수 있다.

[0140] 경구 투여용의 액체 제형은 약학적으로 허용 가능한 에멀전, 용액, 현탁액, 시럽 또는 팅크제를 포함한다. 활성 화합물 외에, 액체 제형은 본 기술분야에서 일반적으로 사용하는 불활성 희석제를 포함할 수 있고, 예를 들어 물 또는 다른 용매, 가용화제 및 유화제일 수 있으며, 예를 들면 에탄올(ethanol), 이소프로판올(isopropanol), 에틸카보네이트(ethyl carbonate), 에틸아세테이트(ethyl acetate), 프로필렌글리콜, 1,3-부틸렌글리콜(1,3-butyleneglycol), 디메틸포름아미드(dimethylformamide) 및 오일일 수 있고, 특히 면실유, 땅콩기름, 옥수수배아기름, 올리브유, 피마자오일 및 참기름 또는 이러한 물질의 혼합물 등일 수 있다.

[0141] 이러한 불활성 희석제 외에, 조성물은 습윤제, 유화제 및 현탁제, 감미제, 방향제 및 향료와 같은 보조제를 포함할 수도 있다.

[0142] 활성 화합물 외에, 현탁액은 에톡실화 이소옥타데칸올(ethoxylated isooctadecanol), 폴리옥시에틸렌소르비톨(polyoxyethylene sorbitol) 및 소르비탄에스테르(sorbitan ester), 미세결정성 셀룰로오스, 알루미늄메톡사이드(aluminum methoxide) 및 아가(agar) 또는 이러한 물질의 혼합물과 같은 현탁제를 포함할 수 있다.

[0143] 비경구 주사용의 조성물은 생리학적으로 허용 가능한 멸균수 또는 무수용액, 분산액, 현탁액 또는 에멀전, 및 멸균된 주사 가능한 용액 또는 분산액으로 재용해하는 무균 분말을 포함할 수 있다. 적합한 수성 및 비수성 벡터, 희석제, 용매 또는 부형제는 물, 에탄올, 폴리에틸렌 및 이의 적합한 혼합물을 포함한다.

[0144] 국소 투여용의 본 발명의 화합물의 제형은 연고제, 분말제, 패치제, 스프레이제 및 흡입제를 포함한다. 무균 조건에서 활성 성분은 생리학적으로 허용 가능한 벡터 및 임의의 방부제, 버퍼 또는 필요시 필요할 수 있는 충전제와 혼합된다.

[0145] 본 발명의 화합물은 단독으로 투여될 수 있거나 또는 다른 약학적으로 허용 가능한 다른 화합물(예를 들어, 항종양 약물)과 조합하여 투여될 수 있다.

[0146] 본 발명의 치료 방법은 단독으로 사용될 수 있거나 또는 다른 치료 수단 또는 치료 약물과 병용될 수 있다.

[0147] 약학 조성물을 사용하는 경우, 안전 유효량의 본 발명의 화합물은 치료가 필요한 포유 동물(예를 들어 사람)에게 적용되고, 여기서 투여 시 사용량은 약학적으로 인식되는 효과적인 투여량이며, 체중이 60 kg인 사람의 경우, 1일 투여량은 일반적으로 1 ~ 2000 mg이고, 바람직하게는 5 ~ 500 mg이다. 물론, 구체적인 사용량은 투여 경로 및 환자의 건강 상태와 같은 요소를 고려해야 하는데, 이러한 것은 모두 숙련된 의사의 기능 범위 내에 있다.

[0148] 선행기술과 비교하여 본 발명은 하기와 같은 주요 장점을 갖는다.

[0149] 본 발명의 화합물은 Ax1 효소 및 c-Met 효소 활성을 효과적으로 억제할 수 있다.

[0150] 본 발명의 화합물은 Ax1 의존성 세포주 및 c-Met 의존성 세포주의 증식 활성을 효과적으로 억제할 수 있다.

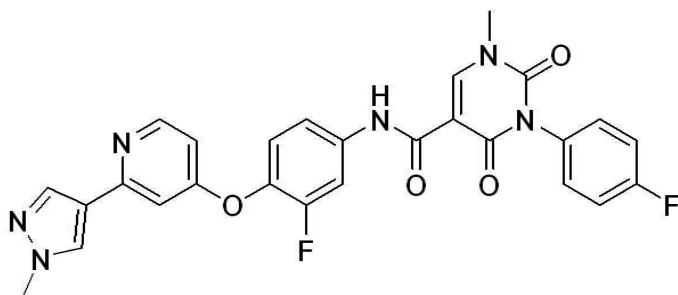
[0151] 이하, 구체적인 실시예를 결부하여 본 발명을 더 설명한다. 이러한 실시예는 본 발명을 설명하기 위한 것일 뿐

본 발명의 범위를 한정하기 위한 것이 아님을 이해해야 한다. 하기 실시예에서 구체적인 조건을 제시하지 않은 실험 방법은 통상적으로 일반적인 조건, 예를 들어 Sambrook 등, 분자 클로닝: 실험실 매뉴얼(New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989)에서 설명된 조건을 따르거나, 또는 제조업체에서 권장하는 조건을 따른다. 다른 설명이 없는 한, 백분율 및 분량은 중량에 따라 계산된다.

[0152] 달리 정의되지 않는 한, 본문에서 사용된 모든 전문적 및 과학적 용어는 당업자에게 알려진 의미와 동일하다. 이 밖에, 기재된 내용과 유사하거나 균등한 임의의 방법 및 재료는 모두 본 발명의 방법에 적용될 수 있다. 본문에 따른 바람직한 실시형태와 재료는 예시 목적으로만 사용된다.

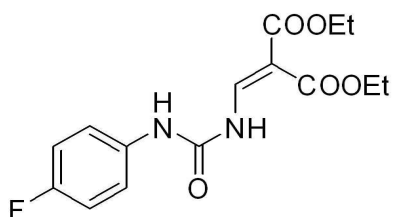
[0153] 실시예 1:

[0154] *N*-(3-플루오로-4-((2-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)페닐)-3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카복사미드



[0155]

[0156] 단계 1: 디에틸 2-[3-(4-플루오로페닐)우레이도메틸렌]말로네이트의 제조

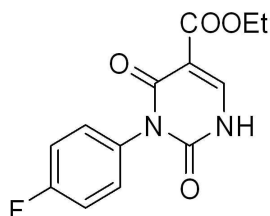


[0157]

[0158] 디에틸 2-아미노메틸렌-말로네이트(8.35 g, 44.6 mmol) 및 4-플루오로페닐 이소시아네이트(5.3 mL, 46.9 mmol)를 12 mL의 1,2-디클로로에탄에 용해시키고, *N,N*-디이소프로필에틸아민을 적가한 다음, 80°C에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온으로 온도를 낮춘 다음, 아이스 베스에서 냉각시키고, 흡인 여과하여 고체를 얻으며, 메틸 tert-부틸에테르로 세척하고, 흡인 건조시켜 제품을 얻었다. 생산 수율: 12.9 g, 수율: 89%.

[0159] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.58 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 10.42 (s, 1H), 8.46 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 7.56 - 7.45 (m, 2H), 7.19 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 4.19 (dq, J = 27.1, 7.1 Hz, 4H), 1.25 (dt, J = 8.9, 7.1 Hz, 6H).

[0160] 단계 2: 3-(4-플루오로페닐)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름산에틸의 제조



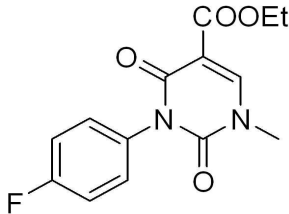
[0161]

[0162] 디에틸 2-[3-(4-플루오로페닐)우레이도메틸렌]말로네이트(12.9 g, 39.6 mmol)를 57 mL의 에탄올에 첨가한 다음, 소듐 에톡사이드(20%, 에탄올에 용해)를 적가하고, 적가 후 실온에서 3시간 동안 계속 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸아세테이트로 희석한 다음, 1 mol/L의 염산으로 2회 세척하고, 물로 1회 세척하며, 포화 염화나트륨 수용액으로 1회 세척하고, 마지막으로 에틸아세테이트 층을 농축하며, 얻은 잔류물을 석유에테르-에틸아세테이트(1/1)로 슬러리화하고, 흡인 여과하여 고체를 얻으며, 고체를 소량의 메틸 tert-부틸에테르로 세척한 다음, 흡인 건

조시커 제품을 얻었다. 생산 수율: 5.2 g, 수율: 47%.

[0163] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.09 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.37 - 7.25 (m, 4H), 4.18 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.24 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

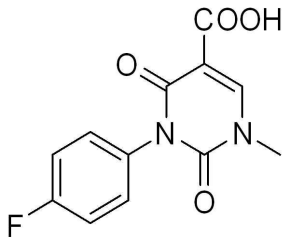
[0164] 단계 3: 3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름산에틸의 제조

[0165] 

[0166] 3-(4-플루오로페닐)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름산에틸(200 mg, 0.72 mmol), 요오도메탄 (0.134 mL, 2.16 mmol) 및 무수 탄산칼륨(199 mg, 1.43 mmol)을 0.5 mL의 *N,N*-디메틸포름아미드에 첨가한 다음, 65°C에서 8시간 동안 교반하였다. 가열을 중지하고 실온으로 온도를 낮추며, 반응 혼합물을 흡인 여과하고 15mL의 에틸아세테이트로 세척하며, 얻은 여액을 1 mol/L의 탄산나트륨 수용액으로 1회 세척하고, 물로 1회 세척하며, 포화 염화나트륨 수용액으로 1회 세척하고, 에틸아세테이트 층을 농축한 다음, 흡인 건조시켜 고체를 얻었다. 생산 수율: 77 mg, 수율: 92%.

[0167] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.32 (s, 1H), 7.17 (d, J = 6.6 Hz, 4H), 4.34 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.54 (s, 3H), 1.35 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

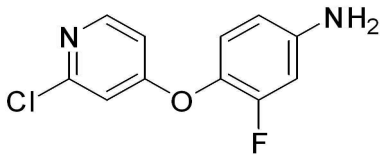
[0168] 단계 4: 3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름산의 제조

[0169] 

[0170] 3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름산에틸을 0.84 mL의 디옥산에 첨가한 다음, 0.31 mL의 진한 염산을 적가하고, 반응을 75°C로 온도를 올렸다. 6.5시간 후 가열을 중지하고 실온으로 온도를 낮추며, 교반하에 물을 첨가하고, 흡인 여과하여 고체를 얻으며, 고체를 물로 세척한 다음, 석유에테르로 세척하고, 흡인 건조시켜 제품을 얻었다. 생산 수율: 91 mg, 수율: 73%.

[0171] ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.60 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.39 - 7.26 (m, 4H), 3.47 (s, 3H).

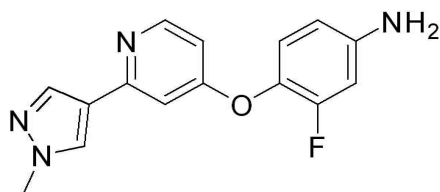
[0172] 단계 5: 4-((2-클로로피리딘-4-일)옥시)-3-플루오로아닐린의 제조

[0173] 

[0174] 4-아미노-2-플루오로페놀(704 mg, 5.5 mmol)을 5 mL의 *N,N*-디에틸아세트아미드에 용해시키고, 교반하에 칼륨 *tert*-부톡사이드(640 mg, 5.7 mmol)를 첨가한 다음 실온에서 0.5시간 동안 교반하였다. 그런 다음 2,4-디클로로피리딘(700 mg, 4.7 mmol)을 첨가하고, 85°C로 온도를 올려 반응시켰다. 4시간 후 가열을 중지하고 실온으로 온도를 낮추며, 반응액을 물에 붓고, 에틸아세테이트로 4회 추출하며, 에틸아세테이트 층을 병합하고, 포화 염화나트륨 수용액으로 5회 세척하며, 마지막으로 유기상을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 다음 농축하여, 1.27 g의 조생성물을 얻었다.

[0175] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.26 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.01 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 6.96 - 6.88 (m, 2H), 6.55 - 6.39 (m, 2H), 5.53 (s, 2H).

[0176] 단계 6: 3-플루오로-4-((2-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)아닐린의 제조



[0177]

[0178] 4-((2-클로로피리딘-4-일)옥시)-3-플루오로아닐린(500 mg, 2.1 mmol), 1-메틸피라졸-4-보론산 피나콜 에스테르(546 mg, 2.6 mmol)를 12 mL의 디옥산 및 2 mL의 물의 혼합 용액에 첨가한 다음, 탄산칼륨(871 mg, 6.3 mmol) 및 테트라키스트리페닐포스핀팔라듐(243 mg, 0.2 mmol)을 첨가하고, 아르곤 가스의 보호하에 100℃에서 반응시켰다. 12시간 후 가열을 중지하고 실온으로 온도를 낮추며, 반응액을 물에 붓고, 에틸아세테이트로 2회 추출하며, 에틸아세테이트 층을 병합하고, 포화 염화나트륨 수용액으로 1회 세척하며, 마지막으로 유기상을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 다음 농축하고, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 제품을 얻었다. 생산 수율: 643 mg, 수율: 100%.

[0179] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.32 (dd, J = 5.8, 0.5 Hz, 1H), 7.86 - 7.81 (m, 2H), 6.95 - 6.87 (m, 2H), 6.57 (ddd, J = 5.8, 2.5, 0.6 Hz, 1H), 6.48 (dd, J = 11.9, 2.6 Hz, 1H), 6.42 (ddd, J = 8.6, 2.7, 1.2 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.64 (s, 2H).

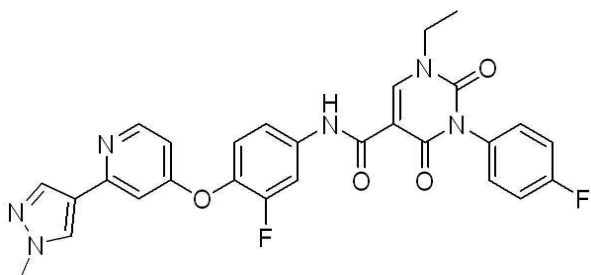
[0180] 단계 7: *N*-(3-플루오로-4-((2-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)페닐)-3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복사미드의 제조

[0181] 3-플루오로-4-((2-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)아닐린(40 mg, 0.14 mmol), 3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름산(37 mg, 0.14 mmol), 0-(7-니트로벤조트리아졸)-*N,N,N,N*-테트라메틸우레아 헥사플루오로포스페이트(62 mg, 0.17 mmol) 및 트리에틸아민(28 mg, 0.28 mmol)을 1 mL의 *N,N*-디메틸포름아미드에 첨가하고, 실온에서 교반하였다. 14시간 후 반응액을 물에 붓고, 에틸아세테이트로 3회 추출하며, 에틸아세테이트 층을 병합하고, 포화 염화나트륨 수용액으로 5회 세척하며, 마지막으로 유기상을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 다음 농축하고, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 제품을 얻었다. 생산 수율: 70 mg, 수율: 94%.

[0182] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.02 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.37 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.00 - 7.94 (m, 2H), 7.50 (dd, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 7.38 (qd, J = 9.1, 4.2 Hz, 5H), 7.24 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.65 (dd, J = 5.9, 2.4 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.54 (s, 3H).

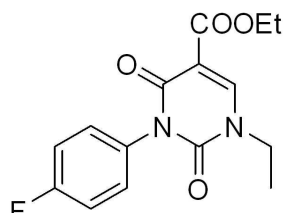
[0183] 실시예 2:

[0184] 1-에틸-*N*-(3-플루오로-4-((2-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)페닐)-3-(4-플루오로페닐)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복사미드



[0185]

[0186] 단계 1: 3-(4-플루오로페닐)-1-에틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름산에틸의 제조

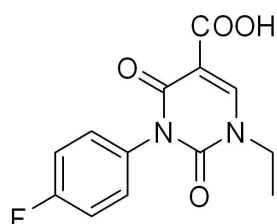


[0187]

[0188] 요오도메탄을 요오도에탄으로 대체하고, 나머지 필요한 원료, 시약 및 제조 방법은 실시예 1 중의 단계 3과 동일하며, 수율이 96%인 제품을 얻었다.

[0189] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.32 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 6.9 Hz, 4H), 4.34 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.95 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.42 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.35 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[0190] 단계 2: 3-(4-플루오로페닐)-1-에틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름산의 제조



[0191]

[0192] 3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름산에틸을 3-(4-플루오로페닐)-1-에틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름산에틸로 대체하고, 나머지 필요한 원료, 시약 및 제조 방법은 실시예 1 중의 단계 4와 동일하며, 수율이 78%인 제품을 얻었다.

[0193] ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.62 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.42 - 7.28 (m, 4H), 3.95 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.25 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

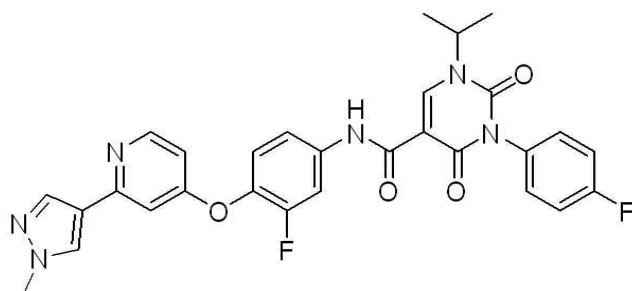
[0194] 단계 3: 1-에틸-*N*-(3-플루오로-4-((2-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)페닐)-3-(4-플루오로페닐)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복사미드의 제조

[0195] 3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름산을 3-(4-플루오로페닐)-1-에틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름산으로 대체하고, 나머지 필요한 원료, 시약 및 제조 방법은 실시예 1 중의 단계 7과 동일하며, 수율이 99%인 제품을 얻었다.

[0196] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.02 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.37 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.02 - 7.93 (m, 2H), 7.54 - 7.31 (m, 6H), 7.24 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.65 (dd, J = 5.8, 2.5 Hz, 1H), 4.02 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

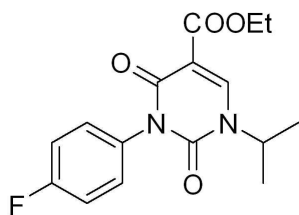
[0197] 실시예 3:

[0198] *N*-(3-플루오로-4-((2-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)페닐)-3-(4-플루오로페닐)-1-이소프로필-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복사미드의 제조



[0199]

[0200] 단계 1: 3-(4-플루오로페닐)-1-이소프로필-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름산에틸의 제조

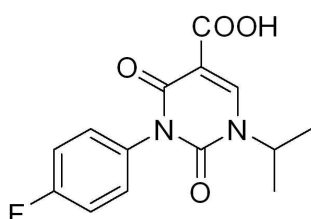


[0201]

[0202] 요오도메탄을 요오도이소프로판으로 대체하고, 나머지 필요한 원료, 시약 및 제조 방법은 실시예 1 중의 단계 3과 동일하며, 수율이 86%인 제품을 얻었다.

[0203] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.43 (s, 1H), 7.33 - 7.23 (m, 4H), 4.68 (p, J = 6.8 Hz, 1H), 4.20 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.35 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.23 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

[0204] 단계 2: 3-(4-플루오로페닐)-1-이소프로필-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름산의 제조



[0205]

[0206] 3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름산에틸을 3-(4-플루오로페닐)-1-이소프로필-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름산에틸로 대체하고, 나머지 필요한 원료, 시약 및 제조 방법은 실시예 1 중의 단계 4와 동일하며, 수율이 100%인 제품을 얻었다.

[0207] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.68 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.35 (qd, J = 9.0, 6.0 Hz, 4H), 4.72 (p, J = 6.8 Hz, 1H), 1.39 (d, J = 6.8 Hz, 6H).

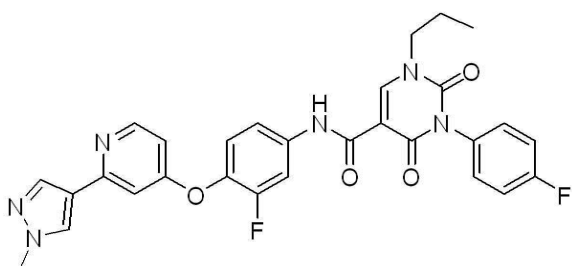
[0208] 단계 3: *N*-(3-플루오로-4-((2-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)페닐)-3-(4-플루오로페닐)-1-이소프로필-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복사미드의 제조

[0209] 3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름산을 3-(4-플루오로페닐)-1-이소프로필-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름산으로 대체하고, 나머지 필요한 원료, 시약 및 제조 방법은 실시예 1 중의 단계 7과 동일하며, 수율이 95%인 제품을 얻었다.

[0210] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.04 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.37 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.03 - 7.93 (m, 2H), 7.55 - 7.47 (m, 1H), 7.48 - 7.31 (m, 5H), 7.25 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.64 (dd, J = 5.7, 2.5 Hz, 1H), 4.78 (p, J = 6.8 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 1.42 (d, J = 6.8 Hz, 6H).

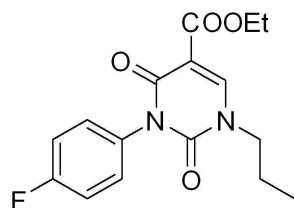
[0211] 실시예 4:

[0212] *N*-(3-플루오로-4-((2-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)페닐)-3-(4-플루오로페닐)-1-프로필-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복사미



[0213]

[0214] 단계 1: 3-(4-플루오로페닐)-1-프로필-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름산에틸의 제조

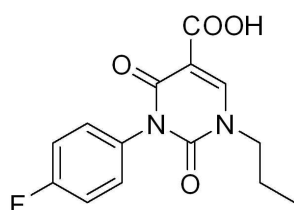


[0215]

[0216] 요오도메탄을 1-요오도프로판으로 대체하고, 나머지 필요한 원료, 시약 및 제조 방법은 실시예 1 중의 단계 3과 동일하며, 수율이 88%인 제품을 얻었다.

[0217] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.29 (s, 1H), 7.17 (d, $J = 6.9$ Hz, 4H), 4.34 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.84 (t, 2H), 1.82 (h, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.35 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.00 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

[0218] 단계 2: 3-(4-플루오로페닐)-1-프로필-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름산의 제조



[0219]

[0220] 3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름산에틸을 3-(4-플루오로페닐)-1-프로필-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름산에틸로 대체하고, 나머지 필요한 원료, 시약 및 제조 방법은 실시예 1 중의 단계 4와 동일하며, 수율이 61%인 제품을 얻었다.

[0221] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 12.29 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.23 (d, $J = 6.4$ Hz, 4H), 3.91 (t, 2H), 1.83 (h, $J = 15.2, 7.7$ Hz, 2H), 1.02 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

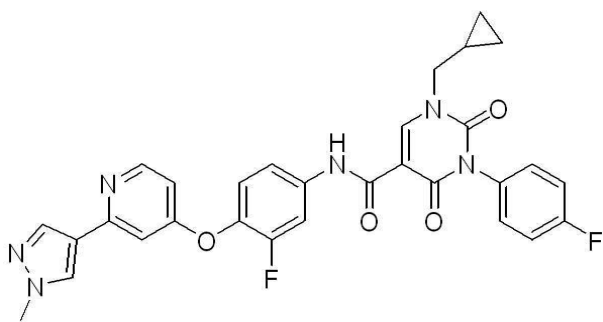
[0222] 단계 3: *N*-(3-플루오로-4-((2-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)페닐)-3-(4-플루오로페닐)-1-프로필-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복사미드의 제조

[0223] 3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름산을 3-(4-플루오로페닐)-1-프로필-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름산으로 대체하고, 나머지 필요한 원료, 시약 및 제조 방법은 실시예 1 중의 단계 7과 동일하며, 수율이 98%인 제품을 얻었다.

[0224] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.04 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.38 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.03 - 7.94 (m, 2H), 7.51 (ddd, $J = 8.9, 2.6, 1.2$ Hz, 1H), 7.48 - 7.29 (m, 5H), 7.25 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.65 (dd, $J = 5.7, 2.4$ Hz, 1H), 3.99 - 3.86 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 1.71 (hept, $J = 7.6$ Hz, 2H), 0.98 - 0.83 (m, 3H).

[0225] 실시예 5:

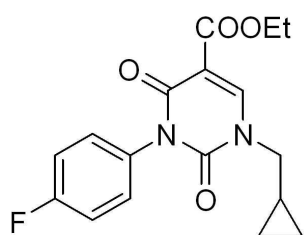
[0226] 1-(시클로프로필메틸)-*N*-(3-플루오로-4-((2-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)페닐)-3-(4-플루오로페닐)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복사미드



[0227]

[0228]

단계 1: 1-시클로프로필메틸-3-(4-플루오로페닐)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름산에틸의 제조



[0229]

[0230]

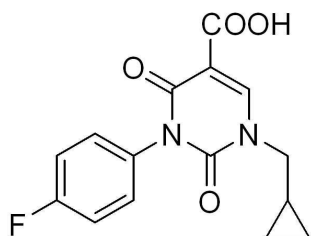
요오도메탄을 시클로프로필메틸 브로마이드로 대체하고, 나머지 필요한 원료, 시약 및 제조 방법은 실시예 1 중의 단계 3과 동일하며, 수율이 94%인 제품을 얻었다.

[0231]

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.42 (s, 1H), 7.22 - 7.09 (m, 4H), 4.34 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.74 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.35 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.30 - 1.16 (m, 1H), 0.75 - 0.65 (m, 2H), 0.46 - 0.38 (m, 2H).

[0232]

단계 2: 1-시클로프로필메틸-3-(4-플루오로페닐)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름산의 제조



[0233]

[0234]

3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름산에틸을 1-시클로프로필메틸-3-(4-플루오로페닐)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름산에틸로 대체하고, 나머지 필요한 원료, 시약 및 제조 방법은 실시예 1 중의 단계 4와 동일하며, 수율이 93%인 제품을 얻었다.

[0235]

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 12.35 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.24 (d, $J = 6.5$ Hz, 4H), 3.80 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.25 (ddd, $J = 12.8, 8.1, 4.9$ Hz, 1H), 0.81 - 0.68 (m, 2H), 0.51 - 0.39 (m, 2H).

[0236]

단계 3: 1-(시클로프로필메틸)-*N*-(3-플루오로-4-((2-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)페닐)-3-(4-플루오로페닐)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카복사미드의 제조

[0237]

3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름산을 1-시클로프로필메틸-3-(4-플루오로페닐)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름산으로 대체하고, 나머지 필요한 원료, 시약 및 제조 방법은 실시예 1 중의 단계 7과 동일하며, 수율이 86%인 제품을 얻었다.

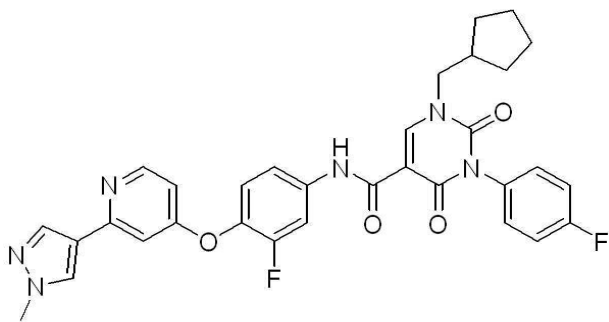
[0238]

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.03 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.38 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.03 - 7.95 (m, 2H), 7.55 - 7.42 (m, 3H), 7.37 (t, $J = 8.8$ Hz, 3H), 7.25 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.65 (dd, $J = 5.7, 2.4$ Hz, 1H), 3.89 - 3.84 (m, 5H), 1.30 - 1.23 (m, 1H), 0.60 - 0.53 (m, 2H), 0.49 - 0.41 (m, 2H).

[0239]

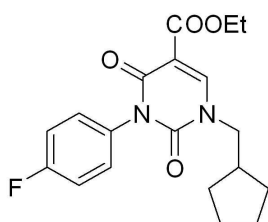
실시예 6:

[0240] 1-(시클로펜틸메틸)-*N*-(3-플루오로-4-((2-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)페닐)-3-(4-플루오로페닐)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복사미드



[0241]

[0242] 단계 1: 1-(시클로펜틸메틸)-3-(4-플루오로페닐)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름산에틸의 제조

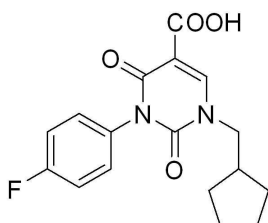


[0243]

[0244] 요오도메탄을 시클로펜틸메틸 브로마이드로 대체하고, 나머지 필요한 원료, 시약 및 제조 방법은 실시예 1 중의 단계 3과 동일하며, 수율이 57%인 제품을 얻었다.

