



(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。 Int. Cl.

C07D 401/12 (2006.01)

A61K 31/4184 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

(11) 공개번호 10-2006-0118472

(43) 공개일자 2006년11월23일

(21) 출원번호 10-2006-7009081

(22) 출원일자 2006년05월10일

심사청구일자 없음

번역문 제출일자 2006년05월10일

(86) 국제출원번호 PCT/US2004/034179

(87) 국제공개번호 WO 2005/037273

국제출원일자 2004년10월15일

국제공개일자 2005년04월28일

(30) 우선권주장 60/511,966 2003년10월16일 미국(US)

(71) 출원인 카이론 코포레이션
미합중국 캘리포니아 94608-2916 엠머리빌 호튼 스트리트 4560

(72) 발명자 라무르티 사비트리
미국 캘리포니아 94608-2916 엠머리빌 호튼 스트리트 4560
서브라마니안 샤라드하
미국 캘리포니아 94608-2916 엠머리빌 호튼 스트리트 4560
버하겐 조엘르
미국 캘리포니아 94608-2916 엠머리빌 호튼 스트리트 4560
푼 다니엘 제이.
미국 캘리포니아 94608-2916 엠머리빌 호튼 스트리트 4560
헨슨 테레사
미국 캘리포니아 94608-2916 엠머리빌 호튼 스트리트 4560
샤퍼 신티아
미국 캘리포니아 94608-2916 엠머리빌 호튼 스트리트 4560
맥브라이드 크리스토퍼
미국 캘리포니아 94608-2916 엠머리빌 호튼 스트리트 4560
레빈 배리 에이치.
미국 캘리포니아 94608-2916 엠머리빌 호튼 스트리트 4560
코스테일스 아브란
미국 캘리포니아 94608-2916 엠머리빌 호튼 스트리트 4560
렌호웨 폴 에이.
미국 캘리포니아 94608-2916 엠머리빌 호튼 스트리트 4560

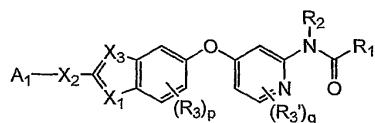
(74) 대리인 정진상
박종혁

전체 청구항 수 : 총 78 항

(54) 치환 벤자졸 및 R A F 키나아제의 저해제로서 그것의 사용**(57) 요약**

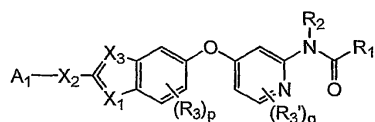
사람 또는 동물 대상에서 Raf 키나아제 활성의 저해의 화학식 I의 신규 치환 벤자졸 화합물, 조성물 및 방법이 제공된다. 새로운 화합물 조성물은 단독으로 또는 암과 같은 Raf 키나아제 매개 장애의 치료를 위한 한개 이상의 추가약제와 조합하여, 사용될 수 있다.

(화학식 I)

**특허청구의 범위****청구항 1.**

화학식 I의 화합물 또는 또는 약제학적으로 허용가능한 그것의 염, 에스테르 또는 프로드러그.

(화학식 I)



상기식에서, X₁ 및 X₃은 N, -NR₄-, -O- 또는 -S-로부터 독립적으로 선택되고, 이때 R₄는 수소 또는 저급알킬이고, 단, X₁와 X₃ 중 적어도 하나는 N 또는 -NR₄-가 되어야 하고;

X₂는 -NH- 또는 -(CH₂)_m-이고, 이때 m은 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

A₁은 치환 또는 미치환 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 다환 아릴, 다환 아릴알킬, 헤테로아릴, 비아릴, 헤테로아릴아릴, 또는 헤테로아릴헤테로아릴이고 ;

R₁은 수소 또는 치환 또는 미치환 저급알킬, 알콕시알킬, 저급알킬옥시, 아미노, 아미노알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알킬옥시알킬헤테로사이클로알킬, 헤테로아릴알킬, 사이클로알킬저급알킬, 헤테로사이클로알킬-저급알킬, 저급알킬헤테로사이클로알킬, 아릴저급알킬, 헤테로아릴저급알킬, 알킬옥시-알킬헤테로사이클로저급알킬, 또는 헤테로아릴저급알킬이고 ;

R₂는 수소 또는 저급알킬이고;

각각의 R₃과 R₃'은 독립적으로 수소, 할로젠, 히드록시, 시아노, 저급알킬, 또는 저급알콕시로부터 선택되고;

p 와 q는 독립적으로 0, 1, 2 또는 3이다.

청구항 2.

제 1항에 있어서, X_1 은 $-NR_4-$ 인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 3.

제 2항에 있어서, R_4 는 수소인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 4.

제 2항에 있어서, R_4 는 메틸인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 5.

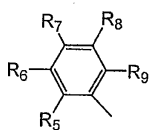
제 1항에 있어서, X_2 는 $-NH-$ 인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 6.

제 1항에 있어서, A_1 은 치환 또는 미치환 페닐, 피리딜, 피리미디닐, 페닐알킬, 피리딜알킬, 피리미디닐알킬, 헤테로사이클릴카르보닐페닐, 헤테로사이클릴페닐, 헤테로사이클릴알킬-페닐, 클로로페닐, 플루오로페닐, 브로모페닐, 요오도페닐, 다이할로페닐, 니트로-페닐, 4-브로모페닐, 4-클로로페닐, 알킬벤조에이트, 알콕시페닐, 디알콕시페닐, 디알킬페닐, 트라이알킬페닐, 티오펜, 티오펜-2-카르복실레이트, 알킬티오페닐, 트라이플루오로메틸페닐, 아세틸페닐, 술파모일페닐, 비페닐, 사이클로헥실페닐, 페닐옥시페닐, 디알킬아미노페닐, 알킬브로모페닐, 알킬클로로페닐, 알킬-플루오로페닐, 트라이플루오로메틸클로로페닐, 트라이플루오로메틸브로모페닐 인텐일, 2,3-다이하이드로인텐일, 테트라리닐, 트라이플루오로페닐, (트라이플루오로메틸) 티오페닐, 알콕시비페닐, 모르폴리닐, N-피페라지닐, N-모르폴리닐알킬, 피페라지닐알킬, 사이클로헥실알킬, 인돌릴, 2, 3-다이하이드로인돌릴, 1-아세틸-2, 3-다이하이드로인돌릴, 사이클로헥틸, 바이사이클로 [2. 2.1] 헵트- 2-일, 히드록시페닐, 히드록시알킬페닐, 피롤리디닐, 피롤리딘-1-일, 피롤리딘-1-일알킬, 4-아미노 (이미노) 메틸페닐, 이속사졸릴, 인다졸릴, 아다만틸, 바이사이클로헥실, 퀴누클리디닐, 이미다졸릴, 벤지미다졸릴, 이미다졸릴페닐, 페닐이미다졸릴, 프탈라미도, 나프틸, 벤조페논, 아닐리닐, 아니솔릴, 퀴놀릴, 퀴놀리노닐, 페닐술포닐, 페닐알킬술포닐, 9H-플루오렌-1-일, 피페리딘-1-일, 피페리딘-1-일알킬, 사이클로프로필, 사이클로프로필알킬, 피리미딘-5-일페닐, 퀴놀리디닐페닐, 푸라닐, 푸라닐페닐, N-메틸피페리딘-4-일, 피롤리딘-4-일피리디닐, 4-디아제판-1-일, 히드록시피롤리딘-1-일, 디알킬아미노피롤리딘-1-일, 1, 4'-바이피페리딘-1'-일, 및 (1,4'-바이피페리딘-1'-일카르보닐) 페닐로 구성되는 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 7.

제 1항에 있어서, A_1 은 하기 구조를 갖는 것을 특징으로 하는 화합물.



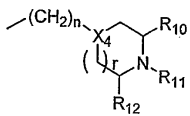
상기식에서 R_5 , R_6 , R_7 , R_8 및 R_9 는 독립적으로 수소, 할로, 저급알킬, 시아노, 히드록시, 할로저급알킬, 저급알킬옥시, 할로저급알킬옥시, 저급알킬티오, 할로저급알킬티오, 및 치환 또는 미치환 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 8.

제 7항에 있어서, R_5 , R_6 , R_7 , R_8 및 R_9 는 독립적으로 수소, 클로로, 플루오로, 메틸, 에틸, 프로필, 아이소-프로필, 부틸, tert-부틸, 시아노, 히드록시, 메틸옥시, 트라이플루오로메틸, 트라이플루오로메톡시, 트라이플루오로메틸티오, 아세틸, 및 치환 또는 미치환 페닐, 페닐옥시, 푸릴, 테트라히드로푸라닐, 테트라하이드로피라닐, 피리디닐, 트라이플루오로메틸피페리디닐, 티오펜, 피페라지닐, 및 모르폴리닐로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 9.

제 1항에 있어서, R_1 은 하기 구조를 갖는 것을 특징으로 하는 화합물.



상기식에서 n 은 0,1, 2,3 또는 4이고;

r 은 1 또는 2이고 ;

X_4 는 -CH- 또는 N이고

R_{10} 과 R_{12} 는 독립적으로 수소, 할로, 저급알킬, 할로저급알킬, 히드록시저급알킬, 저급알킬옥시, 할로저급알킬옥시, 저급알킬-술포닐, 할로저급알킬술포닐, 및 치환 또는 미치환 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴로부터 선택되고 ;

R_{11} 은 수소, 저급알킬, 할로저급알킬, 히드록시저급알킬, 저급알킬옥시, 할로저급알킬옥시, 저급알킬옥시저급알킬, 및 치환 또는 미치환 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이다.

청구항 10.

제 9항에 있어서, n 은 1인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 11.

제 9항에 있어서, R_{10} 및 R_{12} 는 수소 또는 저급알킬인 것을 특징으로 하는 화합물.

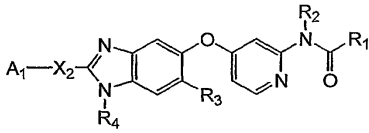
청구항 12.

제 9항에 있어서, R_{11} 은 저급알킬인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 13.

화학식 II의 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그것의 염, 에스테르 또는 프로드러그.

(화학식 II)



상기식에서

X_2 는 $-NH-$ 또는 $-(CH_2)_m-$ 이고, 이때 m 은 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

A_1 은 치환 또는 미치환 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 다환 아릴, 다환 아릴알킬, 헤테로아릴, 비아릴, 헤테로아릴아릴, 또는 헤테로아릴헤테로아릴이고;

R_1 은 수소 또는 치환 또는 미치환 저급알킬, 알콕시알킬, 저급알킬옥시, 아미노, 아미노알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알킬옥시알킬헤테로사이클로알킬, 헤테로아릴알킬, 사이클로알킬저급알킬, 헤테로사이클로알킬-저급알킬, 저급알킬헤테로사이클로알킬, 아릴저급알킬, 헤테로아릴저급알킬, 알킬옥시-알킬헤테로사이클로저급알킬, 또는 헤테로아릴저급알킬이고;

R_2 는 수소 또는 저급알킬이고;

R_3 은 수소, 할로젠, 저급알킬, 또는 저급알콕시이고;

R_4 는 수소 또는 저급알킬이다.

청구항 14.

제 13항에 있어서, R_4 는 수소인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 15.

제 13항에 있어서, R_4 는 메틸인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 16.

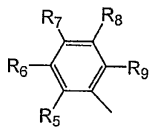
제 13항에 있어서, X_2 는 $-NH-$ 인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 17.

