(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2011년05월23일
(11) 등록번호 10-1036394
(24) 등록일자 2011년05월16일

(51) Int. Cl.
A61K 31/395 (2006.01) *A61K 31/33* (2006.01)
C07D 213/68 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2004-7019245
(22) 출원일자(국제출원일자) 2003년05월28일
심사청구일자 2008년05월28일
(85) 번역문제출일자 2004년11월26일
(65) 공개번호 10-2005-0006281
(43) 공개일자 2005년01월15일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2003/005634
(87) 국제공개번호 WO 2003/099771
국제공개일자 2003년12월04일
(30) 우선권주장
0212413.9 2002년05월29일 영국(GB)
(뒷면에 계속)
(56) 선행기술조사문헌
WO1999032463 A1*
WO2000042012 A1*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
노파르티스 아게
스위스 체하-4056 바젤 리히트스트라쎄 35
(72) 발명자
플뢰르샤이머,안드레아스
스위스 체하-4143 도르나흐 레멘베크 38
피레트,파스칼
프랑스 에프-68800 탕 르 드 리에겔스뷰그 24
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
장수길, 김영

전체 청구항 수 : 총 6 항 심사관 : 김범수

(54) 단백질 키나아제 의존성 질환 치료에 유용한 디아릴우레아 유도체

(57) 요 약

본 발명은 디아릴 우레아 유도체의 단백질 키나아제 의존성 질환의 치료 또는 상기 질환 치료에 사용하기 위한 제약 조성물의 제조에 있어서의 용도, 상기 질환 치료에 디아릴 우레아 유도체를 사용하는 방법, 상기 질환 치료에 사용하기 위한 디아릴 우레아 유도체를 포함하는 제약 제제, 상기 질환 치료에 사용하기 위한 디아릴 우레아 유도체, 신규 디아릴 우레아 유도체, 상기 신규 디아릴 우레아 유도체를 포함하는 제약 제제, 상기 신규 디아릴 우레아 유도체의 제조 방법, 상기 언급된 신규 디아릴 유도체의 용도 및 사용 방법, 및(또는) 동물 또는 인간 신체의 치료에 사용하기 위한 상기 신규 디아릴 우레아 유도체에 관한 것이다.

(72) 발명자

만리,폴,윌리암

스위스 체하-4144 아를레스하임 부르그베크 12

볼트,구이도

스위스 체하-5073 기프-오베르프릭 블로이마퇴에 16

보스,오이겐

스위스 체하-4127 비르스펠덴 암 스타우제 27/15

구아그나노,비토

스위스 체하-4054 바젤 탄네르스트라쎄 66

파우펠,안드레아

스위스 체하-4125 리엔 뤼티링 23

(30) 우선권주장

0305684.3 2003년03월12일 영국(GB)

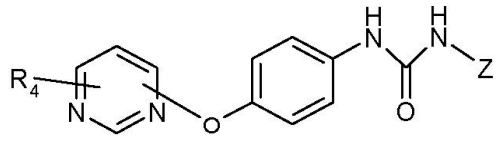
0309219.4 2003년04월23일 영국(GB)

특허청구의 범위

청구항 1

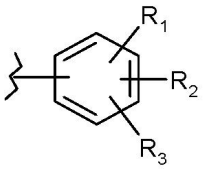
화학식 I의 디아릴 우레아의 유도체, 그의 토토머 또는 그의 제약상 허용되는 염.

<화학식 I>



상기 식에서, Z는 하기 화학식 Ia의 라디칼이고,

<화학식 Ia>



R_1, R_2 및 R_3은 각각 서로 독립적으로 수소, 히드록시, 아미노, 니트로, C_1-C_7알킬, 할로-C_1-C_7알킬, C_1-C_7알콕시, 할로-C_1-C_7알콕시, 할로, 페닐, 페닐아미노, 히드록시-페닐-아미노, C_1-C_7알킬-옥시페닐아미노, 4-술파모일-페닐아미노, 카르바모일페닐-아미노, [N-(히드록시-C_1-C_7알킬)카르바모일]-페닐-아미노, 또는 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 5원 또는 6원 포화 헤테로시클릴이고,

R_1, R_2 및 R_3 중 하나 이상이 피페리딜, 피페리딜-C_1-C_7알킬, C_1-C_7알킬-피페라지닐 또는 C_1-C_7알킬-피페라지닐-C_1-C_7알킬이고;

R_4는 아미노 또는 C_1-C_7알킬아미노이다.

청구항 2

제1항에 있어서, R_1, R_2 및 R_3이 각각 서로 독립적으로 수소, 히드록시, 아미노, 니트로, 메틸, 에틸, 프로필, 트리플루오로메틸, 메톡시, 2,2,2-트리플루오로에톡시, 클로로, 브로모, 4-히드록시페닐아미노, [4-(2-아미노에틸)옥시]-페닐-아미노, 4-술파모일-페닐아미노, {N-[4-(2-히드록시에틸)카르바모일]-페닐}-아미노, 피페리딜, 피페라지닐, 모르폴리닐 또는 티오모르폴리닐이고, R_1, R_2 및 R_3 중 하나 이상이 피페리딜, 피페리딜-C_1-C_7알킬, C_1-C_7알킬-피페라지닐 또는 C_1-C_7알킬-피페라지닐-C_1-C_7알킬인 화학식 I의 화합물, 그의 토토머 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 3

제2항에 있어서, R_1, R_2 및 R_3이 각각 서로 독립적으로 수소, 히드록시, 아미노, 니트로, 메틸, 에틸, 프로필, 트리플루오로메틸, 메톡시, 2,2,2-트리플루오로에톡시, 클로로, 브로모, 4-히드록시페닐아미노, [4-(2-아미노에틸)옥시]페닐아미노, 4-술파모일-페닐아미노, {N-[4-(2-히드록시에틸)카르바모일]페닐}아미노, 피페리딘-1-일, 피페라진-1-일, 모르폴리노 또는 티오모르폴리노이고, R_1, R_2 및 R_3 중 하나 이상이 피페리딜, 피페리딜-C_1-C_7알킬, C_1-C_7알킬-피페라지닐 또는 C_1-C_7알킬-피페라지닐-C_1-C_7알킬인 화학식 I의 화합물, 그의 토토머 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R_1, R_2 및 R_3 중 하나 이상이 피페리딘-1-일, 피페리딘-1-일메틸, 4-메틸-피페라진-1-일, 4-에틸-피페라진-1-일, 4-메틸-피페라진-1-일메틸 또는 4-에틸-피페라진-1-일메틸인 화학식 I의 화합물, 그의 토토머 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 5

1-[4-(2-메틸아미노-피리미딘-4-일옥시)-페닐]-3-(4-피페리딘-1-일-3-트리플루오로메틸-페닐)-우레아;

1-[4-(6-메틸아미노-피리미딘-4-일옥시)-페닐]-3-(4-피페리딘-1-일-3-메톡시-페닐)-우레아;

1-[4-(6-에틸아미노-피리미딘-4-일옥시)-페닐]-3-(4-피페리딘-1-일-3-메톡시-페닐)-우레아;

1-[4-(6-tert-부틸아미노-피리미딘-4-일옥시)-페닐]-3-(4-피페리딘-1-일-3-메톡시-페닐)-우레아;

1-[4-(6-메틸아미노-피리미딘-4-일옥시)-페닐]-4-(4-에틸-피페라진-1-일)-3-메톡시-페닐)-우레아;

1-[4-(6-에틸아미노-피리미딘-4-일옥시)-페닐]-4-(4-에틸-피페라진-1-일)-3-메톡시-페닐)-우레아;

1-[4-(6-tert-부틸아미노-피리미딘-4-일옥시)-페닐]-4-(4-에틸-피페라진-1-일)-3-메톡시-페닐)-우레아;

1-[4-(6-메틸아미노-피리미딘-4-일옥시)-페닐]-3-(4-피페리딘-1-일메틸-3-메톡시-페닐)-우레아;

1-[4-(6-에틸아미노-피리미딘-4-일옥시)-페닐]-3-(4-피페리딘-1-일메틸-3-메톡시-페닐)-우레아;

N-(4-(4-아미노피리미딘-6-일-옥시)-페닐)-N'-(3-트리플루오로메틸-4-(피페리딘-1-일메틸)-페닐)-우레아;

1-[3-(4-에틸-피페라진-1-일)-3-메톡시-페닐]-3-[4-(6-아미노-피리미딘-4-일옥시)-페닐]-우레아;

1-[4-(피페리딘-1-일)-3-메톡시-페닐]-3-[4-(6-아미노-피리미딘-4-일옥시)-페닐]-우레아;

1-[4-(4-에틸-피페라진-1-일메틸)-3-트리플루오로메틸-페닐]-3-[4-(6-아미노-피리미딘-4-일옥시)-페닐]-우레아;

1-[4-(4-에틸-피페라진-1-일메틸)-3-트리플루오로메틸-페닐]-3-[4-(6-메틸아미노-피리미딘-4-일옥시)-페닐]-우레아;

1-[4-(피페리딘-1-일메틸)-3-메톡시-페닐]-3-[4-(6-아미노-피리미딘-4-일옥시)-페닐]-우레아;

1-[4-(4-메틸-피페라진-1-일메틸)-3-메톡시-페닐]-3-[4-(6-아미노-피리미딘-4-일옥시)-페닐]-우레아;

1-[4-(4-메틸-피페라진-1-일메틸)-3-메톡시-페닐]-3-[4-(6-메틸아미노-피리미딘-4-일옥시)-페닐]-우레아;

1-[3-(피페리딘-1-일메틸)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-[4-(6-아미노-피리미딘-4-일옥시)-페닐]-우레아;

1-[3-(피페리딘-1-일메틸)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-[4-(6-메틸아미노-피리미딘-4-일옥시)-페닐]-우레아;

1-[3-(4-에틸-피페라진-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-[4-(6-아미노-피리미딘-4-일옥시)-페닐]-우레아;

1-[3-(4-에틸-피페라진-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-[4-(6-메틸아미노-피리미딘-4-일옥시)-페닐]-우레아;

1-[4-(피페리딘-1-일메틸)-3-트리플루오로메틸-페닐]-3-[4-(6-메틸아미노-피리미딘-4-일옥시)-페닐]-우레아;

1-[3-(4-메틸-피페라진-1-일메틸)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-[4-(6-메틸아미노-피리미딘-4-일옥시)-페닐]-우레아;

1-[3-(4-메틸-피페라진-1-일메틸)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-[4-(6-아미노-피리미딘-4-일옥시)-페닐]-우레아;

1-[4-(4-메틸-피페라진-1-일메틸)-3-트리플루오로메틸-페닐]-3-[4-(6-메틸아미노-피리미딘-4-일옥시)-페닐]-우레아;

1-[4-(4-메틸-피페라진-1-일메틸)-3-트리플루오로메틸-페닐]-3-[4-(6-아미노-피리미딘-4-일옥시)-페닐]-우레아;

1-[4-(6-메틸아미노-피리미딘-4-일옥시)페닐]-3-[3-(4-메틸-피페라진-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-우레아;

및

1-[4-(6-아미노-피리미딘-4-일옥시)-페닐]-3-[3-(4-메틸-피페라진-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-우레아

로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 6

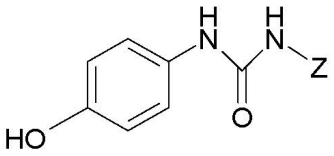
제1항에 따른 화학식 I의 화합물을 합성하기 위해, 화학식 IV의 히드록시 화합물을 화학식 V의 할로 화합물로 에테르화시키는 것을 특징으로 하고,

필요한 경우 반응 후에 수득할 수 있는 화학식 I의 화합물을 화학식 I의 다른 화합물로 변환시키거나, 수득할 수 있는 화학식 I의 화합물의 염을 유리 화합물 또는 다른 염으로 변환시키거나, 또는 수득할 수 있는 화학식 I의 유리 화합물을 염으로 변환시키거나; 수득할 수 있는 화학식 I의 화합물의 이성질체 혼합물을 개별 이성질체로 분리할 수 있는 것을 특징으로 하며,

이 때 상기 모든 반응에 있어서 반응에 참여해서는 안되는 출발 물질의 관능기는 필요에 따라 용이하게 제거할 수 있는 보호기에 의해 보호된 형태로 존재하여 보호기가 이후에 제거되는,

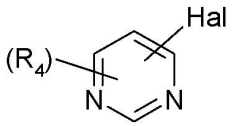
제1항에 따른 화학식 I의 화합물, 그의 토토머 또는 그의 제약상 허용되는 염의 제조 방법.

<화학식 IV>



상기 식에서, Z, R_1, R_2 및 R_3은 제1항에 따른 화학식 I의 화합물에 대해 정의된 의미를 가진다.

<화학식 V>



상기 식에서, R_4는 제1항에 따른 화학식 I의 화합물에 대해 정의된 의미를 갖고, Hal은 할로이다.

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

명 세 서

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 디아릴 우레아 유도체의 단백질 키나아제 의존성 질환의 치료 또는 상기 질환 치료에 사용하기 위한 제약 조성물 제조에 있어서의 용도, 상기 질환 치료에 디아릴 우레아 유도체를 사용하는 방법, 상기 질환 치료에 사용하기 위한 디아릴 우레아 유도체를 포함하는 제약 제제, 상기 질환 치료에 사용하기 위한 디아릴 우레아 유도체, 신규 디아릴 우레아 유도체, 상기 신규 디아릴 우레아 유도체를 포함하는 제약 제제, 상기 신규 디아릴 우레아 유도체의 제조 방법, 상기 언급된 신규 디아릴 유도체의 용도 및 사용 방법, 및(또는) 동물 또는 인간 신체의 치료에 사용하기 위한 상기 신규 디아릴 우레아 유도체에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 단백질 키나아제 (PK)는 세포내 단백질의 특정 세린, 트레오닌 또는 티로신 잔기의 인산화를 촉매하는 효소이다. 이러한 번역 이후의 기질 단백질 변형은 세포 증식, 활성화 및(또는) 분화를 조절하는 분자 스위치로 작용한다. PK의 비정상적 활성 또는 과다 활성이 양성 및 악성 증식성 장애를 비롯한 다수의 질환 상태에서 관찰되었다. 다수의 경우에, 시험관내 및 생체내에서 PK 억제제를 사용함으로써 증식성 장애와 같은 질환을 치료할 수 있었다.

[0003] 단백질 키나아제 억제제, 및 증식성 질환 및 다른 PK-관련 질환이 다수 존재하기 때문에, PK 억제제로서 유용하며 이로 인해 상기 PTK 관련 질환의 치료에 유용한 신규 화합물 군을 제공할 필요성이 지속적으로 존재하고 있다. 요구되는 화합물 군은 제약상 이로운 신규 PK 억제 화합물 군이다.

[0004] <발명의 전반적인 설명>

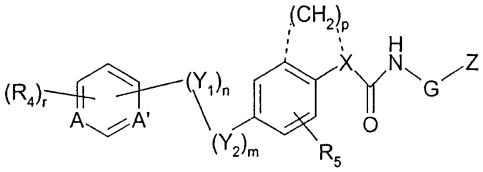
[0005] 본 발명에서 다양한 디아릴 우레아 유도체 화합물 군이 다수의 단백질 티로신 키나아제를 억제한다고 밝혀져 있

다. 상기 화합물 군의 이점 중에서, 양호한 생체이용률, 및 특히 하기에 주어진 화학식 I 또는 I*에서 A 및 A'를 포함하는 고리에 치환기가 존재하는 경우에 대사 과정에 대한 보다 낮은 접근가능성을 언급할 수 있다. 하기에서 보다 상세하게 설명하고 있는 화학식 I 또는 I*의 화합물은, 특히 단백질 티로신 키나아제인 c-Abl, Bcr-Abl, 수용체 티로신 키나아제 Flt3, VEGF-R 또는 c-Kit 중 하나 이상 뿐만 아니라 이들 중 2가지 이상을 함께 억제하며; 본 발명에 따른 신규 디아릴 우레아 유도체의 경우, 이 화합물은 상기 단백질 티로신 키나아제 및(또는) 다른 단백질 티로신 키나아제, 구체적으로는 상기 언급된 단백질 키나아제 및(또는) 비-수용체 티로신 키나아제 Raf의 억제에 적절하고(하거나) 상기 효소의 돌연변이체, 구체적으로는 Bcr-Abl의 돌연변이체, 예를 들면 Glu255→리신 돌연변이체의 억제에 적절하다. 이러한 활성의 관점에서, 이 화합물은 특히 상기 타입의 키나아제, 구체적으로는 상기 언급된 키나아제의 비정상적 활성 또는 과다 활성과 관련된 질환 치료에 사용될 수 있다.

발명의 상세한 설명

[0006] 본 발명은, 특히 화학식 I의 디아릴 우레아의 유도체, 그의 토토머 또는 그의 제약상 허용되는 염의, 단백질 키나아제 (구체적으로는 티로신 단백질 키나아제) 의존성 질환의 치료 또는 상기 질환의 치료에 사용하기 위한 제약 조성물의 제조에 있어서의 용도, 상기 질환의 치료에 디아릴 우레아 유도체를 사용하는 방법, 상기 질환 치료에 사용하기 위한 디아릴 우레아 유도체를 포함하는 제약 제제, 상기 질환의 치료에 사용하기 위한 디아릴 우레아 유도체에 관한 것이다

화학식 I

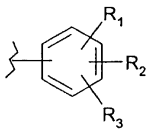


[0007]

[0008] 상기 식에서,

[0009] G는 부재하거나, 저급 알킬렌 또는 C_3-C_5시클로알킬렌이며 Z는 화학식 Ia의 라디칼이거나, 또는

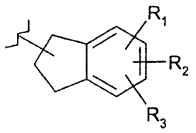
화학식 Ia



[0010]

[0011] G는 부재하며 Z는 화학식 Ib의 라디칼이고,

화학식 Ib



[0012]

[0013] A는 CH, N 또는 N→O이며 A'는 N 또는 N→O이고 (단, A 및 A' 중 하나만이 N→O일 수 있음),

[0014] n은 1 또는 2이고,

[0015] m은 0, 1 또는 2이고,

[0016] p는 0, 2 또는 3이고,

[0017] r은 0 내지 5이고,

[0018] X는 p가 0인 경우에 NR (여기서, R은 수소 또는 유기 잔기임)이거나, 또는 p가 2 또는 3인 경우에 X는

질소이며, 이 질소가 $(CH_2)_p$ 및 점선 (개재됨)으로 나타낸 결합 (이들이 결합되어 있는 원자 포함)과 함께 고리를 형성하거나, 또는

[0019] X는 CHK (여기서, K는 저급 알킬 또는 수소)이며 p는 0이고 (단, p가 0인 경우에 점선으로 표시된 결합이 부재함),

[0020] Y_1은 O, S 또는 CH_2이고,

[0021] Y_2는 O, S 또는 NH이고

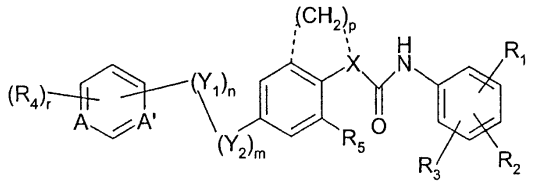
[0022] (단, $(Y_1)_n$-$(Y_2)_m$은 O-O, S-S, NH-O, NH-S 또는 S-O 기를 포함하지 않음),

[0023] R_1, R_2, R_3 및 R_5는 각각 서로 독립적으로 수소, 또는 무기 또는 유기 잔기이거나, 또는 이들 중 임의의 2개의 기가 함께 산소 원자를 통해 결합된 저급 알킬렌-디옥시 브릿지를 형성하고, 상기 잔기들 중 나머지 잔기는 수소, 또는 무기 또는 유기 잔기이며,

[0024] R_4 (존재한다면, 즉 r이 0이 아니라면)는 무기 또는 유기 잔기이다.

[0025] 또한, 본 발명은 상기 기재된 바와 같은 디아릴 우레아 유도체의 용도에 관한 것이며, 여기서 상기 디아릴 우레아 유도체는 화학식 I*의 화합물, 그의 토토머 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

*화학식 I**



[0026]

[0027] 상기 식에서, A, A', n, m, p, r, X, Y_1, Y_2 및 R_1 내지 R_5는 화학식 I의 화합물에 대해 상기 정의된 의미를 가진다.

[0028] 본 발명은 특히 신규 디아릴 우레아 유도체에 관한 것이고, 구체적으로는 실시예에서의 화학식 I 또는 I*의 화합물, 또는 이들의 염으로부터 선택된 화합물, 구체적으로는

[0029] (i) A가 CH, N 또는 N→O이며 A'가 N 또는 N→O이고 (단, A 및 A' 중 하나만이 N→O일 수 있음),

[0030] n이 1 또는 2이고,

[0031] m이 0, 1 또는 2이고,

[0032] p가 0, 2 또는 3이고,

[0033] r이 1 내지 5이고,

[0034] X가 p가 0인 경우에 NR (여기서, R은 수소 또는 유기 잔기임)이거나, 또는 p가 2 또는 3인 경우에 X가 질소이며, 이 질소가 $(CH_2)_p$ 및 점선 (개재됨)으로 나타낸 결합 (이들이 결합되어 있는 원자 포함)과 함께 고리를 형성하거나

[0035] (단, X가 NH인 경우에, r > 1이라면 각각의 R_4가 서로 독립적으로 화학식 I에 대해 상기 정의된 잔기이지만, -C(=O)-, -C(NR)- 또는 -S(O_2)- 브릿지를 통해 화학식 I의 나머지 부분에 결합하지 않음), 또는

[0036] X가 CHK (여기서, K는 저급 알킬 또는 수소임)이며 p가 0이고

[0037] (단, p가 0인 경우에 점선으로 표시된 결합이 부재함),

[0038] Y_1이 O, S 또는 CH_2이고,

[0039] Y_2가 O, S 또는 NH이고

[0040] (단, $(Y_1)_n$-$(Y_2)_m$은 O-O, S-S, NH-O, NH-S 또는 S-O 기를 포함하지 않음),

[0041] R_1, R_2, R_3 및 R_5가 각각 서로 독립적으로 수소, 또는 무기 또는 유기 잔기이거나, 또는 R_1, R_2 및 R_3 중 임의의 2개의 잔기가 함께 산소 원자를 통해 결합된 저급 알킬렌-디옥시 브릿지를 형성하고, 이들 중 나머지 잔기가 수소, 또는 무기 또는 유기 잔기이고 (단, G가 부재하고, Z가 화학식 Ia의 라디칼인 경우에 R_1, R_2 및 R_3은 모두 수소일 수 없으며, 나아가 R_1, R_2 및 R_3 중 하나가 할로 또는 저급 알킬-술포닐인 경우에 다른 2개의 잔기가 모두 수소일 없음),

[0042] R_4가 무기 또는 유기 잔기이며 (단, n이 1이고, m이 0이고, p가 0이고, r이 1이고, X가 NH이고, Y_1이 O이고, G가 부재하며 Z가 화학식 Ia의 라디칼인 경우에 R_4가 A 및 A'를 함유하는 벤젠 고리와 함께 메틸피리디닐, 2-히드록시-피리딘-4-일 또는 1-H-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-4-일을 형성하지 않음),

[0043] G 및 Z가 화학식 I에서 주어진 의미를 갖는

[0044] 화학식 I의 신규 화합물, 그의 토토머 또는 그의 제약상 허용되는 염,

[0045] (ii) A가 CH, N 또는 N→O이며 A'가 N 또는 N→O이고 (단, A 및 A' 중 하나만이 N→O일 수 있음),

[0046] n이 1이고,

[0047] m이 0이고,

[0048] p가 0, 2 또는 3이고,

[0049] r이 1이고,

[0050] X가 p가 0인 경우에 NR (여기서, R은 수소 또는 저급 알킬임)이거나, 또는 p가 2 또는 3인 경우에 X가 질소이며, 이 질소가 $(CH_2)_p$ 및 점선 (개재됨)으로 나타낸 결합 (이들이 결합되어 있는 원자 포함)과 함께 고리를 형성하거나, 또는

[0051] X가 CH_2이며 p가 0이고

[0052] (단, p가 0인 경우에 점선으로 표시된 결합이 부재함),

[0053] Y_1이 O 또는 CH_2이고,

[0054] R_1, R_2 및 R_3이 각각 서로 독립적으로 수소; 저급 알킬; 할로, 구체적으로는 브로모 또는 클로로; 할로-저급 알킬, 구체적으로는 트리플루오로메틸; 저급 알콕시, 구체적으로는 메톡시; 할로-저급 알콕시, 구체적으로는 2,2,2-트리플루오로에톡시; 페닐; 피페리딜, 구체적으로는 피페리딘-1-일; 피페라지닐, 구체적으로는 피페라진-1-일; 모르폴리닐, 구체적으로는 모르폴린; 티오모르폴리닐, 구체적으로는 티오모르폴리노이거나, 또는 이들 중 임의의 2개의 기가 함께 산소 원자를 통해 결합된 저급 알킬렌-디옥시 브릿지를 형성하고, 이들 중 나머지 잔기가 수소 또는 상기 언급한 잔기 중 하나이며 (단, R_1, R_2 및 R_3이 모두 수소일 수 없고, 나아가 R_1, R_2 및 R_3 중 1개의 기가 할로인 경우 나머지 2개의 기 모두가 수소일 수 없음),

[0055] R_4가 저급 알콕시, 구체적으로는 메톡시; 저급 알카노일아미노, 구체적으로는 아세틸아미노; 히드록시페닐아미노, 구체적으로는 p-히드록시페닐아미노; 아미노-저급 알킬-옥시페닐-아미노, 구체적으로는 4-[(2-아미노에틸)-옥시페닐]-아미노; 술파모일페닐아미노, 구체적으로는 4-술파모일페닐아미노; 카르바모일페닐아미노, 구체적으로는 4-카르바모일페닐아미노; [N-(히드록시-저급 알킬)-카르바모일]-페닐아미노, 구체적으로는 [N-(2-히드록시에틸)-카르바모일]-페닐아미노; 또는 할로, 구체적으로는 클로로이며,

[0056] R_5가 수소, 저급 알킬 또는 할로, 특히 수소인

[0057] 화학식 I*의 신규 화합물, 그의 토토머 또는 그의 제약상 허용되는 염

[0058] 에 관한 것이며, 또한 상기 신규 디아릴 우레아 유도체 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 제약 제제, 신규 디아릴 우레아 유도체 또는 그의 제약상 허용되는 염의 제조 방법, 상기 언급된 신규 디아릴 우레아 유도체 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도 및 사용 방법, 및(또는) 동물 또는 인간 신체의 치료에 사용하기 위한

상기 신규 디아릴 우레아 유도체 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.

[0059] 상기 및 하기에 사용된 일반적인 용어는 달리 지시되지 않는 한 본 명세서에서 다음과 같은 의미를 갖는다.

[0060] 접두어 "저급"은 1개 이상 최대 7개 이하, 구체적으로는 1개 이상 최대 4개 이하의 탄소 원자를 갖는 라디칼을 나타내며, 대상 라디칼은 직쇄형이거나, 단일 또는 다중 분지된 분지쇄이다. 저급 알킬의 예로는 메틸, 에틸, n-프로필, sec-프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, n-펜틸, n-헥실 또는 n-헵틸이 있다.

[0061] 화합물, 염, 제약 제제, 질병 등에 복수 형태가 사용되는 경우, 이는 단일 화합물, 염 등도 포함하는 의미이다.

[0062] 할로(게노)는 바람직하게는 요오도, 브로모, 클로로 또는 플루오로, 특히 플루오로, 클로로 또는 브로모이다.

[0063] 유리 형태의 디아릴 우레아 유도체와 그의 염 형태 (예를 들면, 신규 화합물, 토토머 또는 토토머 혼합물 및 이들의 염의 정제 또는 확인에 중간체로서 사용할 수 있는 염 형태 포함) 사이의 밀접한 관계 때문에, 상기 및 하기에서 상기 화합물 (구체적으로는, 화학식 I 또는 I*의 화합물)에 대한 임의의 언급은 달리 언급되지 않는 한, 필요에 따라 편의상 상응하는 상기 화합물 (구체적으로는, 화학식 I 또는 I*의 화합물)의 토토머, 상기 화합물 (구체적으로는, 화학식 I 또는 I*의 화합물)의 토토머 혼합물, 또는 임의의 상기 화합물의 염도 언급하는 것으로 이해해야 한다. 토토머는, 예를 들면 아미노 또는 히드록시가 각각 하나 이상의 결합된 수소와 함께, 이중 결합에 의해 인접한 원자에 결합된 탄소 원자에 결합하는 경우에 존재할 수 있다 (예를 들면, 케토-에놀 또는 이민-엔아민 토토머리즘 (tautoemerism)). 바람직한 토토머는, R_4가 히드록시이고 다른 잔기가 각각 화학식 I 또는 I*의 화합물에 대해 정의된 바와 같은 화합물의 피리딘-온-일 또는 피리미딘-온-일 형태이다.

[0064] "...화합물, 그의 토토머; 또는 그의 염" 등이 언급되는 경우, 이는 "...화합물, 그의 토토머, 또는 화합물 또는 토토머의 염"을 의미한다.

[0065] 임의의 비대칭 탄소 원자는 (R)-, (S)- 또는 (R,S)-형으로, 바람직하게는 (R)- 또는 (S)-형으로 존재할 수 있다. 포화 결합을 갖는 고리 원자에 위치한 치환기는, 가능하다면, 시스- (= Z-) 또는 트랜스 (= E-) 형으로 존재할 수 있다. 따라서, 화합물은 이성질체 혼합물 또는 바람직하게는 순수한 이성질체로서, 바람직하게는 에탄티오머-순수한 부분입체이성질체 또는 순수한 에난티오머로서 존재할 수 있다.

[0066] 염은 바람직하게는 디아릴 우레아 유도체의 제약상 허용되는 염, 특히 화학식 I 또는 I*의 화합물이 염-형성기를 보유한 경우에 그의 제약상 허용되는 염이다.

[0067] 염-형성기는 염기성 또는 산성인 기 또는 라디칼이다. 1종 이상의 염기성 기 또는 1종 이상의 염기성 라디칼, 예를 들면 아미노, 펩티드 결합을 형성하지 않는 2급 아미노 기 또는 피리딜 라디칼을 갖는 화합물은 산 부가염, 예를 들면 염산, 황산 또는 인산과 같은 무기산과의 산 부가염, 또는 적합한 유기 카르복실산 또는 술폰산 (예를 들면, 지방족 모노- 또는 디-카르복실산, 예를 들면 트리플루오로아세트산, 아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 숙신산, 말레산, 푸마르산, 히드록시말레산, 말산, 타르타르산, 시트르산 또는 옥살산, 또는 아르기닌 또는 리신과 같은 아미노산, 방향족 카르복실산, 예를 들면 벤조산, 2-페녹시-벤조산, 2-아세톡시-벤조산, 살리실산, 4-아미노살리실산, 방향족-지방족 카르복실산, 예를 들면 만델산 또는 신남산, 헤테로-방향족 카르복실산, 예를 들면 니코틴산 또는 이소니코틴산, 지방족 술폰산, 예를 들면 메탄-, 에탄- 또는 2-히드록시에탄술폰산, 또는 방향족 술폰산, 예를 들면 벤젠-, p-톨루엔- 또는 나프탈렌-2-술폰산)과의 산 부가염을 형성할 수 있다. 몇몇 염기성 기가 존재하는 경우에, 모노- 또는 폴리-산 부가염이 형성될 수 있다.

[0068] 산성 기, 카르복시 기 또는 페놀성 히드록시 기를 갖는 화합물은 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염 (예를 들면, 나트륨, 칼륨, 마그네슘 또는 칼슘 염)과 같은 금속 또는 암모늄 염, 또는 암모니아 또는 3급 모노아민 (예를 들면, 트리에틸아민 또는 트리-(2-히드록시-에틸)-아민)과 같은 적합한 유기 아민, 또는 헤테로시클릭 염기 (예를 들면, N-에틸-피페리딘 또는 N,N'-디메틸피페라진)와의 암모늄 염을 형성할 수 있다. 염의 혼합물이 가능하다.

[0069] 산성 및 염기성 기 둘 모두를 갖는 화합물은 내부 염을 형성할 수 있다.

[0070] 단리 또는 정제 목적을 위해, 그리고 추가로 중간체로서 사용하기 위한 화합물의 경우, 제약상 허용되지 않는 염 (예를 들면, 피크레이트)을 사용할 수 있다. 그러나, 제약상 허용되는 비독성 염만이 치료 목적을 위해 사용될 수 있으며, 따라서 이러한 염들이 바람직하다.

[0071] 유기 잔기 R은 바람직하게는 비치환되거나 치환된 알킬, 비치환되거나 치환된 알케닐, 비치환되거나 치환된 알키닐, 비치환되거나 치환된 아릴, 비치환되거나 치환된 헤테로시클릴, 비치환되거나 치환된 시클로알킬 또는 비

치환되거나 치환된 시클로알케닐이며, 비치환된 알킬이 바람직하다.

[0072] 잔기에 대해 사용된 경우, "치환된"은 각각의 잔기에서 1개 이상의 수소 원자, 구체적으로는 5개 이하, 보다 구체적으로는 3개 이하의 수소 원자가, 바람직하게는 저급 알킬, 예를 들면 메틸, 에틸 또는 프로필, 할로-저급 알킬, 예를 들면 트리플루오로메틸, C_6-C_{16}-아릴, 구체적으로는 페닐 또는 나프틸 (이 때, C_6-C_{16}-아릴, 구체적으로 페닐 또는 나프틸은 비치환되거나 할로겐, 카르복시, 저급 알콕시카르보닐, 히드록시, 저급 알콕시, 페닐-저급 알콕시, 저급 알카노일록시, 저급 알카노일, 아미노, N-저급 알킬아미노, N,N-디-저급 알킬아미노, N-페닐-저급 알킬아미노, N,N-비스(페닐-저급 알킬)-아미노, 저급 알카노일아미노, 할로, 할로-저급 알킬, 예를 들면, 트리플루오로메틸, 술포, 술파모일, 카르바모일, N-저급 알킬-카르바모일, N-(히드록시-저급 알킬)-카르바모일, 예를 들면 N-(2-히드록시에틸)-카르바모일, 시아노, 시아노-저급 알킬 및 니트로로부터 선택된 1개 이상, 구체적으로는 3개 이하의 잔기에 의해 치환됨), C_3-C_{10}-시클로알킬, 구체적으로는 시클로프로필 또는 시클로헥실, 히드록시-C_3-C_8-시클로알킬, 예를 들면 히드록시-시클로헥실, 5 또는 6개의 고리 원자 및 O, N 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 고리 헤테로원자를 갖는 헤테로시클릴, 구체적으로는 피페리디닐, 구체적으로는 피페리딘-1-일, 피페라지닐, 구체적으로는 피페라진-1-일, 모르폴리닐, 구체적으로는 모르폴린-1-일, 히드록시, 저급 알콕시, 예를 들면 메톡시, 할로-저급 알콕시, 구체적으로는 2,2,2-트리플루오로에톡시, 페닐-저급 알콕시, 아미노-저급 알콕시, 예를 들면 2-에미노에톡시, 저급 알카노일록시, 히드록시-저급 알킬, 예를 들면 히드록시메틸 또는 2-히드록시에틸, 아미노, N-저급 알킬아미노, N,N-디-저급 알킬아미노, N-페닐-저급 알킬아미노, N,N-비스(페닐-저급 알킬)-아미노, 저급 알카노일아미노, 구체적으로는 아세틸아미노, 벤조일-아미노, 카르바모일-저급 알콕시, N-저급 알킬카르바모일-저급 알콕시 또는 N,N-디-저급 알킬-카르바모일-저급 알콕시, 아미디노, N-히드록시-아미디노, 구아니디노, 아미노-저급 알킬, 예를 들면 아미노메틸 또는 2-아미노에틸, 아미디노-저급 알킬, 예를 들면 2-아미디노에틸, N-히드록시아미디노-저급 알킬, 예를 들면 N-히드록시-아미디노-메틸 또는 -2-에틸, 할로겐, 예를 들면 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도, 카르복시, 저급 알콕시카르보닐, 페닐-, 나프틸- 또는 플루오레닐-저급 알콕시카르보닐, 예를 들면 벤질옥시카르보닐, 저급 알카노일, 술포, 저급 알칸술포닐, 예를 들면 메탄술포닐 (CH_3-$S(O)_2$-), 포스포노 (-$P(=O)(OH)_2$), 히드록시-저급 알콕시 포스포릴 또는 디-저급 알콕시포스포릴, 카르바모일, 모노- 또는 디-저급 알킬카르바모일, 모노- 또는 디-(히드록시-저급 알킬)-카르바모일, 술파모일, 모노- 또는 디-저급 알킬아미노술포닐, 니트로, 시아노-저급 알킬, 예를 들면 시아노메틸, 및 시아노로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 상응하는 수의 치환기에 의해 서로 독립적으로 치환되는 것을 의미한다. 치환기가 화학적으로 가능한 위치에만 존재하며, 당업자라면 불필요한 노력없이도 어느 치환기가 가능하고 어느 치환기가 불가능한지를 (실험적으로 또는 이론적으로) 결정할 수 있음은 당연한 것이다. 예를 들면, 유리 수소 기를 갖는 아미노 또는 히드록시 기는 불포화된 (예를 들면, 올레핀성) 결합을 갖는 탄소 원자에 결합된 경우에 불안정할 수 있다.

[0073] 알킬은 바람직하게는 20개 이하, 보다 바람직하게는 12개 이하의 탄소 원자를 갖고, 직쇄이거나 1회 이상 분지된 분지쇄이며, 저급 알킬, 구체적으로는 C_1-C_4-알킬, 특히 메틸, 에틸 또는 n-프로필이 바람직하다. 알킬은 비치환되거나, 바람직하게는 1종 이상의 상기 "치환된"에서 언급된 기로부터 독립적으로 선택된 치환기에 의해 치환된다. 비치환된 알킬, 바람직하게는 저급 알킬은 특히 유기 잔기 R로서 바람직하다.

[0074] 치환된 알킬에 상응하는 잔기 중에서, 히드록시-저급 알킬, 구체적으로는 2-히드록시에틸 및(또는) 할로-저급 알킬, 구체적으로는 트리플루오로메틸 또는 2,2,2-트리플루오로에틸이 특히 바람직하다.

[0075] 알케닐은 바람직하게는 1개 이상의 이중 결합, 및 바람직하게는 2 내지 20개, 보다 바람직하게는 12개 이하의 탄소 원자를 갖는 잔기이며, 이는 직쇄이거나 (탄소 원자 수의 관점에서 가능하다면) 1회 이상 분지된 분지쇄이다. C_2-C_7-알케닐, 구체적으로는 C_3-C_4-알케닐, 예를 들면 알릴 또는 크로틸이 바람직하다. 알케닐은 비치환되거나, 또는 특히 1개 이상, 보다 구체적으로는 3개 이하의 상기 "치환된"에서 언급된 치환기에 의해 치환될 수 있다. 바람직하게는, 아미노 또는 히드록시 (분리가능한 수소를 포함)와 같은 치환기는 이중 결합에 참여하는 탄소 원자에 결합하지 않으며, 또한 충분히 안정하지 못한 다른 치환기는 제외하는 것이 바람직하다. 비치환된 알케닐, 특히 C_2-C_7-알케닐이 바람직하다.

[0076] 알키닐은, 바람직하게는 1개 이상의 삼중 결합, 및 바람직하게는 2 내지 20개, 보다 바람직하게는 12개 이하의 탄소 원자를 갖는 잔기이며, 이는 직쇄이거나 (탄소 원자 수의 관점에서 가능다면) 1회 이상 분지된 분지쇄이다. C_2-C_7-알키닐, 구체적으로는 C_3-C_4-알키닐, 예를 들면 에티닐 또는 프로핀-2-일이 바람직하다. 알키닐은 비치환되거나, 또는 구체적으로는 1개 이상, 보다 구체적으로는 3개 이하의 상기 "치환된"에서 언급된

치환기에 의해 치환될 수 있다. 바람직하게는, 아미노 또는 히드록시 (분리가능한 수소를 포함)와 같은 치환기는 삼중 결합에 참여하는 탄소 원자에 결합하지 않으며, 또한 충분히 안정하지 못한 다른 치환기는 제외하는 것이 바람직하다. 비치환된 알키닐, 특히 C_2-C_7-알키닐이 바람직하다.

[0077] 아릴은 바람직하게는 16개 이하의 탄소 원자를 갖는 고리계를 갖고, 바람직하게는 모노-, 비- 또는 트리-시클릭이며, 비치환되거나 또는 바람직하게는 상기 "치환된"에 정의된 바와 같이 치환된다. 바람직하게는, 아릴은 페닐, 나프틸, 인데닐, 아줄레닐 및 안트릴로부터 선택되며, 각각의 경우에 비치환된 아릴이거나, 또는 저급 알킬 (구체적으로는, 메틸, 에틸 또는 n-프로필), 할로 (구체적으로는, 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도), 할로-저급 알킬 (구체적으로는, 트리플루오로메틸), 히드록시, 저급 알콕시 (구체적으로는, 메톡시), 할로-저급 알콕시 (구체적으로는, 2,2,2-트리플루오로에톡시), 아미노-저급 알콕시 (구체적으로는, 2-아미노-에톡시), 저급 알킬 (구체적으로는, 메틸 또는 에틸) 카르바모일, N-(히드록시-저급 알킬)-카르바모일 (구체적으로는, N-(2-히드록시에틸)-카르바모일) 및(또는) 술파모일-치환된 아릴이고, 구체적으로는 상응하게 치환되거나 비치환된 페닐이다.

[0078] 헤테로시클릴은 바람직하게는 결합 고리에서 불포화거나, 포화되거나 부분적으로 포화된 헤테로시클릭 라디칼이고, 바람직하게는 모노시클릭 고리이거나, 본 발명의 보다 넓은 측면에서 비시클릭 또는 트리시클릭 고리이며; 3 내지 24개, 보다 바람직하게는 4 내지 16개의 고리 원자를 갖고; 이 때 적어도 화학식 I 또는 I*의 분자의 라디칼에 결합하는 고리에서 1개 이상, 바람직하게는 1 내지 4개, 구체적으로는 1 또는 2개의 탄소 고리 원자가 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 헤테로원자에 의해 치환되고, 상기 결합 고리는 바람직하게는 4 내지 12개, 구체적으로는 5 내지 7개의 고리 원자를 갖고; 헤테로아릴은 비치환되거나, 또는 상기 "치환된"에서 정의된 치환기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상, 구체적으로는 1 내지 3개의 치환기에 의해 치환되고; 구체적으로는 옥시라닐, 아지리닐, 1,2-옥사티올라닐, 이미다졸릴, 티에닐, 푸릴, 테트라히드로푸릴, 피라닐, 티오피라닐, 티안트레닐, 이소벤조푸라닐, 벤조푸라닐, 크로메닐, 2H-피롤릴, 피롤릴, 피롤리닐, 피롤리디닐, 이미다졸릴, 이미다졸리디닐, 벤즈이미다졸릴, 피라졸릴, 피라지닐, 피라졸리디닐, 피라니올, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 디티아졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐, 피페리딜, 구체적으로는 피페리딘-1-일, 피페라지닐, 구체적으로는 피페라진-1-일, 피리다지닐, 모르폴리닐, 구체적으로는 모르폴리노, 티오모르폴리닐, 구체적으로는 티오모르폴리노, 인돌리지닐, 이소인돌릴, 3H-인돌릴, 인돌릴, 벤즈이미다졸릴, 쿠마릴, 인다졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 푸리닐, 4H-퀴놀리지닐, 이소퀴놀릴, 퀴놀릴, 테트라히드로퀴놀릴, 테트라히드로이소퀴놀릴, 데카히드로퀴놀릴, 옥타히드로이소퀴놀릴, 벤조푸라닐, 디벤조푸라닐, 벤조티오페닐, 디벤조티오페닐, 프탈라지닐, 나프티리디닐, 퀴녹살릴, 퀴나졸리닐, 퀴나졸리닐, 신놀리닐, 프테리디닐, 카르바졸릴, β-카르볼리닐, 페난트리디닐, 아크리디닐, 페리미디닐, 페난트롤리닐, 푸라자닐, 페나지닐, 페노티아지닐, 페녹사지닐, 크로메닐, 이소크로마닐 및 크로마닐로 이루어진 군으로부터 선택된 헤테로아릴 라디칼이며, 상기 라디칼은 각각 비치환되거나, 또는 저급 알킬, 구체적으로는 메틸 또는 tert-부틸, 저급 알콕시, 구체적으로는 메톡시, 및 할로, 구체적으로는 브로모 또는 클로로로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 2개의 라디칼에 의해 치환된다. 비치환된 헤테로시클릴, 구체적으로는 피페리딜, 피페라지닐, 티오모르폴리노 또는 모르폴리노가 바람직하다.

[0079] 시클로알킬은 바람직하게는 C_3-C_{10}-시클로알킬, 구체적으로는 시클로프로필, 디메틸시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실 또는 시클로헵틸이며, 시클로알킬은 비치환되거나, 또는 상기 "치환된"에 정의된 치환기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상, 구체적으로는 1 내지 3개의 치환기에 의해 치환된다.

[0080] 시클로알케닐은 바람직하게는 C_5-C_{10}-시클로알케닐, 구체적으로는 시클로펜테닐, 시클로헥세닐 또는 시클로헵테닐이며, 시클로알케닐은 비치환되거나, 또는 상기 "치환된"에 정의된 치환기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상, 구체적으로는 1 내지 3개의 치환기에 의해 치환된다.

[0081] 바람직하게는, 무기 잔기는 할로겐, 히드록시, 아미노 또는 니트로이다.

[0082] 점선 (개재됨)으로 표시된 결합 및 결합 $(CH_2)_p$은 p가 2 또는 3인 경우에 존재하고, p가 0인 경우에 부재한다.

[0083] 바람직하게는, 유기 잔기는 비치환되거나 치환된 알킬, 비치환되거나 치환된 알케닐, 비치환되거나 치환된 알키닐, 비치환되거나 치환된 비치환되거나 치환된 아릴, 비치환되거나 치환된 헤테로시클릴, 비치환되거나 치환된 시클로알킬 또는 비치환되거나 치환된 시클로알케닐, 비치환되거나 치환된 알콕시, 비치환되거나 치환된 알케닐옥시, 비치환되거나 치환된 알키닐옥시, 비치환되거나 치환된 아릴옥시, 비치환되거나 치환된 헤테로시클릴옥시, 비치환되거나 치환된 시클로알콕시 또는 비치환되거나 치환된 시클로알케닐옥시, 또는 비치

환되거나 치환된 알킬아미노, 비치환되거나 치환된 알케닐아미노, 비치환되거나 치환된 알키닐아미노, 비치환되거나 치환된 아릴아미노, 비치환되거나 치환된 헤테로시클릴아미노, 비치환되거나 치환된 시클로알킬아미노 또는 비치환되거나 치환된 시클로알케닐아미노이다.

[0084] 바람직하게는, 유기 잔기는 알킬, 구체적으로는 저급 알킬, 예를 들면 메틸, 에틸 또는 프로필, 할로-저급 알킬, 예를 들면 트리플루오로메틸, 저급 알콕시, 예를 들면 메톡시, 할로-저급 알콕시, 예를 들면 2,2,2-트리플루오로에톡시, 할로, 예를 들면 클로로 또는 브로모, 페닐, 페닐아미노, 히드록시페닐-아미노, 예를 들면 4-히드록시페닐아미노, 아미노-저급 알킬-옥시페닐아미노, 예를 들면 [4-(2-아미노에틸)옥시]-페닐-아미노, 카르바모일페닐-아미노, 예를 들면 4-술파모일-페닐-아미노, [N-(히드록시-저급 알킬)-카르바모일]-페닐-아미노, 예를 들면 {N-[4-(2-히드록시에틸)-카르바모일]-페닐}-아미노, N, O 및 S으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 5- 또는 6-원 포화된 헤테로시클릴, 구체적으로는 피페리딜, 예를 들면 피페리딘-1-일, 피페라지닐, 예를 들면 피페라진-1-일, 모르폴리닐, 예를 들면 모르폴리노, 또는 추가로 티오모르폴리닐, 예를 들면 티오모르폴리노이다.

[0085] 염기성 유기 잔기는 본원에 주어진 유기 잔기의 정의로부터 선택되며, 염기성 (알칼리성) 특성을 갖는 잔기이다. 바람직하게는, 염기성 유기 잔기는 피페리딜, 구체적으로는 피페리딘-1-일, 피페리딜-저급 알킬, 구체적으로는 피페리딘-1-일메틸, 저급 알킬-피페라지닐, 구체적으로는 4-메틸-피페라진-1-일 또는 4-에틸-피페라진-1-일, 또는 저급 알킬-피페라지닐-저급 알킬, 구체적으로는 4-메틸-피페라진-1-일메틸 또는 4-에틸-피페라진-1-일메틸이다.

[0086] R_1, R_2 및 R_3 중 임의의 2개가 함께 산소 원자를 통해 결합된 저급 알킬렌-디옥시 브릿지를 형성하는 경우, 상기 브릿지는 바람직하게는 산소 원자를 통해 이웃 탄소 원자에 결합된 메틸렌디옥시 (O-CH_2-O) 또는 에틸렌디옥시 (O-CH_2-CH_2-O)이며, 상기 잔기 중 나머지 하나는 상기 기재된 바와 같이 수소, 또는 무기 또는 유기 잔기이다.

[0087] 용어 "티로신 단백질 키나아제 의존성 질환의 치료"는 상기 질환, 구체적으로는 상기 언급된 질환의 예방적 또는 바람직하게는 치료적 (예방 및(또는) 치유 포함) 처치를 나타낸다.

[0088] 이후에 용어 "용도"가 언급되는 경우에 이는, 달리 언급되지 않는 한, 필요에 따라 편의상 각각 본 발명의 하기 실시양태 중 임의로 하나 이상을 포함한다: 단백질 (구체적으로는, 티로신) 키나아제 의존성 질환의 치료에 있어서의 용도, 상기 질환 치료에 사용하기 위한 제약 조성물 제조에 있어서의 용도, 상기 질환의 치료에 디아릴 우레아 유도체를 사용하는 방법, 상기 질환 치료에 사용하기 위한 디아릴 우레아 유도체를 포함하는 제약 제제, 및 상기 질환 치료에 사용하기 위한 디아릴 우레아 유도체. 특히, 치료 대상이며, 따라서 화학식 I 또는 I*의 화합물의 용도에 바람직한 질환은 하기 언급된 단백질 (구체적으로는, 티로신) 키나아제 의존성 ("의존성"은 "단지 의존성인 것" 뿐만 아니라 "지지되는 것"의 의미도 포함함) 질환, 구체적으로는 상응하는 증식성 질환, 보다 구체적으로는 ras, Abl, VEGF 수용체 티로신 키나아제, Flt3 및(또는) Bcr-Abl의 활성에 의존하는 질환, 특히 이러한 특이적인 티로신 단백질 키나아제로 하기 언급된 질환으로부터 선택된다. 관심있는 다른 키나아제로는 PDGF 수용체, c-KIT 또는 EphB4 수용체가 있다.

[0089] 실시예에 기재된 화학식 I 또는 I*의 신규 디아릴 우레아 유도체 또는 그의 염, 또는 화학식 I 또는 I*의 신규 화합물에서, X가 NH인 경우, 각각의 R_4가 서로 독립적으로 -C(=O)-, -C(NR)- 또는 -S(O_2)- 브릿지를 통해 각각 화학식 I 또는 I* 화합물의 나머지 부분에 결합하지 않는 치환기라는 조건부는 이 치환기가 임의의 상기 브릿지를 포함하지 않는다는 것을 의미한다. 상기 주어진 치환기 및 하기 주어진 "유기 잔기"가 바람직하다.

[0090] 디아릴 우레아 유도체, 구체적으로는 화학식 I 또는 I*의 화합물은 가치있는 약리 특성을 가지며, 단백질 키나아제 의존성 질환, 구체적으로는 티로신 단백질 키나아제 의존성 질환의 치료에 유용하고, 예를 들면 증식성 질환을 치료하기 위한 약물로서 유용하다.

[0091] 본 발명의 화합물의 c-Abl 단백질-티로신 키나아제 활성 억제제로서의 효능은 하기와 같이 입증할 수 있다:

[0092] 시험관내 효소 분석은 문헌 [Geissler et al. in Cancer Res. 1992; 52:4492-4498]에 기재된 필터 결합 분석법을 하기와 같이 변형시켜 96-웰 플레이트에서 수행한다. 문헌 [Bhat et al. in J. Biol. Chem. 1997; 272:16170-16175]에 기재된 바와 같이, His-태그가 부착된 c-Abl의 키나아제 도메인을 클로닝하여 바큘로바이러스/Sf9 시스템에서 발현시킨다. 37 kD의 단백질 (c-Abl 키나아제)을 코발트 금속 킬레이트 컬럼에 이은 음이온 교환 컬럼 상에서의 2-단계 절차에 의해 정제하여 수율 1 내지 2 mg/L의 Sf9 세포를 수득하였다 (Bhat et al., 상기 참고로 언급된 문헌). SDS-PAGE한 후 쿠마시 블루 염색에 의해 판단한 결과, c-Abl 키나아제의 순도는 >

90%이었다. 이 분석은 1% DMSO의 존재하에 30 ㎍/ml 폴리-Ala,Glu,Lys,Tyr-6:2:5:1 (폴리-AEKY, 시그마 (Sigma) P1152)를 사용하며, c-Abl 키나아제 (50 ng), 20 mM Tris-HCl (pH 7.5), 10 mM $MgCl_2$, 10 μM Na_3VO_4, 1 mM DTT 및 0.06 μCi/분석 [γ^{33}P]-ATP (5 μM ATP)를 함유한다 (총 30 ㎕ 부피). 250 mM EDTA 10 ㎕를 첨가하여 반응을 종결시키고, 반응 혼합물 30 ㎕를, 5분 동안 메탄올에 미리 침지시킨 임모빌론 (Immobilon)-PVDF 막 (미국 메사추세츠주 베드포드 소재의 밀리포어 (Millipore))으로 옮기고, 물로 세정한 후, 5분 동안 0.5% H_3PO_4에 침지시키고, 진공 공급원이 단절되어 있는 진공 매니폴드에 올려 놓는다. 모든 샘플을 스폿팅 (spotting)한 후에, 진공을 연결하고, 각각의 웰을 0.5% H_3PO_4 200 ㎕로 세정한다. 막을 제거하고, 진탕기 상에서 0.5% H_3PO_4 (4회) 및 에탄올 (1회)로 세척한다. 상온에서 건조시킨 후에 팩커드 탑카운트 (Packard TopCount) 96-웰 프레임에 올려 놓고, 10 ㎕/웰의 마이크로신트 (Microscint) TM (팩커드)을 첨가하여 막을 계수한다. 이 시험 시스템을 이용하여, 화학식 I 또는 I*의 화합물의 억제에 대한 IC_{50} 값이 0.001 내지 100 μM의 범위, 통상적으로는 0.05 내지 5 μM의 범위인 것으로 밝혀졌다.

[0093] VEGF-유도된 수용체 자가인산화의 억제는 형질감염된 CHO 세포와 같은 세포 (영구적으로 인간 VEGF-R2 수용체 (KDR)를 발현시킴)를 6-웰 세포-배양 플레이트의 완전 배양 배지 (10% 소 태아 혈청 (= FCS) 포함) 중에 시딩하고, 이들이 약 80% 융합 (confluency)될 때까지 37 ℃에서 5% CO_2하에 배양하는 추가의 시험관내 실험으로 확인할 수 있다. 이어서, 시험될 화합물을 배양 배지 (FCS 무함유, 0.1% 소 혈성 알부민 포함)로 희석하여 세포에 첨가한다 (대조군은 시험 화합물이 없는 배지를 포함함). 37 ℃에서 2시간 동안 배양한 후에, 재조합 VEGF를 첨가한다 (최종 VEGF 농도는 20 ng/ml임). 추가로 37 ℃에서 5분 동안 배양한 후에, 세포를 빙냉 PBS (포스페이트-완충된 염수)로 2회 세척하고, 즉시 웰 당 100 ㎕의 용해 완충액으로 용해시킨다. 이어서, 용해물을 원심분리하여 세포 핵을 제거하고, 시판용 단백질 분석 (BIORAD)을 이용하여 상층액의 단백질 농도를 측정한다. 이어서, 용해물을 즉시 사용하거나, 또는 필요하다면 -20 ℃에 보관할 수 있다.

[0094] 샌드위치 ELISA를 수행하여 VEGF-R2 인산화를 측정한다: VEGF-R2에 대한 모노클로날 항체 (예를 들면, Mab 1495.12.14 (노파르티스 (Novartis)의 에이치. 타우빈 (H. Towbin)이 제조) 또는 이에 필적하는 모노클로날 항체)를 흑색 ELISA 플레이트 (팩커드사로부터의 옵티플레이트 (상표명, OptiPlate) HTRF-96)에 고정시킨다. 이어서, 플레이트를 세척하고, 남아있는 유리 단백질-결합 부위를 Tween 20 (등록상표) (ICI/유니케마(Uniquema) 사의 폴리옥시에틸렌(20)소르비탄 모노라우레이트) (PBST)을 포함하는 포스페이트 완충된 염수 중에서 3% 탑블락 (등록상표, TopBlock) (Juro, Cat. # TB232010)으로 포화시킨다. 이어서, 세포 용해물 (웰 당 단백질 20 ㎍)을 상기 플레이트에서 알칼리성 포스파타제와 커플링된 항포스포티로신 항체 (자이메드 (Zymed)로부터의 PY20:AP)와 함께 4 ℃에서 밤새 인큐베이션한다. (플레이트를 다시 세척하고) 포획된 인산화된 수용체에 항포스포티로신 항체가 결합하는 것은 발광성 AP 기질 (CDP-Star, 즉시 사용품, 에머랄드 (Emerald) II 포함; 어플라이드 바이오시스템즈 (Applied Biosystems))을 사용하여 입증한다. 상기 발광은 팩커드 탑카운트 마이크로플레이트 섬광 계수기로 측정한다. 양성 대조군 (VEGF로 자극시킴) 신호와 음성 대조군 (VEGF로 자극시키지 않음)의 차이는 VEGF-유도된 VEGF-R2 인산화 (= 100 %)에 상응한다. 시험된 물질의 활성을 VEGF-유도된 VEGF-R2 인산화의 억제율로 계산하며, 이 때 최대 억제율의 절반을 유도한 물질의 농도를 IC_{50} (50% 억제시키기 위한 억제 투여량)으로 정의한다. 여기서 화학식 I 또는 I*의 화합물은 0.0003 내지 20 μM, 바람직하게는 0.001 내지 10 μM 범위의 IC_{50} 값을 나타내었다.