[0245] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.65 (s, 1H), 7.34 - 7.27 (m, 4H), 4.21 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.84 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 2.25 (p, J = 7.7 Hz, 1H), 1.74 - 1.58 (m, 4H), 1.58 - 1.45 (m, 2H), 1.29 - 1.17 (m, 5H).

[0246] 단계 2: 1-(시클로펜틸메틸)-3-(4-플루오로페닐)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름산의 제조



[0247]

[0248] 3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름산에틸을 1-(시클로펜틸메틸)-3-(4-플루오로페닐)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름산에틸로 대체하고, 나머지 필요한 원료, 시약 및 제조 방법은 실시예 1 중의 단계 4와 동일하며, 수율이 99%인 제품을 얻었다.

[0249] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.65 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.41 - 7.30 (m, 4H), 3.88 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 2.25 (p, J = 7.6 Hz, 1H), 1.76 - 1.57 (m, 4H), 1.57 - 1.45 (m, 2H), 1.29 - 1.17 (m, 2H).

[0250] 단계 3: 1-(시클로펜틸메틸)-*N*-(3-플루오로-4-((2-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)페닐)-3-(4-플루오로페닐)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복사미드의 제조

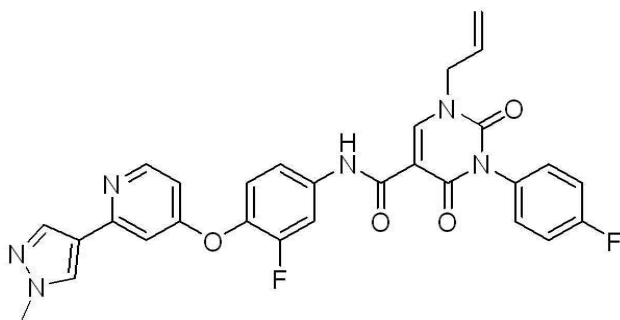
[0251] 3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름산을 1-(시클로펜틸메틸)-3-(4-플루오로페닐)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름산으로 대체하고, 나머지 필요한 원료, 시약 및 제조 방법은 실시예 1 중의 단계 7과 동일하며, 수율이 74%인 제품을 얻었다.

[0252] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.94 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.41 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.95 - 7.81 (m, 3H), 7.30 - 7.26 (m, 5H), 7.16 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.64 (dd, J = 5.7, 2.4 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.93 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 2.42 (p, J = 7.7 Hz, 1H), 1.90 - 1.80 (m, 2H), 1.77 -

1.72 (m, 2H), 1.68 - 1.60 (m, 2H), 1.38 - 1.29 (m, 2H).

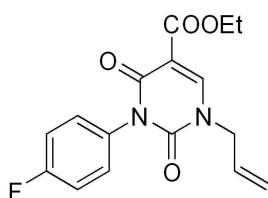
[0253] 실시예 7:

[0254] 1-알릴-*N*-(3-플루오로-4-((2-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)페닐)-3-(4-플루오로페닐)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복사미드



[0255]

[0256] 단계 1: 1-알릴-3-(4-플루오로페닐)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름산에틸의 제조

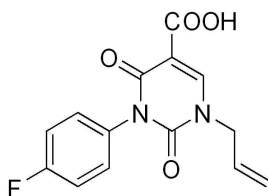


[0257]

[0258] 요오도메탄을 알릴 브로마이드로 대체하고, 나머지 필요한 원료, 시약 및 제조 방법은 실시예 1 중의 단계 3과 동일하며, 수율이 75%인 제품을 얻었다.

[0259] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.29 (s, 1H), 7.17 (d, J = 6.9 Hz, 4H), 6.02 - 5.87 (m, 1H), 5.50 - 5.34 (m, 2H), 4.49 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.34 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.35 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

[0260] 단계 2: 1-알릴-3-(4-플루오로페닐)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름산의 제조



[0261]

[0262] 1-알릴-3-(4-플루오로페닐)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름산에틸(159 mg, 0.5 mmol)을 테트라히드로푸란에 용해시키고, 교반하에 2 mL의 0.5 mol/L의 수산화나트륨 수용액을 적가한 다음, 계속 교반하였다. 20분 후 교반을 중지하고, 반응 혼합물을 에틸아세테이트-물로 분리하며, 수층을 유지하고 에틸아세테이트로 3회 세척하였다. 수층의 pH 값을 약 2로 조절한 다음, 디클로로메탄으로 3회 추출하고 병합하며, 무수 황산 나트륨으로 건조시킨 다음 농축하고, 컬럼 크로마토그래피를 통해 제품을 얻었다. 수율: 53%.

[0263] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 12.28 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.23 (d, J = 6.4 Hz, 4H), 5.94 (ddt, J = 16.7, 10.3, 6.3 Hz, 1H), 5.52 - 5.39 (m, 2H), 4.54 (dt, J = 6.4, 1.3 Hz, 2H).

[0264] 단계 3: 1-알릴-*N*-(3-플루오로-4-((2-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)페닐)-3-(4-플루오로페닐)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복사미드의 제조

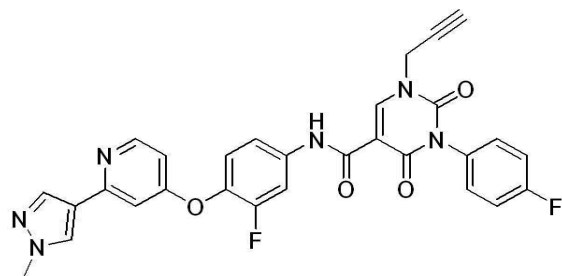
[0265] 3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름산을 1-알릴-3-(4-플루오로페닐)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름산으로 대체하고, 나머지 필요한 원료, 시약 및 제조 방법은 실시예 1 중의 단계 7과 동일하며, 수율이 91%인 제품을 얻었다.

[0266] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.02 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.37 (dd, J = 5.7, 0.5 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H),

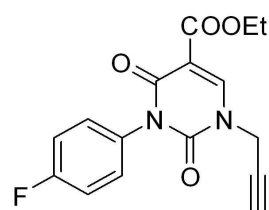
8.02 - 7.94 (m, 2H), 7.52 (ddd, $J = 8.8, 2.5, 1.2$ Hz, 1H), 7.47 - 7.41 (m, 2H), 7.41 - 7.31 (m, 3H), 7.25 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.65 (dd, $J = 5.8, 2.5$ Hz, 1H), 5.99 (ddt, $J = 17.2, 10.3, 5.5$ Hz, 1H), 5.43 - 5.25 (m, 2H), 4.62 (s, 2H), 3.86 (s, 3H).

실시예 8:

N-(3-플루오로-4-((2-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)페닐)-3-(4-플루오로페닐)-2,4-디옥소-1-프로파길-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복사미드



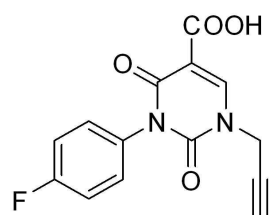
단계 1: 3-(4-플루오로페닐)-1-프로파길-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름산에틸의 제조



요오도메탄을 프로파길 브로마이드로 대체하고, 나머지 필요한 원료, 시약 및 제조 방법은 실시예 1 중의 단계 3과 동일하며, 수율이 77%인 제품을 얻었다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.61 (s, 1H), 7.17 (d, $J = 6.4$ Hz, 4H), 4.68 (d, $J = 2.5$ Hz, 2H), 4.35 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.63 (t, $J = 2.6$ Hz, 1H), 1.36 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

단계 2: 3-(4-플루오로페닐)-1-프로파길-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름산의 제조



3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름산에틸을 3-(4-플루오로페닐)-1-프로파길-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름산에틸로 대체하고, 나머지 필요한 원료, 시약 및 제조 방법은 실시예 7중의 단계 2와 동일하며, 수율이 28%인 제품을 얻었다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.87 (s, 1H), 7.32 - 7.17 (m, 4H), 4.74 (d, $J = 2.5$ Hz, 2H), 2.69 (t, $J = 2.6$ Hz, 1H).

단계 3: *N*-(3-플루오로-4-((2-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)페닐)-3-(4-플루오로페닐)-2,4-디옥소-1-프로파길-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복사미드의 제조

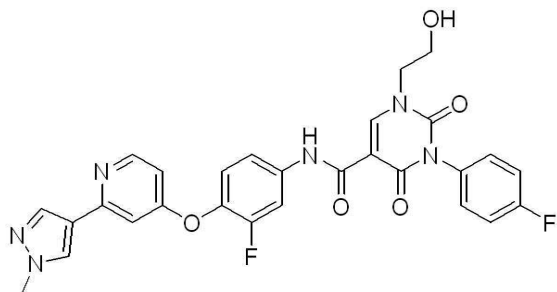
3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름산을 3-(4-플루오로페닐)-1-프로파길-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름산으로 대체하고, 나머지 필요한 원료, 시약 및 제조 방법은 실시예 1 중의 단계 7과 동일하며, 수율이 81%인 제품을 얻었다.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.86 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.40 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 7.88 (dd, $J = 11.3$,

6.3 Hz, 3H), 7.27 (s, 5H), 7.15 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.64 (dd, $J = 5.8, 2.4$ Hz, 1H), 4.78 (d, $J = 2.6$ Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.69 (t, $J = 2.5$ Hz, 1H).

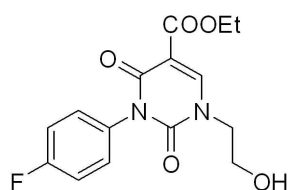
[0281] 실시예 9:

[0282] *N*-(3-플루오로-4-((2-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)페닐)-3-(4-플루오로페닐)-1-(2-히드록시에틸)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복사미드



[0283]

[0284] 단계 1: 3-(4-플루오로페닐)-1-(2-히드록시에틸)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름산에틸의 제조

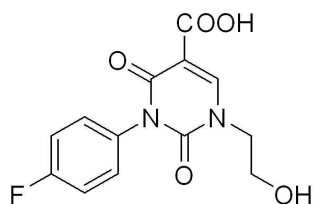


[0285]

[0286] 요오도메탄을 2-브로모에탄올로 대체하고, 나머지 필요한 원료, 시약 및 제조 방법은 실시예 1 중의 단계 3과 동일하며, 수율이 22%인 제품을 얻었다.

[0287] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.40 (s, 1H), 7.16 (d, $J = 0.8$ Hz, 4H), 4.32 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.07 - 3.98 (m, 2H), 3.98 - 3.86 (m, 2H), 2.40 (s, 1H), 1.34 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

[0288] 단계 2: 3-(4-플루오로페닐)-1-(2-히드록시에틸)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름산의 제조



[0289]

[0290] 3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름산에틸을 3-(4-플루오로페닐)-1-(2-히드록시에틸)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름산에틸로 대체하고, 나머지 필요한 원료, 시약 및 제조 방법은 실시예 1 중의 단계 4와 동일하며, 수율이 23%인 제품을 얻었다.

[0291] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.61(s, 1H), 8.66(s, 1H), 7.41-7.29(m, 4H), 5.00(t, $J=5.7$ Hz, 1H), 3.99(t, $J=5.1$ Hz, 2H), 3.64 (q, $J=5.3$ Hz, 2H).

[0292] 단계 3: *N*-(3-플루오로-4-((2-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)페닐)-3-(4-플루오로페닐)-1-(2-히드록시에틸)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복사미드

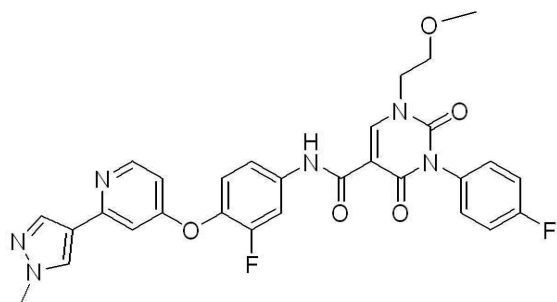
[0293] 3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름산을 3-(4-플루오로페닐)-1-(2-히드록시에틸)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름산으로 대체하고, 나머지 필요한 원료, 시약 및 제조 방법은 실시예 1 중의 단계 7과 동일하며, 수율이 55%인 제품을 얻었다.

[0294] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.01 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.38 (d, $J=5.7$ Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.03-7.94 (m, 2H), 7.51 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.47-7.32 (m, 5H), 7.25 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 6.66 (dd, $J=5.8, 2.4$

Hz, 1H), 5.04 (t, $J=5.7$ Hz, 1H), 4.05 (t, $J=5.1$ Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.68 (t, $J=5.3$ Hz, 2H).

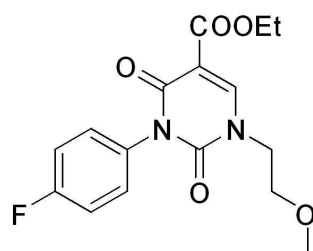
[0295] 실시예 10:

[0296] *N*-(3-플루오로-4-((2-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)페닐)-3-(4-플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복사미드



[0297]

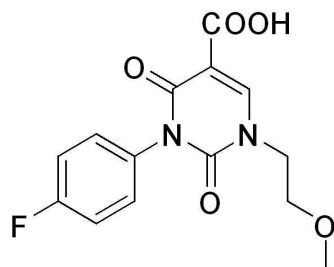
[0298] 단계 1: 3-(4-플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름산에틸의 제조



[0299]

[0300] 요오도메탄을 2-브로모에틸 메틸 에테르로 대체하고, 나머지 필요한 원료, 시약 및 제조 방법은 실시예 1 중의 단계 3과 동일하며, 수율이 98%인 제품을 얻고, 다음 단계에 직접 사용하였다.

[0301] 단계 2: 3-(4-플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름산의 제조



[0302]

[0303] 3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름산에틸을 3-(4-플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름산에틸로 대체하고, 나머지 필요한 원료, 시약 및 제조 방법은 실시예 1 중의 단계 4와 동일하며, 수율이 82%인 제품을 얻었다.

[0304] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 12.32 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.24 (d, $J = 6.4$ Hz, 4H), 4.16 - 4.08 (m, 2H), 3.68 - 3.62 (m, 2H), 3.39 (s, 3H).

[0305] 단계 3: *N*-(3-플루오로-4-((2-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)페닐)-3-(4-플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복사미드의 제조

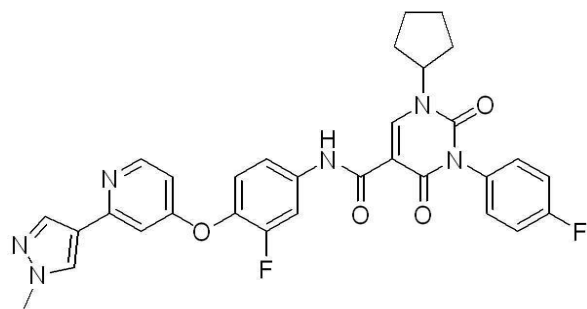
[0306] 3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름산을 3-(4-플루오로페닐)-1-(2-메톡시에틸)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름산으로 대체하고, 나머지 필요한 원료, 시약 및 제조 방법은 실시예 1 중의 단계 7과 동일하며, 수율이 93%인 제품을 얻었다.

[0307] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.00 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.38 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.01 - 7.95 (m, 2H), 7.51 (ddd, $J = 8.9, 2.5, 1.1$ Hz, 1H), 7.48 - 7.42 (m, 2H), 7.37 (t, $J = 8.8$ Hz, 3H), 7.25 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.65 (dd, $J = 5.7, 2.5$ Hz, 1H), 4.18 (t, $J = 5.0$ Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.62

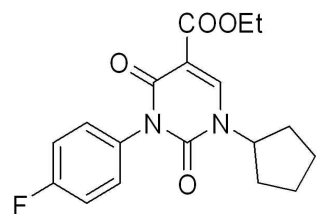
(t, $J = 5.1$ Hz, 2H), 3.32 (s, 3H).

실시예 11:

1-시클로헥틸-*N*-(3-플루오로-4-((2-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)페닐)-3-(4-플루오로페닐)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복사미드

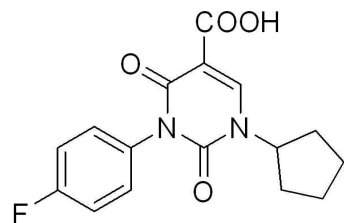


단계 1: 1-시클로헥틸-3-(4-플루오로페닐)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름산에틸의 제조



요오도메탄을 요오도시클로헥탄으로 대체하고, 나머지 필요한 원료, 시약 및 제조 방법은 실시예 1 중의 단계 3과 동일하며, 수율이 44%인 제품을 얻고, 다음 단계에 직접 사용하였다.

단계 2: 1-시클로헥틸-3-(4-플루오로페닐)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름산의 제조



3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름산에틸을 1-시클로헥틸-3-(4-플루오로페닐)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름산에틸로 대체하고, 나머지 필요한 원료, 시약 및 제조 방법은 실시예 1 중의 단계 4와 동일하며, 수율이 73%인 제품을 얻었다.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.65 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.41 - 7.30 (m, 4H), 3.88 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.25 (p, $J = 7.6$ Hz, 1H), 1.76 - 1.57 (m, 4H), 1.57 - 1.45 (m, 2H), 1.29 - 1.17 (m, 2H).

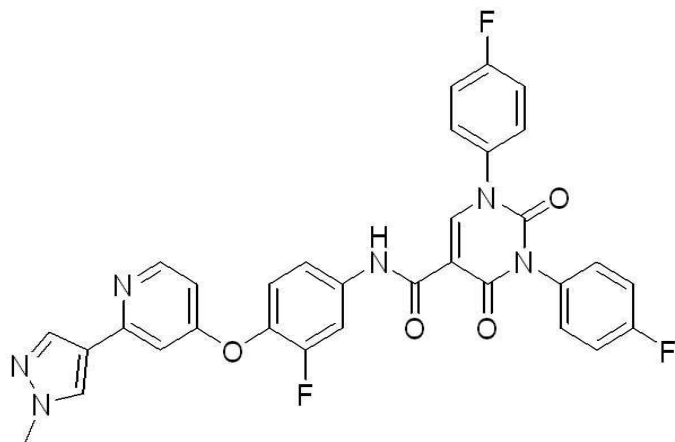
단계 3: 1-시클로헥틸-*N*-(3-플루오로-4-((2-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)페닐)-3-(4-플루오로페닐)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복사미드

3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름산을 1-시클로헥틸-3-(4-플루오로페닐)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름산으로 대체하고, 나머지 필요한 원료, 시약 및 제조 방법은 실시예 1 중의 단계 7과 동일하며, 수율이 83%인 제품을 얻었다.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.02 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.38 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.03 - 7.94 (m, 2H), 7.51 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.43 (ddd, $J = 8.4, 5.4, 2.7$ Hz, 2H), 7.36 (t, $J = 8.7$ Hz, 3H), 7.25 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.65 (dd, $J = 5.7, 2.5$ Hz, 1H), 4.86 (p, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.09 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 1.93 - 1.81 (m, 4H), 1.65 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H).

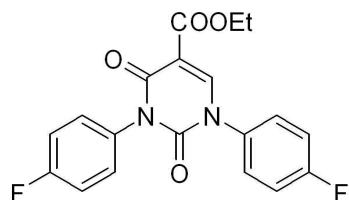
[0321] 실시예 12:

[0322] *N*-(3-플루오로-4-((2-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)페닐)-1,3-비스(4-플루오로페닐)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복사미드



[0323]

[0324] 단계 1: 1,3-비스(4-플루오로페닐)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름산에틸의 제조

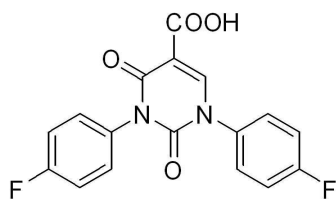


[0325]

[0326] 3-(4-플루오로페닐)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름산에틸(84 mg, 0.3 mmol), *p*-플루오로페닐 보론산(169 mg, 1.2 mmol), 아세트산구리(111 mg, 0.9 mmol), 피리딘(156 mg, 0.9 mmol) 및 약간의 활성화된 4 Å 분자체를 2.5 mL의 디클로로메탄에 첨가하고, 공기에 노출시켜 교반하였다. 23시간 후 교반을 중지하고, 반응액에 디클로로메탄 및 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하여 흔들어 섞으며, 셀라이트로 흡인 여과하여 여액을 얻었다. 얻은 여액을 분리한 다음, 수층을 디클로로메탄으로 2회 추출하고, 디클로로메탄 층을 병합하며, 포화 염화나트륨으로 1회 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시킨 다음 농축하며, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 제품을 얻었다. 수율: 82%.

[0327] ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.51 (s, 1H), 7.61 - 7.47 (m, 2H), 7.40 - 7.15 (m, 6H), 4.29 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

[0328] 단계 2: 1,3-비스(4-플루오로페닐)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름산의 제조



[0329]

[0330] 3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름산에틸을 1,3-비스(4-플루오로페닐)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름산에틸로 대체하고, 나머지 필요한 원료, 시약 및 제조 방법은 실시예 1 중의 단계 4와 동일하며, 수율이 78%인 제품을 얻었다.

[0331] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.71 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.63 - 7.57 (m, 2H), 7.43 - 7.29 (m, 6H).

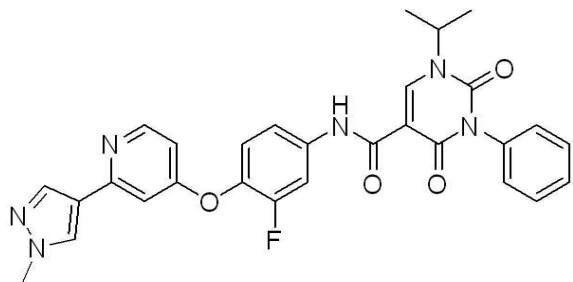
[0332] 단계 3: *N*-(3-플루오로-4-((2-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)페닐)-1,3-비스(4-플루오로페닐)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복사미드의 제조

[0333] 3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름산을 1,3-비스(4-플루오로페닐)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름산으로 대체하고, 나머지 필요한 원료, 시약 및 제조 방법은 실시예 1 중의 단계 7과 동일하며, 수율이 86%인 제품을 얻었다.

[0334] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.87 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.37 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.69 - 7.61 (m, 2H), 7.52 - 7.42 (m, 2H), 7.46 - 7.34 (m, 3H), 7.27 - 7.15 (m, 3H), 6.65 (dd, J = 5.6, 2.4 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H).

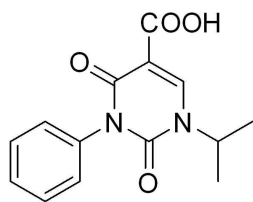
[0335] 실시예 13:

[0336] *N*-(3-플루오로-4-((2-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)페닐)-1-이소프로필-2,4-디옥소-3-페닐-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복사미드



[0337]

[0338] 단계 1: 1-이소프로필-2,4-디옥소-3-페닐-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름산의 제조



[0339]

[0340] *p*-플루오로페닐 이소시아네이트를 페닐 이소시아네이트로 대체하고, 요오도메탄을 요오도이소프로판으로 대체하며, 나머지 필요한 원료, 시약 및 제조 방법은 실시예 1 중의 단계 1 내지 단계 4에 나타난 바와 동일하고, 수율이 71%인 제품을 얻었다.

[0341] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.72 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.55 - 7.40 (m, 3H), 7.35 - 7.28 (m, 2H), 4.74 (p, J = 6.8 Hz, 1H), 1.40 (d, J = 6.8 Hz, 6H).

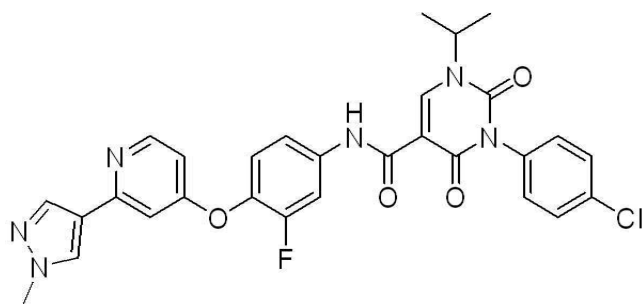
[0342] 단계 2: *N*-(3-플루오로-4-((2-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)페닐)-1-이소프로필-2,4-디옥소-3-페닐-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복사미드

[0343] 3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름산을 1-이소프로필-2,4-디옥소-3-페닐-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름산으로 대체하고, 나머지 필요한 원료, 시약 및 제조 방법은 실시예 1 중의 단계 7과 동일하며, 수율이 82%인 제품을 얻었다.

[0344] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.07 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.37 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.03 - 7.95 (m, 2H), 7.58 - 7.42 (m, 4H), 7.41 - 7.32 (m, 3H), 7.26 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.65 (dd, J = 5.6, 2.5 Hz, 1H), 4.79 (p, J = 6.7 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 1.43 (d, J = 6.8 Hz, 6H).

[0345] 실시예 14:

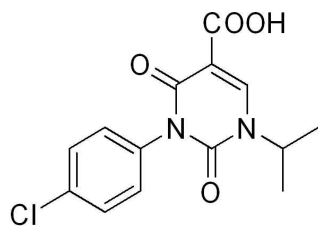
[0346] 3-(4-클로로페닐)-*N*-(3-플루오로-4-((2-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)페닐)-1-이소프로필-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복사미드



[0347]

[0348]

단계 1: 3-(4-클로로페닐)-1-이소프로필-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름산의 제조



[0349]

[0350]

p-플루오로페닐 이소시아네이트를 p-클로로페닐 이소시아네이트로 대체하고, 요오도메탄을 요오도이소프로판으로 대체하며, 나머지 필요한 원료, 시약 및 제조 방법은 실시예 1 중의 단계 1 내지 단계 4에 나타낸 바와 동일하고, 수율이 94%인 제품을 얻었다.

[0351]

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.68 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.62 - 7.53 (m, 2H), 7.41 - 7.32 (m, 2H), 4.73 (p, $J = 6.8$ Hz, 1H), 1.39 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H).

[0352]

단계 2: 3-(4-클로로페닐)-N-(3-플루오로-4-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)페닐)-1-이소프로필-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복사미드

[0353]

3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름산을 3-(4-클로로페닐)-1-이소프로필-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름산으로 대체하고, 나머지 필요한 원료, 시약 및 제조 방법은 실시예 1 중의 단계 7과 동일하며, 수율이 89%인 제품을 얻었다.

[0354]

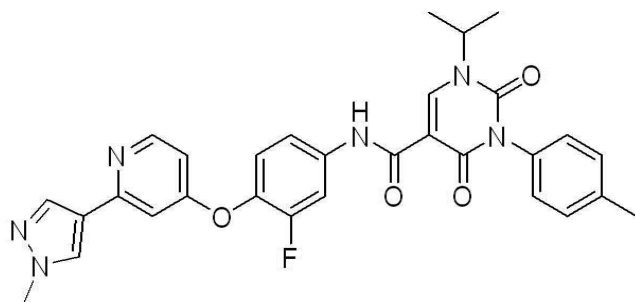
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.01 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.38 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.06 - 7.94 (m, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.65 - 7.57 (m, 2H), 7.54 - 7.32 (m, 4H), 7.26 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.65 (dd, $J = 5.8, 2.4$ Hz, 1H), 4.78 (p, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 1.43 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H).