제 13항에 있어서, A₁는 치환 또는 미치환 페닐, 피리딜, 피리미디닐, 페닐알킬, 피리딜알킬, 피리미디닐알킬, 헤테로사이클릴카르보닐페닐, 헤테로사이클릴페닐, 헤테로사이클릴알킬-페닐, 클로로페닐, 플루오로페닐, 브로모페닐, 요오도페닐, 다이할로페닐, 니트로-페닐, 4-브로모페닐, 4-클로로페닐, 알킬벤조에이트, 알콕시페닐, 디알콕시페닐, 디알킬페닐, 트라이알킬페닐, 티오펜, 티오펜-2-카르복실레이트, 알킬티오펜, 트라이플루오로메틸페닐, 아세틸페닐, 술파모일페닐, 비페닐, 사이클로헥실페닐, 페닐옥시페닐, 디알킬아미노페닐, 알킬브로모페닐, 알킬클로로페닐, 알킬-플루오로페닐, 트라이플루오로메틸클로로페닐, 트라이플루오로메틸브로모페닐 인덴일, 2,3-다이하이드로인덴일, 테트라리닐, 트라이플루오로페닐, (트라이플루오로메틸) 티오펜, 알콕시비페닐, 모르폴리닐, N-피페라지닐, N-모르폴리닐알킬, 피페라지닐알킬, 사이클로헥실알킬, 인돌릴, 2,3-디하이드로인돌릴, 1-아세틸-2, 3-디하이드로인돌릴, 사이클로헵틸, 바이사이클로 [2.2.1] 헵트- 2-일, 히드록시페닐, 히드록시알킬페닐, 피롤리디닐, 피롤리딘-1-일, 피롤리딘-1-일알킬, 4-아미노 (이미노) 메틸페닐, 이속사졸릴, 인다졸릴, 아다만틸, 바이사이클로헥실, 퀴누클리디닐, 이미다졸릴, 벤지미다졸릴, 이미다졸릴페닐, 페닐이미다졸릴, 프탈라미도, 나프틸, 벤조페논, 아닐리닐, 아니솔릴, 퀴놀릴, 퀴놀리노닐, 페닐술포닐, 페닐알킬술포닐, 9H-플루오렌-1-일, 피페리딘-1-일, 피페리딘-1-일알킬, 사이클로프로필, 사이클로프로필알킬, 피리미딘-5-일페닐, 퀴놀리디닐페닐, 푸라닐, 푸라닐페닐, N-메틸피페리딘-4-일, 피롤리딘-4-일피리디닐, 4-디아제판-1-일, 히드록시피롤리딘~1~일, 디알킬아미노피롤리딘-1-일, 1, 4'-바이피페리딘-1'-일, 및 (1, 4'-바이피페리딘-1'-일카르보닐) 페닐로 구성되는 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 18.

제 13항에 있어서, A₁은 하기 구조를 가지는 것을 특징으로 하는 화합물.



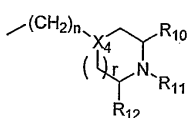
상기식에서 R₅, R₆, R₇, R₈ 및 R₉는 독립적으로 수소, 할로, 저급알킬, 시아노, 히드록시, 할로저급알킬, 저급알킬옥시, 할로저급알킬옥시, 저급알킬티오, 할로저급알킬티오, 및 치환 또는 미치환 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴로부터 선택된다.

청구항 19.

제 18항에 있어서, R₅, R₆, R₇, R₈ 및 R₉는 독립적으로 수소, 클로로, 플루오로, 메틸, 에틸, 프로필, 아이소-프로필, 부틸, tert-부틸, 시아노, 히드록시, 메틸옥시, 트라이플루오로메틸, 트라이플루오로메톡시, 트라이플루오로메틸티오, 아세틸, 및 치환 또는 미치환 페닐, 페닐옥시, 푸릴, 테트라히드로푸라닐, 테트라하이드로피라닐, 피리디닐, 트라이플루오로메틸피페리디닐, 티오펜, 피페라지닐, 및 모르폴리닐로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 20.

제 13항에 있어서, R₁은 하기 구조를 가지는 것을 특징으로 하는 화합물.



상기식에서 n은 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

r 은 1 또는 2이고 ;

X_4 는 $-CH-$ 또는 N 이고

R_{10} 과 R_{12} 는 독립적으로 수소, 할로, 저급알킬, 할로저급알킬, 히드록시저급알킬, 저급알킬옥시, 할로저급알킬옥시, 저급알킬-술포닐, 할로저급알킬술포닐, 및 치환 또는 미치환 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴로부터 선택되고;

R_{11} 은 수소, 저급알킬, 할로저급알킬, 히드록시저급알킬, 저급알킬옥시, 할로저급알킬옥시, 저급알킬옥시저급알킬, 및 치환 또는 미치환 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이다.

청구항 21.

제 20항에 있어서, n 은 1인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 22.

제 20항에 있어서, R_{10} 과 R_{12} 은 수소 또는 저급알킬인 것을 특징으로 하는 화합물.

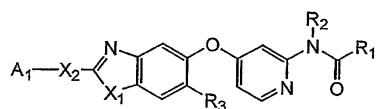
청구항 23.

제 20항에 있어서, R_{11} 은 저급알킬인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 24.

화학식 III의 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그것의 염, 에스테르 또는 프로드러그.

(화학식 III)



상기식에서

X_1 은 $-NR_4-$, $-O-$ 또는 $-S-$ 이고, 이때 R_4 는 수소 또는 저급알킬이고;

X_2 는 $-NH-$ 또는 $-(CH_2)_m-$ 이고, 이때 m 은 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

A_1 은 치환 또는 미치환 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 다환 아릴, 다환 아릴알킬, 헤테로아릴, 비아릴, 헤테로아릴아릴, 또는 헤테로아릴헤테로아릴이고 ;

R_1 은 수소 또는 치환 또는 미치환 저급알킬, 알콕시알킬, 저급알킬옥시, 아미노, 아미노알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알킬옥시알킬헤테로사이클로알킬, 헤테로아릴알킬, 사이클로알킬저급알킬, 헤테로사이클로알킬-저급알킬, 저급알킬헤테로사이클로알킬, 아릴저급알킬, 헤테로아릴저급알킬, 알킬옥시-알킬헤테로사이클로저급알킬, 또는 헤테로아릴저급알킬이고;

R_2 는 수소 또는 저급알킬이고;

R_3 은 수소, 할로젠, 저급알킬, 또는 저급알콕시이다.

청구항 25.

제 24항에 있어서, X_1 은 $-NR_4-$ 인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 26.

제 25항에 있어서, R_4 는 수소인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 27.

제 25항에 있어서, R_4 는 메틸인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 28.

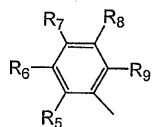
제 24항에 있어서, X_2 는 $-NH-$ 인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 29.

제 24항에 있어서, A_1 은 치환 또는 미치환 페닐, 피리딜, 피리미디닐, 페닐알킬, 피리딜알킬, 피리미디닐알킬, 헤테로사이클릴카르보닐페닐, 헤테로사이클릴페닐, 헤테로사이클릴알킬-페닐, 클로로페닐, 플루오로페닐, 브로모페닐, 요오도페닐, 다이할로페닐, 니트로-페닐, 4-브로모페닐, 4-클로로페닐, 알킬벤조에이트, 알콕시페닐, 디알콕시페닐, 디알킬페닐, 트라이알킬페닐, 티오펜, 티오펜-2-카르복실레이트, 알킬티오펜, 트라이플루오로메틸페닐, 아세틸페닐, 술파모일페닐, 비페닐, 사이클로헥실페닐, 페닐옥시페닐, 디알킬아미노페닐, 알킬브로모페닐, 알킬클로로페닐, 알킬-플루오로페닐, 트라이플루오로메틸클로로페닐, 트라이플루오로메틸브로모페닐 인덴일, 2,3-다이하이드로인덴일, 테트라리닐, 트라이플루오로페닐, (트라이플루오로메틸) 티오펜, 알콕시비페닐, 모르폴리닐, N-피페라지닐, N-모르폴리닐알킬, 피페라지닐알킬, 사이클로헥실알킬, 인돌릴, 2,3-다이하이드로인돌릴, 1-아세틸-2, 3-다이하이드로인돌릴, 사이클로헵틸, 바이사이클로 [2.2.1] 헵트- 2-일, 히드록시페닐, 히드록시알킬페닐, 피롤리디닐, 피롤리딘-1-일, 피롤리딘-1-일알킬, 4-아미노 (이미노) 메틸페닐, 이속사졸릴, 인다졸릴, 아다만틸, 바이사이클로헥실, 퀴누클리디닐, 이미다졸릴, 벤지미다졸릴, 이미다졸릴페닐, 페닐이미다졸릴, 프탈라미도, 나프틸, 벤조페논, 아닐리닐, 아니솔릴, 퀴놀릴, 퀴놀리노닐, 페닐술포닐, 페닐알킬술포닐, 9H-플루오렌-1-일, 피페리딘-1-일, 피페리딘-1-일알킬, 사이클로프로필, 사이클로프로필알킬, 피리미딘-5-일페닐, 퀴놀리디닐페닐, 푸라닐, 푸라닐페닐, N-메틸피페리딘-4-일, 피롤리딘-4-일피리디닐, 4-디아제판-1-일, 히드록시피롤리딘~1~일, 디알킬아미노피롤리딘-1-일, 1, 4'-바이피페리딘-1'-일, 및 (1,4'-바이피페리딘-1'-일카르보닐) 페닐로 구성되는 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 30.

제 27항에 있어서, A₁은 하기 구조를 갖는 것을 특징으로 하는 화합물.



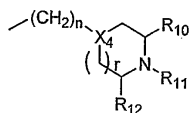
상기식에서 R₅, R₆, R₇, R₈ 및 R₉는 독립적으로 수소, 할로, 저급알킬, 시아노, 히드록시, 할로저급알킬, 저급알킬옥시, 할로저급알킬옥시, 저급알킬티오, 할로저급알킬티오, 및 치환 또는 미치환 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴로부터 선택된다.

청구항 31.

제 30항에 있어서, R₅, R₆, R₇, R₈ 및 R₉는 독립적으로 수소, 클로로, 플루오로, 메틸, 에틸, 프로필, 아이소-프로필, 부틸, tert-부틸, 시아노, 히드록시, 메틸옥시, 트라이플루오로메틸, 트라이플루오로메톡시, 트라이플루오로메틸티오, 아세틸, 및 치환 또는 미치환 페닐, 페닐옥시, 푸릴, 테트라히드로푸라닐, 테트라하이드로피라닐, 피리디닐, 트라이플루오로메틸피페리디닐, 티오펜일, 피페라지닐, 및 모르폴리닐로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 32.

제 24항에 있어서, R₁은 하기 구조를 갖는 것을 특징으로 하는 화합물:



상기식에서 n은 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

r은 1 또는 2이고,

X₄는 -CH- 또는 N이고

R₁₀과 R₁₂는 독립적으로 수소, 할로, 저급알킬, 할로저급알킬, 히드록시저급알킬, 저급알킬옥시, 할로저급알킬옥시, 저급알킬-술포닐, 할로저급알킬술포닐, 및 치환 또는 미치환 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴로부터 선택되고 ;

R₁₁은 수소, 저급알킬, 할로저급알킬, 히드록시저급알킬, 저급알킬옥시, 할로저급알킬옥시, 저급알킬옥시저급알킬, 및 치환 또는 미치환 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이다.

청구항 33.

제 32항에 있어서, n은 1인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 34.

제 32항에 있어서, R_{10} 과 R_{12} 는 수소 또는 저급알킬인 것을 특징으로 하는 화합물.

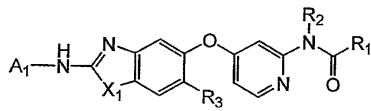
청구항 35.

제 32항에 있어서, R_{11} 은 저급알킬인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 36.

화학식 IV의 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그것의 염, 에스테르 또는 프로드러그.

(화학식 IV)



상기식에서 X_1 은 $-NR_4-$, $-O-$ 또는 $-S-$ 이고, 이때 R_4 는 수소 또는 저급알킬이고;

A_1 은 치환 또는 미치환 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 다환 아릴, 다환 아릴알킬, 헤테로아릴, 비아릴, 헤테로아릴아릴, 또는 헤테로아릴헤테로아릴이고;

R_1 은 수소 또는 치환 또는 미치환 저급알킬, 알콕시알킬, 저급알킬옥시, 아미노, 아미노알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알킬옥시알킬헤테로사이클로알킬, 헤테로아릴알킬, 사이클로알킬저급알킬, 헤테로사이클로알킬-저급알킬, 저급알킬헤테로사이클로알킬, 아릴저급알킬, 헤테로아릴저급알킬, 알킬옥시-알킬헤테로사이클로저급알킬, 또는 헤테로아릴저급알킬이고;

R_2 는 수소 또는 저급알킬이고 ;

R_3 은 수소, 할로젠, 저급알킬, 또는 저급알콕시이다.