[0095] 이와 유사하게, VEGF-R1 억제는 하기와 같이 밝힐 수 있다: 이 시험은 Flt-1 VEGF 수용체 티로신 키나아제를 사용하여 수행한다. 상세한 절차는 다음과 같다: 20 mM Tris-HCl (pH 7.5), 3 mM 망간 디클로라이드 ($MnCl_2$), 3 mM 마그네슘 클로라이드 ($MgCl_2$), 10 mM 나트륨 바나데이트, 0.25 mg/ml 폴리에틸렌글리콜 (PEG) 20000, 1 mM 디티오트레이톨 및 3 ㎍/ml 폴리(Glu,Tyr) 4:1 (스위스 부취 소재의 시그마) 중 키나아제 (Flt-1의 키나아제 도메인 10 ng, 문헌 [Shibuya et al., Oncogene 5, 519-24 (1990)])의 용액 30 ㎕, 8 μM[^{33}P]-ATP (0.2 μCi), 1% 디메틸 술폭시드, 및 0 내지 100 μM의 시험될 화학식 I 또는 I*의 화합물을 함께 실온에서 10분 동안 인큐베이션한다. 이어서, 0.25 M 에틸렌디아민 테트라아세테이트 (EDTA) (pH 7) 10 ㎕를 첨가하여 반응을 종결시킨다. 다중채널 분배기 (LAB SYSTEMS, USA)를 이용하여, 분취액 20 ㎕를 밀리포어 마이크로타이터 필터 매니폴드를 통해 PVDF (= 폴리비닐 디플루오라이드) 임모빌론 P 막 (미국, 밀리포어)에 도포하고, 진공을 연결시킨다. 액체를 완전히 제거한 후에, 막을 0.5% 황산 (H_3PO_4)을 함유하는 조에서 4회 연속적으로 세척하고, 에탄올로 1회 세척하고, 진탕하면서 각각 10분 동안 인큐베이션한 후에 휴렛 (Hewlett) 팩커드 탑카운트 매니폴드에 올려

놓고, 마이크로신트 (등록상표) (β-섬광계수기 액체) 10 ㎕를 첨가한 후에 방사활성을 측정한다. IC_{50} 값은 3가지 조건 (대체로 0.01, 0.1 및 1 μmol)에서 각 화합물 억제율의 선형 회귀 분석으로 측정한다. 화학식 I 또는 I*의 화합물을 사용하여 나타날 수 있는 IC_{50} 값은 0.01 내지 100 μM, 바람직하게는 0.01 내지 50 μM의 범위였다.

[0096] Flt3 키나아제 억제는 하기와 같이 측정한다: 바큘로바이러스 공여자 벡터 pFbacG01(GIBCO)을 사용하여, 인간 Flt-3 세포질 키나아제 도메인의 아미노산 영역 (아미노산 563-993)을 발현시키는 재조합 바큘로바이러스를 생성한다. Flt-3의 세포질 도메인에 대한 코딩 서열을 인간 c-DNA 라이브러리 (클론테크 (Clontech))로부터 PCR에 의해 증폭시킨다. 증폭된 DNA 단편 및 pFbacG01 벡터는 BamHI 및 HindIII로의 분해에 의한 라이게이션에 적합하다. 이 DNA 단편을 라이게이션시키면 바큘로바이러스 공여자 플라스미드 Flt-3(1.1)이 생성된다. 바이러스 생산, Sf9 세포에서의 단백질 발현 및 GST-융합 단백질의 정제는 하기와 같이 수행한다:

[0097] 바이러스 생산: Flt-3 키나아제 도메인을 함유하는 전달 벡터 (pFbacG01-Flt-3)를 DH10Bac 세포주 (GIBCO)에 형질감염시키고, 형질감염된 세포를 선별 아가 플레이트 상에 플레이팅한다. 융합 서열이 바이러스 게놈 (박테리아가 보유함)에 삽입되지 않은 콜로니는 푸른색이다. 단일 백색 콜로니를 피킹하고, 표준 플라스미드 정제 절차에 의해 바이러스 DNA (백미드; bacmid)를 박테리아로부터 단리한다. 이어서, 셀펙틴 (Cellfectin) 시약을 사용하여 Sf9 또는 Sf21 세포 (아메리칸 타입 컬쳐 콜렉션; American Type Culture Collection)를 플라스크 중에서 바이러스 DNA로 형질감염시킨다.

[0098] Sf9 세포에서의 소규모 단백질 발현 측정: 바이러스를 함유하는 배지를 형질감염된 세포 배양물로부터 수집하고, 이를 감염에 사용하여 타이터를 증가시킨다. 2회 감염시킨 후에 수득한 바이러스 함유 배지를 대규모 단백질 발현을 위해 사용한다. 대규모 단백질 발현을 위해, 100 cm^2 원형 조직 배양 플레이트에 $5x10^7$개 세포/플레이트로 시딩하고, 바이러스-함유 배지 (대략 5 MOI) 1 ml로 감염시킨다. 3일 후에, 세포를 플레이트로부터 긁어 모으고, 500 rpm에서 5분 동안 원심분리한다. 10 내지 20개의 100 cm^2 플레이트로부터의 세포 펠렛을 빙냉 용해 완충액 (25 mM Tris-HCl (pH 7.5), 2 mM EDTA, 1% NP-40, 1 mM DTT, 1 mM PMSF) 50 ml에 재현탁한다. 세포를 얼음 상에서 15분 동안 교반한 후, 5000 rpm에서 20분 동안 원심분리한다.

[0099] GST-태그가 부착된 단백질의 정제: 원심분리한 세포 용해물을 2 ml 글루타티온-세파로스 컬럼 (파마시아 (Pharmacia))에 로딩하고, 25 mM Tris-HCl (pH 7.5), 2 mM EDTA, 1 mM DTT, 200 mM NaCl 10 ml로 3회 세척하였다. 이어서, GST-태그가 부착된 단백질은 25 mM Tris-HCl (pH 7.5), 10 mM 환원된-글루타티온, 100 mM NaCl, 1 mM DTT, 10% 글리세롤로 10회 (각각 1 ml) 용출하고, -70 ℃에 보관한다.

[0100] 효소 활성 측정: 정제된 GST-Flt-3을 사용하는 티로신 단백질 키나아제 분석은 효소 단백질 200 내지 1800 ng (비(比)활성에 따라 달라짐), 20 mM Tris-HCl (pH 7.6), 3 mM $MnCl_2$, 3 mM $MgCl_2$, 1 mM DTT, 10 μM Na_3VO_4, 3 ㎍/ml 폴리(Glu,Tyr) 4:1, 1% DMSO, 8.0 μM ATP 및 0.1 μCi [γ-^{33}P]ATP를 함유하는 최종 부피 30 ㎕ 중에서 수행한다. 이 활성은 억제제의 존재 또는 부재하에 [γ-^{33}P]ATP로부터 폴리(Glu,Tyr)기질로의 ^{33}P의 혼입을 측정함으로써 분석한다. 분석 (30 ㎕)은 하기 기재된 조건 하에 상온에서 20분 동안 96-웰 플레이트 중에서 수행하고, 125 mM EDTA 20 ㎕를 첨가하여 종결시킨다. 이어서, 반응 혼합물 40 ㎕를, 5분 동안 메탄올에 미리 침지시킨 임모빌론-PVDF 막 (미국 메사추세츠주 베드포드 소재의 밀리포어)으로 옮기고, 물로 세정한 후에 5분 동안 0.5% H_3PO_4에 침지시키고, 진공 공급원이 단절되어 있는 진공 매니폴드에 올려 놓는다. 모든 샘플을 스폿팅한 후에, 진공을 연결시키고, 각각의 웰을 0.5% H_3PO_4 200 ㎕로 세정한다. 막을 제거하고, 진탕기 상에서 1.0% H_3PO_4로 4회, 에탄올로 1회 세척한다. 상온에서 건조시킨 후에 팩커드 탑카운트 96-웰 프레임에 올려 놓고, 10 ㎕/웰의 마이크로신트 TM (팩커드)을 첨가하여 막을 계수한다. IC_{50} 값은 4가지 농도 (통상적으로는, 0.01, 0.1, 1 및 10 μM)에서 각 화합물 억제율의 선형 회귀 분석으로 2회 계산한다. 단백질 키나아제 활성 1 단위는 37 ℃에서 단백질 1 mg이 1 분 당 [γ-^{33}P]ATP로부터 1 nmole의 ^{33}P ATP를 기질 단백질로 전달하는 것으로 정의한다. 여기서, 화학식 I 또는 I*의 화합물은 0.005 내지 20 μM, 바람직하게는 0.01 내지 10 μM 범위의 IC_{50} 값을 나타냈다.

[0101] Bcr-Abl 억제는 하기와 같이 포획 ELISA에 의해 측정할 수 있다: p210 Bcr-Abl 발현 벡터 pGDp210Bcr/Abl (32D-bcr/abl)로 형질감염된 쥐과 동물 골수 모세포주 32Dcl3을 제이 그리핀 (J Griffin)으로부터 입수하였다

(문헌 [Bazzoni et al., J. Clin Invest. 98, 521-8 (1996)]; [Zhao et al., Blood 90, 4687-9 (1997)]). 세포는 구성적으로 활성인 abl 키나아제와의 융합 bcr-abl 단백질을 발현시키고, 증식 인자에 독립적으로 증식한다. 세포를 RPMI 1640 (아미메드 (AMIMED); cat. # 1-41 F01), 10% 소 태아 혈청, 2 mM 글루타민 (Gibco) ("완전 배지")에서 증식시키고, 동결 배지 중에 바이알 당 $2x10^6$개 세포의 분취액을 동결시켜 작동 원액을 제조한다 (95% 소 태아 혈청, 5% 디메틸술폭시드 (SIGMA, D-2650)). 해동시킨 후에, 실험을 위해 최대 10-12회의 계대배양 기간 동안 세포를 사용한다. 항체 (업스테이트 바이오테크놀로지 (Upstate Biotechnology)로부터의 항-abl SH3 도메인 cat. # 06-466)를 ELISA 분석에 사용한다. bcr-abl 인산화를 검출하기 위해, 자이메드 (cat. # 03-7722)로부터의 알칼리성 포스파타제로 표지된 항-포스포티로신 항체 Ab PY20 (PY10(AP))을 사용한다. 비교 및 참조 화합물로서, 메탄 술포네이트 (모노메실레이트) 염 (STI571) (글리벡 (Gleevec; 등록상표) 또는 글리벡 (Glivec; 등록상표)으로 시판됨, 노파르티스) 형태의 (N-{5-[4-(4-메틸-피페라지노-메틸)-벤조일아미도]-2-메틸페닐}-4-(3-피리딜)-2-피리미딘-아민을 사용한다. 10 mM 원액을 DMSO 중에서 제조하고, -20 ℃에 보관한다. 세포내 분석을 위해, 원액을 완전 배지로 2 단계 (1:100 및 1:10) 희석하여 10 μM의 출발 농도를 수득한 후에 완전 배지 중에서 일련의 3배 희석액을 제조한다. 이 절차를 이용하면 용해도 문제는 발생하지 않는다. 화학식 I 또는 I*의 시험 화합물을 유사하게 처리한다. 분석을 위해, 50 ㎕ 중 200,000개의 32D-bcr/abl 세포를 96 웰 원형 바닥 조직 배양 플레이트의 각 웰에 시딩한다. 웰 당 시험 화합물의 일련의 3배 희석액 50 ㎕를 세포에 3배수로 첨가한다. 시험 화합물의 최종 농도는, 예를 들면 5 μM에서 낮게는 0.01 μM의 범위이다. 비처리된 세포를 대조군으로 사용한다. 화합물을 세포와 함께 37 ℃, 5% CO_2에서 90분 동안 배양한 후에 조직 배양 플레이트를 1300 rpm (베크만 (Beckman) GPR 원심분리기)에서 원심분리하고, 침전된 세포가 제거되지 않도록 주의하면서 상층액을 조심스럽게 흡인하여 제거한다. 용해 완충액 (50 mM 트리스/HCl (pH 7.4), 150 mM 나트륨 클로라이드, 5 mM EDTA, 1 mM EGTA, 1% NP-40 (비이온성 세제, 독일 만하임 소재의 로쉬 디아그노스틱스 게엠베하 (Roche Diagnostics GmbH)), 2 mM 나트륨 오르토-바나데이트, 1 mM 페닐메틸 술포닐플루오라이드, 50 ㎍/ml 아프로티닌 및 80 ㎍/ml 류펩틴) 150 ㎕를 첨가하여 세포 펠렛을 용해시킨 후에 즉시 ELISA에 사용하거나, 또는 사용시까지 -20 ℃에 동결시켜 보관한다.

[0102] 항-abl SH3 도메인 항체를 웰 당 PBS 50 ㎕ 중 200 ng으로 흑색 ELISA 플레이트 (팩커드 HTRF-96 흑색 플레이트; 6005207)에 4 ℃에서 밤새 코팅한다. 0.05% Tween 20 (PBST) 및 0.5% 탑블락 (Juro, Cat. # TB 232010)을 함유하는 200 ㎕/웰 PBS로 3회 세척한 후에, 잔류 단백질 결합 부위를 200 ㎕/웰 PBST, 3% 탑블락으로 4 시간 동안 실온에서 차단시킨 후에, 비처리된 또는 시험 화합물-처리된 세포 (웰 당 총 20 ㎍ 단백질)의 용해물 50 ㎕와 함께 3 내지 4 시간 동안 4 ℃에서 인큐베이션한다. 3회 세척한 후에, 차단 완충액 중에서 0.5 ㎍/ml로 희석시킨 50 ㎕/웰 PY20(AP) (자이메드)을 첨가하고, 밤새 인큐베이션한다 (4 ℃). 모든 인큐베이션 단계에서, 플레이트를 플레이트 실러 (sealer) (코스타 (Costar), cat. # 3095)로 덮는다. 마지막으로, 플레이트를 세척 완충액으로 추가 3회 및 탈이온수로 1회 세척한 후, 에머랄드 II와 함께 90 ㎕/웰의 AP 기질 CPDStar RTU를 첨가한다. 팩커드 탑실 (상표명, TopSeal)-A 플레이트 실러 (cat. # 6005185)로 밀폐시킨 플레이트를 어두운 곳에서 45분 동안 실온에서 인큐베이션하고, 팩커드 탑카운트 마이크로플레이트 섬광계수기 (탑 카운트 (Top Count))를 이용하여 분 당 계수값 (CPS)을 측정함으로써 발광도를 정량한다. 최적화된 ELISA의 최종 형태의 경우, 96 웰 조직 배양 플레이트에서 증식, 처리 및 용해시킨 세포 용해물 50 ㎕를 상기 플레이트로부터, 50 ng/웰의 토끼 폴리클로날 항-abl-SH3 도메인 AB 06-466 (업스테이트로부터의)으로 미리 코팅시킨 ELISA 플레이트로 직접 옮긴다. 항-포스포티로신 AB PY20(AP)의 농도는 0.2 ㎍/ml로 감소시킬 수 있다. 상기와 같이 세척하고, 차단하고, 발광 기질과 함께 인큐베이션한다. 하기와 같이 정량한다: 비처리된 32D-bcr/abl 세포의 용해물을 사용하여 수득한 판독치 (CPS)와 분석 백그라운드 (모든 성분을 포함하나 세포 용해물을 포함하지 않음)에 대한 판독치 사이의 차이를 계산하고, 이것이 상기 세포에 존재하는 구성적으로 인산화된 bcr-abl 단백질을 100% 반영하는 것으로 간주한다. bcr-abl 키나아제 활성에서의 화합물 활성을 bcr-abl 인산화 감소율로 나타낸다. IC_{50} 값은 투여량 반응 곡선으로부터 그래프의 내삽법 또는 외삽법에 의해 측정한다. 화학식 I 또는 I*의 화합물은, 바람직하게는 20 nM 내지 200 μM 범위의 IC_{50} 값을 나타냈다.

[0103] 상기-언급된 단백질 키나아제를 억제하는 것 이외에, 또는 이 대신에, 화학식 I 또는 I*의 화합물은 또한 영양 인자에 의해 매개되는 신호 전달과 관련된 다른 티로신 단백질 키나아제, 예를 들면 src 키나아제 족의 키나아제, 구체적으로 c-Src 키나아제, 및 PDGF 수용체 티로신 단백질 키나아제 족의 구성원, 예를 들면 PDGF 수용체 (PDGF-R), c-Kit, VEGF-R 및(또는) FGF-R을 억제하며, 이들 모두는 동물, 구체적으로는 인간 세포를 비롯한 포유동물 세포에서 증식 조절 및 형질전환에 중요한 역할을 한다. 적절한 분석법은 문헌 [Andrejauskas-Buchdunger et al., Cancer Res. 52, 5353-8 (1992)]에 기재되어 있다.

[0104] 따라서, 본 발명에 있어서 유용한 디아릴 우레아 유도체, 구체적으로는 단백질 키나아제 (구체적으로는, 상기 및 하기에 언급된 티로신 단백질 키나아제) 활성을 억제하는 화학식 I 또는 I*의 화합물은 단백질 키나아제 의존성 질환의 치료에 사용될 수 있다. 단백질 키나아제 의존성 질환은 구체적으로는 증식성 질환이며, 바람직하게는 양성이거나, 또는 특히 악성인 종양 (예를 들면, 신장, 간, 부신, 방광, 유방, 위, 난소, 결장, 직장, 전립선, 췌장, 폐, 질 또는 갑상선의 암종, 육종, 교모세포종 및 다수의 경부 및 두부 종양 뿐만 아니라 백혈병)이다. 상기 화합물은 종양을 퇴화시키고, 종양 전이효소의 형성 및 (또한, 미세)-전이효소의 증식을 예방할 수 있다. 이들은 또한 상피 과다증식 (예를 들면, 건선), 전립선 증생, 및 종양신생, 구체적으로는 상피성, 예를 들면, 유방 암종의 치료에 사용될 수 있다. 또한, 화학식 I 또는 I*의 화합물은 몇몇, 또는 특히 각 티로신 단백질 키나아제가 관련되어 있는 한, 면역계 질환 치료에 사용될 수 있다. 또한, 화학식 I 또는 I*의 화합물은 1종 이상의 티로신 단백질 키나아제, 구체적으로는 상기에 구체적으로 언급된 것들로부터 선택된 단백질 키나아제에 의한 신호전달과 관련되어 있는 경우에 중추 또는 말초 신경계 질환 치료에 사용될 수 있다.

[0105] p21ras 종양유전자는 주로 인간 고형 암의 발생 및 증식에 기여하는 주요 인자이며, 모든 인간 암의 30%에서 돌연변이화되어 있다. 내생 GTPase 활성은, ras 돌연변이화된 암 세포에서 완화된 경우, raf 키나아제와 같은 하류 이펙터로의 구성적 증식 신호를 매개한다. 따라서, raf 키나아제 신호전달 경로를 억제함으로써 활성 ras의 효과를 억제할 수 있다. 따라서, 본 발명에 있어서 ras 억제제로서 유용한 디아릴 우레아 유도체, 구체적으로는 화학식 I 또는 I*의 화합물이 ras 과다발현 또는 과다활성와 관련된 질환의 치료에 특히 적절하다.

[0106] 혈관 내피 증식 인자 수용체-2 (VEGF-R2; KDR)는 1차 혈관 내피에서 선택적으로 발현되고, 정상적인 혈관 발생에 필수적이다. 최소 크기를 초과하도록 증식되기 위해, 종양은 신규 공급 혈관을 생성해야 한다. 혈관신생 (angiogenesis), 즉 신규 혈관 성장은 고형 종양 증식에 있어서 중추적인 과정이다. 다수의 암의 경우, 종양의 혈관형성 정도는 공격성 질환 및 전이에 대한 잠재성 증가를 나타내는 부정적인 예후 지표이다. 종양-관련 혈관신생의 분자적 기초를 이해하고자 하는 최근의 노력으로 혈관신생 인자 혈관 내피 증식 인자 (VEGF)에 대한 수용체 티로신 키나아제를 비롯한 몇몇 가능한 치료 표적이 확인되었다 (문헌 [Zeng et al., J. Biol. Chem. 276 (35), 32714-32719 (2001)] 참조). 따라서, 본 발명에 있어서 KDR 억제제로서 유용한 디아릴 우레아 유도체, 구체적으로는 화학식 I 또는 I*의 화합물은 VEGF 수용체 티로신 키나아제 과다발현과 관련된 질환의 치료에 특히 적절하다. 이러한 질환 중에서, 망막병증, 노화-관련 황반 퇴화, 건선, 혈관아세포종, 혈관종, 아테롬성 동맥경화증, 염증성 질환, 예를 들면 류마티스 또는 류마티스성 염증성 질환, 구체적으로는 관절염, 예를 들면 류마티스성 관절염, 또는 다른 만성 염증성 장애, 예를 들면 만성 천식, 동맥 또는 이식후 아테롬성 동맥경화증, 자궁내막증, 및 특히 혈관신생 질환, 예를 들면 소위 고형 종양 (구체적으로는, 위장관, 췌장, 유방, 위, 자궁경부, 방광, 신장, 전립선, 난소, 자궁내막, 폐, 뇌의 암, 흑색종, 카포시 (Kaposi) 육종, 두부 및 경부의 편평세포 암종, 악성 흉막 중피종, 림프종 또는 다발성 골수종) 및 액형 종양 (예를 들면, 백혈병)이 특히 중요하다.

[0107] Flt3 (FMD-유사 티로신 키나아제)는 특히 조혈모세포 및 림프 및 골수 계열 시원세포에서 발현된다. AML (급성 골수성 백혈병), 삼혈근 척수형성이상증을 수반하는 AML (AML/TMDS), ALL (급성 림프모구 백혈병), CML (만성 골수성 백혈병) 및 골수형성이상 증후군 (MDS)을 비롯한 성인 및 아동 백혈병 모두에서 Flt3 유전자의 비정상적 발현이 보고되어 있으며, 따라서 상기 질환은 화학식 I 또는 I*의 화합물로 치료하기에 바람직한 질환이다. Flt3에서의 돌연변이 활성화는 AML 환자의 대략 25 내지 30%에서 발견되었다. 따라서, 인간 백혈병에서 Flt3의 역할에 대한 증거가 축적되고 있으며, 본 발명에 있어서 Flt3 억제제로서 유용한 디아릴 우레아 유도체, 구체적으로는 화학식 I 또는 I*의 화합물이 상기 타입의 질환을 치료함에 있어서 특히 유용하다 (문헌 [Tse et al., Leukemia 15(7), 1001-1010 (2001)]; [Tomoki et al., Cancer Chemother. Pharmacol. 48(Suppl.1), S27-S30 (2001)]; [Birkenkamp et al., Leukemia 15(12), 1923-1921 (2001)]; [Kelly et al., Neoplasia 99(1), 310-318 (2002)] 참조).

[0108] 만성 골수 백혈병 (CML)에서, 조혈줄기세포 (HSC)에서의 상호 균형을 이룬 염색체 전위는 BCR-ABL 하이브리드 유전자를 생성한다. 후자는 종양발생 Bcr-Abl 융합 단백질을 코딩한다. ABL은 엄밀하게 조절된 단백질 티로신 키나아제 (세포 증식, 부착 및 아팝토시스 (apoptosis) 조절에서 중요한 역할을 함)를 코딩하는 반면, BCR-ABL 융합 유전자는 구성적으로 활성화된 키나아제를 코딩하며, 이는 HSC를 형질전환시켜 조절되지 않는 클론 증식, 골수 기질에 부착하는 능력 저하를 나타내는 표현형질을 생성하고, 돌연변이성 자극에 대한 아팝토시스 반응을 감소 (이로 인해 보다 악성인 형질전환이 점진적으로 축적될 수 있음)시킨다. 생성된 과립구는 성숙한 림프구로 발달하지 못한 상태로 방출되어 순환하며, 이는 성숙한 세포의 결핍을 초래하고 감염에 대한 민감성을 증가시킨다. Bcr-Abl의 ATP-경쟁적인 억제제는 상기 키나아제가 유사분열 경로 및 항-아팝토시스 경로 (예를 들면,

P-3 키나아제 및 STAT5)를 활성화시키지 못하게 하여 BCR-ABL 표현형질의 소멸을 초래함으로써, CML에 대한 효과적인 치료를 제공한다고 기재된 바 있다. 따라서, 본 발명에 있어서 Bcr-Abl 억제제로서 유용한 디아릴 우레아 유도체, 구체적으로는 화학식 I 또는 I*의 화합물은 Bcr-Abl의 과다발현과 관련된 질환, 구체적으로는 백혈병, 예를 들면 CML 또는 ALL과 같은 백혈병의 치료에 특히 적절하다.

[0109] 또한, 화학식 I 또는 I*의 화합물은, 이들의 PDGF 수용체 억제제로서의 활성 때문에, 증식성 질환, 구체적으로는 소세포폐암, 아테롬성 동맥경화증, 혈전증, 건선, 경피증 또는 섬유증의 치료에 특히 적절하다.

[0110] 또한, 화학식 I 또는 I* 화합물의 생체내 항종양 활성을 입증하는 실험도 존재한다: 생체내 항종양 활성은, 예를 들면 인간 에스트로겐 의존성 유방 암종 MCF-7 (ATCC: HTB22) 또는 ZR-75-1 (ATCC: CRL1500), 또는 에스트로겐-독립성 유방 암종 MDA-MB468 (ATCC: HTB132) 또는 MDA-MB231 (ATCC: HTB26)과 같은 유방 암종 세포주; 결장-암종 Colo 205 (ATCC: CCL222)과 같은 결장 암종 세포주; 교모세포종 U-87MG (ATCC: HTB14) 또는 U-373MG (ATCC: HTB17)와 같은 교모세포종 세포주; "소세포 폐 암종" NCI-H69 (ATCC: HTB119) 또는 NCI-H209 (ATCC: HTB172), 또는 폐 암종 NCI-H596 (ATCC: HTB178)와 같은 폐 암종 세포주; 흑색종 Hs294T (ATCC: HTB140) 또는 A375 (ATCC: CRL1619)와 같은 피부 종양 세포주; 난소 암종 NIH-Ovcar3 (ATCC: HTB161) 뿐만 아니라 전립선 암종 DU145 (ATCC: HTB81) 또는 PC-3 (ATCC: CRL1435), 또는 방광 암종 T24 (ATCC: HTB4)와 같은, 비뇨생식계로부터의 종양 세포주; 상피 암종 KB31과 같은 상피 암종; 또는 각각 암컷 또는 수컷 Balb/c 누드 마우스로 이식되는 (구체적으로는, 백혈병에 대한) K562 세포 (미국 버지니아주 메나서스 소재의 아메리칸 타입 컬쳐 콜렉션) 또는 인간 CFU-G 세포 (CFU-G는 과립구 콜로니 형성 단위를 나타내며, 이는 혈류 또는 골수에서 순환하는 초기 투입된 과립구 형성 전구체 세포를 나타냄)를 사용하여 시험한다. 다른 세포주로는 K-562, SUPB15, MEG01, Ku812F, MOLM-13, BaF3, CEM/0, JURKAT/0 또는 U87MG과 같은 백혈병 세포주가 포함된다.

[0111] 종양은 각각의 세포 (인산염 완충된 생리 염수 100 ml 중 최소 2 x 10^6개의 세포)를 캐리어 마우스 (세포주 당, 예를 들면 4 내지 8마리의 마우스)에 피하 주사한 후에 수득한다. 생성된 종양을 3회 이상의 추후 이식을 통해 연속으로 계대배양한 후, 처치를 시작하였다. 포렌 (Forene) 혼수 상태 (스위스 애보트 (Abbott))하에서 주입용 13-게이지 트로카 (Trocar) 바늘을 이용하여 종양 단편 (각각 약 25 mg)을 동물의 왼쪽 측면에 피하주사한다. 또한, 에스트로겐-의존성 종양으로 이식시킨 마우스에게는 에스트로겐 펠렛 (의학용으로 적절한 품질의 1.0 cm 튜브, 다우 케미칼즈 (Dow Chemicals), 에스트라디올 5 mg 포함, 시그마)을 공급한다. 종양이 평균 크기 100 mm^3에 도달하자마자 (낮거나 또는 중간의 종양의 양에서) 통상적으로 처치를 시작한다. 종양 증식을 매주 1, 2 또는 3회 (세포주의 종양 증식에 따라 달라짐) 측정하고, 마지막 처치 24시간 후에 수직 직경을 측정한다. 종양의 경우, 종양 부피를 식 L x D x p/6에 따라 측정한다 (문헌 [Evans, B.D., Smith, I.E., Shorthouse, A.J. and Millar, J.J., Brit. J. Cancer, 45:466-468, 1982] 참조). 항종양 활성을 T/C% (처치된 동물 종양 부피의 평균 증가치를 대조군 동물 종양 부피의 평균 증가치로 나누어 100을 곱함)로 나타낸다. 종양 퇴화 (%)는 처치 시작 시점에서의 평균 종양 부피와 비교한 최소 평균 종양 부피를 나타낸다. 종양 크기가 1.5 내지 2 cm^3를 초과하는 직경에 다다른 각각의 동물을 희생시킨다. 백혈병 세포주로 종양을 발생시킨 동물에서의 말초 백혈구 수, 및 비장 및 흉선 중량을 조사함으로써 백혈병의 양을 평가한다.

[0112] 디아릴 우레아 유도체, 구체적으로는 화학식 I 또는 I*의 화합물 또는 그의 염의 예시 투여 계획 (제한적이지는 않음)은 바람직하게는 장기간 동안, 가능하다면 질환이 치유될 때까지, 또는 완화적 처치만 달성할 경우에는 필요한 기간 동안, 매일 1 내지 3회 투여하는 일일 투여 계획이며, 별법으로는, 예를 들면 5일 동안의 처치 및(또는) 특정 시간 동안 처치하지 않은 후에 가끔 반복하면서 제1일, 제4일 및 제9일에 투여하는 것도 가능하다. 별법으로, 하루에 수회 처치하거나 (예를 들면, 2 내지 5회), 또는 예를 들면 마지막 문장에 나타낸 시점에서 연속 투여 (예를 들면, 주입)할 수 있다. 일반적으로는, 경구 또는 비경구 투여하고, 바람직하게는 경구 투여한다. 바람직하게는, 시험 화합물을 물 또는 0.9% 멸균 염수로 희석한다.

[0113] 달리 지시되지 않은 한 모든 인간 종양 세포주는 아메리칸 타입 컬쳐 콜렉션 (미국 메릴랜드주 로크빌 소재, ATCC)으로부터 입수하고, 달리 언급되지 않은 한 상기 세포주는 상응하는 첨가제를 포함하는 제안된 배지 (ATCC 배양 배지)에서 배양한다. c-*sis*- 및 v-*sis*- 형질전환된 BALB/c 3T3 세포는 씨. 스틸 (C. Stiles) 박사 (미국 메사추세츠주 보스톤 소재의 다나 파베르 캔서 인스티튜트 (Dana Farber Cancer Institute))로부터 얻었다. 이는 10% 소 혈청 및 0.2 mg/ml 농도의 히그로마이신 (Hygromycin) B 또는 0.5 mg/ml 농도의 G418을 보충한 "둘베코 변형된 이글스 배지 (Dulbecco's modified Eagle's medium)" (DMEM)에서 배양한다. BALB/c AMuLV A.6R.1 세포 (ATCC)를 10% 소 태아 혈청을 보충한 DMEM에서 유지시킨다.

[0114] 화학식 I 또는 I*의 디아릴 우레아 유도체의 약리 활성은, 예를 들면 임상 연구 또는 본원 하기에 본질적으로 기재된 시험 절차에서 입증될 수 있다.

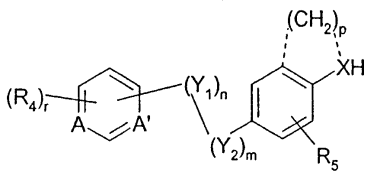
[0115] 적합한 임상 연구는, 예를 들면 상기 언급된 종양 질환 중 하나는 앓고 있는 환자에서의 개방 표지 비-랜덤화된 투여량 단계적 확대 연구 (open label non-randomized, dose escalation)이다. 증식성 질환에 대한 유리한 효과는 상기 연구 결과를 통해 직접, 또는 당업자에게 공지된 변경된 연구 디자인에 의해 측정될 수 있다. 치료 효능은, 예를 들면 종양의 경우에는 18 또는 24주 후에 6주 간격으로 종양을 방사선으로 평가하는 방법, 백혈병의 경우에는 예를 들면, 비정상적 백혈구 세포수 측정 및 단핵 세포 염색 및(또는) 최소 잔류 질환 (MRD)을 측정하는 방법, 예를 들면, FACS-LPC MRD 또는 PCR 방법에 의해 측정될 수 있다.

[0116] 별법으로, 위약-제어된 이중 맹검 (double blind) 연구는 상기 언급된 본 발명에 있어서 유용한 디아릴 우레아 유도체, 구체적으로는 화학식 I 또는 I*의 화합물의 이점을 증명하기 위해 이용될 수 있다.

[0117] 본 발명에 있어서 유용한 디아릴 우레아 유도체, 구체적으로는 화학식 I의 화합물, 바람직하게는 화학식 I의 신규 화합물은 당업계에 공지된 방법에 따라 제조할 수 있으며, 구체적으로는

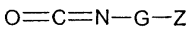
[0118] (a) p가 0인 경우에 X가 NR이거나, 또는 p가 2 또는 3인 경우에 X가 질소이고, 이 질소가 $(CH_2)_p$ 및 점선 (개재됨)으로 나타낸 결합 (이들이 결합되어 있는 원자 포함)과 함께 고리를 형성하고, G, Z, A, A', Y_1, Y_2, R, R_1, R_2 , R_3, R_4, R_5, m, n, p 및 r이 화학식 I의 화합물에 대해 주어진 의미를 갖는 화학식 I의 화합물을 합성하기 위해, 화학식 II의 아미노 화합물을 화학식 III의 이소시아네이트 화합물과 반응시키거나

화학식 II

[0119] 

[0120] (상기 식에서, X는 상기 정의된 바와 같고, R_4, R_5, A, A', Y_1, Y_2 , m, n, p, r 및 점선 (개재됨)으로 표시된 결합은 화학식 I의 화합물에 대해 주어진 의미를 가짐)

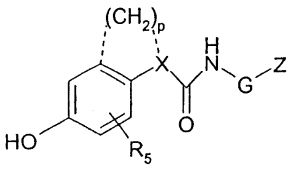
화학식 III

[0121] 

[0122] (상기 식에서, G, Z, R_1, R_2 및 R_3은 화학식 I의 화합물에 대해 정의된 바와 같음),

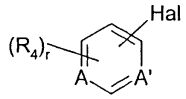
[0123] (b) m이 0이고 (따라서, Y_2는 존재하지 않음), n이 1이고, Y_1이 O이며, G, Z, X, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, A, A', p 및 r이 화학식 I의 화합물에 대해 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 합성하기 위해, 화학식 IV의 히드록시 화합물을 화학식 V의 할로 화합물로 에테르화시키거나

화학식 IV

[0124] 

[0125] (상기 식에서, G, Z, X, R_1, R_2, R_3, R_5, p 및 점선 (개재됨)으로 표시된 결합은 화학식 I의 화합물에 대해 주어진 의미를 가짐)

화학식 V

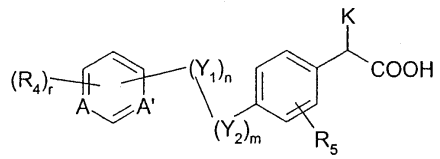


[0126]

[0127] (상기 식에서, R_4 및 r은 화학식 I의 화합물에 대해 정의된 의미를 갖고, Hal은 할로, 구체적으로는 클로로임),

[0128] (c) p가 0이고, X가 CHK, 구체적으로는 CH_2이고, G, Z, K, Y_1, Y_2, R_1 , R_2, R_3, R_4, R_5, A, A', m, n 및 r이 화학식 I의 화합물에 대해 주어진 의미를 가지는 화학식 I의 화합물을 합성하기 위해, 화학식 VI의 카르복실 화합물 또는 그의 반응성 유도체를 화학식 VII의 아미노 화합물과 축합시키거나

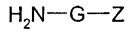
화학식 VI



[0129]

[0130] (상기 식에서, K는 저급 알킬 또는 바람직하게는 수소이고, A, A', Y_1, Y_2, R_4 , R_5, m, n 및 r은 화학식 I의 화합물에 대해 주어진 의미를 가짐)

화학식 VII

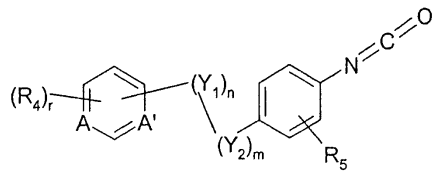


[0131]

[0132] (상기 식에서, G, Z, R_1, R_2 및 R_3은 화학식 I의 화합물에 대해 정의된 바와 같음), 또는

[0133] (d) X가 NH이고, p가 0이고, G, Z, A, A', Y_1, Y_2, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, m, n 및 r이 화학식 I의 화합물에 대해 주어진 의미를 갖는 화학식 I의 화합물을 합성하기 위해, 화학식 VIII의 이소시아네이트를 화학식 IX의 아미노 화합물과 반응시키고

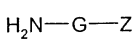
화학식 VIII



[0134]

[0135] (상기 식에서, R_4, A, A', Y_1, Y_2, m, n, r 및 R_5는 화학식 I의 화합물에 대해 정의된 바와 같음)

화학식 IX



[0136]

[0137] (상기 식에서, G, Z, R_1, R_2 및 R_3은 화학식 I의 화합물에 대해 정의된 바와 같음)

[0138] 필요한 경우 반응 (a), (b), (c) 또는 (d) 후에 수득할 수 있는 화학식 I의 화합물을 다른 화학식 I의 화합물로 변환시키거나, 수득할 수 있는 화합물의 염을 유리 화합물 또는 다른 염으로 변환시키거나, 또는 수득할 수 있는 화학식 I의 유리 화합물을 염으로 변환시키고(시키거나); 수득할 수 있는 화학식 I 화합물의 이성질체 혼합물을 개별 이성질체로 분리하되,

[0139] 이 때 상기 모든 반응에 있어서 반응에 참여해서는 안되는 출발 물질의 관능기는 필요에 따라 용이하게 제거할

수 있는 보호기에 의해 보호된 형태로 존재하여 임의의 보호기가 이후에 제거되는 방법에 따라 제조할 수 있다.

[0140] 하기 반응 조건이 각각 바람직하다:

[0141] 본원의 범위 내에서는, 본원에 달리 지시되는 않는 한, 목적하는 화학식 I의 특정 최종 생성물의 구성원이 아니며 용이하게 제거할 수 있는 기만을 "보호기"로 명명한다. 상기 보호기에 의한 관능기의 보호, 보호기 자체, 및 이들의 절단 반응은 예를 들면, 문헌 [J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemstry", Plenum Press, London and New York 1973], [T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Third edition, Wiley, New York 1999], ["The Peptides"; Volume 3 (editors: E. Gross and J. Meienhofer), Academic Press, London and New York 1981], ["방법en der organischen Chemie" (방법s of Organic Chemistry), Houben Weyl, 4th edition, Volume 15/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974], [H. D. Jakubke and H. Jeschkeit, "Aminosaeuren, Peptide, Proteine" (Amino acids, Peptides, Proteins), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach and Basel 1982], 및 [Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate" (Chemistry of Carbohydrates: Monosaccharides and Derivitives), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974]와 같은 표준 참고 문헌에 기재되어 있다. 보호기의 특징은 이들이 예를 들면, 가용매 분해, 환원, 광분해 또는 별법으로 생리학적 조건 (예를 들면, 효소 절단)에 의해 용이하게 (즉, 원하지 않은 2차 반응을 발생시키지 않고) 제거될 수 있다는 점이다.

[0142] OH 기에 대한 보호기, 즉 트리-저급 알킬실릴 기 (예를 들면, tert-부틸-디-메틸실릴 기)는, 예를 들면 플루오라이드 음이온의 존재하에, 예를 들면 tert-부틸암모늄 플루오르라이드와 같은 적절한 암모늄 플루오라이드와 반응시키거나, 또는 바람직하게는 질소 염기, 구체적으로는 피리딘의 존재하에, 비양성자성 용매, 구체적으로는 테트라히드로푸란과 같은 에테르, 아세토니트릴과 같은 니트릴, 또는 이들의 혼합물 중에서 HF와 0 내지 50 ℃, 예를 들면, 실온에서 반응시킴으로써 제거할 수 있다.

[0143] 반응 (a) 및 (d)는 바람직하게는 적절한 용매, 예를 들면 테트라히드로푸란과 같은 에테르 (톨루엔과 같은 다른 용매도 특히 소량 존재할 수 있음) 중에서, 바람직하게는 0 내지 50 ℃의 온도 범위, 예를 들면, 실온에서 수행한다.

[0144] 반응 (b), 즉 에테르 형성 반응은, 바람직하게는 금속 알코올레이트, 구체적으로는 칼륨 tert-부틸레이트와 같은 알칼리 금속 알코올레이트의 존재하에, N,N'-디메티프로필렌우라 또는 디-저급 알킬-저급 알칸올-아미드 (예를 들어, 디메틸포름아미드) 또는 이들의 혼합물과 같은 적절한 용매 중에서, 50 ℃ 내지 반응 혼합물의 환류 온도 (예를 들면, 100 ℃)의 바람직한 온도에서 수행한다.

[0145] 에테르 형성 반응은 또한 하르트빅-부쉬발트 (Hartwig-Buchwald) 타입의 에테르화 반응 조건하에서 수행할 수 있다 (예를 들면, 문헌 [Mann et al., J. Am. Chem. Soc. 121(13), 3224-5 (1999)] 또는 [Aranyos et al., J. Am. Chem. Soc. 121, 4369-78 (1999)] 참조).

[0146] 반응 (c), 즉 아미드 결합 형성 반응은, 바람직하게는 표준 펩티드 결합 형성 반응 (축합 반응) 조건하에서 수행한다. 화학식 I 화합물의 반응성 유도체에서, 카르복실기는 활성화된 에테르 (반응성 형태)로 관능화된다. 그러나, 반응성 카르복실기는 바람직하게는 동일 반응계에서 합성된다 (예를 들면, 펩티드 화학에 통상적인 시약, 예를 들면 1-히드록시벤조트리아졸, 숙신이미드- 또는 N-히드록시숙신이미드 에스테르의 제조를 위한 시약, 또는 축합제 (예를 들면, 디시클로헥실카르보디이미드와 같은 카르보디이미드, 카르보닐이미다졸, N-[(디메틸아미노)-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리딘-1-일메틸렌]-N-메틸메탄아미늄헥사플루오로포스페이트-N-옥시드 (HATU); 2-(1H-벤조-트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄테트라플루오로보레이트 (HBTU), 2-(피리돈-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄테트라플루오로보레이트 (TPTU); 또는 벤조트리아졸-1-일-옥시-트리스(디메틸아미노)-포스포늄헥사플루오로포스페이트 (BOP))를 사용한 동일 반응계 유도체화에 통상적인 시약, 또는 유사한 시약을 사용하여 제조함). 축합 반응은 바람직하게는 축합제, 구체적으로는 HBTU의 존재 하에, 비양성자성 극성 용매, 바람직하게는 N,N-디-(저급 알킬)-저급 알카노일아미드 (예를 들면, 디메틸포름-아미드) 중에서, 0 내지 50 ℃ 범위의 바람직한 온도, 예를 들면 실온에서 수행한다.

[0147] 화학식 I의 화합물은 다른 화학식 I의 화합물로 변환될 수 있다.

[0148] 특히, 하기 변환 과정을 대상으로 한다:

[0149] A 및(또는) A'가 N인 화학식 I의 화합물에서, N은 퍼옥시드, 구체적으로는 퍼옥시벤조산 유도체 (예를 들면, 3-클로로퍼옥시벤조산), 및 염기, 예를 들면 나트륨 카르보네이트와 같은 알칼리 금속 카르보네이트의 존재하에, 적절한 용매, 예를 들면, 클로로포름 또는 메틸렌 클로라이드와 같은 할로겐화된 탄화수소 중에서 산화 반응에

의해 N→O로 산화될 수 있다.

[0150] 화학식 I의 화합물에 저급 알콕시 (구체적으로는 메톡시) 치환기 R_4가 존재하는 경우에 이 치환기는, 예를 들면 에탄올과 같은 알코올 중에서 HCl과 같은 산의 존재하에 바람직하게는 승온에서 (예를 들면, 환류 온도하에서), 또는 적절한 용매 (예를 들면, 클로로포름 또는 메틸렌 클로라이드와 같은 염소화 탄화수소) 중에서 트리-저급 알킬실란-요오다이드 (구체적으로는, Me_3Si-I)의 존재하에 승온 (예를 들면, 40 내지 60 ℃)에서, 상응하는 히드록시 치환기 R_4로 변환될 수 있다. 이어서, 상응하는 히드록시 기는 이중 결합을 갖는 인접한 탄소 원자로 수소를 전달하는 토토머리즘에 의해 옥소 기를 형성시킴으로써, A 및 A' 중 하나만이 N인 경우에는 피리딘-온-일 잔기를, A 및 A' 둘 모두가 N인 경우에는 피리미딘-온-일 잔기를 생성한다.

[0151] 하나 이상의 염-형성 기를 갖는 화학식 I 화합물의 염은 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다. 예를 들면, 산 기를 갖는 화학식 I 화합물의 염은, 화학량론적인 양 또는 바람직하게는 사용되는 염 형성제보다 약간만 과량의, 적합한 유기 카르복실산의 알칼리 금속 염과 같은 금속 화합물 (예를 들면, 2-에틸헥산산의 나트륨 염), 상응하는 수산화물, 카르보네이트 또는 수소 카르보네이트와 같은 유기 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 화합물 (예를 들면, 나트륨 또는 칼륨의 수산화물, 카르보네이트 또는 수소 카르보네이트), 상응하는 칼슘 화합물 또는 암모니아 또는 적합한 유기 아민으로 화합물을 처리함으로써 형성될 수 있다. 화학식 I 화합물의 산 부가염은 통상적인 방법, 예를 들면 화합물을 산 또는 적합한 음이온 교환 시약으로 처리하여 수득한다. 산 및 염기성 염-형성 기 (예를 들면, 유리 카르복시 기 및 유리 아미노 기)를 함유하는 화학식 I 화합물의 내부 염은, 예를 들면 약 염기를 사용하여 염 (예를 들면, 산 부가염)을 등전점으로 중화시키거나, 또는 이온 교환체로 처리함으로써 형성될 수 있다.

[0152] 염은 통상적인 방법으로 유리 화합물로 전환될 수 있으며, 금속 및 암모늄 염은, 예를 들면 적합한 산, 및 산 부가염으로 처리하거나, 예를 들면 적합한 염기성 시약으로 처리함으로써 전환될 수 있다.

[0153] 본 발명에 따라 수득할 수 있는 이성질체의 혼합물은 당업계에 공지된 방법으로 각각의 이성질체로 분리될 수 있으며, 부분입체이성질체는, 예를 들면 다상 용매 혼합물 사이에서의 분획화, 재결정화 및(또는) 크로마토그래피 분리 (예를 들면, 실리카 겔 상에서의 크로마토그래피 또는 역상 컬럼 상에서의 중간 압력 액체 크로마토그래피)에 의해 분리될 수 있으며, 라세미체는 광학적으로 순수한 염-형성 시약으로 염을 형성하고, 위와 같이 수득할 수 있는 부분입체이성질체를 예를 들면 분별 결정화 또는 광학적으로 활성인 컬럼 물질 상에서의 크로마토그래피 방법에 의해 분리함으로써 분리될 수 있다.

[0154] 중간체 및 최종 생성물을 예를 들면 크로마토그래피 방법, 분배 방법, (재)결정화 등의 표준 방법에 따라 후처리 및(또는) 정제할 수 있다.

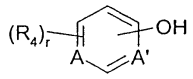
[0155] 출발 물질

[0156] 하기 출발 물질 합성에 대한 설명에서, G, Z, X, Y_1, Y_2, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, A, A', m, n, p 및 r은, 달리 지시되지 않는 한, 화학식 I의 화합물에 대해 지시된 의미를 갖는다. 화학식 II 내지 IX의 출발 물질은 공지되어 있고, 상업적으로 시판되고(되거나) 당업계에 공지된 방법에 따라 제조될 수 있으며, 특히 실시예에 기재된 방법을 이용하여 제조할 수 있다.

[0157] 하기 바람직한 출발 물질에 대한 바람직한 합성 방법의 설명 부분에서, 각 반응에 참여해서는 안되는 관능기가 보호된 형태로 존재할 수 있으며 (이 때, 보호기는 적절한 단계에서 제거될 수 있음), 보호기의 도입 및 제거에 관한 설명은 상기에 이미 언급된 표준 교본 및 방법을 참고한다.

[0158] 화학식 II의 화합물, 예를 들면 Y_1이 O이고, Y_2가 부재하거나 CH_2이고, n이 1이고, m이 0 또는 1이고, X가 NH이고, p가 0인 화학식 II의 화합물은, 염기, 구체적으로는 칼륨 카르보네이트와 같은 알칼리 금속 카르보네이트, 및 CuBr 또는 CuI의 존재하에 필요하다면 용매 중에서 바람직하게는 화학식 X의 히드록시 화합물을 화학식 XI의 화합물과 반응시켜 화학식 XII의 화합물을 형성한 후에, 이를 적절한 촉매, 구체적으로는 라니 (Raney)-Co 또는 보다 바람직하게는 라니-Ni의 존재하에, 적절한 용매, 예를 들면, 메탄올과 같은 알코올 중에서 수소로 환원시켜 상응하는 화학식 II의 아미노 화합물 (X는 NH이고, p는 0임)을 수득함으로써 제조된다.

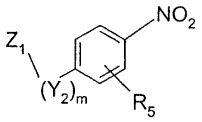
화학식 X



[0159]

[0160] 상기 식에서, A, A', R_4 및 r는 화학식 I에 대해 지시된 의미를 갖고, 바람직하게는 A 및 A' 중 하나만이 N이고, 다른 하나는 CH이며, OH는 N에 대해 파라 위치에 존재한다.

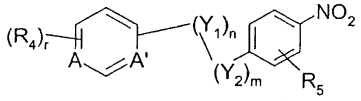
화학식 XI



[0161]

[0162] 상기 식에서, R_5는 화학식 I에 대해 정의된 바와 같고, Z_1은 할로, 구체적으로는 브로모 또는 요오도이며, Y_2는 부재 (m=0)하거나, 또는 CH_2 (m=1)이다.

화학식 XII

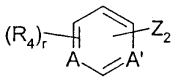


[0163]

[0164] 상기 식에서, A, A', R_4, R_5, Y_1, Y_2, n, m 및 r은 화학식 X 및 XI에서 주어진 의미를 갖는다.

[0165] 별법으로, X가 NR (이 때, R은 화학식 I의 화합물에 대해 주어진 의미를 가짐)인 것을 제외하고는 모든 잔기가 화학식 X, XI 및 XII에서 주어진 의미를 갖는 화학식 II의 화합물을 합성하기 위해, 칼륨 tert-부틸레이트와 같은 알칼리 금속 알코올레이트의 존재하에 적절한 용매, 예를 들면 디메틸포름아미드와 같은 N,N-디-저급 알킬-저급 알카노일아미드, 및(또는) N,N'-디메틸프로필렌우레아 중에서 화학식 XIII의 화합물을 화학식 XIV의 화합물과 반응시킴으로써 상응하는 화학식 II의 화합물을 수득한다.

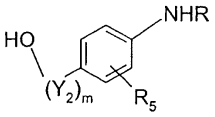
화학식 XIII



[0166]

[0167] 상기 식에서, R_4 및 r은 화학식 I에 대해 정의된 의미를 갖고, Z_2는 할로, 구체적으로는 클로로이고, A는 N 또는 CH이고, A'는 N이며, Z_2는 바람직하게는 A 또는 A'와 같이 N에 대해 p-위치이다.

화학식 XIV



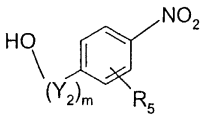
[0168]

[0169] 상기 식에서, R은 화학식 I에 대해 지시된 의미를 갖고, Y_2 및 m 뿐만 아니라 R_5는 화학식 XI에서 정의된 바와 같다 (바람직하게는, Y는 부재하고, m=0임).

[0170] 별법으로, A 및 A'가 질소이고, X가 NH이며, 나머지 잔기는 화학식 XII의 화합물로부터 생성된 화학식 II 화합물에 대해 정의된 바와 같은 화학식 II의 화합물은 염기, 구체적으로는 수산화나트륨과 같은 알칼리 금속 수산화물의 존재하에 수성 용매, 예를 들면 아세톤과 같은 케톤과 혼합한 물 중에서, A 및 A'가 N이고, R_4, r 및 Z_2가 화학식 XIII에 정의된 바와 같은 화학식 XIII의 화합물을 화학식 XV의 화합물과 반응시켜 A가 N이고, A'가 N

이고, Y_1이 O이고, n이 1이고, Y_2가 CH_2 (m=1)이거나 또는 부재 (m=0)하는 화학식 II의 화합물을 형성시킨 후에, 화학식 XII의 화합물에 대해 기재된 바와 같이 환원시켜 상응하는 화학식 II의 아미노 화합물을 수득할 수 있다.

화학식 XV

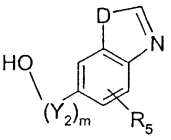


[0171]

[0172] 상기 식에서, Y_2, m 및 R_5는 화학식 XIV의 화합물에 대해 주어진 의미를 갖는다.

[0173] X가 질소이고, p가 2 또는 3이고, Y_1이 O (n=1)이고, Y_2가 부재 (m=0)하거나 CH_2 (m=1)이고, A, A', R_4, R_5 및 r은 화학식 I에 주어진 의미를 갖는 화학식 II의 화합물은, 바람직하게는 칼륨 tert-부틸레이트와 같은 알칼리 금속 알코올레이트의 존재하에, 적절한 용매, 예를 들면 디메틸포름아미드와 같은 N,N-디-저급 알킬-저급 알카노일아미드 및(또는) N,N'-디메틸프로필렌우레아 중에서 화학식 XVI의 화합물을 상기 정의된 바와 같은 화학식 XIII의 화합물과 반응시켜 상응하는 화학식 XVII의 화합물을 수득함으로써 제조한다.

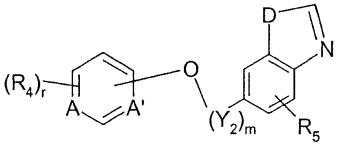
화학식 XVI



[0174]

[0175] 상기 식에서, D는 CH_2 또는 CH=CH이고, Y_2, m 및 R_5는 상기 정의된 바와 같다.

화학식 XVII



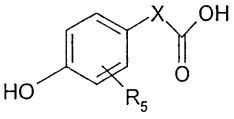
[0176]

[0177] A, A', R_4, R_5, r, Y_2, m 및 D는 상기 정의된 바와 같다. 이어서, 바람직하게는 유기 산, 구체적으로는 아세트산 중에서 적절한 복합 수소화물, 구체적으로는 수소화시아노붕소 나트륨 ($NaBH_3CN$)을 사용하여 고리와 D의 이중 결합을 환원시켜 상응하는 화학식 II의 화합물을 얻는다. 별법으로, 우선 D를 포함하는 고리의 이중 결합을 환원시킨 후에 화학식 XIII의 화합물과 반응시켜 화학식 II의 화합물을 형성할 수 있다.

[0178] 화학식 III 또는 VIII의 화합물은, 상응하는 아민 화합물 (-N=C=O 대신 $-NH_2$ 사용)로부터 예를 들면 피리딘과 같은 적절한 3급 질소 염기 중에서 포스겐 또는 트리포스겐과 반응시킴으로써 합성될 수 있다.

[0179] 화학식 IV의 화합물은 당업계에 공지되어 있거나, 당업계에 공지된 방법에 따라 제조될 수 있다. 예를 들면, X가 CHK (이 때, K는 저급 알킬 또는 수소임)이고, p가 0인 화학식 IV의 화합물은 화학식 XVIII의 화합물 또는 그의 반응성 유도체를 상기 정의된 화학식 VII의 화합물과 축합시켜 수득할 수 있다.

화학식 XVIII



[0180]

[0181] 상기 식에서, p 및 X는 상기 정의된 바와 같다. 이 때 반응성 유도체 및 반응 조건은 화학식 VI의 화합물과 화

학식 VI의 화합물의 반응에 대해 상기 언급된 조건에 상응한다. 그 결과 상응하는 화학식 IV의 화합물이 생성된다.

[0182] 화학식 V, VI 및 VII의 화합물은 공지되어 있거나, 당업계에 공지된 방법 또는 상기 기재된 방법과 유사한 방법에 따라 제조될 수 있고(있거나) 상업적으로 시판된다.

[0183] 다른 출발 물질도 당업계에 공지되어 있거나, 당업계에 공지된 방법, 예를 들면 상기 또는 실시예에 기재된 방법과 유사한 방법에 따라 제조될 수 있고(있거나) 상업적으로 시판된다. 출발 물질은 또한 WO 00/42012, WO 00/41698, WO 99/32436 및 WO 99/32463에 기재된 방법 또는 이와 유사한 방법에 따라 입수할 수 있다.

[0184] 본 발명은 또한 신규 출발 물질 및(또는) 중간체, 및 이들의 제조 방법에 관한 것이다. 사용되는 출발 물질 및 선택된 반응 조건은 바람직할 것으로 기재된 화합물을 생성하는 것이 바람직하다.

[0185] 일반적인 반응 조건

[0186] 일반적으로, 하기 조건이 상기 및 하기에 언급된 반응에 적용되지만, 상기 또는 하기에 구체적으로 언급된 반응 조건이 바람직하다.

[0187] 상기 언급된 모든 반응 단계는 당업계에 공지된 반응 조건하에, 바람직하게는 구체적으로 언급된 반응 조건, 즉 용매 또는 희석액 (바람직하게는, 사용되는 시약에 대해 불활성이고 이들을 용해시키는 용매 또는 희석액)의 부재하에, 또는 통상적으로는 상기 용매 또는 희석액의 존재하에; 반응 및(또는) 반응물의 특성에 따라, 촉매, 축합제 또는 중화제; 예를 들면 H^+ 형태의 양이온 교환체와 같은 이온 교환체의 부재 또는 존재하에, 감온, 정상 온도 또는 승온에서, 예를 들면 약 -100 ℃ 내지 약 190 ℃의 온도 범위, 바람직하게는 대략 -80 ℃ 내지 대략 150 ℃의 범위, 예를 들면 -80 내지 -60 ℃, 실온, -20 내지 40 ℃ 또는 환류 온도에서; 대기 압력하에 또는 적절한 압력으로 밀폐된 용기에서; 및(또는) 불활성 대기, 예를 들면 아르곤 또는 질소 대기하에 수행할 수 있다.