[0355]

실시예 15:

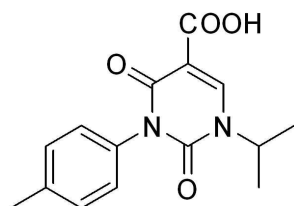
[0356]

N-(3-플루오로-4-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)페닐)-1-이소프로필-2,4-디옥소-3-p-톨릴-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복사미드



[0357]

[0358] 단계 1: 1-이소프로필-2,4-디옥소-3-*p*-톨릴-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름산의 제조



[0359]

[0360] *p*-플루오로페닐 이소시아네이트를 *p*-톨릴 이소시아네이트로 대체하고, 요오도메탄을 요오도이소프로판으로 대체하며, 나머지 필요한 원료, 시약 및 제조 방법은 실시예 1 중의 단계 1 내지 단계 4에 나타난 바와 동일하고, 수율이 87%인 제품을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.72 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.29 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.21 - 7.13 (m, 2H), 4.73 (p, J = 6.8 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.38 (d, J = 6.8 Hz, 6H).

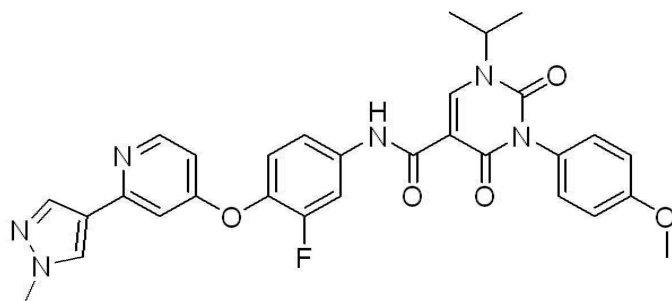
[0361] 단계 2: *N*-(3-플루오로-4-((2-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)페닐)-1-이소프로필-2,4-디옥소-3-*p*-톨릴-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카복사미드

[0362] 3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름산을 1-이소프로필-2,4-디옥소-3-*p*-톨릴-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름산으로 대체하고, 나머지 필요한 원료, 시약 및 제조 방법은 실시예 1 중의 단계 7과 동일하며, 수율이 92%인 제품을 얻었다.

[0363] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.08 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.37 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.02 - 7.93 (m, 2H), 7.52 - 7.42 (m, 1H), 7.34 (dd, J = 24.1, 8.5 Hz, 3H), 7.27 - 7.19 (m, 3H), 6.65 (dd, J = 5.7, 2.5 Hz, 1H), 4.77 (p, J = 6.8 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 1.42 (d, J = 6.8 Hz, 6H).

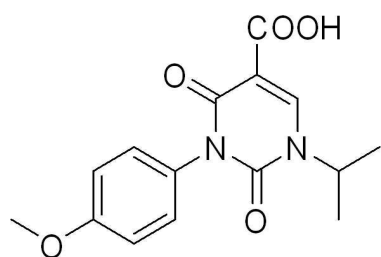
[0364] 실시예 16:

[0365] *N*-(3-플루오로-4-((2-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)페닐)-1-이소프로필-3-(4-메톡시페닐)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카복사미드



[0366]

[0367] 단계 1: 1-이소프로필-3-(4-메톡시페닐)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름산의 제조



[0368]

[0369] *p*-플루오로페닐 이소시아네이트를 *p*-메톡시페닐 이소시아네이트로 대체하고, 요오도메탄을 요오도이소프로판으로 대체하며, 나머지 필요한 원료, 시약 및 제조 방법은 실시예 1 중의 단계 1 내지 단계 4에 나타난 바와 동일하고, 수율이 66%인 제품을 얻었다.

[0370] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 12.54 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.23 - 7.14 (m, 2H), 7.11 - 7.02 (m, 2H), 4.98 (p, J = 6.7 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 1.50 (d, J = 6.8 Hz, 6H).

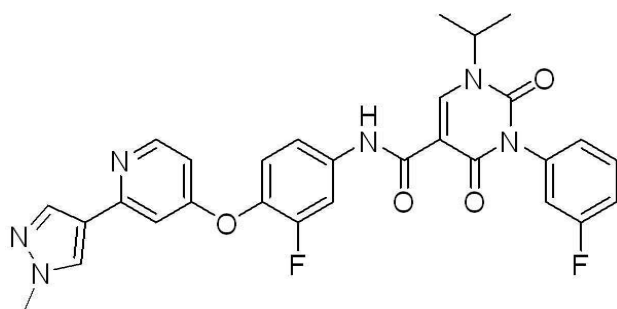
[0371] 단계 2: *N*-(3-플루오로-4-((2-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)페닐)-1-이소프로필-3-(4-메톡시페닐)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복사미드

[0372] 3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름산을 1-이소프로필-3-(4-메톡시페닐)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름산으로 대체하고, 나머지 필요한 원료, 시약 및 제조 방법은 실시예 1 중의 단계 7과 동일하며, 수율이 75%인 제품을 얻었다.

[0373] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.10 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.37 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.98 (dd, J = 12.9, 2.4 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.53 - 7.45 (m, 1H), 7.36 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.31 - 7.22 (m, 3H), 7.09 - 7.00 (m, 2H), 6.64 (dd, J = 5.7, 2.4 Hz, 1H), 4.77 (p, J = 6.8 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 1.42 (d, J = 6.8 Hz, 6H).

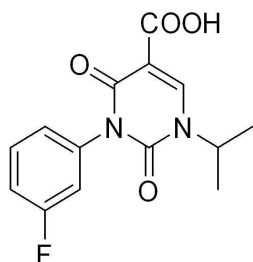
[0374] 실시예 17:

[0375] *N*-(3-플루오로-4-((2-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)페닐)-3-(3-플루오로페닐)-1-이소프로필-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복사미드



[0376]

[0377] 단계 1: 3-(3-플루오로페닐)-1-이소프로필-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름산의 제조



[0378]

[0379] *p*-플루오로페닐 이소시아네이트를 3-플루오로페닐 이소시아네이트로 대체하고, 요오도메탄을 요오도이소프로판으로 대체하며, 나머지 필요한 원료, 시약 및 제조 방법은 실시예 1 중의 단계 1 내지 단계 4에 나타난 바와 동일하고, 수율이 36%인 제품을 얻었다.

[0380] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.66 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.55 (q, J = 7.8 Hz, 1H), 7.36 - 7.24 (m, 2H), 7.23 - 7.16 (m, 1H), 4.73 (p, J = 6.7 Hz, 1H), 1.39 (d, J = 6.8 Hz, 6H).

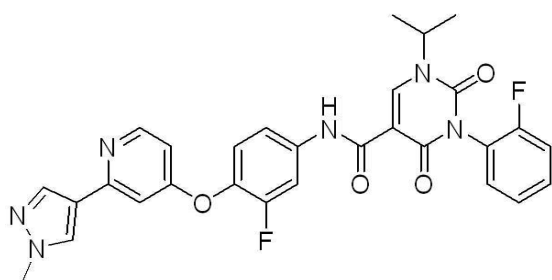
[0381] 단계 2: *N*-(3-플루오로-4-((2-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)페닐)-3-(3-플루오로페닐)-1-이소프로필-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복사미드

[0382] 3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름산을 3-(3-플루오로페닐)-1-이소프로필-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름산으로 대체하고, 나머지 필요한 원료, 시약 및 제조 방법은 실시예 1 중의 단계 7과 동일하며, 수율이 75%인 제품을 얻었다.

[0383] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.00 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.38 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.04 - 7.95 (m, 2H), 7.63 - 7.47 (m, 2H), 7.42 - 7.30 (m, 3H), 7.26 (td, J = 3.5, 1.4 Hz, 2H), 6.65 (dd, J = 5.7, 2.5 Hz, 1H), 4.79 (p, J = 6.7 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 1.43 (d, J = 6.8 Hz, 6H).

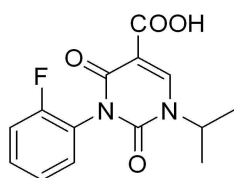
[0384] 실시예 18:

[0385] *N*-(3-플루오로-4-((2-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)페닐)-3-(2-플루오로페닐)-1-이소프로필-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복사미드



[0386]

[0387] 단계 1: 1-이소프로필-2,4-디옥소-3-페닐-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름산의 제조



[0388]

[0389] *p*-플루오로페닐 이소시아네이트를 2-플루오로페닐 이소시아네이트로 대체하고, 요오도메탄을 요오도이소프로판으로 대체하며, 나머지 필요한 원료, 시약 및 제조 방법은 실시예 1 중의 단계 1 내지 단계 4에 나타난 바와 동일하고, 수율이 84%인 제품을 얻었다.

[0390] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.65 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.43 (ddt, J = 42.8, 24.2, 7.3 Hz, 4H), 4.72 (p, J = 6.8 Hz, 1H), 1.40 (d, J = 6.8 Hz, 6H).

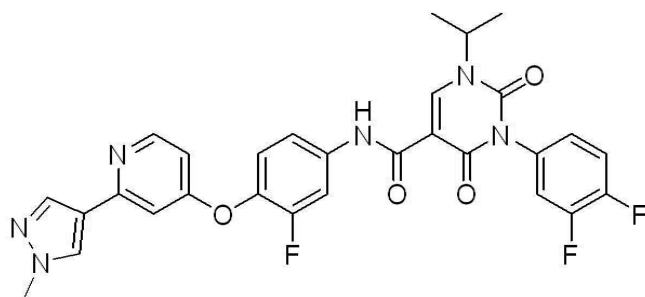
[0391] 단계 2: *N*-(3-플루오로-4-((2-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)페닐)-1-이소프로필-2,4-디옥소-3-(2-플루오로페닐)-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복사미드

[0392] 3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름산을 1-이소프로필-2,4-디옥소-3-(2-플루오로페닐)-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름산으로 대체하고, 나머지 필요한 원료, 시약 및 제조 방법은 실시예 1 중의 단계 7과 동일하며, 수율이 75%인 제품을 얻었다.

[0393] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.88 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.38 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.04 - 7.95 (m, 2H), 7.60 - 7.34 (m, 6H), 7.26 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.65 (dd, J = 5.7, 2.5 Hz, 1H), 4.78 (p, J = 6.7 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 1.44 (d, J = 6.7 Hz, 6H).

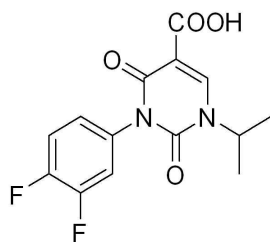
[0394] 실시예 19:

[0395] 3-(3,4-디플루오로페닐)-*N*-(3-플루오로-4-((2-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)페닐)-1-이소프로필-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복사미드



[0396]

[0397] 단계 1: 3-(3,4-디플루오로페닐)-1-이소프로필-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름산의 제조



[0398]

[0399] p-플루오로페닐 이소시아네이트를 3,4-디플루오로페닐 이소시아네이트로 대체하고, 요오도메탄을 요오도이소프로판으로 대체하며, 나머지 필요한 원료, 시약 및 제조 방법은 실시예 1 중의 단계 1 내지 단계 4에 나타난 바와 동일하고, 수율이 61%인 제품을 얻었다.

[0400] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.65 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.64 - 7.49 (m, 2H), 7.23 (ddt, J = 8.5, 4.1, 2.0 Hz, 1H), 4.71 (h, J = 6.8 Hz, 1H), 1.38 (d, J = 6.8 Hz, 6H).

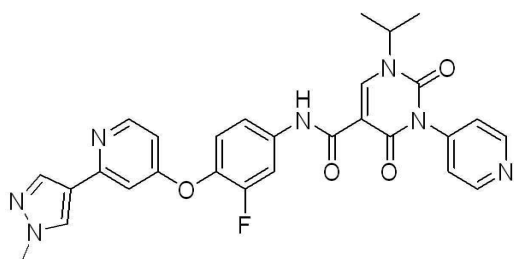
[0401] 단계 2: 3-(3,4-디플루오로페닐)-N-(3-플루오로-4-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)페닐)-1-이소프로필-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복사미드

[0402] 3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름산을 3-(3,4-디플루오로페닐)-1-이소프로필-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름산으로 대체하고, 나머지 필요한 원료, 시약 및 제조 방법은 실시예 1 중의 단계 7과 동일하며, 수율이 74%인 제품을 얻었다.

[0403] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.97 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.38 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.08 - 7.95 (m, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.62 (ddd, J = 11.7, 7.7, 2.7 Hz, 2H), 7.56 - 7.48 (m, 1H), 7.42 - 7.27 (m, 2H), 7.27 (s, 1H), 6.65 (dd, J = 5.7, 2.5 Hz, 1H), 4.79 (p, J = 6.8 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 1.43 (d, J = 6.7 Hz, 6H).

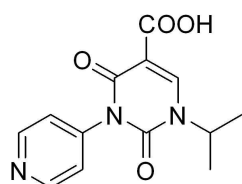
[0404] 실시예 20:

[0405] N-(3-플루오로-4-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)페닐)-1-이소프로필-2,4-디옥소-3-(피리딘-4-일)-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복사미드



[0406]

[0407] 단계 1: 1-이소프로필-2,4-디옥소-3-(피리딘-4-일)-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름산의 제조



[0408]

[0409] p-플루오로페닐 이소시아네이트를 4-이소시아나토피리딘으로 대체하고, 요오도메탄을 요오도이소프로판으로 대체하며, 나머지 필요한 원료, 시약 및 제조 방법은 실시예 1 중의 단계 1 내지 단계 4에 나타난 바와 동일하고, 수율이 97%인 제품을 얻었다.

[0410] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 12.19 (s, 1H), 8.89 - 8.83 (m, 2H), 8.62 (s, 1H), 7.30 - 7.21 (m, 2H), 4.97

(hept, $J = 6.8$ Hz, 1H), 1.51 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H).

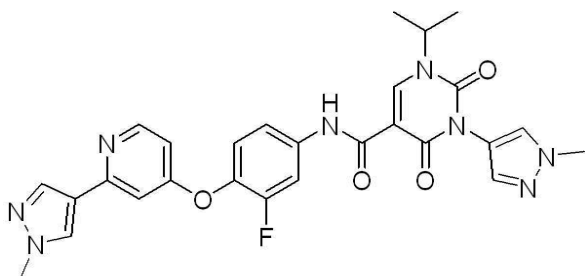
[0411] 단계 2: *N*-(3-플루오로-4-((2-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)페닐)-1-이소프로필-2,4-디옥소-3-(피리딘-4-일)-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복사미드

[0412] 3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름산을 1-이소프로필-2,4-디옥소-3-(피리딘-4-일)-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름산으로 대체하고, 나머지 필요한 원료, 시약 및 제조 방법은 실시예 1 중의 단계 7과 동일하며, 수율이 81%인 제품을 얻었다.

[0413] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.91 (s, 1H), 8.80 - 8.73 (m, 2H), 8.70 (s, 1H), 8.37 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.03 - 7.94 (m, 2H), 7.55 - 7.45 (m, 3H), 7.36 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.65 (dd, $J = 5.7, 2.5$ Hz, 1H), 4.78 (p, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 1.43 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H).

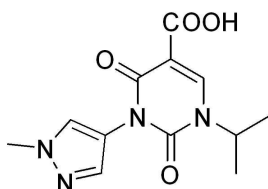
[0414] 실시예 21:

[0415] *N*-(3-플루오로-4-((2-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)페닐)-1-이소프로필-3-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복사미드



[0416]

[0417] 단계 1: 1-이소프로필-3-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름산의 제조



[0418]

[0419] *p*-플루오로페닐 이소시아네이트를 4-이소시아네이트-1-메틸-1*H*-피라졸로 대체하고, 요오도메탄을 요오도이소프로판으로 대체하며, 나머지 필요한 원료, 시약 및 제조 방법은 실시예 1 중의 단계 1 내지 단계 4에 나타난 바와 동일하고, 수율이 100%인 제품을 얻었다.

[0420] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.72 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.86 - 7.80 (m, 1H), 7.44 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 4.72 (p, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 1.37 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H).

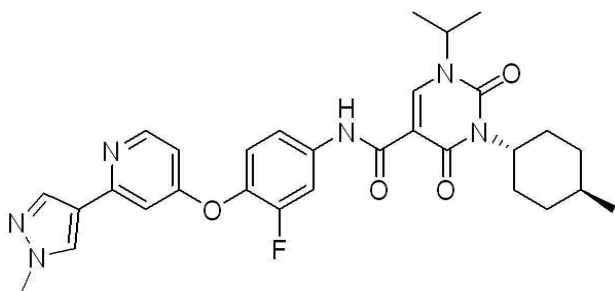
[0421] 단계 2: *N*-(3-플루오로-4-((2-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)페닐)-1-이소프로필-3-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복사미드

[0422] 3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름산을 1-이소프로필-3-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름산으로 대체하고, 나머지 필요한 원료, 시약 및 제조 방법은 실시예 1 중의 단계 7과 동일하며, 수율이 99%인 제품을 얻었다.

[0423] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.08 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.37 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.04 - 7.94 (m, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.53 - 7.44 (m, 2H), 7.37 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.65 (dd, $J = 5.7, 2.5$ Hz, 1H), 4.77 (p, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 1.41 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H).

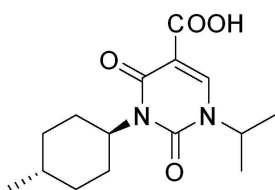
[0424] 실시예 22:

[0425] *N*-(3-플루오로-4-((2-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)페닐)-1-이소프로필-3-((1*R*,4*R*)-4-메틸시클로헥실)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복사미드



[0426]

[0427] 단계 1: 1-이소프로필-3-((1*R*,4*R*)-4-메틸시클로헥실)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름산의 제조



[0428]

[0429] *p*-플루오로페닐 이소시아네이트를 트랜스-4-메틸시클로헥실 이소시아네이트로 대체하고, 요오도메탄을 요오도이소프로판으로 대체하며, 나머지 필요한 원료, 시약 및 제조 방법은 실시예 1 중의 단계 1 내지 단계 4에 나타낸 바와 동일하고, 수율이 91%인 제품을 얻었다.

[0430] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.91 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 4.83 - 4.57 (m, 2H), 2.40 - 2.27 (m, 2H), 1.75 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 1.59 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 1.49 - 1.28 (m, 7H), 1.09 - 0.95 (m, 2H), 0.89 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

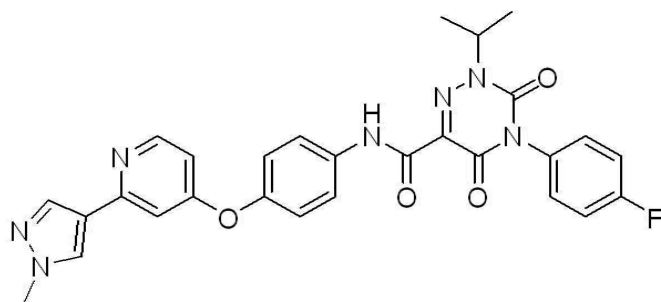
[0431] 단계 2: *N*-(3-플루오로-4-((2-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)페닐)-1-이소프로필-3-((1*R*,4*R*)-4-메틸시클로헥실)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복사미드

[0432] 3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름산을 1-이소프로필-3-((1*R*,4*R*)-4-메틸시클로헥실)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름산으로 대체하고, 나머지 필요한 원료, 시약 및 제조 방법은 실시예 1 중의 단계 7과 동일하며, 수율이 83%인 제품을 얻었다.

[0433] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.19 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.38 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.01 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.58 - 7.48 (m, 1H), 7.38 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.66 (dd, J = 5.7, 2.5 Hz, 1H), 4.82 - 4.69 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.41 (q, 2H), 1.77 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 1.61 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 1.45 - 1.33 (m, 7H), 1.03 (q, J = 12.6 Hz, 2H), 0.90 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

[0434] 실시예 23:

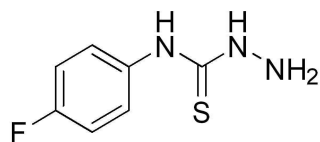
[0435] 4-(4-플루오로페닐)-2-이소프로필-*N*-(4-((2-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)페닐)-3,5-디옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,4-트리아진-6-카르복사미드



[0436]

[0437]

단계 1: 4-p-플루오로페닐 티오세미카바지드의 제조



[0438]

[0439]

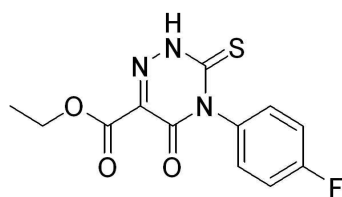
85% 히드라진 수화물 용액(2.06 mL, 36 mmol)을 이소프로판올에 용해시킨 다음, 4-플루오로페닐 이소티오시아네이트(4.5 g, 30 mmol)를 첨가하고, 실온에서 교반하였다. 1시간 후 교반을 중지한 다음, 여과하여 고체를 얻고 이소프로판올로 세척하여 제품을 얻었다. 생산 수율: 5.2 g, 수율: 93%.

[0440]

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.13 (s, 1H), 7.66 – 7.54 (m, 2H), 7.20 – 7.04 (m, 2H).

[0441]

단계 2: 4-(4-플루오로페닐)-5-옥소-3-티오-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,4-트리아진-6-포름산에틸



[0442]

[0443]

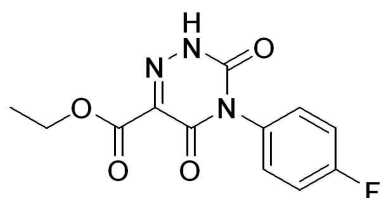
4-p-플루오로페닐 티오세미카바지드(2 g, 11 mmol) 및 디에틸 케토말로네이트(1.9 g, 11 mmol)를 40 mL의 에탄올에 첨가한 다음, 90℃에서 16시간 동안 교반하고, 140℃로 온도를 올려 4시간 동안 교반하였다. 가열을 중지하고 실온으로 온도를 낮추며, 아이스 배스에서 냉각시킨 다음, 여과하여 고체를 얻고 에탄올로 세척하여 제품을 얻었다. 생산 수율: 1 g, 수율: 34%.

[0444]

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.39 – 7.30 (m, 4H), 4.30 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.28 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

[0445]

단계 3: 4-(4-플루오로페닐)-3,5-디옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,4-트리아진-6-포름산에틸의 제조



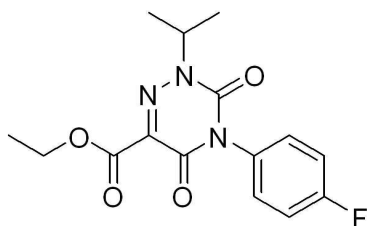
[0446]

[0447]

아세트산(2.16 mL, 38 mmol) 및 5 mL의 *N,N*-디메틸포름아미드를 혼합한 다음, 교반하에 4-(4-플루오로페닐)-5-옥소-3-티오-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,4-트리아진-6-포름산에틸(550 mg, 2 mmol)을 첨가하고, 교반하에 1.8 mL의 30% 과산화수소 용액을 첨가하며, 마지막으로 실온에서 교반하였다. 72시간 후 교반을 중지한 다음, 반응액을 물에 붓고, 에틸아세테이트로 2회 추출하며, 에틸아세테이트 층을 병합하고, 포화 염화나트륨 수용액으로 5회 세척하며, 유기상을 농축하고, 0.5 mL의 메틸tert-부틸에테르 및 1 mL의 석유에테르를 첨가하여 정지하였다. 4시간 후 황색 고체가 나타나고, 고체를 메틸tert-부틸에테르로 슬러리화하여, 담녹색 고체의 제품을 얻었다. 생산 수율: 167 mg, 수율: 30%.

[0448] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 13.13 (s, 1H), 7.45 - 7.27 (m, 4H), 4.29 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

[0449] 단계 4: 4-(4-플루오로페닐)-2-이소프로필-3,5-디옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,4-트리아진-6-포름산에틸의 제조

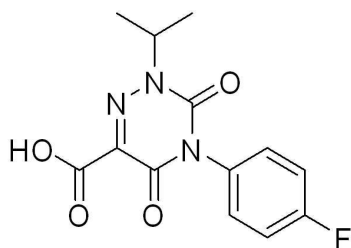


[0450]

[0451] 요오도메탄을 요오도이소프로판으로 대체하고, 3-(4-플루오로페닐)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름산에틸을 4-(4-플루오로페닐)-3,5-디옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,4-트리아진-6-포름산에틸로 대체하며, 나머지 필요한 원료, 시약 및 제조 방법은 실시예 1 중의 단계 3과 동일하고, 수율이 93%인 제품을 얻었다.

[0452] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.25 - 7.14 (m, 4H), 5.00 (p, J = 6.6 Hz, 1H), 4.42 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.53 - 1.34 (m, 9H).

[0453] 단계 5: 4-(4-플루오로페닐)-2-이소프로필-3,5-디옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,4-트리아진-6-포름산의 제조

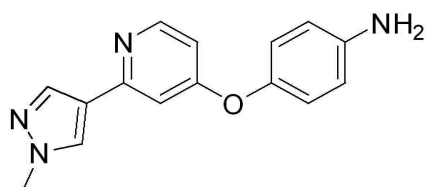


[0454]

[0455] 3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름산에틸을 4-(4-플루오로페닐)-2-이소프로필-3,5-디옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,4-트리아진-6-포름산에틸로 대체하고, 나머지 필요한 원료, 시약 및 제조 방법은 실시예 1 중의 단계 4와 동일하며, 수율이 98%인 제품을 얻었다.

[0456] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.64 (s, 1H), 7.45 - 7.31 (m, 4H), 4.89 - 4.77 (m, 1H), 1.31 (d, J = 6.5 Hz, 6H).

[0457] 단계 6: 4-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)아닐린의 제조



[0458]

[0459] 4-아미노-2-플루오로페놀을 p-아미노페놀로 대체하고, 나머지 필요한 원료, 시약 및 제조 방법은 실시예 1 중의 단계 5 내지 단계 6에 나타난 바와 동일하며, 수율이 89%인 제품을 얻었다.

[0460] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.30 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.12 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.63 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.53 (dd, J = 5.7, 2.4 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H).

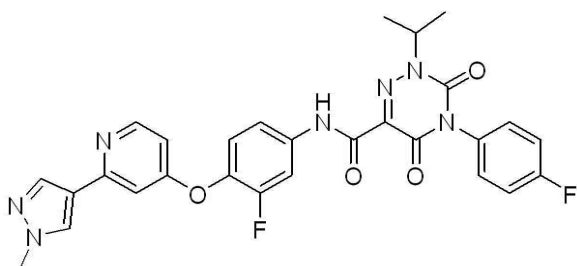
[0461] 단계 7: 4-(4-플루오로페닐)-2-이소프로필-N-(4-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)페닐)-3,5-디옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,4-트리아진-6-카복사미드의 제조

[0462] 3-플루오로-4-((2-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)아닐린을 4-((2-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)아닐린으로 대체하고, 3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름산을 4-(4-플루오로페닐)-2-이소프로필-3,5-디옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,4-트리아진-6-포름산으로 대체하며, 나머지 필요한 원료, 시약 및 제조 방법은 실시예 1 중의 단계 7과 동일하고, 수율이 61%인 제품을 얻었다.

[0463] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.72 (s, 1H), 8.37 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.47 - 7.35 (m, 4H), 7.25 - 7.19 (m, 3H), 6.66 (dd, *J* = 5.7, 2.4 Hz, 1H), 4.89 (p, *J* = 6.6 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 1.37 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H).

[0464] 실시예 24:

[0465] *N*-(3-플루오로-4-((2-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)페닐)-4-(4-플루오로페닐)-2-이소프로필-3,5-디옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,4-트리아진-6-카르복사미드



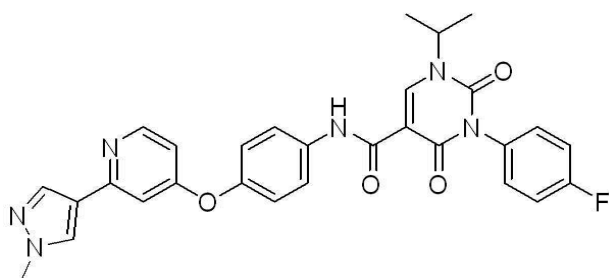
[0466]

[0467] 3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름산을 4-(4-플루오로페닐)-2-이소프로필-3,5-디옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,4-트리아진-6-포름산으로 대체하고, 나머지 필요한 원료, 시약 및 제조 방법은 실시예 1 중의 단계 7과 동일하며, 수율이 48%인 제품을 얻었다.