청구항 37.

제 36항에 있어서, X_1 은 $-NR_4-$ 인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 38.

제 37항에 있어서, R_4 는 수소인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 39.

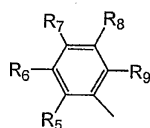
제 37항에 있어서, R_4 는 메틸인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 40.

제 36항에 있어서, A_1 은 치환 또는 미치환 페닐, 피리딜, 피리미디닐, 페닐알킬, 피리딜알킬, 피리미디닐알킬, 헤테로사이클릴카르보닐페닐, 헤테로사이클릴페닐, 헤테로사이클릴알킬-페닐, 클로로페닐, 플루오로페닐, 브로모페닐, 요오도페닐, 다이할로페닐, 니트로-페닐, 4-브로모페닐, 4-클로로페닐, 알킬벤조에이트, 알콕시페닐, 디알콕시페닐, 디알킬페닐, 트라이알킬페닐, 티오펜, 티오펜-2-카르복실레이트, 알킬티오펜, 트라이플루오로메틸페닐, 아세틸페닐, 술파모일페닐, 비페닐, 사이클로헥실페닐, 페닐옥시페닐, 디알킬아미노페닐, 알킬브로모페닐, 알킬클로로페닐, 알킬-플루오로페닐, 트라이플루오로메틸클로로페닐, 트라이플루오로메틸브로모페닐 인덴일, 2,3-다이하이드로인덴일, 테트라리닐, 트라이플루오로페닐, (트라이플루오로메틸) 티오펜, 알콕시비페닐, 모르폴리닐, N-피페라지닐, N-모르폴리닐알킬, 피페라지닐알킬, 사이클로헥실알킬, 인돌릴, 2,3-디하이드로인돌릴, 1-아세틸-2, 3-디하이드로인돌릴, 사이클로헥틸, 바이사이클로 [2.2.1] 헵트-2-일, 히드록시페닐, 히드록시알킬페닐, 피롤리디닐, 피롤리딘-1-일, 피롤리딘-1-일알킬, 4-아미노 (이미노) 메틸페닐, 이속사졸릴, 인다졸릴, 아다만틸, 바이사이클로헥실, 퀴누클리디닐, 이미다졸릴, 벤지미다졸릴, 이미다졸릴페닐, 페닐이미다졸릴, 프탈라미도, 나프틸, 벤조페논, 아닐리닐, 아니솔릴, 퀴놀릴, 퀴놀리노닐, 페닐술포닐, 페닐알킬술포닐, 9H-플루오렌-1-일, 피페리딘-1-일, 피페리딘-1-일알킬, 사이클로프로필, 사이클로프로필알킬, 피리미딘-5-일페닐, 퀴놀리디닐페닐, 푸라닐, 푸라닐페닐, N-메틸피페리딘-4-일, 피롤리딘-4-일피리디닐, 4-디아제판-1-일, 히드록시피롤리딘-1-일, 디알킬아미노피롤리딘-1-일, 1, 4'-바이피페리딘-1'-일, 및 (1,4'-바이피페리딘-1'-일카르보닐) 페닐로 구성되는 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 41.

제 36항에 있어서, A_1 은 하기 구조를 갖는 것을 특징으로 하는 화합물.



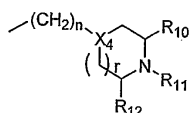
상기식에서 R_5 , R_6 , R_7 , R_8 및 R_9 는 독립적으로 수소, 할로, 저급알킬, 시아노, 히드록시, 할로저급알킬, 저급알킬옥시, 할로저급알킬옥시, 저급알킬티오, 할로저급알킬티오, 및 치환 또는 미치환 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴로부터 선택된다.

청구항 42.

제 36항에 있어서, R_5 , R_6 , R_7 , R_8 및 R_9 는 독립적으로 수소, 클로로, 플루오로, 메틸, 에틸, 프로필, 아이소-프로필, 부틸, tert-부틸, 시아노, 히드록시, 메틸옥시, 트라이플루오로메틸, 트라이플루오로메톡시, 트라이플루오로메틸티오, 아세틸, 및 치환 또는 미치환 페닐, 페닐옥시, 푸릴, 테트라히드로푸라닐, 테트라하이드로피라닐, 피리디닐, 트라이플루오로메틸피페리디닐, 티오펜, 피페라지닐, 및 모르폴리닐로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 43.

제 36항에 있어서, R_1 은 하기 구조를 갖는 것을 특징으로 하는 화합물.



상기식에서 n은 0,1, 2,3 또는 4이고;

r은 1 또는 2이고 ;

X₄는 -CH-또는 N이고

R₁₀ 과 R₁₂ 는 독립적으로 수소, 할로, 저급알킬, 할로저급알킬, 히드록시저급알킬, 저급알킬옥시, 할로저급알킬옥시, 저급알킬-술포닐, 할로저급알킬술포닐, 및 치환 또는 미치환 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴로부터 선택되고;

R₁₁은 수소, 저급알킬, 할로저급알킬, 히드록시저급알킬, 저급알킬옥시, 할로저급알킬옥시, 저급알킬옥시저급알킬, 및 치환 또는 미치환 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이다.

청구항 44.

제 43항에 있어서, n은 1인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 45.

제 43항에 있어서, R₁₀과 R₁₂는 수소 또는 저급알킬인 것을 특징으로 하는 화합물.

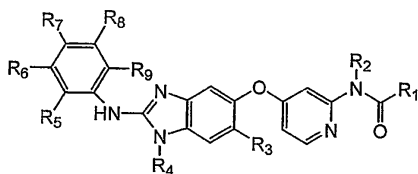
청구항 46.

제 43항에 있어서, R₁₁은 저급알킬인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 47.

화학식 V의 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그것의 염, 에스테르 또는 프로드러그.

(화학식 V)



상기식에서 R₁은 수소 또는 치환 또는 미치환 저급알킬, 알콕시알킬, 저급알킬옥시, 아미노, 아미노알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알킬옥시알킬헤테로사이클로알킬, 헤테로아릴알킬, 사이클로알킬저급알킬, 헤테로사이클로알킬-저급알킬, 저급알킬헤테로사이클로알킬, 아릴저급알킬, 헤테로아릴저급알킬, 알킬옥시-알킬헤테로사이클로저급알킬, 또는 헤테로아릴저급알킬이고 ;

R₂은 수소 또는 저급알킬이고;

R₃은 수소, 할로젠, 저급알킬, 또는 저급알콕시이고;

R_4 는 수소 또는 저급알킬이고 ;

R_5 , R_6 , R_7 , R_8 및 R_9 는 독립적으로 수소, 할로, 저급알킬, 시아노, 히드록시, 할로저급알킬, 저급알킬옥시, 할로저급알킬옥시, 저급알킬티오, 할로저급알킬티오, 및 치환 또는 미치환 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴로부터 선택된다.

청구항 48.

제 47항에 있어서, R_4 은 수소인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 49.

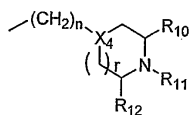
제 47항에 있어서, R_4 는 메틸인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 50.

제 47항에 있어서, R_5 , R_6 , R_7 , R_8 및 R_9 는 독립적으로 수소, 클로로, 플루오로, 메틸, 에틸, 프로필, 아이소-프로필, 부틸, tert-부틸, 시아노, 히드록시, 메틸옥시, 트라이플루오로메틸, 트라이플루오로메톡시, 트라이플루오로메틸티오, 아세틸, 및 치환 또는 미치환 페닐, 페닐옥시, 푸릴, 테트라히드로푸라닐, 테트라하이드로피라닐, 피리디닐, 트라이플루오로메틸피페리디닐, 티오펜, 피페라지닐, 및 모르폴리닐로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 51.

제 47항에 있어서, R_1 은 하기 구조를 갖는 것을 특징으로 하는 화합물.



상기식에서 n 은 0,1, 2,3 또는 4이고;

r 은 1 또는 2이고 ;

X_4 은 -CH-또는 N이고

R_{10} 과 R_{12} 은 독립적으로 수소, 할로, 저급알킬, 할로저급알킬, 히드록시저급알킬, 저급알킬옥시, 할로저급알킬옥시, 저급알킬-술포닐, 할로저급알킬술포닐, 및 치환 또는 미치환 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴로부터 선택되고;

R_{11} 은 수소, 저급알킬, 할로저급알킬, 히드록시저급알킬, 저급알킬옥시, 할로저급알킬옥시, 저급알킬옥시저급알킬, 및 치환 또는 미치환 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이다.

청구항 52.

제 51항에 있어서, n은 1인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 53.

제 51항에 있어서, R₁₀과 R₁₂은 수소 또는 저급알킬인 것을 특징으로 하는 화합물.

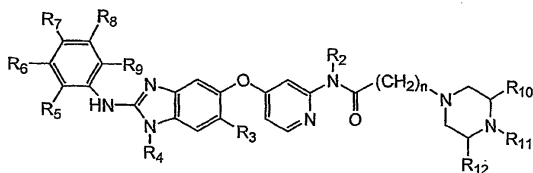
청구항 54.

제 51항에 있어서, R₁₁은 저급알킬인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 55.

화학식 VI의 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그것의 염, 에스테르 또는 프로드러그.

(화학식 VI)



R₂는 수소 또는 저급알킬이고 ;

R₃는 수소, 할로젠, 저급알킬, 또는 저급알콕시이고 ;

R₄는 수소 또는 저급알킬이고 ;

R₅, R₆, R₇, R₈ 및 R₉는 독립적으로 수소, 할로, 저급알킬, 시아노, 히드록시, 할로저급알킬, 저급알킬옥시, 할로저급알킬옥시, 저급알킬티오, 할로저급알킬티오, 및 치환 또는 미치환 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴로부터 선택되고;

n은 0, 1, 2,3 또는 4이고;

R₁₀과 R₁₂는 독립적으로 수소, 할로, 저급알킬, 할로저급알킬, 히드록시저급알킬, 저급알킬옥시, 할로저급알킬옥시, 저급알킬-술포닐, 할로저급알킬술포닐, 및 치환 또는 미치환 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴로부터 선택되고;

R₁₁은 수소, 저급알킬, 할로저급알킬, 히드록시저급알킬, 저급알킬옥시, 할로저급알킬옥시, 저급알킬옥시저급알킬, 및 치환 또는 미치환 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이다.

청구항 56.

제 55항에 있어서, R₄가 수소인 청구항 49항의 화합물인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 57.

제 55항에 있어서, R₄는 메틸인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 58.

제 55항에 있어서, R₅, R₆, R₇, R₈ 및 R₉는 독립적으로 수소, 클로로, 플루오로, 메틸, 에틸, 프로필, 아이소-프로필, 부틸, tert-부틸, 시아노, 히드록시, 메틸옥시, 트라이플루오로메틸, 트라이플루오로메톡시, 트라이플루오로메틸티오, 아세틸, 및 치환 또는 미치환 페닐, 페닐옥시, 푸릴, 테트라히드로푸라닐, 테트라하이드로피라닐, 피리디닐, 트라이플루오로메틸피페리디닐, 티오펜, 피페라지닐, 및 모르폴리닐로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 59.

제 55항에 있어서, n은 1인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 60.

제 55항에 있어서, R₁₀과 R₁₂는 수소 또는 저급알킬인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 61.

제 55항에 있어서, 2-(4-에틸피페라진-1-일)-N-{4-[(2-{[2-플루오로-5-(트라이플루오로메틸) 페닐] 아미노}-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일) 옥시]- 피리딘-2-일} 아세트아미드인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 62.

약제학적으로 허용가능한 담체와 함께, 사람 또는 동물 대상에서 거기에 투여될 때 Raf 활성을 저해하는데 효과적인 청구항 1, 13, 24, 36, 47, 55 또는 61항의 화합물의 상당량을 포함하는 조성물.

청구항 63.

제 62항에 있어서, 암의 치료를 위한 적어도 하나의 추가 약제를 더욱 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 64.