[0188] 모든 반응 단계에서, 형성된 이성질체 혼합물은 "추가의 반응 단계"에 기재된 방법과 유사한 방법에 의해 각각의 이성질체, 예를 들면 부분입체이성질체 또는 에난티오머로, 또는 임의의 바람직한 이성질체 혼합물, 예를 들면 라세미체 또는 부분입체이성질체의 혼합물로 분리될 수 있다.

[0189] 선택될 수 있는 임의의 특정 반응에 적합한 용매는, 반응의 설명 부분에서 달리 지시되지 않는 한, 구체적으로 언급된 용매, 또는 예를 들면 물, 저급 알킬-저급 알칸올레이트 (예를 들면, 에틸 아세테이트)와 같은 에스테르, 지방족 에테르 (예를 들면, 디에틸 에테르) 또는 시클릭 에테르 (예를 들면, 테트라히드로푸란 또는 디옥산)와 같은 에테르, 벤젠 또는 톨루엔과 같은 액체 방향족 탄화수소, 메탄올, 에탄올 또는 1- 또는 2-프로판올과 같은 알코올, 아세토니트릴과 같은 니트릴, 메틸렌 클로라이드 또는 클로로포름과 같은 할로겐화 탄화수소, 디메틸포름미드 또는 디메틸 아세트아미드와 같은 산 아미드, 헤테로시클릭 질소 염기 (예를 들면, 피리딘 또는 N-메틸피롤리딘-2-온)와 같은 염기, 저급 알칸산 무수물 (예를 들면, 아세트산 무수물, 시클릭, 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 (예를 들면, 시클로헥산, 헥산 또는 이소펜탄))과 같은 카르복실산 무수물, 또는 이들 용매의 혼합물 (예를 들면, 수용액)을 포함한다. 상기 용매 혼합물은 또한 후처리 과정, 예를 들면 크로마토그래피 또는 분획법에 사용될 수 있다.

[0190] 화합물 (이들의 염 포함)은 또한 수화물의 형태로 수득할 수 있거나, 또는 이들의 결정은 예를 들면 결정화를 위해 사용된 용매를 포함할 수 있다. 상이한 결정질 형태가 존재할 수도 있다.

[0191] 또한, 본 발명은 임의의 반응 단계에서 중간체로서 수득할 수 있는 화합물을 출발 물질로 사용하여 나머지 반응 단계를 수행하는 형태, 또는 출발 물질이 반응 조건하에 형성되거나, 예를 들면 보호된 형태 또는 염 형태의 유도체 형태로 사용되거나, 또는 본 발명에 따른 방법에 의해 수득할 수 있는 화합물이 반응 조건하에 생성되고 동일 반응계에서 추가로 가공되는 형태의 반응 형태에 관한 것이다. 본 발명의 방법에서, 상기 출발 물질은, 바람직하게는 명세서 초반부에 특히 가치있는 것으로 기재된 신규 화학식 I의 화합물을 생성하는 것이 사용된다. 실시예에 언급된 조건과 일치하거나 유사한 반응 조건이 특히 바람직하다.

[0192] 본 발명에 따른 바람직한 실시양태

[0193] 하기 바람직한 실시양태에서, 일반적인 표현은 상기 및 하기에 제시된 상응하는 보다 구체적인 정의로 대체될 수 있으며, 따라서 보다 바람직한 본 발명의 실시양태를 얻을 수 있다.

[0194] 치료될 티로신 단백질 키나아제 의존성 질환이 티로신 단백질 키나아제인 ras, Abl, VEGF 수용체 티로신 키나아

제, Flt3 및(또는) Bcr-Abl의 활성 중 어느 하나 이상에 의존하는 증식성 질환인 경우, 화학식 I 또는 I*의 화합물, 그의 토토머 또는 그의 제약 허용되는 염의 용도가 바람직하다.

[0195] 화학식 I의 화합물에서,

[0196] G가 부재하거나, 또는 저급 알킬렌, 구체적으로는 메틸렌 또는 에틸렌, 또는 C_3-C_5시클로알킬렌, 구체적으로는 시클로프로필렌이며 Z가 화학식 Ia의 라디칼이거나, 또는

[0197] G가 부재하며 Z가 화학식 Ib의 라디칼이고,

[0198] A가 CH 또는 N이고, A'가 N 또는 N→O이고,

[0199] n이 1이고,

[0200] m이 0 또는 1이고,

[0201] p가 0, 2 또는 3이고,

[0202] r이 0 또는 1이고,

[0203] X가 p가 0인 경우에 NR (여기서, R은 수소 또는 저급 알킬임)이거나, 또는 p가 2 또는 3인 경우에 X가 질소이며, 이 질소가 $(CH_2)_p$ 및 점선 (개재됨)으로 나타낸 결합 (이들이 결합되어 있는 원자 포함)과 함께 고리를 형성하거나, 또는

[0204] X가 CHK (여기서, K는 수소임)이며 p는 0이고 (단, p가 0인 경우에 점선으로 표시된 결합이 부재함),

[0205] Y_1이 O, S 또는 CH_2이고,

[0206] Y_2가 O이고,

[0207] (단, $(Y_1)_n$-$(Y_2)_m$은 O-O 또는 S-O 기를 포함하지 않음),

[0208] R_1, R_2 및 R_3이 각각 서로 독립적으로 수소; 저급 알킬, 구체적으로는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필 또는 tert-부틸; 저급 알케닐, 구체적으로는 이소프로페닐; 히드록시-저급 알킬, 구체적으로는 히드록시-프로필; 저급 알콕시, 구체적으로는 메톡시; 할로, 구체적으로는 클로로 또는 브로모; 할로-저급 알킬, 구체적으로는 트리플루오로메틸; 할로-저급 알콕시, 구체적으로는 트리플루오로메톡시 또는 트리플루오로에톡시; 아미노-저급 알킬, 구체적으로는 아미노메틸; 아미노-저급 알콕시, 구체적으로는 아미노에톡시; 디-저급 알킬-아미노, 구체적으로는 디에틸아미노; 히드록시-저급 알킬-아미노, 구체적으로는 히드록시-프로필아미노; 비스-(저급 알콕시-저급 알킬)-아미노, 구체적으로는 비스-(2-메톡시-에틸)-아미노; 디-저급 알킬-아미노-저급 알킬, 구체적으로는 디메틸아미노메틸; 페닐; 모르폴리닐, 구체적으로는 모르폴린-4-일; 피페리딜, 구체적으로는 피페리딘-1-일; 피페리딜-저급 알킬, 구체적으로는 피레리딘-1-일메틸; 저급 알킬-피페라지닐, 구체적으로는 4-메틸-피페라진-1-일 또는 4-에틸-피페라진-1-일; 저급 알킬-피페라지닐-저급-알킬, 구체적으로는 4-메틸-피페라진-1-일메틸 또는 4-에틸-피페라진-1-일메틸; 피리딜, 구체적으로는 피리딘-2-일; 또는 저급 알킬-이미다졸릴, 구체적으로는 2- 또는 4-메틸-이미다졸-1-일이고,

[0209] R_4가 r이 1인 경우 저급 알킬, 구체적으로는 메틸, 에틸 또는 이소프로필; 히드록시; 아미노카르보닐; 저급 알킬-카르보닐, 구체적으로는 메틸카르보닐; 시클로헥실; 할로, 구체적으로는 클로로 또는 플루오로; 할로-저급 알킬, 구체적으로는 트리플루오로메틸; 저급 알콕시, 구체적으로는 메톡시; 아미노; 저급 알킬-아미노, 구체적으로는 메틸아미노, 에틸아미노, 이소프로필아미노 또는 tert-부틸아미노; 디-저급 알킬-아미노, 구체적으로는 디메틸아미노; 저급 알케닐-아미노, 구체적으로는 프로프-2-에닐아미노 또는 부트-3-에닐아미노; 저급 알킬-카르보닐-아미노, 구체적으로는 메틸카르보닐아미노; 시아노; 아지도; 히드록시-페닐-아미노, 구체적으로는 3- 또는 4-히드록시-페닐-아미노; 모노- 또는 트리-저급 알콕시-페닐-아미노, 구체적으로는 메톡시-페닐-아미노 또는 트리메톡시-페닐-아미노; 저급 알콕시-할로-페닐-아미노, 구체적으로는 메톡시-플루오로-페닐-아미노; 페닐-저급 알킬아미노, 구체적으로는 벤질아미노; (모노- 또는 디-저급 알콕시)-페닐-저급 알킬아미노, 구체적으로는 메톡시-벤질아미노 또는 디메톡시-벤질아미노; 아미노술포닐-페닐-저급 알킬아미노, 구체적으로는 아미노술포닐-벤질아미노; 아미노-저급 알콕시-페닐-아미노, 구체적으로는 아미노에톡시-페닐-아미노; 저급 알킬-아미노-술포닐-저급 알킬-페닐아미노, 구체적으로는 메틸아미노-술포닐메틸-페닐아미노; 저급 알킬-피페라지닐-저급 알킬아미노, 구체적으로는 4-메틸피페라진-1-일-프로필아미노; 모르폴리닐-저급 알킬아미노, 구체적으로는 모르폴린

-4-일-프로필아미노; 저급 알킬-피페리딜-아미노, 구체적으로는 1-메틸-피페리딘-4-일아미노; 테트라졸릴, 구체적으로는 1H-테트라졸-5-일; 저급 알킬-테트라졸릴, 구체적으로는 저급 알킬-테트라졸-5-일, 예를 들면 1-메틸-1H-테트라졸-5-일 또는 2-메틸-2H-테트라졸-5-일; 또는 (디-저급 알킬)-아미노-저급 알킬-테트라졸릴, 구체적으로는 (디-저급 알킬)-아미노-저급 알킬-테트라졸-5-일, 예를 들면 2-(3-디메틸아미노프로필)-2H-테트라졸-5-일이고,

[0210] R_5가 가장 바람직하게는 수소; 또는 저급 알킬, 구체적으로는 메틸; 또는 할로, 구체적으로는 클로로인

[0211] 화학식 I의 화합물, 그의 토토머 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도가 보다 더 바람직하다.

[0212] 화학식 I의 화합물에서,

[0213] A 및 A' 둘 모두가 N이고, n이 1이고, m이 0이고, p가 0 또는 2이고, r이 1이고, p가 0인 경우에 X가 NH이거나, 또는 p가 2인 경우에 X가 질소이며, 이 질소가 $(CH_2)_2$ 및 점선 (개재됨)으로 표시된 결합 (이들이 결합되어 있는 원자 포함)과 함께 고리를 형성하고, Y_1이 O이고, G가 부재하고, Z가 화학식 Ia의 라디칼이고, R_1, R_2 및 R_3 중 하나 이상이 염기성 유기 잔기이고, R_4가 아미노 또는 저급 알킬아미노이며, R_5가 수소인

[0214] 화학식 I의 화합물, 그의 토토머 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도가 특히 바람직하다.

[0215] 화학식 I*의 화합물에서,

[0216] A가 CH, N 또는 N→O이며 A'가 N 또는 N→O이고 (단, A 및 A' 중 하나만이 N→O일 수 있음),

[0217] n이 1이고,

[0218] m이 0이고,

[0219] p가 0, 2 또는 3이고;

[0220] r이 0, 1 또는 2이고;

[0221] X가 p가 0인 경우에 NR (여기서, R은 수소 또는 저급 알킬임)이거나, 또는 p가 2 또는 3인 경우에 X가 질소이며, 이 질소가 $(CH_2)_p$ 및 점선 (개재됨)으로 나타낸 결합 (이들이 결합되어 있는 원자 포함)과 함께 고리를 형성하거나, 또는

[0222] X가 CH_2이며 p가 0이고 (단, p가 0인 경우에 점선으로 표시된 결합이 부재함),

[0223] Y_1이 O 또는 CH_2이고,

[0224] R_1, R_2 및 R_3이 각각 서로 독립적으로 수소; 저급 알킬; 할로, 구체적으로는 브로모 또는 클로로; 할로-저급 알킬, 구체적으로는 트리플루오로메틸; 저급 알콕시, 구체적으로는 메톡시; 할로-저급 알콕시, 구체적으로는 2,2,2-트리플루오로에톡시; 페닐; 피페리딜, 구체적으로는 피페리딘-1-일; 피페라지닐, 구체적으로는 피페라진-1-일; 모르폴리닐, 구체적으로는 모르폴린; 티오모르폴리닐, 구체적으로는 티오모르폴리노이거나, 또는 이들 중 임의의 2개의 기가 함께 산소 원자를 통해 결합된 저급 알킬렌-디옥시 브릿지를 형성하고, 이들 중 나머지 잔기가 수소 또는 상기 언급한 잔기 중 하나이고,

[0225] R_4가 r이 0이 아닌 경우에 저급 알킬, 구체적으로는 메틸 또는 에틸; 저급 알콕시, 구체적으로는 메톡시; 저급 알카노일아미노, 구체적으로는 아세틸아미노; 히드록시페닐아미노, 구체적으로는 p-히드록시페닐아미노; 아미노-저급 알킬-옥시페닐-아미노, 구체적으로는 4-[(2-아미노에틸)-옥시페닐]-아미노; 술파모일페닐아미노, 구체적으로는 4-술파모일페닐아미노; 카르바모일페닐아미노, 구체적으로는 4-카르바모일페닐아미노; [N-(히드록시-저급 알킬)-카르바모일]-페닐아미노, 구체적으로는 [N-(2-히드록시에틸)-카르바모일]-페닐아미노; 할로, 구체적으로는 클로로; 또는 히드록실이며,

[0226] R_5가 수소, 저급 알킬 또는 할로, 특히 수소인

[0227] 화학식 I*의 화합물, 그의 토토머 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도가 보다 더 바람직하다.

[0228] 화학식 I의 신규 화합물 중

[0229] G가 부재하거나, 또는 저급 알킬렌, 구체적으로는 메틸렌 또는 에틸렌, 또는 C_3-C_5시클로알킬렌, 구체적으로는 시클로프로필렌이며 Z가 화학식 Ia의 라디칼이거나, 또는

[0230] G가 부재하며 Z가 화학식 Ib의 라디칼이고,

[0231] A가 CH 또는 N이며 A'가 N 또는 N→O이고,

[0232] n이 1이고,

[0233] m이 0 또는 1이고,

[0234] p가 0, 2 또는 3이고,

[0235] r이 1이고,

[0236] X가 p가 0인 경우에 NR (여기서, R은 수소 또는 저급 알킬임)이거나, 또는 p가 2 또는 3인 경우에 X가 질소이며, 이 질소가 $(CH_2)_p$ 및 점선 (개재됨)으로 나타낸 결합 (이들이 결합되어 있는 원자 포함)과 함께 고리를 형성하거나, 또는

[0237] X가 CHK (여기서, K는 수소임)이며 p가 0이고

[0238] (단, p가 0인 경우에 점선으로 표시된 결합이 부재함),

[0239] Y_1이 O, S 또는 CH_2이고,

[0240] Y_2가 O이고

[0241] (단, $(Y_1)_n$-$(Y_2)_m$은 O-O 또는 S-O 기를 포함하지 않음),

[0242] R_1, R_2 및 R_3이 각각 서로 독립적으로 수소; 저급 알킬, 구체적으로는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필 또는 tert-부틸; 저급 알케닐, 구체적으로는 이소프로페닐; 히드록시-저급 알킬, 구체적으로는 히드록시-프로필; 저급 알콕시, 구체적으로는 메톡시; 할로, 구체적으로는 클로로 또는 브로모; 할로-저급 알킬, 구체적으로는 트리플루오로메틸; 할로-저급 알콕시, 구체적으로는 트리플루오로메톡시 또는 트리플루오로에톡시; 아미노-저급 알킬, 구체적으로는 아미노메틸; 아미노-저급 알콕시, 구체적으로는 아미노에톡시; 디-저급 알킬-아미노, 구체적으로는 디에틸아미노; 히드록시-저급 알킬-아미노, 구체적으로는 히드록시-프로필아미노; 비스-(저급 알콕시-저급 알킬)-아미노, 구체적으로는 비스-(2-메톡시-에틸)-아미노; 디-저급 알킬-아미노-저급 알킬, 구체적으로는 디메틸아미노메틸; 페닐; 모르폴리닐, 구체적으로는 모르폴린-4-일; 피페리딜, 구체적으로는 피페리딘-1-일; 피페리딜-저급 알킬, 구체적으로는 피페리딘-1-일메틸; 저급 알킬-피페라지닐, 구체적으로는 4-메틸-피페라진-1-일 또는 4-에틸-피페라진-1-일; 저급 알킬-피페라지닐-저급-알킬, 구체적으로는 4-메틸-피페라진-1-일메틸 또는 4-에틸-피페라진-1-일메틸; 피리딜, 구체적으로는 피리딘-2-일; 또는 저급 알킬-이미다졸릴, 구체적으로는 2- 또는 4-메틸-이미다졸-1-일이고 (단, G가 부재하고, Z가 화학식 Ia의 라디칼인 경우에 R_1, R_2 및 R_3은 모두 수소일 수 없으며, 나아가 R_1, R_2 및 R_3 중 하나가 할로인 경우에 다른 2개의 잔기가 모두 수소일 없음),

[0243] R_4가 저급 알킬, 구체적으로는 메틸, 에틸 또는 이소프로필; 히드록시; 아미노카르보닐; 저급 알킬-카르보닐, 구체적으로는 메틸카르보닐; 시클로헥실; 할로, 구체적으로는 클로로 또는 플루오로; 할로-저급 알킬, 구체적으로는 트리플루오로메틸; 저급 알콕시, 구체적으로는 메톡시; 아미노; 저급 알킬-아미노, 구체적으로는 메틸아미노, 에틸아미노, 이소프로필아미노 또는 tert-부틸아미노; 디-저급 알킬-아미노, 구체적으로는 디메틸아미노; 저급 알케닐-아미노, 구체적으로는 프로프-2-에닐아미노 또는 부트-3-에닐아미노; 저급 알킬-카르보닐-아미노, 구체적으로는 메틸카르보닐아미노; 시아노; 아지도; 히드록시-페닐-아미노, 구체적으로는 3- 또는 4-히드록시-페닐-아미노; 모노- 또는 트리-저급 알콕시-페닐-아미노, 구체적으로는 메톡시-페닐-아미노 또는 트리메톡시-페닐-아미노; 저급 알콕시-할로-페닐-아미노, 구체적으로는 메톡시-플루오로-페닐-아미노; 페닐-저급 알킬아미노, 구체적으로는 벤질아미노; (모노- 또는 디-저급알콕시)-페닐-저급 알킬아미노, 구체적으로는 메톡시-벤질아미노 또는 디메톡시-벤질아미노; 아미노술포닐-페닐-저급 알킬아미노, 구체적으로는 아미노술포닐-벤질아미노; 아미노-저급 알콕시-페닐-아미노, 구체적으로는 아미노에톡시-페닐-아미노; 저급 알킬-아미노-술포닐-저급 알킬-페닐아미노, 구체적으로는 메틸아미노-술포닐메틸-페닐아미노; 저급 알킬-피페라지닐-저급 알킬아미노, 구체적으로는 4-메틸피페라진-1-일-프로필아미노; 모르폴리닐-저급 알킬아미노, 구체적으로는 모르폴린-4-일-프로

필아미노; 저급 알킬-피페리딜-아미노, 구체적으로는 1-메틸-피페리딘-4-일아미노; 테트라졸릴, 구체적으로는 1H-테트라졸-5-일; 저급 알킬-테트라졸릴, 구체적으로는 저급 알킬-테트라졸-5-일, 예를 들면 1-메틸-1H-테트라졸-5-일 또는 2-메틸-2H-테트라졸-5-일; 또는 (디-저급 알킬)-아미노-저급 알킬-테트라졸릴, 구체적으로는 (디-저급 알킬)-아미노-저급 알킬-테트라졸-5-일, 예를 들면 2-(3-디메틸아미노프로필)-2H-테트라졸-5-일이고 (단, X가 NF인 경우에 R_4는 아미노카르보닐 또는 저급 알킬-카르보닐이 아니며, 나아가 n이 1이고, m이 0이고, p가 0이고, r이 1이고, X가 NH이고, Y_1이 O이고, G가 부재하며 Z가 화학식 Ia의 라디칼인 경우에 R_4가 A 및 A'를 함유하는 벤젠 고리와 함께 메틸피리디닐, 2-히드록시-피리딘-4-일 또는 1-H-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-4-일을 형성하지 않음),

[0244] R_5가 가장 바람직하게는 수소, 또는 저급 알킬, 구체적으로는 메틸, 또는 할로, 구체적으로는 클로로인

[0245] 화학식 I의 화합물, 그의 토토머 또는 그의 제약상 허용되는 염이 바람직하다.

[0246] 화학식 I의 신규 화합물 중

[0247] A 및 A' 둘 모두가 N이고, n이 1이고, m이 0이고, p가 0 또는 2이고, r이 1이고, p가 0인 경우에 X가 NH이거나, 또는 p가 2인 경우에 X가 질소이며, 이 질소가 $(CH_2)_2$ 및 점선 (개재됨)으로 표시된 결합 (이들이 결합되어 있는 원자 포함)과 함께 고리를 형성하고, Y_1이 O이고, G가 부재하고, Z가 화학식 Ia의 라디칼이고, R_1, R_2 및 R_3 중 하나 이상이 염기성 유기 잔기이고, R_4가 아미노 또는 저급 알킬아미노이며, R_5가 수소인 화학식 I의 화합물, 그의 토토머 또는 그의 제약상 허용되는 염이 매우 바람직하다.

[0248] 화학식 I*의 신규 화합물 중

[0249] A, A', n, m, p, Y_1, Y_2, R_1, R_2, R_3 및 R_4가 화학식 I*에 주어진 의미를 가지며 r이 1 내지 5이고, p가 0인 경우에 X가 NR (여기서, R은 수소 또는 유기 잔기임)이거나, 또는 p가 2 또는 3인 경우에 X가 질소이며, 이 질소가 $(CH_2)_p$ 및 점선 (개재됨)으로 나타낸 결합 (이들이 결합되어 있는 원자 포함)과 함께 고리를 형성하거나, 또는

[0250] X가 CH_2이며 p가 0이고,

[0251] 점선으로 표시된 결합은 p가 0인 경우에 부재하고,

[0252] 단, X가 NH인 경우에, 존재한다면 각각의 R_4가 서로 독립적으로 화학식 I*에 대해 정의된 잔기이지만, -C(=O)-, -C(NR)- 또는 -S(O_2)- 브릿지를 통해 화학식 I의 나머지 부분에 결합하지 않고, 치환기 R_1, R_2 및 R_3이 하기 잔기로부터 선택되며, 즉

[0253] R_1만이 수소가 아닌 경우,

[0254] R_1 = p-저급 알킬, 구체적으로는 p-메틸, p-에틸, p-n-프로필,

[0255] m-할로-저급 알킬, 구체적으로는 m-트리플루오로메틸, 또는

[0256] 페닐, p-피페리딘-1-일 또는 p-피페라진-1-일이거나;

[0257] R_1 및 R_2 둘 모두가 수소가 아닌 경우,

[0258] R_1 = m-할로-저급 알킬, 구체적으로는 m-트리플루오로메틸, 및 R_2 = p-할로, 구체적으로는 p-브로모,

[0259] R_1 = m-할로-저급 알킬, 구체적으로는 m-트리플루오로메틸, 및 R_2 = p-할로-저급 알콕시, 구체적으로는 p-(2,2,2-트리플루오로에톡시),

[0260] R_1 = m-할로-저급 알킬, 구체적으로는 m-트리플루오로메틸, 및 R_2 = m-저급 알콕시, 구체적으로는 m-메톡시,

[0261] R_1 = m-할로-저급 알킬, 구체적으로는 m-트리플루오로메틸, 및 R_2 = p-페닐,

[0262] R_1 = m-할로-저급 알킬, 구체적으로는 m-트리플루오로메틸, 및 R_2 = p-피페리딘-1-일 또는 p-피페라진-1-일,

[0263] R_1 = m-할로-저급 알킬, 구체적으로는 m-트리플루오로메틸, 및 R_2 = p-N-모르폴리노 또는 p-N-티오모르폴리노,

[0264] R_1 = m-저급 알콕시, 구체적으로는 m-메톡시, 및 R_2 = p-할로, 구체적으로는 p-브로모 (보다 덜 바람직함),

[0265] R_1 = m-저급 알콕시, 구체적으로는 m-메톡시, 및 R_2 = p-할로-저급 알콕시, 구체적으로는 p-2,2,2-트리플루오로에톡시,

[0266] R_1 = m-저급 알콕시, 구체적으로는 m-메톡시, 및 R_2 = p-페닐, 또는

[0267] R_1 = m-저급 알콕시, 구체적으로는 m-메톡시, 및 R_2 = p-피페리딘-1-일 또는 p-피페라진-1-일이거나; 또는

[0268] R_1, R_2 및 R_3이 수소가 아닌 경우,

[0269] R_1 = m-저급 알콕시, 구체적으로는 m-메톡시, R_2 = m-저급 알콕시, 구체적으로는 m-메톡시, 및 R_3 = p-저급 알콕시, 구체적으로는 p-메톡시, 또는

[0270] R_1= 저급 알콕시, 구체적으로는 메톡시, 및 R_2 및 R_3이 함께 저급-알킬렌-디옥시, 구체적으로는 -O-CH_2-CH_2-O- 브릿지를 형성하며 (위치 (o = 오르토, m = 메타, p = 파라)는 고리가 화학식 I*의 분자의 나머지 부분에 (NH-C(=O)-X-잔기를 통해) 결합하고 있는 위치에 대해 나타내는 것임),

[0271] R_5가 수소, 저급 알킬 또는 할로, 특히 수소인

[0272] (단, n이 1이고, m이 0이고, p가 0이고, r이 1이고, X가 NH이고, Y_1이 O인 경우에 R_4가 A 및 A'를 함유하는 벤젠 고리와 함께 메틸피리디닐, 2-히드록시-피리딘-4-일 또는 1-H-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-4-일을 형성하지 않음)

[0273] 화학식 I*의 화합물, 그의 토토머 또는 그의 제약상 허용되는 염이 바람직하다.

[0274] 화학식 I*의 신규 화합물 중

[0275] A가 CH, N 또는 N→O이며 A'가 N 또는 N→O이고 (단, A 및 A' 중 하나만이 N→O일 수 있음),

[0276] n이 1이고,

[0277] m이 0이고,

[0278] p가 0, 2 또는 3이고,

[0279] r이 1 또는 2이고,

[0280] X가 p가 0인 경우에 NR (여기서, R은 수소 또는 저급 알킬임)이거나, 또는 p가 2 또는 3인 경우에 X가 질소이며, 이 질소가 $(CH_2)_p$ 및 점선 (개재됨)으로 나타낸 결합 (이들이 결합되어 있는 원자 포함)과 함께 고리를 형성하거나, 또는

[0281] X가 CH_2이며 p가 0이고

[0282] (단, p가 0인 경우에 점선으로 표시된 결합이 부재함),

[0283] Y_1이 O 또는 CH_2이고,

[0284] R_1, R_2 및 R_3이 하기 잔기로부터 선택되며, 즉

[0285] R_1만이 수소가 아닌 경우,

[0286] R_1 = p-저급 알킬, 구체적으로는 p-메틸, p-에틸, p-n-프로필,

[0287] m-할로-저급 알킬, 구체적으로는 m-트리플루오로메틸, 또는

[0288] 페닐, p-피페리딘-1-일 또는 p-피페라진-1-일이거나;

[0289] R_1 및 R_2 둘 모두가 수소가 아닌 경우,

[0290] R_1 = m-할로-저급 알킬, 구체적으로는 m-트리플루오로메틸, 및 R_2 = p-할로, 구체적으로는 p-브로모,

[0291] R_1 = m-할로-저급 알킬, 구체적으로는 m-트리플루오로메틸, 및 R_2 = p-할로-저급 알콕시, 구체적으로는 p-(2,2,2-트리플루오로에톡시),

[0292] R_1 = m-할로-저급 알킬, 구체적으로는 m-트리플루오로메틸, 및 R_2 = m-저급 알콕시, 구체적으로는 m-메톡시,

[0293] R_1 = m-할로-저급 알킬, 구체적으로는 m-트리플루오로메틸, 및 R_2 = p-페닐,

[0294] R_1 = m-할로-저급 알킬, 구체적으로는 m-트리플루오로메틸, 및 R_2 = p-피페리딘-1-일 또는 p-피페라진-1-일,

[0295] R_1 = m-할로-저급 알킬, 구체적으로는 m-트리플루오로메틸, 및 R_2 = p-N-모르폴리노 또는 p-N-티오모르폴리노,

[0296] R_1 = m-저급 알콕시, 구체적으로는 m-메톡시, 및 R_2 = p-할로, 구체적으로는 p-브로모 (보다 덜 바람직함),

[0297] R_1 = m-저급 알콕시, 구체적으로는 m-메톡시, 및 R_2 = p-할로-저급 알콕시, 구체적으로는 p-2,2,2-트리플루오로에톡시,

[0298] R_1 = m-저급 알콕시, 구체적으로는 m-메톡시, 및 R_2 = p-페닐, 또는

[0299] R_1 = m-저급 알콕시, 구체적으로는 m-메톡시, 및 R_2 = p-피페리딘-1-일 또는 p-피페라진-1-일이거나; 또는

[0300] R_1, R_2 및 R_3이 수소가 아닌 경우,

[0301] R_1 = m-저급 알콕시, 구체적으로는 m-메톡시, R_2 = m-저급 알콕시, 구체적으로는 m-메톡시, 및 R_3 = p-저급 알콕시, 구체적으로는 p-메톡시, 또는

[0302] R_1= 저급 알콕시, 구체적으로는 메톡시, 및 R_2 및 R_3이 함께 저급-알킬렌-디옥시, 구체적으로는 -O-CH_2-CH_2-O- 브릿지를 형성하며 (위치 (o = 오르토, m = 메타, p = 파라)는 고리가 화학식 I*의 분자의 나머지 부분에 (NH-C(=O)-X-잔기를 통해) 결합하고 있는 위치에 대해 나타내는 것임),

[0303] r이 0이 아닌 경우에, R_4가 저급 알콕시, 구체적으로는 메톡시; 저급 알카노일아미노, 구체적으로는 아세틸아미노; 히드록시페닐아미노, 구체적으로는 p-히드록시페닐아미노; 아미노-저급 알킬-옥시페닐-아미노, 구체적으로는 4-[(2-아미노에틸)-옥시페닐]-아미노; 술파모일페닐아미노, 구체적으로는 4-술파모일페닐아미노; 카르바모일페닐아미노, 구체적으로는 4-카르바모일페닐아미노; [N-(히드록시-저급 알킬)-카르바모일]-페닐아미노, 구체적으로는 [N-(2-히드록시에틸)-카르바모일]-페닐아미노; 또는 할로, 구체적으로는 클로로이며,

[0304] R_5가 할로, 구체적으로는 클로로, 저급 알킬, 구체적으로는 메틸, 또는 바람직하게는 수소인

[0305] 화학식 I*의 화합물, 그의 토토머 또는 그의 제약상 허용되는 염이 보다 더 바람직하다.

[0306] 신규 화학식 I 또는 I*의 화합물 뿐만 아니라 실시예에 제공된 그의 용도, 또는 그의 제약상 허용되는 염이 매우 바람직하다. 또한, 실시예에 기재된 방법과 유사한 상기 화합물의 합성 방법도 매우 바람직하다.

[0307] 제약 조성물

[0308] 본 발명은 구체적으로는 화학식 I 또는 I*의 신규 화합물을 포함하는 제약 조성물, 화학식 I 또는 I* 화합물의 단백질 (구체적으로는, 티로신) 키나아제 의존성 질환, 구체적으로는 상기 언급된 바람직한 질환의 치료적 (본 발명의 보다 넓은 측면에서는, 예방적) 처치 또는 그 방법에 있어서의 용도, 상기 용도로 사용하기 위한 화학식 I 또는 I*의 화합물, 및 특히 상기 용도로 사용하기 위한 제약 제제의 제조법에 관한 것이다.

[0309] 본 발명의 약리학상 허용되는 화합물은, 예를 들면 활성 성분으로서 제약상 유효량의 화학식 I 또는 I*의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 상당량의 1종 이상의 무기 또는 유기, 고형 또는 액형 제약상 허용되는 담체와 함께 또는 혼합된 형태로 포함하는 제약 조성물의 제조에 사용될 수 있다.

[0310] 또한, 본 발명은 티로신 단백질 키나아제 활성의 억제에 유효한 양의 신규 화학식 I 또는 I*의 화합물 또는 그의 제약 허용되는 염을 1종 이상의 제약상 허용되는 담체와 함께 포함하는, 티로신 단백질 키나아제 활성의 억제에 반응하는 질환, 구체적으로는 화학식 I 또는 I* 화합물의 용도에 바람직한 것으로 상기 언급된 질환의 치료, 또는 본 발명의 보다 넓은 측면에서 예방을 위해 온혈 동물, 구체적으로는 인간 (또는, 온혈 동물, 구체적으로는 인간으로부터 유래한 세포 또는 세포주, 예를 들면 림프구)에 투여하기 적합한 제약 조성물에 관한 것이

다.

[0311] 본 발명에 따른 제약 조성물은 유효 투여량의 약리 활성 성분을 단독으로, 또는 상당량의 제약상 허용되는 담체와 함께 포함하는, 온혈 동물 (구체적으로는, 인간)에게 비강, 직장 또는 경구와 같이 장 투여하거나, 또는 근육내 또는 정맥내와 같이 비경구 투여하기 위한 조성물이다. 활성 성분의 투여량은 온혈 동물의 종, 체중, 연령 및 개별 상태, 개별 약동학 데이터, 치료될 질환 및 투여 방법에 따라 달라진다.

[0312] 본 발명은 예방학상 또는 특히 치료학상 유효량의 본 발명에 따른 화학식 I 또는 I*의 화합물을 단백질 (구체적으로는, 티로신) 키나아제의 억제에 반응하는 질환, 구체적으로는 화학식 I 또는 I*의 화합물의 용도에 바람직한 것으로 상기 언급된 질환의 치료가 필요한 상기 언급된 질환 중 하나를 앓고 있는 온혈 동물, 예를 들면 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 단백질 (구체적으로는, 티로신) 키나아제의 억제에 반응하는 질환, 구체적으로는 화학식 I 또는 I*의 화합물의 용도에 바람직한 것으로 상기 언급된 질환의 치료 방법에 관한 것이다.

[0313] 온혈 동물, 예를 들면 대략 70 kg 체중의 인간에게 투여될 화학식 I 또는 I*의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 투여량은 1인 1일 당 바람직하게는 대략 3 mg 내지 대략 30 g, 보다 바람직하게는 대략 10 mg 내지 대략 1.5 g, 가장 바람직하게는 약 100 mg 내지 약 1000 mg이며, 이는 바람직하게는 1 내지 3회에 걸쳐 예를 들면 동일한 양의 단일 투여량으로 투여할 수 있다. 통상적으로, 아동에게는 성인 투여량의 절반을 투여한다.

[0314] 제약 조성물은 활성 성분을 대략 1% 내지 대략 95%, 바람직하게는 대략 20% 내지 대략 90% 포함한다. 본 발명에 따른 제약 조성물은, 예를 들면 앰풀, 바이알, 좌약, 당의정, 정제 또는 캡슐 형태와 같은 단위 투여 형태일 수 있다.

[0315] 본 발명의 제약 조성물은 당업계에 공지된 방법, 예를 들면 통상적인 용해, 동결 건조, 혼합, 과립화 또는 당제화 방법에 의해 제조된다.

[0316] 활성 성분의 용액 및 현탁액, 및 구체적으로는 등장성 수용액 또는 수성 현탁액이 한 가지 바람직한 사용 형태이며, 활성 성분을 단독으로, 또는 생성될 상기 용액 또는 현탁액용 담체 (예를 들면, 만니톨)와 함께 포함하는 동결 건조된 조성물의 경우에는 사용 전에 제조하는 것이 가능하다. 제약 조성물은 멸균되고(되거나) 부형제, 예를 들면 보존제, 안정화제, 습윤제 및(또는) 유화제, 가용화제, 삼투압 조절용 염 및(또는) 완충제를 포함할 수 있으며, 당업계에 공지된 방법, 예를 들면 통상적인 용해 또는 동결 건조 방법에 의해 제조될 수 있다. 상기 용액 또는 현탁액은 증점 물질, 예를 들면 나트륨 카르복시메틸셀룰로스, 카르복시메틸셀룰로스, 덱스트란, 폴리비닐피롤리돈 또는 젤라틴을 포함할 수 있다.

[0317] 오일 형태의 현탁액은 오일 성분으로서 통상적인 주사 목적의 식물성, 합성 또는 반합성 오일을 포함한다. 이들의 예로는, 8 내지 22개, 구체적으로는 12 내지 22개의 탄소 원자를 함유하는 장쇄 지방산을 산 성분으로 함유하는 액체 지방산 에스테르, 예를 들면 라우르산, 트리데실산, 미리스트산, 펜타데실산, 팔미트산, 마르가르산, 스테아르산, 아라키드산, 베헨산 또는 상응하는 불포화산, 예를 들면 올레산, 엘라이드산, 에루스산, 브라시드산 또는 리놀레산을 들 수 있으며, 바람직하다면 항산화제, 예를 들면 비타민 E, β-카로틴 또는 3,5-디-tert-부틸-4-히드록시톨루엔을 첨가할 수 있다. 상기 지방산 에스테르의 알코올 성분은 최대 6개의 탄소 원자를 포함하며, 이는 모노- 또는 폴리-히드록시, 예를 들면 모노-, 디- 또는 트리-히드록시 알코올, 예를 들면, 메탄올, 에탄올, 프로판올, 부탄올 또는 펜탄올 또는 이들의 이성질체이지만, 구체적으로는 글리콜 및 글리세롤이다. 따라서, 지방산 에스테르의 예로 에틸 올레에이트, 이소프로필 미리스테이트, 이소프로필 팔미테이트, "라브라필 (Labrafil) M 2375" (폴리옥시에틸렌 글리세롤 트리올레에이트, 파리 가테포스 (Gattefoss)), "미글리올 (Miglyol) 812" (쇄의 길이가 C_8 내지 C_{12}인 포화 지방산의 트리글리세리드, 독일 휠스 아게 (Huels AG))를 언급할 수 있지만, 특히 식물성 오일, 예를 들면 면실유, 아몬드 오일, 올리브 오일, 피마자유, 참기름, 대두유, 및 보다 구체적으로는 땅콩 기름을 들 수 있다.

[0318] 주사용 조성물은 멸균 조건하에서 통상적인 방법으로 제조되며, 이는 조성물을 앰풀 또는 바이알에 넣고 용기를 밀봉하는 데에도 적용된다.

[0319] 경구 투여용 제약 조성물은 활성 성분을 고형 담체와 합하고, 바람직하다면 생성된 혼합물을 과립화하고, 바람직하거나 필요하다면 혼합물에 적절한 부형제를 첨가한 후 이를 정제, 당의정 코어 또는 캡슐로 가공하여 수득할 수 있다. 또한 이들은 활성 성분이 확산되도록 하는 플라스틱 담체에 혼입되거나, 또는 측정된 양으로 방출될 수 있다.

[0320] 적합한 담체는, 특히 당과 같은 충전재, 예를 들면 락토스, 사카로스, 만니톨 또는 소르비톨, 셀룰로스 제제 및

(또는) 칼슘 포스페이트, 예를 들면 트리칼슘 포스페이트 또는 칼슘 수소 포스페이트, 및 결합제, 예를 들면 옥수수, 밀, 쌀 또는 감자 전분을 사용하는 전분 페이스트, 젤라틴, 트라가칸트, 메틸셀룰로스, 히드록시프로필메틸셀룰로스, 나트륨 카르복시메틸셀룰로스 및(또는) 폴리비닐피롤리돈, 및(또는) 바람직하다면, 붕해제, 예를 들면 상기 언급된 전분 및(또는) 카르복시메틸 전분, 가교결합된 폴리비닐피롤리돈, 아가, 알긴산 또는 그의 염, 예를 들면 나트륨 알기네이트이다. 부형제는 특히 유동 조절제 및 윤활제, 예를 들면 규산, 활석, 스테아르산 또는 그의 염 (예를 들면, 마그네슘 또는 칼슘 스테아레이트), 및(또는) 폴리에틸렌 글리콜이다. 당의정 코어는 적합한 (임의로는, 장용성) 코팅과 함께 제공되며, 특히 아라비아 고무, 활석, 폴리비닐피롤리돈, 폴리에틸렌 글리콜 및(또는) 이산화티타늄을 포함할 수 있는 농축된 당 용액이 사용되거나, 또는 적합한 유기 용매 중의 코팅 용액, 또는 장용성 코팅을 제조하는 경우, 적합한 셀룰로스 제제 (예를 들면, 에틸셀룰로스 프탈레이트 또는 히드록시프로필메틸셀룰로스 프탈레이트)의 용액이 사용된다. 캡슐은 젤라틴으로 제조된 건조-충전된 캡슐, 및 젤라틴과 가소제 (예를 들면, 글리세롤 또는 소르비톨)로 제조된 연질 밀폐 캡슐이다. 건조-충전 캡슐은 예를 들면 락토스와 같은 충전재, 전분과 같은 결합제 및(또는) 활석 및 마그네슘 스테아레이트와 같은 활택제, 및 바람직하다면 안정화제와 함께 과립 형태의 활성 성분을 포함할 수 있다. 연질 캡슐에서, 활성 성분은 바람직하게는 적합한 오일성 부형제, 예를 들면 지방 오일, 파라핀 오일 또는 액체 폴리에틸렌 글리콜에 용해시키거나 현탁하며, 여기에 안정화제 및(또는) 항균제를 첨가할 수도 있다. 염료 또는 안료를, 예를 들면 식별 목적을 위해, 또는 활성 성분의 다른 투여량을 나타내기 위해 정제 또는 당의정 코팅 또는 캡슐의 외피에 첨가할 수 있다.

[0321] 화학식 I 또는 I*의 화합물은 또한 다른 항증식성 제제와 조합하여 유리하게 사용될 수 있다. 상기 항증식성 제제로는 아로마타제 억제제, 항에스트로겐, 토포이소머라제 I 억제제, 토포이소머라제 II 억제제, 미세소관 활성제, 알킬화제, 히스톤 데아세틸라제 억제제, 파르네실 트랜스퍼라제 억제제, COX-2 억제제, MMP 억제제, mTOR 억제제, 항종양신생 항대사물질, 플라틴 화합물, 단백질 키나아제 활성을 감소시키는 화합물 및 추가로 항-혈관형성 화합물, 고나도렐린 효능제, 항-안드로겐, 벤가미드, 비스포스포네이트, 항증식성 항체 및 테모졸로미드 (테모달 (TEMODAL; 등록상표))가 있으나 이들로 한정되지는 않는다.

[0322] 본원에 사용된 용어 "아로마타제 억제제"는 에스트로겐 생성을 억제하는 화합물, 즉 기질인 안드로스테네디온 및 테스토스테론을 각각 에스트론 및 에스트라디올로 전환시키는 화합물에 관한 것이다. 이 용어는 스테로이드, 구체적으로는 엑세메스탄 및 포르메스탄 및, 특히 비-스테로이드, 구체적으로는 아미노글루테티미드, 보로졸, 파드로졸, 아나스트로졸, 및 매우 구체적으로는 레트로졸을 포함하나, 이들로 한정되지는 않는다. 엑세메스탄은, 예를 들면 시판되는 형태 (예를 들면, 상표명 아로마신 (AROMASIN™))로 투여될 수 있다. 포르메스탄은, 예를 들면 시판되는 형태 (예를 들면, 상표명 렌타론 (LENTARON™))로 투여될 수 있다. 파드로졸은, 예를 들면 시판되는 형태 (예를 들면, 상표명 아페마 (AFEMA™))로 투여될 수 있다. 아나스트로졸은, 예를 들면 시판되는 형태 (예를 들면, 상표명 아리미덱스 (ARIMIDEX™))로 투여될 수 있다. 레트로졸은, 예를 들면 시판되는 형태 (예를 들면, 상표명 페마라 (FEMARA™) 또는 페마르 (FEMAR™))로 투여될 수 있다. 아미노글루테티미드는, 예를 들면 시판되는 형태 (예를 들면, 상표명 오리메텐 (ORIMETEN™))로 투여될 수 있다. 아로마타제 억제제인 항종양신생 제제를 포함하는 본 발명의 조합 제제는 호르몬 수용체 양성 유방 종양의 치료에 특히 유용하다.

[0323] 본원에 사용된 용어 "항에스트로겐"은 에스트로겐의 효과를 에스트로겐 수용체 수준에서 길항시키는 화합물에 관한 것이다. 이 용어는 타목시펜, 풀베스트란트, 랄록시펜 및 랄록시펜 히드로클로라이드를 포함하나, 이들로 한정되지는 않는다. 타목시펜은, 예를 들면 시판되는 형태 (예를 들면, 상표명 놀바덱스 (NOLVADEX™))로 투여될 수 있다. 랄록시펜 히드로클로라이드는, 예를 들면 시판되는 형태 (예를 들면, 상표명 에비스타 (EVISTA™))로 투여될 수 있다. 풀베스트란트는 US 4,659,516에 기재된 바와 같이 제제화되거나, 또는 예를 들면 시판되는 형태 (예를 들면, 상표명 파슬로덱스 (FASLODEX™))로 투여될 수 있다.

[0324] 본원에 사용된 용어 "토포이소머라제 I 억제제"로는 토포테칸, 이리노테칸, 9-니트로캄토테신 및 거대분자 캄토테신 접합체 PNU-166148 (WO99/17804의 화합물 A1)이 있으나, 이들로 한정되지는 않는다. 이리노테칸은, 예를 들면 시판되는 형태 (예를 들면, 상표명 캄프토사르 (CAMPTOSAR™))로 투여될 수 있다. 토포테칸은, 예를 들면

시판되는 형태 (예를 들면, 상표명 히캄틴 (HYCAMTIN™))로 투여될 수 있다.

[0325] 본원에 사용된 용어 "토포이소머라제 II 억제제"는 안트라시클린 독소루비신 (리포좀 제제, 예를 들면, 카엘릭스 (CAELYX; 상표명) 포함), 에피루비신, 이다루비신 및 네모루비신, 안트라퀴논 미톡산트론 및 로속산트론, 및 포도필로톡신 에토포시드 및 테니포시드를 포함하나, 이들로 한정되지는 않는다. 에토포시드는, 예를 들면 시판되는 형태 (예를 들면, 상표명 에토포포스 (ETOPOPHOS™))로 투여될 수 있다. 테니포시드는, 예를 들면 시판되는 형태 (예를 들면, 상표명 VM 26-브리스톨 (BRISTOL™))로 투여될 수 있다. 독소루비신은, 예를 들면 시판되는 형태 (예를 들면, 상표명 아드리블라스틴 (ADRIBLASTIN™))로 투여될 수 있다. 에피루비신은, 예를 들면 시판되는 형태 (예를 들면, 상표명 파르모루비신 (FARMORUBICIN™))로 투여될 수 있다. 이다루비신은, 예를 들면 시판되는 형태 (예를 들면, 상표명 자베도스 (ZAVEDOS™)로 투여될 수 있다. 미톡산트론은, 예를 들면 시판되는 형태 (예를 들면, 상표명 노반트론 (NOVANTRON™))로 투여될 수 있다.

[0326] 용어 "미세소관 활성제"는 미세소관 안정화제 및 미세소관 불안정화제에 관한 것이며, 탁산류인 파클리탁셀 및 도세탁셀, 빈카 (vinca) 알칼로이드 (예를 들면, 빈블라스틴, 구체적으로는 빈블라스틴 술페이트; 빈크리스틴, 구체적으로는 빈크리스틴 술페이트; 및 비노렐빈), 디스코데르몰리드 및 에포틸론 (예를 들면, 에포틸론 B 및 D)를 포함하나, 이들로 한정되지는 않는다. 도세탁셀은, 예를 들면 시판되는 형태 (예를 들면, 상표명 탁소테르 (TAXOTERE™))로 투여될 수 있다. 빈블라스틴 술페이트는, 예를 들면 시판되는 형태 (예를 들면, 상표명 빈블라스틴 (VINBLASTIN) R.P.™)로 투여될 수 있다. 빈크리스틴 술페이트는, 예를 들면 시판되는 형태 (예를 들면, 상표명 파르미스틴 (FARMISTIN™))로 투여될 수 있다. 디스코데르몰리드는, 예를 들면 US 5,010,099에 개시된 바와 같이 수득할 수 있다.

[0327] 본원에 사용된 용어 "알킬화제"는 시클로포스파미드, 이포스파미드 및 멜팔란을 포함하나, 이들로 한정되지는 않는다. 시클로포스파미드는, 예를 들면 시판되는 형태 (예를 들면, 상표명 시클로스틴 (CYCLOSTIN™))로 투여될 수 있다. 이포스파미드는, 예를 들면 시판되는 형태 (예를 들면, 상표명 홀록산 (HOLOXAN™))로 투여될 수 있다.

[0328] 용어 "히스톤 데아세틸라제 억제제"는 히스톤 데아세틸라제를 억제하며 항증식성 활성을 갖는 화합물에 관한 것이다.

[0329] 용어 "파르네실 트랜스퍼라제 억제제"는 파르네실 트랜스퍼라제를 억제하며 항증식성 활성을 갖는 화합물에 관한 것이다.

[0330] 용어 "COX-2 억제제"는 시클로옥시게나제 타입 2 효소 (COX-2)를 억제하며 항증식성 활성을 갖는 화합물 (예를 들면, 셀레콕시브 (셀레브렉스 (Celebrex; 등록상표)), 로페콕시브 (비옥스 (Vioxx; 등록상표)) 및 루미라콕시브 (COX189))에 관한 것이다.

[0331] 용어 "MMP 억제제"는 매트릭스 메탈로프로테나제 (MMP)를 억제하며 항증식성 활성을 갖는 화합물에 관한 것이다.

[0332] 용어 "mTOR 억제제"는 라파마이신의 포유동물 표적 (mTOR)을 억제하며 항증식성 활성을 갖는 화합물 (예를 들면, 시롤리무스 (라파뮨 (Rapamune; 등록상표)), 에베롤리무스 (상표명 세르티칸 (Certican™)), CCI-779 및 ABT578)에 관한 것이다.

[0333] 용어 "항종양신생 항대사물질"로는 5-플루오로우라실, 테가푸르, 카페시타빈, 클라드리빈, 시타라빈, 플루다라빈 포스페이트, 플루오로우리딘, 겜시타빈, 6-머캡토푸린, 히드록시우레아, 메토트렉세이트, 에다트렉세이트 및 상기 화합물의 염, 및 추가로 ZD 1694 (랄티트렉시드 (RALTITREXED™)), LY231514 (알림타 (ALIMTA™)), LY264618 (로모트렉솔 (LOMOTREXOL™)) 및 OGT719를 포함하나, 이들로 한정되지는 않는다.

[0334] 본원에 사용된 용어 "플라틴 화합물"은 카르보플라틴, 시스-플라틴 및 옥살리플라틴을 포함하나, 이들로 한정되지는 않는다. 카르보플라틴은, 예를 들면 시판되는 형태 (예를 들면, 상표명 카르보플라트 (CARBOPLAT™))로 투

여될 수 있다. 옥살리플라틴은, 예를 들면 시판되는 형태 (예를 들면, 상표명 엘록사틴 (ELOXATIN™))로 투여될 수 있다.

[0335] 본원에 사용된 "단백질 키나아제 활성을 감소시키는 화합물 및 추가의 항-혈관형성 화합물"은 예를 들면, 혈관 내피 증식 인자 (VEGF), 상피 증식 인자 (EGF), c-Src, 단백질 키나아제 C, 혈소판-유래된 증식 인자 (PDGF), Bcr-Abl, c-Kit, Flt-3, 인슐린-유사 증식 인자 I 수용체 (IGF-IR) 및 시클린-의존성 키나아제 (CDK)의 활성을 감소시키는 화합물, 및 단백질 키나아제 활성을 감소시키는 것과 다른 작용 메카니즘을 갖는 항-혈관형성 화합물을 포함하나, 이들로 한정되지는 않는다. VEGF 활성을 감소시키는 화합물은 구체적으로는 VEGF 수용체, 구체적으로는 VEGF 수용체의 티로신 키나아제 활성을 억제하는 화합물, 및 VEGF에 결합하는 화합물이며, 특히, WO 98/35958 (화학식 I의 화합물이 기재되어 있음), WO 00/09495, WO 00/27820, WO 00/59509, WO 98/11223, WO 00/27819, WO 01/55114, WO 01/58899 및 EP 0 769 947에 일반적으로 및 구체적으로 개시된 화합물, 단백질 및 모노클로날 항체; 문헌 [M. Prewett et al in Cancer Research 59 (1999) 5209-5218], [F. Yuan et al in Proc. Natl. Acad. Sci. USA, vol. 93, pp. 14765-14770, December 1996], [Z. Zhu et al in Cancer Res. 58,1998, 3209-3214] 및 [J. Mordenti et al in Toxicologic Pathology, vol. 27, no. 1, pp 14-21,1999], WO 00/37502 및 WO 94/10202에 기재되어 있는 화합물; 문헌 [M.S. O'Reilly et al, Cell 79,1994, 315-328]에 기재된 안지오스타틴 (상표명; Angiostatin™); 문헌 [M.S. O'Reilly et al, Cell 88, 1997, 277-285]에 기재된 엔도스타틴 (상표명; Endostatin™)이고;

[0336] EGF 활성을 감소시키는 화합물은 구체적으로는 EGF 수용체, 구체적으로는 EGF 수용체의 티로신 키나아제 활성을 억제하는 화합물, 및 EGF에 결합하는 화합물이며, 특히 WO 97/02266 (화학식 IV의 화합물이 기재되어 있음), EP 0 564 409, WO 99/03854, EP 0520722, EP 0 566 226, EP 0 787 722, EP 0 837 063, WO 98/10767, WO 97/30034, WO 97/49688, WO 97/38983, 및 특히 WO 96/33980에 일반적으로 및 구체적으로 개시된 화합물이고;

[0337] c-Src의 활성을 감소시키는 화합물로는 c-Src 단백질 티로신 키나아제 활성을 하기 정의된 바와 같이 억제하는 화합물, 및 WO 97/07131 및 WO 97/08193에 개시된 것과 같은 SH2 상호작용 억제제가 있으나, 이들로 한정되지는 않으며;

[0338] c-Src 단백질 티로신 키나아제 활성을 억제하는 화합물로는 피롤로피리미딘, 구체적으로는 피롤로[2,3-d]피리미딘, 푸린, 피라조피리미딘, 구체적으로는 피라조[3,4-d]피리미딘, 피라조피리미딘, 구체적으로는 피라조[3,4-d]피리미딘, 및 피리도피리미딘, 구체적으로는 피리도[2,3-d]피리미딘의 구조 화합물 군에 속하는 화합물이 있으나, 이들로 한정되지는 않는다. 바람직하게는, 이 용어는 WO 96/10028, WO 97/28161, WO 97/32879 및 WO 97/49706에 개시된 화합물에 관한 것이며; 단백질 키나아제 C 활성을 감소시키는 화합물은 화합물이 단백질 키나아제 C 억제제인, 구체적으로는 EP 0 296 110 (제약 제제는 WO 00/48571에 기재되어 있음)에 개시되어 있는 스타우로스포린 유도체이고; 단백질 키나아제 활성을 감소시키는 보다 특이적인 화합물이며, 본 발명의 화합물과 조합하여 사용될 수 있는 화합물은 이마티닙 (Imatinib) (글리벡 (Gleevec; 등록상표)/글리벡 (Glivec; 등록상표)), PKC412, 이레사 (상표명; Iressa™) (ZD1839), PKI166, PTK787, ZD6474, GW2016, CHIR-200131, CEP-7055/CEP-5214, CP-547632, KRN-633 및 SU5416이고; 단백질 키나아제 활성을 저하시키는 것과는 다른 작용 메카니즘을 갖는 항혈관형성 화합물로는 예를 들면, 탈리도미드 (탈로미드 (THALOMID)), 셀레콕시브 (셀레브렉스 (Celebrex)) 및 ZD6126가 있으나, 이들로 한정되지는 않는다.

[0339] 본원에 사용된 용어 "고나도렐린 효능제"는 아바렐릭스, 고세렐린 및 고세렐렌 아세테이트를 포함하나, 이들로 한정되지는 않는다. 고세렐린은 US 4,100,274에 개시되어 있으며, 이는 예를 들면 시판되는 형태 (예를 들면, 상표명 졸라덱스 (ZOLADEX™))로 투여될 수 있다. 아바렐릭스는, 예를 들면 US 5,843,901에 개시된 바와 같이 제제화될 수 있다.

[0340] 본원에 사용된 용어 "항-안드로겐"은 비칼루타아미드 (상표명 카소덱스 (CASODEX™))를 포함하나, 이들로 한정되지 않으며, 이는 예를 들면 US 4,636,505에 개시된 바와 같이 제제화될 수 있다.

[0341] 용어 "벤가미드"는 항증식성 특성을 갖는 벤가미드 및 그의 유도체에 관한 것이다.

[0342] 본원에 사용된 용어 "비스포스포네이트"는 에트리돈산, 클로드론산, 틸루드론산, 파미드론산, 알렌드론산, 이반드론산, 리세드론산 및 졸레드론산을 포함하나, 이들로 한정되지는 않는다. "에트리돈산"은, 예를 들면 시판되는 형태 (예를 들면, 상표명 디드로넬 (DIDRONEL™))로 투여될 수 있다. "클로드론산"은, 예를 들면 시판되는

형태 (예를 들면, 상표명 보네포스 (BONEFOS™))로 투여될 수 있다. "틸루드론산"은, 예를 들면 시판되는 형태 (예를 들면, 상표명 스켈리드 (SKELID™))로 투여될 수 있다. "팔미드론산"은, 예를 들면 시판되는 형태 (예를 들면, 상표명 아레디아 (AREDIA™))로 투여될 수 있다. "알렌드론산"은, 예를 들면 시판되는 형태 (예를 들면, 상표명 포사막스 (FOSAMAX™))로 투여될 수 있다. "이반드론산"은, 예를 들면 시판되는 형태 (예를 들면, 상표명 본드라나트 (BONDRANAT™))로 투여될 수 있다. "리세드론산"은, 예를 들면 시판되는 형태 (예를 들면, 상표명 악토넬 (ACTONEL™))로 투여될 수 있다. "졸레드론산"은, 예를 들면 시판되는 형태 (예를 들면, 상표명 조메타 (ZOMETA™))로 투여될 수 있다.