[0468] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.87 (s, 1H), 8.39 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.99 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.95 (dd, *J* = 12.7, 2.5 Hz, 1H), 7.58 - 7.51 (m, 1H), 7.48 - 7.36 (m, 5H), 7.26 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.69 (dd, *J* = 5.8, 2.5 Hz, 1H), 4.91 (p, *J* = 6.6 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 1.38 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H).

[0469] 실시예 25:

[0470] 3-(4-플루오로페닐)-1-이소프로필-*N*-(4-((2-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)페닐)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복사미드



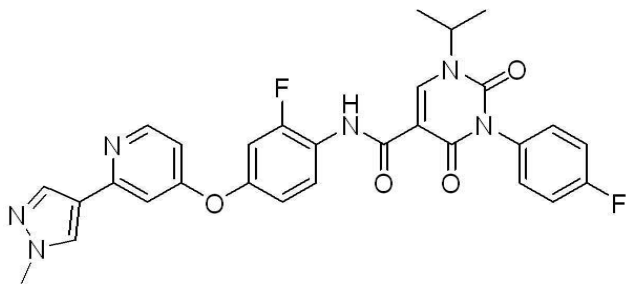
[0471]

[0472] 3-플루오로-4-((2-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)아닐린을 4-((2-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)아닐린으로 대체하고, 3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름산을 3-(4-플루오로페닐)-1-이소프로필-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름산으로 대체하며, 나머지 필요한 원료, 시약 및 제조 방법은 실시예 1 중의 단계 7과 동일하고, 수율이 87%인 제품을 얻었다.

[0473] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.92 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.36 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.96 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.47 - 7.31 (m, 4H), 7.23 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.63 (dd, *J* = 5.7, 2.4 Hz, 1H), 4.77 (p, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 1.42 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H).

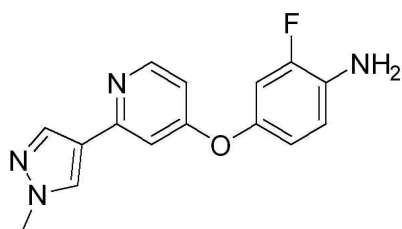
[0474] 실시예 26:

[0475] *N*-(2-플루오로-4-((2-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)페닐)-3-(4-플루오로페닐)-1-이소프로필-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복사미드



[0476]

[0477] 단계 1: 2-플루오로-4-((2-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)아닐린의 제조



[0478]

[0479] 4-아미노-2-플루오로페놀을 4-아미노-3-플루오로페놀로 대체하고, 나머지 필요한 원료, 시약 및 제조 방법은 실시예 1 중의 단계 5 내지 단계 6과 동일하며, 수율이 94%인 제품을 얻었다.

[0480] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.32 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.14 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.97 (dd, *J* = 11.9, 2.6 Hz, 1H), 6.88 - 6.73 (m, 2H), 6.58 (dd, *J* = 5.8, 2.5 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 3.86 (s, 3H).

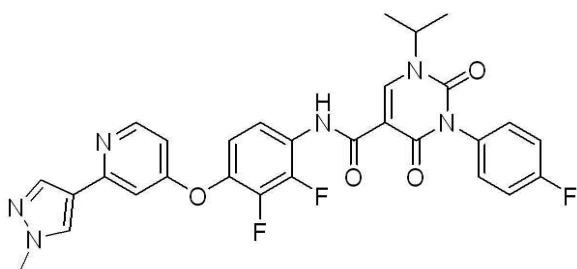
[0481] 단계 2: *N*-(2-플루오로-4-((2-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)페닐)-3-(4-플루오로페닐)-1-이소프로필-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복사미드의 제조

[0482] 3-플루오로-4-((2-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)아닐린을 2-플루오로-4-((2-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)아닐린으로 대체하고, 3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름산을 3-(4-플루오로페닐)-1-이소프로필-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름산으로 대체하며, 나머지 필요한 원료, 시약 및 제조 방법은 실시예 1 중의 단계 7과 동일하고, 수율이 76%인 제품을 얻었다.

[0483] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.16 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.49 - 8.34 (m, 2H), 8.27 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.49 - 7.23 (m, 6H), 7.08 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.85 - 4.70 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 1.43 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H).

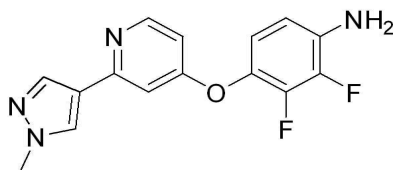
[0484] 실시예 27:

[0485] *N*-(2,3-디플루오로-4-((2-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)페닐)-3-(4-플루오로페닐)-1-이소프로필-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복사미드



[0486]

[0487] 단계 1: 2,3-디플루오로-4-((2-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)아닐린의 제조



[0488]

[0489] 4-아미노-2-플루오로페놀을 4-아미노-2,3-디플루오로페놀로 대체하고, 나머지 필요한 원료, 시약 및 제조 방법은 실시예 1 중의 단계 5 내지 단계 6과 동일하며, 수율이 80%인 제품을 얻었다.

[0490] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.35 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.20 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.95 - 6.86 (m, 1H), 6.64 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 5.56 (s, 2H), 3.86 (s, 3H).

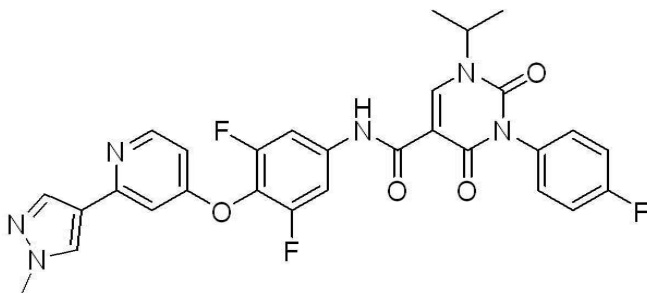
[0491] 단계 2: *N*-(2,3-디플루오로-4-((2-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)페닐)-3-(4-플루오로페닐)-1-이소프로필-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복사미드의 제조

[0492] 3-플루오로-4-((2-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)아닐린을 2,3-디플루오로-4-((2-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)아닐린으로 대체하고, 3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름산을 3-(4-플루오로페닐)-1-이소프로필-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름산으로 대체하며, 나머지 필요한 원료, 시약 및 제조 방법은 실시예 1 중의 단계 7과 동일하고, 수율이 52%인 제품을 얻었다.

[0493] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.27 (s, 1H), 8.71 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 16.5 Hz, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.48 - 7.32 (m, 4H), 7.32 - 7.22 (m, 2H), 6.77 (dd, J = 5.9, 2.4 Hz, 1H), 4.78 (p, J = 6.9 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 1.43 (d, J = 6.7 Hz, 6H).

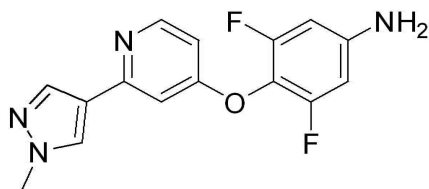
[0494] 실시예 28:

[0495] *N*-(3,5-디플루오로-4-((2-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)페닐)-3-(4-플루오로페닐)-1-이소프로필-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복사미드



[0496]

[0497] 단계 1: 3,5-디플루오로-4-((2-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)아닐린의 제조



[0498]

[0499] 4-아미노-2-플루오로페놀을 4-아미노-3,5-디플루오로페놀로 대체하고, 나머지 필요한 원료, 시약 및 제조 방법은 실시예 1 중의 단계 5 내지 단계 6과 동일하며, 수율이 94%인 제품을 얻었다.

[0500] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.34 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.96 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.63 (dd, J = 5.7, 2.5 Hz, 1H), 6.41 - 6.30 (m, 2H), 5.78 (s, 2H), 3.85 (s, 3H).

[0501] 단계 2: *N*-(3,5-디플루오로-4-((2-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)페닐)-3-(4-플루오로페닐)-1-이소

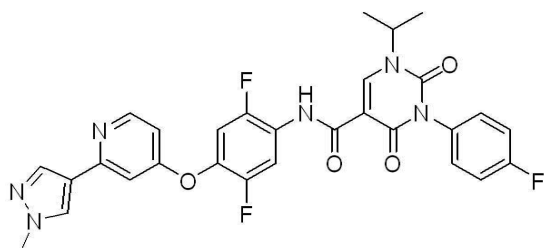
프로필-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복사미드의 제조

[0502] 3-플루오로-4-((2-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)아닐린을 3,5-디플루오로-4-((2-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)아닐린으로 대체하고, 3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름산을 3-(4-플루오로페닐)-1-이소프로필-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름산으로 대체하며, 나머지 필요한 원료, 시약 및 제조 방법은 실시예 1 중의 단계 7과 동일하고, 수율이 62%인 제품을 얻었다.

[0503] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.11 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.39 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.00 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 10.2 Hz, 2H), 7.48 - 7.36 (m, 2H), 7.40 - 7.28 (m, 2H), 6.74 (dd, J = 5.8, 2.4 Hz, 1H), 4.78 (p, J = 6.8 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 1.43 (d, J = 6.8 Hz, 6H).

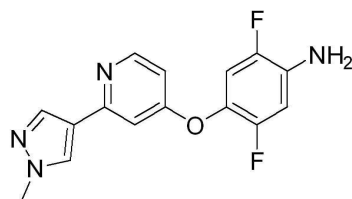
[0504] 실시예 29:

[0505] *N*-(2,5-디플루오로-4-((2-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)페닐)-3-(4-플루오로페닐)-1-이소프로필-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복사미드



[0506]

[0507] 단계 1: 2,5-디플루오로-4-((2-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)아닐린의 제조



[0508]

[0509] 4-아미노-2-플루오로페놀을 4-아미노-2,5-디플루오로페놀로 대체하고, 나머지 필요한 원료, 시약 및 제조 방법은 실시예 1 중의 단계 5 내지 단계 6과 동일하며, 수율이 84%인 제품을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.35 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.97 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.25 - 7.16 (m, 2H), 6.74 (dd, J = 12.3, 8.3 Hz, 1H), 6.62 (dd, J = 5.8, 2.4 Hz, 1H), 5.52 (s, 2H), 3.87 (s, 3H).

[0510] 단계 2: *N*-(2,5-디플루오로-4-((2-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)페닐)-3-(4-플루오로페닐)-1-이소프로필-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복사미드의 제조

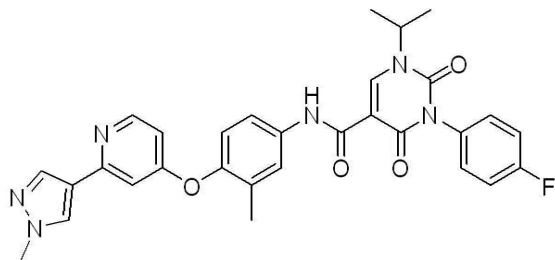
[0511] 3-플루오로-4-((2-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)아닐린을 2,5-디플루오로-4-((2-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)아닐린으로 대체하고, 3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름산을 3-(4-플루오로페닐)-1-이소프로필-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름산으로 대체하며, 나머지 필요한 원료, 시약 및 제조 방법은 실시예 1 중의 단계 7과 동일하고, 수율이 56%인 제품을 얻었다.

[0512] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.35 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.49 (dd, J = 12.4, 7.2 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.67 - 7.54 (m, 1H), 7.48 - 7.32 (m, 4H), 7.28 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.74 (dd, J = 5.7, 2.5 Hz, 1H), 4.79 (p, J = 6.7 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 1.44 (d, J = 6.7 Hz, 6H).

[0513] 실시예 30:

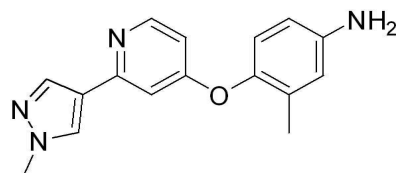
[0514] 3-(4-플루오로페닐)-1-이소프로필-*N*-(3-메틸-4-((2-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)페닐)-2,4-디옥소

-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복사미드



[0515]

[0516] 단계 1: 3-메틸-4-((2-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)아닐린의 제조



[0517]

[0518] 4-아미노-2-플루오로페놀을 4-아미노-2-메틸페놀로 대체하고, 나머지 필요한 원료, 시약 및 제조 방법은 실시예 1 중의 단계 5 내지 단계 6과 동일하며, 수율이 71%인 제품을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.29 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.92 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.53 - 6.42 (m, 3H), 5.06 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 1.96 (s, 3H).

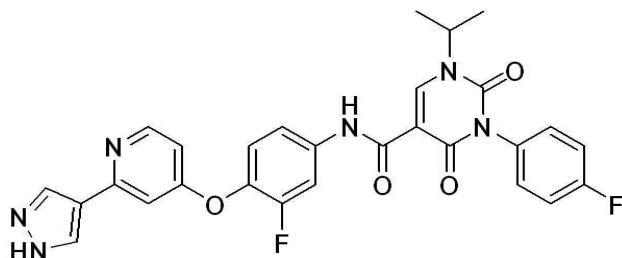
[0519] 단계 2: 3-(4-플루오로페닐)-1-이소프로필-*N*-(3-메틸-4-((2-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)페닐)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복사미드의 제조

[0520] 3-플루오로-4-((2-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)아닐린을 3-메틸-4-((2-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)아닐린으로 대체하고, 3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름산을 3-(4-플루오로페닐)-1-이소프로필-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름산으로 대체하며, 나머지 필요한 원료, 시약 및 제조 방법은 실시예 1 중의 단계 7과 동일하고, 수율이 70%인 제품을 얻었다.

[0521] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.91 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.33 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.67 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.43 (ddt, $J = 8.2, 5.4, 2.7$ Hz, 2H), 7.36 (dd, $J = 9.9, 7.7$ Hz, 2H), 7.18 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.51 (dd, $J = 5.7, 2.4$ Hz, 1H), 4.78 (p, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.42 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H).

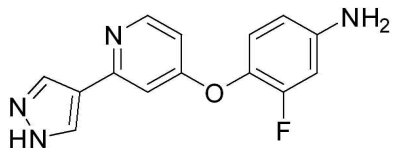
[0522] 실시예 31:

[0523] *N*-(4-((2-(1*H*-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)-3-플루오로페닐)-3-(4-플루오로페닐)-1-이소프로필-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복사미드



[0524]

[0525] 단계 1: 4-((2-(1*H*-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)-3-플루오로아닐린의 제조



[0526]

[0527] 1-메틸피라졸-4-보론산 피나콜 에스테르를 4-피라졸 보론산 피나콜 에스테르로 대체하고, 나머지 필요한 원료, 시약 및 제조 방법은 실시예 1 중의 단계 6과 동일하며, 수율이 44%인 제품을 얻었다.

[0528] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.06 (s, 1H), 8.36 - 8.28 (m, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.26 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.00 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.56 - 6.47 (m, 2H), 6.46 - 6.39 (m, 1H), 5.46 (s, 2H).

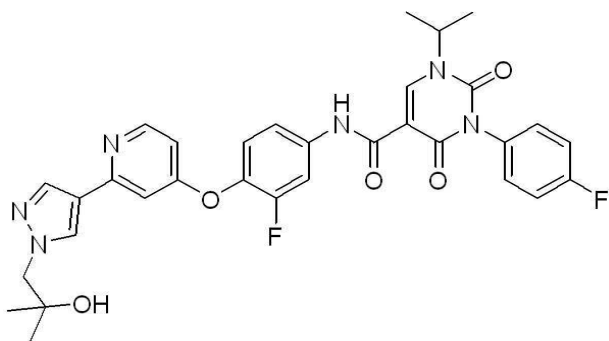
[0529] 단계 2: *N*-(4-((2-(1*H*-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)-3-플루오로페닐)-3-(4-플루오로페닐)-1-이소프로필-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복사미드의 제조

[0530] 3-플루오로-4-((2-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)아닐린을 4-((2-(1*H*-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)-3-플루오로아닐린으로 대체하고, 3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름산을 3-(4-플루오로페닐)-1-이소프로필-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름산으로 대체하며, 나머지 필요한 원료, 시약 및 제조 방법은 실시예 1 중의 단계 7과 동일하고, 수율이 26%인 제품을 얻었다.

[0531] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.04 (s, 1H), 11.01 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.39 - 8.16 (m, 2H), 8.15 - 7.92 (m, 2H), 7.53 - 7.26 (m, 7H), 6.60 (dd, *J* = 5.8, 2.4 Hz, 1H), 4.76 (p, *J* = 6.9 Hz, 1H), 1.41 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H).

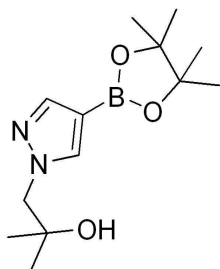
[0532] 실시예 32:

[0533] *N*-(3-플루오로-4-((2-(1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)페닐)-3-(4-플루오로페닐)-1-이소프로필-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복사미드



[0534]

[0535] 단계 1: 2-메틸-1-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1*H*-피라졸-1-일)프로판-2-올의 제조

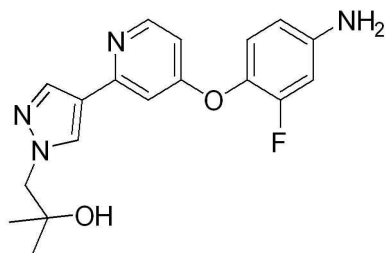


[0536]

[0537] 4-피라졸 보론산 피나콜 에스테르(250 mg, 1.3 mmol)를 1.5 mL의 이소부틸렌옥시드에 용해시킨 다음, 탄산세슘 (65 mg, 0.2 mmol)을 첨가하고, 아르곤 가스로 보호하며, 120°C의 마이크로웨이브에서 0.5시간 동안 반응시켰다. 실온으로 온도를 낮춘 다음, 반응 혼합물을 흡인 여과하고 디클로로메탄으로 세척하며, 여액을 유

지하였다. 여액을 농축한 다음, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 제품을 얻었다. 생산 수율: 259 mg, 수율: 75%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.81 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 4.06 (s, 1H), 4.06 (s, 2H), 1.23 (s, 6H), 1.14 (s, 12H).

[0538] 단계 2: 1-(4-(4-(4-아미노-2-플루오로페녹시)피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-1-일)-2-메틸프로판-2-올의 제조



[0539]

[0540] 1-메틸피라졸-4-보론산 피나콜 에스테르를 2-메틸-1-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1*H*-피라졸-1-일)프로판-2-올로 대체하고, 나머지 필요한 원료, 시약 및 제조 방법은 실시예 1 중의 단계 6과 동일하며, 수율이 51%인 제품을 얻었다.

[0541] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.33 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.17 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.00 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.61 - 6.48 (m, 2H), 6.43 (dd, $J = 8.8, 2.5$ Hz, 1H), 5.46 (s, 2H), 4.73 (s, 1H), 4.04 (s, 2H), 1.07 (s, 6H).

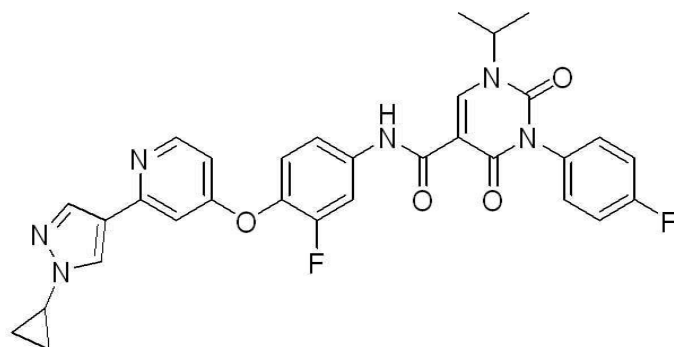
[0542] 단계 3: *N*-(3-플루오로-4-((2-(1-(2-히드록시-2-메틸프로필)-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)페닐)-3-(4-플루오로페닐)-1-이소프로필-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복사미드의 제조

[0543] 3-플루오로-4-((2-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)아닐린을 1-(4-(4-(4-아미노-2-플루오로페녹시)피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-1-일)-2-메틸프로판-2-올로 대체하고, 3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름산을 3-(4-플루오로페닐)-1-이소프로필-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름산으로 대체하며, 나머지 필요한 원료, 시약 및 제조 방법은 실시예 1 중의 단계 7과 동일하고, 수율이 89%인 제품을 얻었다.

[0544] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.03 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.37 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.05 - 7.92 (m, 2H), 7.59 - 7.20 (m, 7H), 6.65 (dd, $J = 5.8, 2.4$ Hz, 1H), 4.78 (p, $J = 6.6$ Hz, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.03 (s, 2H), 1.42 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H), 1.07 (s, 6H).

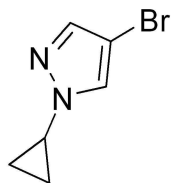
[0545] 실시예 33:

[0546] *N*-(4-((2-(1-시클로프로필-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)-3-플루오로페닐)-3-(4-플루오로페닐)-1-이소프로필-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복사미드



[0547]

[0548] 단계 1: 4-브로모-1-시클로프로필-1H-피라졸의 제조

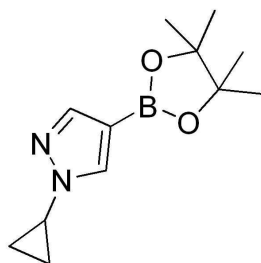


[0549]

[0550] 4-브로모-1H-피라졸(176 mg, 1.2 mmol), 시클로프로필 브로마이드(290 μ L, 3.6 mmol) 및 탄산세슘(780 mg, 2.4 mmol)을 1.5 mL의 *N,N*-디메틸포름아미드에 첨가한 다음, 160 $^{\circ}$ C에서 반응시켰다. 18시간 후 가열을 중지하고 실온으로 온도를 낮추며, 반응 혼합물을 셀라이트로 여과하고 *N,N*-디메틸포름아미드로 세척하였다. 여액을 농축한 다음, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 제품을 얻었다. 생산 수율: 153 mg, 수율: 68%.

[0551] ^{1} H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.46 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 3.56 (tt, J = 7.3, 3.8 Hz, 1H), 1.15 - 1.06 (m, 2H), 1.06 - 0.96 (m, 2H).

[0552] 단계 2: 1-시클로프로필-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸의 제조

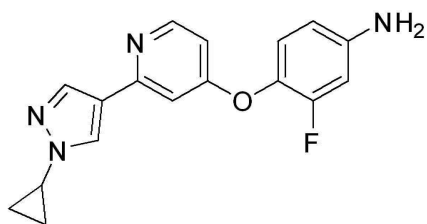


[0553]

[0554] 4-브로모-1-시클로프로필-1H-피라졸(51 mg, 0.27 mmol), 비스(피나콜라토)디보론(75 mg, 0.29 mmol), 아세트산 칼륨(53 mg, 0.53 mmol) 및 1,1-비스(디-페닐포스포노)페로센 팔라듐 디클로라이드(20 mg, 0.03 mmol)를 1.5 mL의 디옥산에 첨가하고, 아르곤 가스의 보호하에 95 $^{\circ}$ C에서 반응시켰다. 18시간 후 가열을 중지하고 실온으로 온도를 낮추며, 반응액을 에틸아세테이트-포화 탄산나트륨 수용액으로 분리하고, 유기층을 농축한 다음, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 제품을 얻었다. 생산 수율: 32 mg, 수율: 52%.

[0555] ^{1} H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.77 - 7.70 (m, 2H), 3.63 - 3.52 (m, 1H), 1.30 (s, 12H), 1.09 (ddt, J = 3.7, 2.4, 1.4 Hz, 2H), 1.03 - 0.97 (m, 2H).

[0556] 단계 3: 4-((2-(1-시클로프로필-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)-3-플루오로아닐린의 제조



[0557]

[0558] 1-메틸피라졸-4-보론산 피나콜 에스테르를 1-시클로프로필-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸로 대체하고, 나머지 필요한 원료, 시약 및 제조 방법은 실시예 1 중의 단계 6과 동일하며, 수율이 89%인 제품을 얻었다.

[0559] ^{1} H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.34 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.83 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.01 - 6.89 (m, 2H), 6.59 (dd, J = 5.7, 2.4 Hz, 1H), 6.51 (dd, J = 11.9, 2.7 Hz, 1H), 6.44 (ddd, J = 8.6, 2.7, 1.2 Hz, 1H), 3.85(s, 2H), 3.61 (tt, J = 7.4, 3.8 Hz, 1H), 1.13 (pd, J = 4.6, 4.1, 2.6 Hz, 2H), 1.05 - 0.98 (m, 2H).

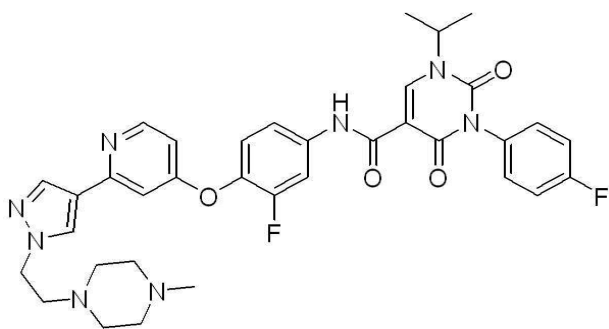
[0560] 단계 4: *N*-(4-((2-(1-시클로프로필-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)-3-플루오로페닐)-3-(4-플루오로페닐)-1-이소프로필-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복사미드의 제조

[0561] 3-플루오로-4-((2-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)아닐린을 4-((2-(1-시클로프로필-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)-3-플루오로아닐린으로 대체하고, 3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름산을 3-(4-플루오로페닐)-1-이소프로필-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름산으로 대체하며, 나머지 필요한 원료, 시약 및 제조 방법은 실시예 1 중의 단계 7과 동일하고, 수율이 73%인 제품을 얻었다.

[0562] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.94 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.38 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.89 - 7.81 (m, 2H), 7.24 (s, 5H), 7.13 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.62 (dd, J = 6.0, 2.3 Hz, 1H), 4.97 (p, J = 6.8 Hz, 1H), 3.63 (tt, J = 7.4, 3.9 Hz, 1H), 1.50 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.19 - 1.12 (m, 2H), 1.07 - 1.00 (m, 2H).

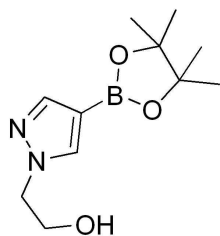
[0563] 실시예 34:

[0564] *N*-(3-플루오로-4-((2-(1-(2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸)-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)페닐)-3-(4-플루오로페닐)-1-이소프로필-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복사미드



[0565]

[0566] 단계 1: 2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1*H*-피라졸-1-일)에탄-1-올의 제조

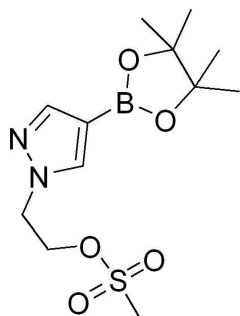


[0567]

[0568] 4-피라졸 보론산 피나콜 에스테르(1 g, 5.2 mmol), 탄산에틸렌(0.9 g, 10.3 mmol) 및 탄산세슘(3.3 g, 10.3 mmol)을 20 mL의 *N,N*-디메틸포름아미드에 첨가하고, 140°C에서 반응시켰다. 0.5시간 후 가열을 중지하고 실온으로 온도를 낮추며, 반응 혼합물을 셀라이트로 여과하고 *N,N*-디메틸포름아미드로 세척하였다. 여액을 농축한 다음, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 제품을 얻었다. 생산 수율: 0.9 g, 수율: 74%.

[0569] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.88 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.15 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.71 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 1.24 (s, 12H).

[0570] 단계 2: 2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1*H*-피라졸-1-일)에틸 메탄설포네이트의 제조

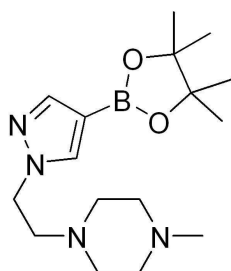


[0571]

[0572] 2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1*H*-피라졸-1-일)에탄-1-올(733 mg, 3.1 mmol) 및 트리에틸아민(640 μ L)을 24.4 mL의 *N,N*-디메틸포름아미드에 순차적으로 첨가하고, 아이스 배스에서 냉각시킨 다음, 교반하에 메탄설포닐 클로라이드(262 μ L, 3.4 mmol)를 적가하며, 계속하여 아이스 배스하에 반응시켰다. 0.5시간 후 반응물을 농축하고, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 제품을 얻었다. 생산 수율: 312 mg, 수율: 32%.