제 63항에 있어서, 암의 치료를 위한 적어도 하나의 추가적 약제는 다카바진, 이리노테칸, 토포테칸, 겐시타빈, 5-플루오로우라실, 레우코보린 카르보플라틴, 시스플라틴, 탁세인, 테자시타빈, 사이클로포스파미드, 빈카 알칼로이드, 이마티니브, 안트라사이클린, 리톡시마브 및 트라스투주마브인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 65.

사람 또는 동물 대상에서 Raf 키나아제 활성을 저해하는데 효과적인 청구항 1, 13, 24, 36, 47, 55 또는 61항의 화합물의 상당량을 포함하는 조성물을 사람 또는 동물 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 사람 또는 동물 대상에서 Raf 키나아제 활성을 저해하는 방법.

청구항 66.

사람 또는 동물 대상에서 Raf 키나아제 활성을 저해하는데 효과적인 청구항 1, 13, 24, 36, 47, 55 또는 61항의 화합물의 상당량을 포함하는 조성물을 사람 또는 동물 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 사람 또는 동물 대상에서 암 장애를 치료하기 위한 방법.

청구항 67.

제 66항에 있어서, 상기 암은 흑색종, 유두모양 갑상선 암, 쓸개관암종, 쓸개 암종, 결장 암, 폐암, 췌장암, 백혈병, 전립샘 암, 난소 암, 유방암, 또는 폐암인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 68.

제 66항에 있어서, 암의 치료를 위한 적어도 하나의 추가 약제를 사람 또는 동물 대상에게 투여하는 것을 더욱 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 69.

제 68항에 있어서, 암의 치료를 위한 적어도 하나의 추가 약제는 다카바진, 이리노테칸, 토포테칸, 겐시타빈, 5-플루오로우라실, 레우코보린 카르보플라틴, 시스플라틴, 탁세인, 테자시타빈, 사이클로포스파미드, 빈카 알칼로이드, 이마티니브, 안트라사이클린, 리투시마브 및 트라스투주마브로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 70.

사람 또는 동물 대상에서 Raf 키나아제 활성을 저해하는데 효과적인 청구항 1, 13, 24, 36, 47, 55 또는 61항의 화합물의 상당량을 포함하는 조성물을 사람 또는 동물 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 사람 또는 동물 대상에서 호르몬 의존성 암 장애를 치료하기 위한 방법.

청구항 71.

제 70항에 있어서, 호르몬 의존성 암은 유방암 또는 전립샘 암인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 72.

제 70항에 있어서, 암의 치료를 위한 적어도 하나의 추가 약제를 사람 또는 동물 대상에게 투여하는 것을 더욱 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 73.

제 72항에 있어서, 암의 치료를 위한 적어도 하나의 추가 약제는 다카바진, 이리노테칸, 토포테칸, 겐시타빈, 5-플루오로우라실, 레우코보린 카르보플라틴, 시스플라틴, 탁세인, 테자시타빈, 사이클로포스파미드, 빈카 알칼로이드, 이마티니브, 안트라사이클린, 리톡시마브 및 트라스투주마브로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 74.

사람 또는 동물 대상에서 Raf 키나아제 활성을 저해하는데 효과적인 청구항 1, 13, 24, 36, 47, 55 또는 61항의 화합물의 상당량을 포함하는 조성물을 사람 또는 동물 대상에 투여하는 것을 포함하는, 사람 또는 동물 대상에서 혈액 암 장애를 치료하기 위한 방법.

청구항 75.

제 74항에 있어서, 암의 치료를 위한 적어도 하나의 추가 약제를 사람 또는 동물 대상에게 투여하는 것을 더욱 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 76.

제 75항에 있어서, 암의 치료를 위한 적어도 하나의 추가 약제는 다카바진, 이리노테칸, 토포테칸, 겐시타빈, 5-플루오로우라실, 레우코보린 카르보플라틴, 시스플라틴, 탁세인, 테자시타빈, 사이클로포스파미드, 빈카 알칼로이드, 이마티니브, 안트라사이클린, 리톡시마브 및 트라스투주마브로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 77.

약제로서 사용하기 위한 청구항 1, 13, 24, 36, 47, 55 또는 61항의 화합물.

청구항 78.

암의 치료를 위한 의약의 제조에서 청구항 1, 13, 24, 36, 47, 55 또는 61항의 화합물의 사용.

명세서

기술분야

본 발명은 새로운 치환 벤자졸 화합물 및 약제학적으로 허용가능한 그것의 염, 에스테르 또는 프로드러그, 약제학적으로 허용가능한 담체과의 상기 새로운 화합물의 조성물 및 암의 예방 또는 치료에서, 단독으로 또는 적어도 하나의 추가적 치료제와 조합한 상기 새로운 화합물의 사용에 관한 것이다.

배경기술

Raf 세린/트레오닌 키나아제는 외부 세포 자극에 반응하여, 복합 전사 프로그램을 제어하는 Ras/미토겐-활성화 단백질 키나아제 (MAPK) 신호화 모듈의 본질적인 성분이다. Raf 유전자는 ras 종양형성유전자에 결합하는 것으로 알려진, 고도로 보존된 세린-트레오닌-특이적 단백질 키나아제에 대해 코딩한다. 그들은 리셉터 티로신 키나아제, p21 ras, Raf 단백질 키나아제, Mek1 (ERK 활성화제 또는 MAPKK) 키나아제 및 ERK (MAPK) 키나아제로 구성되는 것으로 믿어지는 신호 전달 도입(변환) 경로의 일부이고, 이것은 궁극적으로 전사 인자들을 인산화한다. 이 경로에서 Raf 키나아제는 Ras에 의해 활성화되고 미토겐-활성화 단백질 키나아제 키나아제의 2개의 이성체(Mek1과 Mek2라고 부름)을 인산화하고 활성화하고, 그것은 2중 특이성 트레오닌/티로신 키나아제이다. 두 Mek 이성체 모두 미토겐 활성화 키나아제 1 및 2를 활성화한다

(MAPK, 또한 세포의 리간드 조절 키나아제 1 및 2 또는 Erk1 및 Erk2라고 부름). MAPK는 전사 인자들을 포함하는 많은 기질을 인산화하고 그렇게 하면서 그들의 전사 프로그램을 셋업한다. Ras/MAPK 경로에서의 Raf 키나아제 참여는 증식, 분화, 생존, 종양원성 변형 및 세포자멸사와 같은 많은 세포 작용에 영향을 주고 조절한다.

많은 신호화 경로에서 Raf의 본질적인 역할과 위치 둘다, 생화학적 및 유전학적 기술 모델 유기체를 채택하는 연구로부터는 물론이고, 포유류 세포에서 조절제 및 지배적인 저해 Raf 돌연변이체를 사용하는 연구로부터 증명되었다. 많은 경우에, 세포 티로신 포스포릴화를 자극하는 리셉터에 의한 Raf의 활성화는 Ras의 활동도에 의존하고, 이는 Ras가 Raf의 상류에서 작용한다는 것을 암시한다. 활성화할때, Raf 1은 그후 Mek1를 인산화하고 활성화하여, MAPK (미토젠-활성화 단백질 키나아제)와 같은 하류 작동체로의 신호의 전파를 초래한다(Crews et al. (1993) Cell 74: 215). Raf 세린/트레오닌 키나아제는 동물 세포의 증식에 수반된 주요 Ras 작동체로 간주된다(Avruch et al. (1994) Trends Biochem. Sci. 19: 279).

Raf 키나아제는 Ras와 서로작용하여, MAPK 키나아제 경로, 조직 분포 및 하위-세포 집중화를 활성화하는 그들의 능력에 의해 구별된, 3개의 별개의 이성체, Raf-1 (c-Raf), A-Raf, 및 B-Raf을 갖는다(Marias 외, Biochem. J 351: 289-305, 2000; Weber et al., Oncogene 19: 169-176, 2000; Pritchard et al., Mol. Cell. Biol. 15: 6430-6442, 1995). Raf 키나아제는 Ras에 의해 활성화되고 인산화하고, 2중 특이성 트레오닌/티로신 키나아제인 미토젠-활성화 단백질 키나아제 키나아제의 2개의 이성체(소위 Mek1과 Mek2)를 활성화한다. 두 Mek 이성체 모두는 미토젠 활성화 키나아제 1 및 2를 활성화한다(MAPK, 또한 세포의 리간드 조절 키나아제 1 및 2 또는 Erk1 및 Erk2라 부름). MAPK는 시토솔 단백질 및 전사 인자들의 ETS 패밀리를 포함하는 많은 기질을 인산화한다. Ras/MAPK 경로에서의 Raf 키나아제 참여는 증식, 분화, 생존, 세포 주기 진행 및 세포자멸사와 같은 많은 세포 작용에 영향을 주고 조절한다.

Ras 유전자 중 하나의 활성화 돌연변이는 모든 종양의 ~20%에서 볼 수 있고 Raf/MEK/ERK 경로는 모든 종양의 ~30%에서 활성화된다(Bos 외, Cancer Res. 49: 4682-4689, 1989)(Hoshino 외, Oncogene 18: 813-822, 1999). 최근의 연구는 피부 nevi에서 B-Raf 돌연변이는 멜라닌세포 종양형성의 개시에서 결정적인 단계라는 것을 보여주었다(Pollock 외, Nature Genetics 25: 1-2, 2002). 더욱이, 가장 최근의 연구는 B-Raf의 키나아제 영역에서 활성화 돌연변이는 흑색종의 ~66%, 결장 암종의 12% 및 간암의 14%에서 일어난다는 것을 드러냈다(Davies 외, Nature 417: 949-954, 2002)(Yuen 외, Cancer Research 62: 6451-6455, 2002)(Brose 외, Cancer Research 62: 6997-7000, 2002).

Raf 키나아제의 수준에서 Raf/MEK/ERK 경로의 저해제는 잠재적으로 Raf 그자체의 활성화 돌연변이에서 번식하는 종양은 물론이고, 과발현되거나 돌연변이 일으킨 리셉터 티로신 키나아제, 활성화 세포내 티로신 키나아제를 갖는 종양, 비정상적으로 발현된 Grb2를 갖는 종양(Sos 교환 인자에 의해 Ras의 자극을 허용하는 어댑터 단백질)에 대한 치료제로서 효과적일 수 있다. 초기 임상 결과에서 또한 B-Raf를 저해하는 Raf 1 키나아제의 저해제는 암 치료법에서 치료제로서 가능성이 있는 것으로 나타났다(Crump, Current Pharmaceutical Design 8: 2243-2248, 2002; Sebastien 외, Current Pharmaceutical Design 8: 2249-2253, 2002). 게다가, B-Raf와 C-Raf 모두를 저해하는 경구 투여된 Raf 키나아제 저해제, BAY 43-9006는 현재 흑색종을 포함하여 다양한 악성종양을 가진 환자에서 상태 I 및 II 임상 연구에서 전세계적으로 임상 평가를 겪고 있다(Tuveson et al., Cancer Cell 4: 95-98, 2003).

RNA 안티센스 기술의 응용을 통해 세포주에서 Raf 발현의 중단은 Ras 및 Raf-매개 종양발생 둘다를 발현하는 것으로 나타났다(Kolch et al., Nature 349: 416-428, 1991; Monia et al., Nature Medicine 2 (6): 668-675, 1996). 최근의 연구에서, 흑색종 세포에서 RNA 간섭으로 B-Raf 수준의 감소는 MAP 키나아제 폭포반응의 깊은 저해, 감소된 증식 용량, 및 정박-독립 세포 성장을 지지하지 못함을 초래하였다(Tuveson et al., Cancer Cell 4: 95-98, 2003).

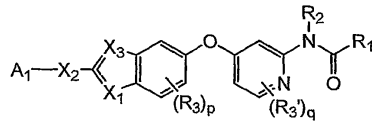
몇가지 Raf 키나아제 저해제는 시험관내 및/또는 생체내 검정법에서 종양 세포 증식을 저해하는데 효능을 나타내는 것으로 기술되었다(참조, 예를 들어, U. S. Pat. Nos. 6,391, 636,6, 358,932, 6,037, 136,5, 717,100, 6, 458, 813,6, 204, 467, 및 6,268, 391). 다른 특허 및 특허 출원은 백혈병을 치료하기 위해(참조, 예를 들어, 미국 특허 Nos. 6,268, 391, 및 6,204, 467, 및 공개된 미국 특허 출원 Nos. 20020137774; 20020082192; 20010016194; 및 20010006975), 또는 유방암의 치료를 위해(참조, 예를 들어, 미국 특허 Nos. 6,358, 932,5, 717,100, 6,458, 813, 6,268, 391, 및 6,204, 467, 및 공개된 미국 특허 출원 No. 20010014679) Raf 키나아제 저해제의 사용을 제안한다.