[0343] 본원에 사용된 용어 "항증식성 항체"는 트라스투주맵 (헤르셉틴 (상표명; Herceptin™)), 트라스투주맵-DM1, 에를롤티닙 (타르세바 (상표명; Tarceva™)), 베바시주맵 (아바스틴 (상표명; Avastin™)), 리툭시맵 (리툭산 (Rituxan; 등록상표)), PR064553 (항-CD40) 및 2C4 항체를 포함하나, 이들로 한정되지는 않는다.

[0344] 급성 골수 백혈병 (AML)을 치료하기 위해, 화학식 I 또는 I*의 화합물을 표준 백혈병 치료요법, 구체적으로는 AML의 치료에 사용되는 치료요법과 병용할 수 있다. 특히, 화학식 I 또는 I*의 화합물은, 예를 들면 파르네실 트랜스퍼라제 억제제 및(또는) AML의 치료에 유용한 다른 약물, 예를 들면 다우노루비신 (Daunorubicin), 아드리마이신 (Adriamycin), Ara-C, VP-16, 테니포시드 (Teniposide), 미톡산트론 (Mitoxantrone), 이다루비신 (Idarubicin), 카르보플라티늄 (Carboplatinum) 및 PKC412와 함께 투여할 수 있다.

[0345] 코드 번호, 일반명 또는 상표명으로 식별되는 활성 제제의 구조는 표준 개론 "머크 인덱스 (The Merck Index)"의 현행판 또는 데이터베이스, 예를 들면 국제 특허 (Patents International) (예를 들면, IMS 월드 퍼블리케이션 (World Publications))로부터 찾아볼 수 있다.

[0346] 화학식 I 또는 I*의 화합물과 조합하여 사용할 수 있는 상기 언급된 화합물은 상기 언급된 문헌에 기재되어 것과 같이 당업계에 기재된 대로 제조되어 투여될 수 있다.

실 시 예

[0347] 하기 실시예는 본 발명을 설명하기 위해 제공되었으며, 본 발명의 범위를 제한하지 않는다.

[0348] 약어:

[0349] abs. 절대값

[0350] AcOEt 에틸 아세테이트

[0351] AcOH 아세트산

[0352] Anal. 원소 분석 (지정된 원자에 대한 분석, 계산치와 측정치 사이의 차이 ≤0.4 %)

[0353] 염수 (brine) 물 중 NaCl의 포화된 용액

[0354] cat. 촉매

[0355] conc. 농축

[0356] d 일

[0357] decomp. 분해

[0358] DIBAH 디이소부틸-알루미늄-수소화물

[0359] DIEA 디이소프로필-에틸-아민

[0360] DMF 디메틸 포름아미드

[0361] DMPU 1,3-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-2-(1H)피리미디논

[0362] DMEU 1,3-디메틸-2-이미다졸리디논

[0363] DMSO 디메틸술폭시드

[0364] DMSO-d_6 과-중수소화된 디메틸술폭시드

[0365] 에테르 디에틸에테르

[0366] EtOH 에탄올

[0367] equiv. 당량

[0368] Ex. 실시예

[0369] h 시간

[0370] HPLC 고압 액체 크로마토그래피

[0371] L 리터

[0372] Me 메틸

[0373] min 분

[0374] m.p. 융점

[0375] MPLC 중간 압력 액체 크로마토그래피 (콤비 플래쉬 (Combi Flash) 시스템)

[0376] NEt_3 트리에틸아민

[0377] NMM N-메틸모르폴린

[0378] NMR 핵 자기 공명

[0379] R_f 전개율 (박층 크로마토그래피)

[0380] rt 실온

[0381] TBS tert-부틸-디메틸실릴

[0382] TBTU O-(벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트

[0383] THF 테트라히드로푸란 (Na/벤조페논으로부터 증류시킴)

[0384] TFA 트리플루오로아세트산

[0385] TLC 박층 크로마토그래피

[0386] TPTU O-(2-옥소-1(2H)-피리딜)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트

[0387] t_R 보유 시간 (HPLC)

[0388] 트리포스젠 (triphosgene) 비스(트리클로로메틸)카르보네이트

[0389] Tween 80 폴리옥시에틸렌(20)소르비탄 모노올레에이트 (유니케마 (Uniquema)의 상표명 ICI)

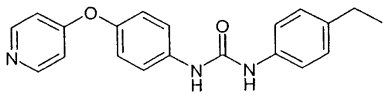
[0390] HPLC 조건:

[0391] 시스템 1: HPLC는, 뉴클레오실 (등록상표, Nucleosil) 100-3 C18 HD 125×4.0 mm 컬럼 (1 ml/분; 선형 구배 20 내지 100% CH_3CN (0.1% TFA) 및 H_2O (0.1% TFA) (7 분))을 사용하여 아길렌트 (Agilent) HP 1100 상에서 수행한다.

[0392] 시스템 2: 선형 구배 2 내지 100% CH_3CN (0.1% TFA) 및 H_2O (0.1% TFA) (10 분) + 100% CH_3CN (0.1% TFA) (2 분); 215 nm에서 검출, 25 또는 30 ℃에서 0.7 ml/분의 유속. 컬럼: 뉴클레오실 120-3 C18 (125×3.0 mm).

[0393] 시스템 3: 선형 구배 20 내지 100% CH_3CN (0.1% TFA) 및 H_2O (0.1% TFA) (13 분) + 100% CH_3CN (0.1% TFA) (5 분); 215 nm에서 검출, 25 또는 30 ℃에서 1 ml/분의 유속. 컬럼: 뉴클레오실 120-3 C18 (125×3.0 mm).

[0394] 실시예 1: N-(4-피리딘-4-일-옥시-페닐)-N'-(4-에틸-페닐)-우레아

[0395] 

[0396] CH_2Cl_2 (66 ml) 중 피리딘 (3.46 ml, 43 mmol), 4-에틸 아닐린 (0.69 ml, 5.37 mmol) 및 포스젠 (11.1 ml, 톨루엔 중 20%: 21.5 mmol)의 용액을 0 ℃에서 밤새 교반하였다. 감압하에 농축시킨 후에, 반응 혼합물을 THF (26 ml)에 용해시키고, 여과하고, THF (3.3 ml) 중 4-(피리딘-4-일-옥시)-페닐아민 (단계 1.1; 0.5 g, 2.69 mmol) 및 피리딘 (0.43 ml, 0.43 mmol)의 용액에 첨가하고, 실온에서 24 시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 실리카 겔 (30 g) 상에서 여과하고, AcOEt (100 ml)에 용해시키고, H_2O (20 ml), $NaHCO_3$ (5%, 20 ml) 및 염수 (20 ml, 2×)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압하에 농축하고, 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔, 2×18 cm; AcOEt/헥산 = 2:1→4:1)하여 무색 고체로서의 실시예 1의 화합물을 수득하였다.

[0397] M+H = 334, ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8.70 (s, 1H, NH), 8.60 (s, 1H, NH), 8.44 (d, Hz, 6.5 Hz, 2H, 피리디닐), 7.54 (d, 9.5 Hz, 2H, 4-에틸-*페닐*), 7.37 (d, 9.5 Hz, 2H, 옥소-*페닐*-아민), 7.11 (d/d, 9.5 Hz, 4H, 옥소*페닐*-아민 4-에틸-*페닐*), 6.89 (d, 6.5 Hz, 2H, 피리디닐), 2.55 (qu, 7.5 Hz, 2H, CH_2), 1.16 (t, 7.5 hz, 3H, CH_3); R_f (AcOEt/ 헥산 = 2:1): 0.16; m.p. = 166.5-168 °C.

[0398] 출발 물질을 하기와 같이 제조하였다:

[0399] 단계 1.1: (4-(피리딘-4-일-옥시)-페닐-아민)

[0400] DMPU (208 ml) 및 DMF (52 ml) 중 4-아미노페놀 (15 g, 0.135 mol), 4-클로로피리딘 히드로클로라이드 (22.5 g, 0.148 mol) 및 KOtBu (45.8 g, 0.404 mol)의 용액을 100 ℃에서 24 시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시키고, H_2O (0.6 L)에 붓고, AcOEt (150 ml, 6×)로 추출하였다. 합한 유기 상을 H_2O (100 ml, 2×), 염수 (100 ml, 2×)로 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 감압하에 농축하고, 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔, 4.5×25 cm; AcOEt/헥산 = 1:9→3:7)하여 무색 고체로서의 단계 1.1의 표제 화합물을 수득하였다.

[0401] M+H = 187.2; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8.37 (d, 6.5 Hz, 2H, 피리디닐), 6.79 (d, 9.5 Hz, 2H, 페닐), 6.78 (d, 9.5 Hz, 2H, 피리디닐) 5.12 (s, 2H, NH_2); R_f (AcOEt/CH_2Cl_2 = 3:7): 0.23; m.p. = 165.8-166.6 °C.

[0402] 실시예 2 내지 5의 화합물을, 각각 상응하는 아릴 이소시아네이트 및 4-(피리딘-4-일-옥시)-페닐아민, 메틸-[4-(피리딘-4-일-옥시)-페닐]아민, 4-(피리딘-4-일메틸)-페닐아민 또는 메틸-[4-(피리딘-4-일메틸)-페닐]아민의 우레아 형성 반응을 통해, 실시예 1 화합물의 제조법과 유사하게 합성하였다. 구조 및 분석 데이터를 하기에 나타내었다 (표 1).

[0403] 출발 물질: 실시예 5 내지 8의 화합물 합성에 사용되는 메틸-[4-(피리딘-4-일-옥시)-페닐]아민을 단계 1.1 화합물의 제조 방법에 따라 제조하였다. 플래쉬 크로마토그래피한 후에, 생성물을 쿠겔로흐 (Kugelrohr) 증류 (110 ℃, 0.3 mbar)에 의해 추가로 정제하고, AcOEt/헥산으로부터 결정화시켰다.

[0404] M+H = 201.1; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8.37 (d, 6.5 Hz, 2H, 피리디닐), 6.78 (d, 9.5 Hz, 2H, 피리디닐), 6.56 (d, 9.5 Hz, 2H, 페닐), 5.71 (s/넓은 피크, 1H, NH), 2.65 (d, 2.5 Hz, 3H, CH_3-N); R_f (아세톤/CH_2Cl_2 = 3:7): 0.23.

[0405] 표 1. 실시예 2 내지 15 화합물의 구조 및 분석 데이터

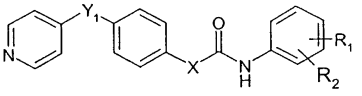
[0406] 

표 1-1

Ex.	Y_1	X	R_1, R_2	분석 데이터
2	O	NH	3-CF_3, -	M-H = 372.1; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 9.07 (s, 1H, NH), 8.95 (s, 1H, NH), 8.44 (d, Hz, 6.5 Hz, 2H, 피리디닐), 8.02 (s, 1H, 3-CF_3- *페닐*), 7.58 (d, 9.5 Hz, 2H, 옥소 - *페닐* -아민), 7.5 (d, 8Hz, 1H, 3-CF_3- *페닐*), 7.53 (t, 8.0 Hz, 1H, 3-CF_3- *페닐*), 7.30 (d, 8.0 Hz, 1H, 3-CF_3- *페닐*), 7.14 (d, 9.5 Hz, 2H, 옥소 - *페닐* -아민), 6.89 (d, 6.5 Hz, 2H, 피리디닐); R_f (AcOEt/ 헥산 = 2:1): 0.12; m.p. = 147-149 °C.
3	O	NH	4-n-프로필, -	M+H = 348.3; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8.73 (s, 1H, NH), 8.56 (s, 1H, NH), 8.42 (d, Hz, 6.5 Hz, 2H, 피리디닐), 7.55 (d, 9.5 Hz, 2H, 4-프로필- *페닐*), 7.37 (d, 9.5 Hz, 2H, 옥소 - *페닐* -아민), 7.09 (d/d, 9.5 Hz, 4H, 옥소 - *페닐* -아민 / 4-프로필-

[0407]

표 1-2

				페닐), 6.84 (d, 6.5 Hz, 2H, 피리디닐), 2.47 (t, 7.5 Hz, 2H, CH_2), 1.56 (sext, 7.5 Hz, 2H, CH_2, 0.88 (t, 7.5 hz, 3H, CH_3); R_f (AcOEt/ 헥산 = 2:1): 0.18; m.p. = 173-174.5 °C.
4	O	NH	4- 메틸 , -	M+H = 320.1; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8.73 (s, 1H, NH), 8.54 (s, 1H, NH), 8.40 (d, Hz, 6.5 Hz, 2H, 피리디닐), 7.54 (d, 9.5 Hz, 2H, 4- 메틸 - 페닐), 7.32 (d, 9.5 Hz, 2H, 옥소 - 페닐 -아민), 7.09 (d/d, 9.5 Hz, 4H, 옥소 - 페닐 -아민 / 4- 메틸 - 페닐), 6.85 (d, 6.5 Hz, 2H, 피리디닐), 2.49 (s, 3H, CH_3); R_f (AcOEt/ 헥산 = 2:1): 0.15; m.p. = 190.5-192 °C.
5	O	NMe	4- 에틸, -	M+H = 348.1; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8.49 (d, Hz, 6.5 Hz, 2H, 피리디닐), 8.10 (s, 1H, NH), 7.39 (d, 9.5 Hz, 2H, 4- 에틸- 페닐), 7.22 (d, 9.5 Hz, 2H, 옥소 - 페닐 -아민), 7.07 (d, 9.5 Hz, 4H, 옥소 - 페닐 -아민), 7.07 (d, 9.5 Hz, 2H, 4-에틸- 페닐), 7.00 (d, 6.5 Hz, 2H, 피리디닐), 3.26 (s, 3H, CH_3-N), 2.49 (qu, 7.5 Hz, 3H, CH_2), 1.11 (t, 7.5 Hz, 3H, CH_3); R_f (AcOEt/ 헥산 = 2:1): 0.10; 오일.
6	O	NMe	3-CF_3, -	M+H = 388.2; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8.53 (s, 1H, NH), 8.48 (d, Hz, 6.5 Hz, 2H, 피리디닐), 7.83 (s, 1H, 3-CF_3-페닐), 7.74 (d/넓은 피크 , 8.0 Hz, 1H, -CF_3- 페닐), 7.44 (t, 8.0 Hz, 1H, 3-CF_3- 페닐), 7.41 (d, 9.5 Hz, 2H, 옥소 - 페닐 -아민), 7.28 (d/ 넓은 피크, 8.0 Hz, 1H, -CF_3-페닐), 7.19 (d, 9.5 Hz, 2H, 옥소 - 페닐 -아민), 6.97 (d, 6.5 Hz, 2H, 피리디닐); R_f (AcOEt/ 헥산 = 2:1): 0.26; m.p. = 126-128.5 °C.
7	O	NMe	4-n- 프로필, -	M+H = 362.1; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8.46 (d, Hz, 6.5 Hz, 2H, 피리디닐), 8.09 (s, 1H, NH), 7.41 (d, 9.5 Hz, 2H, 4- 프로필 - 페닐), 7.35 (d, 9.5 Hz, 2H, 옥소 - 페닐 -아민), 7.19 (d, 9.5 Hz, 4H, 옥소 - 페닐 -아민), 7.02 (d, 9.5 Hz, 2H, 4- 프로필 -

[0408]

표 1-3

				페닐), 6.97 (d, 6.5 Hz, 2H, 피리디닐), 3.13 (s, 3H, CH_3-N), 2.49 (t, 7.5 Hz, 3H, CH_2), 1.53 (sext, 7.5 Hz, 2H, CH_2), 0.84 (t, 7.5 Hz, 3H, CH_3); R_f (AcOEt/헥산 = 2:1): 0.38; 오일.
8	O	NMe	4-메틸, -	M+H = 334.2; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8.48 (d, Hz, 6.5 Hz, 2H, 피리디닐), 8.07 (s, 1H, NH), 7.41 (d, 9.5 Hz, 2H, 4-메틸-*페닐*), 7.31 (d, 9.5 Hz, 2H, 옥소-*페닐*-아민), 7.19 (d, 9.5 Hz, 4H, 옥소-*페닐*-아민), 7.03 (d, 9.5 Hz, 2H, 4-메틸-*페닐*), 6.98 (d, 6.5 Hz, 2H, 피리디닐), 3.24 (s, 3H, CH_3-N), 2.20 (s, 3H, CH_3); R_f (AcOEt/헥산 = 2:1): 0.17; 오일.
9	O	NH	3-CF_3, 4-Br	M+H = 452.1/454.1; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 9.18 (s, 1H, NH),8.96 (s, 1H, NH), 8.42 (d, Hz, 6.5 Hz, 2H, 피리디닐), 8.11 (s, 1H, Br/CF_3-*페닐*), 7.75 (d, 8.0 Hz, 1H, Br/CF_3-*페닐*), 7.56 (d, 8.0 Hz, 1H, Br/CF_3-*페닐*), 7.54 (d, 9.5 Hz, 2H, 옥소-*페닐*-아민), 7.11 (d, 9.5 Hz, 2H, 옥소-*페닐*-아민), 6.84 (d, 6.5 Hz, 2H, 피리디닐); R_f (아세토니트릴/CH_2Cl_2 = 1:3): 0.22; m.p. = 180-183 °C.
10	O	NH	3-CF_3, 4-O-CH_2-CF_3	M+H = 472.1; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8.89 (s, 1H, NH), 8.85 (s, 1H, NH), 8.42 (d, Hz, 6.5 Hz, 2H, 피리디닐), 7.88 (d, 3.0 Hz, 1H, O-CH_2-CF_3/CF_3-*페닐*), 7.75 (dd, 8.0 Hz, 3.0 Hz, 1H, O-CH_2-CF_3/CF_3-*페닐*), 7.54 (d, 9.5 Hz, 2H, 옥소-*페닐*-아민), 7.31 (d, 8.0 Hz, 1H, O-CH_2-CF_3/CF_3-*페닐*), 7.08 (d, 9.5 Hz, 2H, 옥소-*페닐*-아민), 6.89 (d, 6.5 Hz, 2H, 피리디닐), 4.90 (qu, 7.5 Hz, 2H, CH_2); R_f (MeOH/CH_2Cl_2 = 5:95): 0.15; m.p. = 188.5-190.5 °C.
11	O	NH	5-CF_3, 3-OMe	M+H = 404.1; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 9.07 (s, 1H, NH), 8.87 (s, 1H, NH), 8.40 (d, Hz, 6.5 Hz, 2H, 피리디닐), 7.55 (d, 9.5 Hz, 2H, 옥소-*페닐*-아민), 7.48 (s, 1H, CH_3-O-/CF_3-*페닐*), 7.24 (s,

[0409]

표 1-4

				1H, O-CH_3/CF_3-페닐), 7.09 (d, 9.5 Hz, 2H, 옥소-페닐-아민), 6.84 (d, 6.5 Hz, 2H, 피리디닐), 6.80 (s, 1H, CH_3-O-/CF_3-페닐), 3.79 (s, 3H, CH_3-O); R_f (MeOH/CH_2Cl_2 = 1:3): 0.19; m.p. = 162.5-164.5 °C.
12	CH_2	NH	4-n-프로필, -	M+H = 346.3; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8.58 (s, 1H, NH), 8.50 (s, 1H, NH), 8.44 (d, Hz, 6.5 Hz, 2H, 피리디닐), 7.36 (d, 9.5 Hz, 2H, 4-프로필-페닐), 7.33 (d, 9.5 Hz, 2H, 옥소-페닐-아민), 7.22 (d, 6.5 Hz, 2H, 피리디닐), 7.13/7.04 (d/d, 9.5 Hz, 4H, 옥소-페닐-아민 / 4-프로필-페닐), 3.87 (s, 2H, 아릴-CH_2-아릴), 2.48 (t, 7.5 Hz, 2H, CH_2), 1.56 (sext, 7.5 Hz, 2H, CH_2, 0.86 (t, 7.5 hz, 3H, CH_3); R_f (아세톤/CH_2Cl_2 = 1:3): 0.27; m.p. = 164-166 °C.
13	CH_2	NH	4-에틸, -	M+H = 332.1; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8.54 (s, 1H, NH), 8.50 (s, 1H, NH), 8.43 (d, Hz, 6.5 Hz, 2H, 피리디닐), 7.38/7.33 (d/d, 9.5 Hz, 4H, 4-에틸-페닐 , 옥소-페닐-아민), 7.19 (d, 6.5 Hz, 2H, 피리디닐), 7.16/7.09 (d/d, 9.5 Hz, 4H, 옥소-페닐-아민 / 4-에틸-페닐), 3.87 (s, 2H, 아릴-CH_2-아릴), 2.51 (qu, 7.5 Hz, 2H, CH_2), 1.11 (t, 7.5 hz, 3H, CH_3); R_f (AcOEt/ 헥산 = 2.1): 0.25; m.p. = 182.2-183.6 °C.
14	CH_2	NH	4-메틸, -	M+ = 317; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8.54 (s, 1H, NH), 8.50 (s, 1H, NH), 8.42 (d, Hz, 6.5 Hz, 2H, 피리디닐), 7.37/7.31 (d/d, 9.5 Hz, 4H, 4-메틸-페닐 , 프로필-페닐), 7.20 (d, 6.5 Hz, 2H, 피리디닐), 7.14/7.06 (d/d, 9.5 Hz, 4H, 옥소-페닐-아민/ 4-메틸-페닐), 3.87 (s, 2H, 아릴-CH_2-아릴), 2.20 (s, 3H, CH_3); R_f (AcOEt/ 헥산 = 2.1): 0.35; m.p. = 197-198.5 °C.
15	CH_2	NH	3-CF_3, -	M+H = 372.1; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 9.14 (s/넓은 피크, 1H, NH), 8.89 (s/넓은 피크, 1H, NH), 8.44 (d, 6.0 Hz, 2H, 피리디닐), 8.00 (s, 1H, p.페닐 -CF_3),

[0410]

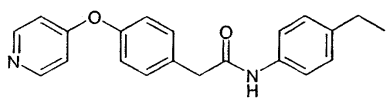
표 1-5

				7.55 (d, 7.5 Hz, 1H, 페닐-CF_3), 7.49 (t, 7.5 Hz, 1H, 페닐-CF_3), 7.40 (d, 8.0 Hz, 2H, 페닐-NH), 7.30 (d, 7.5 Hz, 4H, 페닐-CF_3), 7.23 (d, 6.0 Hz, 2H, 피리디닐), 7.18 (d, 8.0 Hz, 2H, 페닐-NH), 3.90 (s, 2H, 아릴-CH_2-아릴); R_f (AcOEt/ 헥산 = 2:1): 0.23; m.p. = 127-129 °C.

[0411]

[0412] 실시예 16: N-(4-피리딘-4-일-옥시-페닐)아세틸-(4-에틸-페닐)-아미드

[0413]



[0414] 4-클로로피리딘과 N-(4-에틸-페닐)-2-(4-히드록시-페닐)-아세트아미드 (단계 16.1)의 아릴 에테르 형성 반응을 단계 1.1의 합성 방법에 따라 수행하였다.

[0415] M+H = 333.1; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 10.10 (s, 1H, NH), 8.42 (d, Hz, 6.5 Hz, 2H, 피리디닐), 7.48/7.41 (d/d, 9.5 Hz, 4H, 페닐), 6.81 (d, 6.5 Hz, 2H, 피리디닐), 7.10 (d/d, 9.5 Hz, 4H, 페닐), 3.62 (s, 2H, 아릴-CH_2-아릴), 2.52 (qu, 7.5 Hz, 2H, CH_2), 1.12 (t, 7.5 Hz, 3H, CH_3); R_f (AcOEt/ 헥산 = 2:1): 0.35; 오일.

[0416] 출발 물질을 하기와 같이 제조하였다:

[0417] 단계 16.1: N-(4-에틸-페닐)-2-(4-히드록시-페닐)-아세트아미드

[0418] 4-히드록시페닐 아세트산 (1.55 g, 10.2 mmol), 4-에틸-페닐아민 (1.28 ml, 10.3 mmol), TBTU (4.82 g, 15 mmol) 및 NMM (8.79 ml, 80 mmol)을 DMF (30 ml) 중에서 5 시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 AcOEt (0.2 L)에 용해시키고, H_2O (40 ml, 2×) 및 염수 (40 ml, 2×)로 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 감압하에 농축하고, 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔, 3.5×25 cm, AcOEt/헥산 = 1:2→2:3)하여 무색 고체로서의 단계 16.1의 표제 화합물을 수득하였다 (1.68 g, 6.59 mmol; 66%).

[0419] M+H = 256.1; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 10.0/9.24 (s/s, 1H, NH/OH), 7.46 (d, 8.5 Hz, 2H, 페닐), 7.09 (d, 8.5 Hz, 4H, 페닐), 6.66 (d, 8.5 Hz, 2H, 페닐), 3.47 (s, 2H, 아릴-CH_2), 2.53 (qu, 7.5 Hz, 2H, CH_2), 1.13 (t, 7.5 Hz, 3H, CH_3); R_f (AcOEt/ 헥산 = 1:1): 0.66; m.p. =146-148 °C.

[0420] 실시예 17 및 18의 화합물을 실시예 16 화합물의 제조법과 유사하게 합성하였다 (데이터를 표 2에 나열하였다).

[0421] 표 2. 실시예 17 및 18 화합물의 구조 및 분석 데이터

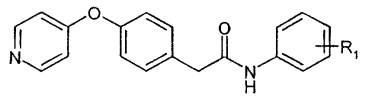
[0422] 

표 2

Ex.	R_1	분석 데이터
17	4-메틸	M+H = 319.1; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 10.10 (s, 1H, NH), 8.44 (d, Hz, 6.5 Hz, 2H, 피리디닐), 7.48 (d, 9.5 Hz, 2H, 페닐-NH), 7.40 (d, 9.5 Hz, 2H, 페닐 -O), 7.13 (d, 9.5 Hz, 2H, 페닐-NH), 7.11 (d, 9.5 Hz, 2H, 페닐-O), 6.91 (d, 6.5 Hz, 2H, 피리디닐), 3.65 (s, 2H, 아릴-CH_2-아릴), 2.24 (s, 3H, CH_3); R_f (AcOEt/ 헥산 = 2:1): 0.12; m.p. = 157.5-158 °C.
18	4-n-프로필	M+H = 347.3; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 10.12 (s, 1H, NH), 8.44 (d, Hz, 6.5 Hz, 2H, 피리디닐), 7.50 (d, 9.5 Hz, 2H, 페닐), 7.46 (d, 9.5 Hz, 2H, 페닐), 7.18 (d, 9.5 Hz, 2H, 페닐), 7.13 (d, 9.5 Hz, 2H, 페닐), 6.91 (d, 6.5 Hz, 2H, 피리디닐), 3.68 (s, 2H, 아릴-CH_2-아릴), 2.49 (t, 7.5 Hz, 2H, CH_2), 1.57 (sext, 7.5 Hz, 2H, CH_2), 0.87 (t, 7.5 Hz, 3H, CH_3); R_f (AcOEt/ 헥산 = 1:3): 0.25; 오일.

[0423]

[0424] 단계 17.1 및 18.1의 출발 물질 화합물의 분석 데이터를 표 3에 나타내었다.

[0425] 출발 물질:

[0426] 표 3. 단계 17.1 및 18.1 화합물의 구조 및 분석 데이터

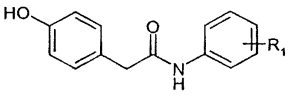
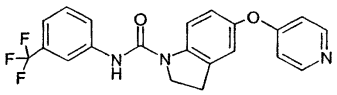
[0427] 

표 3

단계	R_1	분석 데이터
17.1	4-메틸	M+H = 241; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 9.99/9.21 (s/s, 2H, NH/OH), 7.46 (d, 9.5 Hz, 2H, 페닐), 7.10 (d, 9.5 Hz, 2H, 페닐), 7.08 (d, 9.5 Hz, 2H, 페닐), 6.68 (d, 9.5 Hz, 2H, 페닐), 3.48 (s, 2H, 아릴-*CH*$_2$-아릴), 3.40 (s, 3H, CH_3); R_f (AcOEt/ 헥산 = 1:2): 0.24.
18.1	4-프로필	M-H = 268.2; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 9.99/9.22 (s/s, 2H, NH/OH), 7.46 (d, 9.5 Hz, 2H, 페닐), 7.10 (d, 9.5 Hz, 2H, 페닐), 7.08 (d, 9.5 Hz, 2H, 페닐), 6.68 (d, 9.5 Hz, 2H, 페닐), 3.46 (s, 2H, 아릴-*CH*$_2$-아릴), 2.47 (t, 7.5 Hz, 2H, CH_2), 1.53 (sext, 7.5 Hz, 2H, CH_2), 0.83 (t, 7.5 Hz, 3H, CH_3); R_f (AcOEt/ 헥산 = 1:1): 0.57.

[0428]

[0429] 실시예 19: 5-(4-피리딜옥시)-N-(3-트리플루오로메틸-페닐)아미노-카르보닐-2,3-디히드로인돌

[0430] 

[0431] 3-(트리플루오로메틸)-페닐 이소시아네이트 (0.348 ml, 2.45 mmol)의 용액을 교반한 후에, THF (4 ml) 중 5-(피리딘-4-일-옥시)-2,3-디히드로인돌 (단계 19.1; 0.13 g, 0.613 mmol), 피리딘 (0.104 ml, 1.29 mmol)을 실온에서 4 일 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축하고, 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔, 2.5×18 cm, 아세톤/CH_2Cl_2 = 1:3)하여 베이지색 고체로서의 실시예 19의 화합물을 수득하였다.

[0432] M+H = 400.1; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8.87 (s, 1H, NH), 8.41 (d, Hz, 6.5 Hz, 2H, 피리디닐), 8.02 (s, 1H, 3-CF_3-*페닐*), 7.93 (d, 9.5 Hz, H, 인돌린), 7.86 (d, 8.0 Hz, H, -CF_3-*페닐*), 7.53 (t, 8.0 Hz, 1H, 3-CF_3-*페닐*), 7.36 (d, 8.0 Hz, H, CF_3-*페닐*), 7.07 (d, 3.5 Hz, 1H, 인돌린), 6.94 (dd, 9.5 Hz, 3.5 Hz, 1H, 인돌린), 6.84 (d, 6.5 Hz, 2H, 피리디닐, 4.19 (t, 8.0 Hz, 2H, CH_2), 3.19 (t, 8.0 Hz, 2H, CH_2); R_f (아세톤 /H_2Cl_2 = 1:3): 0.22; m.p. = 171-172.5 °C.

[0433] 출발 물질을 하기와 같이 제조하였다:

[0434] 단계 19.1: 5-(피리딘-4-일-옥시)-2,3-디히드로인돌

[0435] $NaBH_3CN$ (315 mg, 4.76 mmol)을 0 ℃에서 5분 동안 AcOH (4.75 ml) 중 5-피리딘-4-일-옥시-인돌린 (단계 19.2; 0.2 g, 0.95 mmol)의 용액에 첨가하였다. 실온에서 4 시간 동안 교반한 후에, 얼음 (10 g)을 첨가하고, AcOH를 감압하에 증발시켰다. 생성된 오일의 pH를 1 N NaOH를 첨가하여 11로 조정하고, 에테르 (20 ml, 3×)로 추출하였다. 합한 에테르 상을 1 N NaOH (10 ml), H_2O (10 ml, 2×) 및 염수 (10 ml, 2×)로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 감압하에 농축하고, 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔, 2.5×18 cm; 아세톤/CH_2Cl_2 = 1:3)하여 옅은색 고체로서의 단계 19.1의 표제 화합물을 수득하였다.

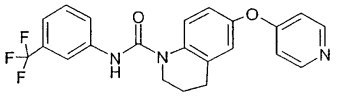
[0436] M+H = 213.1; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8.37 (d, Hz, 6.5 Hz, 2H, 피리디닐), 6.82 (d, 3.5 Hz, 1H, 인돌린), 6.80 (d, 6.5 Hz, 2H, 피리디닐), 6.67 (dd, 9.5 Hz, 3.5 Hz, 1H, 인돌린), 6.50 (d, 9.5 Hz, H, 인돌린), 5.54 (s/넓은 피크, 1H, NH), 3.44 (t, 8.0 Hz, 2H, CH_2), 2,92 (t, 8.0 Hz, 2H, CH_2); R_f (아세톤 /H_2Cl_2 = 1:3): 0.22; m.p. = 115.5-117.5 °C.

[0437] 단계 19.2: 5-피리딘-4-일-옥시인돌린

[0438] 단계 19.2의 표제 화합물을 단계 1.1 화합물의 제조 방법에 따라 합성하였다.

[0439] M+H = 211.0; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8.37 (d, Hz, 6.5 Hz, 2H, 피리디닐), 7.47 (d, 9.5 Hz, 1H, 인돌 -H7), 7.44 (d, 2.0 Hz, 1H, 인돌 -H2), 7.34 (d, 2.0 Hz, 1H, 인돌 -H5), 6.84 (d, 9.5 Hz, H, 인돌 -H8), 6.83 (d, Hz, 6.5 Hz, 2H, 피리디닐), 6.42 (d, 2.0 Hz, 1H, 인돌 -H3); R_f (아세톤 /H_2Cl_2 = 1:3): 0.38; m.p. = 176-177.5 °C.

[0440] 실시예 20: 5-(4-피리딜-옥시)-N-(3-트리플루오로메틸-페닐)아미노-카르보닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린

[0441] 

[0442] 실시예 20의 표제 화합물을, 6-(피리딘-4-일-옥시)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린과의 우레아 형성 반응 (단계 20.1)을 통해, 실시예 19 화합물의 합성 방법과 유사하게 제조하였다.

[0443] M+H = 414.0; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 9.19 (s, 1H, NH), 8.42 (d, Hz, 6.5 Hz, 2H, 피리디닐), 7.94 (s, 1H, 3-CF_3-*페닐*), 7.73 (d, 9.5 Hz, H, 인돌린), 7.45 (t, 8.0 Hz, 1H, 3-CF_3-*페닐*), 7.43 (s, 1H, 1H, 디히드로퀴놀 -H8), 7.29 (d, 8.0 Hz, H, CF_3- *페닐*), 6.98 (d, 3.5 Hz, 1H, 디히드로퀴놀 -H5), 6.93 (dd, 9.5 Hz, 3.5 Hz, 1H, 디히드로퀴놀-H7), 6.89 (d, 6.5 Hz, 2H, 피리디닐), 3.75 (t, 8.0 Hz, 2H, CH_2), 2.75 (t, 8.0 Hz, 2H, CH_2), 1.90 (sext, 8.0 Hz, 2H, CH_2); R_f (아세톤 /CH_2Cl_2 = 1:3): 0.33; m.p. = 185.5-188 °C.

[0444] 출발 물질을 하기와 같이 제조하였다:

[0445] 단계 20.1: 6-(피리딘-4-일-옥시)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린

[0446] 표제 화합물을 상응하는 퀴놀린 (단계 20.2)의 환원 반응을 통해 실시예 19.1의 화합물의 합성법과 유사하게 제조하였다.

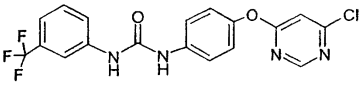
[0447] M+H = 227.1; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8.37 (d, Hz, 6.5 Hz, 2H, 피리디닐), 6.78 (d, 6.5 Hz, 2H, 피리디닐), 6.66 (m, 2H, 테트라히드로퀴놀린), 6.46 (d, 9.5 Hz, 3.5 Hz, 1H, 테트라히드로퀴놀린),5.74(s/넓은 피크,1H, NH), 3.17 (t, 8.0 Hz, 2H, CH_2), 2,65 (t, 8.0 Hz, 2H, CH_2) 1.74 (sext, 8.0 Hz, 2H, CH_2); R_f (아세톤 /H_2Cl_2 = 1:3): 0.26; m.p. = 117-121.5 °C.

[0448] 단계 20.2: 6-(피리딘-4-일-옥시)-퀴놀린

[0449] 단계 20.2의 화합물을 단계 19.2 화합물의 제조 방법에 따라 합성하였다.

[0450] M+H = 211.0; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8.87 (dd, 3.5 Hz, 2.0 Hz, 1H, 퀴놀린 -H1), 8.48 (d, 6.5 Hz, 2H, 피리디닐), 8.35 (dd, 7.7 Hz, 2.0 Hz, 1H, 퀴놀린 -H3), 8.11 (d, 9.0 Hz, 1H, 퀴놀린 -H8), 7.75 (d, 3.0 Hz, 1H, 퀴놀린 -H5), 7.59 (dd, 9.0 Hz, 3.0 Hz, H, 퀴놀린 -H7), 7.54 (dd, 7.7 Hz, 3.5 Hz, 1H, 퀴놀린 -H2), 7.03 (d, Hz, 6.5 Hz, 2H, 피리디닐); R_f (아세톤 /H_2Cl_2 = 1:3): 0.26.

[0451] 실시예 21: N-(4-(6-클로로피리미딘-4-일)-옥시페닐)-N'-(3-트리플루오로메틸페닐)-우레아

[0452] 

[0453] THF (3 ml)에 용해시킨 3-트리플루오로메틸-페닐 이소시아네이트 (412 mg, 2.2 mmol), 4-(6-클로로-피리미딘-4-일-옥시)-아닐린 (단계 21.1; 0.25 g, 1.1 mmol) 및 피리딘 (0.18 ml)을 밤새 교반한 후에, 반응 용액을 감압하에 농축하고, 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔, 2.5×17 cm; 아세톤/CH_2Cl_2 = 5:95→1:9)하여 무색 고체로서의 실시예 21의 화합물을 수득하였다.

[0454] M+H = 408.9/410.9; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 9.07 (s, 1H, NH), 8.89 (s, 1H, NH), 8.63 (d, 2.0 Hz, 1H, 피리디닐), 8.01 (s, 1H, 3-CF_3-*페닐*), 7.57 (d/넓은 피크, 8.0 Hz, 1H, CF_3-*페닐*), 7.52 (d, 9.5 Hz, 2H, 옥소-*페닐*-아민), 7.50 (m, 1H, 3-CF_3-*페닐*), 7.32 (d, 2.0 Hz, 1H, 피리디닐), 7.29 (d/넓은 피크 , 8.0 Hz, 1H, -CF_3-*페닐*), 7.15 (d, 9.5 Hz, 2H, 옥소-*페닐*-아민), (d, 6.5 Hz, 2H, 피리디닐); R_f (아세톤 /CH_2Cl_2 = 1:9): 0.54; m.p. = 187.4-189.7 °C.

[0455] 출발 물질을 하기와 같이 제조하였다:

[0456] 단계 21.1: 4-(6-클로로-피리미딘-4-일-옥시)-아닐린

[0457] MeOH (250 ml)에 용해시킨 4-클로로-6-(4-니트로-페녹시)-피리미딘 (단계 21.2; 3.6 g, 14.3 mmol)을 라니 (Raney)-Ni (3 g)의 존재하에 40 ℃에서 3일 동안 수소화시켰다. 반응 용액을 여과하고, 감압하에 농축하고, AcOEt/헥산으로부터 결정화하여 단계 21.1의 표제 화합물을 수득하였다.

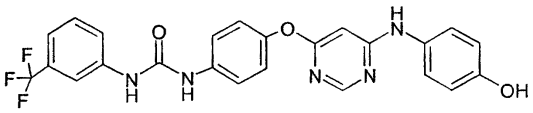
[0458] M+H = 222/224; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8.62 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.83 (d, 9 Hz, 2H, 페닐), 6.56 (d, 9Hz, 2H, 페닐), 5.12 (s, 2H, NH_2); m.p. = 135.5-138.1 °C.

[0459] 단계 21.2: 4-클로로-6-(4-니트로-페녹시)-피리미딘

[0460] H_2O/아세톤 (80 ml; 1:1) 중에 용해시킨 4-니트로페놀 (2.8 g, 20.1 mmol), 2,4-디클로로-피리미딘 (3 g, 20.1 mmol), NaOH (0.8 g, 20.1 mmol)를 60 내지 65 ℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 감압하에 농축하고, 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔, 4.5×22 cm, AcOEt/헥산 = 1:4)하여 무색 고체로서의 단계 21.2의 표제 화합물 수득하였다.

[0461] M+H = 252/254; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8.67 (s, 1H, 피리미디닐), 8.34 (d, 9 Hz, 2H, 페닐), 7.58 (d, 9Hz, 2H, 페닐), 7.53 (s, 1H, 피리미디닐); R_f (AcOEt/ 헥산 = 1:1): 0.16; m.p. = 125.4-126.6 °C.

[0462] 실시예 22: N-(4-(4-(4-히드록시페닐아미노)-피리미딘-6-일)-옥시페닐)-N'-(3-트리플루오로메틸페닐)-우레아

[0463] 

[0464] 1-(4-{6-[4-(tert-부틸-디메틸-실릴로일록시)-페닐아미노]-피리미딘-4-일-옥시}-페닐)-3-(3-트리플루오로메틸-페닐)우레아 (단계 22.1; 0.7 g, 1.17 mmol)를 HF/피리딘 (70%, 1 ml) 및 MeCN/THF (4 ml/2 ml) 중에 0 ℃에서 용해시켰다. 실온에서 3 시간 동안 교반한 후에, 포스페이트 완충액 (pH = 7, 10 ml)을 첨가하여 반응 혼합물을 중화시키고, 생성물을 AcOEt (10 ml, 2×)에 용해시키고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔, 2.5×17 cm, MeOH/CH_2Cl_2 = 1:9)하여 무색 고체로서의 실시예 22의 표제 화합물을 수득하였다.

[0465] M+H = 481.9; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 9.23/9.21 (s/s, 2H, NH, OH), 9.10/8.91 (s/s, 2H, NH-우레아), 8.23 (s, 1H, 피리미디닐), 8.01 (s, 1H, CF3-*페닐*), 7.58 (d, 8.8 Hz, 1H, CF3-*페닐*), 7.51 (m, 3H, *페닐*-우레아/CF3-*페닐*), 7.26 (m, 3H, *페닐*-OH/CF3-*페닐*), 7.10 (d, 8.8 Hz, 2H, *페닐*-우레아), 6.71 (d, 8.8 Hz, 2H, *페닐* -OH), 5.90 (s, 1H, 피리미디닐); R_f ($MeOH/CH_2Cl_2$ = 1 : 9) = 0.29 (실리카 겔); m.p. = 142 °C (분해).

[0466] 출발 물질을 하기와 같이 제조하였다:

[0467] 단계 22.1: 1-(4-{6-[4-(tert-부틸-디메틸-실릴로일록시)-페닐아미노]-피리미딘-4-일-옥시}-페닐)-3-(3-트리플루오로메틸-페닐)우레아

[0468] DMF (6 ml)에 용해시킨 [6-(4-아미노-페녹시)-피리미딘-4-일][4-(tert-부틸-디메틸-실릴옥시)-페닐]-아민 (단계 22.2; 1 g, 2.45 mmol), 3-트리플루오로메틸-페닐-이소시아네이트 (916 mg, 4.9 mmol), NEt_3 (0.682 ml, 4.9 mmol)을 1 시간 동안 교반한 후에, 반응 혼합물을 감압하에 농축하고, 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔, 2.5×19 cm, AcOEt/헥산 = 1:2→2:1)하여 무색 고체로서의 단계 22.1의 표제 화합물을 수득하였다.

[0469] M+H = 595.9; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 9.36/9.07/8.85 (s/s/s, 3H, NH-우레아,NH), 8.24 (s, 1H, 피리미디닐), 8.02 (s, 1H, CF_3-*페닐*), 7.57 (d, 8.8 Hz, 1H, CF_3-*페닐*), 7.50 (m, 3H, *페닐*-우레아/CF3-*페닐*), 7.39 (m, 3H, *페닐* -OTBS/CF_3-*페닐*), 7.10 (d, 8.8 Hz, 2H, *페닐*-우레아), 6.78 (d, 8.8 Hz, 2H, *페닐* -OTBS), 5.92 (s, 1H, 피리미디닐), 0.90 (s, 9H, TBS), 0.18 (s, 6H, TBS).

[0470] 단계 22.2: [6-(4-아미노-페녹시)-피리미딘-4-일][4-(tert-부틸-디메틸-실릴옥시)-페닐]-아민

[0471] [4-(tert-부틸-디메틸-실릴옥시)-페닐]-[6-(4-니트로-페녹시)-피리미딘-4-일]-아민 (단계 22.3; 1.8 g, 4.1 mmol)을 라니-Ni (0.4 g)에 의해 EtOH/THF (35/15 ml) 중에서 3 시간 동안 환원시키고, 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔, 3.0×18 cm, AcOEt/헥산 = 1:1→4:1)에 의해 정제하여 무색 고체로서의 단계 22.2의 화합물을 수득하였다.

[0472] M+H = 409.1; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 9.22 (s, 1H, NH), 8.20 (s, 1H, 피리미디닐), 7.37 (d, 8.8 Hz, 2H, *페닐*-OTBS), 6.77 (d, 8.8 Hz, 2H, *페닐*-NH_2), 6.70 (d, 8.8 Hz, 2H, *페닐*-OTBS), 6.55 (8.8 Hz, 2H, *페닐*-NH_2), 5.79 (s, 1H, 피리미디닐), 5.02 (s, 2H, NH_2), 0.90 (s, 9H, TBS), 0.12 (s, 6H, TBS); R_f (AcOEt/ 헥산 = 2:1): 0.22.

[0473] 단계 22.3: [4-(tert-부틸-디메틸-실릴옥시)-페닐]-[6-(4-니트로-페녹시)-피리미딘-4-일]-아민

[0474] DMF (20 ml)에 용해시킨 [4-[6-(4-니트로-페녹시)-피리미딘-4-일아미노]-페놀 (단계 22.4; 1.5 g, 4.63 mmol), tert-부틸-디메틸실릴 클로라이드 (1.39 g, 9.26 mmol), NEt_3 (1.29 ml, 9.26 mmol)을 3.5 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축하고, 포스페이트 완충액 (50 ml, pH = 7)에 용해시킨 후에, 생성물을 AcOEt (10 ml)로 추출하고, 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔, 3.0×17 cm, AcOEt/헥산 = 1:1→4:1)에 의해 정제하여 무색 고체로서의 단계 22.3의 표제 화합물을 수득하였다.

[0475] M+H = 439.0; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 9.56 (s, 1H, NH), 8.28 (m, 3H, 피리미디닐, *페닐*-NO_2), 7.40 (m, 4H, *페닐*-OTBS, *페닐*-NO_2), 6.81 (d, 8.8 Hz, 2H, *페닐*-OTBS, 6.20 (s, 1H, 피리미디닐), 0.93 (s, 9H, TBS), 0.18 (s, 6H, TBS).

[0476] 단계 22.4: 4-[6-(4-니트로-페녹시)-피리미딘-4-일아미노]-페놀

[0477] 2-프로판올 (50 ml)에 용해시킨 4-클로로-6-(4-니트로-페녹시)-피리미딘 (단계 22.5; 3 g, 11.9 mmol), 4-니트로페놀 (1.95 g, 17.9 mmol) 및 디이소프로필에틸아민 (DIPEA) (3.04 ml, 17.9 mmol)을 85 ℃에서 18 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축한 후에, 생성물을 무색 미세 고체로서 침전시켰다.

[0478] M+H = 245.0; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 9.40/9.25 (s/s, 2H, NH/OH), 8.28 (d, 7.5 Hz, 2H, *페닐*-NO_2), 8.26 (s, 1H, 피리미디닐), 7.40 (d, 7.5 Hz, 2H, *페닐*-NO_2), 7.24 (d, 8.0 Hz, 2H, *페닐*-OH), 6.77 (d, 8.0 Hz, 2H, *페닐*-OH), 6.15 (s, 1H, 피리미디닐); R_f (AcOEt/ 헥산 = 2:1): 0.48.

[0479] 단계 22.5: 4-클로로-6-(4-니트로-페녹시)-피리미딘

[0480] H_2O/아세톤 (25/25 ml)에 용해시킨 4,6-디클로로피리미딘 (3 g, 20 mmol), 4-니트로페놀 (2.8 g, 20 mmol), NaOH (0.8 g, 20 mmol)를 45 ℃에서 22 시간 동안 교반하였다. 침전된 생성물을 여과에 의해 단리하였다.

[0481] M+H = 252.0/254.0; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 9.67 (s, 1H, 피리미디닐), 9.32 (d, 8.2 Hz, 2H, 페닐), 7.58 (s, 1H, 피리미디닐), 7.56 (d, 8.2 Hz, 2H, 페닐); R_f (AcOEt/ 헥산 = 1:1): 0.20.

[0482] 상기 기재된 방법에 따라, 하기 화합물 (표 4에 나타낸 치환기를 가짐)을 제조하였다.

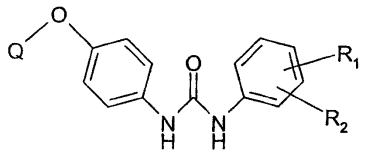
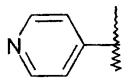
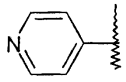
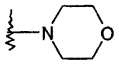
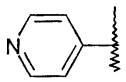
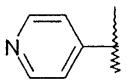
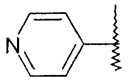
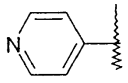
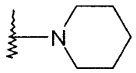
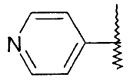
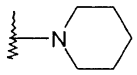
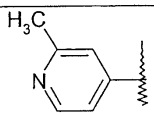
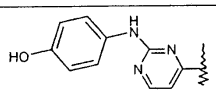
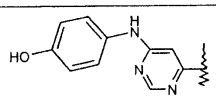
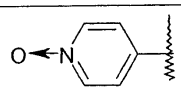
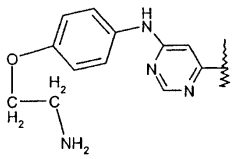
[0483] 

표 4-1

Ex.	Q	R_1	R_2
23		4-페닐	3-트리플루오로메틸
24		4- 	3-트리플루오로메틸
25		3-메톡시	4,5-디메톡시

[0484]

표 4-2

26		3-메톡시	4-페닐
27		3-메톡시	4-O-CH_2-CF_3
28		3-메톡시	4- 
29		H	4- 
30		3-트리플루오로메틸	H
31		3-트리플루오로메틸	H
32		3-트리플루오로메틸	4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)
33		3-트리플루오로메틸	H
34		3-트리플루오로메틸	H

[0485]

[0486] 실시예 23:

M+H = 450.0; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 9.15 (s, 1H, NH), 8.95 (s, 1H, NH), 8.44 (d, 6.5 Hz, 2H, 피리디닐), 8.09 (s, 1H, CF_3/페닐-*페닐*), 7.67 (d, 6.5 Hz, 1H, CF_3/페닐-*페닐*), 7.57 (d, 8.5 Hz, 2H, 옥소-*페닐*-아민), 7.41 (M, 3H, 페닐), 7.31 (t, 7.5 Hz, 2H, 페닐),7.15 (d, 8.5 Hz, 2H, 옥소-*페닐*-아민), 6.90 (m, 4H, 피리디닐/ 피페리디닐-*페닐*), 2.99 (t, 6.5 Hz, 4H, CH_2, 피페리디닐), 1.60 (t/넓은 피크, 4H, CH_2, 피페리디닐), 1.47 (m/넓은 피크, 1H, 피페리디닐); R_f (아세톤/CH_2Cl_2 = 1:3): 0.22; m.p: 120 °C (분해).

[0487]

[0488] 실시예 24:

M+H = 458.9; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8.97 (s, 1H, NH), 8.85 (s, 1H, NH), 8.43 (d, Hz, 6.5 Hz, 2H, 피리디닐), 7.89 (s, 1H, 3-CF_3 -*페닐*), 7.59 (d, 9.5 Hz, 1H, 3-CF_3 -*페닐*), 7.54 (d, 8.0 Hz, 2H, 옥소-*페닐*), 7.49 (t, 8.0 Hz, 1H, 3-CF_3 -*페닐*), 7.11 (d, 8.0 Hz, 2H, 옥소-*페닐*), 6.84 (d, 6.5 Hz, 2H, 피리디닐), 3.68 (s/넓은 피크, 4H, 모르폴리닐), 2.78 (s/넓은 피크, 4H, 모르폴리닐); R_f (MeOH/CH_2Cl_2 = 1:19): 0.11; m.p. > 120 °C (분해).

[0489]

[0490] 실시예 25:

M+H = 396.0; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8.73 (s, 1H, NH), 8.62 (s, 1H, NH), 8.42 (d/넓은 피크, 6.5 Hz, 2H, 피리디닐), 7.56 (d, 9.5 Hz, 2H, 옥소-*페닐*-아민), 7.10 (d, 9.5 Hz, 2H,옥소-*페닐*-아민), 6.84 (d, 6.5 Hz, 2H, 피리디닐), 6.77 (s, 2H, 트리메톡시-*페닐*), 3.73 (s, 6H, CH_3) 3.32 (s, 3H, CH_3); R_f (아세톤 /CH_2Cl_2 = 1:3): 0.26; m.p: 179 °C (분해).

[0491]

[0492] 실시예 26:

[0493] 2-메톡시-비페닐-4-일아민 (단계 26.1)으로부터 출발하여, 실시예 1 화합물의 합성법에 따라 합성하였다.

M+H = 412.0; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8.81/8.79 (s/s, 2H, NH), 8.41 (d, 6.5 Hz, 2H, 피리디닐), 7.56 (d, 9.5 Hz, 2H, 옥소-*페닐*-아민), 7.44 (d, 7.0 Hz, 2H, 페닐), 7.36 (t/s, 7.0 Hz, 3H, 페닐/*페닐* -OMe), 7.24 (t, 7.0 Hz, 1H, 페닐), 7.18 (d, 8.5 Hz, 1H, *페닐*-OMe), 7.09 (d, 9.5 Hz, 2H, 옥소-*페닐*-아민), 7.01 (d, 8.5 Hz, 1H, *페닐*-OMe), 6.84 (d, 6.5 Hz, 2H, 피리디닐), 3.73 (s, 6H, CH_3) 3.73 (s, 3H, CH_3); R_f MeOH/CH_2Cl_2 = 5:95): 0.31.

[0494]

[0495] 단계 26.1:

[0496] THF/EtOH (1:5, 20 ml)에 용해시킨 2-메톡시-4-니트로-비페닐 (단계 26.2) (867 mg, 3.78 mmol)을 Pd/C (100 mg)의 존재하에 실온에서 30 분 동안 수소화시켰다. 촉매를 여과 제거하고, EtOH (5 ml)로 세척한 후에, 반응 용액을 감압하에 증발시켜 무색 오일로서의 단계 26.1의 화합물을 수득하였다.

M+H = 200.0; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 7.37 (d, 7.0 Hz, 2H, 페닐), 7.31 (t, 7.0 Hz, 2H, 페닐), 7.17 (t, 7.0 Hz, 1H, 페닐), 6.83 (d, 8.5 Hz, 1H, *페닐*-OMe), 6.30 (s, 1H, *페닐*-OMe), 5.21 (s, 2H, NH_2), 3.64 (s, 3H OMe); HPLC (시스템 1): 3.92 분.

[0497]

[0498] 단계 26.2:

[0499] Ar 대기하에, DMF (37 ml)에 용해시킨 1-브로모-2-메톡시-4-니트로-벤젠 (1.0 g, 4.3 mmol)에, 페닐-보론산 (578 mg, 4.74 mmol), $(AcO)_2Pd$ (48 mg, 0.215 mmol), 트리-o-톨릴-포스판 (131 mg, 0.431 mmol) 및 K_2CO_3 (1M, 11 ml, 10.77 mmol)을 첨가하였다. 120 ℃에서 1 시간 동안 교반한 후에, 반응 용액을 히플로 (Hyflo) 상에서 여과하고, 감압하에 농축하고, AcOEt와 H_2O (100 ml/100 ml) 사이에 분배하고, AcOEt (50 ml, 2×)로 추출하였다. 합한 유기 상을 H_2O (50 ml)로 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 감압하에 농축하고, 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔, 4.5×22 cm, 헥산/AcOEt = 9:1)하여 무색 오일로서의 단계 26.2의 화합물을 수득하였다.

[0500] M+H = 231.0; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 7.92 (d, 7.0 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.57 (d, 7.0 Hz, 1H), 7.54 (d, 7.0 Hz, 1H), 7.49 (t, 7.0 Hz, 3H), 7.42 (d, 7.0 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H OMe); HPLC (시스템 1): 7.06 분.

[0501] 실시예 27:

[0502] M+H = 434.0; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8.74 (s, 1H, NH), 8.62 (s, 1H, NH), 8.41 (d, Hz, 6.5 Hz, 2H, 피리디닐), 7.52 (d, 8.5 Hz, 2H, 옥소-*페닐*-아미노), 7.29 (s, 1H, MeO-*페닐*), 7.09 (d, 8.0 Hz, 2H, 옥소-*페닐*-아미노), 6.97 (d, 8.5 Hz, 1H, MeO-*페닐*), 6.94 (d, 6.5 Hz, 2H, 피리디닐), 3.77 (s, 3H, MeO); R_f ($MeOH/CH_2Cl_2$ = 5:95): 0.27.

[0503] 실시예 28:

[0504] 3-메톡시-4-피페리딘-1-일-페닐아민 (단계 28.1)으로부터 출발하여, 실시예 1 화합물의 합성법에 따라 합성하였다.

[0505] M+H = 419.1; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8.68/8.51 (s/s, 2H, NH), 8.39 (d, 6.5 Hz, 2H, 피리디닐), 7.52 (d, 9.5 Hz, 2H, 옥소-*페닐*-아민), 7.17 (s, 1H, *페닐*-OMe), 7.09 (d, 9.5 Hz, 2H, 옥소-*페닐*-아민), 6.85 (d, 6.5 Hz, 2H, 피리디닐), 6.83/6.78 (d/d, 8.0 Hz, 4H, *페닐*-OMe), 3.74 (s, 6H, O-CH_3) 2.80/1.60 (m/m, 4H/4H, CH_2-피페리디닐), 1.48 (m, 2H, CH_2-피페리디닐); R_f $MeOH/CH_2Cl_2$ = 1:9): 0.42.

[0506] 단계 28.1:

[0507] EtOH (20 ml)에 용해시킨 1-(2-메톡시-4-니트로-페닐)-피페리딘 (단계 28.2) (3.9 g, 16.5 mmol)을 Pd/C (100 mg)의 존재하에 실온에서 3 시간 동안 수소화시켰다. 촉매를 여과 제거하고, EtOH (5 ml)로 세척한 후에, 반응 용액을 감압하에 증발시켜 무색 오일로서의 단계 28.1의 화합물을 수득하였다.