[0573] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.99 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 4.55 (dd, J = 5.5, 4.3 Hz, 2H), 4.47 (dd, J = 5.7, 4.5 Hz, 2H), 3.08 (s, 3H), 1.25 (s, 12H).

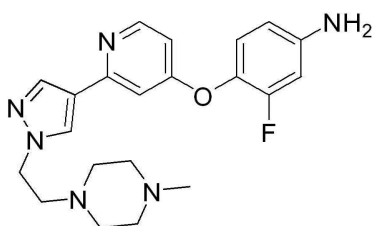
[0574] 단계 3: 1-메틸-4-(2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1*H*-피라졸-1-일)에틸)피페라진의 제조



[0575]

[0576] 2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1*H*-피라졸-1-일)에틸 메탄설포네이트(250 mg, 0.79 mmol) 및 *N*-메틸피페라진(875 μ L, 7.9 mmol)을 1.5 mL의 *N,N*-디메틸포름아미드에 첨가하고, 50 $^{\circ}\text{C}$ 에서 반응시켰다. 2.5시간 후 가열을 중지하고 실온으로 온도를 낮추었다. 얻은 제품을 정제하지 않고 다음 단계에 직접 사용하였다.

[0577] 단계 4: 3-플루오로-4-((2-(1-(2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸)-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)아닐린의 제조



[0578]

[0579] 1-메틸피라졸-4-보론산 피나콜 에스테르를 1-메틸-4-(2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1*H*-피라졸-1-일)에틸)피페라진으로 대체하고, 나머지 필요한 원료, 시약 및 제조 방법은 실시예 1 중의 단계 6 과 동일하며, 수율이 56%인 제품을 얻었다.

[0580] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.35 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.00 - 6.91 (m, 2H), 6.64 - 6.44 (m, 3H), 4.25 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.82 (s, 2H), 2.86 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.66 - 2.40 (m, 8H), 2.31 (s, 3H).

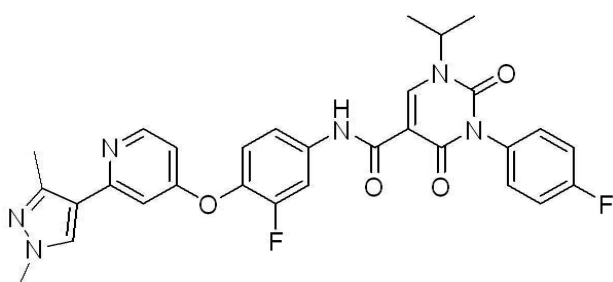
[0581] 단계 5: *N*-(3-플루오로-4-((2-(1-(2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸)-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)페닐)-3-(4-플루오로페닐)-1-이소프로필-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카복사미드의 제조

[0582] 3-플루오로-4-((2-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)아닐린을 3-플루오로-4-((2-(1-(2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸)-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)아닐린으로 대체하고, 3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름산을 3-(4-플루오로페닐)-1-이소프로필-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름산으로 대체하며, 나머지 필요한 원료, 시약 및 제조 방법은 실시예 1 중의 단계 7과 동일하며, 수율이 75%인 제품을 얻었다.

[0583] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.73 (s, 1H), 8.35 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.94 (dd, J = 12.6, 2.5 Hz, 1H), 7.36 (ddd, J = 9.0, 4.3, 2.2 Hz, 3H), 7.27 (td, J = 8.8, 2.3 Hz, 3H), 7.21 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 5.9, 2.5 Hz, 1H), 4.95 - 4.90 (m, 1H), 4.31 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.09 - 2.86 (m, 6H), 2.79 - 2.50 (m, 7H), 1.49 (d, J = 6.8 Hz, 6H).

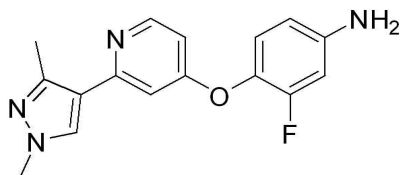
[0584] 실시예 35:

[0585] *N*-(4-((2-(1,3-디메틸-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)-3-플루오로페닐)-3-(4-플루오로페닐)-1-이소프로필-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복사미드



[0586]

[0587] 단계 1: 4-((2-(1,3-디메틸-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)-3-플루오로아닐린의 제조



[0588]

[0589] 1-메틸피라졸-4-보론산 피나콜 에스테르를 1,3-디메틸피라졸-4-보론산 피나콜 에스테르로 대체하고, 나머지 필요한 원료, 시약 및 제조 방법은 실시예 1 중의 단계 6과 동일하며, 수율이 72%인 제품을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.37 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.14 - 6.86 (m, 2H), 6.68 - 6.33 (m, 3H), 5.47 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.35 (s, 3H).

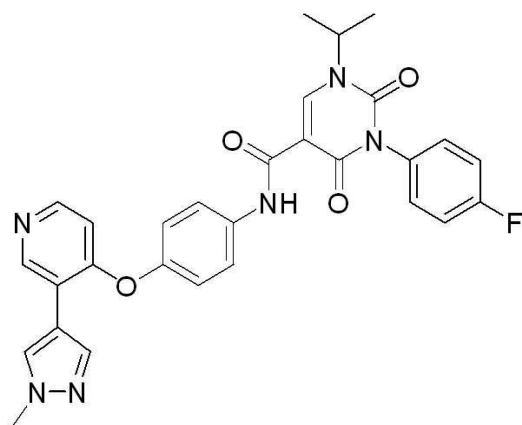
[0590] 단계 2: *N*-(4-((2-(1,3-디메틸-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)-3-플루오로페닐)-3-(4-플루오로페닐)-1-이소프로필-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복사미드의 제조

[0591] 3-플루오로-4-((2-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)아닐린을 4-((2-(1,3-디메틸-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)-3-플루오로아닐린으로 대체하고, 3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름산을 3-(4-플루오로페닐)-1-이소프로필-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름산으로 대체하며, 나머지 필요한 원료, 시약 및 제조 방법은 실시예 1 중의 단계 7과 동일하고, 수율이 100%인 제품을 얻었다.

[0592] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.03 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.41 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.99 (dd, J = 12.9, 2.4 Hz, 1H), 7.54 - 7.31 (m, 6H), 7.05 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.68 (dd, J = 5.7, 2.5 Hz, 1H), 4.78 (p, J = 6.8 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.42 (d, J = 6.8 Hz, 6H).

[0593] 실시예 36:

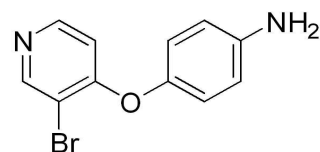
[0594] 3-(4-플루오로페닐)-1-이소프로필-*N*-(4-((3-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)페닐)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복사미드



[0595]

[0596]

단계 1: 4-((3-브로모피리딘-4-일)옥시)아닐린의 제조



[0597]

[0598]

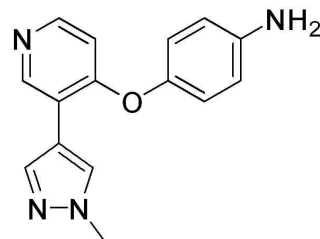
2,4-디클로로피리딘을 3-브로모-4-클로로피리딘으로 대체하고, 4-아미노-2-플루오로페놀을 p-아미노페놀로 대체하며, 나머지 필요한 원료, 시약 및 제조 방법은 실시예 1 중의 단계 5에 나타난 바와 동일하고, 수율이 100%인 제품을 얻었다.

[0599]

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.65 (s, 1H), 8.31 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.74 - 6.51 (m, 3H), 5.21 (s, 2H).

[0600]

단계 2: 4-((3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)아닐린의 제조



[0601]

[0602]

4-((2-클로로피리딘-4-일)옥시)-3-플루오로아닐린을 4-((3-브로모피리딘-4-일)옥시)아닐린으로 대체하고, 나머지 필요한 원료, 시약 및 제조 방법은 실시예 1 중의 단계 6에 나타난 바와 동일하며, 수율이 100%인 제품을 얻었다.

[0603]

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.79 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.18 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.64 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.56 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 3.89 (s, 3H).

[0604]

단계 3: 3-(4-플루오로페닐)-1-이소프로필-N-(4-((3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)페닐)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복사미드의 제조

[0605]

3-플루오로-4-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)아닐린을 4-((3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)아닐린으로 대체하고, 3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름산을 3-(4-플루오로페닐)-1-이소프로필-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름산으로 대체하며, 나머지 필요한 원료, 시약 및 제조 방법은 실시예 1 중의 단계 7과 동일하고, 수율이 75%인 제품을 얻었다.

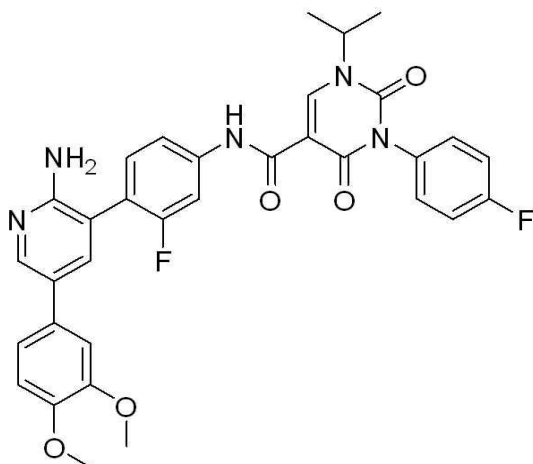
[0606]

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.92 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.28 - 8.22 (m, 2H), 8.02 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.81 - 7.74 (m, 2H), 7.47 - 7.31 (m, 4H), 7.22 - 7.14 (m, 2H), 6.71 (d, J = 5.6 Hz,

1H), 4.83 - 4.72 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 1.42 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H).

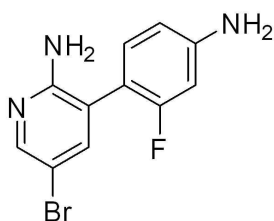
[0607] 실시예 37:

[0608] *N*-(4-(2-아미노-5-(3,4-디메톡시페닐)피리딘-3-일)-3-플루오로페닐)-3-(4-플루오로페닐)-1-이소프로필-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카복사미드



[0609]

[0610] 단계 1: 3-(4-아미노-2-플루오로페닐)-5-브로모피리딘-2-일암모니아의 제조

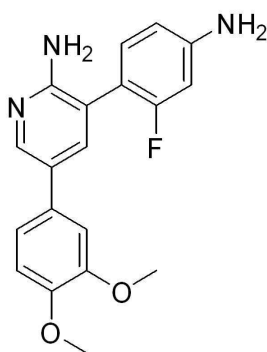


[0611]

[0612] 5-브로모 3-요오도피리딘-2-일암모니아(300 mg, 1 mmol), 4-아미노-2-플루오로페닐보론산 피나콜 에스테르(238 mg, 1 mmol), 탄산칼륨(416 mg, 3 mmol) 및 테트라키스트리페닐포스핀팔라듐(58 mg, 0.05 mmol)을 5 mL의 디옥산 및 0.5 mL의 물의 혼합 용액에 첨가하고, 아르곤 가스의 보호하에 85℃에서 반응시켰다. 16시간 후 실온으로 온도를 낮추고, 반응액을 농축한 다음 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 제품을 얻었다. 생산 수율: 219 mg, 수율: 78%.

[0613] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.09 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.09 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.55 - 6.45 (m, 2H), 4.49 (s, 2H), 3.91 (s, 2H).

[0614] 단계 2: 3-(4-아미노-2-플루오로페닐)-5-(3,4-디메톡시페닐)피리딘-2-일암모니아의 제조



[0615]

[0616] 3-(4-아미노-2-플루오로페닐)-5-브로모피리딘-2-일암모니아(200 mg, 0.71 mmol), 3,4-디메톡시페닐보론산(142 mg, 0.78 mmol), 탄산칼륨(294 mg, 2.13 mmol) 및 [1,1-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐 디클로라이드 디클로로메탄 착물(29 mg, 0.04 mmol)을 2 mL의 디옥산 및 0.4 mL의 물의 혼합 용액에 첨가하고, 아르곤 가스의 보

호하에 100℃에서 반응시켰다. 4시간 후 실온으로 온도를 낮추고, 반응액을 에틸아세테이트-포화 탄산나트륨 수용액으로 분리하며, 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 다음 농축하고, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 제품을 얻었다. 생산 수율: 142 mg, 수율: 42%.

[0617] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.21 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.15 - 6.99 (m, 3H), 6.96 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.50 - 6.37 (m, 2H), 5.56 - 5.50 (m, 2H), 5.45 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.75 (s, 3H).

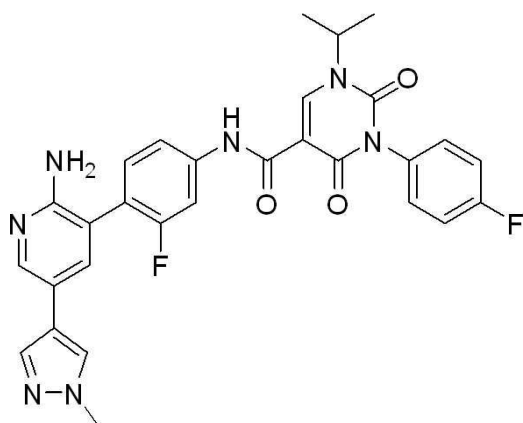
[0618] 단계 3: *N*-(4-(2-아미노-5-(3,4-디메톡시페닐)피리딘-3-일)-3-플루오로페닐)-3-(4-플루오로페닐)-1-이소프로필-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복사미드의 제조

[0619] 3-플루오로-4-((2-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)아닐린을 3-(4-아미노-2-플루오로페닐)-5-(3,4-디메톡시페닐)피리딘-2-일암모니아로 대체하고, 3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름산을 3-(4-플루오로페닐)-1-이소프로필-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름산으로 대체하며, 나머지 필요한 원료, 시약 및 제조 방법은 실시예 1 중의 단계 7과 동일하고, 수율이 69%인 제품을 얻었다.

[0620] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.04 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.28 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 12.4, 2.0 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.49 - 7.30 (m, 6H), 7.17 - 7.07 (m, 2H), 6.96 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.69 (s, 2H), 4.77 (p, J = 6.8 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 1.41 (d, J = 6.7 Hz, 6H).

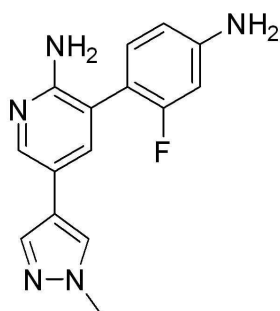
[0621] 실시예 38:

[0622] *N*-(4-(2-아미노-5-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-3-일)-3-플루오로페닐)-3-(4-플루오로페닐)-1-이소프로필-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복사미드



[0623]

[0624] 단계 1: 3-(4-아미노-2-플루오로페닐)-5-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-2-일암모니아의 제조



[0625]

[0626] 3,4-디메톡시페닐보론산을 1-메틸피라졸-4-보론산 피나콜 에스테르로 대체하고, 나머지 필요한 원료, 시약 및 제조 방법은 실시예 37 중의 단계 2와 동일하며, 수율이 66%인 제품을 얻었다.

[0627] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.16 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.75 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.41 (d,

$J = 2.3$ Hz, 1H), 7.00 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.50 - 6.37 (m, 2H), 5.54 (s, 2H), 5.35 (s, 2H), 3.82 (s, 3H).

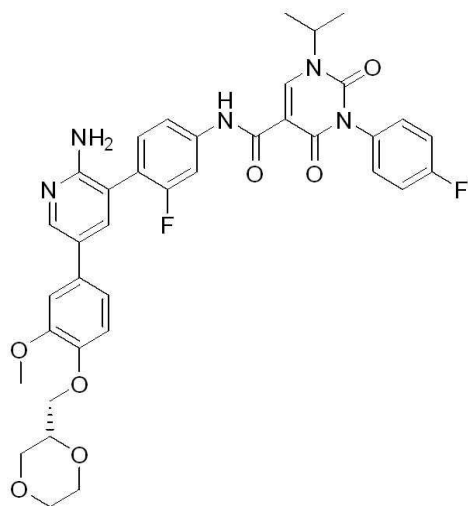
[0628] 단계 2: *N*-(4-(2-아미노-5-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-3-일)-3-플루오로페닐)-3-(4-플루오로페닐)-1-이소프로필-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복사미드의 제조

[0629] 3-플루오로-4-((2-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)아닐린을 3-(4-아미노-2-플루오로페닐)-5-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-2-일암모니아로 대체하고, 3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름산을 3-(4-플루오로페닐)-1-이소프로필-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름산으로 대체하며, 나머지 필요한 원료, 시약 및 제조 방법은 실시예 1 중의 단계 7과 동일하며, 수율이 57%인 제품을 얻었다.

[0630] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.06 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.22 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.87 (dd, $J = 12.4, 2.1$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.53 - 7.31 (m, 7H), 5.58 (s, 2H), 4.78 (p, $J = 6.7$ Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 1.43 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H).

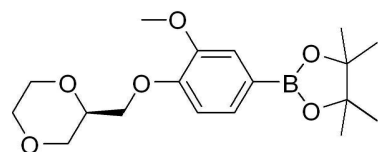
[0631] 실시예 39:

[0632] (*R*)-*N*-(4-(5-(4-((1,4-디옥산-2-일)메톡시)-3-메톡시페닐)-2-아미노피리딘-3-일)-3-플루오로페닐)-3-(4-플루오로페닐)-1-이소프로필-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복사미드



[0633]

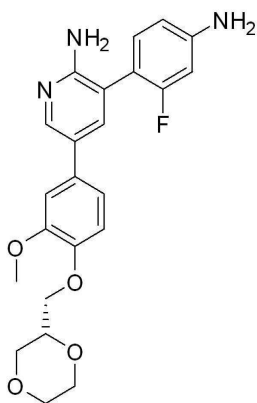
[0634] 단계 1: (*R*)-2-(4-((1,4-디옥산-2-일)메톡시)-3-메톡시페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보톨란의 제조



[0635]

[0636] 4-히드록시-3-메톡시보론산 피나콜 에스테르(167 mg, 0.67 mmol), (*R*)-메탄설포산-(1,4-디옥산-2-일)메틸 에스테르(131 mg, 0.67 mmol)(특허 US2014057927A1에 기재된 방법에 따라 제조), 탄산칼륨(185 mg, 1.34 mmol)을 3.3 mL의 *N,N*-디메틸포름아미드에 첨가하고, 아르곤 가스의 보호하에 90 $^{\circ}\text{C}$ 에서 반응시켰다. 16시간 후 실온으로 온도를 낮춘 다음, 반응액을 물에 붓고, 에틸아세테이트로 3회 추출하며, 에틸아세테이트 층을 병합하고, 포화 염화나트륨 수용액으로 5회 세척하며, 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 다음 농축하고, 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 제품을 얻으며, 다음 단계에 직접 사용하였다.

[0637] 단계 2: (*R*)-5-(4-((1,4-디옥산-2-일)메톡시)-3-메톡시페닐)-3-(4-아미노-2-플루오로페닐)피리딘-2-일암모니아의 제조



[0638]

[0639]

3,4-디메톡시페닐보론산을 (R)-2-(4-((1,4-디옥산-2-일)메톡시)-3-메톡시페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란으로 대체하고, 나머지 필요한 원료, 시약 및 제조 방법은 실시예 37중의 단계 2와 동일하며, 수율이 50%인 제품을 얻었다.

[0640]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.25 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.15 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.07 - 6.91 (m, 3H), 6.57 - 6.42 (m, 2H), 4.62 (s, 2H), 4.18 - 3.29 (m, 14H).

[0641]

단계 3: (R)-N-(4-(5-(4-((1,4-디옥산-2-일)메톡시)-3-메톡시페닐)-2-아미노피리딘-3-일)-3-플루오로페닐)-3-(4-플루오로페닐)-1-이소프로필-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복사미드의 제조

[0642]

3-플루오로-4-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)아닐린을 (R)-5-(4-((1,4-디옥산-2-일)메톡시)-3-메톡시페닐)-3-(4-아미노-2-플루오로페닐)피리딘-2-일암모니아로 대체하고, 3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름산을 3-(4-플루오로페닐)-1-이소프로필-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름산으로 대체하며, 나머지 필요한 원료, 시약 및 제조 방법은 실시예 1 중의 단계 7과 동일하고, 수율이 45%인 제품을 얻었다.

[0643]

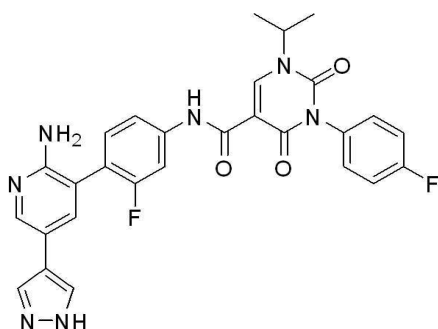
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.06 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.29 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.87 (dd, $J = 12.3$, 2.0 Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.50 - 7.28 (m, 6H), 7.17 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.10 (dd, $J = 8.3$, 2.1 Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.72 (s, 2H), 4.78 (p, $J = 6.7$ Hz, 1H), 3.97 - 3.36 (m, 12H), 1.43 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H).

[0644]

실시예 40:

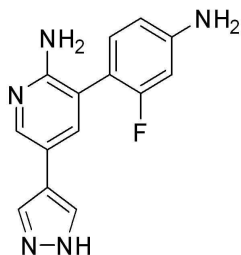
[0645]

N-(4-(2-아미노-5-(1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일)-3-플루오로페닐)-3-(4-플루오로페닐)-1-이소프로필-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복사미드



[0646]

[0647] 단계 1: 3-(4-아미노-2-플루오로페닐)-5-(1*H*-피라졸-4-일)피리딘-2-일암모니아의 제조



[0648]

[0649] 3,4-디메톡시페닐보론산을 4-피라졸 보론산 피나콜 에스테르로 대체하고, 나머지 필요한 원료, 시약 및 제조 방법은 실시예 37중의 단계 2와 동일하며, 수율이 36%인 제품을 얻었다.

[0650] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.81 (s, 1H), 8.20 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.46 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.01 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 6.51 - 6.39 (m, 2H), 5.53 (s, 2H), 5.31 (s, 2H).

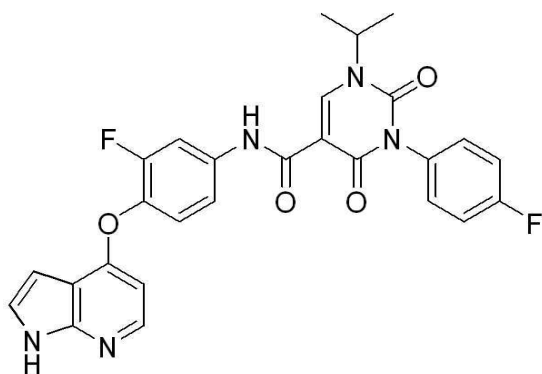
[0651] 단계 2: *N*-(4-(2-아미노-5-(1*H*-피라졸-4-일)피리딘-3-일)-3-플루오로페닐)-3-(4-플루오로페닐)-1-이소프로필-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복사미드의 제조

[0652] 3-플루오로-4-((2-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)아닐린을 3-(4-아미노-2-플루오로페닐)-5-(1*H*-피라졸-4-일)피리딘-2-일암모니아로 대체하고, 3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름산을 3-(4-플루오로페닐)-1-이소프로필-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름산으로 대체하며, 나머지 필요한 원료, 시약 및 제조 방법은 실시예 1 중의 단계 7과 동일하고, 수율이 7%인 제품을 얻었다.

[0653] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.99 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.28 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.84 - 7.76 (m, 3H), 7.52 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.39 - 7.30 (m, 2H), 7.27 (d, J = 3.0 Hz, 4H), 4.98 (p, J = 6.7 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 1.51 (d, J = 6.8 Hz, 6H).

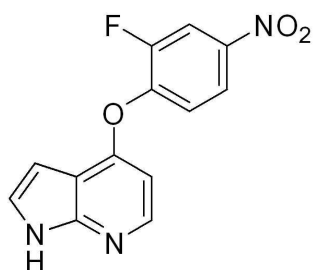
[0654] 실시예 41:

[0655] *N*-(4-((1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일)옥시)-3-플루오로페닐)-3-(4-플루오로페닐)-1-이소프로필-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복사미드



[0656]

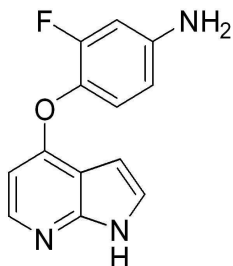
[0657] 단계 1: 4-(2-플루오로-4-니트로페녹시)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘의 제조



[0658]

[0659] 4-클로로-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘(1 g, 6.6 mmol) 및 2-플루오로-4-니트로페놀(1.5 g, 9.8 mmol)을 5 mL의 디페닐에테르에 첨가하고, 아르곤 가스의 보호하에 190℃에서 반응시켰다. 1시간 후 실온으로 온도를 낮춘 다음, 반응액을 차가운 에틸아세테이트에 붓고 정치하며, 그 후 고체가 석출되고, 고체를 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 제품을 얻었다. 생산 수율: 246 mg, 수율: 14%.

[0660] 단계 2: 4-((1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일)옥시)-3-플루오로아닐린의 제조



[0661]

[0662] 4-(2-플루오로-4-니트로페녹시)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘(100 mg, 0.37 mmol), 아연 분말(120 mg, 1.8 mmol), 염화암모늄(99 mg, 1.8 mmol)을 1.7 mL의 테트라히드로푸란 및 3.4 mL의 메탄올의 혼합 용액에 첨가하고, 아르곤 가스의 보호하에 실온에서 교반하였다. 20시간 후 교반을 중지한 다음, 반응액을 셀라이트로 여과하고 메탄올로 필터 케이크를 세척하며, 여액을 농축한 다음, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 제품을 얻었다. 생산 수율: 20 mg, 수율: 22%.

[0663] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.69 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.33 (dd, *J* = 3.5, 2.4 Hz, 1H), 7.02 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.51 (dd, *J* = 13.2, 2.6 Hz, 1H), 6.43 (ddd, *J* = 8.6, 2.5, 1.0 Hz, 1H), 6.26 (ddd, *J* = 15.9, 4.5, 1.4 Hz, 2H), 5.44 (s, 2H).

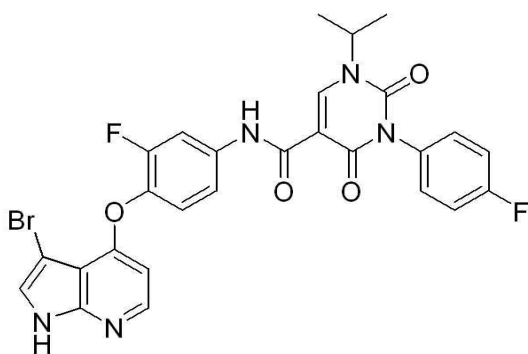
[0664] 단계 3: *N*-(4-((1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일)옥시)-3-플루오로페닐)-3-(4-플루오로페닐)-1-이소프로필-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복사미드의 제조

[0665] 3-플루오로-4-((2-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)아닐린을 4-((1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일)옥시)-3-플루오로아닐린으로 대체하고, 3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름산을 3-(4-플루오로페닐)-1-이소프로필-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름산으로 대체하며, 나머지 필요한 원료, 시약 및 제조 방법은 실시예 1 중의 단계 7과 동일하고, 수율이 68%인 제품을 얻었다.

[0666] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.78 (s, 1H), 11.01 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.05 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.96 (dd, *J* = 13.0, 2.5 Hz, 1H), 7.51 - 7.31 (m, 7H), 6.36 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 6.24 (dd, *J* = 3.5, 1.9 Hz, 1H), 4.76 (p, *J* = 6.8 Hz, 1H), 1.41 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H).