특정 벤자졸 화합물 및 Raf 키나아제 저해제로서의 그들의 사용은 W003082272 및 공개된 미국 특허 출원 No. 20040122237 A1에 개시된다. 그러나, 이들 공개된 출원은 본 발명의 카르복사미드 화합물을 개시하지 않는다.

발명의 개요

화학식 I의 새로운 치환 벤자졸 화합물 및 그것의 제약학적으로 허용가능한 염 또는 용해도 강화 부분을 갖는 에스테르 또는 그것의 프로드러그가 제공된다 :

화학식 I



상기식에서, X_1 및 X_3 은 N, $-NR_4-$, $-O-$ 또는 $-S-$ 로부터 독립적으로 선택되고, 이때 R_4 는 수소 또는 저급알킬이고, 단, X_1 와 X_3 중 적어도 하나는 N 또는 $-NR_4-$ 가 되어야 하고;

X_2 는 $-NH-$ 또는 $-(CH_2)_m-$ 이고, 이때 m은 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

A_1 은 치환 또는 미치환 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 다환 아릴, 다환 아릴알킬, 헤테로아릴, 비아릴, 헤테로아릴아릴, 또는 헤테로아릴헤테로아릴이고 ;

R_1 은 수소 또는 치환 또는 미치환 저급알킬, 알콕시알킬, 저급알킬옥시, 아미노, 아미노알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알킬옥시알킬헤테로사이클로알킬, 헤테로아릴알킬, 사이클로알킬저급알킬, 헤테로사이클로알킬-저급알킬, 저급알킬헤테로사이클로알킬, 아릴저급알킬, 헤테로아릴저급알킬, 알킬옥시-알킬헤테로사이클로저급알킬, 또는 헤테로아릴저급알킬이고 ;

R_2 는 수소 또는 저급알킬이고;

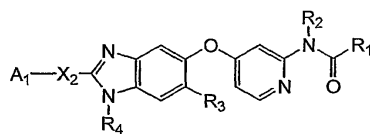
각각의 R_3 과 R_3 은 독립적으로 수소, 할로젠, 히드록시, 시아노, 저급알킬, 또는 저급알콕시로부터 선택되고;

p 와 q는 독립적으로 0, 1, 2 또는 3이고;

또는 약제학적으로 허용가능한 그것의 염, 에스테르 또는 프로드러그.

다른 구체예에서, 화학식 II의 새로운 치환 벤지미다졸 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그것의 염, 에스테르 또는 프로드러그가 제공된다:

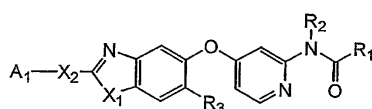
화학식 II



상기식에서 X_2 , A_1 , R_1 , R_2 , R_3 , 및 R_4 는 위에서 정의된 바와 같다.

다른 구체예에서, 화학식 III의 새로운 치환 벤자졸 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그것의 염, 에스테르 또는 프로드러그가 제공된다:

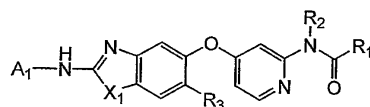
화학식 III



상기식에서 X_1 , X_2 , A_1 , R_1 , R_2 , 및 R_3 는 위에서 정의된 바와 같다.

다른 구체예에서, 화학식 IV의 새로운 치환 벤자졸 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그것의 염, 에스테르 또는 프로드러그가 제공된다:

화학식 IV

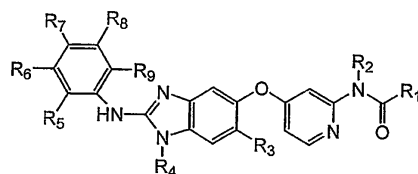


상기식에서 X_1 , A_1 , R_1 , R_2 , 및 R_3 는 위에서 정의된 바와 같다.

여전히 다른 구체예에서, 화학식 V의 새로운 치환 벤지미다졸 화합물 또는

약제학적으로 허용가능한 그것의 염, 에스테르 또는 프로드러그가 제공된다:

화학식 V

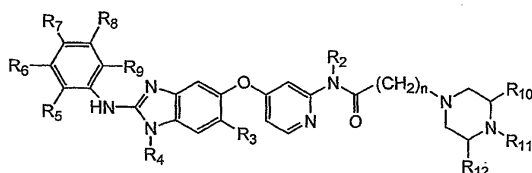


상기식에서 R_1 , R_2 , R_3 및 R_4 는 위에서 정의된 바와 같고;

R_5 , R_6 , R_7 , R_8 및 R_9 는 독립적으로 수소, 할로, 저급알킬, 시아노, 히드록시, 할로저급알킬, 저급알킬옥시, 할로저급알킬옥시, 저급알킬티오, 할로저급알킬티오, 및 치환 또는 미치환 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴로부터 선택된다.

여전히 다른 구체예에서, 화학식 VI의 새로운 치환 벤지미다졸 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그것의 염, 에스테르 또는 프로드러그가 제공된다 :

화학식 VI



상기식에서 R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 및 R_9 는 위에서 정의된 바와 같고;

n 는 0, 1, 2,3 또는 4이고;

R_{10} 과 R_{12} 는 독립적으로 수소, 할로, 저급알킬, 할로저급알킬, 히드록시저급알킬, 저급알킬옥시, 할로저급알킬옥시, 저급알킬-술포닐, 할로저급알킬술포닐, 및 치환 또는 미치환 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴로부터 선택되고;

R_{II} 은 수소, 저급알킬, 할로저급알킬, 히드록시저급알킬, 저급알킬옥시, 할로저급알킬옥시, 저급알킬옥시저급알킬, 및 치환 또는 미치환 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이다.

다른 양태에서, 본 발명은 대상에서 종양 성장을 줄이거나 예방하는데 효과적인 화학식 I, II, III, IV, V 또는 VI의 상당량의 화합물을 상기 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 그러한 치료를 필요로하는 사람 또는 동물 대상에서 Raf 관련 장애를 치료하기 위한 방법을 제공한다.

여전히 다른 관점에서, 본 발명은 암의 치료를 위해 적어도 하나의 추가적 약제와 조합하여, 대상에서 종양 성장을 줄이거나 예방하는데 효과적인 상기 대상 상당량의 화학식 I, II, III, IV, V 또는 VI의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 그러한 치료를 필요로하는 사람 또는 동물 대상에서 Raf 관련 장애를 치료하기 위한 방법을 제공한다.

여전히 다른 관점에서, 본 발명은 암 치료법에 주로 채택되는 것처럼, 암의 치료를 위한 하나 이상의 추가적 약제와 조합하여, 화학식 I, II, III, IV, V 또는 VI의 적어도 하나의 화합물을 포함하는 치료 조성물을 제공한다.

여전히 다른 관점에서, 본 발명은 약제로서 사용하기 위한 화학식 I, II, III, IV, V 또는 VI의 화합물을 제공한다. 본 발명은 암의 치료를 위한 약제의 제조에서 화학식 I, II, III, IV, V 또는 VI의 화합물의 사용을 더욱 제공한다.

본 발명의 화합물은 악성 흑색종, 유두모양 갑상선 암, 쓸개관암종, 쓸개 암종, 결장 암, 폐암, 췌장암, 백혈병, 전립샘 암, 난소 암, 유방암 및 폐암을 포함하는 암의 치료에 유용하다.

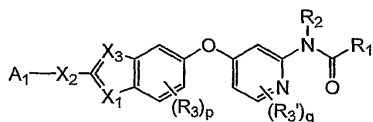
본 발명은 더 나아가 본 발명의 상세한 설명에서 기술된 바와 조성물, 사용 방법, 및 제조 방법을 제공한다.

발명의 상세한 설명

바람직한 구체예의 상세한 설명

본 발명의 한가지 관점에 따라, 화학식 I의 새로운 치환 벤자졸 화합물 및 약제학적으로 허용가능한 그것의 염, 에스테르 또는 프로드러그가 제공된다:

(화학식 I)



상기식에서, X_1 과 X_3 은 독립적으로 N, $-NR_4-$, $-O-$ 또는 $-S-$ 으로부터 선택되고, 이때 R_4 는 수소 또는 저급알킬이고, 단, 적어도 하나의 X_1 과 X_3 는 N 또는 $-NR_4-$ 가 되어야 하고;

X_2 는 $-NH-$ 또는 $-(CH_2)_m-$ 이고, 상기식에서 m은 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

A_1 는 치환 또는 미치환 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 다환 아릴, 다환 아릴알킬, 헤테로아릴, 비아릴, 헤테로아릴아릴, 또는 헤테로아릴헤테로아릴이고;

R_1 은 수소 또는 치환 또는 미치환 저급알킬, 알콕시알킬, 저급알킬옥시, 아미노, 아미노알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알킬옥시알킬헤테로사이클로알킬, 헤테로아릴알킬, 사이클로알킬저급알킬, 헤테로사이클로알킬-저급알킬, 저급알킬헤테로사이클로알킬, 아릴저급알킬, 헤테로아릴저급알킬, 알킬옥시-알킬헤테로사이클로저급알킬, 또는 헤테로아릴저급알킬 이고;

R_2 는 수소 또는 저급알킬이고 ;

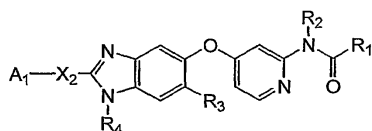
각각의 R_3 및 R_3' 은 독립적으로 수소, 할로젠, 히드록시, 시아노, 저급알킬, 또는 저급알콕시로부터 선택되고;

p 와 q 는 독립적으로 0, 1, 2 또는 3이고;

또는 약제학적으로 허용가능한 그것의 염, 에스테르 또는 프로드러그.

본 발명의 일부 관점에서, 화학식 I에서 X_1 은 $-NR_4-$ 이다. 따라서, 일부 구체예에서, 화학식 II의 새로운 치환 벤지미다졸 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그것의 염, 에스테르 또는 프로드러그가 제공된다:

(화학식 II)

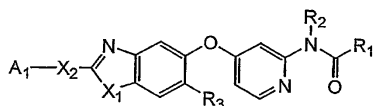


상기식에서 X_2 , A_1 , R_1 , R_2 , R_3 , 및 R_4 는 위에서 정의된 바와 같다.

본 발명의 다른 구체예에서, 화학식 I에서 X_3 은 N이고 X_4 는 $-CH-$ 이다.

따라서, 일부 관점에서 본 발명은 화학식 III의 새로운 치환 벤자졸 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그것의 염, 에스테르 또는 프로드러그를 제공한다:

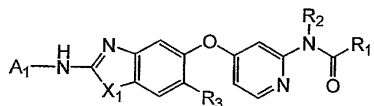
(화학식 III)



상기식에서 X_1 , X_2 , A_1 , R_1 , R_2 , 및 R_3 는 위에서 정의된 바와 같다.

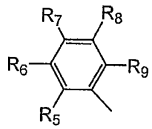
본 발명의 다른 구체예에서, X_2 는 화학식 I에서 $-NH-$ 이다. 따라서, 일부 관점에서, 화학식 IV의 새로운 치환 벤자졸 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 그것의 염, 에스테르 또는 프로드러그가 제공된다:

(화학식 IV)



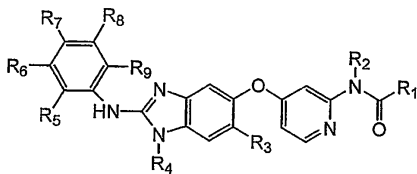
상기식에서 X_1 , A_1 , R_1 , R_2 , 및 R_3 는 위에서 정의된 바와 같다.