[0508] M+H = 207.1; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 6.58 (d, 8.0 Hz, 1H, 페닐), 6.19 (s, 1H, 페닐), 6.03 (d, 8.0 Hz, 1H, 페닐), 4.64 (s, 2H, NH_2), 3.66 (s, 6H, O-CH_3) 2.91/1.57 (m/m, 4H/4H, CH_2-피페리디닐), 1.42 (m, 2H, CH_2-피페리디닐); HPLC (시스템 1): 4.36 분.

[0509] 단계 28.2:

[0510] 1-브로모-2-메톡시-4-니트로-벤젠 (5 g, 21.5 mmol) 및 피페리딘 (8.5 ml, 86.2 mmol)을 환류 온도하에 4 시간 동안 교반하였다. H_2O (80 ml)에 용해시킨 후에, 반응 용액을 CH_2Cl_2 (80 ml, 2×)로 추출하였다. 합한 유기상을 건조시키고 (Na_2SO_4), 감압하에 농축하고, 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔, 5.5×22 cm, 헥산/AcOEt = 9:1)하여 무색 고체로서의 단계 28.2의 화합물을 수득하였다.

[0511] M+H = 237.1; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 7.80 (d, 8.0 Hz, 1H, 페닐), 7.63 (s, 1H, 페닐), 6.97 (d, 8.0 Hz, 1H, 페닐), 4.64 (s, 2H, NH_2), 3.88 (s, 6H, O-CH_3), 3.16/1.61 (m/m, 4H/4H, CH_2-피페리디닐), 1.58 (m, 2H, CH_2-피페리디닐); HPLC (시스템 1): 4.90 분.

[0512] 실시예 29:

[0513] M+H = 389.2; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8.64 (s, 1H, NH), 8.21 (d, 6.5 Hz, 2H, 피리디닐), 8.38 (s, 1H, NH), 7.51 (d, 9.5 Hz, 2H, 옥소-*페닐*-아민), 7.23 (s, 1H, *페닐*-피페리디닐), 7.07 (d, 9.5 Hz, 2H, 옥소-*페닐*-아민), 6.86 (m, 4H, 피리디닐/*페닐*-피리디닐), 2.99/1.60 (m/m, 4H/4H, CH_2-피페리디닐), 1.48 (m, 2H, CH_2-피페리디닐); R_f (아세톤/CH_2Cl_2 = 3:7): 0.14.

[0514] 실시예 30:

M+H = 387.9; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 9.07 (s, 1H, NH), 8.85 (s, 1H, NH), 8.29 (d, Hz, 6.5 Hz, 1H, 피리디닐), 8.01 (s, 1H, 3-CF_3-*페닐*), 7.58 (d, 9.5 Hz, 2H, 옥소-*페닐*-아민), 7.50 (d, 8Hz, 1H, 옥소-*페닐*), 7.53 (t, 8.0 Hz, 1H, 3-CF_3-*페닐*), 7.30 (d, 8.0 Hz, 1H, 3-CF_3-*페닐*), 7.04 (d, 9.5 Hz, 2H, 옥소-*페닐*), 6.73 (d, 3.5 Hz, 1H, 피리디닐), 6.69 (dd, 3.5 Hz, 6.5 Hz, 1H, 피리디닐), 2.18 (s, 3H, CH_3); R_f (아세톤/CH_2Cl_2 = 1:3): 0.19; m.p. = 160-163 °C (분해).

[0515]

[0516] 실시예 31:

[0517] 실시예 22 화합물의 제조법과 유사하게 합성하였다.

M+H = 482.4; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 10.25/9.98 (s/s, 2H, NH/OH), 9.27/8.99 (s/s, 2H, NH-우레아), 8.26 (d, 6.5 Hz, 1H, 피리미디닐), 7.96 (s, 1H, CF_3-*페닐*), 7.70 (m, 2H, CF_3-*페닐*), 7.53 (d, 8 Hz, , 2H, 옥소-*페닐*-우레아), 7.44 (d, 7.0 Hz, 1H, CF_3-*페닐*), 7.30 (d, 8.0 Hz, 2H, 히드록시-*페닐*-아미노), 7.18 (d, 8.0 Hz, 2H, 옥소-*페닐*-우레아), 6.58 (d, 8-0 Hz, 2H, 히드록시-*페닐*-아미노), 6.30 (d, 6.5 Hz, 1H, 피리미디닐); HPLC (시스템 1): 6.55 분.

[0518]

[0519] 실시예 32:

[0520] 실시예 22 화합물의 제조법과 유사하게 합성하였다.

M+H = 579.8; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 9.25/9.23 (s/s, 2H, NH, OH), 8.94/8.88 (s/s, 2H, NH-우레아), 8.23 (s, 1H, 피리미디닐), 7.94 (d, 2 Hz, 1H, CF_3-CH_2-O-/CF_3-*페닐*), 7.65 (dd, 8.5 Hz, 2 Hz, 1H, CF_3-CH_2-O-/CF_3-*페닐*), 7.55 (d, 9.0 Hz, 2H, 옥소-*페닐*-아미노), 7.36 (d, 8.5 Hz, 1H, CF_3-CH_2-O-/CF_3-*페닐*), 7.29 (d, 9.0 Hz, 2H, 옥소-*페닐*-우레아), 7.10 (d, 8.8 Hz, 2H, 옥소-*페닐*-우레아), 6.75 (d, 9.0 Hz, 2H, 옥소-*페닐*-아미노), 5.93 (s, 1H, 피리미디닐), 4.38 (q, 8.4 Hz, 2H, CH_2); R_f (NH_3/MeOH/CH_2Cl_2 = 0.01:1:9): 0.27.

[0521]

[0522] 실시예 33:

[0523] 실시예 2의 화합물 (29 mg, 0.078 mmol) 및 m-클로로-퍼벤조산 (28.9 mg, 0.17 mmol)을 CH_2Cl_2/$CHCl_3$ (1:1; 3 ml) 중에서 3 시간 동안 45 ℃에서 교반하였다. 제조용 TLC (플레이트, 20×20 cm 2개, MeOH/CH_2Cl_2 = 1:4)에 의해 분리하였다.

M+H = 390.0; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 9.39 (s, 1H, NH), 9.21 (s, 1H, NH), 8.11 (d, 9.0 Hz, 2H, 피리디닐), 8.01 (s, 1H, CF_3-페닐), 7.59 (d, 8.5 Hz, 1H CF_3-페닐), 7.54 (d, 10.0 Hz, 2H, 옥소-페닐), 7.49 (t, 8.5 Hz, 1H, CF_3-페닐), 7.28 (d, 8.5 Hz, 1H, CF_3-페닐), 7.09 (d, 10.0 Hz, 2H, 옥소-페닐), 6.93 (d, 9.0 Hz, 1H, 피리디닐); R_f (MeOH/CH_2Cl_2 = 1:9): 0.19.

[0524]

[0525] 실시예 34:

[0526] 실시예 22 화합물의 합성 방법에 따라 제조하였다.

M+H = 525.7; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 9.13/8.90 (s/s, 2H, NH-우레아), 8.22 (s, 1H, 피리미디닐), 7.98 (s, 1H, CF_3-*페닐*), 7.56 (d, 7.5 Hz, 1H, CF_3-*페닐*), 7.47 (t, 7.5 Hz, 1H, CF_3-*페닐*), 7.42 (d, 8.3 Hz, 2H, 옥소-*페닐*-우레아), 7.29 (d, 7.5 Hz, 1H, CF_3-*페닐*), 7.13 (d, 8.8 Hz, 2H, 옥소-*페닐*-아미노), 6.96 (d, 8.3 Hz, 2H, 옥소-*페닐*-우레아), 5.87 (s, 1H, 피리미디닐), 5.42 (s, 1H, NH), 3.91/2.83 (t/t/넓은 피크, 4H, CH_2).

[0527]

[0528] 실시예 35: N-[4-(피리딘-4-일-옥시)-3-클로로-페닐]-N'-(3-트리플루오로메틸-페닐)-우레아

[0529] CH_2Cl_2 (9 ml)에 용해시킨 트리포스겐 (91 mg, 0.30 mmol)을 CH_2Cl_2 (4.5 ml) 중 3-클로로-4-(피리딘-4-일록시)-페닐아민 (단계 35.1) (0.2 g, 0.906 mmol) 및 NEt_3 (0.11 ml, 1.5 mmol)의 용액에 4 분 동안 0 ℃에서 첨가하였다. 반응 용액을 실온에서 10분 동안 교반한 후에, CH_2Cl_2 (4.5 ml) 중 3-트리플루오로메틸-페닐아민

(0.114 ml, 0.906 mmol) 및 NEt_3 (0.11 ml, 1.5 mmol)의 용액을 첨가하였다. 4.5 시간 동안 교반한 후에, 반응 용액을 농축 $NaHCO_3$ 용액에 붓고, CH_2Cl_2 (25 ml, 5×)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (20 ml)로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 감압하에 농축하고, 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔, 3.5×35 cm; AcOEt/헥산 = 2:1→3:1)하여 연한 황색빛 고체로서의 실시예 35의 화합물을 수득하였다.

[0530] M+H = 408.0; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 9.20/9.11 (s/s, 2H, NH), 8.45 (d, 6.5 Hz, 2H, 피리미디닐), 8.01 (s, 1H, CF_3-*페닐*), 7.90 (s, 1H, Cl-페닐), 7.60 (d, 7.5 Hz, 1H, CF_3-*페닐*), 7.53 (t, 7.5 Hz, 1H, CF_3-*페닐*), 7.41 (d, 8.5 Hz, 1H, Cl-페닐), 7.33 (m, 2H, *페닐*-Cl/CF_3-*페닐*), 6.88 (s, 2H, 피리미디닐); HPLC (시스템 1): 5.43 분.

[0531] 단계 35.1:

[0532] 단계 1.1 화합물의 합성법에 따라 제조하였다.

[0533] M+H = 221.0; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8.38 (d, 6.5 Hz, 2H, 피리미디닐), 6.98 (d, 8.5 Hz, 1H Cl-페닐), 6.77 (d, 7.0 Hz, 2H, Cl-페닐), 6.73 (s, 1H, Cl-페닐), 6.53 (s, 2H, 피리미디닐), 5.44 (s, 2H, NH_2); HPLC (시스템 1): 5.43 분.

[0534] 실시예 36: N-[4-(피리딘-4-일-옥시)-3-메틸-페닐]-N'-(3-트리플루오로메틸-페닐)-우레아

[0535] 단계 36.1로부터 출발하여 실시예 35 화합물의 제조법에 따라 표제 화합물을 합성하였다.

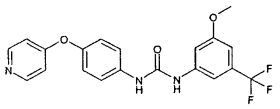
[0536] M+H = 388.2; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 9.03/8.90 (s/s, 2H, NH), 8.39 (d, 6.5 Hz, 2H, 피리미디닐), 8.01 (s, 1H, CF_3-*페닐*), 7.53 (d, 7.5 Hz, 1H, CF_3-*페닐*), 7.46 (m, 2H, CH_3-*페닐*), 7.35 (d, 8.5 Hz, 1H, CF_3-*페닐*), 7.29 (d, 7.5 Hz, 1H, CF_3-*페닐*), 7.00 (d, 7.5 Hz, 1H, CH_3-*페닐*), 6.76 (d, 6.5 Hz, 2H, 피리미디닐), 3.30 (s, 3H, CH_3); HPLC (시스템 1): 5.26 분.

[0537] 단계 36.1:

[0538] 단계 35.1 화합물의 제조법에 따라 화합물을 연한 갈색빛 고체로서 제조하였다.

[0539] M+H = 201.1; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8.36 (d, 6.5 Hz, 2H, 피리미디닐), 6.73 (m, 3H, 피리미디닐/*페닐*-CH_3), 6.49 (s, 1H, *페닐*-CH_3), 6.44 (m, 2H, *페닐*-CH_3), 5.06 (s, 2H, NH_2), 1.96 (s, 3H, CH_3); R_f (헥산/AcOEt = 1:2): 0.14.

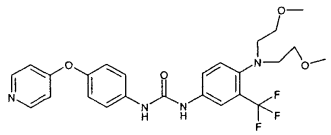
[0540] 실시예 37: 1-(3-메톡시-5-트리플루오로메틸-페닐)-3-[4-(피리딘-4-일록시)-페닐]-우레아

[0541] 

[0542] 상기 기재된 방법과 유사하게 표제 화합물을 합성하였다.

[0543] M+H = 404.1; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 9.07 (s, 1H, NH), 8.87 (s, 1H, NH), 8.40 (d, Hz, 6.5 Hz, 2H, 피리디닐), 7.55 (d, 9.5 Hz, 2H, 옥소-*페닐*-아민), 7.48 (s, 1H, CH_3-O-/CF_3-*페닐*), 7.24 (s, 1H, O-CH_3/CF_3-*페닐*), 7.09 (d, 9.5 Hz, 2H, 옥소-*페닐*-아민), 6.84 (d, 6.5 Hz, 2H, 피리디닐), 6.80 (s, 1H, CH_3-O-/CF_3-*페닐*), 3.79 (s, 3H, CH_3-O); R_f (MeOH/CH_2Cl_2 = 1:3): 0.19; m.p. = 162.5-164.5 °C.

[0544] 실시예 38: 1-{4-[비스-(2-메톡시-에틸)-아미노]-3-트리플루오로메틸-페닐}-3-[4-(피리딘-4-일록시)-페닐]-우레아



[0545]

[0546] $N^{*}1^{*},N^{*}1^{*}$-비스-(2-메톡시-에틸)-2-트리플루오로메틸-벤젠-1,4-디아민 (단계 38.1)으로부터 출발하여 실시예 1 화합물의 제조법에 따라 표제 화합물을 합성하였다.

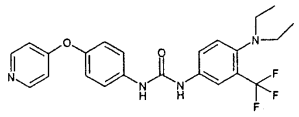
[0547] M+H = 505.0; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8.97 (s, 1H, NH), 8.86 (s, 1H, NH), 8.40 (d, 6.5 Hz, 2H, 피리디닐), 7.88 (s, 1H, CF_3-CH_2-O-/CF_3-*페닐*), 7.55 (m, 4H, 옥소-*페닐*-아민 , CF_3-CH_2-O-/CF_3-*페닐*), 7.11 (d, 9.5 Hz, 2H, 옥소-*페닐*-아민), 6.84 (d, 6.5 Hz, 2H, 피리디닐), 3.27 (t, 8 Hz, 4H, CH_2), 3.16 (s, 6H, CH_3-O), 3.08 (t, 8 Hz, 4H, CH_2); R_f (아세톤/CH_2Cl_2 = 1:3): 0.20.

[0548] 단계 38.1:

[0549] 1-브로모-4-니트로-2-트리플루오로메틸-벤젠과 비스-(2-메톡시-에틸)-아민의 친핵성 치환 반응 (140 ℃, 4 시간) 및 라니 니켈에 의한 니트로-관능기의 아민으로의 추가 가수소분해 환원 반응에 의해 화합물을 합성하였다.

[0550] M+H = 293.0; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 7.24 (d, 9 Hz, 1H), 6.77 (m, 2H), 5.37 (s/넓은 피크, 2H, NH_2), 3.26 (t, 8 Hz, 4H, CH_2), 3.16 (s, 6H, CH_3-O), 2.98 (t, 8 Hz, 4H, CH_2); R_f (아세톤/CH_2Cl_2 = 1:3): 0.50; m.p. = 64.5 – 65 °C.

[0551] 실시예 39: 1-(4-디에틸아미노-3-트리플루오로메틸-페닐)-3-[4-(피리딘-4-일록시)-페닐]-우레아



[0552]

[0553] $N^{*}1^{*},N^{*}1^{*}$-디에틸-2-트리플루오로메틸-벤젠-1,4-디아민 (단계 39.1)으로부터 출발하여 실시예 1 화합물의 제조법에 따라 표제 화합물을 합성하였다.

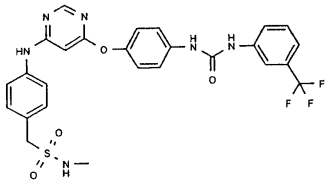
[0554] M+H = 445.0 ; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8.94 (s, 1H, NH), 8.86 (s, 1H, NH), 8.42 (d/넓은 피크 , 6.5 Hz, 2H, 피리디닐), 7.89 (s, 1H, NEt_2-/CF_3-*페닐*), 7.59 (d/넓은 피크 ,9.5 Hz, 1H, NEt_2-/CF_3-*페닐*), 7.56 (d, 9.5 Hz, 2H, 옥소-*페닐*-아민), 7.43 (d, 9.5 Hz, 1H, NEt_2-/CF_3-*페닐*), 7.11 (d, 9.5 Hz, 2H, 옥소-*페닐*-아민), 6.84 (d, 6.5 Hz, 2H, 피리디닐), 2.84 (qu, 7.5 Hz, 4H, CH_2), 0.90 (t, 7.5 Hz, 6H, CH_3); R_f (아세톤/CH_2Cl_2 = 1:3): 0.21; m.p.: 60 °C (분해).

[0555] 단계 39.1:

[0556] 단계 38.1의 제조법에 따라 화합물을 합성하였다.

[0557] M+H = 293.0; ^{1}H- NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 7.24 (d, 9 Hz, 1H), 6.77 (m, 2H), 5.37 (s/넓은 피크 , 2H, NH_2), 3.26 (t, 8 Hz, 4H, CH_2), 3.16 (s, 6H, CH_3-O), 2.98 (t, 8 Hz, 4H, CH_2); R_f (아세톤 /CH_2Cl_2 = 1:3): 0.50.

[0558] 실시예 40: N-메틸-C-[4-(6-{4-[3-(3-트리플루오로메틸-페닐)-우레이도]-페녹시}-피리미딘-4-일아미노)-페닐]-메탄술폰아미드



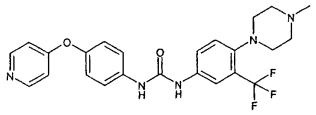
[0559]

[0560] 실시예 22 화합물의 제조법과 유사하게 표제 화합물을 합성하였다.

M+H = 572.8; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 9.61 (s, 1H, NH), 9.01/8.87 (s/s, 2H, NH-우레아), 8.36 (s, 1H, 피리미디닐), 8.02 (s, 1H, CF_3-*페닐*), 7.58 (m, 3H, 아미노-*페닐*/CF_3-*페닐*), 7.50 (m, 3H,옥소-*페닐*-우레아/CF_3-*페닐*), 7.12 (d, 8.0 Hz, 2H,옥소-*페닐*-우레아), 6.85 (q, 5.0 Hz, 1H, *NH*-SO_2), 6.04 (s, 1H, 피리미디닐), 4.22 (s, 2H, CH_2), 2.57 (d, 5.0 Hz, 3H, CH_3); HPLC (시스템 1): 5.80 분.

[0561]

[0562] 실시예 41: 1-[4-(4-메틸-피페라진-1-일)-3-트리플루오로메틸-페닐]-3-[4-(피리딘-4-일록시)페닐]-우레아



[0563]

[0564] 4-(4-메틸-피페라진-1-일)-3-트리플루오로메틸-페닐아민 (단계 41.1)으로부터 출발하여 실시예 1의 제조법에 따라 표제 화합물을 합성하였다.

M+H = 472.0; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 9.18 (s, 1H, NH), 9.08 (s, 1H, NH), 8.43 (d, Hz, 6.5 Hz, 2H, 피리디닐), 7.90 (s, 1H, 3-CF_3-*페닐*), 7.59 (d, 9.5 Hz, 1H, 3-CF_3-*페닐*), 7.54 (d, 8.0 Hz, 2H, 옥소-*페닐*), 7.49 (t, 8.0 Hz, 1H, 3-CF_3-*페닐*), 7.13 (d, 8.0 Hz, 2H, 옥소-*페닐*), 6.89 (d, 6.5 Hz, 2H, 피리디닐), 2.85 (s/넓은 피크, 4H, 피페리디닐), 2.56 (s/넓은 피크, 4H, 피페리디닐), 2.32 (s/넓은 피크, 3H, NMe); R_f (MeOH/CH_2Cl_2 = 1:9): 0.10; m.p. > 100 °C (분해).

[0565]

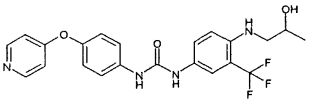
[0566] 단계 41.1:

[0567] 단계 39.1의 제조법에 따라 화합물을 합성하였다.

M+H = 260.1; ^{1}H- NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 7.21 (d, 9 Hz, 1H), 6.74 (m, 2H), 5.35 (s/넓은 피크, 2H, NH_2), 2.70 (m/넓은 피크, 4H, CH_2), 2.36 (s/넓은 피크, 4H, CH_2), 2.18 (s, 3H, CH_3); R_f (MeOH/CH_2Cl_2 = 1:5): 0.17; m.p. = 121 – 123 °C.

[0568]

[0569] 실시예 42: 1-[4-(2-히드록시-프로필아미노)-3-트리플루오로메틸-페닐]-3-[4-(피리딘-4-일록시)-페닐]-우레아



[0570]

[0571] 4-(4-메틸-피페라진-1-일)-3-트리플루오로메틸-페닐아민 (단계 42.1)으로부터 출발하여 실시예 22의 제조법에 따라 표제 화합물을 합성하였다.

M+H = 447.0; ^{1}H- NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8.70 (s, 1H, NH), 8.48 (s, 1H, NH), 8.39 (d/넓은 피크, 6.5 Hz, 2H, 피리디닐), 7.62 (s, 1H, HO-프로필-NH-/CF_3-*페닐*), 7.53 (d, 11 Hz, 2H, 옥소-*페닐*-아민), 7.37 (d/넓은 피크, 9.5 Hz, 1H, HO-프로필-NH-/CF_3-*페닐*), 7.09 (d, 11 Hz, 2H, 옥소-*페닐*-아민), 6.84 (d, 6.5 Hz, 2H, 피리디닐), 6.78 (d, 9.5 Hz, 1H, HO-프로필-NH-/CF_3-*페닐*), 4.90 (t/넓은 피크,1H, NH), 4.84 (d, 6.5 Hz,1H,OH),3.81 (sept/넓은 피크, 1H, CH), 3.11/2.90 (m/m, 2H, CH_2), 1.10 (d, 6.5 Hz, 3H, CH_3); R_f (아세톤/CH_2Cl_2 = 1:3): 0.11; m.p.: 140 °C (분해).

[0572]

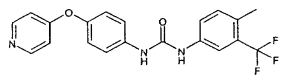
[0573] 단계 42.1:

[0574] 단계 39.1의 제조법에 따라 화합물을 합성하였다.

M+H = 236.2; ^{1}H- NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 6.74 (s, 1H) 6.72 (d, 9 Hz, 1H), 6.60 (d, 9.0 Hz, 1H), 4.80 (s/넓은 피크, 1H, NH), 4.67 (2, 2H NH_2), 4.37 (m/넓은 피크, 1H, OH), 3.80 (m/넓은 피크, 1H, CH), 3.02 (m/넓은 피크, 1H, CH_2), 2.79(m/넓은 피크,1H, CH_2), 1.07 (s, 3H, CH_3); R_f (헥산/AcOEt = 1:1): 0.13; m.p. = 91 – 93 °C.

[0575]

[0576] 실시예 43: 1-(4-메틸-3-트리플루오로메틸-페닐)-3-[4-(피리딘-4-일록시)-페닐]-우레아

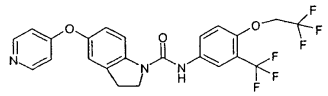
[0577] 

[0578] 상기 기재된 방법과 유사하게 화합물을 합성하였다.

M+H = 388.2; ^{1}H- NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8.96 (s, 1H, NH), 8.84 (s, 1H, NH), 8.42 (d/넓은 피크, 6.5 Hz, 2H, 피리디닐), 7.93 (s, 1H, CF_3/Me-*페닐*), 7.56 (d, 9.5 Hz, 2H, 옥소 – *페닐* – 아민), 7.52 (d, 9.0 Hz, 1H, CF_3/Me-*페닐*), 7.33 (d, 9.0 Hz, 1H, CF_3/Me-*페닐*), 7.10 (d, 9.5 Hz, 2H, 옥소 – *페닐* – 아민), 6.84 (d, 6.5 Hz, 2H, 피리디닐), 2.36 (s, 3H, CH_3); R_f (아세톤 /CH_2Cl_2 = 1:3): 0.25; m.p.: 149 °C (분해).

[0579]

[0580] 실시예 44: 5-(피리딘-4-일록시)-2,3-디히드로-인돌-1-카르복실산 [4-(2,2,2,-트리플루오로-에톡시)-3-트리플루오로메틸-페닐]-아미드

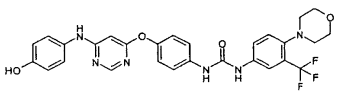
[0581] 

[0582] 실시예 20 화합물의 합성법과 유사하게 제조하였다.

M+H = 497.9; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8.73 (s, 1H, NH), 8.40 (d, Hz, 6.5 Hz, 2H, 피리디닐), 7.92 (m, 2H, 인돌리닐/3-CF_3 – *페닐*), 7.82 (d, 8.0 Hz, H, 3-CF_3 – *페닐*), 7.36 (t, 8.0 Hz, 1H, 3-CF_3 – *페닐*), 7.04 (s, 1H, 인돌린), 6.95 (dd, 9.5 Hz, 3.5 Hz, 1H, 인돌린), 6.84 (d, 6.5 Hz, 2H, 피리디닐), 4.89 (q, 9.0 Hz, 2H, CF_3-CH_2), 4.26 (t, 7.5 Hz, 2H, CH_2-인돌리닐), 3.17 (t, 7.5 Hz, 2H, CH_2-인돌리닐); R_f (아세톤 /CH_2Cl_2 = 1:3): 0.20.

[0583]

[0584] 실시예 45: 1-{4-[6-(4-히드록시-페닐아미노)-피리미딘-4-일록시]-페닐}-3-(4-모르폴린-4-일-3-트리플루오로메틸-페닐)-우레아

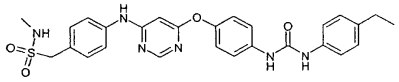
[0585] 

[0586] 실시예 22 화합물의 합성법에 따라 표제 화합물을 합성하였다.

M+H = 564.8; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 9.23 (s, 2H, NH, OH), 8.96/8.78 (s/s, 2H, NH-urea), 8.21 (s, 1H, 피리미디닐), 7.92 (s, 1H, 모르폴리닐-*페닐*), 7.53 (m, 3 H, 모르폴리닐-*페닐*/옥소 – *페닐* – 아미노), 7.24 (d, 8.5 Hz, 1H, 모르폴리닐-*페닐*), 7.08 (d, 9.0 Hz, 2H, 옥소-*페닐*-우레아), 6.69 (d, 9.0 Hz, 2H, 옥소-*페닐*-아미노), 5.87 (s, 1H, 피리미디닐), 3.65 (m, 4H, CH_2), 2.79 (m, 4H, CH_2); R_f (NH_3/MeOH/CH_2Cl_2 = 0.01:1:9): 0.33.

[0587]

[0588] 실시예 46: C-[4-(6-{4-[3-(4-에틸-페닐)-우레이도]-페녹시}-피리미딘-4-일아미노)-페닐]-N-메틸-메탄술폰아미드



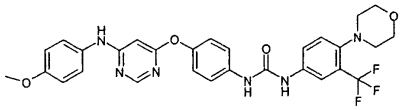
[0589]

[0590] 1-에틸-4-이소시아네이토-벤젠 (25.7 mg, 0.175 mmol)을 THF/DMF (2:1, 3 ml)에 용해시킨 C-{4-[6-(4-아미노-페녹시)-피리미딘-4-일아미노]-페닐}-N-메틸-메탄술폰아미드 (45 mg, 0.117 mmol) 및 피리딘 (18.9 ml, 0.234 mmol)에 0 ℃에서 서서히 첨가하였다. 실온에서 4 시간 동안 교반한 후에, 용매를 감압하에 증발시키고, 생성물을 제조용 박층 크로마토그래피 (20×20 cm의 플레이트 4개, 아세톤/CH_2Cl_2 = 3:7)에 의해 단리하여 백색 고체로서의 실시예 46의 화합물을 수득하였다.

M+H = 532.5; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6):
8.70/8.57(s/s, 2H, NH-우레아), 8.33 (s, 1H, 피리미디닐), 7.59 (d, 9.5 Hz, 2H, *페닐*-CH_2), 7.55 (d, 9.5 Hz, 2H, 아미노-*페닐*), 7.36 (d, 9.5 Hz, 2H, 에틸-*페닐*), 7.25 (d, 9.5 Hz, 2H, *페닐*-CH_2), 7.10 (d, 9.5 Hz, 4H, 에틸-*페닐*/아미노-*페닐*), 6.83 (m, 2H, NH-술폰아미드), 6.05 (s, 1H, 피리미디닐), 4.22 (s, 2H, CH_2), 2.57 (m, 5H, *CH_2*-에틸/NH-*CH_3*), 1.16 (t, 7.5 Hz, 3H, *CH_3*-ethyl); R_f (아세톤/CH_2Cl_2 = 3:7): 0.32.

[0591]

[0592] 실시예 47: 1-{4-[6-(4-메톡시-페닐아미노)-피리미딘-4-일록시]-페닐}-3-(4-모르폴린-4-일-3-트리플루오로메틸-페닐)-우레아



[0593]

[0594] CH_2Cl_2 (6 ml)에 용해시킨 [6-(4-아미노-페녹시)-피리미딘-4-일]-(4-메톡시-페닐)-아민 (단계 47.1; 200 mg, 0.648 mmol) 및 트리에틸아민 (0.075 ml, 0.54 mmol)을 CH_2Cl_2 (10 ml) 중 트리포스겐 (64 mg, 0.213 mmol)의 용액에 4 ℃에서 서서히 첨가하였다. 실온에서 15 분 동안 교반한 후에, CH_2Cl_2 (6 ml) 중 4-모르폴린-4-일-3-트리플루오로메틸-페닐아민 (160 mg, 0.648 mmol) 및 트리에틸아민 (0.075 ml, 0.54 mmol)의 용액을 첨가하고, 반응 혼합물을 2 시간 동안 교반하였다. 농축 $NaHCO_3$ 용액 (20 ml)을 첨가한 후에, 생성물을 CH_2Cl_2 (20 ml, 2×)로 추출하였다. 합한 유기 상을 물 (20 ml)로 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 감압하에 농축하였다. 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔, 2.5×20 cm, MeOH/CH_2Cl_2 = 5:95)에 의해 정제하여 백색 고체를 수득하였다.

M+H = 580.9; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 9.32 (s, 1H, NH), 9.35/8.78 (s/s, 2H, NH-우레아), 8.23 (s, 1H, 피리미딘), 7.89 (s, *페닐*-CF_3), 7.58 (d, 8.5 Hz, 1H, *페닐*-CF_3), 7.53 (d, 8.5 Hz, 1H, *페닐*-CF_3), 7.49/7.40/7.08/6.86 (d/d/d/d, 9.0 Hz, 8H, *페닐*-옥소/*페닐*-OMe), 5.91 (s, 1H, 피리미디닐), 3.70 (s, 3H, *CH_3*-O), 3.66/2.79 (m/m, 4H/4H, 모르폴리닐); R_f (MeOH/CH_2Cl_2 = 5:95): 0.16; HPLC (시스템 1): 6.31 분.

[0595]

[0596] 단계 47.1: [6-(4-아미노-페녹시)-피리미딘-4-일]-(4-메톡시-페닐)-아민

[0597] THF/EtOH (1:2; 27 ml)에 용해시킨 (4-메톡시-페닐)-[6-(4-니트로-페녹시)-피리미딘-4-일]-아민 (단계 47.2; 1.06 g, 3.13 mmol)을 라니-Ni (0.2 g)의 존재하에 36 시간 동안 수소화시켰다. 촉매를 여과하여 제거하고, EtOH (20 ml)로 세척한 후에, 용매를 감압하에 증발시키고, 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔, 4.5×26 cm, MeOH/CH_2Cl_2 = 5:95)하여 백색 고체를 수득하였다.

M+H = 309.1; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 9.23 (s, 1H, NH-피리미디닐), 8.22 (s, 1H, 피리미딘), 7.40/6.85/6.79/6.57 (d/d/d/d, 9.0 Hz, 8H, *페닐*-옥소/*페닐*-OMe), 5.81 (s, 1H, 피리미디닐), 5.07 (s, 2H, NH_2), 3.72 (s, 3H, *CH_3*-O); R_f (MeOH/CH_2Cl_2 = 1:9): 0.44; HPLC (시스템 1): 3.45 분.

[0598]

[0599] 단계 47.2: (4-메톡시-페닐)-[6-(4-니트로-페녹시)-피리미딘-4-일]-아민

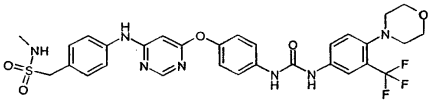
[0600] 2-프로판올 (27 ml)에 용해시킨 4-클로로-6-(4-니트로-페녹시)-피리미딘 (1 g, 3.97 mmol), p-아니시딘 (514

mg, 4.178 mmol) 및 디이소프로필에틸아민 (0.715 ml, 4.178 mmol)을 환류 온도에서 Ar하에 교반하였다. 16 시간 후에, p-아니시딘 (245 mg, 1.99 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 추가의 20 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온 미만으로 냉각시킨 후에, 단계 47.2의 화합물을 백색 결정으로 침전시켰다.

M+H = 339.1; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 9.49 (s, 1H, NH-피리미디닐), 8.25 (s, 1H, 피리미딘), 8.23/7.40/6.90 (d/d/d/, 9.0 Hz, 2H/4H/2H, *페닐*-옥소/*페닐*-OMe), 6.18 (s, 1H, 피리미디닐), 3.72 (s, 3H, CH_3-O); R_f (MeOH/CH_2Cl_2 = 1:9): 0.44; HPLC (시스템 1): 6.15분.

[0601]

[0602] 실시예 48: N-메틸-C-[4-(6-{4-[3-(4-모르폴린-4-일-3-트리플루오로메틸-페닐)-우레이도]-페녹시}-피리미딘-4-일아미노)-페닐]-메탄술폰아미드



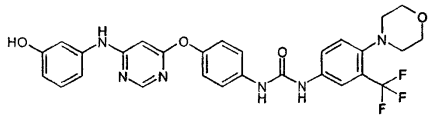
[0603]

[0604] 4-모르폴린-4-일-3-트리플루오로메틸-페닐아민 (28.8 mg, 0.117 mmol), 트리에틸아민 (0.05 ml, 0.36 mmol), 및 트리포스겐 (35 mg, 0.117 mmol)을 $CHCl_3$ (2 ml)에 0 ℃에서 용해시켰다. 실온에서 15 분 동안 교반한 후에, DMF/DMSO (4:1; 5 ml)에 용해시킨 C-{4-[6-(4-아미노-페녹시)-피리미딘-4-일아미노]-페닐}-N-메틸-메탄술폰아미드 (45 mg, 0.117 mmol) 및 트리에틸아민 (0.05 ml)을 첨가하고, 16 시간 동안 계속 교반하였다. 용매를 감압하에 증발시킨 후에, 생성물을 제조용 박층 크로마토그래피 (20×20 cm 플레이트 4개, 아세톤/CH_2Cl_2 = 3:7)에 의해 단리하여 백색 고체로서의 실시예 48의 화합물을 수득하였다.

M+H = 658.1; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 9.57 (s, 1H, 페닐 -*NH*- 페닐), 8.97/8.81(s/s, 2H, NH-우레아), 8.34 (s, 1H, 피리미디닐), 7.89 (s, 1H, *페닐*-CF_3), 7.58 (d, 9.0 Hz, 3H, *페닐*-CF_3/*페닐*-CH_2), 7.50 (d, 9.0 Hz, 3H, *페닐*-CF_3/옥소-*페닐*), 7.24 (d, 9.0 Hz, 2H, *페닐*-CH_2), (d, 9.0 Hz, 2H, 옥소-*페닐*), 6.83 (d, 4.0 Hz, 1H, NH-술폰아미드), 6.06 (s, 1H, 피리미디닐), 4.23 (s, 2H, CH_2), 3.64/2.78 (m/m, 4H/4H, 모르폴리닐), 2.52 (d, 4.0 Hz, CH_3-N); R_f (아세톤/CH_2Cl_2 = 3:7): 0.40.

[0605]

[0606] 실시예 49: 1-{4-[6-(3-히드록시-페닐아미노)-피리미딘-4-일록시]-페닐}-3-(4-모르폴린-4-일-3-트리플루오로메틸-페닐)-우레아



[0607]

[0608] MeCN/THF (1.9 ml/0.95 ml) 중 1-(4-{6-[3-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시)-페닐아미노]-피리미딘-4-일록시}-페닐)-3-(4-모르폴린-4-일-3-트리플루오로메틸-페닐)-우레아 (단계 49.1) (283 mg, 0.415 mmol)의 용액에, HF (피리딘 중 30%; 0.5 ml)를 4 ℃에서 첨가하였다. 실온에서 2 시간 동안 교반한 후에, 포스페이트 완충액 (pH = 7, 10 ml)을 첨가하고, 생성물을 AcOEt (2×, 20 ml)로 추출하였다. 합한 유기 층을 H_2O (20 ml)로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 감압하에 농축하고, 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔, 3.0×20 cm, MeOH/CH_2Cl_2 = 5:95)하여 백색 고체를 수득하였다.

M+H = 566.9; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 9.40/9.35 (s/s, 2H, NH-우레아), 9.05/8.87 (s/s, 2H, OH/NH), 8.33 (s, 1H, 피리디닐), 7.92 (s, 1H, *페닐*-CF_3), 7.62 (d, 8.5 Hz, 1H, *페닐*-OH), 7.52 (d, 9.0 Hz, 3H, *페닐*-옥소/*페닐*-CF_3), 7.15 (s, 1H, *페닐*-OH), 7.13 (d, 9.0 Hz, 2H, *페닐*-옥소), 7.06 (t, 9.0 Hz, 1H, *페닐*-OH), 6.97 (d, 9.0 Hz, 1H, *페닐*-OH), 6.41 (d, 8.5 Hz, 1H, *페닐*-CF_3), 6.06 (s, 1H, 피리미디닐), 3.69/2.81 (m/m, 4H/4H, 모르폴리닐); R_f (MeOH/CH_2Cl_2 = 1:9): 0.31; HPLC (시스템 1): 5.80 분.

[0609]

[0610] 단계 49.1: 1-(4-{6-[3-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시)-페닐아미노]-피리미딘-4-일록시}-페닐)-3-(4-모르폴린-

4-일-3-트리플루오로메틸-페닐)-우레아

[0611] CH_2Cl_2 (6 ml)에 용해시킨 [6-(4-아미노-페녹시)-피리미딘-4-일]-[3-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시)-페닐]-아민 (단계 49.2; 121 mg, 0.489 mmol) 및 트리에틸아민 (0.057 ml, 0.83 mmol)을 CH_2Cl_2 (10 ml) 중 트리포스겐 (48 mg, 0.161 mmol)의 용액에 4 ℃에서 Ar하에 첨가하였다. 실온에서 15 분 동안 교반한 후에, CH_2Cl_2 (6 ml)에 용해시킨 4-모르폴린-4-일-3-트리플루오로메틸-페닐아민 (121 mg, 0.489 mmol) 및 트리에틸아민 (0.057 ml)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 농축 $NaHCO_3$ (20 ml)을 첨가한 후에, 반응 혼합물을 CH_2Cl_2 (20 ml, 2×)로 추출하였다. 합한 유기 층을 H_2O로 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 감압하에 농축하고, 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔, 2.5×22 cm, MeOH/CH_2Cl_2 = 2:098)하여 백색 고체로서의 단계 49.1의 화합물을 수득하였다.

[0612] M+H = 680.9; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 9.49 (s, 1H, NH-피리미디닐), 8.94/8.80 (s/s, 2H, NH-우레아), 8.33 (s, 1H, 피리미디닐), 7.89 (s, 1H, *페닐*-CF_3), 7.59 (d, 8.5 Hz, 1H, *페닐*-CF_3), 7.50 (d, 9.0 Hz, 3H, *페닐*- OTBS/*페닐*- 옥소), 7.23 (s/넓은 피크, 1H, *페닐*-OTBS), 7.16 (t, 8.0 Hz, 1H, *페닐*- OTBS), 7.11 (d, 9.0 Hz, 3H, *페닐*-OTBS/*페닐*- 옥소), 6.44 (d/넓은 피크, 8.0 Hz, 1H, *페닐*-CF_3), 6.02 (s, 1H, 피리미디닐), 3.69/2.80 (m/m, 4H/4H, 모르폴리닐) 0.92 (s, 9H, *tert*-부틸-Si), 0.20 (s, 6H, Me-Si); R_f (MeOH/CH_2Cl_2 = 5:95): 0.31; HPLC (시스템 1): 8.54 분.

[0613] 단계 49.2: [6-(4-아미노-페녹시)-피리미딘-4-일]-[3-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시)-페닐]-아민

[0614] EtOH/THF (2:1; 26 ml)에 용해시킨 [3-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시)-페닐]-[6-(4-니트로-페녹시)-피리미딘-4-일]-아민 (단계 49.3, 1.01 g, 2.306 mmol)을 라니-Ni (0.2 g)의 존재하에 22 시간 동안 수소화시켰다. 촉매을 여과하여 제거하고, EtOH (20 ml)로 세척한 후에, 반응 용액을 증발시키고, 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔, 4.5×28 cm, MeOH/CH_2Cl_2 = 2:98)하여 백색 고체로서의 단계 49.2의 화합물을 수득하였다.

[0615] M+H = 409.1; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 9.39 (s, 1H, NH-피리미디닐), 8.35 (s, 1H, 피리미디닐), 7.23 (s, 1H, *페닐*-OTBS), 7.17 (d, 8.5 Hz, 1H, *페닐*-OTBS), 7.11 (t, 8.5 Hz, 1H, *페닐*-OTBS), 7.16 (t, 8.0 Hz, 1H, *페닐*-OTBS), 7.11 (d, 9.0 Hz, 1H, *페닐*-OTBS), 6.82/6.58 (d/d, 8.5 Hz/8.5 Hz, 4H, *페닐*-옥소), 6.44 (d, 8.5 Hz, 1H, *페닐*-OTBS), 5.92 (s, 1H, 피리미디닐), 5.09 (s, 2H, NH_2), 0.96 (s, 9H, *tert*-부틸-Si), 0.19 (s, 6H, Me-Si); R_f (MeOH/CH_2Cl_2 = 5:95): 0.32; HPLC (시스템 1): 6.31 분.

[0616] 단계 49.3: [3-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시)-페닐]-[6-(4-니트로-페녹시)-피리미딘-4-일]-아민

[0617] DMF (11 ml)에 용해시킨 3-[6-(4-니트로-페녹시)-피리미딘-4-일아미노]-페놀 (단계 49.4; 830 mg, 2.56 mmol), tert-부틸-디클로로실란 (579 mg, 3.84 mmol) 및 트리에틸아민 (0.536 ml, 3.84 mmol)을 실온에서 3 시간 동안 Ar하에 교반하였다. H_2O (20 ml)를 첨가한 후에, 반응 혼합물을 CH_2Cl_2 (20 ml, 2×)로 추출하였다. 합한 유기 상을 H_2O (10 ml)로 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 감압하에 농축하고, 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔, 5.5×30 cm, MeOH/CH_2Cl_2 = 5:95)하여 백색 고체로서의 단계 49.3의 화합물을 수득하였다.

[0618] M+H = 439.0; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 9.65 (s, 1H, NH-피리미디닐), 8.35 (s, 1H, 피리미디닐), 7.23 (s, 1H, *페닐*-OTBS), 7.17 (m, 2H, *페닐*-OTBS), 6.50 (d, 8.0 Hz, 1H, *페닐*-OTBS), 8.29/7.43 (d/d, 8.5 Hz/8.5 Hz, 4H, *페닐*-옥소), 6.28 (s, 1H, 피리미디닐), 0.96 (s, 9H, *tert*-부틸-Si), 0.19 (s, 6H, Me-Si); R_f (MeOH/CH_2Cl_2 = 5:95): 0.34; HPLC (시스템 1): 8.87 분.

[0619] 단계 49.4: 3-[6-(4-니트로-페녹시)-피리미딘-4-일아미노]-페놀

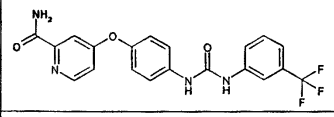
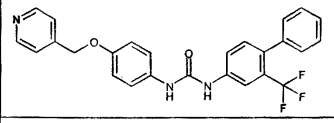
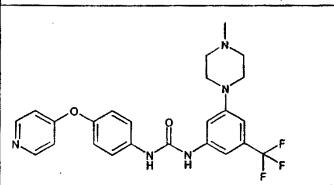
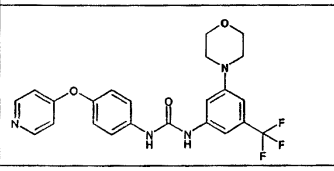
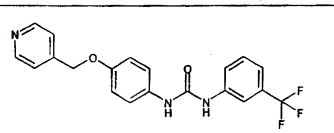
[0620] 2-프로판올 (17 ml)에 용해시킨 4-클로로-6-(4-니트로-페녹시)-피리미딘 (1 g, 3.97 mmol), 3-아미노-페놀 (456 mg, 4.175 mmol), 디이소프로필에틸아민 (0.715 ml, 4.175 mmol)을 환류 온도하에 교반하였다. 16 시간 및 22 시간 후에, 동일한 양의 3-아미노-페놀 및 디이소프로필에틸아민을 반응 혼합물에 첨가하였다. 42 시간 후에, 용매를 감압하에 증발시키고, 반응 혼합물을 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔, 4.5×26 cm, MeOH/CH_2Cl_2 = 5:95)하여 백색 고체로서의 단계 49.4의 화합물을 수득하였다.

M+H = 325.1; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 9.59/9.37 (s/s, 2H, NH-피리미디닐/OH), 8.35 (s, 1H, 피리미디닐), 8.27/7.43 (d/d, 9.5 Hz/9.5 Hz, 2H/2H, 페닐-NO_2), 7.12 (s, 1H, *페닐*-OH), 7.09 (t, 8.5 Hz, 1H, *페닐*-OH), 6.94/6.44 (d/d, 8.5 Hz/8.5 Hz, 2H, *페닐*-OH), 6.31 (s, 1H, 피리미디닐); R_f (MeOH/CH_2Cl_2 = 1:9): 0.58; HPLC (시스템 1): 5.43 분.

[0621]

[0622] 실시예 1 화합물의 합성 방법에 따라 하기 화합물을 합성하였다 (표 5).

표 5

Ex.	구조	분석 데이터
50		M+H = 417.0; R_f (AcOEt/헥산 = 2:1): 0.21; 분석치: C: 57.11 (57.70) %, H: 3.61 (3.63) %, N: 13.43 (13.46) %.
51		M+H = 464.0; R_f (AcOEt/헥산 = 2:1): 0.13; 분석치: C: 66.50 (67.38) %, H: 4.59 (4.35) %, N: 8.64 (9.07) %.
52		M+H = 472.0; R_f (CH_2Cl_2/MeOH = 4:1): 0.41.
53		M+H = 479.0; R_f (CH_2Cl_2/MeOH = 95:5): 0.12; HPLC (시스템 1): 5.01 분.
54		M+H = 388.0; R_f (CH_2Cl_2/아세톤 = 3:1): 0.24; HPLC (시스템 1): 4.97 분; 분석치: C: 60.58 (62.01) %, H: 4.32 (4.16) %, N: 10.14 (10.85) %.

[0623]

[0624] 실시예 51 및 54의 화합물 합성에 사용하는 출발 물질인 4-(피리딘-4-일메톡시)-페닐아민 (단계 51.1)을, 4-(4-니트로-페녹시메틸)-피리딘으로부터 라니-Ni의 존재하에 EtOH 중에서 3 시간 동안 40 ℃에서 수소화시킴으로써 수득하였다: M+H = 201.0; R_f (CH_2Cl_2/아세톤 = 85:15): 0.17.

[0625] 4-(4-니트로-페녹시메틸)-피리딘:

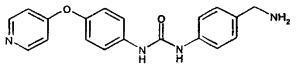
[0626] 4-히드록시메틸-피리딘 (2.23 g, 20 mmol)을 KOH (1.32 g, 20 mmol)의 현탁액 및 분취액 336 (0.937 ml)에 첨가하였다. 실온에서 5 분 동안 교반한 후에, 1-클로로-4-니트로-벤젠 (2.68 g, 16.7 mmol)을 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 추가로 실온에서 5 분 동안 교반한 후에 80 ℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응혼합물을 실리카 겔 (15 g) 상에서 여과하고, 감압하에 농축하고, 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔, 3×50 cm, 아세톤/CH_2Cl_2 = 5:95→15:85)하여 황색 고체로서의 표제 화합물을 수득하였다.

M+H = 231.0; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8.58 (d, 6.5 Hz, 2H, 피리미디닐), 8.22 (d, 8.5 Hz, 2H, 페닐-NO_2), 7.44 (d, 6.5 Hz, 피리미디닐), 7.21 (d, 8.5 Hz, 2H, 페닐-NO_2), 5.34 (s, 2H, CH_2); R_f (아세톤/CH_2Cl_2 = 15:85): 0.32; HPLC (시스템 1): 3.40 분.

[0627]

[0628] 실시예 52 및 53 화합물 합성에 사용하는 치환된 3-트리플루오로메틸-아닐린을 1-브로모-3-니트로-5-트리플루오로메틸-벤젠으로부터 상응하는 아민에 의한 브로민의 친핵성 치환 반응 및 이어서 라니-Ni을 사용하는 니트로 관능기의 아민으로의 수소화 반응에 의해 제조하였다.

[0629] 실시예 55: 1-(4-아미노메틸-페닐)-3-[4-(피리딘-4-일록시)-페닐]-우레아



[0630]

[0631] EtOH/THF (2:1, 6 ml)에 용해시킨 4-{3-[4-(피리딘-4-일록시)-페닐]-우레이도}-벤질)-카르밤산 벤질 에스테르 (단계 55.1) (0.1 g, 0.213 mmol)를 Pd/C (엥겔하트 (Engelhard) 4505, 100 mg)의 존재하에 5 시간 동안 수소화시켰다. 촉매를 여과한 후에, 반응 용액을 감압하에 농축하고, 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔, 2.5×46 cm, CH_2Cl_2/MeOH/conc.NH_3 = 9:1:0.01→3.85:15:0.1)하여 백색 고체로서의 실시예 55의 화합물을 수득하였다.

[0632] M+H = 335.0; R_f (CH_2Cl_2/MeOH/ conc. NH_3 = 85:15:0.1): 0.15; HPLC (시스템 1): 5.74 분.

[0633] 단계 55.1: 4-{3-[4-(피리딘-4-일록시)-페닐]-우레이도}-벤질)-카르밤산 벤질 에스테르

[0634] (4-아미노-벤질)-카르밤산 벤질 에스테르 (단계 55.2)로부터 출발하여 실시예 1 화합물의 제조법과 유사하게 화합물을 합성하였다.

[0635] M+H = 469.1; R_f (CH_2Cl_2/MeOH = 85:15): 0.26; HPLC (시스템1): 4.85 분.

[0636] 단계 55.2: (4-아미노-벤질)-카르밤산 벤질 에스테르

[0637] [4-(벤질옥시카르보닐아미노-메틸)-페닐]-카르밤산 tert-부틸 에스테르 (단계 55.3) (1.06 g, 2.97 mmol)를 TFA/H_2O (95:5, 10 ml) 중에서 교반한 후에, 용매를 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 $NaHCO_3$ (20 ml)에 용해시키고, AcOEt (20 ml)로 추출하였다. 유기 상을 건조시키고 ($MgSO_4$), 감압하에 농축하고, 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔, 4.5×52 cm, MeOH/CH_2Cl_2 = 5:95)하여 무색 고체로서의 단계 55.2의 화합물을 수득하였다.

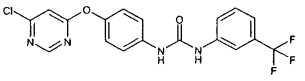
[0638] M+H = 257.1; R_f (CH_2Cl_2/MeOH = 95:5): 0.67; HPLC (시스템 1): 3.62 분.

[0639] 단계 55.3: [4-(벤질옥시카르보닐아미노-메틸)-페닐]-카르밤산 tert-부틸 에스테르

[0640] CH_2Cl_2 (10 ml) 중 4-(아미노메틸)-1-N-Boc-아닐린 (1 g, 4.5 mmol)의 용액에, 트리에틸아민 (0.626 ml, 4.5 mmol) 및 클로로-포름산 벤질 에스테르 (0.698 ml, 4.95 mmol)를 첨가하고, 반응 용액을 실온에서 2 시간 동안 교반하고, CH_2Cl_2 (10 ml)에 용해시키고, 농축 $NaHCO_3$ 용액 (20 ml) 및 H_2O (20 ml)로 세척하였다. 수성 상을 CH_2Cl_2 (20 ml)로 세척하였다. 합한 유기 상을 건조시키고 (Na_2SO_4), 감압하에 농축하고, 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔, 3.5×60 cm, AcOt/헥산 = 1:4)하여 백색 고체로서의 단계 55.3의 화합물을 수득하였다

[0641] M+H = 355.1; R_f (AcOEt/ 헥산 = 1:4): 0.15; HPLC (시스템 1): 6.53 분.

[0642] 실시예 56: 1-[4-(6-클로로-피리미딘-4-일록시)-페닐]-3-(3-트리플루오로메틸-페닐)-우레아



[0643]

[0644] 3-트리플루오로메틸-페닐 이소시아네이트 (412 mg, 2.2 mmol), 4-(6-클로로-피리미딘-4-일록시)-아닐린 (단계 56.1; 0.25 g, 1.1 mmol) 및 피리딘 (0.18 ml)을 밤새 교반한 후에, 반응 용액을 감압하에 농축하고, 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔, 2.5×17 cm; 아세톤/CH_2Cl_2 = 5:95→1:9)하여 백색 고체 물질로서의 실시예 56의 화합물을 수득하였다.

[0645] M+H = 408.9/410.9; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 9.07 (s, 1H, NH), 8.89 (s, 1H, NH), 8.63 (d, 2.0 Hz, 1H, 피리디닐), 8.01 (s, 1H, 3-CF_3-*페닐*), 7.57 (d/넓은 피크, 8.0 Hz, 1H, CF_3-*페닐*), 7.52 (d, 9.5 Hz, 2H, 옥소-*페닐*-아민), 7.50 (m, 1H, 3-CF_3-*페닐*), 7.32 (d, 2.0 Hz, 1H, 피리디닐), 7.29 (d/넓은 피크, 8.0 Hz, 1H, -CF_3-*페닐*), 7.15 (d, 9.5 Hz, 2H, 옥소-*페닐*-아민), (d, 6.5 Hz, 2H, 피리디닐); R_f (아세톤/CH_2Cl_2 = 1:9): 0.54; m.p. = 187.4-189.7 °C.

[0646] 단계 56.1: 4-(6-클로로-피리미딘-4-일록시)-아닐린

[0647] MeOH (250 ml)에 용해시킨 4-클로로-6-(4-니트로-페녹시)-피리미딘 (단계 56.2; 3.6 g, 14.3 mmol)을 라니-Ni (3 g)의 존재하에 40 ℃에서 3 일 동안 수소화시켰다. 반응 용액을 여과하고, 감압하에 농축하고, AcOEt/헥산으로부터 결정화시켜 단계 56.1의 화합물을 수득하였다.

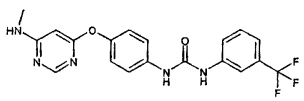
[0648] M+H = 222/224; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8.62 (s, 1H, 피페리디닐), 7.13 (s, 1H, 피페리디닐), 6.83 (d, 9 Hz, 2H, 페닐), 6.56 (d, 9Hz, 2H, 페닐), 5.12 (s, 2H, NH_2); m.p. = 135.5-138.1 °C.

[0649] 단계 56.2: 4-클로로-6-(4-니트로-페녹시)-피리미딘

[0650] H_2O/아세톤 (80 ml; 1:1)에 용해시킨 4-니트로페놀 (2.8 g, 20.1 mmol), 2,4-디클로로-피리미딘 (3 g, 20.1 mmol), NaOH (0.8 g, 20.1 mmol)를 60-65 ℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 감압하에 농축하고, 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔, 4.5×22 cm, AcOEt/헥산 = 1:4)하여 백색 고체 물질로서의 단계 56.2의 화합물을 수득하였다.

[0651] M+H = 252/254; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8.67 (s, 1H, 피페리디닐), 8.34 (d, 9 Hz, 2H, 페닐), 7.58 (d, 9Hz, 2H, 페닐), 7.53 (s, 1H, 피페리디닐); R_f (AcOEt/헥산 = 1:1): 0.16; m.p. = 125.4-126.6 °C.

[0652] 실시예 57: 1-[4-(6-메틸아미노-피리미딘-4-일록시)-페닐]-3-(3-트리플루오로메틸-페닐)-우레아

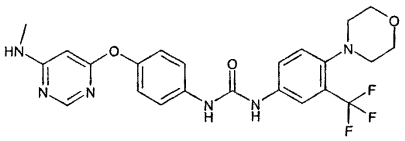
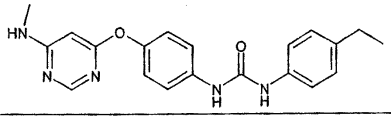
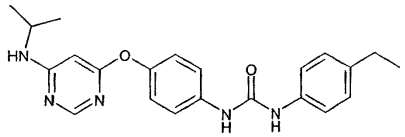
[0653] 

[0654] 1-[4-(6-클로로-피리미딘-4-일록시)-페닐]-3-(3-트리플루오로메틸-페닐)-우레아 (실시예 56) (42.7 mg, 0.1 mmol)를 밀폐시킬 수 있는 튜브에서 메틸아민 (EtOH 중 30%, 1 ml)에 용해시키고, Ar하에 50 ℃에서 10 분 동안 가열하였다. 용매를 증발시킨 후에, 생성물을 제조용 TLC (20×20 cm 플레이트 2개, 아세톤/CH_2Cl_2 = 3:7)에 의해 정제하여 백색 고체로서의 표제 화합물을 수득하였다.