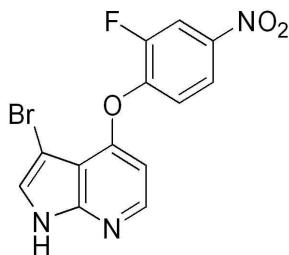
[0667] 실시예 42:

[0668] *N*-(4-((3-브로모-1*H*-피라졸로[2,3-*b*]피리딘-4-일)옥시)-3-플루오로페닐)-3-(4-플루오로페닐)-1-이소프로필-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복사미드



[0669]

[0670] 단계 1: 3-브로모-4-(2-플루오로-4-니트로페녹시)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘의 제조

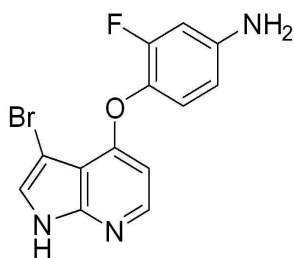


[0671]

[0672] 4-(2-플루오로-4-니트로페녹시)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘(273 mg, 1 mmol)을 8 mL의 *N,N*-디메틸포름아미드에 용해시킨 다음, 0[°]로 온도를 낮추고, *N*-브로모숙신이미드(196 mg, 1.1 mmol)를 첨가하며, 실온으로 온도를 올리고 밤새 계속 교반하였다. 반응액을 물에 붓고, 에틸아세테이트로 3회 추출하며, 에틸아세테이트 층을 병합하고, 포화 염화나트륨 수용액으로 1회 세척한 다음 농축하며, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 제품을 얻었다. 생산 수율: 348 mg, 수율: 99%.

[0673] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.40 (s, 1H), 8.41 (dd, *J* = 10.7, 2.7 Hz, 1H), 8.28 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 8.11 (ddd, *J* = 9.2, 2.8, 1.4 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.26 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H).

[0674] 단계 2: 4-((3-브로모-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일)옥시)-3-플루오로아닐린의 제조



[0675]

[0676] 3-브로모-4-(2-플루오로-4-니트로페녹시)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘(50 mg, 0.14 mmol), 환원 철 분말(18 mg, 0.32 mmol) 및 염화암모늄(43 mg, 0.81 mmol)을 3 mL의 에탄올 및 1 mL의 물의 혼합 용액에 첨가하고, 아르곤 가스의 보호하에 90[°]에서 반응시켰다. 2.5시간 후 실온으로 온도를 낮춘 다음, 반응액을 셀라이트로 여과하고 에탄올로 필터 케이크를 세척하였다. 여액을 에틸아세테이트 및 물로 분리하고, 에틸아세테이트 층을 무수 황산 나트륨으로 건조시킨 다음 농축하여 제품을 얻었다. 생산 수율: 43 mg, 수율: 94%.

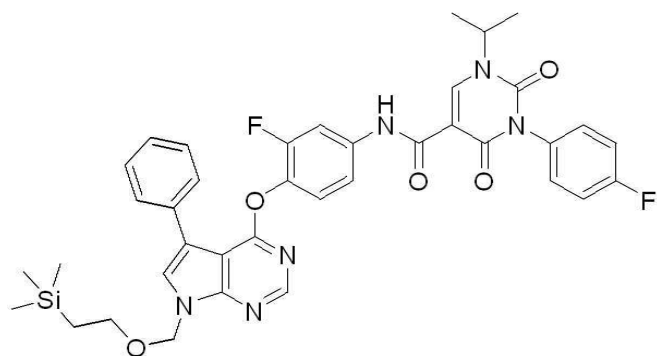
[0677] 단계 3: *N*-(4-((3-브로모-1*H*-피라졸로[2,3-*b*]피리딘-4-일)옥시)-3-플루오로페닐)-3-(4-플루오로페닐)-1-이소프로필-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복사미드의 제조

[0678] 3-플루오로-4-((2-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)아닐린을 4-((3-브로모-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일)옥시)-3-플루오로아닐린으로 대체하고, 3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름산을 3-(4-플루오로페닐)-1-이소프로필-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름산으로 대체하며, 나머지 필요한 원료, 시약 및 제조 방법은 실시예 1 중의 단계 7과 동일하고, 수율이 43%인 제품을 얻었다.

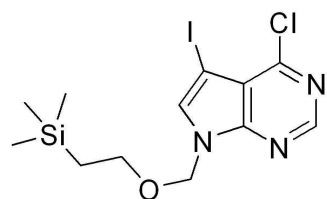
[0679] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.18 (s, 1H), 11.02 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.10 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.99 (dd, *J* = 13.0, 2.5 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.54 - 7.30 (m, 6H), 6.32 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 4.78 (p, *J* = 7.3, 6.8 Hz, 1H), 1.42 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H).

[0680] 실시예 43:

[0681] *N*-(3-플루오로-4-((5-페닐-7-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-7*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-4-일)옥시)페닐)-3-(4-플루오로페닐)-1-이소프로필-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복사미드



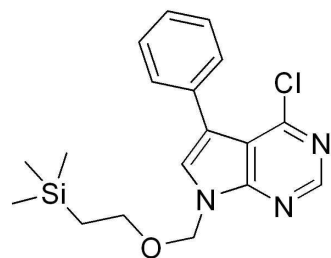
단계 1: 4-클로로-5-요오도-7-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘의 제조



수소나트륨(0.43 g, 11 mmol)을 10mL의 *N,N*-디메틸포름아미드에 용해시키고, 10분 동안 교반한 다음 0℃로 온도를 낮추었다. 4-클로로-5-요오도-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘(2 g, 7.2 mmol)을 10mL의 *N,N*-디메틸포름아미드에 용해시킨 다음, 반응액에 적가하고, 계속하여 0℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 2-(트리메틸실릴)에톡시메틸 클로라이드(1.52 ml, 8.6 mmol)를 10mL의 *N,N*-디메틸포름아미드에 용해시킨 다음, 반응액에 적가하고, 0℃에서 0.5시간 동안 계속 교반하며, 마지막으로 실온으로 온도를 올리고 밤새 교반하였다. 반응액을 물에 붓고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하며, 에틸아세테이트 층을 병합하고, 포화 염화나트륨 수용액으로 5회 세척한 다음 농축하며, 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 생산 수율: 2.4 g, 수율: 81%.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.70 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 5.60 (s, 2H), 3.51 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 0.82 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), -0.10 (s, 9H).

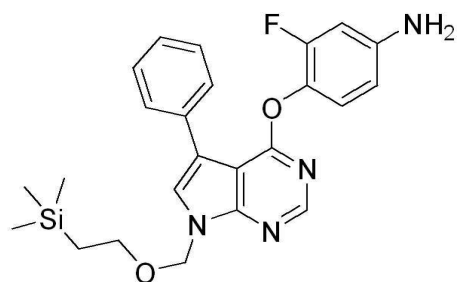
단계 2: 4-클로로-5-페닐-7-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘의 제조



4-클로로-5-요오도-7-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘(1 g, 2.4 mmol), 페닐보론산 피나콜(1.2 g, 0.6 mmol), 인산칼륨 삼수화물(0.78 g, 2.9 mmol) 및 1,1-비스(디-페닐포스포노)페로센 팔라듐 디클로라이드(179 mg, 0.24 mmol)를 30 mL의 테트라히드로푸란 및 3 mL의 물에 첨가한 다음, 1.9 mL의 트리에틸 아민을 첨가하고, 마지막으로 아르곤 가스의 보호하에 85℃에서 반응시켰다. 24시간 후 가열을 중지하고 실온으로 온도를 낮추며, 반응액을 에틸아세테이트-물로 분리하고, 유기층을 농축한 다음, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 제품을 얻었다. 생산 수율: 432 mg, 수율: 49%.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.72 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.56 – 7.50 (m, 2H), 7.46 (ddd, *J* = 7.7, 6.4, 1.4 Hz, 2H), 7.39 (tt, *J* = 9.5, 3.1 Hz, 1H), 5.69 (s, 2H), 3.59 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 0.85 (dd, *J* = 8.5, 7.5 Hz, 2H), -0.09 (s, 9H).

[0691] 단계 3: 3-플루오로-4-((5-페닐-7-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-일)옥시)아닐린의 제조



[0692]

[0693] 3-플루오로-4-히드록시아닐린(216 mg, 1.7 mmol)을 20 mL의 *N,N*-디메틸포름아미드에 용해시킨 다음, 0℃로 온도를 낮추고, 수산화나트륨(116 mg, 2.9 mmol)을 첨가하며, 실온으로 온도를 올려 15분 동안 교반한 다음, 4-클로로-5-페닐-7-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘(360 mg, 1 mmol)을 첨가하고, 마지막으로 실온에서 밤새 교반하였다. 반응액을 에틸아세테이트-포화 염화암모늄 수용액으로 분리하고, 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 다음 농축하며, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 제품을 얻었다. 생산 수율: 348 mg, 수율: 77%.

[0694] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.47 (s, 1H), 7.82 - 7.72 (m, 2H), 7.47 - 7.28 (m, 4H), 7.02 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.58 - 6.41 (m, 2H), 5.69 (s, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.65 - 3.57 (m, 2H), 1.00 - 0.90 (m, 2H), -0.03 (s, 9H).

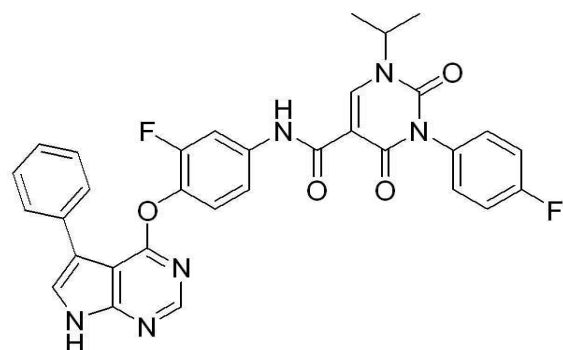
[0695] 단계 4: *N*-(3-플루오로-4-((5-페닐-7-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-일)옥시)페닐)-3-(4-플루오로페닐)-1-이소프로필-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복사미드의 제조

[0696] 3-플루오로-4-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)아닐린을 3-플루오로-4-((5-페닐-7-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-일)옥시)아닐린으로 대체하고, 3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름산을 3-(4-플루오로페닐)-1-이소프로필-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름산으로 대체하며, 나머지 필요한 원료, 시약 및 제조 방법은 실시예 1 중의 단계 7과 동일하고, 수율이 94%인 제품을 얻었다.

[0697] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.03 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.01 - 7.91 (m, 2H), 7.76 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.52 - 7.27 (m, 9H), 5.68 (s, 2H), 4.78 (p, *J* = 6.7 Hz, 1H), 3.60 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 1.43 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 0.87 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), -0.07 (s, 9H).

[0698] 실시예 44:

[0699] *N*-(3-플루오로-4-((5-페닐-7-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-일)옥시)페닐)-3-(4-플루오로페닐)-1-이소프로필-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복사미드



[0700]

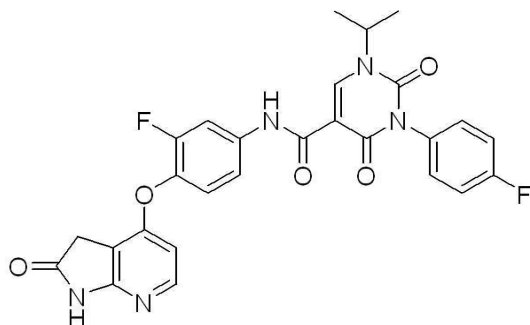
[0701] *N*-(3-플루오로-4-((5-페닐-7-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-일)옥시)페닐)-3-(4-플루오로페닐)-1-이소프로필-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복사미드(100 mg, 0.15 mmol)를 2 mL의 트리플루오로아세트산에 첨가하고, 밤새 교반하였다. 반응액에 아세트ونی트릴 및 암모니아수를 각각 4

ml씩 첨가하고, 40분 동안 교반한 다음, 20 ml의 에틸아세테이트를 첨가하고, 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 2회 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 다음 농축하고, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 제품을 얻었다. 생산 수율: 63 mg, 수율: 69%.

[0702] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.56 (s, 1H), 11.03 (s, 1H), 8.69 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.99 - 7.89 (m, 1H), 7.77 (dd, J = 5.2, 2.8 Hz, 3H), 7.53 - 7.33 (m, 8H), 7.31 - 7.23 (m, 1H), 4.78 (p, J = 6.8 Hz, 1H), 1.43 (d, J = 6.7 Hz, 6H).

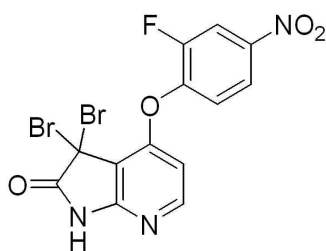
[0703] 실시예 45:

[0704] *N*-(3-플루오로-4-((2-옥소-2,3-디히드로-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일)옥시)페닐)-3-(4-플루오로페닐)-1-이소프로필-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카복사미드



[0705]

[0706] 단계 1: 3,3-디브로모-4-(2-플루오로-4-니트로페녹시)-1,3-디히드로-2*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-2-온의 제조

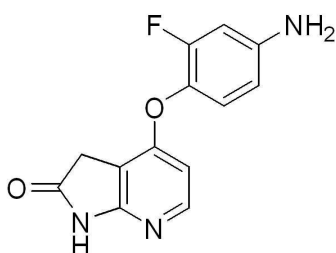


[0707]

[0708] 4-(2-플루오로-4-니트로페녹시)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘(100 mg, 0.37 mmol)을 6.5 ml의 *tert*-부탄올에 용해시키고, 교반하에 피리디늄 트리브로마이드(410 mg, 1.28 mmol)를 배치로 첨가한 다음, 실온에서 밤새 교반하였다. 반응액을 농축하고, 잔류물을 에틸아세테이트-물로 분리한 다음, 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 다음 농축하고, 디클로로메탄:메탄올=10:1로 슬러리화하여, 제품을 수득하였다. 생산 수율: 98 mg, 수율: 60%.

[0709] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.21 (s, 1H), 8.50 (dd, J = 10.2, 2.7 Hz, 1H), 8.26 - 8.21 (m, 1H), 8.19 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.72 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 6.1 Hz, 1H).

[0710] 단계 2: 4-(4-아미노-2-플루오로페녹시)-1,3-디히드로-2*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-2-온의 제조



[0711]

[0712] 3,3-디브로모-4-(2-플루오로-4-니트로페녹시)-1,3-디히드로-2*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-2-온(68 mg, 0.15 mmol)을 5 mL의 메탄올에 첨가한 다음, 60 mg의 팔라듐탄소를 첨가하고, 수소 분위기하에 7시간 동안 반응시키며, 반응액을 셀라이트로 흡인 여과하고 메탄올로 필터 케이크를 세척한 다음, 여액을 농축하여 제품을 얻었다. 생산 수

율: 22 mg, 수율: 56%.

[0713] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.92 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 6.97 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.61 - 6.47 (m, 2H), 6.40 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 3.43 (s, 2H).

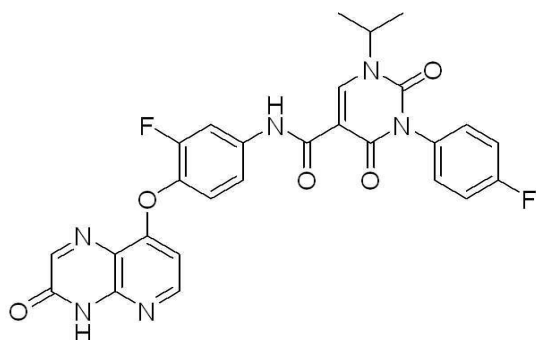
[0714] 단계 3: *N*-(3-플루오로-4-((2-옥소-2,3-디히드로-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일)옥시)페닐)-3-(4-플루오로페닐)-1-이소프로필-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복사미드의 제조

[0715] 3-플루오로-4-((2-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)아닐린을 4-(4-아미노-2-플루오로페녹시)-1,3-디히드로-2*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-2-온으로 대체하고, 3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름산을 3-(4-플루오로페닐)-1-이소프로필-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름산으로 대체하며, 나머지 필요한 원료, 시약 및 제조 방법은 실시예 1 중의 단계 7과 동일하고, 수율이 29%인 제품을 얻었다.

[0716] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.07 (s, 1H), 11.02 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.02 - 7.92 (m, 2H), 7.54 - 7.27 (m, 6H), 6.37 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 4.77 (p, J = 6.8 Hz, 1H), 3.41 (s, 2H), 1.42 (d, J = 6.8 Hz, 6H).

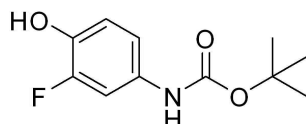
[0717] 실시예 46:

[0718] *N*-(3-플루오로-4-((3-옥소-3,4-디히드로피리도[2,3-*b*]피라진-8-일)옥시)페닐)-3-(4-플루오로페닐)-1-이소프로필-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복사미드



[0719]

[0720] 단계 1: tert-부틸(3-플루오로-4-히드록시페닐)카바메이트의 제조

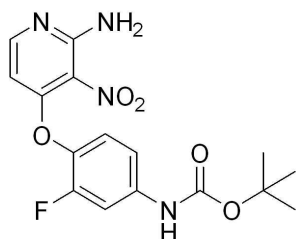


[0721]

[0722] 4-아미노-2-플루오로페놀(2 g, 15.7 mmol) 및 트리에틸아민(4.4 ml, 31.5 mmol)을 50 ml의 테트라히드로푸란에 순차적으로 첨가한 다음, 디-tert-부틸 디카보네이트(4.3 ml, 18.9 mmol)를 첨가하고, 마지막으로 실온에서 밤새 교반하였다. 반응액을 농축하고, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 제품을 얻었다. 생산 수율: 685 mg, 수율: 19%.

[0723] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.36 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.94 - 6.77 (m, 2H), 6.37 (s, 1H), 5.11 (s, 1H), 1.50 (s, 9H).

[0724] 단계 2: tert-부틸(4-((2-아미노-3-니트로피리딘-4-일)옥시)-3-플루오로페닐)카바메이트의 제조

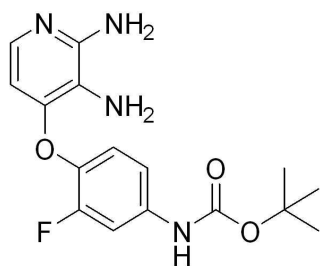


[0725]

[0726] tert-부틸(3-플루오로-4-히드록시페닐)카바메이트(400 mg, 1.8 mmol)를 8 mL의 *N,N*-디메틸포름아미드에 용해시킨 다음, 칼륨tert-부톡시드(217 mg, 1.9 mmol)를 첨가하고, 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 2-아미노-3-니트로-4-클로로피리딘(306 mg, 1.8 mmol)을 적가하여 8 mL의 *N,N*-디메틸포름아미드에 용해시키며, 마지막으로 70°C에서 밤새 반응시켰다. 반응액을 에틸아세테이트-포화 탄산수소나트륨 수용액으로 분리하고, 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 다음 농축하여 제품을 얻었다. 생산 수율: 632 mg, 수율: 99%.

[0727] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.74 (s, 1H), 7.99 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.65 - 7.55 (m, 1H), 7.36 - 7.24 (m, 2H), 7.21 (s, 2H), 5.94 (dd, J = 5.7, 1.0 Hz, 1H), 1.48 (s, 9H).

[0728] 단계 3: tert-부틸(4-((2,3-디아미노피리딘-4-일)옥시)-3-플루오로페닐)카바메이트의 제조

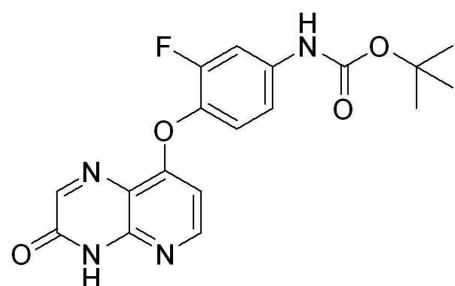


[0729]

[0730] tert-부틸(4-((2-아미노-3-니트로피리딘-4-일)옥시)-3-플루오로페닐)카바메이트(632 mg, 1.7 mmol)를 10 mL의 에틸아세테이트 및 18 mL의 에탄올의 혼합 용액에 첨가한 다음, 150 mg의 팔라듐탄소를 첨가하고, 마지막으로 수소 분위기하에 7시간 동안 반응시켰다. 반응액을 셀라이트로 흡인 여과하고, 여액을 농축하여 제품을 얻었다.

[0731] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.60 (s, 1H), 7.52 (dd, J = 13.3, 2.4 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 9.7, 6.8 Hz, 2H), 7.08 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 5.82 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.55 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 1.48 (s, 9H).

[0732] 단계 4: tert-부틸(3-플루오로-4-((3-옥소-3,4-디히드로피리도[2,3-b]피라진-8-일)옥시)페닐)카바메이트의 제조

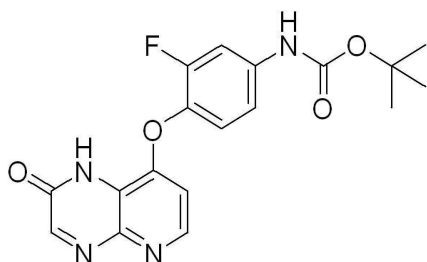


[0733]

[0734] tert-부틸(4-((2,3-디아미노피리딘-4-일)옥시)-3-플루오로페닐)카바메이트(588 mg, 1.8 mmol)를 12 mL의 무수 에탄올에 용해시킨 다음, 약간의 활성화된 분자체를 첨가하였다. 교반하에 에틸 글리옥실레이트(톨루엔에 50% 용해, 610 μ l, 3 mmol)를 적가하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 반응액을 셀라이트로 흡인 여과하고, 여액을 농축한 다음 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 제품을 얻었다. 생산 수율: 118 mg, 수율: 18%.

[0735] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.94 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 8.34 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 7.45 - 7.23 (m, 2H), 6.53 (dd, J = 5.7, 1.1 Hz, 1H), 1.49 (s, 9H).

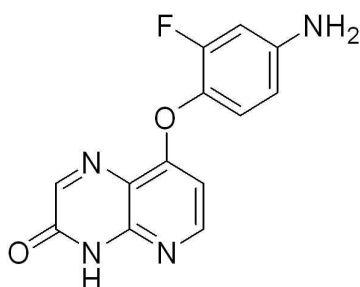
- [0736] 상기 반응은 동시에 tert-부틸(3-플루오로-4-((2-옥소-1,2-디히드로피리도[2,3-b]피라진-8-일)옥시)페닐)카바메이트를 얻었다. 생산 수율: 325 mg, 수율: 50%. 구조식 및 수소 스펙트럼 정보는 하기와 같다.



[0737]

- [0738] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.64 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.32 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 7.42 - 7.28 (m, 2H), 6.80 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 1.49 (s, 9H).

- [0739] 단계 5: 8-(4-아미노-2-플루오로페녹시)피리도[2,3-b]피라진-3(4H)-온의 제조



[0740]

- [0741] tert-부틸(3-플루오로-4-((3-옥소-3,4-디히드로피리도[2,3-b]피라진-8-일)옥시)페닐)카바메이트(100 mg, 0.27 mmol) 및 3 mL의 테트라부틸암모늄 플루오라이드(테트라히드로푸란에 1 M 용해)를 75℃에서 밤새 반응시켰다. 반응액을 농축하고, 30 mL의 물을 첨가하며, 1시간 동안 교반한 다음, 흡인 여과하여 고체를 얻었다. 상기 고체를 톨루엔에 담그고 교반한 다음, 상층액을 부어 고체 제품을 얻었다. 생산 수율: 54 mg, 수율: 74%.

- [0742] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.89 (s, 1H), 8.32 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.05 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 6.54 (dd, J = 13.2, 2.6 Hz, 1H), 6.52 - 6.41 (m, 2H), 5.53 (s, 2H).

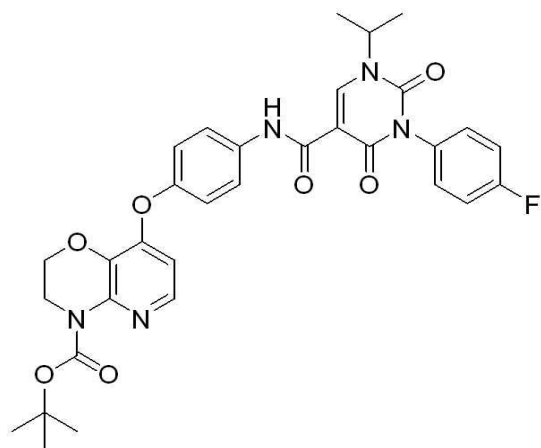
- [0743] 단계 6: N-(3-플루오로-4-((3-옥소-3,4-디히드로피리도[2,3-b]피라진-8-일)옥시)페닐)-3-(4-플루오로페닐)-1-이소프로필-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복사미드의 제조

- [0744] 3-플루오로-4-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)아닐린을 8-(4-아미노-2-플루오로페녹시)피리도[2,3-b]피라진-3(4H)-온으로 대체하고, 3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름산을 3-(4-플루오로페닐)-1-이소프로필-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름산으로 대체하며, 나머지 필요한 원료, 시약 및 제조 방법은 실시예 1 중의 단계 7과 동일하고, 수율이 16%인 제품을 얻었다.

- [0745] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.95 (s, 1H), 11.05 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.36 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.02 (dd, J = 13.0, 2.4 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.50 - 7.32 (m, 5H), 6.62 - 6.57 (m, 1H), 4.78 (p, J = 6.9 Hz, 1H), 1.43 (d, J = 6.8 Hz, 6H).

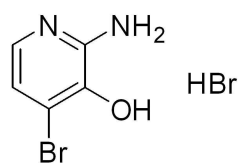
- [0746] 실시예 47:

- [0747] 8-(4-(3-(4-플루오로페닐)-1-이소프로필-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복사미도)페녹시)-2,3-디히드로-4H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진-4-포름산tert-부틸 에스테르



[0748]

[0749] 단계 1: 2-아미노-3-히드록시-4-브로모피리딘 브롬화수소의 제조

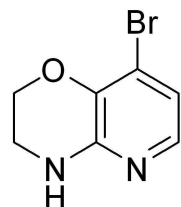


[0750]

[0751] 2-아미노-3-히드록시피리딘(20 g, 182 mmol)을 100 mL의 에탄올에 용해시키고, 0℃로 온도를 낮춘 다음, 액체 브롬(18.6 ml, 363 mmol)을 천천히 적가하며, 적가 후 실온으로 온도를 올려 밤새 교반하였다. 반응액을 800 ml의 에틸아세테이트에 붓고 균일하게 교반하며, 흡인 여과하여 고체를 얻은 다음 에틸아세테이트로 세척하였다. 얻은 고체가 즉 제품이다. 생산 수율: 24 g, 수율: 50%.

[0752] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.06 (s, 2H), 7.41 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 6.9 Hz, 1H).

[0753] 단계 2: 8-브로모-3,4-디히드로-2H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진의 제조

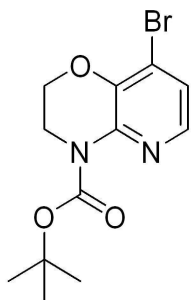


[0754]

[0755] 2-아미노-3-히드록시-4-브로모피리딘 브롬화수소(10 g, 37 mmol), 1,2-디브로모에탄(4.8 ml, 56 mmol) 및 탄산 세슘(36 mg, 111 mmol)을 100 mL의 아세토니트릴에 첨가하고, 85℃에서 48시간 동안 반응시켰다. 반응액을 흡인 여과하고, 여액을 농축한 다음 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 제품을 얻었다. 생산 수율: 1.17 g, 수율: 14.7%.

[0756] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.40 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.70 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.18 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 3.47 - 3.39 (m, 2H).