본 발명의 여전히 다른 구체예에서, X_1-NR_4- , X_2 는 $-NH-$ 이고, X_3 는 N이고, X_4 는 $-CH-$ 이고 A_1 은 하기 구조를 갖는 화학식 I이고:



상기식에서 R₅, R₆, R₇, R₈ 및 R₉는 독립적으로 수소, 할로, 저급알킬, 시아노, 히드록시, 할로저급알킬, 저급알킬옥시, 할로저급알킬옥시, 저급알킬티오, 할로저급알킬티오, 및 치환 또는 미치환 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴로부터 선택된다. 따라서, 일부 관점에서, 화학식 V의 새로운 치환 벤지미다졸 화합물 또는 약제학적으로 허용 가능한 그것의 염, 에스테르 또는 프로드러그가 제공된다:

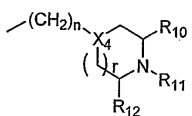
(화학식 V)



상기식에서 R₁, R₂, R₃ 및 R₄는 위에서 정의된 바와 같고;

R₅, R₆, R₇, R₈ 및 R₉는 독립적으로 수소, 할로, 저급알킬, 시아노, 히드록시, 할로저급알킬, 저급알킬옥시, 할로저급알킬옥시, 저급알킬티오, 할로저급알킬티오, 및 치환 또는 미치환 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴로부터 선택된다. 대표적이지만 비제한적인 구체예에서, R₅, R₆, R₇, R₈ 및 R₉는 독립적으로 예를 들어, 수소, 클로로, 플루오로, 메틸, 에틸, 프로필, 아이소-프로필, 부틸, tert-부틸, 메틸옥시, 트라이플루오로메틸, 트라이플루오로메톡시, 트라이플루오로메틸티오, 아세틸, 및 치환 또는 미치환 페닐, 페닐옥시, 푸릴, 테트라히드로푸라닐, 테트라하이드로피라닐, 피리디닐, 트라이플루오로메틸피페리디닐, 티오펜, 피페라지닐, 및 모르폴리닐로부터 선택될 수 있다.

여전히 다른 구체예에서, 화학식 V에서 R₁는 하기 구조식을 가지고:



상기식에서 n이 0,1, 2,3 또는 4이고;

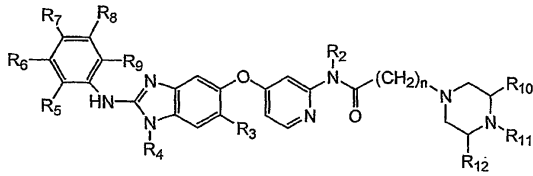
r은 1 또는 2이고 ;

X₄는 -CH- 또는 N이고

R₁₀과 R₁₂은 독립적으로 수소, 할로, 저급알킬, 할로저급알킬, 히드록시저급알킬, 저급알킬옥시, 할로저급알킬옥시, 저급알킬-술포닐, 할로저급알킬술포닐, 및 치환 또는 미치환 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴로부터 선택되고;

R₁₁는 수소, 저급알킬, 할로저급알킬, 히드록시저급알킬, 저급알킬옥시, 할로저급알킬옥시, 저급알킬옥시저급알킬, 및 치환 또는 미치환 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이다. 일부 현재 바람직한 구체예에서, r은 1이고 X₄는 N이다. 따라서, 일부 관점에서 본 발명은 화학식 VI의 새로운 치환 벤지미다졸 화합물 또는 약제학적으로 허용 가능한 그것의 염, 에스테르 또는 프로드러그를 제공한다 :

(화학식 VI)



상기식에서 R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 및 R_9 는 위에서 정의된 바와 같고;

n 는 0, 1, 2, 3 또는 4 이고;

R_{10} , 및 R_{12} 는 독립적으로 수소, 할로, 저급알킬, 할로저급알킬, 히드록시저급알킬, 저급알킬옥시, 할로저급알킬옥시, 저급알킬-술포닐, 할로저급알킬술포닐, 및 치환 또는 미치환 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴로부터 선택되고;

R_{11} 은 수소, 저급알킬, 할로저급알킬, 히드록시저급알킬, 저급알킬옥시, 할로저급알킬옥시, 저급알킬옥시저급알킬, 및 치환 또는 미치환 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이다.

또다른 관점에서, 본 발명은 이를테면 암과 같은 Raf 관련 장애로 고통받는 사람 또는 동물 대상을 치료하는 방법을 제공한다. 따라서, 본 발명은 단독으로 또는 다른 항암제와 조합하여, 대상에게 치료에 효과적인 양의 상기 화학식 I, II, III, IV, V 또는 VI의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 그러한 치료를 필요로하는 사람 또는 동물 대상을 치료하는 방법을 제공한다.

다른 양태에서, 본 발명은 Raf 관련 장애를 치료할 필요로하는 사람 또는 동물 대상에서 종양 성장을 줄이거나 예방하는데 효과적인, 상당량의 화학식 I, II, III, IV 또는 V의 화합물을 상기 대상에게 투여하는 것을 포함하는, Raf 관련 장애를 치료하기 위한 방법을 제공한다.

여전히 다른 관점에서, 본 발명은 암의 치료를 필요로하는 사람 또는 동물 대상에서, 암의 치료를 위한 적어도 하나의 추가적 약제와 조합하여 대상에서 종양 성장을 줄이거나 예방하는데 효과적인 상당량의 화학식 I, II, III, IV 또는 V의 화합물을 상기 대상에게 투여하는 것을 포함하는, Raf 관련 장애를 치료하는 방법을 제공한다. 조합 치료로서 사용될 많은 적절한 항암제는 본 발명의 방법에 사용하기 위해 계획된다. 실제로, 본 발명은 이것으로 제한되지는 않지만, 다음과 같은 수많은 항암제의 투여를 계획한다: 세포자멸사를 유도하는 약제; 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, 리보자임); 폴리펩티드 (예를 들어, 효소); 약물; 생물학적 유사제; 알칼로이드; 알킬화제; 항종양 항생제; 대사길항물질; 호르몬; 백금 화합물; 항암 약물, 독소, 및/또는 방사선헌종과 접합된 단일클론 항체; 생물학적 반응 조절제S(예를 들어 인터페론 [예를 들어 IFN- α , 등] 및 인터류킨 [예를 들어 IL-2, 등], 등); 입양 면역치료법 약제; 조혈 성장 인자들; 종양 세포 분화 (예를 들어 올-트랜스-레티노산, 등)을 유도하는 약제; 유전자 치료법 시약; 안티센스 치료법 시약 및 뉴클레오티드; 종양 백신; 혈관신생의 저해제, 등. 화학식 I, II, III, IV, V 또는 VI의 개시된 화합물과 공동투여에 적절한 화학치료 화합물과 항암 치료법의 수많은 다른 예는 당업자들에게 알려져있다.

바람직한 구체예에서, 본 발명의 화합물과 조합하여 사용될 항암제는 세포자멸사를 유도하거나 자극하는 약제를 포함한다. 세포자멸사를 유도하는 약제는 이것으로 제한되지는 않지만, 방사선; 키나아제 저해제(예를 들어, 표피 성장 인자 리셉터 [EGFR] 키나아제 저해제, 혈관 내피 성장 인자 리셉터 [VEGFR] 키나아제 저해제, 섬유모세포 성장 인자 리셉터 [FGFR] 키나아제 저해제, 혈소판-유도 성장 인자 리셉터 [PGFR] I 키나아제 저해제, 및 Gleevec® [이마티니브 메실레이트 또는 STI-571])와 같은 Bcr-Abl 키나아제 저해제; 안티센스 분자; 항체 [예를 들어, Herceptin® 항-HER 단일클론 항체 및 Rituxan® 항-CD20 단일클론 항체]; 항-에스트로겐 [예를 들어, 탈록시펜 및 타목시펜]; 항-안드로겐 [예를 들어, 플루타미드, 비칼루타미드, 피나스테라이드, 아미노-글루테타미드, 케토코나졸, 및 코르티코스테로이드]; 사이클로옥시게나아제 2 (COX-2) 저해제 [예를 들어, Celecoxib®, 멜록시캄, NS-398, 및 비-스테로이드성 항염증성 약물 (NSAID)]; 및 암 화학치료 약물 [예를 들어, 이리노테칸 (Camptosar®), CPT-11, 플루다라빈 (Fludara®), 다카바진

DTIC®), 텍사메타손, 미톡산트론, Mylotarg®, VP-16, 시스플라티넘, 5-FU, 독스루비신, 도세탁셀 (Taxotere® 또는 탁술, 다카바진, 알테스루킨, 카페시타빈, 및 Iressa® (게피티니브)] ; 세포 신호화 분자; 세라마이드 및 시토카인; 및 스타우로스포린, 등을 포함한다.

본 발명의 이 관점의 일부 구체예에서, 본 발명의 화합물과 조합하여 사용될 항암제는 예를 들어, 다카바진, 이리노테칸, 토포테칸, 겐시타빈, 5-플루오로우라실, 레우코보린 카르보플라틴, 시스플라틴, 탁세인, 테자시타빈, 사이클로포스포미드, 빈카 알칼로이드, 이마티니브, 안트라사이클린, 리톡시마브 및 트라스투주마브를 포함한다.

다른 양태에서, 본 발명은 단독으로 또는 다른 항암제와 함께, 사람 또는 동물 대상에게 투여하기에 적절한 약제학적으로 허용가능한 담체와 함께 화학식 I, II, III, IV 또는 V의 적어도 하나의 화합물을 포함하는 제약학 조성물을 제공한다.

다른 양태에서, 본 발명은 본원에서 설명한 바와 같은 화학식 I, II, III, IV, V 또는 VI의 화합물의 제조 방법을 제공한다.

여전히 다른 관점에서, 본 발명은 효소 raf 키나아제의 저해제인 화합물을 제공한다. 효소가 p21^{ras}의 하류 작동체이기 때문에, 본원의 저해제는 raf 키나아제 경로의 저해가 지시되는 사람 또는 수의학적 사용을 위한 제약학 조성물에, 예를 들어, raf 키나아제에 의해 매개된 종양 및/또는 암 세포 성장의 치료에서 유용하다. 특히, 이들 암의 진행은 ras 단백질 신호형질도입(변환) 폭포반응에 의존하고 따라서 raf 키나아제 활성을 저해함으로써 폭포반응의 중단에 의한 치료에 민감하기 때문에, 화합물은 사람 또는 동물, 예를 들어, 생쥐 암의 치료에 유용하다. 따라서, 본 발명의 화합물은 예를 들어, 악성 흑색종, 유두모양 갑상선 암, 쓸개관암종, 쓸개 암종, 결장암, 폐암, 췌장암, 백혈병, 전립샘 암, 난소 암, 유방암 및 폐암과 같은 암의 치료에 유용하다.

"Raf 저해제"는 본원에서 일반적으로 아래에서 설명된 Raf/Mek 여과 검정법으로 측정할 때, 약 100 μ M 이하 및 보다 전형적으로는 약 50 μ M 이하의 Raf 키나아제 활성에 대해 IC₅₀를 나타내는 화합물을 말하는데 사용된다. 본 발명의 화합물이 나타내는 것으로 보여질 Raf 키나아제의 바람직한 이성체는 A-Raf, B-Raf, 및 C-Raf (Raf-1)을 포함한다. "IC₅₀"는 효소의 활성을(예를 들어, Raf 키나아제) 최대 수준의 절반으로 줄이는 저해제의 농도이다. 대표적인 본 발명의 화합물은 Raf에 대해 저해 활성을 나타내는 것으로 발견되었다. 본 발명의 화합물은 본원에서 설명된 Raf 키나아제 검정법으로 측정될 때, 바람직하게는 약 10 μ M 이하, 보다 바람직하게는, 약 5 μ M 이하, 좀더 보다 바람직하게는 약 1 μ M 이하, 가장 바람직하게는, 약 200 nM 이하의 Raf에 대한 IC₅₀을 나타낸다.

본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "벤자졸"은 벤지미다졸, 벤조티아졸 및 벤족사졸을 포함한다.