[0655] M+H = 404.1; ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.22 (s, 1H, 피리디닐), 7.84 (s/넓은 피크, 1H, NH), 7.62 (s, 1H, 3-CF_3-*페닐*), 7.52 (d, 8.0 Hz, 1H, CF_3-*페닐*), 7.35 (t, 8.0 Hz, 1H, 3-CF_3-*페닐*), 7.28 (m, 3H, CF_3-*페닐*/옥소-*페닐*-아민), 6.97 (d, 9.5 Hz, 2H, 옥소-*페닐*-아민), 5.62 (d/넓은 피크, 2H, 피리디닐), 5.44 (s/넓은 피크, 1H, NH), 2.89 (s/넓은 피크, CH_3-N); R_f (아세톤/CH_2Cl_2 = 3:7): 0.36.

[0656] 상응하는 클로라이드 및 아민을 20 내지 80 ℃ 범위의 온도에서 10 분 내지 몇 시간 동안 교반함으로써, 실시예 56 화합물의 제조법과 유사하게 하기 화합물을 합성하였다. 화합물의 구조 및 분석 데이터를 표 6에 나타내었다.

표 6-1

Ex.	구조	분석 데이터
58		M+H = 489.1; R_f CH_2Cl_2/아세톤 = 7:3): 0.12; ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.21 (S, 1h, 피리미디닐), 7.71(s/넓은 피크, 1H, 우레아), 7.53 (d, 8.0 Hz, 1H, 아릴), 7.51 (s, 1H, 아릴), 7.42 (s/넓은 피크, 1H,우레아), 7.25 (m, 3H, 아릴), 6.98 (d, 9.0 Hz, 2H, 아미노-*페닐*-옥시), 5.67 (s, 1H, 피리미디닐), 5.36 (m/넓은 피크, 1H, *NH*-Me), 3.78 (m, 4H, 모르폴리닐), 2.91(d/넓은 피크, 3H, NH-*Me*), 2.84 (m, 4h, 모르폴리닐).
59		M+H = 364.0; R_f (CH_2Cl_2/MeOH = 95:5): 0.16; HPLC (시스템 1): 5.06 분.
60		M+H = 392.0; R_f (CH_2Cl_2/MeOH = 95:5): 0.21; HPLC (시스템 1): 5.52 분.

[0657]

표 6-2

[0658]

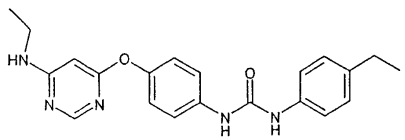
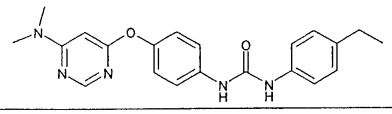
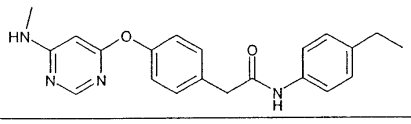
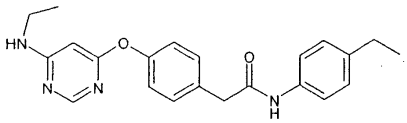
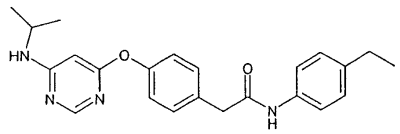
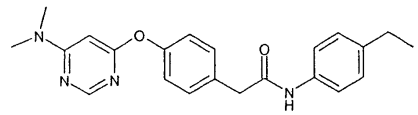
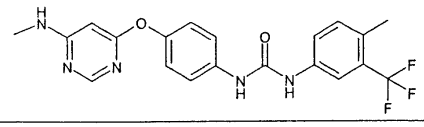
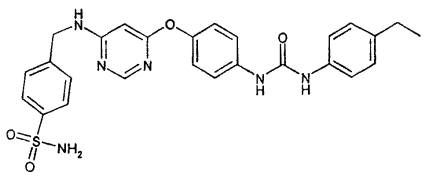
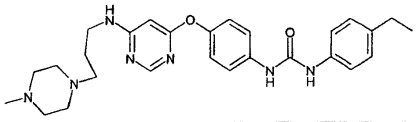
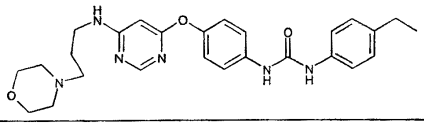
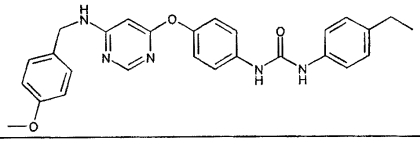
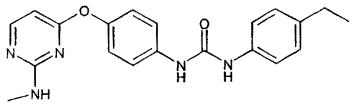
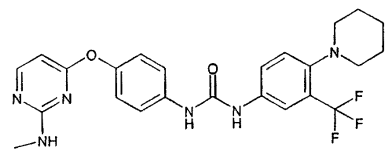
61		M+H = 378.0; R_f (CH_2Cl_2/MeOH = 95:5): 0.16; HPLC (시스템 1): 5.26 분; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8.69 /8.34 (s/s, 2H, 우레아), 8.10 (s/넓은 피크,1H, 피리미디닐), 7.44/7.33,/7.09/7.03 (d/d/d/d, 8.5 Hz, 8 H, 아릴), 7.00 (s/넓은 피크, 1H, NH), 5.65 (s/넓은 피크, 1H, 피리미디닐), 3.25 (s/넓은 피크, 2H, CH_2), 2.54 (qu, 8.0 Hz, 2H, CH_2), 1.16/1.09 (t/t, 8.0 Hz, CH_3).
62		M+H = 378.0; R_f (CH_2Cl_2/MeOH = 95:5): 0.29; HPLC (시스템 1): 5.33 분.
63		M+H = 378.0; R_f (헥산 /AcOEt = 2:3): 0.40; HPLC (시스템 1): 4.94 분.
64		M+H = 377.1; R_f (헥산 /AcOEt = 1:4): 0.14; HPLC (시스템 1): 5.17 분.
65		M+H = 391.1; R_f (헥산 /AcOEt = 2:3): 0.17; HPLC (시스템 1): 5.49 분.
66		M+H = 377.1; R_f (헥산 /AcOEt = 2:3): 0.20; HPLC (시스템 1): 5.22 분.
67		R_f (CH_2Cl_2/아세톤 = 7:3): 0.19; m.p. = 202-203 °C (분해).

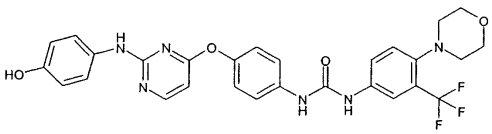
표 6-3

68		M+H = 518.9; R_f (CH_2Cl_2/MeOH/NH_3 conc. = 9:1:0.01): 0.31; HPLC (시스템 1): 5.32 분.
69		M+H = 490.1; R_f (CH_2Cl_2/MeOH/NH_3 conc. = 9:1:0.01): 0.17; HPLC (시스템 1): 4.24 분.
70		M+H = 477.0; R_f (CH_2Cl_2/MeOH/NH_3 conc. = 9:1:0.01): 0.46; HPLC (시스템 1): 4.69 분.
71		M+H = 470.0; R_f (CH_2Cl_2/MeOH/NH_3 conc. = 95:5:0.1): 0.38; HPLC (시스템 1): 6.04 분.
72		M+H = 364.1; R_f (헥산 /AcOEt = 1:1): 0.12; HPLC (시스템 1): 5.18 분; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8.66 /8.54 (s/s, 2H, 우레아), 8.12 (s/넓은 피크, 1H, 피리미디닐), 7.47/7.33,/7.09/7.09 (d/d/d/d, 8.5 Hz, 8 H, 아릴), 7.03 (s/넓은 피크, 1H, NH), 6.08 (s/넓은 피크, 1H, 피리미디닐), 2.70 (s/넓은 피크, 3H, *Me*-NH), 2.55 (qu, 8.0 Hz, 2H CH_2), 1.13 (t, 8.0 Hz, CH_3).
73		M+H = 487.0; R_f (AcOEt/ 헥산 = 2:1): 0.45; HPLC (시스템 1): 6.44 분.

[0659]

[0660] 실시예 74 화합물의 합성에 사용하는 4-피페리딘-1-일-3-트리플루오로메틸-페닐아민 (단계 73.1)을 단계 38.1 화합물의 제조법에 따라 합성하였다: M+H = 245.1; R_f (AcOEt/헥산 = 1:5): 0.11.

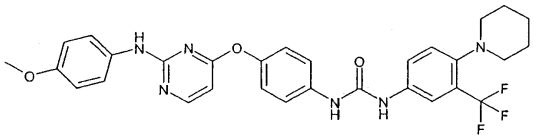
[0661] 실시예 74: 1-{4-[2-(4-히드록시-페닐아미노)-피리미딘-4-일록시]-페닐}-3-(4-모르폴린-4-일-3-트리플루오로메틸-페닐)-우레아



[0662]

[0663] 실시예 22 화합물의 제조법과 유사하게 화합물을 합성하였다: M+H = 566.8; R_f (CH_2Cl_2/MeOH): 0.21, HPLC (시스템 1): 5.59 분.

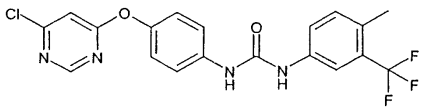
[0664] 실시예 75: 1-{4-[2-(4-메톡시-페닐아미노)-피리미딘-4-일록시]-페닐}-3-(4-피페리딘-1-일-3-트리플루오로메틸-페닐)-우레아



[0665]

[0666] 실시예 22 화합물의 제조법과 유사하게 화합물을 합성하였다: M+H = 578.9; R_f (헥산/AcOEt = 1:1): 0.26; HPLC: 6.44 분 (시스템 1).

[0667] 실시예 76: 1-[4-(6-클로로-피리미딘-4-일록시)-페닐]-3-(4-메틸-3-트리플루오로메틸-페닐)-우레아



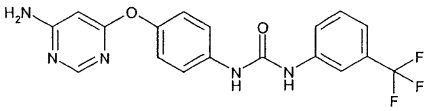
[0668]

[0669] 단계 56.1의 화합물로부터 출발하여 실시예 48 화합물의 제조법과 유사하게 표제 화합물을 합성하였다.

M+H = 423.1/M+18 = 440.1; R_f (CH_2Cl_2/아세톤 = 9:1): 0.42; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8.93/8.80 (s/s, 2H, 우레아), 7.91 (d, 2 Hz, 1H, 피리미디닐), 7.51 (d, 9.5 Hz, 2H, 페닐), 7.47 (d, 8.0 Hz, 1H, 페닐-CF_3), 7.29 (d, 8 Hz, 1H, 페닐-CF_3), 7.27 (s, 1H, 페닐-CF_3),7.13 (d, 9.5 Hz, 2H, 페닐), 4.08 (m, 1H, 피리미디닐), 2.63 (s/넓은 피크,3H, CH_3); m.p. = 183.0 – 184.5 °C.

[0670]

[0671] 실시예 77: 1-[4-(6-아미노-피리미딘-4-일록시)-페닐]-3-(3-트리플루오로메틸-페닐)-우레아



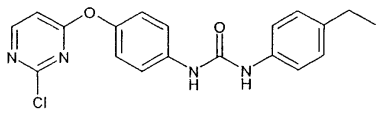
[0672]

[0673] 실시예 56의 화합물 (50 mg, 0.122 mmol)을 EtOH 2 ml 및 NH_3 (25% 수성) 2 ml에 용해시키고, 밀폐된 튜브에서 13 시간 동안 80 ℃에서 교반하였다. 용매를 감압하에 증발시킨 후에, 생성물을 TLC (20×20 cm 플레이트 2개, CH_2Cl_2 중 10% MeOH)에 의해 단리하였다.

M+H = 390.0; R_f (CH_2Cl_2/MeOH = 9:1): 0.15; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 9.07/8.87 (s/s, 2H, 우레아), 7.98 (s/넓은 피크, 1H, 피리미디닐), 7.56 (d, 8.0 Hz, H, 페닐-CF_3), 7.47 (d, 8.0 Hz, 1H, 페닐-CF_3), 7.49 (d, 8.5 Hz, 2H, 페닐), 7.46 (s, 1H, 페닐-CF_3), 7.27 (d, 8.0 Hz, 1H, 페닐-CF_3),7.04 (d, 8.5 Hz, 2H, 페닐), 6.77 (s/넓은 피크,2H, NH_2), 5.64 (s/넓은 피크, 1H, 피리미디닐).

[0674]

[0675] 실시예 78: 1-[4-(2-클로로-피리미딘-4-일록시)-페닐]-3-(4-에틸-페닐)-우레아



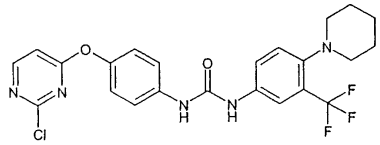
[0676]

[0677] 실시예 56 화합물의 제조법과 유사하게 표제 화합물을 합성하였다.

M+H = 369.0/371.0; R_f (헥산 /AcOEt = 1:1): 0.31; 분석치: C: 62.20 % (61.88 %), H: 4.85 % (4.65 %), N: 14.73 % (15.19 %).

[0678]

[0679] 실시예 79: 1-[4-(2-클로로-피리미딘-4-일록시)-페닐]-3-(4-피페리딘-1-일-3-트리플루오로메틸-페닐)-우레아

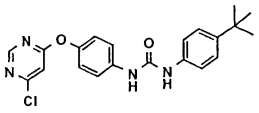


[0680]

[0681] 실시예 56 화합물의 제조법과 유사하게 표제 화합물을 합성하였다.

[0682] M+H = 491.9/493.9; R_f (헥산 /AcOEt = 1:1): 0.38; 분석치 : C: 55.67 % (56.16 %), H: 4.32 % (4.30 %), N: 13.62 % (14.24 %).

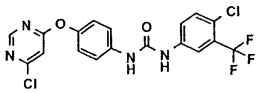
[0683] 실시예 80: N-(4-(6-클로로피리미딘-4-일-옥시)-페닐)-N'-(4-tert-부틸페닐)-우레아

[0684] 

[0685] THF (55 ml) 중 4-(6-클로로-피리미딘-4-일-옥시)-아닐린 (단계 21.1; 3.77 g, 15 mmol)의 용액에 N_2-대기하에서 THF (5 ml)에 용해시킨 4-tert-부틸페닐 이소시아네이트 (5.26 g, 30 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 1 시간 동안 교반하는 동안 현탁액이 형성되었다. 이어서, 혼합물을 AcOEt 및 물 중 $NaHCO_3$의 용액에 다시 용해시키고, 수성 층을 분리하여 제거하고, AcOEt로 2회 추출하였다. 유기 상을 물 및 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 진공에서 농축하였다. 생성된 고체를 Et_2O 중에서 교반하여 최종 표제 화합물을 수득하였다.

[0686] m.p.: 111-112 °C; ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 8.75 (s, HN), 8.65 (s, 1H), 8.62 (s, HN), 7.51 (d, 2H), 7.36 (d, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.31 (d, 2H), 7.17 (d, 2H), 1.27 (Me_3C).

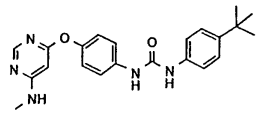
[0687] 실시예 81: N-(4-(6-클로로피리미딘-4-일-옥시)-페닐)-N'-(4-클로로-3-트리플루오로메틸-페닐)-우레아

[0688] 

[0689] THF (40 ml) 중 4-(6-클로로-피리미딘-4-일-옥시)-아닐린 (단계 21.1; 3.77 g, 15 mmol)의 용액에 N_2-대기하에서, THF (20 ml)에 용해시킨 4-클로로-3-트리플루오로메틸페닐 이소시아네이트 (4.98 g, 22.5 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 1 시간 후에, 용액을 AcOEt 및 물 중 $NaHCO_3$로 희석하고, 수성 층을 분리하여 제거하고, AcOEt로 2회 추출하였다. 유기 상을 물 및 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4) 및 진공에서 농축하였다. 생성된 고체를 Et_2O 중에서 교반하여 최종 표제 화합물을 수득하였다.

[0690] m.p.: 180-181 °C; ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 9.22 (s, HN), 8.97 (s, HN), 8.65 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.53 (d, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.19 (d, 2H); 분석치: CHNClFO.

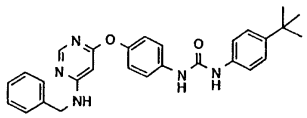
[0691] 실시예 82: N-(4-(4-메틸아미노피리미딘-6-일-옥시)-페닐)-N'-(4-tert-부틸페닐)-우레아

[0692] 

[0693] N_2-대기하에서, 메틸아민/에탄올 (8.03 M; 5 ml) 중 N-(4-(4-클로로피리미딘-6-일-옥시)-페닐)-N'-(4-tert-부틸페닐)-우레아 (319 mg, 0.80 mmol)의 용액을 40 ℃에서 50 분 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 진공에서 농축하고, 잔류물을 물 및 AcOEt에 다시 용해시키고, 수성 층을 분리하여 제거하고, AcOEt로 2회 추출하였다. 유기 상을 물 및 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4) 및 SiO_2 2 g을 첨가한 후에 진공에서 농축하였다. 생성된 분말을 SiO_2-컬럼 상부에 올리고, AcOEt/헥산 9:1로 용출하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0694] m.p.: 245-246 °C; ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 8.7 (s, HN), 8.6 (s, HN), 8.13 (s, 1H), 7.45 (d, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.31 (d, 2H), 7.05 (d, 2H), 6.78 (s, HN), 5.79 (s, 1H), 2.83 (MeN), 1.30 (Me_3C).

[0695] 실시예 83: N-(4-(4-벤질아미노피리미딘-6-일-옥시)-페닐)-N'-4-tert-부틸페닐)-우레아

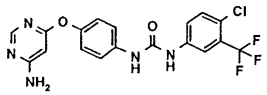


[0696]

[0697] N_2-대기하에서, 이소프로판올 (3 ml) 중 N-(4-(4-클로로피리미딘-6-일-옥시)-페닐)-N'-(4-tert-부틸페닐)-우레아 (397 mg, 1.00 mmol) 및 벤질아민 (327 μM)의 현탁액을 70 ℃에서 21 시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 진공에서 농축하고, 잔류물을 포화 $NaHCO_3$ 용액 및 AcOEt에 다시 용해시키고, 수성 층을 분리하여 제거하고, AcOEt로 2회 추출하였다. 유기 상을 물 및 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 농축하였다. 조 생성물을 CH_2Cl_2에 용해시키고, SiO_2를 첨가한 후에 다시 농축하였다. 생성된 분말을 SiO_2-컬럼 상부에 올리고, AcOEt/헥산 3:1으로 용출하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0698] m.p.: 118-120 °C; ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 8.73 (s, HN), 8.62 (s, HN), 8.13 (s, 1H), 7.84 (s, HN), 7.46 (d, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.30 (m, 4H), 7.28 (m, 2H), 7.24 (m, 1H), 7.03 (d, 2H), 5.78 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 1.26 (Me_3C).

[0699] 실시예 84: N-(4-(4-아미노피리미딘-6-일-옥시)-페닐)-N'-(4-클로로-3-트리플루오로메틸-페닐)-우레아

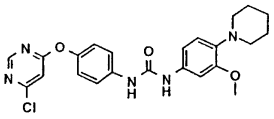


[0700]

[0701] N_2-대기하에 밀폐된 튜브에서, 에탄올 (2 ml) 중 N-(4-(4-클로로피리미딘-6-일-옥시)-페닐)-N'-(4-클로로-3-트리플루오로메틸-페닐)-우레아 (443 mg, 1.00 mmol) 및 25% 수성 NH_3 (2 ml)을 80 ℃에서 22 시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 물 및 AcOEt로 희석하고, 수성 층을 분리하여 제거하고, AcOEt로 3회 추출하였다. 유기 상을 물 및 염수의 3 부분으로 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 농축하였다. 컬럼 크로마토그래피 (SiO_2; CH_2Cl_2/MeOH 9:1)하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0702] m.p.: 197-198 °C; ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 9.20 (s, HN), 8.93 (s, HN), 8.12 (m, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.51 (d, 2H), 7.08 (d, 2H), 6.82 (s, H_2N), 5.67 (s, 1H).

[0703] 실시예 85: N-(4-(4-클로로피리미딘-6-일-옥시)-페닐)-N'-(3-메톡시-4-피페리딘-1-일-페닐)-우레아



[0704]

[0705] CH_2Cl_2 (95 ml) 중 트리포스젠 (1.4 g, 4.7 mmol)의 용액을 N_2-대기하에서 빙조에 의해 냉각시켰다. 이어서, CH_2Cl_2 (48 ml) 중 3-메톡시-4-피페리딘-1-일-페닐아민 (단계 85.1; 2.95 g, 14.3 mmol) 및 NEt_3 (2.0 ml; 14.3 mmol)을 적가하고, 생성된 현탁액을 실온에서 20 분 동안 교반하였다. 이어서, CH_2Cl_2 (48 ml) 중 4-(6-클로로-피리미딘-4-일-옥시)-아닐린 (단계 21.1; 3.17 g, 14.3 mmol) 및 NEt_3 (2.0 ml; 14.3 mmol)의 용액을 적가하고, 이 때 갈색 용액이 형성되었으며, 이를 실온에서 4.5 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 $NaHCO_3$ 용액 (0.3 L)에 첨가하고, CH_2Cl_2로 추출하였다. 유기 상을 물 및 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 농축하였다. 조 생성물을 AcOEt/메탄올에 용해시킨 후에, SiO_2를 첨가하고, 용매를 진공에서 증발시켜 제거하였다. 생성된 분말을 크로마토그래피 컬럼 (SiO_2; AcOEt/헥산 4:1) 상부에 올리고, AcOEt/헥산 4:1로 용출하여 표제 화합물을 수득하였다.

m.p.: 175 °C; ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 8.68 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.50 (d, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.13 (m, 3H), 6.85 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.82 (m, 4H), 1.60 (m, 4H), 1.49 (m, 2H).

[0706]

[0707] 출발 물질을 하기와 같이 제조하였다:

[0708] 단계 85.1: 3-메톡시-4-피페리딘-1-일-페닐아민

[0709] 에탄올/THF 5:1 (90 ml) 중 1-(2-메톡시-4-니트로-페닐)-피페리딘 (단계 85.2; 4.0 g, 17 mmol)을 Pd/C 10% ("엥겔하트 4505"; 0.4 g)의 존재하에 수소화시켰다. 이어서, 촉매를 여과하여 제거하고, 여액을 농축하여 표제 화합물을 수득하였다.

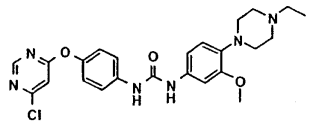
^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 6.58 (d, 1H), 6.19 (d, 1H), 6.04 (dd, 1H), 4.66 (s, H_2N), 3.65 (s, H_3CO), 2.70 (m, 4H), 1.56 (m, 4H), 1.43 (m, 2H).

[0710]

[0711] 단계 85.2: 1-(2-메톡시-4-니트로-페닐)-피페리딘

[0712] 2-브로모-5-니트로아니솔 (5.0 g, 21.5 mmol) 및 피페리딘 (8.5 ml)을 105 ℃에서 N_2-대기하에 5 시간 동안 교반하였다. 물 (80 ml)을 첨가하고, 혼합물을 CH_2Cl_2 (2×80ml)로 2회 추출하였다. 유기 상을 물 및 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 농축하였다. 조 생성물을 AcOEt에 용해시킨 후에, SiO_2를 첨가하고, 용매를 진공에서 증발시켜 제거하였다. 생성된 분말을 크로마토그래피 컬럼 (SiO_2; AcOEt/헥산 9:1) 상부에 올리고, 헥산/AcOEt 9:1→4:1로 용출하여 표제 화합물을 수득하였다: MS:$[M+1]^+$ = 237; R_f = 0.2 (AcOEt/헥산 9:1).

[0713] 실시예 86: N-(4-(6-클로로피리딘-4-일-옥시)-페닐)-N'-(4-(4-에틸-피페라진-1-일)-3-메톡시-페닐)-우레아



[0714]

[0715] 4-(4-에틸-피페라진-1-일)-3-메톡시-페닐아민 (단계 86.1; 3.99 g, 16.5 mmol) 및 4-(6-클로로-피리미딘-4-일-옥시)-아닐린 (단계 21.1; 3.67 g, 16.5 mmol)으로부터 실시예 85와 유사하게 표제 화합물을 제조하였다.

m.p.: 170-171 °C; ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 8.67 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.48 (d, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.12 (d, 2H), 6.84 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.86 (m, 4H), 2.44 (m, 4H), 2.33 (q, 2H), 0.98 (t, H_3C); 분석치: CHNCl.

[0716]

[0717] 출발 물질을 하기와 같이 제조하였다:

[0718] 단계 86.1: 4-(4-에틸-피페라진-1-일)-3-메톡시-페닐아민

[0719] 에탄올/THF 5:1 (70 ml) 중 1-에틸-4-(2-메톡시-4-니트로-페닐)-피페라진 (단계 86.2; 2.89 g, 11 mmol)을 Pd/C 10% ("엥겔하트 4505"; 0.3 g)의 존재하에 수소화시켰다. 이어서, 촉매를 여과하여 제거하고, 여액을 농축하여 표제 화합물을 수득하였다.

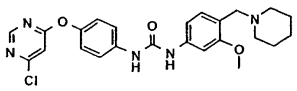
^{1}H-NMR (CD_3OD): 6.79 (d, 1H), 6.44 (d, 1H), 6.29 (dd, 1H), 3.80 (s, H_3CO), 2.97 (m, 4H), 2.65 (m, 4H), 2.52 (q, 2H), 1.14 (t, H_3C).

[0720]

[0721] 단계 86.2: 1-에틸-4-(2-메톡시-4-니트로-페닐)-피페라진

[0722] 2-브로모-5-니트로아니솔 (4.7 g, 20 mmol) 및 N-에틸-피페라진 (10.3 ml)을 110 ℃에서 N_2-대기하에 13 시간 동안 교반하였다. 물 (80 ml)을 첨가하고, 혼합물을 CH_2Cl_2 (2×80 ml)로 2회 추출하였다. 유기 상을 물 및 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 농축하였다. 컬럼 크로마토그래피 (SiO_2; CH_2Cl_2/MeOH 19:1→9:1)하여 표제 화합물을 수득하였다: m.p.: 84-85 ℃.

[0723] 실시예 87: N-(4-(4-클로로피리미딘-6-일-옥시)-페닐)-N'-(3-메톡시-4-(피페리딘-1-일메틸)-페닐)-우레아

[0724] 

[0725] 3-메톡시-4-(피페리딘-1-일메틸)-페닐아민 (단계 87.1) 및 4-(6-클로로-피리미딘-4-일-옥시)-아닐린 (단계 21.1)으로부터 실시예 85와 유사하게 표제 화합물을 제조하였다: MS:$[M+1]^+$ = 468.

[0726] 출발 물질을 하기와 같이 제조하였다:

[0727] 단계 87.1: 3-메톡시-4-(피페리딘-1-일메틸)-페닐아민

[0728] 1-(2-메톡시-4-니트로-벤질)-피페리딘 (단계 87.2)을 THF 중에서 라니 니켈을 촉매로 사용하여 수소화시킴으써 표제 화합물을 수득하였다: MS: $[M+1]^+$ = 221.

[0729] 단계 87.2: 1-(2-메톡시-4-니트로-벤질)-피페리딘

[0730] (2-메톡시-4-니트로-페닐)-피페리딘-1-일-메타논 (단계 87.3; 200 mg, 0.76 mmol)을 THF (8 ml) 중에 -20 ℃에서 용해시켰다. 이어서, DIBAH (THF 중 1 M: 2.3 ml)를 첨가하였다. -20 ℃에서 90 분 후에, DIBAH (0.8 ml)의 다른 부분을 첨가하고, 2 시간 동안 계속 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 물 (30ml) 및 나트륨 칼륨 타르타레이트의 포화 용액 (25 ml)으로 가수분해하고, AcOEt로 3회 추출하였다. 유기 상을 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 농축하였다. 조 생성물을 AcOEt에 용해시킨 후에, SiO_2를 첨가하고, 용매를 진공에서 증발시켜 제거하였다. 생성된 분말을 크로마토그래피 컬럼 (SiO_2; AcOEt) 상부에 올리고, AcOEt로 용출하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0731] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 7.83 (dd, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 3.91 (s, H_3CO), 3.49 (s, 2H), 2.36 (m, 4H), 1.52 (m, 4H), 1.39 (m, 2H).

[0732] 단계 87.3: (2-메톡시-4-니트로-페닐)-피페리딘-1-일-메타논

[0733] 아세토니트릴 (50 ml) 및 CH_2Cl_2 (40 ml) 중 2-메톡시-4-니트로-벤조산 (5.915 g, 30 mmol)의 빙냉 현탁액에 N_2-대기하에서, TPTU (8.912 g, 30 mmol) 및 NEt_3 (8.36 ml, 60 mmol)을 첨가하였다. 40 분 동안 교반한 후에, 피페리딘 (3.26 ml, 33 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 서서히 실온으로 가온하였다. 16 시간 후에, AcOEt (0.5 L), 물 (0.4 L) 및 포화 $NaHCO_3$ 용액 (0.2 L)을 첨가하고, 수성 상을 분리하여 제거하고, AcOEt로 3회 추출하였다. 유기 층을 10% 시트르산 용액, 물 및 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 농축하였다. AcOEt/헥산으로부터 결정화시켜 표제 화합물을 수득하였다.

[0734] m.p.: 104 °C; ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 7.88 (dd, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 3.93 (s, H_3C), 3.7-3.5 (m, 2H), 3.07 (m, 2H), 1.64-1.5 (m, 4H), 1.42 (m, 2H).

[0735] 실시예 88: 하기 화합물을 기재된 방법과 유사하게 제조할 수 있다 (표 7):

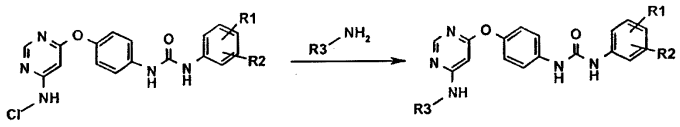
[0736] 

표 7-1

[0737]

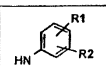
			반응 조건	m.p. [°C]	MS [M+1]+	분석치
a)			EtOH 20 h, rt	153-156	406	
b)			neat 20 h, rt	184-185	420	
c)			NH_3 25 % in H_2O; 디옥산 ; 12 h, 80 °C	117-118	378	

표 7-2

[0738]

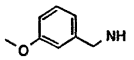
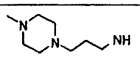
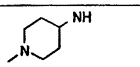
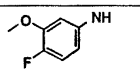
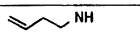
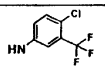
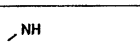
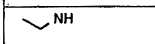
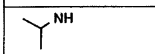
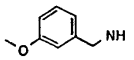
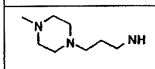
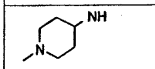
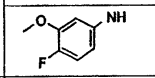
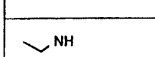
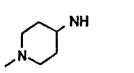
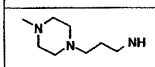
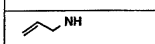
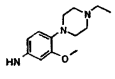
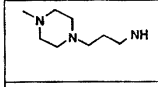
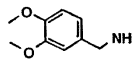
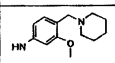
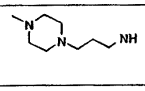
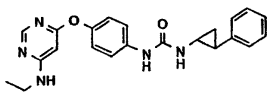
d)			neat 2 h, 40 °C	107-108	498	
e)			이소프로판올 12 h, 60 °C	96-97	518	
f)			이소프로판올 24 h, 80 °C	129-130	475	
g)			이소프로판올 29 h, 85 °C	215-216	502	
h)						
i)			EtOH 8 h, 40 °C	208-209	438	
j)			EtOH 20 h, rt	154-156	452	
k)			neat 20 h, rt	220-221	466	
l)			이소프로판올 17 h, 60 °C	178-179	544	
m)			이소프로판올 4 h, 60 °C	92-93	564	
n)			이소프로판올 24 h, 80 °C	126-128	521	
o)			이소프로판올 26 h, 85 °C	152-154	548	
p)			EtOH 90 min, 50 °C	191-192	449	CHN
q)			EtOH 20 h, rt	189-191	463	CHN
r)			THF / 이소프로판올 NaI 60 h, 60 °C		532	
s)			이소프로판올 8 h, 60 °C		575	
t)			5 h rt	191-192	475	CHN

표 7-3

u)						
v)			EtOH 1 h, rt	178-180	478	
w)			EtOH 11 h, rt		492	
x)			이소프로판올 19 h, 50 °C		604	
y)			이소프로판올 15 h, 70 °C	189-190	614	CHN
z)						
aa)						
ab)			EtOH, NaI 100 min, 40 °C		477	
ac)			이소프로판올 THF NaI cat., 50 °C		589	

[0739]

[0740] 실시예 89: (±)-트랜스-N-(4-(4-에틸아미노피리미딘-6-일-옥시)-페닐)-N'-(2-페닐-시클로프로필)-우레아 (방법 A)

[0741] 

[0742] THF (5 ml) 중 4-(4-에틸아미노피리미딘-6-일-옥시)-아닐린 (단계 89.1; 271 mg, 1.177 mmol)의 용액에 N_2-대기하에서, 트랜스-2-페닐-시클로프로필-이소시아네이트 (188 mg, 1.18 mmol; 알드리치 (Aldrich))를 첨가하였다. 이어서, 용액을 8 시간 동안 교반하고, 이 때 침전물이 형성되었다. THF 및 에테르로 여과 및 세척하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0743] m.p.: 205-206 °C; ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 8.50 (s, HN), 8.11 (s, 1H), 7.42 (d, 2H), 7.27 (m, 3H), 7.15 (m, 3H), 7.01 (d, 2H), 6.67 (s, HN), 5.67 (s, 1H), 3.25 (m, 2H), 2.74 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 1.17 (m, 2H), 1.09 (t, 3H); 분석치 : CHN.

[0744] 출발 물질을 하기와 같이 제조하였다:

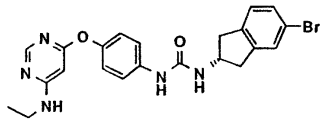
[0745] 단계 89.1: 4-(4-에틸아미노피리미딘-6-일-옥시)-아닐린

[0746] 에탄올 (~ 35 %; 5 ml)에 용해시킨 에틸아민 중 4-(6-클로로-피리미딘-4-일-옥시)-아닐린 (단계 21.1; 5.0 g, 22.6 mmol)의 현탁액을 N_2-대기하에 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 이어서, 생성된 갈색 용액을 물 및 AcOEt로 희석하고, 수성 층을 분리하여 제거하고, AcOEt로 2회 추출하였다. 유기 상을 물 및 염수 3 부분으로 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 농축하였다. 비등 AcOEt로부터 재결정화시켜 표제 화합물을 수득하였다.

[0747] m.p.: 143-145 °C; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 8.24 (s, 1H), 7.24 (s, HN), 6.91 (d, 2H), 6.69 (d, 2H), 5.63 (s, 1H), 4.97 (s, H_2N), 3.25 (m, 2H), 1.25 (t, 3H).

[0748] 컬럼 크로마토그래피 (SiO_2; AcOEt→AcOEt/EtOH 19:1)에 의해 재결정화시켜 여액으로부터 추가의 생성물을 단리할 수 있다.

[0749] 실시예 90: N-(4-(4-에틸아미노피리미딘-6-일-옥시)-페닐)-N'[(R)-5-브로모-인단-2-일]-우레아 (방법 B)

[0750] 

[0751] CH_2Cl_2 (12 ml) 중 트리포스젠 (117 mg, 0.393 mmol)의 용액을 N_2-대기하에서, 빙조에 의해 냉각시켰다. CH_2Cl_2 (10 ml) 중 [(R)-5-브로모-인단-2-일-아민 (250 mg, 1.178 mmol; 제조법은 문헌 [Adv. Synth. Catal. 2001, 343, 461] 참조) 및 NEt_3 (164 ㎕; 1.177 mmol)의 용액을 적가하고, 적하 깔대기를 CH_2Cl_2 (2 ml)로 세정하고, 생성된 현탁액을 실온에서 60 분 동안 교반하였다. 이어서, CH_2Cl_2 (10 ml) 중 4-(4-에틸아미노피리미딘-6-일-옥시)-아닐린 (258 mg, 1.12 mmol) 및 NEt_3 (164 ㎕; 1.177 mmol)의 용액을 적가하고, 적하 깔대기를 CH_2Cl_2 (2 ml)로 세정하였다. 갈색 용액이 형성되었으며, 이를 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 이어서생성된 혼합물에 SiO_2를 첨가하였다. 진공에서 농축한 후에, 분말을 MPLC 컬럼 (SiO_2) 상부에 올렸다. SiO_2/AcOEt 4:1→AcOEt로 용출하고, 부분적으로 농축하고, 결정화된 물질을 여과하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0752] m.p.: 247 °C; ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 8.33 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.36 (d, 2H), 7.30 (m, 1H), 7.26 (t, 1H), 7.19 (d, 1H), 6.96 (d, 2H), 6.43 (d, 1H), 5.63 (s, 1H), 4.40 (m, 1H), 3.2 (m, 4H), 2.75 (ABxd, 2H), 1.07 (t, 3H); 분석치 : CHNBr.

[0753] 실시예 91: 하기 화합물을 기재된 방법과 유사하게 제조할 수 있다 (표 8):

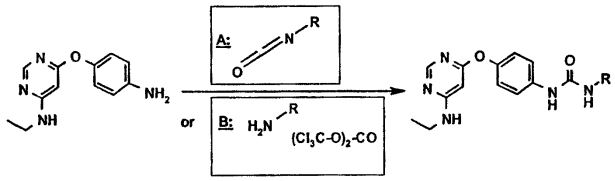
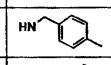
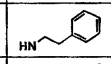
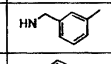
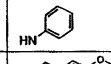
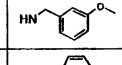
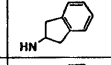
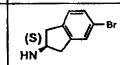
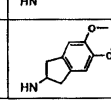
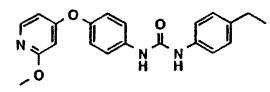
[0754] 

표 8

[0755]

		반응 조건	m.p. [°C]	MS [M+1]$^+$	분석치
a)		A: THF;16 h, rt	230-232	378	CHN
b)		A: THF;16 h, rt	222	378	CHN
c)		A: THF;6 h, rt	226-227	378	CHN
d)		A: THF;16 h, rt	209-210	350	CHN
e)		A: THF;8 h, rt	224	394	
f)		B: CH_2Cl_2, Et_3N	241	390	CHN
g)		B: CH_2Cl_2, Et_3N	243-244	468 / 470	
h)		B: CH_2Cl_2, Et_3N	208-210	450	

[0756] 실시예 92: N-(4-(2-메톡시피리딘-4-일-옥시)-페닐)-N'-(4-에틸-페닐)-우레아

[0757] 

[0758] 4-(4-아미노-페녹시)-2-메톡시-피리딘 (단계 92.1; 91 mg, 0.42 mmol) 및 4-에틸-페닐-이소시아네이트 (124 ㎕, 0.84 mmol)로부터 실시예 89와 유사하게 표제 화합물을 제조하였다: m.p.: 196 ℃; Anal.: CHN.

[0759] 출발 물질을 하기와 같이 제조하였다:

[0760] 단계 92.1: 4-(4-아미노-페녹시)-2-메톡시-피리딘

[0761] 2-메톡시-4-(4-니트로-페녹시)-피리딘 (단계 92.2; 0.12 g, 0.5 mmol)을 AcOEt (10 ml) 중에서 라니 니켈 (20 mg)의 존재하에 수소화시키고, 여과하고, 여액을 농축하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0762] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 7.97 (d, 1H), 6.86 (d, 2H), 6.67 (d, 2H), 6.48 (d, 1H), 6.13 (s, 1H), 3.89 (s, H_3CO), 3.70 (s, H_2N).

[0763] 단계 92.2: 2-메톡시-4-(4-니트로-페녹시)-피리딘 (A) 및 1-메틸-4-(4-니트로-페녹시)-1H-피리딘-2-온 (B)

[0764] 밀폐된 튜브 중에서 N_2-대기하에, 4-(4-니트로-페녹시)-1H-피리딘-2-온 (단계 92.3; 800 mg, 3.45 mmol), Ag_2CO_3 (552 mg, 2.0 mmol), 메틸-요오다이드 (474 ㎕, 7.6 mmol) 및 아세토니트릴 (70 ml)을 60 ℃에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 여액을 농축하고, 크로마토그래피 (SiO_2; AcOEt)하여 (A)에 이어 (B)를 수득하였다.

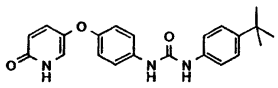
[0765] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) (A): 8.32 (d, 2H), 8.18 (d, 1H), 7.37 (d, 2H), 6.78 (d, 1H), 6.49 (s, 1H), 3.86 (s, H_3CO); (B): 8.30 (d, 2H), 7.80 (d, 1H), 7.40 (d, 2H), 6.15 (d, 1H), 5.80 (s, 1H), 3.40 (s, H_3CO).

[0766] 단계 92.3: 4-(4-니트로-페녹시)-1H-피리딘-2-온

[0767] N-메틸-피롤리딘 (30 ml) 중 2,4-디히드록시-피리딘 (2.33 g, 21 mmol), 4-플루오로-니트로벤젠 (2.22 ml, 21 mmol)및 Cs_2CO_3 (10.2 g, 31.3 mmol)의 현탁액을 100 ℃에서 N_2-대기하에 3 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물에 붓고, 침전물을 여과하여 분리하고, 물로 세척하였다. 고체를 CH_2Cl_2/MeOH에 용융시켰다. 이어서, SiO_2 (~ 20 g)를 첨가하고, 혼합물을 진공에서 농축하였다. 생성된 분말을 SiO_2-컬럼 상부에 올리고, 톨루엔/AcOEt 3:1→AcOEt→AcOEt/EtOH 9:1로 용출하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0768] m.p.: 227-228 °C; ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 11.60 (s, HN), 8.31 (d, 2H), 7.47 (d, 1H), 7.39 (d, 2H), 6.07 (dd, 1H), 5.67 (d, 1H).

[0769] 실시예 93: N-(4-(1-H-6-옥소-1,6-디히드로-피리딘-3-일-옥시)-페닐)-N'-(4-tert-부틸-페닐)-우레아

[0770] 

[0771] THF (10 ml) 중 3-(4-아미노-페녹시)-1H-피리딘-6-온 (단계 93.1; 1.00 mmol) 및 4-tert-부틸-페닐-이소시아네이트 (346 ㎕, 2.0 mmol)로부터 실시예 89와 유사하게 표제 화합물을 제조하였다: m.p.: 234 C; Anal.: CHN.

[0772] 출발 물질을 하기와 같이 제조하였다:

[0773] 단계 93.1: 3-(4-아미노-페녹시)-1H-피리딘-6-온

[0774] 3-(4-니트로-페녹시)-1H-피리딘-6-온 (단계 93.2; 464 mg, 2.0 mmol)을 DMEU (10 ml) 중에서 라니 니켈 (100 mg)의 존재하에 수소화시켜 이를 여과하고, 여액을 농축한 후에 표제 화합물을 수득하였다.

[0775] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 11.2 (s, HN), 7.25 (dd, 1H), 7.11 (d, 1H), 6.68 (d, 2H), 6.51 (d, 2H), 6.35 (d, 1H), 4.87 (s, H_2N).

[0776] 단계 93.2: 3-(4-니트로-페녹시)-1H-피리딘-6-온

[0777] N-메틸-피롤리딘 (60 ml) 중 2,5-디히드록시-피리딘 (4.65 g, 41.9 mmol), 4-플루오로-니트로벤젠 (2.22 ml, 21 mmol) 및 Cs_2CO_3 (13.7 g, 41.9 mmol)의 현탁액을 90 ℃에서 N_2-대기하에 18 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 및 AcOEt로 희석하고, 수성 층을 분리하여 제거하고, AcOEt로 2회 추출하였다. 유기 상을 $NaHCO_3$

용액 및 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 부분적으로 농축하였다. 여기서, 표제 화합물을 결정화시키고, 여과 분리하고, AcOEt로 세척할 수 있다.

[0778] m.p.: 214-217 °C; ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 11.6 (s, HN), 8.22 (d, 2H), 7.57 (d, 1H), 7.43 (dd, 1H), 6.14 (d, 2H), 6.46 (d, 1H).

[0779] 실시예 94: 하기 화합물을 기재된 방법과 유사하게 제조할 수 있다 (표 9):

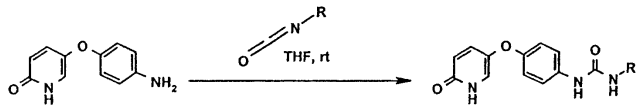
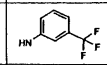
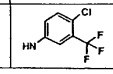
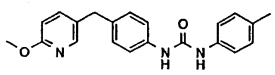
[0780] 

표 9

[0781]

		m.p. [°C]	MS $[M+1]^+$	분석치
	HN-R			
a)			390	
b)		257-260	336	
c)		238-241	350	
d)		228-229	424	CHNFCl

[0782] 실시예 95: N-(4-(6-메톡시-피리딘-3-일메틸)-페닐)-N'-(4-메틸-페닐)-우레아

[0783] 

[0784] THF (11 ml) 중 4-(6-메톡시-피리딘-3-일메틸)-페닐아민 (단계 95.1; 300 mg, 1.40 mmol) 및 4-메틸-페닐-이소시아네이트 (0.35 ml, 2.8 mmol)로부터 실시예 89와 유사하게 표제 화합물을 제조하였다.

[0785] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 8.68 (s, 2 HN), 8.02 (d, 1H), 7.49 (dd, 1H), 7.33 (d, 2H), 7.29 (d, 2H), 7.09 (d, 2H), 7.03 (d, 2H), 6.70 (d, 1H), 3.79 (2s, 5H), 2.21 (s, 3H).

[0786] 출발 물질을 하기와 같이 제조하였다:

[0787] 단계 95.1: 4-(6-메톡시-피리딘-3-일메틸)-페닐아민

[0788] 메탄올 (0.3 L) 중 Rac-(6-메톡시-피리딘-3-일)-(4-니트로-페닐)-메탄올 (단계 95.2; 5.4 g, 21 mmol)을 Pd/C 10% ("엥겔하트 4505"; ~ 5 g)를 촉매로 사용하여 3 일 동안 1 수소 대기압하에 수소화시켰다. 이어서, 촉매를 여과하여 제거하고, 여액을 농축하고, 크로마토그래피 (SiO_2; 헥산/AcOEt 3:2→1:1)하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0789] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 7.99 (d, 1H), 7.34 (dd, 1H), 6.95 (d, 2H), 6.65 (d, 1H), 6.62 (d, 2H), 3.93 (s, H_3CO), 3.78 (s, 2H), 3.6 (sb, H_2N).

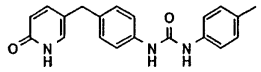
[0790] 단계 95.2: Rac-(6-메톡시-피리딘-3-일)-(4-니트로-페닐)-메탄올

[0791] 에테르 (40 ml) 중 n-부틸-리튬 (헥산 중 1.6 m; 28 ml, 44.8 mmol)의 용액을 건조된 용기 중에서 N_2 대기하에 -50 C 미만으로 냉각시켰다. 이어서, 에테르 (48 ml) 중 5-브로모-2-메톡시-피리딘 (5.7 ml, 44 mmol)의 용액을 적가하고, 이 때 황색빛 현탁액이 형성되었으며, 반응 혼합물을 -50 ℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 2차 용기에서, THF (60ml) 중 4-니트로-벤즈알데히드 (6.04 g, 40 mmol)를 -60 ℃에서 제조하였다. 이어서, 5-리

티오-2-메톡시-피리딘의 황색빛 현탁액을 캐뉼라를 통해 2차 용기로 전달하였다. -40 ℃에서 30 분 동안 교반한 후에, 물 (20 ml)과 포화된 NH4Cl-용액의 혼합물 (10 ml)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 물 및 AcOEt에 붓고, 수성 층을 분리하여 제거하고, AcOEt로 2회 추출하였다. 유기 상을 물 및 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 농축하였다. 컬럼 크로마토그래피 (SiO_2; 헥산/AcOEt 3:1→2:1)하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0792] m.p.: 142 °C; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 8.20 (d, 2H), 8.15 (dd, 1H), 7.57 (d, 2H), 7.47 (dd, 1H), 6.73 (d, 1H), 5.91 (d, 1H), 3.93 (s, H_3CO), 2.50 (s, HO).

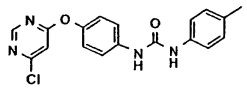
[0793] 실시예 96: N-(4-(6-옥소-1,6-디히드로-피리딘-3-일메틸)-페닐)-N'-(4-메틸-페닐)-우레아

[0794] 

[0795] 클로로포름 (10 ml) 중 N-(4-(6-메톡시-피리딘-3-일메틸)-페닐)-N'-(4-메틸-페닐)-우레아 (실시예 95; 0.28 g, 0.81 mmol) 및 트리메틸실릴-요오다이드 (0.6 ml)의 현탁액을 60 ℃에서 16 시간 동안 교반하였다. 이어서, CH_2Cl_2 (4 ml), 물 (10 ml) 및 포화 $NaHCO_3$ 용액 (5 ml)을 첨가하고, 현탁액을 격렬하게 교반하였다. 여과하고, CH_2Cl_2 및 물로 세척한 후 컬럼 크로마토그래피 (SiO_2; AcOEt/MeOH 9:1→4:1→MeOH)하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0796] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 11.4 (s, HN), 8.52 (s, HN), 8.47 (s, HN), 7.33 (d, 2H), 7.29 (d, 2H), 7.25 (dd, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.07 (d, 2H), 7.04 (d, 2H), 6.24 (d, 1H), 3.58 (s, 2H), 2.22 (s, 3H).

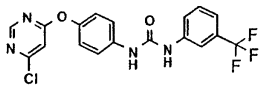
[0797] 실시예 97: 4-(6-클로로-피리미딘-4-일록시)-페닐]-3-p-톨릴-우레아

[0798] 

[0799] 4-(6-클로로-피리미딘-4-일록시)-페닐아민 (331 mg, 1.50 mmol)을 DMF (3 ml) 중에서 아르곤 대기하에 실온에서 용해시켰다. 피리딘 (133.2 ㎕, 1.65 mmol)을 적가한 후에 p-톨릴이소시아네이트 (221 ㎕, 1.80 mmol)를 적가하였다. 반응물을 실온에서 30 분 동안 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하고, 잔류 조 생성물을 에틸 아세테이트/헥산 9:1 적정하여 백색 분말로서의 표제 화합물을 수득하였다.

[0800] m.p. = 217-219 °C; $C_{18}H_{15}N_4O_2Cl$: M+ = 355.1; ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 8.78 (s, 1H, HN), 8.61 (s, 1H), 8.59 (s, 1H, HN), 7.52 (d, 2H), 7.37 (d, 2H), 7.17 (d, 2H), 7.05 (d, 2H), 2.21 (s, 3H).

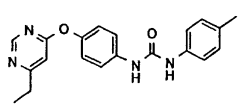
[0801] 실시예 98: 1-[4-(6-클로로-피리미딘-4-일록시)-페닐]-3-(3-트리플루오로메틸-페닐)-우레아

[0802] 

[0803] 실시예 97과 유사하게 표제 화합물을 제조하고, 플래쉬 크로마토그래피 (SiO_2, 구배 헥산/에틸 아세테이트 7:3 내지 4:6)에 의해 정제하여 백색 분말을 수득하였다.

[0804] m.p. = 180 -183 °C; ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 9.15 (s, 1H, HN), 8.90 (s, 1H, HN), 8.81 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.59-7.40 (m, 3H), 7.37-7.29 (m, 2H), 7.16 (d, 2H).

[0805] 실시예 99: 1-[4-(6-에틸-피리미딘-4-일록시)페닐]-3-p-톨릴-우레아

[0806] 

[0807] 1-[4-(6-클로로-피리미딘-4-일록시)-페닐]-3-p-톨릴-우레아 (실시예 97; 106 mg, 0.3 mmol)를 THF (10 ml) 중

에 아르곤 대기하에서 용해시키고, CuCN (215 mg, 2.4 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 -78 ℃로 냉각시키고, EtMgBr (THF 중 3 M 용액 1.8 ml)을 캐뉼라를 통해 첨가하였다. 반응 혼합물을 -78 ℃에서 30 분 동안 교반한 후, 실온으로 가온하여 갈색 현탁액을 수득하였다. 실온에서 추가의 30 분 동안 교반한 후에, 용매를 진공에서 제거하였다. 잔류 조 생성물을 CH_2Cl_2/MeOH 1:1에 다시 용해시키고, 플래쉬 크로마토그래피 (SiO_2, 구배 헥산/에틸 아세테이트 1:1 내지 3:7)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였으며, 이를 제조용 TLC (SiO_2, 헥산/AcOEt 3:7)에 의해 추가로 정제하였다.

[0808] m.p. = 160-162 °C; $C_{20}H_{20}N_4O_2$: M^+= 349.1; ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 9.55 (s, 1H, HN), 9.45 (s, 1H, HN), 8.64 (s, 1H), 7.55 (d, 2H); 7.40 (d, 2H), 7.10-7.06 (m, 4H), 6.92 (s, 1H), 2.70 (q, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.22 (t, 3H).

[0809] 표 10의 하기 실시예 100 a) 내지 g) 화합물을 실시예 99의 방법과 유사하게 제조하였다:

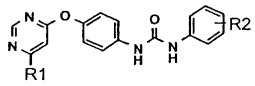
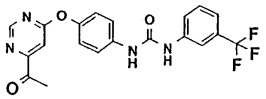
[0810] 

표 10

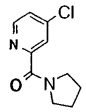
[0811]

Ex.	R1	R2	^{1}H-NMR (DMSO-d_6):	m.p. [°C]	MS $[M+1]^+$
a)	이소-프로펠	4-Me	8.99 (s, 1H, HN); 8.70 (s, 1H, HN), 8.65 (s, 1H), 7.50 (d, 2H), 7.34 (d, 2H), 7.19-6.99 (m, 4H), 6.95 (s, 1H), 3.12-2.95 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.22 (d, 6H).	160-162	363.2
b)	Et	3-CF_3	9.26 (s, 1H, HN), 9.10 (s, 1H, HN), 8.63 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.55-7.50 (m, 3H), 7.31 (d, 1H), 7.13 (d, 2H), 6.95 (s, 1H), 2.72 (q, 2H), 1.21 (t, 3H).	140-142	402.9
c)	시클로-헥실	4-Me	8.75 (s, 1H, HN), 8.53 (s, 1H), 8.59 (s, 1H, HN), 7.48 (d, 2H), 7.33 (d, 2H), 7.19-7.00 (m, 4H), 6.91 (s, 1H), 2.69-2.63 (m, 1H), 1.93-1.75 (m, 2H), 1.75-1.70 (m, 1H), 1.52-1.45 (m, 2H), 1.36-1.32 (m, 1H).	179-181	403.1
d)	Me	4-Me	8.77 (s, 1H, HN), 8.63 (s, 1H, HN), 8.61 (s, 1H), 7.49 (d, 2H), 7.33 (d, 2H), 7.19-7.01 (m, 4H), 6.92 (s, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.24 (s, 3H).	180-182	335.1
e)	시클로-헥실	3-CF_3	9.24 (s, 1H, HN), 9.00 (s, 1H, HN), 8.64 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.55-7.41 (m, 3H), 7.30 (d, 1H), 6.92 (s, 1H), 2.65-6.61 (m, 1H), 1.85-1.81 (m, 2H), 1.49-1.44 (m, 2H), 1.36-1.32 (m, 1H).	149-151	457.2
f)	이소-프로펠	3-CF_3	9.24 (s, 1H, HN), 8.90 (s, 1H, HN), 8.65 (s, 1H), 8.02 (, s1H), 7.58 (d, 1H), 7.53-7.49 (m, 3H), 7.32 (d, 1H), 7.14 (d, 2H), 6.97 (s, 1H), 3.09-2.90 (m, 1H), 1.22 (d, 6H).	166-168	417.0
g)	Me	3-CF_3	9.20 (s, 1H, HN), 8.61 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.53-7.49 (m, 3H), 7.32 (d, 1H), 7.13 (d, 2H), 6.94 (s, 1H), 2.43 (s, 3H).	149-151	389.1

[0812] 실시예 101: 1-[4-(6-아세틸-피리미딘-4-일록시)-페닐]-3-3(-트리플루오로메틸페닐)-우레아

[0813] 

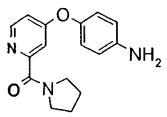
[0814] 단계 101.1: (4-클로로-피리딘-2-일)-피롤리딘-1-일-메타논

[0815] 

[0816] 4-클로로-피리딘-2-카르복실산 메틸에스테르 (200 mg, 1.17 mmol) 및 $MgCl_2$ (555 mg, 0.58 mmol)를 실온에서 THF (5 ml) 중에 현탁하였다. 혼합물을 5 분 동안 교반한 후에 피롤리딘 (193 ㎕, 2.33 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 추가의 15 분 동안 교반하였다. 이를 HCl 수용액(1 M, 1.2 ml)을 첨가하고, 에틸 아세테이트로 추출함으로써 후처리하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시켰다. 휘발성 물질을 감압하에 제거하여 황색 오일로서의 표제 화합물을 수득하였다.

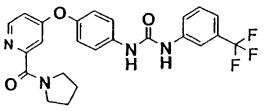
[0817] $C_{10}H_{11}ClN_2O$: M^+ = 211.3; ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 8.55 (d, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 3.62-3.42 (m, 4H), 1.93-1.75 (m, 4H).

[0818] 단계 101.2: [4-(4-아미노-페녹시)-피리딘-2-일]피롤리딘-1-일-메타논

[0819] 

[0820] 4-아미노페놀 (122 mg, 1.12 mmol)을 DMF (3 ml)에 용해시키고, 실온에서 칼륨 tert-부틸레이트 (131 mg, 1.16 mmol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 2 시간 동안 교반하여 갈색 현탁액을 수득하였다. (4-클로로-피리딘-2-일)-피롤리딘-1-일-메타논 (단계 101.1; 236 mg, 1.12 mmol) 및 K_2CO_3 (82 mg, 0.59 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 80 ℃에서 12 시간 동안 교반하였다. 이를 다시 실온으로 냉각시키고, 용매를 진공에서 제거하였다. 잔류 갈색 오일을 에틸 아세테이트에 용해시키고, 염수로 세척하였다. 유기 층을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 농축하고, 잔류 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (SiO_2; 구배 CH_2Cl_2/MeOH 99:1 내지 92:8)에 의해 정제하여 연한 갈색 고체로서의 표제 화합물을 수득하였다: $C_{16}H_{17}N_3O_2$: M^+ = 284.2.