[0757] 단계 3: 8-브로모-2,3-디히드로-4H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진-4-포름산tert-부틸 에스테르의 제조

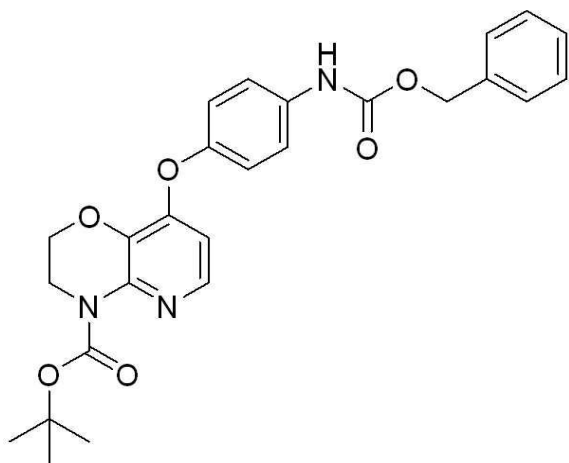


[0758]

[0759] 8-브로모-3,4-디히드로-2H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진을 10 mL의 테트라히드로푸란에 용해시키고, 0℃로 온도를 낮추었다. 리튬 비스트리메틸실릴아미드(테트라히드로푸란에 1 M 용해, 3.7 mL, 3.7 mmol)을 적가하였다. 디-tert-부틸 디카보네이트(1 mL, 4.6 mmol)를 적가하였다. 계속하여 0℃에서 1.5시간 동안 반응시켰다. 반응액을 에틸아세테이트-포화 염화암모늄 수용액으로 분리하고, 유기층을 농축한 다음 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 제품을 얻었다. 생산 수율: 1.2 g, 수율: 100%.

[0760] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.88 (dd, $J = 5.2, 0.8$ Hz, 1H), 7.22 (dd, $J = 5.1, 0.8$ Hz, 1H), 4.43 - 4.31 (m, 2H), 4.02 - 3.89 (m, 2H), 1.54 (s, 9H).

[0761] 단계 4: 8-(4-(((벤질옥시)포르밀)아미노)페녹시)-2,3-디히드로-4H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진-4-포름산tert-부틸 에스테르의 제조

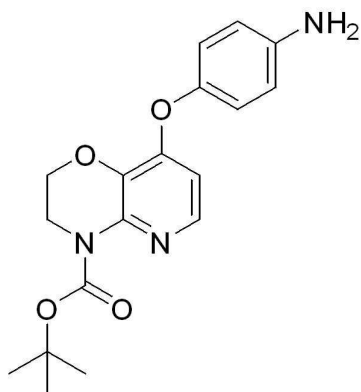


[0762]

[0763] 8-브로모-2,3-디히드로-4H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진-4-포름산tert-부틸 에스테르(756 mg, 2.4 mmol), 벤질(4-히드록시페닐)카바메이트(700 mg, 2.9 mmol), 인산칼륨(1.8 g, 8.6 mmol), 아세트산팔라듐(108 mg, 0.48 mmol) 및 2-디-tert-부틸포스포노-2',4',6'-트리이소프로필비페닐(244 mg, 0.58 mmol)을 20 mL의 톨루엔에 첨가하고, 아르곤 가스의 보호하에 120℃에서 16시간 동안 반응시켰다. 반응액을 디클로로메탄:메탄올=10:1로 희석하고, 셀라이트로 흡인 여과하며, 여액을 농축한 다음, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 제품을 얻었다. 생산 수율: 64 mg, 수율: 4.6%.

[0764] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.91 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.38 (dddd, $J = 14.5, 6.8, 5.7, 3.8$ Hz, 7H), 7.07 - 7.00 (m, 2H), 6.42 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.34 (dd, $J = 5.3, 3.9$ Hz, 2H), 3.97 (dd, $J = 5.2, 3.8$ Hz, 2H), 1.55 (s, 9H).

[0765] 단계 5: 8-(4-아미노페녹시)-2,3-디히드로-4H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진-4-포름산tert-부틸 에스테르의 제조



[0766]

[0767] 8-(4-(((벤질옥시)포르밀)아미노)페녹시)-2,3-디히드로-4H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진-4-포름산tert-부틸 에스테르(64 mg, 0.134 mmol)를 3 ml의 메탄올에 용해시킨 다음, 20 mg의 팔라듐탄소를 첨가하고, 수소 분위기하에 7 시간 동안 교반하였다. 반응액을 셀라이트로 흡인 여과하고, 여액을 농축하여 제품을 얻었다. 생산 수율: 45.5 mg, 수율: 99%.

[0768] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.87 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.69 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.38 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.36 (t, J = 4.5 Hz, 2H), 3.97 (t, J = 4.5 Hz, 2H), 1.54 (s, 9H).

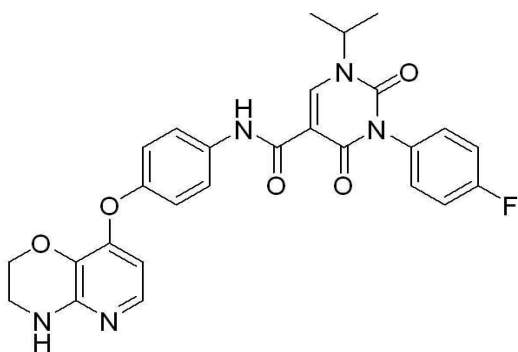
[0769] 단계 6: 8-(4-(3-(4-플루오로페닐)-1-이소프로필-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복사미도)페녹시)-2,3-디히드로-4H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진-4-포름산tert-부틸 에스테르의 제조

[0770] 3-플루오로-4-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)아닐린을 8-(4-아미노페녹시)-2,3-디히드로-4H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진-4-포름산tert-부틸 에스테르로 대체하고, 3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름산을 3-(4-플루오로페닐)-1-이소프로필-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름산으로 대체하며, 나머지 필요한 원료, 시약 및 제조 방법은 실시예 1 중의 단계 7과 동일하고, 수율이 48%인 제품을 얻었다.

[0771] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.80 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.92 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.24 (s, 4H), 7.05 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.46 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.96 (p, J = 6.9 Hz, 1H), 4.38 - 4.30 (m, 2H), 3.97 (t, J = 4.5 Hz, 2H), 1.55 (s, 9H), 1.49 (d, J = 6.8 Hz, 6H).

[0772] 실시예 48:

[0773] N-(4-((3,4-디히드로-2H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진-8-일)옥시)페닐)-3-(4-플루오로페닐)-1-이소프로필-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복사미드



[0774]

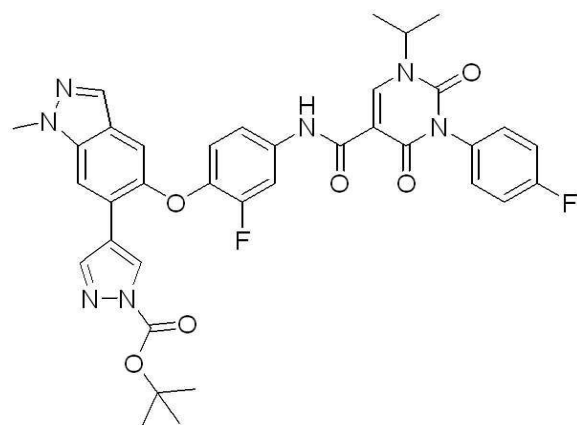
[0775] 8-(4-(3-(4-플루오로페닐)-1-이소프로필-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복사미도)페녹시)-2,3-디히드로-4H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진-4-포름산tert-부틸 에스테르를 5 mL의 아세트니트릴에 용해시키고, p-톨루엔설폰산 일수화물(102 mg, 0.53 ml)을 첨가하며, 5방울의 메탄올을 적가한 다음, 실온에서 24시간 동안 반응시켰다. 102 mg의 p-톨루엔설폰산 일수화물, 5방울의 메탄올을 추가로 첨가하고, 계속하여 실온에서 교반하

였다. 18시간 후 반응액을 에틸아세테이트-포화 탄산수소나트륨 수용액으로 분리하고, 유기층을 농축한 다음 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 제품을 얻었다. 생산 수율: 16 mg, 수율: 59%.

[0776] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.80 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.69 - 7.61 (m, 2H), 7.50 - 7.29 (m, 5H), 7.02 - 6.93 (m, 2H), 6.80 (s, 1H), 6.06 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.75 (p, J = 6.8 Hz, 1H), 4.07 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 3.39 (q, J = 3.7 Hz, 2H), 1.40 (d, J = 6.8 Hz, 6H).

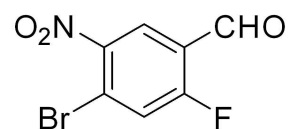
[0777] 실시예 49:

[0778] 4-(5-(2-플루오로-4-(3-(4-플루오로페닐)-1-이소프로필-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름아미도)페녹시)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-1H-피라졸-1-포름산tert-부틸 에스테르



[0779]

[0780] 단계 1: 4-브로모-2-플루오로-5-니트로벤zal데히드의 제조

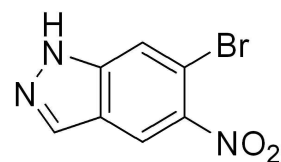


[0781]

[0782] 4-브로모-2-플루오로-벤zal데히드(1 g, 4.9 mmol)를 5 mL의 진한 황산에 용해시키고, 아르곤 가스의 보호하에 아이스 배스를 0℃로 온도를 낮추어 반응시켰다. 질산칼륨(553 mg, 5.5 mmol)을 배치로 첨가하고, 첨가 후 0℃에서 계속 반응시켰다. 2시간 후 반응액을 쇠빙에 붓고 균일하게 교반한 다음, 여과하여 고체 제품을 얻었다. 생산 수율: 1.2 g, 수율: 95%.

[0783] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.13 (s, 1H), 8.49 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 9.8 Hz, 1H).

[0784] 단계 2: 6-브로모-5-니트로-1H-인다졸의 제조

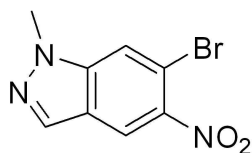


[0785]

[0786] 4-브로모-2-플루오로-5-니트로벤zal데히드(2.5 g, 10 mmol)를 40 mL의 N,N-디메틸포름아미드에 용해시키고, 실온하에 0.53 mL의 85% 히드라진 수용액을 첨가한 다음, 아르곤 가스의 보호하에 150℃에서 반응시켰다. 1.5시간 후 반응액을 농축하고 에틸아세테이트로 희석하며, 에틸아세테이트 층을 포화 염화나트륨 수용액으로 5회 세척한 다음, 무수 황산나트륨으로 건조시키고 농축하며, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 제품을 얻었다. 생산 수율: 2.1 g, 수율: 88%.

[0787] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.74 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.07 (d, J = 1.1 Hz, 1H).

[0788] 단계 3: 6-브로모-1-메틸-5-니트로-1*H*-인다졸의 제조

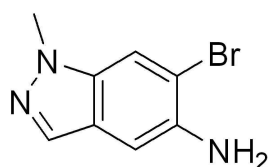


[0789]

[0790] 수소나트륨(0.7 g, 17.4 mmol)을 25 mL의 재증류된 테트라히드로푸란에 용해시키고, 아르곤 가스의 보호하에 아 이스 배스를 0℃로 온도를 낮추었다. 6-브로모-5-니트로-1*H*-인다졸(2 g, 8.3 mmol)을 첨가하고, 계속하여 0℃에서 0.5시간 동안 반응시켰다. 그런 다음 요오도메탄(2.1 mL, 33.9 mmol)을 천천히 적가하고, 적가 후 실온으로 온도를 올려 계속 교반하였다. 2시간 후 반응액을 얼음물에 붓고, 에틸아세테이트로 2회 추출하며, 에틸아세테이트 층을 병합하고, 포화 염화나트륨 수용액으로 1회 세척한 다음 농축하며, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 제품을 얻었다. 생산 수율: 0.72 g, 수율: 34%.

[0791] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.37 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 4.11 (s, 3H).

[0792] 단계 4: 6-브로모-1-메틸-1*H*-인다졸-5-일암모니아의 제조

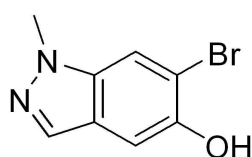


[0793]

[0794] 6-브로모-1-메틸-5-니트로-1*H*-인다졸(94 mg, 0.37 mmol), 환원 철 분말(205 mg, 3.7 mmol) 및 염화암모늄(10 mg, 0.18 mmol)을 3.7 mL의 에탄올 및 0.7 mL의 물의 혼합 용액에 첨가하고, 아르곤 가스의 보호하에 100℃에서 반응시켰다. 3시간 후 실온으로 온도를 낮춘 다음, 반응액을 셀라이트로 여과하고 에탄올로 필터 케이크를 세척하였다. 여액을 농축하여 제품을 얻었다. 생산 수율: 89 mg, 수율: 100%.

[0795] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.87 - 7.82 (m, 1H), 7.76 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 5.00 (s, 2H), 3.93 (s, 3H).

[0796] 단계 5: 6-브로모-1-메틸-1*H*-인다졸-5-올의 제조

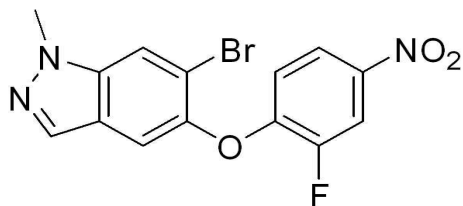


[0797]

[0798] 6-브로모-1-메틸-1*H*-인다졸-5-일암모니아(1 g, 4 mmol), 8 mL의 인산 및 3 mL의 물을 혼합한 다음, 아르곤 가스의 보호하에 200℃에서 반응시켰다. 2시간 후 실온으로 온도를 낮춘 다음, 반응액을 쇠빙에 붓고 균일하게 교반하며, 얼음이 완전히 녹은 후 에틸아세테이트로 2회 추출하고, 에틸아세테이트 층을 병합하며, 포화 염화나트륨 수용액으로 1회 세척하였다. 에틸아세테이트 층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 다음 농축하여 제품을 얻었다. 생산 수율: 0.86 g, 수율: 93%.

[0799] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.94 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 3.97 (s, 3H).

[0800] 단계 6: 6-브로모-5-(2-플루오로-4-니트로페녹시)-1-메틸-1*H*-인다졸의 제조

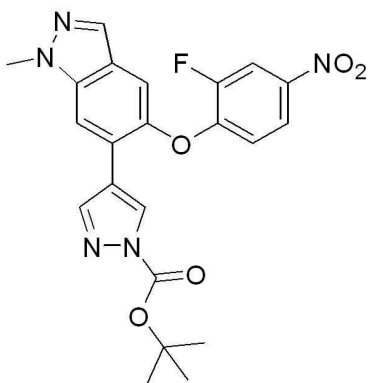


[0801]

[0802] 6-브로모-1-메틸-1*H*-인다졸-5-올(0.8 g, 3.5 mmol), 3,4-디플루오로니트로벤젠(0.4 mL, 3.6 mmol) 및 탄산칼륨(0.7 g, 5.3 mmol)을 7.6 mL의 테트라히드로푸란에 첨가하고, 아르곤 가스의 보호하에 55℃에서 반응시켰다. 14 시간 후 실온으로 온도를 낮추고, 반응액을 농축한 다음, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 제품을 얻었다. 생산 수율: 1.06 g, 수율: 83%.

[0803] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.36 (dd, *J* = 10.8, 2.7 Hz, 1H), 8.29 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.00 (ddd, *J* = 9.1, 2.8, 1.4 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 6.86 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H).

[0804] 단계 7: 4-(5-(2-플루오로-4-니트로페녹시)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)-1*H*-피라졸-1-포름산tert-부틸 에스테르의 제조

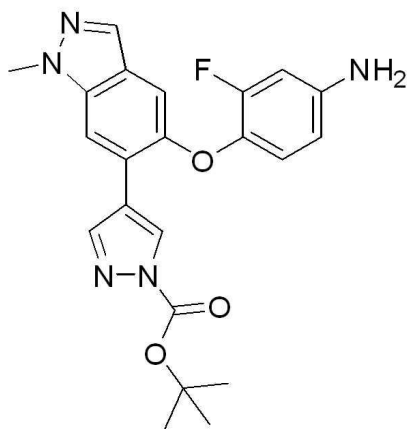


[0805]

[0806] 6-브로모-5-(2-플루오로-4-니트로페녹시)-1-메틸-1*H*-인다졸(0.90 g, 2.5 mmol), 4-피라졸 보론산 피나콜 에스테르(0.87 g, 3.0 mmol), 인산칼륨(1.02 g, 4.8 mmol), 1,1-비스(tert-부틸포스포노)페로센 팔라듐 디클로라이드(32 mg, 0.05 mmol), 디-tert-부틸 디카보네이트(0.15 mL, 0.64 mmol)를 10.7 mL의 테트라히드로푸란 및 2.3 mL의 물의 혼합 용액에 첨가하고, 아르곤 가스의 보호하에 40℃에서 반응시켰다. 4시간 후 실온으로 온도를 낮추고, 반응액을 농축한 다음, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 제품을 얻었다. 생산 수율: 1.16 g, 수율: 100%.

[0807] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.55 (s, 1H), 8.40 - 8.27 (m, 3H), 8.08 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.95 (ddd, *J* = 9.2, 2.8, 1.3 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 6.87 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.14 (s, 3H), 1.57 (s, 9H).

[0808] 단계 8: 4-(5-(4-아미노-2-플루오로페녹시)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)-1*H*-피라졸-1-포름산tert-부틸 에스테르의 제조



[0809]

[0810]

4-(5-(2-플루오로-4-니트로페녹시)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)-1*H*-피라졸-1-포름산tert-부틸 에스테르(150 mg, 0.33 mmol), 40 mg의 팔라듐탄소, 15 mg의 암모늄 메타바나테이트를 2 mL의 테트라히드로푸란에 첨가하고, 수소 분위기하에 40°C에서 반응시켰다. 6.5시간 후 실온으로 온도를 낮춘 다음, 반응액을 셀라이트로 여과하고 테트라히드로푸란으로 필터 케이크를 세척하였다. 여액을 농축한 다음, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 제품을 얻었다. 생산 수율: 115 mg, 수율: 82%.

[0811]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.67 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.90 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.89 (t, *J* = 9.1 Hz, 1H), 6.52 (dd, *J* = 13.3, 2.5 Hz, 1H), 6.39 (dd, *J* = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.08 (s, 3H), 1.60 (s, 9H).

[0812]

단계 9: 4-(5-(2-플루오로-4-(3-(4-플루오로페닐)-1-이소프로필-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름아미도)페녹시)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)-1*H*-피라졸-1-포름산tert-부틸 에스테르의 제조

[0813]

3-플루오로-4-((2-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)아닐린을 4-(5-(4-아미노-2-플루오로페녹시)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)-1*H*-피라졸-1-포름산tert-부틸 에스테르로 대체하고, 3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름산을 3-(4-플루오로페닐)-1-이소프로필-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름산으로 대체하며, 나머지 필요한 원료, 시약 및 제조 방법은 실시예 1 중의 단계 7과 동일하고, 수율이 86%인 제품을 얻었다.

[0814]

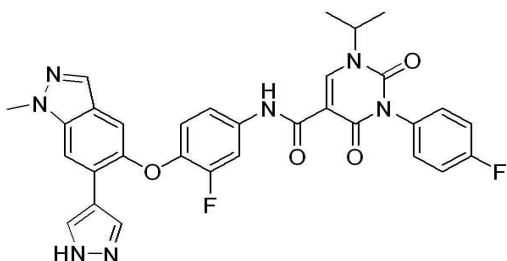
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.92 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.95 (dd, *J* = 13.2, 1.5 Hz, 2H), 7.49 - 7.24 (m, 6H), 6.91 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.92 - 4.63 (m, 1H), 4.10 (s, 3H), 1.58 (s, 9H), 1.41 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H).

[0815]

실시예 50:

[0816]

N-(3-플루오로-4-((1-메틸-6-(1*H*-피라졸-4-일)-1*H*-인다졸-5-일)옥시)페닐)-3-(4-플루오로페닐)-1-이소프로필-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복사미드



[0817]

[0818]

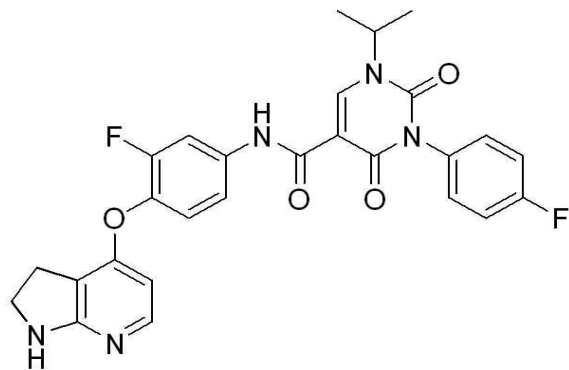
4-(5-(2-플루오로-4-(3-(4-플루오로페닐)-1-이소프로필-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름아미도)페녹시)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)-1*H*-피라졸-1-포름산tert-부틸 에스테르(25 mg, 0.036 mmol)를 1 mL의 디클로로메탄에 분산시키고, 23 μL의 트리에틸실란 및 213 μL의 트리플루오로아세트산을 첨가한 다음, 실온에서 교반하였다. 1.5시간 후 반응액을 포화 탄산수소나트륨 수용액에 조심스럽게 붓고, 에틸아세테이트로 2회 추출하며, 에틸아세테이트 층을 병합하고, 포화 염화나트륨 수용액으로 1회 세척하였다. 에틸아세테이트 층을 농축

한 다음 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 제품을 얻었다. 생산 수율: 10.8 mg, 수율: 50%.

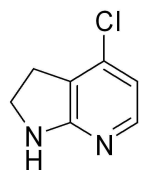
[0819] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.80 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.07 (s, 2H), 7.84 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 12.6, 2.5 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.25 - 7.20 (m, 5H), 7.06 (dt, J = 9.0, 1.9 Hz, 1H), 6.81 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 4.95 (p, J = 6.8 Hz, 1H), 4.10 (s, 3H), 1.48 (d, J = 6.8 Hz, 6H).

[0820] 실시예 51:

[0821] *N*-(4-((2,3-디히드로-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일)옥시)-3-플루오로페닐)-3-(4-플루오로페닐)-3-(4-플루오로페닐)-1-이소프로필-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복사미드



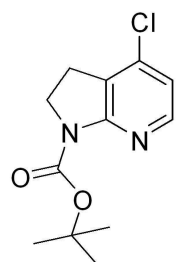
[0822]
[0823] 단계 1: 4-클로로-2,3-디히드로-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘의 제조



[0824]
[0825] 4-클로로-7-아자인돌(1 g, 6.5 mmol) 및 보란 디메틸 설파이드 착물(20 mL, 2 mol/L)을 교반하에 환류시켰다. 16시간 후 반응 혼합물을 에틸아세테이트로 희석한 다음, 흡인 여과하고 여액을 유지하며, 여액을 농축한 다음 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 제품을 얻었다. 생산 수율: 131.5 mg, 수율: 13%.

[0826] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.56 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 3.63 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 3.09 (t, J = 8.6 Hz, 2H).

[0827] 단계 2: 4-클로로-2,3-디히드로-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-1-포름산tert-부틸 에스테르의 제조

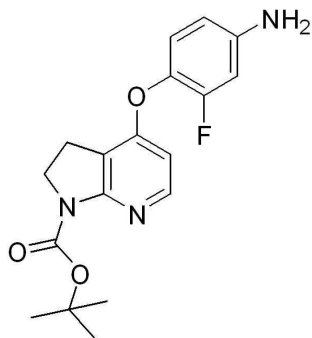


[0828]
[0829] 4-클로로-2,3-디히드로-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘(100 mg, 0.65 mmol), 4-디메틸아미노피리딘(8 mg, 0.065 mmol) 및 트리에틸아민(270 μL , 1.94 mmol)을 3 mL의 디클로로메탄에 첨가하고, 아이스 배스에서 온도를 낮추었다. 디-tert-부틸 디카보네이트(178 μL , 0.78 mmol)를 적가한 다음, 실온으로 온도를 올려 계속 교반하였다. 42시간 후 반응액을 농축하고, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 제품을 얻었다. 생산 수율: 43 mg. 수율: 26%.

[0830] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.03 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 3.96 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 3.04 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 1.48 (s, 9H).

[0831] 단계 3: 4-(4-아미노-2-플루오로페녹시)- 2,3-디히드로-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-1-포름산tert-부틸 에스테르의

제조



[0832]

[0833]

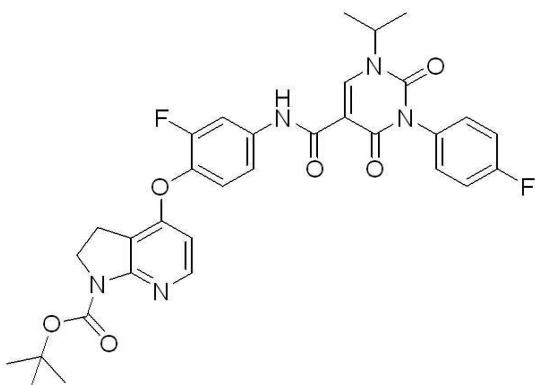
4-클로로-2,3-디히드로-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-1-포름산tert-부틸 에스테르(40 mg, 0.16 mmol), 4-아미노-2-플루오로페놀(40 mg, 0.31 mmol) 및 탄산세슘(154 mg, 0.47 mmol)을 1.5 mL의 디메틸포름아미드에 첨가하고, 125℃에서 반응시켰다. 12시간 후 실온으로 온도를 낮춘 다음, 반응액을 에틸아세테이트 및 물로 분리하고, 에틸아세테이트 층을 농축한 다음, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 제품을 얻었다. 생산 수율: 21 mg, 수율: 38%.

[0834]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.05 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 6.91 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.54 - 6.40 (m, 2H), 6.17 (dd, *J* = 6.0, 1.1 Hz, 1H), 4.02 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 3.05 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H), 1.55 (s, 9H).

[0835]

단계 4: 4-(2-플루오로-4-(3-(4-플루오로페닐)-1-이소프로필-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복사미도)페녹시)-2,3-디히드로-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-1-포름산tert-부틸 에스테르의 제조



[0836]

[0837]

3-플루오로-4-((2-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)아닐린을 4-(4-아미노-2-플루오로페녹시)-2,3-디히드로-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-1-포름산tert-부틸 에스테르로 대체하고, 3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름산을 3-(4-플루오로페닐)-1-이소프로필-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름산으로 대체하며, 나머지 필요한 원료, 시약 및 제조 방법은 실시예 1 중의 단계 7과 동일하고, 수율이 96%인 제품을 얻었다.

[0838]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.90 (s, 1H), 8.67 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 7.28 - 7.18 (m, 5H), 7.07 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.19 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 4.95 (p, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.02 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H), 3.04 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 1.52 (s, 9H), 1.49 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H).

[0839]

단계 5: *N*-(4-((2,3-디히드로-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일)옥시)-3-플루오로페닐)-3-(4-플루오로페닐)-1-이소프로필-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복사미드의 제조

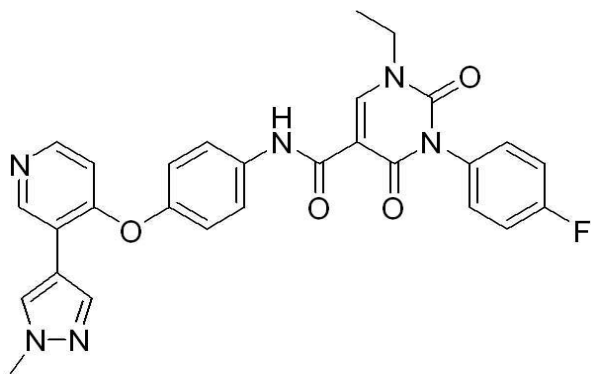
[0840]

4-(5-(2-플루오로-4-(3-(4-플루오로페닐)-1-이소프로필-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름아미도)페녹시)-1-메틸-1*H*-인다졸-6-일)-1*H*-피라졸-1-포름산tert-부틸 에스테르를 4-(2-플루오로-4-(3-(4-플루오로페닐)-1-이소프로필-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복사미도)페녹시)-2,3-디히드로-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-1-포름산tert-부틸 에스테르로 대체하고, 나머지 필요한 원료, 시약 및 제조 방법은 실시예 50과 동일하며, 수율이 68%인 제품을 얻었다.

[0841] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.96 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.90 (dd, J = 13.1, 2.5 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.45 - 7.29 (m, 5H), 7.23 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.87 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 4.76 (p, J = 6.7 Hz, 1H), 3.45 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 2.83 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 1.40 (d, J = 6.7 Hz, 6H).