"알킬"이라는 표현은 헤테로원자를 함유하지 않는 알킬기를 말한다. 따라서 이 표현은 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸, 헥실, 헵틸, 옥틸, 노닐, 데실, 운데실, 도데실 등과 같은 직쇄 알킬기를 포함한다. 이 표현은 또한 이것으로 제한되지는 않지만, 예로서 제공되는 다음을 포함하여, 직쇄 알킬기의 분지쇄 이성체를 포함한다: -CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)(CH₂CH₃), -CH(CH₂CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -C(CH₂CH₃)₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)(CH₂CH₃), -CH₂CH(CH₂CH₃)₂, -CH₂C(CH₃)₃, -CH₂C(CH₂CH₃)₃, -CH(CH₃)CH(CH₃)(CH₂CH₃), -CH₂CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH(CH₃)(CH₂CH₃), -CH₂CH₂CH(CH₂CH₃)₂, -CH₂CH₂C(CH₃)₃, -CH₂CH₂C(CH₂CH₃)₃, -CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)CH(CH₃)CH(CH₃)₂, -CH(CH₂CH₃)CH(CH₃)CH(CH₃)(CH₂CH₃), 및 다른 것들. 이 표현은 또한 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 및 사이클로옥틸과 같은 환식 알킬기 그리고 위에서 정의한 바와 같이 직쇄 및 분지쇄 알킬기로 치환된 그러한 고리를 포함한다. 따라서 알킬기 표현은 1차 알킬기, 2차 알킬기, 및 3차 알킬기를 포함한다. 바람직한 알킬기는 직쇄 및 분지쇄 알킬기 및 1 내지 12 탄소 원자를 갖는 환식 알킬기를 포함한다.

본원에서 사용된 "저급알킬"은 1 내지 6 탄소 원자를 갖는 치환 또는 미치환 직쇄 또는 분지쇄 알킬기 모두를 포함한다. 대표적인 저급알킬기는 예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, n-부틸, tert-부틸, 네오펜틸, 트라이플루오로메틸, 펜타플루오로에틸 등을 포함한다. 저급알킬기는 할로, 히드록시, 아미노, 니트로 및/또는 시아노기, 등으로 치환될 수 있다.

할로-치환 및 히드록시-치환 저급알킬의 대표예는 클로로메틸, 트라이클로로메틸, 플루오로메틸, 트라이플루오로메틸, 클로로에틸, 플루오로에틸, 히드록시에틸, 퍼플루오로펜틸, 퍼플루오르헵틸 등을 포함한다. 다른 적절한 치환된 저급알킬 부분은, 예를 들어, 아랄킬, 아미노알킬, 아미노아랄킬, 카르보닐아미노알킬, 알킬카르보닐아미노알킬, 아릴카르보닐아미노알킬, 아랄킬카르보닐-아미노알킬, 아미노알콕시알킬 및 아릴아미노알킬을 포함한다.

본원에서 사용된 바와 같은 "저급알콕시"는 R이 저급알킬인 RO-을 말한다. 저급알콕시 기의 대표적인 예는 메톡시, 에톡시, t-부톡시, 트라이플루오로메톡시 등을 포함한다.

본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "할로젠" 또는 "할로"는 클로로, 브로모, 플루오로 및 요오도 기를 말한다. "할로알킬"은 하나 이상의 할로젠 원자로 치환된 알킬 라디칼을 말한다. 용어 "할로저급알킬"은 하나 이상의 할로젠 원자로 치환된 저급알킬 라디칼을 말한다. 용어 "할로알콕시"는 하나 이상의 할로젠 원자로 치환된 알콕시 라디칼을 말한다. 용어 "할로저급알콕시"는 하나 이상의 할로젠 원자로 치환된 저급알콕시 라디칼을 말한다.

"아미노"는 본원에서 기 $-NH_2$ 를 말한다. 용어 "알킬아미노"는 본원에서 R과 R'이 각각 독립적으로 수소 또는 저급알킬로부터 선택된 기 $-NRR'$ 를 말한다. 용어 "아릴아미노"는 본원에서 R은 아릴이고 R'은 수소, 저급알킬, 또는 아릴인 기 $-NRR'$ 를 말한다. 용어 "아랄킬아미노"는 본원에서 R은 저급아랄킬이고 R'은 수소, 저급알킬, 아릴, 또는 저급아랄킬인 기 $-NRR'$ 를 말한다.

용어 아미노산은 D-또는 L-입체화학을 갖는 알파와 베타 아미노산s 둘다를 말하고, 이것으로 제한되지는 않지만, 20 통상적인 아미노산에서 발견된 것들 이외의 측쇄를 갖는 합성, 비-천연 아미노산을 포함한다. 비-천연 아미노산은 시중에서 입수가능하거나 또는 US 5,488, 131 및 본원의 참고문헌에 따라 제조될 수 있다. 아미노산은 그들의 아미노, 카르복시, 또는 측쇄 기에 대한 변형을 함유하도록 치환될 수 있다. 이들 변형은 통상적으로 펩티드 합성에 사용된 수많은 보호기를 포함한다.

용어 "알콕시알킬"은 alk_1 은 알킬 또는 알케닐인 기 $-alk_1-O-alk_2$ 를 말하고, alk_2 은 알킬 또는 알케닐이다. 용어 "저급알콕시알킬"은 알콕시알킬을 말하고 이때 alk_1 은 저급알킬 또는 저급알케닐이고, alk_2 은 저급알킬 또는 저급알케닐이다. 용어 "아릴옥시알킬"은 기 $-알킬-O-아릴$ 을 말한다. 용어 "아랄콕시알킬"은 기 $-알킬에닐-O-아랄킬$ 을 말하고, 이때 아랄킬은 저급아랄킬이다.

용어 "알콕시알킬아미노"는 본원에서 기 $-NR-(알콕시알킬)$ 를 말하고, 이때 R은 전형적으로 수소, 저급아랄킬, 또는 저급알킬이다. 용어 "아미노저급알콕시알킬"은 본원에서 알콕시알킬이 저급알콕시알킬인 아미노알콕시알킬을 말한다.

용어 "아미노카르보닐"은 본원에서 기 $-C(O)-NH_2$ 를 말한다. "치환 아미노카르보닐"은 본원에서 기 $-C(O)-NRR'$ 를 말하고 이때 R은 저급알킬이고 R'은 수소 또는 저급알킬이다. 용어 "아릴아미노카르보닐"은 본원에서 R이 아릴이고 R'이 수소, 저급알킬 또는 아릴인 기 $-C(O)-NRR'$ 를 말한다.

"아랄킬아미노카르보닐"은 본원에서 R은 저급아랄킬이고 R'은 수소, 저급알킬, 아릴, 또는 저급아랄킬인 기 $-C(O)-NRR'$ 를 말한다.

"아미노술포닐"은 본원에서 기 $-S(O)_2-NH_2$ 를 말한다. "치환 아미노술포닐"은 본원에서 기 $-S(O)_2-NRR'$ 를 말하고 이때 R은 저급알킬이고 R'은 수소 또는 저급알킬이다. 용어 "아랄킬아미노술포닐아릴"은 본원에서 기 $-아릴-S(O)_2-NH-아랄킬$ 을 말하고, 아랄킬은 저급아랄킬이다.

"카르보닐"은 2가 기 $-C(O)-$ 를 말한다.

"카르보닐옥시"는 일반적으로 기 $-C(O)-O$ 를 말한다. 그러한 기는 에스테르, R이 저급알킬, 사이클로알킬, 아릴, 또는 저급아랄킬인 $-C(O)-O-R$ 를 포함한다. 용어 "카르보닐옥시사이클로알킬"은 일반적으로 본원에서 "카르보닐옥시카보사이클로알킬"과 "카르보닐옥시헤테로사이클로알킬" 둘다를 말하고, 즉, 이때 R은 각각 카보사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬이다. 용어 "아릴카르보닐옥시"는 본원에서 기 $-C(O)-O-아릴$ 을 말하고, 이때 아릴은 모노-또는 다환, 카보사이클로아릴 또는 헤테로사이클로아릴이다. 용어 "아랄킬카르보닐옥시"는 본원에서 기 $-C(O)-O-아랄킬$ 을 말하고, 이때 아랄킬은 저급아랄킬이다.

용어 "술포닐"은 본원에서 기 $-SO_2-$ 를 말한다. "알킬술포닐"은 R이 알킬인 구조식 $-SO_2R$ 의 치환 술포닐을 말한다. 본 발명의 화합물에서 채택된 알킬술포닐 기는 전형적으로 그것의 백본 구조에서 1 내지 6 탄소 원자를 갖는 저급알킬술포닐 기이다. 따라서, 본 발명의 화합물에 채택된 전형적인 알킬술포닐 기는 예를 들어, 메틸술포닐 (즉, 이때 R은 메틸이다), 에

틸술포닐 (즉, 이때 R은 에틸), 프로필술포닐 (즉, 이때 R은 프로필이다), 등을 포함한다. 용어 "아릴술포닐"은 본원에서 기 $-SO_2$ -아릴을 말한다. 용어 "아랄킬술포닐"은 본원에서 기 $-SO_2$ -아랄킬을 말하고, 이때 아랄킬은 저급아랄킬이다. 용어 "술포아미도"는 본원에서 $-SO_2NH_2$ 를 말한다.

본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "카르보닐아미노"는 카르보닐아미노 기의 아미드 질소의 수소 원자는 저급알킬, 아릴, 또는 저급아랄킬 기로 치환될 수 있는 2가 기 $-NH-C(O)-$ 를 말한다. 그러한 기는 카르바메이트 에스테르($-NH-C(O)-O-R$) 및 아미드 $-NH-C(O)-O-R$ 와 같은 부분을 포함하고, 이때 R이 직쇄 또는 분지쇄 저급알킬, 사이클로알킬, 또는 아릴 또는 저급아랄킬이다. 용어 "저급알킬카르보닐아미노"는 알킬카르보닐아미노이고 이때 R은 그것의 백본 구조에서 1 내지 약 6 탄소 원자를 갖는 저급알킬이다. 용어 "아릴카르보닐아미노"는 R이 아릴인 기 $-NH-C(O)-R$ 이다. 유사하게는, 용어 "아랄킬카르보닐아미노"는 R이 저급 아랄킬인 카르보닐아미노를 말한다. 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "아미노카르보닐"은 위에서 기술된 바와 같이, 카르보닐아미노기의 아미드 질소의 수소 원자가 저급알킬, 아릴, 또는 저급아랄킬 기로 치환될 수 있는, 2가 기 $-C(O)-NH-$ 를 말한다.

본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "구아니디노" 또는 "구아니딜"은 구아니딘, $H_2N-C(=NH)-NH_2$ 으로부터 유도된 부분을 말한다. 그러한 부분은 공식 2중 결합을 갖는 질소 원자에서 결합된 것들 (구아니딘의 "2"-위치, 예를 들어, 디아미노메틸렌아미노, $(H_2N)_2C=NH-$)과 공식 단일 결합을 갖는 질소 원자 중 어느 하나에 결합된 것들(구아닌의 "1-" 및/또는 "3"-위치, 예를 들어, $H_2N-C(=NH)-NH-$)을 포함한다. 질소들 중 어떤 것의 수소 원자는 저급알킬, 아릴, 또는 저급아랄킬과 같은 적절한 치환기로 치환될 수 있다.

본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "아미디노"는 부분 $R-C(=N)-NR'$ -(라디칼은 " N^1 " 질소에 있음) 및 $R(NR')C=N-$ -(라디칼은 " N^2 " 질소에 있음)을 말하고, 이때 R 과 R'은 수소, 저급알킬, 아릴, 또는 저급아랄킬이 될 수 있다.