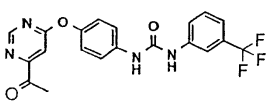
[0821] 102.3: 1-{4-[2-피롤리딘-1-카르보닐)-피리딘-4-일록시]-페닐}-3-p-톨릴-우레아

[0822] 

[0823] [4-(4-아미노-페녹시)-피리딘-2-일]피롤리딘-1-일-메타논 (단계 101.2; 118 mg, 0.42 mmol)을 DMF (3 ml)에 용해시키고, 빙조에서 냉각시켰다. 피리딘 (37 ㎕, 0.46 mmol) 및 3-(트리플루오로메틸)페닐-이소시아네이트 (70 ㎕, 0.50 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에 도달하도록 하였다. 30 분 후에 이는 모든 휘발성 물질을 감압하에 제거하고, 잔류 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (SiO_2; 구배 CH_2Cl_2/MeOH 99:1 내지 95:5)에 의해 정제함으로써 후처리되어 연한 갈색 고체로서의 표제 화합물을 수득하였다.

[0824] $C_{24}H_{21}F_3N_4O_3$: M^+ = 471.5; ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 9.09 (s, 1H, HN), 8.92 (s, 1H, HN), 8.42 (d, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.61-7.42 (m, 4H), 7.29 (d, 1H), 7.17 (d, 2H), 7.03 (d, 1H), 7.01 (dd, 1H), 3.62-3.58 (m, 2H), 3.49-3.39 (m, 2H), 1.87-1.72 (m, 4H).

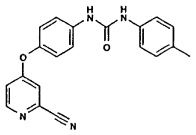
[0825] 단계 101.4: 1-[4-(6-아세틸-피리미딘-4-일록시)-페닐]-3(-트리플루오로메틸-페닐)-우레아

[0826] 

[0827] 1-{4-[2-피롤리딘-1-카르보닐)-피리딘-4-일록시]-페닐}-3-p-톨릴-우레아 (단계 101.3; 23 mg, 0.05 mmol)을 THF (200 ㎕)에 용해시키고, -78 C로 냉각시켰다. 메틸리튬 (98 ㎕, 0.10 mmol, 디에틸 에테르 중 1.6 M 용액)을 적가하였다. 반응 혼합물을 -78 ℃에서 30 분 동안 교반한 후에 실온으로 도달하도록 하고, 추가로 2 시간 동안 교반하였다. 모든 휘발성 물질 진공에서 제거하여 후처리하고, 잔류물을 에틸 아세테이트에 용해시키고, 염수로 세척한 후에 제조용 TLC (SiO_2, 헥산/에틸 아세테이트 7:3)에 의해 정제하여 백색 고체로서의 표제 화합물을을 수득하였다.

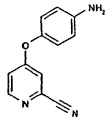
[0828] m.p. = 149-151 °C; $C_{21}H_{16}F_3N_3O_3$: M^+ = 416.1; ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 9.36 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.58 (d, 3H), 7.54-7.51 (m, 1H), 7.35-7.30 (m, 1H), 7.28-7.25 (m, 1H), 7.15 (d, 2H), 2.16 (s, 3H).

[0829] 실시예 102: 1-[4-(2-시아노-피리딘-4-일록시)-페닐]-3-p-톨릴-우레아

[0830] 

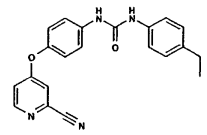
[0831] p-톨릴이소시아네이트 (66.4 ㎕, 0.521 mmol, 1.1 당량)를 THF abs. (1.45 ml) 중 4-(4-아미노페녹시)-피리딘-2-카르보니트릴 (100 mg, 0.473 mmol)의 용액에 아르곤 대기하에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하고, 헥산/CH_2Cl_2 (2/1) 용액 3 ml으로 희석하고, 유리 소결된 깔대기를 통해 여과하였다. 잔류물을 상기-언급된 용매 혼합물로 세척하고, 진공에서 건조시켜 베이지색 고체로서의 표제 화합물을 수득하였다: ES-MS: 345.0 $[M+H]^+$; t_R= 9.04 분에서의 단일 피크 (시스템 2); R_f = 0.19 (CH_2Cl_2/Et2O, 90/10).

[0832] 4-(4-아미노-페녹시)-피리딘-2-카르보니트릴:

[0833] 

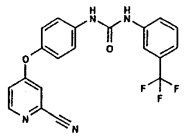
[0834] 4-아미노-페놀 (2.54 g, 22.8 mmol, 1.1 당량)을 디옥산 abs. (30 ml) 중 NaH (오일로 습윤된 60% 유리-유동 분말, 1.25 g, 31.2 mmol, 1.5 당량)의 현탁액에 아르곤 대기하에서 한 번에 첨가하였다. 수소 방출이 감소하면, 4-니트로-피리딘 N-옥시드 (3 g, 20.8 mmol)를 한 번에 첨가하였다. 생성된 어두운 혼합물을 100 ℃ (오일조 온도)로 22 시간 동안 가열한 후에 실온으로 냉각시켰다. Me_3SiCN (3.5 ml, 27.0 mmol, 1.3 당량)을 첨가하였다. 5 분 후에, 반응 혼합물을 10 ℃ 수조로 냉각시키고, N,N-디메틸카르바모일 클로라이드 (2.5 ml, 27.0 mmol, 1.3 당량)를 적가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하였다. 발열 반응이 되면, 수조 (10 ℃)를 몇 분 동안 적용시켰다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 1 시간 동안 교반하고, MeOH (30 ml)를 첨가하여 켄칭하고, 진공에서 농축하였다. 잔류물에 CH_2Cl_2를 첨가한 후에, 생성된 현탁액을 유리 소결된 깔대기 (풍부한 양의 동일한 용매로 세척)를 통해 여과하였다. 여액을 진공에서 농축하로, 잔류물을 실리카 겔 (200 g) 컬럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2/Et_2O, 90/10)에 의해 정제하여 갈색빛 고체로서의 표제 화합물을 수득하였다: ES-MS: 211.9 $[M+H]^+$; t_R= 4.86 분에서의 단일 피크 (시스템 2); R_f = 0.44 (CH_2Cl_2/Et2O, 80/20).

[0835] 실시예 103: 1-[4-(2-시아노-피리딘-4-일록시-페닐]-3-(4-에틸-페닐-우레아

[0836] 

[0837] 4-에틸-페닐-이소시아네이트를 사용하는 것을 제외하는 실시예 102에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. 2.5 시간 동안 교반한 후에, 반응 혼합물을 진공에서 농축하고, 잔류물을 실리카 겔 (18 g) 컬럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2/Et_2O, 90/10)에 의해 정제하여 베이지색 고체로서의 표제 화합물을 수득하였다: ES-MS: 359.0 $[M+H]^+$; t_R= 9.41 분에서의 단일 피크 (시스템 2); R_f = 0.22 (CH_2Cl_2/Et_2O, 90/10).

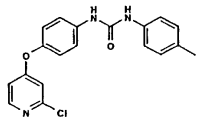
[0838] 실시예 104: 1-[4-(2-시아노-피리딘-4-일록시)-페닐]-3-(3-트리플루오로메틸-페닐)-우레아



[0839]

[0840] α,α,α-트리플루오로-m-톨릴-이소시아네이트를 사용하는 것을 제외하고는 실시예 102에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. 3 시간 동안 교반한 후에, 반응 혼합물을 진공에서 농축하고, 잔류물을 실리카 겔 (18.5 g) 컬럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2에 이어 CH_2Cl_2/MeOH, 99/1)에 의해 정제하여 밝은 황색 고체로서의 표제 화합물을 수득하였다: ES-MS: 398.9 $[M+H]^+$; t_R= 9.54 분에서의 단일 피크 (시스템 2); R_f = 0.067 (CH_2Cl_2/MeOH, 99/1).

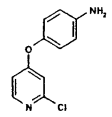
[0841] 실시예 105: 1-[4-(2-클로로-피리딘-4-일록시)-페닐]-3-p-톨릴-우레아



[0842]

[0843] 4-(2-클로로-피리딘-4-일록시)-페닐아민을 사용하고, 반응 혼합물을 3 시간 동안 교반하는 것을 제외하고는 실시예 102에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다: ES-MS: 354.0 $[M+H]^+$; t_R= 9.53 분에서의 단일 피크 (시스템 2); R_f = 0.19 (CH_2Cl_2/Et_2O, 90/10).

[0844] 4-(2-클로로-피리딘-4-일록시)-페닐아민:

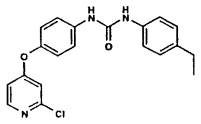


[0845]

[0846] 4-아미노-페놀 (1.05 g, 9.40 mmol, 1.1 당량)을 디옥산 abs. (6.5 ml) 중 NaH (오일로 습윤된 60% 유리-유동 분말, 0.513 g, 12.8 mmol, 1.5 당량)의 현탁액에 아르곤 대기하에서 한 번에 첨가하였다. 수소 방출이 감소하면, 디옥산 (6 ml) 중 2-클로로-4-니트로피리딘 (1.35 g, 8.54 mmol)의 용액을 첨가하였다. 생성된 어두운 혼합물을 100 ℃ (오일조 온도)로 70.5 시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시키고, MeOH을 첨가하여 켄칭하고, 진공에서 부분적으로 농축하였다. 오일성 잔류물을 CH_2Cl_2/MeOH (80/20)에 용해시키고, 실리카 겔 (18 g)을 함유하는 유리 소결된 깔대기을 통해 여과하고, CH_2Cl_2/MeOH (90/10)로 용출하였다. 여액을 진공에서 부분적으로 농축하고, CH_2Cl_2/MeOH (90/10)로 희석하고, 실리카 겔 (70 g) 컬럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2/Et_2O, 90/10에 이어 85/15)에 의해 정제하였다. 2차 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 황색 고체로서의 표제 화합물을 수득하였다: ES-MS: 221.1 $[M+H]^+$; t_R= 6.56 분에서의 단일 피크 (시스템 2); R_f = 0.27 (CH_2Cl_2/Et_2O, 80/20).

[0847] 2-클로로-4-니트로피리딘을 문헌 [M.A. Walters, J.J. Shay, Tetrahedron Letters, 36(42), 7575-7578 (1995)]의 방법에 따라 제조하고, 조 물질로서 사용하였다.

[0848] 실시예 106: 1-[4-(2-클로로-피리딘-4-일록시)-페닐]-3-(4-에틸-페닐)-우레아

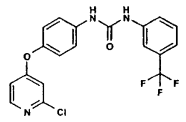


[0849]

[0850] 4-(2-클로로-피리딘-4-일록시)-페닐아민 (실시예 105) 및 4-에틸-페닐-이소시아네이트를 사용하는 것을 제외하고는 실시예 102에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. 반응 혼합물을 4 시간 동안 교반하였다. 표제 화합물을 베이지색 고체로서 수득하였다: ES-MS: 368.0 $[M+H]^+$; t_R= 9.85 분에서의 단일 피크 (시스템 2); R_f

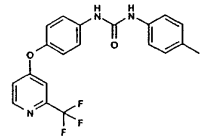
= 0.36 (CH_2Cl_2/Et_2O, 90/10).

[0851] 실시예 107: 1-[4-(2-클로로-피리딘-4-일록시)-페닐]-3-(3-트리플루오로메틸-페닐)-우레아

[0852] 

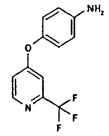
[0853] 4-(2-클로로-피리딘-4-일록시)-페닐아민 (실시예 105) 및 α,α,α-트리플루오로-m-톨릴-이소시아네이트를 사용하는 것을 제외하고는 실시예 102에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. 반응 혼합물을 4 시간 동안 교반하였다. 표제 화합물을 베이지색 고체로서 수득하였다: ES-MS: 407.9 $[M+H]^+$; t_R= 9.99 분에서의 단일 피크 (시스템 2); R_f = 0.30 (CH_2Cl_2/Et_2O, 90/10).

[0854] 실시예 108: 1-p-톨릴-3-[4-(2-트리플루오로메틸-피리딘-4-일록시)-페닐]-우레아

[0855] 

[0856] 4-(2-트리플루오로메틸피리딘-4-일록시)-페닐아민을 사용하는 것을 제외하고는 실시예 102에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하고, 반응 혼합물을 4 시간 동안 교반하였다. 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다: ES-MS: 388.0 $[M+H]^+$; t_R= 9.00 분에서의 단일 피크 (시스템 2); R_f = 0.28 (CH_2Cl_2/Et_2O, 90/10).

[0857] 4-(2-트리플루오로메틸-피리딘-4-일록시)-페닐아민:

[0858] 

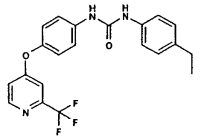
[0859] MeOH (70 ml) 중 4-(4-니트로-페녹시)-2-트리플루오로메틸-피리딘 (1.16 g, 4.08 mmol) 및 라니 니켈 (0.4 g, EtOH 중)의 현탁액을 실온에서 수소 대기하에 7 시간 동안 교반하였다. 이어서, 추가의 라니 니켈 (압설기 팁)을 첨가하고, 반응 혼합물을 17 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 여과 케이크를 풍부한 양의 MeOH로 세척하였다. 용매를 진공에서 제거한 후에, 잔류물을 실리카 겔 (50 g) 컬럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2/Et_2O, 95/5)에 의해 정제하여 백색 고체로서의 표제 화합물을 수득하였다: ES-MS: 255.0 $[M+H]^+$; t_R= 5.97 분에서의 단일 피크 (시스템 2); R_f = 0.40 (CH_2Cl_2/Et_2O, 90/10).

[0860] 4-(4-니트로-페녹시)-2-트리플루오로메틸-피리딘:

[0861] DMF abs. 중 리플루오로메틸-피리딘-4-올 (0.675 g, 4.14 mmol), 1-플루오로-4-니트로-벤젠 (0.54 ml, 4.97 mmol, 1.2 당량) 및 NaOH (0.203 g, 4.97 mmol, 1.2 당량)의 혼합물을 100 ℃ (오일조 온도)로 21.5 시간 동안 아르곤 대기하에서 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 유리 소결된 깔대기를 통해 여과하고, 진공에서 농축하였다. 잔류 황색 고체를 실리카 겔 (100 g) 컬럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2/헥산, 70/30)에 의해 정제하여 백색 고체로서의 표제 화합물을 수득하였다: ES-MS: 285.0 $[M+H]^+$; t_R= 8.71 분에서의 단일 피크 (시스템 2); R_f = 0.25 (CH_2Cl_2/헥산, 70/30).

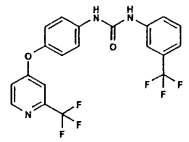
[0862] 2-트리플루오로메틸-피리딘-4-올을 문헌 [V.I. Tyvorskii, D.N. Bobrov; Chemistry of Heterocyclic Compounds, 33(8), 995-996 (1997)]에 보고된 3-단계 방법에 따라 제조하였다.

[0863] 실시예 109: 1-(4-에틸-페닐)-3-[4-(2-트리플루오로메틸-피리딘-4-일록시)-페닐]-우레아

[0864] 

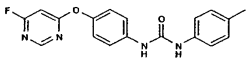
[0865] 4-(2-트리플루오로메틸-피리딘-4-일록시)-페닐아민 (실시예 108) 및 4-에틸-페닐-이소시아네이트를 사용하는 것을 제외하고는 실시예 102에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. 반응 혼합물을 4.5 시간 동안 교반하였다. 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다: ES-MS: 401.9 $[M+H]^+$; t_R= 9.33 분에서의 단일 피크 (시스템 2); R_f = 0.37 (CH_2Cl_2/Et_2O, 90/10).

[0866] 실시예 110: 1-(3-트리플루오로메틸-페닐)-3-[4-(2-트리플루오로메틸-피리딘-4-일록시)-페닐]-우레아

[0867] 

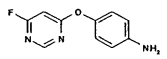
[0868] 4-(2-트리플루오로메틸-피리딘-4-일록시)-페닐아민 (실시예 108) 및 α,α,α-트리플루오로-m-톨릴-이소시아네이트를 사용하는 것을 제외하고는 실시예 102에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. 반응 혼합물을 4 시간 동안 교반하였다. 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다: ES-MS: 441.8 $[M+H]^+$; t_R= 9.44 분에서의 단일 피크 (시스템 2); R_f = 0.38 (CH_2Cl_2/Et_2O, 90/10).

[0869] 실시예 111: 1-[4-(6-플루오로-피리미딘-4-일록시)-페닐]-3-p-톨릴-우레아

[0870] 

[0871] 4-(6-플루오로-피리미딘-4-일록시)-페닐아민을 사용하는 것을 제외하고는 실시예 102에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하고, 반응 혼합물을 4 시간 동안 교반하였다. 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다: ES-MS: 339.0 $[M+H]^+$; t_R= 8.20 분에서의 단일 피크 (시스템 2); R_f = 0.18 (CH_2Cl_2/Et_2O, 90/10).

[0872] 4-(6-플루오로-피리미딘-4-일록시)-페닐아민:

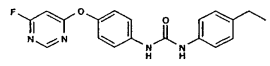
[0873] 

[0874] 4-아미노-페놀 (0.135 g, 1.21 mmol)을 디옥산 abs. (1.4 ml) 중 NaH (오일로 습윤된 60% 유리-유동 분말, 58.2 mg, 1.45 mmol, 1.2 당량)의 현탁액에 아르곤 대기하에서 한 번에 첨가하였다. 수소 방출이 감소하면, 디옥산 (0.4 ml) 중 4,6-디플루오로-피리미딘 (0.141 g, 1.21 mmol)의 용액을 첨가하였다. 생성된 어두운 혼합물을 실온에서 1.5 시간 동안 교반하고, MeOH (2 ml)를 첨가하여 켄칭하고, 진공에서 농축하였다. CH_2Cl_2를 첨가한 후에, 생성된 현탁액을 여과하고, 진공에서 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2/Et_2O, 90/10에 이어 85/15)에 의해 정제하여 백색 고체로서의 표제 화합물을 수득하였다: ES-MS: 204.0 $[M+H]^+$; t_R= 4.96 분에서의 단일 피크 (시스템 2); R_f = 0.30 (CH_2Cl_2/Et_2O, 85/15).

[0875] 4,6-디플루오로-피리미딘:

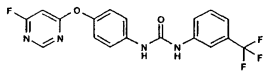
[0876] 술폴란 (22.4 ml) 중 4,6-디클로로-피리미딘 (5 g, 33.6 mmol), 칼륨 플루오라이드 (6.3 g, 107 mmol, 3.2 당량) 및 테트라부틸암모늄 브로마이드 (0.134 g, 0.403 mmol, 0.012 당량)의 혼합물을 180-190 ℃ (오일조 온도)로 3.5 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 증류하여 무색 액체로서의 표제 화합물을 수득하였다: ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 8.62 (s, 1H), 6.65-6.55 (m, 1H); t_R= 3.5 분에서의 단일 피크 (시스템 2).

[0877] 실시예 112: 1-(4-에틸-페닐)-3-[4-(6-플루오로-피리미딘-4-일록시)-페닐]-우레아

[0878] 

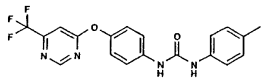
[0879] 4-(6-플루오로-피리미딘-4-일록시)-페닐아민 (실시예 111) 및 4-에틸-페닐-이소시아네이트를 사용하는 것을 제외하고는 실시예 102에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. 반응 혼합물을 4 시간 동안 교반하였다. 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다: ES-MS: 353.0 $[M+H]^+$; t_R= 8.61 분에서의 단일 피크 (시스템 2); R_f = 0.14 (CH_2Cl_2/Et_2O, 90/10).

[0880] 실시예 113: 1-[4-(6-플루오로-피리미딘-4-일록시)-페닐]-3-(3-트리플루오로메틸-페닐)-우레아

[0881] 

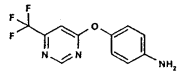
[0882] 4-(6-플루오로-피리미딘-4-일록시)-페닐아민 (실시예 111) 및 α,α,α-트리플루오로-m-톨릴-이소시아네이트를 사용하는 것을 제외하고는 실시예 102에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. 반응 혼합물을 4 시간 동안 교반하였다. 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다: ES-MS: 392.9 $[M+H]^+$; t_R= 8.90 분에서의 단일 피크 (시스템 2); R_f = 0.14 (CH_2Cl_2/Et_2O, 90/10).

[0883] 실시예 114: 1-p-톨릴-3-[4-(6-트리플루오로메틸-피리미딘-4-일록시)-페닐-우레아

[0884] 

[0885] 4-(6-트리플루오로메틸-피리미딘-4-일록시)-페닐아민을 사용하는 것을 제외하고는 실시예 102에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하고, 반응 혼합물을 4 시간 동안 교반하였다. 유리 소결된 깔대기를 통해 진공 여과시켜 생성물을 회수하고, THF로 세척하고, 진공에서 건조시켜 백색 고체로서의 표제 화합물을 수득하였다: ES-MS: 389.0 $[M+H]^+$; t_R = 9.38 분에서의 단일 피크 at (시스템 2).

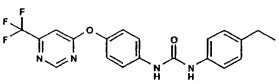
[0886] 4-(6-트리플루오로메틸-피리미딘-4-일록시)-페닐아민:

[0887] 

[0888] 4-아미노-페놀 (1.2 g, 10.9 mmol)을 디옥산 abs. (18 ml) 중 NaH (오일로 습윤된 60% 유리-유동 분말, 0.48 g, 12.0 mmol, 1.1 당량)의 현탁액에 아르곤 대기하에서 한 번에 첨가하였다. 수소 방출이 감소하면, 디옥산 (2.0 ml) 중 4-클로로-6-트리플루오로메틸-피리미딘 (2.0 g, 10.9 mmol)의 용액을 첨가하였다. 생성된 어두운 혼합물을 60-65 ℃ (오일조 온도)로 40 분 동안 가열하고, 실온으로 냉각시키고, MeOH를 첨가하여 켄칭하고, 진공에서 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 (200 g) 컬럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2/MeOH, 99/1에 이어 98/2)에 의해 2회 정제하여 백색 고체로서의 표제 화합물을 수득하였다: ES-MS: 256.0 $[M+H]^+$; t_R= 6.35 분에서의 단일 피크 (시스템 2); R_f = 0.33 (CH_2Cl_2/MeOH, 98/2).

[0889] 4-클로로-6-트리플루오로메틸-피리미딘을 문헌 [Kanne, David B.; Prisbylla, Michael P.: US Patent 5714438 A, 1998]의 방법에 따라 제조하였다.

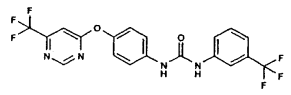
[0890] 실시예 115: 1-(4-에틸-페닐)-3-[4-(6-트리플루오로메틸-피리미딘-4-일록시)-페닐]-우레아

[0891] 

[0892] 4-(6-트리플루오로메틸피리미딘-4-일록시)-페닐아민 (실시예 114) 및 4-에틸-페닐-이소시아네이트를 사용하는 것을 제외하고는 실시예 102에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. 반응 혼합물을 2.5 시간 동안 교

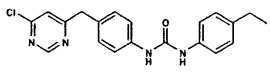
반하였다. 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다: ES-MS: 403.0 $[M+H]^+$; t_R= 9.72 분에서의 단일 피크 (시스템 2).

[0893] 실시예 116: 1-(3-트리플루오로메틸-페닐)-3-[4-(6-트리플루오로메틸-피리미딘-4-일록시)-페닐]-우레아

[0894] 

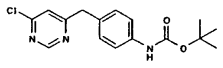
[0895] 4-(6-트리플루오로메틸-피리미딘-4-일록시)-페닐아민 (실시예 114) 및 α,α,α-트리플루오로-m-톨릴-이소시아네이트를 사용하는 것을 제외하고는 실시예 102에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. 반응 혼합물을 2.5 시간 동안 교반하였다. 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다: ES-MS: 442.9 $[M+H]^+$; t_R= 9.83 분에서의 단일 피크 (시스템 2).

[0896] 실시예 117: 1-[4-(6-클로로-피리미딘-4-일메틸)-페닐]-3-(4-에틸-페닐)-우레아

[0897] 

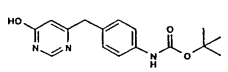
[0898] 디옥산 (1.2 ml, 4.96 mmol, 30 당량) 중 HCl의 4 N 용액을 CH_2Cl_2 (0.67 ml) 중 [4-(6-클로로-피리미딘-4-일메틸)-페닐]-카르밤산 tert-부틸 에스테르 (50 mg, 0.156 mmol)의 용액에 아르곤 대기하에서 첨가하였다. 생성된 백색 현탁액을 실온에서 4 시간 동안 교반하고, 진공에서 농축하여 백색 고체로서의 조 4-(6-클로로-피리미딘-4-일메틸)-페닐아민 50.9 mg을 수득하였다. DIEA (80 ㎕, 0.454 mmol, 2 당량)을 THF (0.4 ml) 중 조4-(6-클로로-피리미딘-4-일메틸)-페닐아민 (50 mg, 0.227 mmol)의 현탁액에 아르곤 대기하에서 첨가하였다. 이어서, 4-에틸-페닐-이소시아네이트 (40 ㎕, 0.250 mmol, 1.1 당량)를 첨가하였다. 생성된 황색 용액을 실온에서 2 시간 동안 교반하고, 진공에서 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 (20 g) 컬럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2/MeOH, 98/2)에 의해 정제하였다. 2차 정제하여 백색 고체로서의 표제 화합물을 수득하였다: ESMS: 367.0 $[M+H]^+$; t_R= 8.94 분에서의 단일 피크 (시스템 2); R_f = 0.32 (CH_2Cl_2/MeOH, 95/5).

[0899] [4-(6-클로로-피리미딘-4-일메틸)-페닐]-카르밤산 tert-부틸 에스테르:

[0900] 

[0901] 트리에틸아민 히드로클로라이드 (0.93 g, 6.60 mmol), N,N-디메틸아닐린 (0.8 ml, 6.60 mmol), 및 $POCl_3$ (3.7 ml, 39.6 mmol, 6 당량)을 CH_3CN (16.5 ml) 중 [4-(6-히드록시-피리미딘-4-일메틸)-페닐]-카르밤산 tert-부틸 에스테르 (2.0 g, 6.60 mmol)의 용액에 실온에서 및 아르곤 대기하에서 연속적으로 첨가하였다. 생성된 황색 용액을 실온에서 1 시간 동안 교반한 후에 H_2O/얼음 (1/1 (부피/부피); 80 ml, 총 부피)의 교반된 혼합물에 첨가하였다. 생성물을 CH_2Cl_2 (2×200 ml)로 추출하였다. 유기 상을 포화 Na_2CO_3 수용액 (70 ml)으로 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과하고, 진공에서 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 (170 g) 컬럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2/Et2O, 95/5에 이어 90/10)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다: ES-MS: 320.1 $[M+H]^+$; t_R= 8.76 분에서의 단일 피크 (시스템 2); R_f = 0.13 (CH_2Cl_2/Et_2O, 95/5).

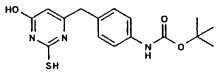
[0902] [4-(6-히드록시-피리미딘-4-일메틸)-페닐]-카르밤산 tert-부틸 에스테르:

[0903] 

[0904] 라니 니켈 (6.0 g, EtOH 중에)을 MeOH (58 ml) 중 [4-(6-히드록시-2-머캡토-피리미딘-4-일메틸)-페닐]-카르밤산 tert-부틸 에스테르 (2.0 g, 5.99 mmol)의 현탁액에 아르곤 대기하에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 환류 온도로 2 시간 동안 (오일조를 90-95 ℃로 예열시킴) 가열하고, 실온으로 냉각시키고, 셀라이트 패드를 통해 여

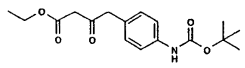
과하고, 진공에서 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 (160 g) 컬럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2/MeOH, 95/5에 이어 90/10)에 의해 정제하여 백색 고체로서의 표제 화합물을 수득하였다: ES-MS: 302.1 $[M+H]^+$; t_R= 6.54 분에서의 단일 피크 (시스템 2); R_f = 0.34 (CH_2Cl_2/MeOH, 90/10).

[0905] [4-(6-히드록시-2-머캡토-피리미딘-4-일메틸)-페닐]-카르밤산 tert-부틸 에스테르:

[0906] 

[0907] 부탄-1-올 (30 ml) 중 4-(4-tert-부톡시카르보닐아미노-페닐)-3-옥소-부티르산 에틸 에스테르 (10.5 g, 32.7 mmol), 티오우레아 (2.5 g, 32.7 mmol) 및 칼륨 tert-부톡시드 (8.3 g, 71.9 mmol, 2.2 당량)의 혼합물을 50 ℃ (오일조 온도)로 23 시간 동안 아르곤 대기하에서 가열하였다. 생성된 황색 현탁액을 부탄-1-올 (30 ml)로 희석하고, 1 N HCl (65 ml)을 첨가하여 중화시키고, H_2O (20 ml)로 희석하고, $CHCl_3$ (2×100 ml)으로 추출하였다. 유기 상을 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과하고 (여과 케이크를 풍부한 양의 $CHCl_3$으로 세척함), 진공에서 농축하였다. 실리카 겔 (300 g) 컬럼 크로마토그래피 ($CHCl_3$/MeOH, 90/10)에 의해 정제한 후에, 생성물을 CH_2Cl_2 (200 ml)로 처리하였다. 생성된 현탁액을 실온에서 20 분 동안 교반한 후에 헥산 (200 ml)으로 희석하고, 유리 소결된 깔대기를 통해 여과하였다. 백색 잔류물을 CH_2Cl_2/헥산 (1/1 (부피/부피))의 혼합물 (120 ml)로 세척하고, 진공에서 건조시켜 표제 화합물을 수득하였다: ES-MS: 334.0$[M+H]^+$; t_R= 7.04 분에서의 단일 피크 (시스템 2); R_f = 0.34 ($CHCl_3$/MeOH,90/10).

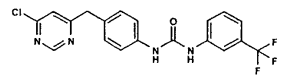
[0908] 4-(4-tert-부톡시카르보닐아미노-페닐)-3-옥소-부티르산 에틸 에스테르:

[0909] 

[0910] EtOH (200 ml) 및 THF (50 ml) 중 4-(4-니트로-페닐)-3-옥소-부티르산 에틸 에스테르 (8.3 g, 33.0 mmol), 디-tert부틸 디카르보네이트 (14.4 g, 66.0 mmol, 2 당량), 및 탄소상 팔라듐 (10%)의 현탁액을 실온에서 수소 대기하에 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 여액을 진공에서 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 (300 g) 컬럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2/AcOEt, 90/10)에 의해 정제하여 백색 고체로서의 표제 화합물을 수득하였다: ES-MS: 320.1 $[M+H]^+$; t_R= 8.76 분에서의 단일 피크 (시스템 2); R_f = 0.54 (CH_2Cl_2/AcOEt, 90/10).

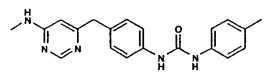
[0911] 4-(4-니트로-페닐)-3-옥소-부티르산 에틸 에스테르를 문헌 [M. Ohkubo, A. Kuno, H. Sakai, Y. Sugiyama, H. Takasugi; Chem. Pharm. Bull. 42(6), 1279-1285 (1994)]에 보고된 프로토콜에 따라 제조할 수 있다.

[0912] 실시예 118: 1-[4-(6-클로로-피리미딘-4-일메틸)-페닐]-3-(3-트리플루오로메틸-페닐)-우레아

[0913] 

[0914] α,α,α-트리플루오로-m-톨릴-이소시아네이트를 사용하는 것을 제외하고는 실시예 117에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하고, 반응 혼합물을 3.5 시간 동안 교반하였다. 생성물을 크로마토그래피에 의해 정제한 후에, 적은 부분의 CH_2Cl_2로로 반복하여 세척하고, 진공에서 건조시켜 백색 고체로서의 표제 화합물을 수득하였다: ES-MS: 406.9 $[M+H]^+$; t_R= 8.84 분에서의 단일 피크 (시스템 2); R_f = 0.29 (CH_2Cl_2/MeOH, 95/5).

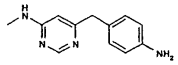
[0915] 실시예 119: 1-[4-(6-메틸아미노-피리미딘-4-일메틸)-페닐]-3-p-톨릴-우레아

[0916] 

[0917] [6-(4-아미노-벤질)-피리미딘-4-일]-메틸-아민을 사용하는 것을 제외하고는 실시예 102에 기재된 바와 같이 표

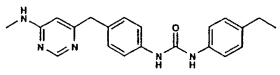
제 화합물을 제조하고, 반응 혼합물을 6 시간 동안 교반하였다. 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다: ES-MS: 348.0 $[M+H]^+$; t_R= 6.67 분에서의 단일 피크 (시스템 2).

[0918] [6-(4-아미노-벤질)-피리미딘-4-일]-메틸-아민:

[0919] 

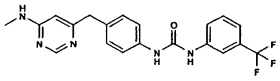
[0920] 디옥산 (11.7 ml, 46.9 mmol, 30 당량) 중 HCl의 4 N 용액을 CH_2Cl_2 (6.7 ml) 중 [4-(6-클로로-피리미딘-4-일메틸)-페닐]-카르밤산 tert-부틸 에스테르 (실시예 117) (0.50 g, 1.56 mmol)의 용액에 아르곤 대기하에서 첨가하였다. 생성된 백색 현탁액을 실온에서 6.5 시간 동안 교반하였다. 추가의 4 N HCl 용액 (1.1 ml, 4.6 mmol, 3.0 당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0.5 시간 동안 교반하고, 진공에서 농축하여 백색 고체로서의 조 4-(6-클로로-피리미딘-4-일메틸)-페닐아민 0.467 g을 수득하였다. EtOH (5.1 ml, 40.0 mmol, 30 당량) 중 메틸아민의 8 M 용액을 EtOH (2.7 ml) 중 조 4-(6-클로로-피리미딘-4-일메틸)-페닐아민 (0.300 g, 1.37 mmol)의 용액에 아르곤 대기하에서 첨가하였다. 혼합물을 50 ℃ (오일조 온도)로 5 시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시키고, 진공에서 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 (48 g) 컬럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2/MeOH, 85/15)에 의해 정제하여 밝은 황색 오일로서의 표제 화합물을 수득하였다: ESMS: 215.0$[M+H]^+$; t_R= 3.03 분에서의 단일 피크 (시스템 2); R_f = 0.49 (CH_2Cl_2/MeOH, 85/15).

[0921] 실시예 120: 1-(4-에틸-페닐)-3-[4-(6-메틸아미노-피리미딘-4-일메틸)-페닐]-우레아

[0922] 

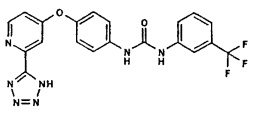
[0923] [6-(4-아미노-벤질)-피리미딘-4-일]-메틸-아민 (실시예 119) 및 4-에틸-페닐-이소시아네이트를 사용하는 것을 제외하고는 실시예 102에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. 반응 혼합물을 6 시간 동안 교반하였다. 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다: ES-MS: 362.0 $[M+H]^+$; t_R= 7.14 분에서의 단일 피크 (시스템 2).

[0924] 실시예 121: 1-[4-(6-메틸아미노-피리미딘-4-일메틸)-페닐]-3-(3-트리플루오로메틸-페닐)우레아

[0925] 

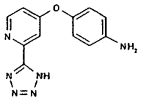
[0926] [6-(4-아미노-벤질)-피리미딘-4-일]-메틸-아민 (실시예 119) 및 α,α,α-트리플루오로-m-톨릴-이소시아네이트를 사용하는 것을 제외하고는 실시예 102에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. 반응 혼합물을 3 시간 동안 교반하였다. 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다: ES-MS: 402.0 [M+H]+; 에서의 단일 피크 at t_R= 7.34 분 (시스템 2); R_f = 0.32 (CH_2Cl_2/MeOH, 90/10).

[0927] 실시예 122: 1-{4-[2-(1H-테트라졸-5-일)-피리딘-4-일록시]-페닐}-3-(3-트리플루오로메틸-페닐)-우레아

[0928] 

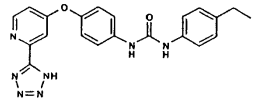
[0929] 4-[2-(1H-테트라졸-5-일)-피리딘-4-일록시]-페닐아민 및 α,α,α-트리플루오로-m-톨릴-이소시아네이트를 사용하는 것을 제외하고는 실시예 102에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. 반응 혼합물을 4 시간 동안 교반하였다. 조 생성물을 CH_2Cl_2/MeOH (95/5)의 용액으로 세척하고, 진공에서 건조시켜 베이지색 고체로서의 표제 화합물을 수득하였다: ES-MS: 441.9 $[M+H]^+$; t_R= 7.93 분에서의 단일 피크 (시스템 2); R_f = 0.36 (CH_2Cl_2/MeOH, 80/20).

[0930] 4-[2-(1H-테트라졸-5-일)-피리딘-4-일록시]-페닐아민:

[0931] 

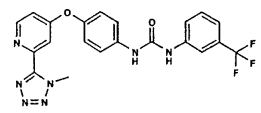
[0932] DMF abs. (180 ml) 중 4-(4-아미노-페녹시)-피리딘-2-카르보니트릴 (실시예 102) (2.6 g, 12.3 mmol), 나트륨 아지드 (6.6 g, 102 mmol, 8.3 당량) 및 암모늄 클로라이드의 혼합물을 70 ℃로 7.5 시간 동안 아르곤 대기하에서 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 유리 소결된 깔대기를 통해 여과하고, 진공에서 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 (390 g) 컬럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2/MeOH, 80/20)에 의해 정제하여 베이지색 고체로서의 표제 화합물을 수득하였다: ES-MS: 255.0 [M+H]+; t_R = 3.98 분에서의 단일 피크 (시스템 2); R_f = 0.20 (CH_2Cl_2/MeOH, 75/25).

[0933] 실시예 123: 1-(4-에틸-페닐)-3-{4-[2-(1H-테트라졸-5-일)-피리딘-4-일록시]-페닐}-우레아

[0934] 

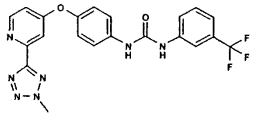
[0935] 4-[2-(1H-테트라졸-5-일)-피리딘-4-일록시]-페닐아민 (실시예 122) 및 4-에틸-페닐-이소시아네이트를 사용하는 것을 제외하고는 실시예 102에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. 반응 혼합물을 4 시간 동안 교반하였다. 조 생성물을 CH_2Cl_2/MeOH (95/5)의 용액으로 세척하고, 진공에서 건조시켜 베이지색 고체로서의 표제 화합물을 수득하였다: ES-MS: 402.0 $[M+H]^+$; t_R= 7.73 분에서의 단일 피크 (시스템 2); R_f = 0.20 (CH_2Cl_2/MeOH, 80/20).

[0936] 실시예 124: 1-{4-[2-(1-메틸-1H-테트라졸-5-일)-피리딘-4-일록시]-페닐}-3-(3-트리플루오로메틸-페닐)-우레아

[0937] 

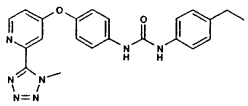
[0938] 요오도메탄 (0.21 ml, 3.40 mmol, 1.5 당량)을 DMF abs. (5.8 ml) 중 1-{4-[2-(1H-테트라졸-5-일)-피리딘-4-일록시]-페닐}-3-(3-트리플루오로메틸-페닐)-우레아 (실시예 122) (1.0 g, 2.27 mmol) 및 칼륨 카르보네이트 (0.94 g, 6.80 mmol, 3.0 당량)의 냉각 (0 ℃) 혼합물에 아르곤 대기하에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 0 ℃에서 2 시간 동안 교반하고, 실온으로 가온하고, 추가의 20 시간 동안 교반하였다. 생성된 갈색 현탁액을 여과하고, 진공에서 농축하였다. MeOH (10 ml) 및 DMF (0.5 ml)를 잔류물에 첨가하고, 생성된 현탁액을 여과하였다. 백색 고체를 MeOH로 세척하고, 진공에서 건조시켜 백색 고체로서의 표제 화합물을 수득하였다. 여액을 진공에서 농축하고, 잔류물을 MPLC (CH3CN/H_2O/TFA)에 의해 정제하여 추가로 베이지색 고체로서의 표제 화합물을 수득하였다: ES-MS: 455.9 $[M+H]^+$; t_R= 9.15 분에서의 단일 피크 (시스템 2).

[0939] 실시예 125: 1-{4-[2-(2-메틸-2H-테트라졸-5-일)-피리딘-4-일록시]-페닐}-3-(3-트리플루오로메틸-페닐)-우레아

[0940] 

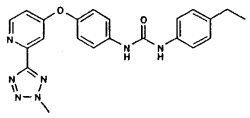
[0941] 실시예 124의 농축된 여액으로부터 수득한 잔류물을 MPLC에 의해 정제하여 베이지색 고체로서의 표제 화합물을 수득하였다: ES-MS: 455.9 $[M+H]^+$; t_R= 8.24 분에서의 단일 피크 (시스템 2).

[0942] 실시예 126: 1-(4-에틸-페닐)-3-{4-[2-(1-메틸-1H-테트라졸-5-일)-피리딘-4-일록시]-페닐}우레아

[0943] 

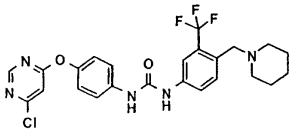
[0944] 1-(4-에틸-페닐)-3-{4-[2-(1H-테트라졸-5-일)-피리딘-4-일록시]-페닐}-우레아 (실시예 123)를 사용하는 것을 제외하고는 실시예 124에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. 조 생성물을 MPLC (CH_3CN/H_2O/TFA)에 의해 정제하여 백색 고체로서의 표제 화합물을 수득하였다: ES-MS: 416.0 $[M+H]^+$; t_R= 8.97 분에서의 단일 피크 (시스템 2).

[0945] 실시예 127: 1-(4-에틸-페닐)-3-{4-[2-(2-메틸-2H-테트라졸-5-일)-피리딘-4-일록시]-페닐}-우레아

[0946] 

[0947] 실시예 126의 조 생성물을 MPLC에 의해 정제하여 백색 고체로서의 표제 화합물을 수득하였다: ES-MS: 416.0 $[M+H]^+$; t_R= 8.06 분에서의 단일 피크 (시스템 2).

[0948] 실시예 128: N-(4-(4-클로로피리미딘-6-일-옥시)-페닐)-N'-(3-트리플루오로메틸-4-(피페리딘-1-일메틸)-페닐)-우레아

[0949] 

[0950] 3-트리플루오르메틸-4-(피페리딘-1-일메틸)-페닐아민 (단계 128.1) 및 4-(6-클로로-피리미딘-4-일-옥시)-아닐린 (단계 21.1)으로부터 실시예 85와 유사하게 표제 화합물을 제조하였다.

[0951] MS: $[M+1]^+$=505; ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 8.99 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.51 (d, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.14 (d, 2H), 3.47 (s, 2H), 2.31 (sb, 4H), 1.49 (m, 4H), 1.39 (m, 2H).

[0952] 출발 물질을 하기와 같이 제조하였다:

[0953] 단계 128.1: 3-트리플루오르메틸-4-(피페리딘-1-일메틸)-페닐아민

[0954] 비등 메탄올 (42 ml) 중 2,2,2-트리플루오로-N-(4-피페리딘-1-일메틸-3-트리플루오로메틸-페닐)-아세트아미드 (단계 128.2; 1.427 g, 4.03 mmol)의 용액에, 물 중 K_2CO_3의 1 N 용액 20 ml를 적가하였다. 2 시간 동안 교반한 후에, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 진공에서 농축하고, 잔류물을 AcOEt 및 물에 다시 용해시켰다. 수성 층을 분리하여 제거하고, AcOEt로 2회 추출하였다. 유기 상을 물 및 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 농축하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0955] MS: $[M+1]^+$=259; ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 7.28 (d, 1H), 6.82 (d, 1H), 7.73 (dd, 1H), 5.40 (s, H_2N), 3.32 (s, 2H), 2.27 (sb, 4H), 1.46 (m, 4H), 1.39 (m, 2H).

[0956] 단계 128.2: 2,2,2-트리플루오로-N-(4-피페리딘-1-일메틸-3-트리플루오로메틸-페닐)-아세트아미드

[0957] 아세토니트릴 (35 ml) 중 N-(4-브로모메틸-3-트리플루오로메틸-페닐)-2,2,2-트리플루오로-아세트아미드 (단계 128.3; 1.465 g, 4.19 mmol)의 용액에 N_2-대기하에서, 피페리딘 (1.25 ml, 12.7 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 30 분 후에, 반응 혼합물을 물로 희석하고, 진공에서 부분적으로 농축하였다. 수성 잔류물을 0.1 N HCl을 첨가하여 pH 5로 산성화하고, AcOEt로 3회 추출하였다. 유기 층을 물 및 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4),

농축하였다. 컬럼 크로마토그래피 (SiO_2; 헥산/AcOEt 3:2)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0958] MS: $[M+1]^+$=355; ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 11.48 (s, HN), 8.02 (s, 1H), 7.91 (dd, 1H), 7.77 (d, 1H), 3.52 (s, 2H), 2.32 (sb, 4H), 1.50 (m, 4H), 1.40 (m, 2H).

[0959] 단계 128.3: 2N-(4-브로모메틸-3-트리플루오로메틸-페닐)-2,2,2-트리플루오로-아세트아미드

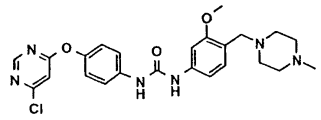
[0960] N_2-대기하에서, CCl_4 430 ml 중 N-(4-메틸-3-트리플루오로메틸-페닐)-2,2,2-트리플루오로-아세트아미드 (단계 128.4; 5.21 g, 19.2 mmol), N-브로모숙신이미드 (15 g, 84 mmol) 및 아조-이소-부티로니트릴 (740 mg, 4.5 mmol)의 현탁액을 85 ℃로 15 시간 동안 가열하였다. 고온의 혼합물을 여과하고, 고체를 CCl_4로 세척하여 제거하였다. 여액을 농축하고, 잔류물을 CH_2Cl_2 (0.7 L)에 다시 용해시키고, $Na_2S_2O_3$의 0.5 M 용액 및 염수로 2회 세척하였다. 무기 상을 CH_2Cl_2의 2 부분으로 추출하고, 유기 상을 건조시키고 (Na_2SO_4), 농축하였다. 컬럼 크로마토그래피 (SiO_2; 헥산/CH_2Cl_2 1:1)하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0961] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 11.59 (s, HN), 8.06 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.76 (d, 1H), 4.77 (s, 2H).

[0962] 단계 128.4: N-(4-메틸-3-트리플루오로메틸-페닐)-2,2,2-트리플루오로-아세트아미드

[0963] CH_2Cl_2 50 ml 중 5-아미노-2-메틸벤조트리플루오라이드 (3.77 g, 21.5 mmol) 및 피리딘 (17.3 ml, 215 mmol)의 빙냉 용액에 N_2-대기하에서, 트리플루오로아세트산 무수물 (3.3 ml, 23 mmol)을 적가하였다. 실온으로 가온한 후에, 혼합물을 CH_2Cl_2로 희석하고, 물 중 시트르산의 10% 용액으로 3회 세척하였다. 수성 층을 CH_2Cl_2로 2회 추출하고, 유기 상을 건조시키고 (Na_2SO_4), 농축하였다. 쿠겔로흐 오븐 (0.1 mbar; 150 ℃에서 가열함)에서 승화시켜 표제 화합물을 수득하였다: m.p.: 72-74 ℃.

[0964] 실시예 129: N-(4-(4-클로로피리미딘-6-일-옥시)-페닐)-N'-(3-메톡시-4-(4-메틸-피페라진-1-일메틸)-페닐)-우레아

[0965] 

[0966] CH_2Cl_2 (60 ml) 중 트리포스겐 (580 mg, 1.96 mmol)의 용액을 N_2-대기하에서 빙조에 의해 냉각시켰다. CH_2Cl_2 (30 ml) 중 4-(6-클로로-피리미딘-4-일-옥시)-아닐린 (단계 21.1; 1.30 g, 5.86 mmol) 및 NEt_3 (0.82ml, 5.86 mmol)을 적가하고, 현탁액을 15 분 동안 교반하였다. 이어서, CH_2Cl_2 (30 ml) 중 3-메톡시-4-(4-메틸-피페라진-1-일메틸)-페닐아민 (단계 129.1; 1.15 g, 4.89 mmol) 및 NEt_3 (0.68ml, 4.89 mmol)의 용액을 적가하고, 혼합물을 30 분 동안 빙조에서 교반하고, 이 때 용액이 형성되었다. 실온에서 4.5 시간 동안 교반한 후에, 반응 혼합물을 포화 $NaHCO_3$ 용액에 첨가하고, CH_2Cl_2로 3회 추출하였다. 유기 상을 물 및 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 농축하였다. 중화시킨 후에 중간 압력 역상 액체 크로마토그래피 (뉴클레오실 C18; 물-아세토니트릴 구배 + TFA)하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0967] MS: $[M+1]^+$ = 483; ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 8.74 & 8.69 (2s, 2HN), 8.63 (s, 1H), 7.50 (d, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.13 (m, 3H), 6.88 (d, 1H), 3.75 (s, H_3C), 3.37 (s, 2H), 2.5-2.2 (m, 8H), 2.15 (s, H_3C).

[0968] 출발 물질을 실시예 87에 기재된 바와 같이 제조하였다:

[0969] 단계 129.1: 3-메톡시-4-(4-메틸-피페라진-일메틸)-페닐아민

[0970] 3-메톡시-4-(4-메틸-피페라진-1-일메틸)-니트로벤젠 (라니 니켈, THF)을 수소화시켜 표제 화합물을 수득하였다.

[0971] MS: $[M+1]^+$ = 236; ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 6.80 (d, 1H), 6.15 (s, 1H), 6.06 (d, 1H), 4.95 (s, 2H), 3.63 (s, H_3C), 3.22 (s, 2H), 2.27 (sb, 8H), 2.10 (s, H_3C).

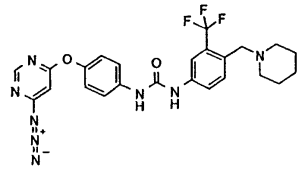
[0972] 단계 129.2: 3-메톡시-4-(4-메틸-피페라진-1-일메틸)-니트로벤젠

[0973] (4-메틸-피페라진-1-일)-(4-니트로-2-메톡시-페닐)-메타논 (DIBAH, THF, -75 ℃→-40 ℃)을 환원시켜 표제 화합물을 수득하였다: MS:$[M+1]^+$= 266; Anal.: CHN.

[0974] 단계 129.3: (4-메틸-피페라진-1-일)-(4-니트로-2-메톡시-페닐)-메타논

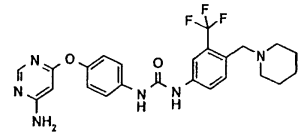
[0975] 2-메톡시-4-니트로벤조산 및 1-메틸-피페라진 (TPTU, CH_2Cl_2/CH_3CN, Et $_3$N)으로부터 제조하였다: MS:$[M+1]^+$= 280; Anal.: CHN.

[0976] 실시예 130: N-(4-(4-아지도피리미딘-6-일-옥시)-페닐)-N'-(3-트리플루오로메틸-4-(피페리딘-1-일메틸)-페닐)-우레아

[0977] 

[0978] DMF 7 ml 중 N-(4-(4-클로로피리미딘-6-일-옥시)-페닐)-N'-(3-트리플루오로메틸-4-(피페리딘-1-일메틸)-페닐)-우레아 (실시예 128; 350 mg, 0.69 mmol) 및 NaN_3 (91 mg, 1.4 mmol)의 혼합물을 70 ℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공에서 농축하고, 잔류물을 AcOEt 및 물로 희석하고, 수성 층 분리하여 제거하고, AcOEt로 2회 추출하였다. 유기 상을 물 및 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 농축하여 표제 화합물을 수득하였다: MS: $[M+1]^+$= 513.

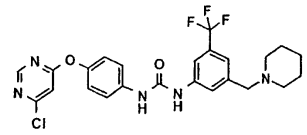
[0979] 실시예 131: N-(4-(4-아미노피리미딘-6-일-옥시)-페닐)-N'-(3-트리플루오로메틸-4-(피페리딘-1-일메틸)-페닐)-우레아

[0980] 

[0981] N-(4-(4-아지도피리미딘-6-일-옥시)-페닐)-N'-(3-트리플루오로메틸-4-(피페리딘-1-일메틸)-페닐)-우레아 (실시예 130; 213 mg, 0.41 mmol)를 10% Pd/C (40 mg)의 존재하에 THF 10 ml 중에서 2 시간 동안 실온에서 수소화시키고, 여과하고, 여액을 농축하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0982] MS: $[M+1]^+$ = 487; ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 9.09 & 8.92 (2s, 2HN), 8.03 & 7.93 (2s, 2H), 7.69 & 7.65 (2m, 2H), 7.47 & 7.03 (2d, 2x2H), 6.79 (s, 2H), 5.63 (s, 1H), 3.46 (s, 2H), 2.31 (m, 4H), 1.49 (m, 4H), 1.40 (m, 2H).

[0983] 실시예 132: N-(4-(4-클로로피리미딘-6-일-옥시)-페닐)-N'-(3-트리플루오로메틸-5-(피페리딘-1-일메틸)-페닐)-우레아

[0984] 

[0985] 실시예 129와 유사하게 표제 화합물을 제조하였다.

[0986] MS: $[M+1]^+$ = 506; ^{1}H-NMR (CD_3OD): 8.53 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.54 (d, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.14 (d, 2H), 7.09 (s, 1H), 3.57 (s, 2H), 2.48 (m, 4H), 1.64 (m, 4H), 1.50 (m, 2H).

[0987] 출발 물질을 실시예 87에 기재된 바와 같이 제조하였다:

[0988] 단계 132.1: 3-트리플루오로메틸-5-(피페리딘-1-일메틸)-페닐아민

[0989] 3-트리플루오로메틸-5-(피페리딘-1-일메틸)-니트로벤젠을 수소화 [라니 니켈/Mo (BK 113W Degussa), THF]시켜 표제 화합물을 수득하였다.

[0990] MS: $[M+1]^+$ = 259; ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 6.70, 6.64 & 6.62 (3d, 3H), 5.59 (s, H_2N), 3.26 (s, 2H), 2.25 (m, 4H), 1.44 (m, 4H), 1.33 (m, 2H).

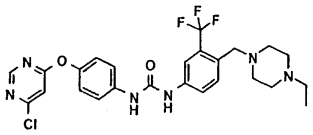
[0991] 단계 132.2: 3-트리플루오로메틸-5-(피페리딘-1-일메틸)-니트로벤젠

[0992] (피페리딘-1-일)-(3-니트로-5-트리플루오르메틸-페닐)-메타논을 환원 (DIBAH, THF, -25 ℃)시켜 표제 화합물을 수득하였다: MS:$[M]^-$ = 288.

[0993] 단계 132.3: (피페리딘-1-일)-(3-니트로-5-트리플루오르메틸-페닐)-메타논

[0994] 3-니트로-5-트리플루오르메틸-벤조산 및 피페리딘으로부터 제조하였다 (TPTU, CH_2Cl_2/CH_3CN, Et_3N): MS:$[M+1]^+$ = 303; TLC R_f = 0.27 (헥산/AcOEt 7:3).

[0995] 실시예 133: N-(4-(4-클로로피리미딘-6-일-옥시)-페닐)-N'-(3-트리플루오로메틸-4-(4-에틸-피페라진-1-일메틸)-페닐)-우레아

[0996] 

[0997] 실시예 128과 유사하게 표제 화합물을 제조하였다.

[0998] MS: $[M+1]^+$ = 535; ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 9.00 & 8.84 (2s, 2HN), 8.69 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.48 (d, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.12 (d, 2H), 3.48 (s, 2H), 2.35 (m, 10H), 0.94 (t, H_3C).

[0999] 출발 물질을 실시예 128에 기재된 바와 같이 제조하였다:

[1000] 단계 133.1: 3-트리플루오르메틸-4-(4-에틸피페라진-1-일메틸)-페닐아민

[1001] 2,2,2-트리플루오로-N-[4-(4-에틸피페라진-1-일메틸)-3-트리플루오로메틸-페닐]-아세트아미드를 가수분해시켜 표제 화합물을 수득하였다.

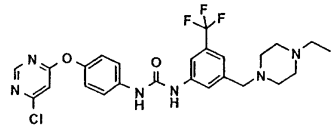
[1002] MS: $[M+1]^+$ = 288; ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 7.22 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 7.69 (dd, 1H), 5.38 (s, H_2N), 3.32 (s, 2H), 2.29 (sb, 8H), 2.25 (q, 2H), 0.92 (t, H_3C).

[1003] 단계 133.2: 2,2,2-트리플루오로-N-(4-(4-에틸피페라진-1-일메틸)-3-트리플루오로메틸-페닐)-아세트아미드

[1004] N-(4-브로모메틸-3-트리플루오로메틸-페닐)-2,2,2-트리플루오로-아세트아미드 (단계 128.3)와 N-에틸피페라진을 반응시켜 표제 화합물을 수득하였다.

[1005] MS: $[M+1]^+$ = 384; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 8.0 (sb, HN), 7.8 (m, 3H), 3.63 (s, 2H), 2.51 (sb, 8H), 2.43 (q, 2H), 1.09 (t, H_3C).

[1006] 실시예 134: N-(4-(6-클로로피리미딘-4-일-옥시)-페닐)-N'-{5-트리플루오로메틸-3-[(4-에틸피페라진-1-일메틸)-1-페닐}-우레아

[1007] 

[1008] CH_2Cl_2 (30 ml) 중 4-(6-클로로-피리미딘-4-일-옥시)-아닐린 (단계 21.1; 0.926 g, 4.18 mmol) 및 NEt_3 (0.64 ml, 4.6 mmol)의 빙냉 용액에 N_2-대기하에서, CH_2Cl_2 (10 ml) 중 포스젠 (톨루엔 중 20% 용액 2.32 ml, 4.39 mmol)을 적가하였다. 생성된 현탁액을 1 시간 동안 교반한 후에 수증기 방출하에 여과하고, 여액을 진공에서 농축하였다. 이어서, THF (20 ml) 및 NEt_3 (0.64 ml, 4.6 mmol)을 잔류물에 첨가하였다. 빙조에서 냉각시킨 후에, THF (20 ml)에 용해시킨 3-(4-에틸-피페라진-1-일메틸)-5-트리플루오로메틸-페닐아민 (1.00 g, 3.48 mmol)을 적가하고, 반응 혼합물을 0 ℃에서 30 분 및 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 이어서, 물 및 AcOEt로 희석하고, 수성 층을 분리하여 제거하고, AcOEt로 2회 추출하였다. 유기 상을 물 및 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 농축하였다. 컬럼 크로마토그래피 (SiO_2; AcOEt/EtOH/Et_3N 90:10:2→80:20:2)에 의해 정제하고, 에테르로부터 결정화하여 표제 화합물을 수득하였다.