[0842] 실시예 52:

[0843] 3-(4-플루오로페닐)-1-에틸-*N*-(4-((3-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)페닐)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복사미드



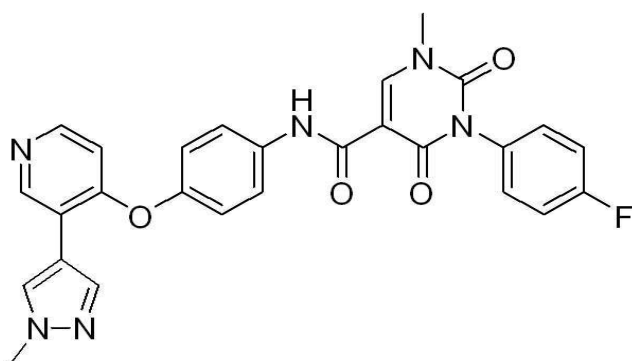
[0844]

[0845] 3-플루오로-4-((2-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)아닐린을 4-((3-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)아닐린으로 대체하고, 3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름산을 3-(4-플루오로페닐)-1-에틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름산으로 대체하며, 나머지 필요한 원료, 시약 및 제조 방법은 실시예 1 중의 단계 7과 동일하고, 수율이 72%인 제품을 얻었다.

[0846] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.90 (s, 1H), 8.86 (s, 2H), 8.26 - 8.22 (m, 2H), 8.04 - 7.99 (m, 1H), 7.82 - 7.73 (m, 2H), 7.48 - 7.30 (m, 4H), 7.18 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.70 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.01 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

[0847] 실시예 53:

[0848] 3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-*N*-(4-((3-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)페닐)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복사미드



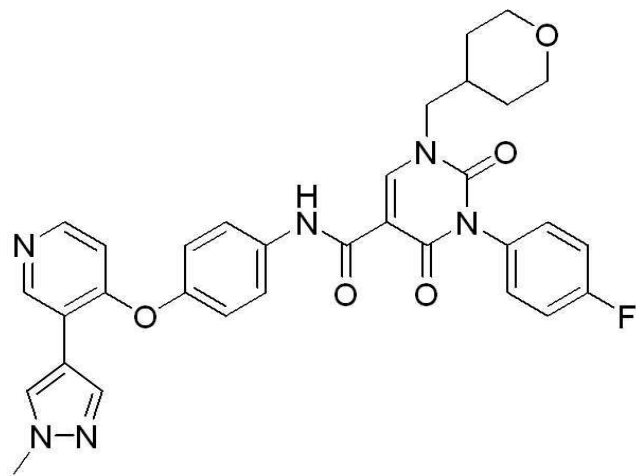
[0849]

[0850] 3-플루오로-4-((2-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)아닐린을 4-((3-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)아닐린으로 대체하고, 나머지 필요한 원료, 시약 및 제조 방법은 실시예 1 중의 단계 7과 동일하며, 수율이 47%인 제품을 얻었다.

[0851] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.90 (s, 1H), 8.85 (s, 2H), 8.25 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 8.04 - 7.98 (m, 1H), 7.77 (dd, J = 8.9, 2.0 Hz, 2H), 7.46 - 7.30 (m, 4H), 7.22 - 7.12 (m, 2H), 6.70 (dd, J = 5.6, 2.0 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.53 (s, 3H).

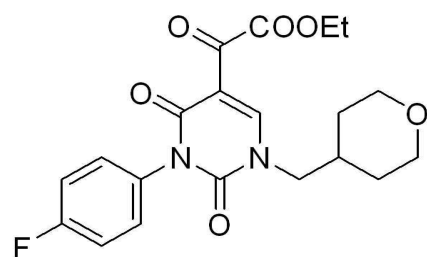
[0852] 실시예 54:

[0853] 3-(4-플루오로페닐)-N-(4-((3-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)페닐)-2,4-디옥소-1-((테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복사미드



[0854]

[0855] 단계 1: 3-(4-플루오로페닐)-2,4-디옥소-1-((테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름산에틸의 제조

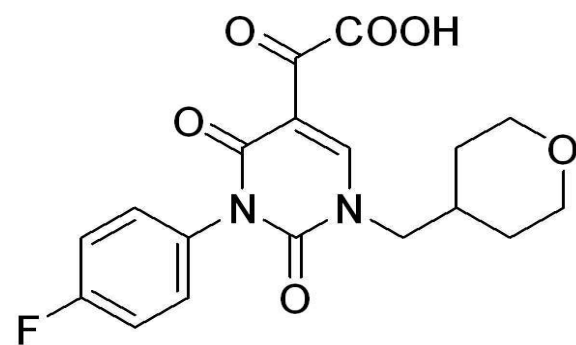


[0856]

[0857] 요오도메탄을 4-요오도메틸테트라히드로피란으로 대체하고, 나머지 필요한 원료, 시약 및 제조 방법은 실시예 1 중의 단계 3에 나타난 바와 동일하며, 수율이 68%인 제품을 얻었다.

[0858] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.61 (s, 1H), 7.34 - 7.26 (m, 4H), 4.20 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.89 - 3.75 (m, 4H), 3.24 (t, J = 11.5 Hz, 2H), 2.01 - 1.88 (m, 1H), 1.55 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 1.31 - 1.14 (m, 5H).

[0859] 단계 2: 3-(4-플루오로페닐)-2,4-디옥소-1-((테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름산의 제조



[0860]

[0861] 3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름산에틸을 3-(4-플루오로페닐)-2,4-디옥소-1-((테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름산에틸로 대체하고, 나머지 필요한 원료, 시약 및 제조 방법은 실시예 1 중의 단계 4와 동일하며, 수율이 52%인 제품을 얻었다.

[0862] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.66 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.43 - 7.27 (m, 4H), 3.92 - 3.78 (m, 4H), 3.24 (t, J = 11.1 Hz, 2H), 2.05 - 1.87 (m, 1H), 1.62 - 1.50 (m, 2H), 1.33 - 1.15 (m, 2H).

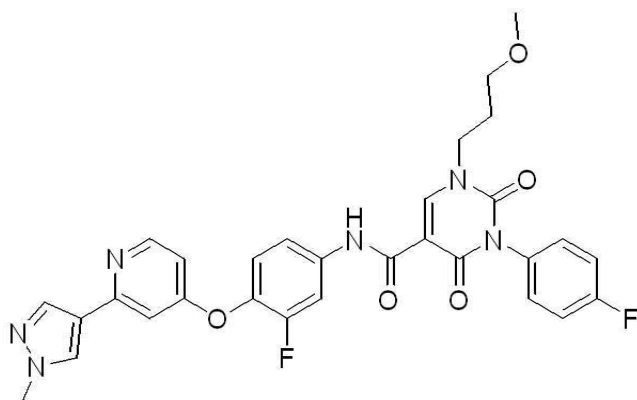
[0863] 단계 3: 3-(4-플루오로페닐)-*N*-(4-((3-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)페닐)-2,4-디옥소-1-((테트라히드로-2*H*-피란-4-일)메틸)-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복사미드의 제조

[0864] 3-플루오로-4-((2-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)아닐린을 4-((3-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)아닐린으로 대체하고, 3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름산을 3-(4-플루오로페닐)-2,4-디옥소-1-((테트라히드로-2*H*-피란-4-일)메틸)-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름산으로 대체하며, 나머지 필요한 원료, 시약 및 제조 방법은 실시예 1 중의 단계 7과 동일하고, 수율이 71%인 제품을 얻었다.

[0865] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.93 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.28 - 8.22 (m, 2H), 8.02 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.47 - 7.32 (m, 4H), 7.18 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.70 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 3.95 - 3.81 (m, 7H), 3.26 (t, J = 11.4 Hz, 2H), 1.99 (s, 1H), 1.59 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 1.35 - 1.20 (m, 2H).

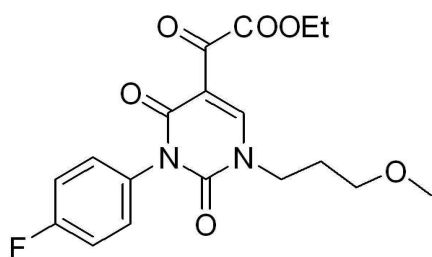
[0866] 실시예 55:

[0867] *N*-(3-플루오로-4-((2-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)페닐)-3-(4-플루오로페닐)-1-(3-메톡시프로필)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복사미드



[0868]

[0869] 단계 1: 3-(4-플루오로페닐)-1-(3-메톡시프로필)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름산에틸의 제조

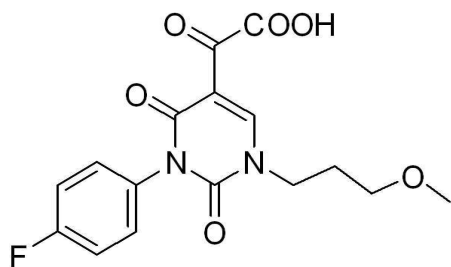


[0870]

[0871] 요오도메탄을 3-브로모프로필 메틸 에테르로 대체하고, 나머지 필요한 원료, 시약 및 제조 방법은 실시예 1 중의 단계 3과 동일하며, 수율이 96%인 제품을 얻었다.

[0872] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.34 (s, 1H), 7.16 (d, J = 7.0 Hz, 4H), 4.33 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.00 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.44 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.01 (p, J = 6.2 Hz, 2H), 1.35 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

[0873] 단계 2: 3-(4-플루오로페닐)-1-(3-메톡시프로필)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름산의 제조



[0874]

[0875] 3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름산에틸을 3-(4-플루오로페닐)-1-(3-메톡시프로필)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름산에틸로 대체하고, 나머지 필요한 원료, 시약 및 제조 방법은 실시예 1 중의 단계 4와 동일하며, 수율이 52%인 제품을 얻었다.

[0876] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.62 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.35 (d, J = 6.7 Hz, 4H), 3.98 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.40 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.23 (s, 3H), 1.89 (p, 2H).

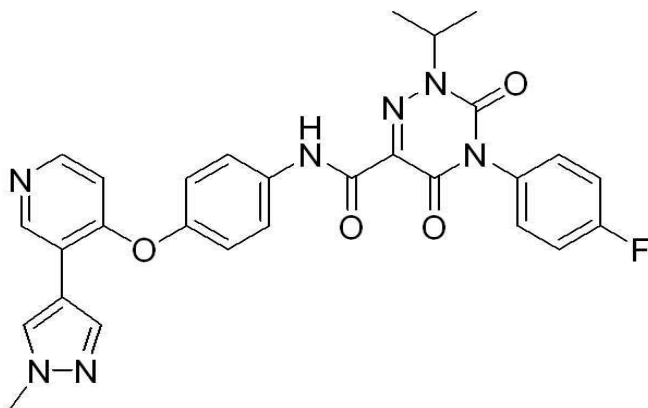
[0877] 단계 3: *N*-(3-플루오로-4-((2-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)페닐)-3-(4-플루오로페닐)-1-(3-메톡시프로필)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카복사미드의 제조

[0878] 3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름산을 3-(4-플루오로페닐)-1-(3-메톡시프로필)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름산으로 대체하고, 나머지 필요한 원료, 시약 및 제조 방법은 실시예 1 중의 단계 7과 동일하며, 수율이 60%인 제품을 얻었다.

[0879] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.02 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.38 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.98 (dd, J = 12.8, 2.4 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.55 - 7.48 (m, 1H), 7.47 - 7.32 (m, 5H), 7.25 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.65 (dd, J = 5.8, 2.4 Hz, 1H), 4.05 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.42 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.25 (s, 3H), 1.93 (p, J = 6.4 Hz, 2H).

[0880] 실시예 56:

[0881] 4-(4-플루오로페닐)-2-이소프로필-*N*-(4-((3-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)페닐)-3,5-디옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,4-트리아진-6-카복사미드



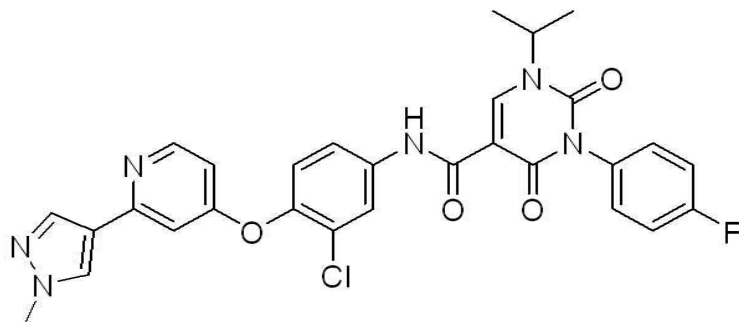
[0882]

[0883] 3-플루오로-4-((2-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)아닐린을 4-((3-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)아닐린으로 대체하고, 3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름산을 4-(4-플루오로페닐)-2-이소프로필-3,5-디옥소-2,3,4,5-테트라히드로-1,2,4-트리아진-6-포름산으로 대체하며, 나머지 필요한 원료, 시약 및 제조 방법은 실시예 1 중의 단계 7과 동일하고, 수율이 60%인 제품을 얻었다.

[0884] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.70 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.27 - 8.20 (m, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.83 - 7.73 (m, 2H), 7.47 - 7.32 (m, 4H), 7.20 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.70 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.88 (p, J = 6.6 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 1.36 (d, J = 6.6 Hz, 6H).

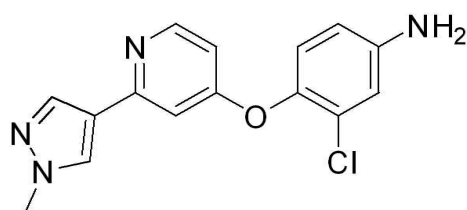
[0885] 실시예 57:

[0886] *N*-(3-클로로-4-((2-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)페닐)-3-(4-플루오로페닐)-1-이소프로필-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복사미드



[0887]

[0888] 단계 1: 3-클로로-4-((2-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)아닐린의 제조



[0889]

[0890] 4-아미노-2-플루오로페놀을 4-아미노-2-클로로페놀로 대체하고, 나머지 필요한 원료, 시약 및 제조 방법은 실시예 1 중의 단계 5 내지 단계 6과 동일하며, 수율이 91%인 제품을 얻었다.

[0891] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.35 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 4.2 Hz, 2H), 6.98 - 6.90 (m, 2H), 6.79 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 6.60 (dd, *J* = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 6.55 (dd, *J* = 5.7, 2.4 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.81 (s, 2H).

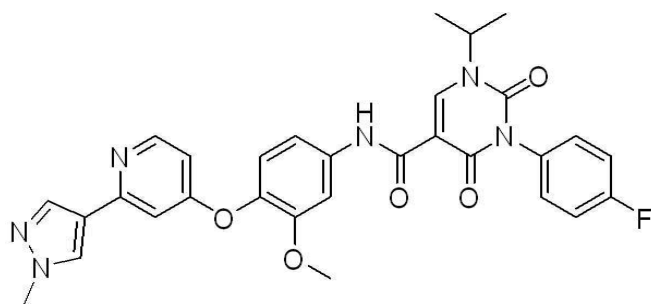
[0892] 단계 2: *N*-(3-클로로-4-((2-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)페닐)-3-(4-플루오로페닐)-1-이소프로필-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복사미드의 제조

[0893] 3-플루오로-4-((2-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)아닐린을 3-클로로-4-((2-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)아닐린으로 대체하고, 3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름산을 3-(4-플루오로페닐)-1-이소프로필-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름산으로 대체하며, 나머지 필요한 원료, 시약 및 제조 방법은 실시예 1 중의 단계 7과 동일하고, 수율이 59%인 제품을 얻었다.

[0894] ¹H NMR (400 MHz, Acetone-*d*₆) δ 11.05 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.37 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 8.23 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.66 (dd, *J* = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 7.50 - 7.40 (m, 2H), 7.39 - 7.26 (m, 3H), 7.14 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.59 (dd, *J* = 5.7, 2.4 Hz, 1H), 4.93 (p, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 1.50 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H).

[0895] 실시예 58:

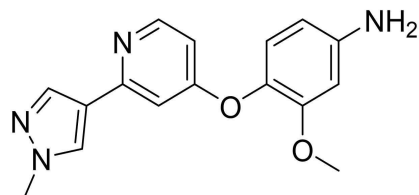
[0896] 3-(4-플루오로페닐)-1-이소프로필-*N*-(3-메톡시-4-((2-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)페닐)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복사미드



[0897]

[0898]

단계 1: 3-메톡시-4-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)아닐린의 제조



[0899]

[0900]

4-아미노-2-플루오로페놀을 4-아미노-2-메톡시페놀로 대체하고, 나머지 필요한 원료, 시약 및 제조 방법은 실시예 1 중의 단계 5 내지 단계 6과 동일하며, 수율이 64%인 제품을 얻었다.

[0901]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.32 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.88 - 7.84 (m, 2H), 6.95 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.57 (dd, J = 5.8, 2.4 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.29 (dd, J = 8.4, 2.6 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.72 (s, 2H).

[0902]

단계 2: 3-(4-플루오로페닐)-1-이소프로필-N-(3-메톡시-4-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)페닐)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-카르복사미드의 제조

[0903]

3-플루오로-4-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)아닐린을 3-메톡시-4-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)아닐린으로 대체하고, 3-(4-플루오로페닐)-1-메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름산을 3-(4-플루오로페닐)-1-이소프로필-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로피리미딘-5-포름산으로 대체하며, 나머지 필요한 원료, 시약 및 제조 방법은 실시예 1 중의 단계 7과 동일하고, 수율이 72%인 제품을 얻었다.

[0904]

^1H NMR (400 MHz, Acetone- d_6) δ 10.96 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.30 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.70 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.52 - 7.38 (m, 3H), 7.38 - 7.28 (m, 2H), 7.13 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.53 (dd, J = 5.7, 2.4 Hz, 1H), 4.94 (p, J = 6.8 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 1.51 (d, J = 6.8 Hz, 6H).

[0905]

실시예 59: 키나아제 활성에 대한 화합물 분자 수준의 영향

[0906]

1. ELISA 방법에 의한 Ax1, c-Met 키나아제 효소 활성에 대한 화합물의 영향의 검출

[0907]

(1) 효소 반응 기질 Poly(Glu,Tyr) 4:1을 칼륨 이온이 없는 PBS(10 mM의 인산나트륨 버퍼, 150 mM의 NaCl, pH=7.2-7.4)로 20 $\mu\text{g/mL}$ 로 희석하고, 125 μL /웰을 ELISA 플레이트에 코팅하며, 37°C에서 12 ~ 16시간 동안 반응시켰다. 웰의 액체를 버렸다. 플레이트의 세척은 T-PBS(칼륨 이온이 없는 0.1% Tween 함유 PBS, 200 μL /웰)로 각각 5분 동안 3회 세척하였다. 37°C의 오븐에서 ELISA 플레이트를 1 ~ 2시간 동안 건조시켰다.

[0908]

(2) 각 웰에 반응 버퍼(50 mM의 HEPES pH = 7.4, 50 mM의 MgCl_2 , 0.5 mM의 MnCl_2 , 0.2 mM의 Na_3VO_4 , 1 mM의 DTT)로 희석된 49 μL 의 ATP 용액을 첨가한 다음, 각 웰에 1 μL 의 테스트할 화합물을 첨가하고, 반응 버퍼로 희석된 50 μL 의 Ax1 또는 c-Met 키나아제 도메인 재조합 단백질을 첨가하여 반응을 시작하고, 각 실험에는 ATP가 없는 대조웰 2개를 설정해야 한다. 37°C의 셰이커(100 rpm)에서 1시간 동안 반응시켰다. 웰의 액체를 버리고 T-PBS로 플레이트를 3회 세척하였다.

[0909]

(3) 항체 PY99 희석액(항체는 5 mg/mL의 BSA 함유 T-PBS로 1:500 희석)을 100 μL /웰로 첨가하고, 37°C의 셰이커에서 0.5시간 동안 반응시켰다. 웰의 액체를 버리고 T-PBS로 플레이트를 3회 세척하였다.

- [0910] (4) 양고추냉이 페록시다아제로 표지된 염소 항 마우스 이차 항체 희석액(항체는 5 mg/mL의 BSA 함유 T-PBS로 1:2000 희석)을 100 μ L/웰로 첨가하고, 37℃의 셰이커에서 0.5시간 동안 반응시켰다. 웰의 액체를 버리고 T-PBS로 플레이트를 3회 세척하였다.
- [0911] (5) 2 mg/mL의 OPD 발색 용액을 100 μ L/웰(0.1 M의 0.03% H₂O₂ 함유 시트르산-시트르산나트륨 버퍼(pH=5.4)로 희석)로 첨가하고, 25℃에서 빛을 피하여 1 ~ 10분 동안 반응시켰다.
- [0912] (6) 2 M의 H₂SO₄를 50 μ L/웰로 첨가하여 반응을 중지하고, 파장 가변 마이크로플레이트 리더 VERSAmax로 판독하며, 파장은 490 nm이다.
- [0913] (7) 결과 분석

[0914]

$$\text{억제율}(\%) = \left(1 - \frac{\text{화합물 OD 값} - \text{ATP 가 없는 대조웰 OD 값}}{\text{음성 대조군 OD 값} - \text{ATP 가 없는 대조웰 OD 값}}\right) \times 100\%$$

[0915] IC₅₀ 값은 마이크로플레이트 리더의 소프트웨어를 사용하여 4개 매개변수 회귀에 의해 얻는다.

[0916] 2. 실험 결과

표 2

[0917] Ax1 및 c-Met 효소 활성화에 대한 화합물의 억제 활성

화합물	Ax1 활성	c-Met 활성
No.1	A	A
No.2	A	A
No.3	A	A
No.4	A	A
No.5	A	A
No.6	B	B
No.7	A	A
No.8	B	B
No.9	C	B
No.10	A	A
No.11	A	A
No.12	C	C
No.13	B	B
No.14	A	A
No.15	A	A
No.16	C	C
No.17	A	A
No.18	A	B
No.19	A	A
No.20	C	C
No.21	B	C
No.22	B	C
No.23	B	B
No.24	A	B
No.25	A	A
No.26	A	A
No.27	A	B
No.28	A	A
No.29	A	A
No.30	B	NT
No.31	A	B
No.32	B	B
No.33	B	B
No.34	A	B

No.35	A	B
No.36	A	B
No.37	A	B
No.38	A	A
No.39	A	B
No.40	C	C
No.41	A	A
No.42	A	A
No.43	NT	NT
No.44	A	B
No.45	B	C
No.46	NT	NT
No.47	NT	NT
No.48	A	B
No.49	NT	NT
No.50	A	B
No.51	A	A
No.52	B	B
No.53	C	C
No.54	B	B
No.55	B	B
No.56	C	NT
No.57	B	NT
No.58	C	NT

[0918] 여기서, A는 $IC_{50} \leq 0$ nM임을 나타내고,

[0919] B는 $10 \text{ nM} < IC_{50} \leq 100 \text{ nM}$ 임을 나타내며,

[0920] C는 $IC_{50} > 100 \text{ nM}$ 임을 나타내고,

[0921] "NT"는 실험하지 않았음을 나타낸다.

[0922] 표 2로부터 볼 수 있다시피, 본 발명의 화합물은 농도 nM 수준에서 Ax1 효소 및 c-Met 효소에 대해 현저한 억제 작용을 갖는다.

[0923] 실시예 60: 화합물 세포 수준 활성

[0924] 1. BaF3-TEL-AXL 세포 증식 영향 측정 방법

[0925] BaF3-TEL-AXL 세포에서 TEL-AXL 융합 단백질은 세포질에서 발현되고, Ax1 의존성 감수성 세포주이며; BaF3 배경 세포는 증식 및 생존 능력이 없고, IL-3을 더해야만 증식 및 생존할 수 있다.

[0926] BaF3-TEL-AXL 세포의 증식에 대한 화합물의 억제 작용은 CCK-8 세포 계수 키트(Dojindo)로 검출하였다. 구체적인 단계는 다음과 같다. 대수생장기의 BaF3-TEL-AXL 세포를 적당한 밀도로 96웰 배양 플레이트에 접종하고, 밤새 배양한 후 상이한 농도의 화합물을 첨가하여 72시간 동안 작용시키며, 용매 대조군(음성 대조군)을 설정하였다. 화합물이 세포에 작용한 지 72시간 후, 세포 증식에 대한 화합물의 영향을 CCK-8 세포 계수 키트(Dojindo)로 검출하고, 각 웰에 10 μ L의 CCK-8 시약을 첨가한 다음, 37℃의 인큐베이터에서 2 ~ 4시간 동안 배양하며, 전체 판장 마이크로플레이트 리더 SpectraMax 190으로 판독하고, 측정 파장은 450 nm이다.

[0927] 하기 공식을 사용하여 종양 세포 성장에 대한 화합물의 억제율(%)을 계산하였다.

[0928] $\text{억제율}(\%) = (\text{OD 대조웰} - \text{OD 투여웰}) / \text{OD 대조웰} \times 100\%$

[0929] IC_{50} 값은 마이크로플레이트 리더의 소프트웨어를 사용하여 4개 매개변수 회귀에 의해 얻는다.

[0930] 2. MKN45 세포 증식 영향 측정 방법

[0931] MKN45는 위암 세포주로, MET 유전자 증폭은 Met의 지속적인 세포주 활성화를 유도하며, c-Met 의존성 종양 세포

주이다.

- [0932] MKN45 세포의 증식에 대한 화합물의 억제 작용은 술포로다민 B(sulforhodamine B, SRB) 단백질 염색법으로 검출하였다. 구체적인 단계는 다음과 같다. 대수성장기의 MKN45 세포를 적당한 밀도로 96웰 배양 플레이트에 접종하고, 밤새 배양한 후 상이한 농도의 화합물을 첨가하여 72시간 동안 작용시키며, 농도별로 3개의 중복웰을 설정하고, 용매 대조군(음성 대조군)을 설정하였다. 작용 종료 후, 배양액을 버리고 10%(w/v) 트리클로로아세트산 (100 μ L/웰)을 첨가하여 4℃에서 1시간 동안 고정한다. 다음, 증류수로 5회 세척하며, 실온에서 건조시킨 후 각 웰에 100 μ L의 SRB 용액을 첨가하고, 실온에서 15 min 동안 배양 및 염색하며, 그 후 1% 빙초산으로 결합되지 않은 SRB를 세척하여 제거하고, 실온에서 건조시킨 후 각 웰에 100 μ L의 10 mM Tris 용액을 첨가하며, 전체 파장 마이크로플레이트 리더 SpectraMax 190으로 515 nm의 파장하에 OD 값을 측정하였다.
- [0933] 하기 공식을 사용하여 종양 세포 성장에 대한 화합물의 억제율(%)을 계산하였다.
- [0934] $\text{억제율}(\%) = (\text{OD 대조웰} - \text{OD 투여웰}) / \text{OD 대조웰} \times 100\%$
- [0935] IC₅₀ 값은 마이크로플레이트 리더의 소프트웨어를 사용하여 4개 매개변수 회귀에 의해 얻는다.
- [0936] 3. 실험 결과
- [0937] 상기 세포 증식 영향 측정 방법에 따라 실시예 중의 여러 화합물에 대해 실험을 수행하였고, 그 결과 화합물 No.41, No.50 등 화합물의 BaF3-TEL-AXL 세포 증식 억제 IC₅₀ 값은 10 nM보다 작고, MKN45 세포 증식 억제의 IC₅₀ 값은 100 nM보다 작은 것으로 나타났다.
- [0938] 상기 실험 결과로부터 볼 수 있다시피, 본 발명의 화합물은 Ax1 의존성 세포주 및 c-Met 의존성 세포주의 증식 활성화에 대해 현저한 억제 작용을 갖는다.
- [0939] 본 발명에서 언급된 모든 문헌은 각 문헌이 단독으로 참조로서 인용된 것처럼 본 발명에 참조로서 인용된다. 이 밖에, 본 발명의 상기 교시 내용을 읽은 후, 당업자는 본 발명에 대해 다양한 변경 또는 수정을 가할 수 있으며, 이러한 등가 형태도 본 발명의 첨부된 특허청구범위에 의해 한정된 범위 내에 속함을 이해해야 한다.