[1009] m.p.: 168-169 °C; MS: $[M+1]^+$ = 535; ^{1}H-NMR (CD_3OD): 8.54 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.54 (d, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.14 (d, 2H), 7.09 (s, 1H), 3.60 (s, 2H), 2.57 (m, 8H), 2.47 (q, 2H), 1.12 (t, 3H).

[1010] 출발 물질을 하기와 같이 제조하였다:

[1011] 단계 134.1: 3-(4-에틸-피페라진-1-일메틸)-5-트리플루오로메틸-페닐아민

[1012] THF (120 ml) 중 (3-아미노-5-트리플루오로메틸-페닐)-(4-에틸-피페라진-1-일)-메타논 (14.6 g, 48.5 mmol)의 용액에 N_2-대기하에서, BH_3-THF (145.5 ml)의 1 M 용액을 적가하였다 (발열 반응). 혼합물을 실온에서 14 시간 동안 교반한 후에 65 ℃에서 5 시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후에, HCl conc./H_2O 1:1 (250 ml)을 첨가하고, 혼합물을 15 시간 동안 교반하였다. 현탁액을 여과하고, 여액을 AcOEt로 3회 추출하였다. 유기 상을 1 N HCl로 2회 세척한 후에 제거하였다. 합한 산성 상을 포화 Na2CO3 용액을 첨가하여 염기성으로 만들고, AcOEt로 3회 추출하였다. 유기 층을 물 및 염수로 2회 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 농축하였다. 컬럼 크로마토그래피(SiO_2; AcOEt/EtOH/NH_3 95:5:1→90:10:1)한 후에 AcOEt으로 3회, 물로 3회, 및 마직막으로 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 농축하여 오일로서의 표제 화합물을 수득하였다.

[1013] MS: $[M+1]^+$ = 288; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 6.94 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 3.82 (sb, H_2N), 3.46 (s, 2H), 2.51 (m, 8H), 2.44 (q, 2H), 1.10 (t, 3H).

[1014] 단계 134.2: (3-아미노-5-트리플루오로메틸-페닐)-(4-에틸-피페라진-1-일)-메타논

[1015] 에탄올 (300 ml) 중 (3-니트로-5-트리플루오로메틸-페닐)-(4-에틸-피페라진-1-일)-메타논 (16.5 g, 50 mmol)을 라니-니켈 (3 g)의 존재하에 수소화시키고, 셀라이트를 통해 여과하고, 여액을 농축하고, 헥산으로부터 결정화하여 표제 화합물을 수득하였다.

[1016] m.p.: 104 °C; MS: $[M+1]^+$ = 302; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 6.96 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 3.99 (sb, H_2N), 3.80 (m, 2H), 3.44 (m, 2H), 2.53 (m, 2H), 2.46 (q, 2H), 2.40 (m, 2H), 1.12 (t, 3H).

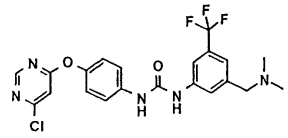
[1017] 단계 134.3: (3-니트로-5-트리플루오로메틸-페닐)-(4-에틸-피페라진-1-일)-메타논

[1018] 빙조에서 N_2-대기하에, 3-니트로-5-트리플루오로메틸-벤조산 (란케스터 (Lancaster); 11.8 g, 50 mmol), CH_2Cl_2 (150 ml), DMF 몇 방울 및 옥살릴클로라이드 (7.0 ml, 81 mmol)를 혼합한 후에 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 생성된 용액을 진공에서 농축하였다. 잔류물을 CH_2Cl_2 (170 ml)에 용해시키고, CH_2Cl_2 (100 ml) 중 N-에틸-피페라진 (12.7 ml, 0.10 mol)의 빙냉 용액에 적가하였다. 실온에서 1 시간 동안 교반한 후에, 혼합물을 Na_2CO_3의 희석된 용액으로 세척하고, 물로 2회 및 마지막으로 염수로 세척하였다. 수성 층을 AcOEt로 다시 2회 추출하고, 합한 유기 상을 건조시키고 (Na_2SO_4), 농축하여 오일로서의 표제 화합물을 수득하였다.

[1019] MS: $[M+1]^+$ = 332; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 8.53 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 3.84 (m, 2H), 3.43 (m, 2H), 2.57 (m, 2H), 2.48 (q, 2H), 2.44 (m, 2H), 1.12 (t, 3H).

[1020] 실시예 135: N-(4-(6-클로로피리미딘-4-일-옥시)-페닐)-N'-[5-트리플루오로메틸-3-(디메틸아미노-메틸)-페닐]-

우레아



[1021]

[1022] THF (2 ml) 중 4-클로로-6-(4-이소시아네이토-페녹시)-피리미딘 (단계 135.1; 594 mg; 2.40 mmol)의 용액을 N_2-대기하에서 에테르 (10 ml) 중 3-디메틸아미노메틸-5-트리플루오로메틸-페닐아민 (단계 135.2; 524 mg; 2.40 mmol)의 용액과 혼합하였다. 실온에서 교반하여 표제 화합물을 수득하였다: MS: $[M+1]^+$= 466.

[1023] 출발 물질을 하기와 같이 제조하였다:

[1024] 단계 135.1: 4-클로로-6-(4-이소시아네이토-페녹시)-피리미딘

[1025] 장치: 2 리터 3-목-원형 바닥 플라스크, 적하 깔대기, 짧은 비그렉스 (Vigreux) 컬럼 및 응축기. N_2-대기하에서 톨루엔 (800 ml)으로 희석시킨 포스젠 용액 (톨루엔 중 20%, 118 ml; 223 mmol)을 대략 -20 ℃로 냉각시켰다. 이어서, CH_2Cl_2 (400 ml) 중 4-(6-클로로-피리미딘-4-일-옥시)-아닐린 (단계 21.1; 18.52 g, 83.6 mmol)의 용액을 적가하였다. 생성된 현탁액을 가열하여 대략 400 ml의 용매를 증류하여 제거하였다. 포스젠 용액 (톨루엔 중 20%, 59 ml)과 톨루엔 (500 ml)의 혼합물을 적가하면서 계속 증류 (비등점: 110 ℃)한 후에 톨루엔 (250 ml)를 적가하였다. 반응 용기 중에 생성된 맑은 용액 (250 ml)을 실온으로 냉각시키고, 여과하고, 여액을 진공에서 농축하였다. 생성된 연한 조 생성물을 쿠겔로흐 장치 (0.2 mbar, 200 ℃) 상에서 증류하여 고체로서의 표제 화합물을 수득하였다.

[1026] m.p.: 103 °C; MS: $[M+1]^+$ = 302; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 8.57 (s, 1H), 7.17 (d, 2H), 7.10 (d, 2H), 6.95 (s, 1H).

[1027] 단계 135.2: 3-디메틸아미노메틸-5-트리플루오로메틸-페닐아민

[1028] THF (20 ml)에 용해시킨 3-아미노-N,N-디메틸-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드 (2.0 g; 8.6 mmol)를 단계 134.1에 기재된 바와 같이 BH_3-THF (26 ml)의 1 M 용액으로 환원시켜 표제 화합물을 수득하였다: MS:$[M+1]^+$= 219.

[1029] 단계 135.3: 3-아미노-N,N-디메틸-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드

[1030] THF (250 ml) 중 (3-니트로-N,N-디메틸-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드 (12.6 g, 48 mmol)를 라니-니켈 (3 g)의 존재하에 수소화시키고, 셀라이트를 통해 여과하고, 여액을 농축하고, 헥산으로부터 결정화하여 표제 화합물을 수득하였다.

[1031] m.p.: 154 °C; MS: $[M+1]^+$ = 233; ^{1}H-NMR (CD_3OD): 6.97 (s, 1H), 6.84 (s, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.99 (s, 3H).

[1032] 단계 135.4: 3-니트로-N,N-디메틸-5-트리플루오로메틸-벤즈아미드

[1033] 빙조에서 N_2-대기하에, 3-니트로-5-트리플루오로메틸-벤조산 (란케스터; 11.8 g, 50 mmol), CH_2Cl_2 (150ml), DMF 3 방울 및 옥살릴클로라이드 (7.0 ml, 81 mmol)를 혼합한 후에 실온에서 2.5 시간 동안 교반하였다. 생성된 용액을 진공에서 농축하였다. 잔류물을 CH_2Cl_2 (170 ml)에 용해시켜 CH_2Cl_2 (100 ml) 중 디메틸아민 히드로클로라이드 (4.5 g, 55 mmol) 및 NEt_3 (21 ml; 0.15 mol)의 빙냉 용액에 적가하였다. 실온에서 15 시간 동안 교반한 후에, 혼합물을 단계 134.3에 기재된 바와 같이 후처리하여 오일로서의 표제 화합물을 수득하였다.

[1034] MS: $[M+1]^+$ = 263; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 8.53 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 3.18 (s, 3H), 3.04 (s, 3H).

[1035] 실시예 136: 표 11의 하기 화합물을 기재된 방법과 유사하게 제조할 수 있다:

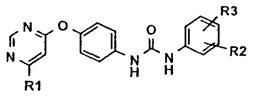
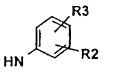
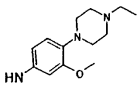
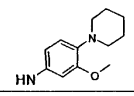
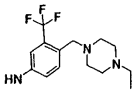
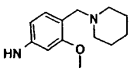
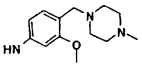
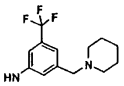
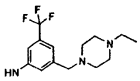
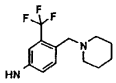
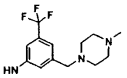
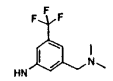
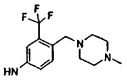
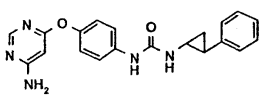
[1036] 

표 11

		R1	HPLC t_R [분] 시스템 3	m.p. [°C]	MS $[M+1]^+$	분석치
a)		N=N⁺=N⁻			490	CHN H_2O
b)		NH_2			464	CHN
c)		N=N⁺=N⁻	11.3		461	
d)		NH_2	7.6		435	
e)		N=N⁺=N⁻	11.4		542	
f)		NH_2	8.0		516	
g)		$NH-CH_3$	8.4		530	
h)		N=N⁺=N⁻			475	
i)		NH_2	8.1		449	
j)		N=N⁺=N⁻	9.4		490	
k)		NH_2	6.4		464	
l)		$NH-CH_3$	6.8		478	
m)		N=N⁺=N⁻	12.7		513	
n)		NH_2	9.2		487	CHNF H_2O
o)		$NH-CH_3$	9.6		501	
p)		N=N⁺=N⁻	10.9		542	
q)		NH_2	8.4		516	
r)		$NH-CH_3$	8.6		530	
s)		$NH-CH_3$	9.0		501	
t)		N=N⁺=N⁻		187-188		
u)		$NH-CH_3$				
v)		NH_2				
w)		$NH-CH_3$			461	
x)		NH_2			447	
y)		$NH-CH_3$				
z)		NH_2				

[1037]

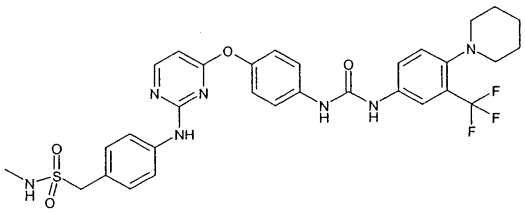
[1038] 실시예 137: (±)-트랜스-N-(4-(4-아미노피리미딘-6-일-옥시)-페닐)-N'-(2-페닐-시클로프로필)-우레아

[1039] 

[1040] 상기 기재된 실시예와 유사하게 표제 화합물을 제조하였다.

[1041] MS: $[M+1]^+$ = 362; ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 8.52 & 8.03 (2s, 2H), 7.39 (d, 2H), 7.24 (m, 2H), 7.12 (m, 3H), 6.98 (d, 2H), 6.75 (s, H_2N), 6.68 (s, 1H), 5.61 (s, 1H), 2.73 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.15 (m, 2H).

[1042] 실시예 138: N-메틸-C-[4-(4-{4-[3-(4-피페리딘-1-일-3-트리플루오로메틸-페닐) 우레이도]-페녹시}-피리미딘-2-일아미노)-페닐]-메탄술폰아미드

[1043] 

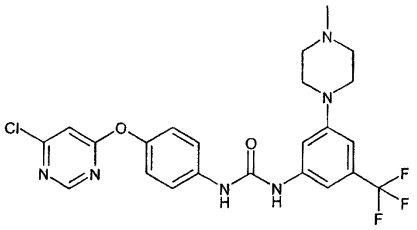
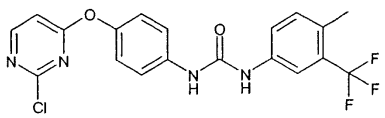
[1044] 에탄올 (5 ml) 중 1-[4-(2-클로로-피리미딘-4-일록시)-페닐]-3-(4-피페리딘-1-일-3-트리플루오로메틸-페닐)-우레아 (실시예 79의 화합물; 140 mol, 0.285 mmol) 및 C-(4-아미노-페닐)-N-메틸-메탄술폰아미드 (855 mg, 4.27 mmol)의 현탁액을 밀폐된 튜브 중에서 27 시간 동안 60 ℃에서 교반하였다. 용매를 증발시킨 후에, 반응 혼합물을 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔, 2.5×45 cm, 헥산/AcOEt = 1:1→1:2)하여 베이지색 고체로서의 실시예 138의 화합물을 수득하였다.

[1045] M+H = 655.8; R_f (헥산 /AcOEt = 1:1): 0.319; HPLC: 6.65 분 (시스템 1).

[1046] 실시예 139 및 140의 화합물은, 상응하는 클로로-피리미딘일록시-페닐아민과 치환된 3-트리플루오로메틸-페닐아민 사이에 트리포스젠을 사용하여 우레아를 형성시킴으로써 실시예 35 화합물에 제조법과 유사하게 합성하였다. 구조 및 분석 데이터를 표 12에 나타내었다.

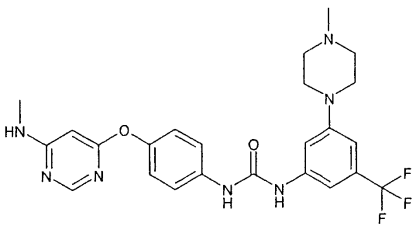
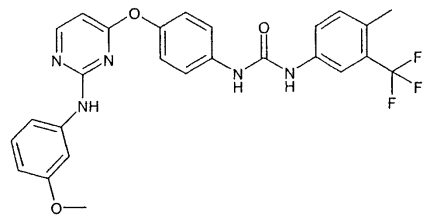
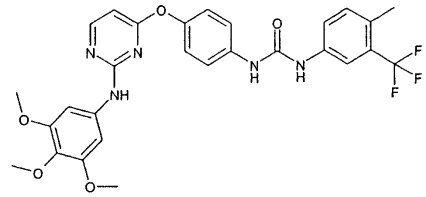
표 12

[1047]

Ex.	구조	분석 데이터
139	 1-[4-(6-클로로-피리미딘-4-일록시)-페닐]-3-[3-(4-메틸-피페라진-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-우레아	M+H = 506.9/508.9; R_f CH_2Cl_2/MeOH = 9:1): 0.21; HPLC: 5.31 분 (시스템 1).
140	 1-[4-(2-클로로-피리미딘-4-일록시)-페닐]-3-(4-메틸-3-트리플루오로메틸-페닐)-우레아	M+H = 420.9/422.9; R_f 헥산 /AcOEt = 1:1): 0.22; HPLC: 7.31 분 (시스템 1).

[1048] 실시예 141 내지 143의 화합물을 실시예 138 화합물의 제조법과 유사하게 합성하였다. 구조 및 분석 데이터를 표 13에 나타내었다.

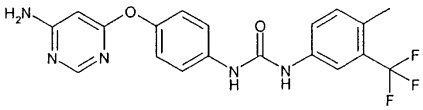
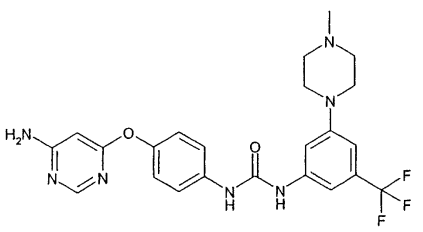
표 13

Ex.	구조	분석 데이터
141	 1-[4-(6-메틸아미노-피리미딘-4-일록시)-페닐]-3-[3-(4-메틸-피페라진-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-우레아	M+H = 502.0; R_f CH_2Cl_2/MeOH = 9:1): 0.09; HPLC: 3.98 분 (시스템 1).
142	 1-{4-[2-(3-메톡시-페닐아미노)-피리미딘-4-일록시]-페닐}-3-(4-메틸-3-트리플루오로메틸-페닐)-우레아	M+H = 509.9; R_f 헥산 /AcOEt = 1:1): 0.17; HPLC: 6.37 분 (시스템 1).
143	 1-(4-메틸-3-트리플루오로메틸-페닐)-3-{4-[2-(3,4,5-트리메톡시-페닐아미노)-피리미딘-4-일록시]-페닐}-우레아	M+H = 569.8; R_f 헥산/AcOEt = 1:2): 0.16; HPLC: 6.86 분 (시스템 1).

[1049]

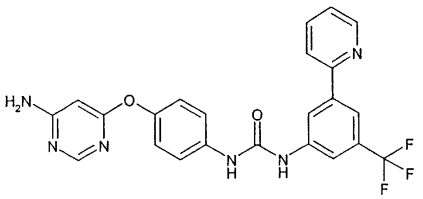
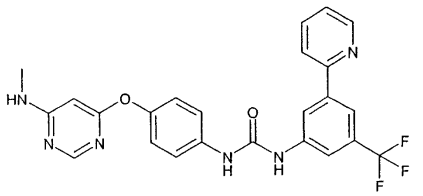
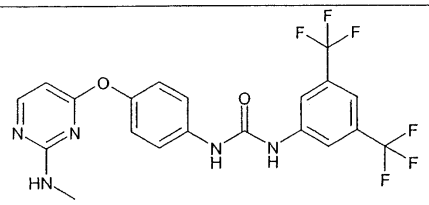
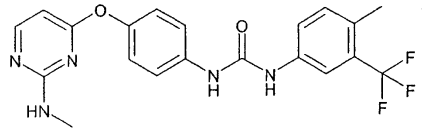
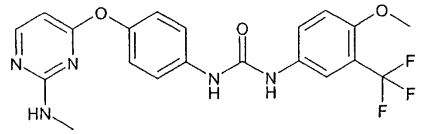
[1050] 실시예 144 내지 151의 화합물은 상응하는 아닐린과 각각 4-(4-아미노-페녹시)-피리미딘-2-일아민 (실시예 144 내지 146), 및 [6-(4-아미노-페녹시)-피리미딘-4-일]-메틸-아민 (실시예 147 내지 151) 사이에 우레아를 형성시킴으로써 실시예 35 화합물의 제조법과 유사하게 형성하였다. 구조 및 분석 데이터를 표 14에 나타내었다.

표 14-1

Ex.	구조	분석 데이터
144	 1-[4-(6-아미노-피리미딘-4-일록시)-페닐]-3-(4-메틸-3-트리플루오로메틸-페닐)-우레아	M+H = 471.8; R_f (AcOEt/헥산 = 2:1): 0.24; HPLC: 5.60 분 (시스템 1).
145	 1-[4-(6-아미노-피리미딘-4-일록시)-페닐]-3-[3-(4-메틸-피페라진-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-우레아	M+H = 487.9; R_f (CH_2Cl_2/MeOH/NH_3 = 8:2:0.1): 0.20; HPLC: 3.78 분 (시스템 1).

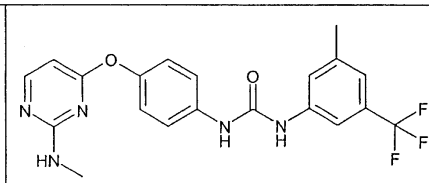
[1051]

표 14-2

146	 1-[4-(6-아미노-피리미딘-4-일록시)-페닐]-3-(3-피리딘-2-일-5-트리플루오로메틸-페닐)우레아	M+H = 466.9
147	 1-[4-(6-메틸아미노-피리미딘-4-일록시)-페닐]-3-(3-피리딘-2-일-5-트리플루오로메틸-페닐)-우레아	
148	 1-(3,5-Bis-트리플루오로메틸-페닐)-3-[4-(2-메틸아미노-피리미딘-4-일록시)-페닐]-우레아	M+H = 471.8; R_f (헥산/AcOEt = 2:1): 0.24; HPLC: 6.00 분 (시스템 1).
149	 1-[4-(2-메틸아미노-피리미딘 -4-일록시)-페닐]-3-(4-메틸-3-트리플루오로메틸-페닐)-우레아	M+H = 415.9; R_f (헥산 /AcOEt = 1:4): 0.23; HPLC: 5.51 분 (시스템 1); 분석치 : C: 57.65 % (57.55 %), H: 4.21 % (4.35 %), N: 16.52 % (16.78 %).
150	 1-(4-메톡시-3-트리플루오로메틸-페닐)-3-[4-(2-메틸아미노- 피리미딘-4-일록시)- 페닐]-우레아	M+H = 431.9; R_f (헥산 /AcOEt = 1:4): 0.21; HPLC: 5.07 분 (시스템 1); 분석치 : C: 55.73 % (55.43 %), H: 4.32 % (4.19 %), N: 15.90 % (16.16 %).

[1052]

표 14-3

151	 1-[4-(2-메틸아미노-피리미딘-4- 일록시)- 페닐]-3-(3-메틸-5-트리플루오로메틸- 페닐)-우레아	M+H = 417.9; R_f (헥산 /AcOEt = 1:4): 0.24; HPLC: 5.53 분 (시스템 1); 분석치 : C: 57.56 % (57.55 %), H: 4.43 % (4.35 %), N: 16.47 % (16.78 %).

[1053]

[1054] 6-(4-아미노-페녹시)-피리미딘-4-일아민 (단계 144.1의 화합물):

[1055] 수성 NH_3 (25 %, 80 ml) 및 EtOH (60 ml)에 용해시킨 단계 56.1 (2.0 g, 9.725 mmol)의 화합물을 밀폐된 튜브 중에서 23 시간 동안 80 ℃에서 교반하였다. 용매를 감압하에 수조 상에서 40 ℃에서 증발시킨 후에, 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔, 5.5×65 cm; CH_2Cl_2/MeOH = 9:1)하여 백색 고체로서의 단계 144.1의 화합물

을 수득하였다.

[1056] M+H = 203.0; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8.01 (s, 1H, 피리미디닐), 6.74 (d, 9 Hz, 2H, 페닐), 6.70 (s, 2H, NH_2), 6.57 (d, 9Hz, 2H, 페닐), 5.51 (s, 1H, 피리미디닐), 5.03 (s, 2H, NH_2); R_f (CH_2Cl_2/MeOH = 9:1): 0.37; HPLC: 3.75 분 (시스템 1).

[1057] 3-피리딘-2-일-5-트리플루오로메틸-페닐아민 (단계 146.1의 화합물):

[1058] 스틸 (Stille) 커플링 반응을 통해 문헌 [Zhang et al., Synthetic Commun. 31(8), 1129-1139 (2001)]의 방법과 유사하게 표제 화합물을 합성하였다. THF (10 ml)에 용해시킨 3-아미노-5-브로모-벤조트리플루오라이드 (600 mg, 2.44 mmol), 2-트리부틸스탄닐-피리딘 (1.0 g, 2.69 mmol) 및 테트라키스트리페닐포스핀 팔라듐 (282 mg, 0.245 mmol)을 Ar하에 7 일 동안 90 ℃에서 교반하였다. 감압하에서 농축한 후에, 반응 혼합물을 플래쉬 크로마토그래피ed (실리카 겔, 2.6×46 cm, AcOEt/헥산: 1:2→2:3)하여 황색 오일로서의 단계 146.1의 화합물을 수득하였다

[1059] M+H = 239.1; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8.64 (d, 5.0 Hz, 1H), 7.82 (m, 2H), 7.54/7.45 (s/s, 1H/1H), 7.36 (m, 1H9, 6.90 (s, 1H), 5.73 (s/넓은 피크, 2H); HPLC: 3.49 분 (시스템1); R_f (헥산 /AcOEt = 2:1): 1.5.

[1060] [6-(4-아미노-페녹시)-피리미딘-4-일1-메틸-아민 (단계 148.1의 화합물):

[1061] MeOH/THF (45 ml/15 ml)에 용해시킨 단계 148.2의 화합물 (1.28 g, 5.2 mmol)을 라니-Ni의 존재하에 8 시간 동안 수소화 (1 atm)시켰다. 용매를 감압하에 증발시킨 후에, 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔, 5.5×60 cm; AcOEt/헥산 = 1:1)하여 베이지색 고체로서의 단계 148.1의 화합물을 수득하였다.

[1062] M+H = 217.0; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8.04 (s, 1H, NH), 6.93 (s/넓은 피크, 1H, 피리미디닐), 6.75 (d, 9.0 Hz, 2H, 페닐), 6.53 (d, 9.0 Hz, 2H, 페닐), 5.85 (m/넓은 피크, 1H, 피리미디닐), 5.03 (s, 2H, NH_2), 2.66 (s/넓은 피크, 3H, Me); R_f (AcOEt/ 헥산 =1:1): 0.12; HPLC: 3.60 분 (시스템 1).

[1063] 메틸-[4-(4-니트로-페녹시)-피리미딘-2-일]-아민 (단계 148.2의 화합물):

[1064] 단계 148.3 (2 g, 7.95 mmol)의 화합물을 $MeNH_2$ (EtOH 중 30%, 40 ml) 중에 실온에서 50 분 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 증발시킨 후에, 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔, 5.5×60 cm; AcOEt/헥산 = 1:1)하여 백색 고체로서의 단계 148.2의 화합물을 수득하였다.

[1065] M+H = 247.1; R_f (AcOEt/ 헥산 =1:1): 0.23; HPLC: 3.60 분 (시스템 1).

[1066] 2-클로로-4-(4-니트로-페녹시)-피리미딘 (단계 148.3의 화합물):

[1067] 단계 22.5 화합물의 제조법과 유사하게 표제 화합물 합성하였다.

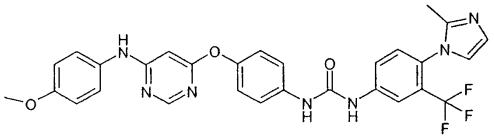
[1068] M+H = 252.0/253.8; HPLC: 5.97 분 (시스템 1); ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.67 (d, 5.5 Hz, 1H, 피리미디닐), 8.35 (d, 9.0 Hz, 2H, 페닐), 7.55 (d, 9.0 Hz, 2H, 페닐), 76.32 d, 5.5 Hz, 1H, 피리미디닐).

1

[1069] 4-메톡시-3-트리플루오로메틸-페닐아민 (단계 149.1의 화합물):

[1070] 1-메톡시-4-니트로-2-트리플루오로메틸-벤젠 (1 g, 4.43 mmol)으로부터 MeOH (20 ml) 중에서 라니-Ni (0.3 g)의 존재하에 15 시간 동안 수소화 (5→1.4 bar)시켜 표제 화합물을 제조하였다. 반응 현탁액을 히플로 상에서 여과하고 용매를 감압하에 증발시켜 생성물을 단리함으로써 베이지색 고체로서의 단계 149.1의 화합물을 수득하였다: M+H = 191.9; R_f (AcOEt/헥산 = 1:1): 0.33.

[1071] 실시예 152: 1-{4-[6-(4-메톡시-페닐아미노)-피리미딘-4-일록시]-페닐}-3-[4-(2-메틸-이미다졸-1-일)-3-트리플루오로메틸-페닐]-우레아



[1072]

[1073] [6-(4-아미노-페녹시)-피리미딘-4-일]-(4-메톡시-페닐)-아민 (단계 47.1) 및 4-(2-메틸-이미다졸-1-일)-3-트리플루오로메틸-페닐아민 (단계 152.1)으로 우레아를 형성시킴으로써 실시예 47 화합물의 제조법과 유사하게 표제 화합물을 합성하였다.

[1074] M+H = 575.8; HPLC: 4.73 분 (시스템 1); R_f (AcOEt/ 헥산 =1:1): 0.33; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 9.33 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.71 (d, 9.0 Hz, 1H, 페닐-CF_3), 7.52 (d, 8.5 Hz, 2H), 7.44 (d, 9.0 Hz, 1H, 페닐-CF_3), 7.39 (d, 8.5 Hz, 2H), 7.13 (s, 1H), 7.11 (d, 8.5 Hz, 2H), 6.86 (d, 8.5 Hz, 2H), 5.94 (s, 1H, 피리미디닐), 3.71 (s, 3H, CH_3-O), 2.04 (s, 3H, CH_3-이미다졸).

[1075] 4-(2-메틸-이미다졸-1-일)-3-트리플루오로메틸-페닐아민 (단계 152.1의 화합물):

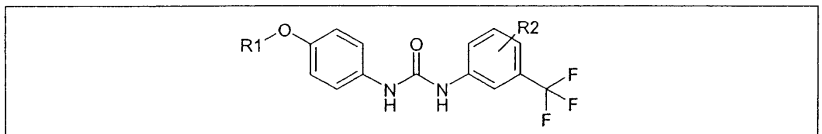
[1076] 2-메틸-1-(4-니트로-2-트리플루오로메틸-페닐)-1H-이미다졸 (단계 152.2)로부터 MeOH 중에서 라니-Ni의 존재하에 실온에서 14 시간 동안 수소화하여 표제 화합물을 생성하였다 실온에서: R_f (MeOH/CH_2Cl_2 = 1:5): 0.42; M+H = 242.0; m.p. = 217-219 ℃.

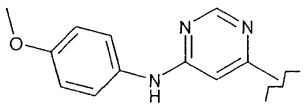
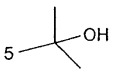
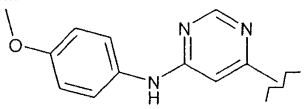
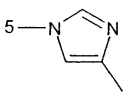
[1077] 2-메틸-1-(4-니트로-2-트리플루오로메틸-페닐)-1H-이미다졸 (단계 152.2의 화합물):

[1078] 1-브로모-4-니트로-2-트리플루오로메틸-벤젠 및 2-메틸-이미다졸을 100 내지 150 ℃에서 15 시간 동안 가열함으로써 표제 화합물을 제조하였다: M+H = 272.0; R_f (MeOH/CH_2Cl_2 = 1:5): 0.60.

[1079] 상기 기재된 방법에 따라, 하기 화합물 [실시예 153a) 내지 153×)] (표 15에 나타낸 치환기를 가짐)을 제조하였다.

표 15-1



실시예 153	R1	R2
a)		
b)		

[1080]

표 15-2

[1081]

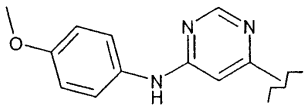
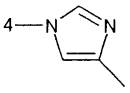
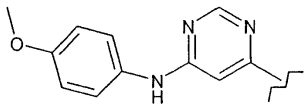
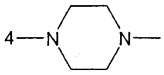
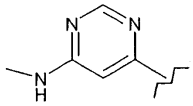
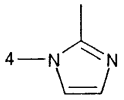
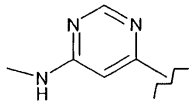
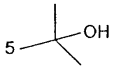
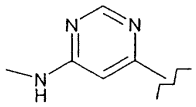
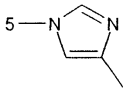
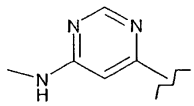
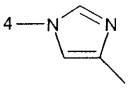
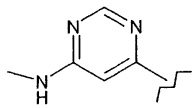
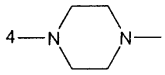
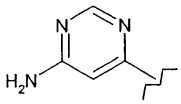
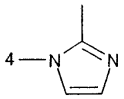
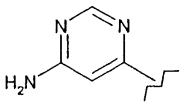
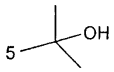
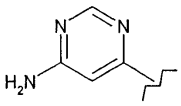
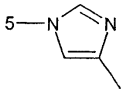
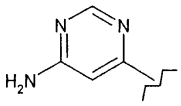
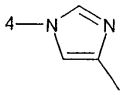
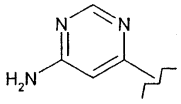
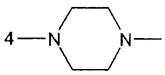
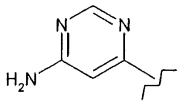
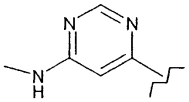
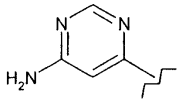
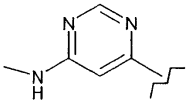
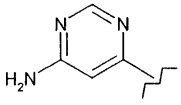
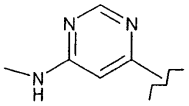
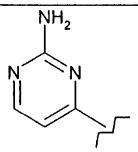
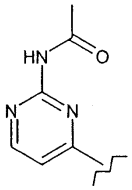
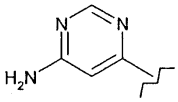
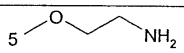
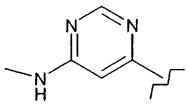
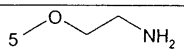
c)		
d)		
e)		
f)		
g)		
h)		
i)		
j)		
k)		

표 15-3

l)		
m)		
n)		
o)		4-에틸
p)		4-에틸
q)		4-(이소프로필)
r)		4-(이소프로필)
s)		
t)		

[1082]

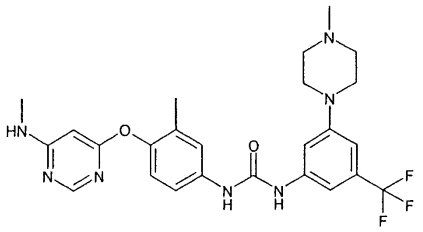
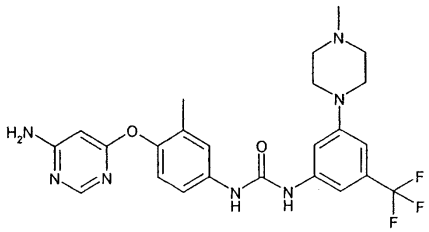
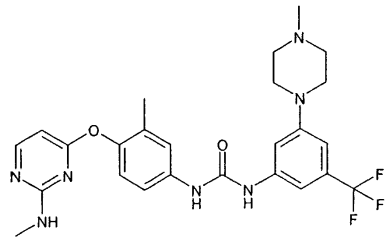
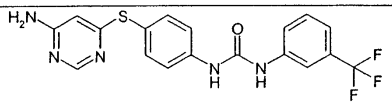
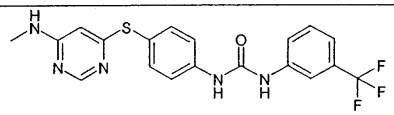
표 15-4

u)		H
v)		H
w)		
x)		

[1083]

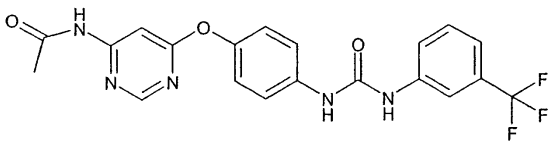
[1084] 상기 기재된 방법에 따라, 하기 화합물 [실시예 154 a) 내지 154 e)](표 16에 나타낸 치환기를 가짐)을 제조하였다.

표 16

실시예 154	구조
a)	
b)	
c)	
d)	
e)	

[1085]

[1086] 실시예 155: N-(6-{4-[3-(3-트리플루오로메틸-페닐)-우레이도]-페녹시}-피리미딘-4-일)-아세트아미드

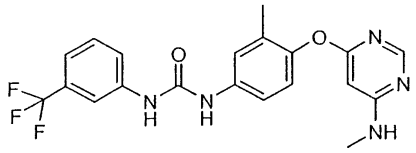


[1087]

[1088] 디옥산 (3 ml)에 용해시킨 1-[4-(6-클로로-피리미딘-4-일록시)-페닐]-3-(3-트리플루오로메틸-페닐)-우레아 (실시예 56의 화합물) (100 mg, 0.245 mmol), 아세트아미드 (40 mg, 0.678 mmol), 4,5-비스(디페닐포스피노)-9,9-디메틸-크산트렌 (9 mg) 및 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐 (6 mg)을 55 ℃에서 Ar하에 8 시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 증발시킨 후에, 잔류물을 H_2O (60 ml)와 AcOEt (200 ml) 사이에 분배하였다. 유기 상을 분리하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 감압하에 농축하였다. 생성물을 제조용 박층 크로마토그래피 (20×20 cm 실리카 겔 플레이트 4개, 아세톤/CH_2Cl_2 3:7)에 의해 정제하였다

[1089] M+H = 431.9; R_f (아세톤/CH_2Cl_2 = 3:7): 0.29; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 10.85 (s, 1H, 피리미디닐), 9.03/8.84 (s/s, 1H/1H, 우레아), 8.45 (s, 1H, NH), 7.98 (s, 1H, 피리미디닐), 7.56 (d, 8.5 Hz, 1H, 페닐-CF_3), 7.50 (d/s, 9.0 Hz, 2H/1H, 페닐/페닐-CF_3), 7.49 (t, 1H, 페닐-CF_3), 7.29 (d, 8.5 Hz, 1H, 페닐-CF_3), 7.06 (d, 9.0 Hz, 2H, 페닐), 7.39 (d, 8.5 Hz, 2H), 7.13 (s, 1H), 7.11 (d, 8.5 Hz, 2H), 6.86 (d, 8.5 Hz, 2H), 5.94 (s, 1H, 피리미디닐), 2.09 (s, 3H, CH_3).

[1090] 실시예 156: 1-[3-메틸-4-(6-메틸아미노-피리미딘-4-일록시)-페닐]-3-(3-트리플루오로메틸-페닐)-우레아

[1091] 

[1092] CH_2Cl_2 (7 ml)에 용해시킨 [6-(4-아미노-2-메틸-페녹시)-피리미딘-4-일]-메틸-아민 (73 mg, 0.31 mmol), 3-트리플루오로메틸-페닐-이소시아네이트 (118 mg, 0.63 mmol), NEt_3 (63.5 mg, 0.63 mmol)를 실온에서 1.5 시간 동안 교반하였다. 침전된 생성물을 여과하여 제거하고, 진공에서 건조시켰다.

[1093] M+H = 431.9; R_f (헥산/AcOEt = 1:1): 0.43; HPLC (시스템 1): 5.26 분; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 10.85 (s, 1H, 피리미디닐), 9.23/8.92 (s/s, 1H/1H, 우레아), 8.07 (s/넓은 피크, 1H, NH), 7.98 (s, 1H, 피리미디닐), 7.56 (d, 8.5 Hz, 1H, 페닐-CF_3), 7.50 (d, 9.0 Hz, 1H, 페닐-CF_3), 7.49 (t, 9.0 Hz, 1H, 페닐-CF_3), 7.39 (s, 1H), 7.36 (m, 3H), 6.95 (d, 9.0 Hz, 1H, 페닐-CF_3), 7.13 (s, 1H), 5.66 (s/넓은 피크, 1H, 피리미디닐), 2.74 (s/넓은 피크, 3H, CH_3-NH), 2.04 (s, 3H, CH_3).

[1094] [6-(4-아미노-2-메틸-페녹시)-피리미딘-4-일]-메틸-아민 (단계 156.1의 화합물):

[1095] [3-메틸-4-(6-메틸아미노-피리미딘-4-일록시)-페닐]-카르밤산 벤질 에스테르로부터 MeOH/THF 중에서 Pd/C의 존재하에 수소화시킴으로써 표제 화합물을 제조하였다: M+H = 230.9; R_f (아세톤/CH_2Cl_2 = 1:1): 0.20.

[1096] [3-메틸-4-(6-메틸아미노-피리미딘-4-일록시)-페닐]-카르밤산 벤질 에스테르 (단계 156.2의 화합물):

[1097] [4-(6-클로로-피리미딘-4-일록시)-3-메틸-페닐]-카르밤산 벤질 에스테르로부터 아미노메틸화 (EtOH 중 30% CH3NH2, 60 분, 실온)에 의해 표제 화합물을 제조하였다: M+H = 363.9; R_f (아세톤/CH_2Cl_2 = 3:7): 0.26.

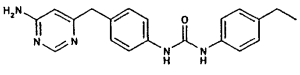
[1098] [4-(6-클로로-피리미딘-4-일록시)-3-메틸-페닐]-카르밤산 벤질 에스테르 (단계 156.3의 화합물):

[1099] DMF (5 ml)에 용해시킨 (4-히드록시-3-메틸-페닐)-카르밤산 벤질 에스테르 (278 mg, 1.08 mmol) 및 NaH (29 mg, 1.2 mmol)를 실온에서 15 분 동안 교반하였다. DMF (5 ml)에 용해시킨 4,6-디클로로-피리미딘 (177 mg, 1.19 mmol)을 첨가하고, 반응 용액을 1 시간 동안 교반하고, 감압하에 농축하고, 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔, 2.5×60 cm, AcOEt/헥산 = 1:6)하였다: M+H = 370.8; R_f (AcOEt/헥산 = 1: 6): 0.31.

[1100] (4-히드록시-3-메틸-페닐)-카르밤산 벤질 에스테르 (단계 156.4의 화합물):

[1101] 4-아미노-2-메틸-페놀 (717 mg, 5.8 mmol) 및 벤질옥시카르보닐 클로라이드 (1.09 g, 6.4 mmol)를 AcOEt/농축 Na2CO3 용액 (50 ml/50 ml)의 현탁액 중에서 7 시간 동안 교반하였다. 유기 상을 감압하에 농축하고, 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔, 3.8×66 cm, AcOEt/헥산 = 1:3)하였다: M+H = 257.9; HPLC (시스템 1): 5.43 분.

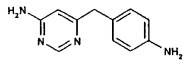
[1102] 실시예 157: 1-[4-(6-아미노-피리미딘-4-일메틸)-페닐]-3-(4-에틸-페닐)-우레아

[1103] 

[1104] 6-(4-아미노벤질)-피리미딘-4-일아민, 4-에틸-페닐-이소시아네이트, 및 용매로서 DMF를 사용한다는 것을 제외하고는 실시예 102에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. 반응 혼합물을 2 시간 동안 교반하였다. 표

제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다: ES-MS: 348.0 $[M+H]^+$; t_R= 6.94 분에서의 단일 피크 (시스템 2).

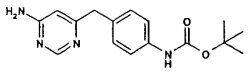
[1105] 6-(4-아미노벤질)-피리미딘-4-일아민:



[1106]

[1107] 디옥산 중 HCl의 4 N 용액 (19.2 ml, 76.4 mmol, 30 당량)을 CH_2Cl_2 (23 ml) 중 [4-(6-아미노-피리미딘-4-일메틸)-페닐]-카르밤산 tert-부틸 에스테르 (770 mg, 2.56 mmol)의 용액에 아르곤 대기하에서 첨가하였다. 생성된 백색 현탁액을 실온에서 1.5 시간 동안 교반하고, 진공에서 농축하였다. 잔류물에 암모니아 (3.8 ml, 7.68 mmol, 3 당량)의 2 M 메탄올 용액을 첨가하고, 생성된 황색 용액을 진공에서 농축하였다. 조 생성물을 실리카 겔 (90 g) 컬럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2/MeOH, 90/10에 이어 80/20)에 의해 정제하였다. 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다: ES-MS: 201.0 $[M+H]^+$; t_R= 2.00 분에서의 단일 피크 (시스템 2); R_f = 0.20 (CH_2Cl_2/MeOH, 90/10).

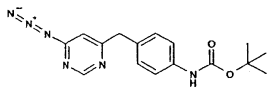
[1108] [4-(6-아미노-피리미딘-4-일메틸)-페닐]-카르밤산 tert-부틸 에스테르:



[1109]

[1110] MeOH (35 ml) 중 [4-(6-아지도-피리미딘-4-일메틸)-페닐]-카르밤산 tert-부틸 에스테르 (870 mg, 2.66 mmol) 및 10% Pd/C (174 mg)의 현탁액을 실온에서 수소 대기하에 1.5 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트의 플러그를 통해 여과하였다 (여과 케이크를 충부한 양의 MeOH로 세척함). 여액을 진공에서 농축하여 베이지색 고체로서의 표제 화합물을 수득하였다: ES-MS: 301.1 $[M+H]^+$; t_R= 6.25 분에서의 단일 피크 (시스템 2).

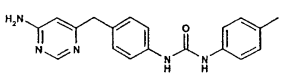
[1111] [4-(6-아지도-피리미딘-4-일메틸)-페닐]-카르밤산 tert-부틸 에스테르:



[1112]

[1113] DMF (13 ml) 중 [4-(6-클로로-피리미딘-4-일메틸)-페닐]-카르밤산 tert-부틸 에스테르 (실시예 117 참조) (1.1 g, 3.44 mmol) 및 나트륨 아지드 (0.31 g, 4.81 mmol, 1.4 당량)의 현탁액을 80 ℃로 2.5 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 진공에서 농축하였다. 잔류물을 EtOAc (25 ml) 및 H_2O (66 ml)로 희석하였다. 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc (2×40 ml 및 2×50 ml)로 2회 추출하였다. 유기 상을 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 (80 g) 컬럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2/Et_2O, 90/10)에 의해 정제하였다. 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다: ES-MS: 327.0 $[M+H]^+$; t_R= 7.42 분에서의 단일 피크 (시스템 2); R_f = 0.26 (CH_2Cl_2/Et_2O, 90/10).

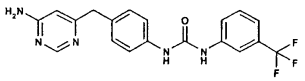
[1114] 실시예 158: 1-[4-(6-아미노-피리미딘-4-일메틸)-페닐]-3-p-톨릴-우레아



[1115]

[1116] 6-(4-아미노벤질)-피리미딘-4-일아민 (실시예 157 참조), 및 용매로서 DMF를 사용하는 것을 제외하고는 실시예 102에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. 반응 혼합물을 3 시간 동안 교반하였다. 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다: ES-MS: 348.0 $[M+H]^+$;t_R= 6.94 분에서의 단일 피크 (시스템 2).

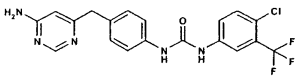
[1117] 실시예 159: 1-[4-(6-아미노-피리미딘-4-일메틸)-페닐]-3-(3-트리플루오로메틸-페닐)-우레아



[1118]

[1119] 6-(4-아미노벤질)-피리미딘-4-일아민 (실시예 157 참조), α,α,α-트리플루오로-m-톨릴-이소시아네이트, 및 용매로서 DMF를 사용하는 것을 제외하고는 실시예 102에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. 반응 혼합물을 4 시간 동안 교반하였다. 조 생성물을 CH_2Cl_2/MeOH (99/1) 용액으로 세척하였다. 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다: ES-MS: 387.9 $[M+H]^+$; t_R= 7.12 분에서의 단일 피크 (시스템 2); R_f = 0.23(CH_2Cl_2/MeOH, 90/10).

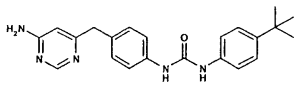
[1120] 실시예 160: 1-[4-f6-아미노-피리미딘-4-일메틸)-페닐]-3-(4-클로로-3-트리플루오로메틸-페닐-우레아



[1121]

[1122] 6-(4-아미노벤질)-피리미딘-4-일아민 (실시예 157 참조), 4-클로로-3-(트리플루오로메틸)-페닐 이소시아네이트, 및 용매로서 DMF를 사용하는 것을 제외하고는 실시예 102에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. 반응 혼합물을 2 시간 동안 교반하였다. 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다: ES-MS: 422.8 $[M+H]^+$; t_R= 7.58 분에서의 단일 피크 (시스템 2).

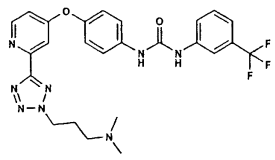
[1123] 실시예 161: 1-[4-(6-아미노-피리미딘-4-일메틸)-페닐]-3-(4-tert-부틸-페닐)-우레아



[1124]

[1125] 6-(4-아미노벤질)-피리미딘-4-일아민 (실시예 157 참조), 4-tert-부틸-페닐-이소시아네이트, 및 용매로서 DMF를 사용하는 것을 제외하고는 실시예 102에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. 반응 혼합물을 3 시간 동안 교반하였다. 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다: ES-MS: 348.0 $[M+H]^+$; t_R = 6.94 분에서의 단일 피크 (시스템 2).

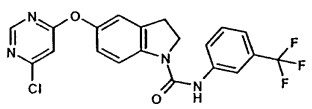
[1126] 실시예 162: 1-(4-{2-[2-(3-디메틸아미노-프로필)-2H-테트라졸-5-일]-피리딘-4-일록시}-페닐]-3-(3-트리플루오로메틸-페닐)-우레아



[1127]

[1128] 실시예 125에 기재된 방법과 유사하게 표제 화합물을 제조하였다.

[1129] 실시예 163: 5-(6-클로로-피리미딘-4-일록시)-2,3-디히드로-인돌-1-카르복실산 (3-트리플루오로메틸-페닐-아미드



[1130]

[1131] 아시드산 (80 ml) 중 5-(6-클로로-피리미딘-4-일록시)-1H-인돌 (단계 163.1; 14.5 mmol)의 용액에 NaBH3CN (90 %; 5.06 g, 72.5 mmol)을 수회에 걸쳐 첨가하였다. 45 분 후에, 얼음 (20 g)을 첨가하고, 혼합물을 회전 증발기 상에서 부분적으로 농축하였다. 이어서, NaOH의1 N 용액을 잔류물 (pH = 11)에 첨가한 후에, 물 및 AcOEt로 희석하였다. 수성 층을 분리하여 제거하고, AcOEt로 2회 추출하였다. 유기 상을 물 및 염수로 2히 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 농축하여 조 5-(6-클로로-피리미딘-4-일록시)-2,3-디히드로-1H-인돌을 수득하였다: MS:[M+1]+ = 248. 이어서, 상기 조 2,3-디히드로-1H-인돌을 THF (70 ml)에 용해시키고, 3-트리플루오로메틸-이소시아네이트 (93 %; 3.0 g, 14.9 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 16 시간 후에, 혼합물을 AcOEt로 희석하고, 물로 2회 세척하였다. 수성 층을 AcOEt로 2회 추출하고, 유기 상을 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 농축하였다. 컬럼 크로마토그래피 (SiO_2; 헥산/AcOEt 3:1→2:1→1:1)하여 표제 화합물을 수득하였다.

m.p. 151 ℃.

[1132] $[M+1]^+$ = 435; ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 8.85 (s, HN), 8.62 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.50 (t, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.98 (d, 1H), 4.19 (t, 2H), 3.20 (t, 2H).

[1133] 출발 물질을 하기와 같이 제조하였다:

[1134] 단계 163.1: 5-(6-클로로-피리미딘-4-일록시)-1H-인돌

[1135] NaOH (720 mg, 18 mmol)와 아세톤/물 1:1 (72 ml)의 혼합물에 4,6-디클로로피리미딘 (2.4 g, 18 mmol) 및 5-히드록시-인돌 (2.68 g, 18 mmol)을 첨가하였다. 65 ℃에서 70 분 동안 교반한 후에, 갈색빛 용액을 실온으로 냉각시키고, AcOEt 및 물로 희석하였다. 수성 층을 분리하여 제거하고, AcOEt로 2회 추출하였다. 유기 층을 물, 포화 Na_2CO_3 용액, 물 및 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 농축하였다. 조 생성물을 추가로 정제하지 않고 사용할 수 있다: m.p.: 137-138 ℃; MS:$[M+1]^+$= 246.

[1136] 실시예 164 a) 내지 c): 5-(6-클로로-피리미딘-4-일록시)-2,3-디히드로-인돌-1-카르복실산 (3-트리플루오로메틸-페닐)-아미드 (실시예 163)로부터 출발하여 하기 유도체를 유사하게 제조하였다:

[1137] -a): 5-(6-아지도-피리미딘-4-일록시)-2,3-디히드로-인돌-1-카르복실산 (3-트리플루오로메틸-페닐)-아미드;

[1138] -b): 5-(6-아미노-피리미딘-4-일록시)-2,3-디히드로-인돌-1-카르복실산 (3-트리플루오로메틸-페닐)-아미드; 및

[1139] -c): 5-(6-메틸아미노-피리미딘-4-일록시)-2,3-디히드로-인돌-1-카르복실산 (3-트리플루오로메틸-페닐)-아미드.

[1140] 실시예 165: 약동학 데이터

[1141] BRL (Fuellinsdorf, Switzerland)로부터 수득한 암컷 MAG 마우스에게 시험 대상인 화학식 I 또는 I*의 화합물을 DMSO/Tween 80 (90:10 (부피/부피))에 용해시켜 투여하여 시험하였다. 용액을 멸균수를 사용하여 1:20으로 희석하고, 간단하게 초음파 처리하여 5% (부피/부피) DMSO/0.5% (부피/부피) Tween 80 중에 가시적으로 균질한 현탁액을 수득하였다. 화합물의 최종 농도는 50 mg/kg 투여량에 대해 각각 10, 3 및 1 mg/ml이었다. 각각의 제제를 위상차 현미경 및 기재된 형태 및 크기가 측정된 입상에서 조사하였다.

[1142] 제제화된 화합물을 50 mg/kg의 투여량으로 위관영양법에 의해 투여하였다. 할당된 시점에서 마우스 (각 시점에서 4 마리)를 산소 중 3% 이소플루란으로 마취시키고, 심장 혈액을 헤파린처리된 튜브로 분리하였다 (약 30 IU/ml). 이후에, 동물을 마취상태로부터 회복시키지 않고 희생시켰다. 혈장을 혈액으로부터 원심분리 (10,000 g, 5 분)에 의해 제조하고, 즉시 분석하거나 또는 -70 ℃에 동결시켜 보관하였다. 혈장 샘플을 동일한 부피의 아세토니트릴과 혼합하고, 실온에서 20 내지 30 분 동안 방치하였다. 단백질 침전물을 원심분리 (10,000×g)에 의해 제거하고, 상층액 샘플을 역상 HPLC (머크-히타치 (Merck-Hitachi) 라크롬 (LaChrom, 등록상표) 기기)에 의해 분석하였다. 샘플 (100 ㎕)을 동일한 물질의 안내 컬럼 (8×4 mm)이 장착된 뉴클레오실 100-5 C18 컬럼 (마체리 앤드 나겔 (Macherey & Nagel), 듀렌 (Duren), F.R.G.) (125×4 mm) 상에 주입하였다. 컬럼을, 예를 들면 0.05% 트리플루오로아세트산 (TFA)을 함유하는 물 중 5% (부피/부피) 아세토니트릴을 사용하여 평형화시킨다. 샘플을 예를 들면 5% (부피/부피) 아세토니트릴로부터 95% (부피/부피) 아세토니트릴 (0.05% (부피/부피) TFA를 포함하는 물)로의 구배로 10분에 걸쳐 용출하였다. 이어서, 5 분 동안 최종 상태에서의 구배를 유지시킨 후에 출발 상태로 회복시키고 5 분 동안 재평형화시켜 다음 샘플에 사용하기 위한 컬럼을 제조하였다. 예를 들면 320 nm에서의 흡광도에 의해 화합물을 검출하였다. 피크의 일체성은 대조군과 비교하여 보유 시간 및 UV 흡수 스펙트럼 (다이오드 정렬 검출기 205-400 nm)에 의해 확인할 수 있다. 화합물의 양을 외부 표준 방법에 의해 정량하였다. 상기 기재된 바와 같이 가공된 혈장 중 알려진 화합물의 양을 사용하여 곡선을 보정하였다.

[1143] 본 발명에 따른 화학식 I 또는 I*의 화합물은 예를 들면 1 내지 50 μM 범위의 혈장농도를 나타내었다.

[1144] 실시예 166: 시험관내 억제 데이터

[1145] 효소 (c-Abl, KDR, Flt3) 데이터를 표 17에 나타내었다 (10 μM에서의 억제율, 이 때 억제율을 상기 일반적일 설명으로 기재된 바와 같이 측정함).

[1146] 표 17. 효소 데이터

표 17

실시예	c-Abl (% at 10 μM)	KDR 트랜스 (% at 10 μM)	Flt3 (% at10 μM)
1	62	100	-
2	84	99	-
3	58	25	-
4	59	99	98
5	46	99	64
6	75	100	87
7	47	97	67
8	48	78	57
9	100	92	90
10	98	100	100
11	95	100	100
12	33	97	92
13	36	98	95
14	26	97	89
15	71	99	96
16	66	99	94
17	18	96	92
18	61	99	88
19	92	86	63
20	84	93	69
21	70	100	94
30	100	98	100
32	98	96	100

[1147]

[1148] 실시예 167: 화학식 I 또는 I*의 화합물을 포함하는 정제

[1149] 활성 성분으로 실시예 1 내지 164 c)의 화학식 I 또는 I* 화합물 중 어느 하나를 100 mg 포함하는 정제를 표준 방법에 따라 하기 조성으로 제조하였다:

[1150] 조성

[1151] 활성 성분 100 mg

[1152] 결정질 락토스 240 mg

[1153] 아비셀 (Avicel) 80 mg

[1154] PVPPXL 20 mg

[1155] 에어로실 (Aerosil) 2 mg

[1156] 마그네슘 스테아레이트 5 mg

[1157] 447 mg

[1158] 제조: 활성 성분을 담체 물질과 혼합하고 타정기를 이용하여 압착시켰다 (Korsch EKO, Stempeldurchmesser 10

mm).

[1159] 아비셀은 미정질 셀룰로스이다 (FMC, 미국 필라델피아).

[1160] PVPPXL은 가교결합된 폴리비닐폴리피롤리돈이다 (바스프 (BASF), 독일).

[1161] 에어로실은 이산화 실슘 (silcium)이다 (데구사 (Degussa), 독일).

[1162] 실시예 168: 캡슐

[1163] 활성 성분으로 실시예 1 내지 164 c)의 화학식 I 또는 I*의 화합물 중 어느 하나를 100 mg 포함하는 캡슐을 표준 방법에 따라 하기 조성으로 제조하였다:

[1164] 조성

[1165] 활성 성분 100 mg

[1166] 아비셀 200 mg

[1167] PVPPXL 5 mg

[1168] 에어로실 2 mg

[1169] 마그네슘 스테아레이트 1.5 mg

[1170] 318.5 mg

[1171] 상기 성분을 혼합하고, 이를 크기 1의 경질 젤라틴 캡슐에 충전시켜 제조하였다.