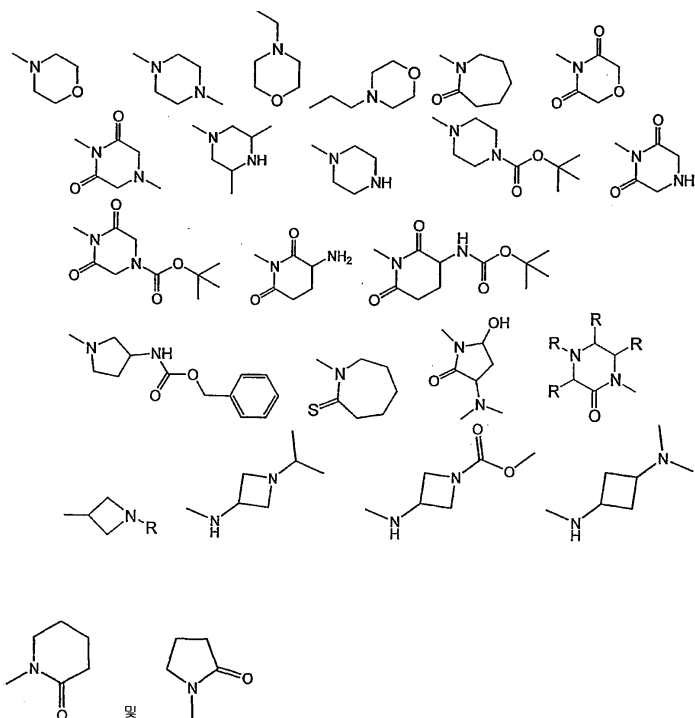
"사이클로알킬"은 모노- 또는 다환, 헤테로환식 또는 탄소고리알킬 치환기를 말한다. 전형적인 사이클로알킬 치환기는 각각의 백본 원자가 탄소 또는 헤테로원자 중의 하나인, 3 내지 8 백본 (즉, 고리) 원자를 갖는다. 용어 "헤테로사이클로알킬"은 본원에서 고리 구조에서 1 내지 5, 보다 전형적으로는 1 내지 4 헤테로원자를 가지는 사이클로알킬 치환기를 말한다. 본 발명의 화합물에 채택된 적절한 헤테로원자는 질소, 산소, 및 황이다. 대표적인 헤테로사이클로알킬 부분은 예를 들어, 모르폴리노, 피페라지닐, 피페라디닐 등을 포함한다. 카보사이클로알킬기는 모든 고리 원자가 탄소인 사이클로알킬기이다. 사이클로알킬 치환기와 연결하여 사용될 때, 용어 "다환"은 본원에서 융합 및 비-융합 알킬 환식 구조를 말한다. 그러한 다환 구조의 예는 3개 이상의 팔에 의해 연결된 2개의 교두보 원자를 갖는 2환식 화합물을 포함한다. 2환식 구조의 예는 바이사이클로 [2.2.1] 헵테인이고, 이때 교두보 원자는 각각 2개, 2개, 및 1개의 탄소 원자를 가지는 3개의 팔에 의해 연결된다.

본원에서 사용된 바와 같은 용어 "치환 헤테로사이클" 또는 "헤테로환식 기" 또는 헤테로사이클은 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 헤테로원자를 함유하는 어떠한 3-또는 4-원 고리 또는 질소, 산소, 또는 황으로 구성되는 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5-또는 6-원 고리를 말하고; 이때 5-원 고리는 0-2 2중 결합을 가지고 6-원 고리는 0-3 2중 결합을 가지고; 이때 질소 및 황 원자는 선택적으로 산화될 수 있고; 이때 질소와 황 헤테로원자는 4차화될 수 있고; 상기 헤테로환식 고리 중 어떤것은 벤젠 고리 또는 독립적으로 위에서 정의된 또다른 5-또는 6-원 헤테로환식 고리에 융합되는 어떠한 2환식 기를 포함한다.

용어 "헤테로사이클"은 따라서 부분적으로 그리고 완전히-포화된 고리는 물론이고 질소가 헤테로원자인 고리를 포함한다. 바람직한 헤테로사이클은, 예를 들어: 디아자피닐, 피릴, 피롤리닐, 피롤리디닐, 피라졸릴, 피라졸리닐, 피라졸리디닐, 이미다졸릴, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 피리딜, 피페리디닐, 피라지닐, 피페라지닐, N-메틸 피페라지닐, 아제티디닐, N-메틸아제티디닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 옥사졸릴, 옥사졸리디닐, 이속사졸릴, 이소아졸리디닐, 모르폴리닐, 티아졸릴, 티아졸리디닐, 아이소티아졸릴, 아이소티아졸리디닐, 인돌릴, 퀴놀릴, 아이소퀴놀릴, 벤지미다졸릴, 벤조티아졸릴, 벤족사졸릴, 푸릴, 티에닐, 트리아아졸릴 및 벤조티에닐을 포함한다.

헤테로환식 부분은 치환되지 않거나 또는 독립적으로 히드록시, 할로, 옥소 ($C=O$), 알킬이미노 ($RN=$, 이때 R은 저급알킬 또는 저급알콕시기이다), 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아실아미노알킬, 알콕시, 티오알콕시, 폴리알콕시, 저급알킬, 사이클로알킬 또는 할로알킬로부터 선택된 다양한 치환기로 1 치환 또는 2치환될 수 있다.

헤테로환식 기는 본원의 개시와 함께 유기 및 약 화학 업계의 당업자들에게 명백하듯이 다양한 위치에서 부착될 수 있다.



상기식에서 R은 본원에서 기술된 바와 같이, H 또는 헤테로환식 치환기이다.

대표적인 헤테로환식은 예를 들어, 이미다졸릴, 피리딜, 피페라지닐, 아제티디닐, 티아졸릴, 푸라닐, 트리아졸릴 벤지미다졸릴, 벤조티아졸릴, 벤즈사졸릴, 퀴놀릴, 아이소퀴놀릴, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 프탈라지닐, 인돌릴, 나프토피리디닐, 인다졸릴, 및 퀴놀리지닐을 포함한다.

대표적인 헤테로환은 예를 들어, 이미다졸릴, 피리딜, 피페라지닐, 아제티디닐, 티아졸릴, 푸라닐, 트리아졸릴 벤지미다졸릴, 벤조티아졸릴, 벤즈옥사졸릴, 퀴놀리닐, 아이소퀴놀리닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 프탈라지닐, 인돌릴, 나프토피리디닐, 인다졸릴, 및 퀴놀리지닐을 포함한다.

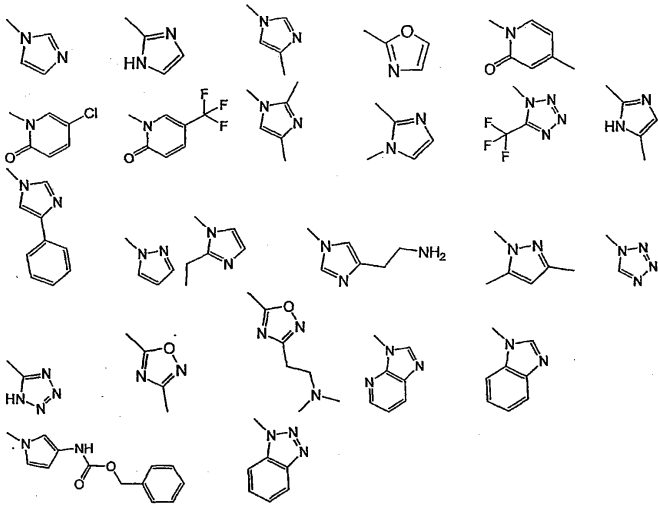
"아릴"은 선택적으로 3 내지 14 백본 탄소 또는 헤테로 원자를 갖는 치환 1환식 및 다환식 방향족 기를 말하고, 탄소환식 아릴 기와 헤테로환식 아릴 기 둘다를 포함한다. 탄소환식 아릴 기는 방향족 고리에서 모든 고리 원자는 탄소인 아릴 기이다. 용어 "헤테로아릴"은 본원에서 고리 원자의 나머지가 탄소 원자인 방향족 고리에서 고리 원자와 같이, 1 내지 4 헤테로 원자를 갖는 아릴 기를 말한다. 아릴 치환기와 연결하여 사용될 때, 용어 "다환식 아릴"은 본원에서 융합 및 비-융합 환식 구조를 말하고 이때 적어도 하나의 환식 구조가 방향족이고, 이를테면, 예를 들어, 벤조디옥소졸로 (이것은 페닐 기, 즉,



, 나프틸, 등에 융합된 헤테로환식 구조를 갖는다). 본 발명의 화합물에서 치환기로서 채택된 아릴 부분의 예는 페닐, 피리딜, 피리미디닐, 티아졸릴, 인돌릴, 이미다졸릴, 옥사디아졸릴, 테트라졸릴, 피라지닐, 트리아졸릴, 티오펜, 푸라닐, 퀴놀리닐, 푸리닐, 나프틸, 벤조티아졸릴, 벤조피리딜, 및 벤지미다졸릴, 등을 포함한다.

"아랄킬"은 아릴 기로 치환된 알킬 기를 말한다. 전형적으로, 본 발명의 화합물에서 채택된 아랄킬 기는 아랄킬 기의 알킬 부분 내에 포함된 1 내지 6 탄소 원자를 가진다. 본 발명의 화합물에 채택된 적절한 아랄킬 기는 예를 들어, 벤질, 피콜릴, 등을 포함한다.

대표적인 헤테로아릴 기는 예를 들어, 아래에 나타낸 것들을 포함한다. 본원에서의 개시와 함께 유기 및 약용 화학 업계에서 당업자들에게 명백해질 것처럼 이들 헤테로아릴 기는 더욱 치환될 수 있고 다양한 위치에서 부착될 수 있다.



대표적인 헤테로아릴 기는 예를 들어, 이미다졸릴, 피리딜, 피페라지닐, 아제티디닐, 티아졸릴, 트리아졸릴 벤지미다졸릴, 벤조티아졸릴, 벤즈옥사졸릴, 피라졸릴 및 피라지닐을 포함한다.

용어 "비아릴"은 서로 응축되지 않은 2 아릴 기가 결합되는 기 또는 치환기를 말한다. 비아릴 화합물의 예는 예를 들어, 페닐벤젠, 디페닐디아젠, 4-메틸티오-1-페닐벤젠, 페녹시-벤젠, (2-페닐에티닐) 벤젠, 디페닐 케톤, (4-페닐부타-1, 3-다이닐) 벤젠, 페닐벤질아민, (페닐메톡시) 벤젠, 등을 포함한다. 바람직한 선택적으로 치환 비아릴 기는 다음을 포함한다: 2-(페닐아미노)-N-[4-(2-페닐에티닐) 페닐]-아세트아미드, 1,4-디페닐벤젠, N-[4-(2-페닐에티닐) 페닐]-2-[벤질아미노]-아세트아미드, 2-아미노-N-[4-(2-페닐에티닐) 페닐] 프로판아미드, 2-아미노-N-[4-(2-페닐에티닐) 페닐] 아세트아미드, 2-(사이클로프로필아미노)-N-[4-(2-페닐에티닐) 페닐]-아세트아미드, 2-(에틸아미노)-N-[4-(2-페닐에티닐) 페닐] 아세트아미드, 2-[(2-메틸-프로필)아미노]-N-[4-(2-페닐에티닐) 페닐] 아세트아미드, 5-페닐-2H-벤조[d]1,3-디옥솔렌, 2-클로로-1-메톡시-4-페닐벤젠, 2-[(이미다졸릴메틸) 아미노]-N-[4-(2-페닐에티닐) 페닐] 아세트아미드, 4-페닐-1-페녹시벤젠, N-(2-아미노에틸) [4-(2-페닐에티닐) 페닐] 카르복사미드, 2-[(4-플루오로페닐) 메틸] 아미노-N-[4-(2-페닐-에티닐) 페닐] 아세트아미드, 2-[(4-메틸페닐) 메틸] 아미노-N-[4-(2-페닐에티닐)-페닐] 아세트아미드, 4-페닐-1-(트라이플루오로메틸) 벤젠, 1-부틸-4-페닐벤젠, 2-(사이클로헥실아미노)-N-[4-(2-페닐에티닐) 페닐] 아세트아미드, 2-(에틸메틸아미노)-N-[4-(2-페닐에티닐) 페닐] 아세트아미드, 2-(부틸아미노)-N-[4-(2-페닐에티닐) 페닐]-아세트아미드, N-[4-(2-페닐에티닐) 페닐]-2-(4-피리딜아미노) 아세트아미드, N-[4-(2-페닐에티닐) 페닐]-2-(퀴누클리딘-3-일아미노) 아세트아미드, N-[4-(2-페닐에티닐)-페닐] 피롤리딘-2-일카르복사미드, 2-아미노-3-메틸-N-[4-(2-페닐에티닐) 페닐]-부탄아미드, 4-(4-페닐부타-1, 3-다이닐) 페닐아민, 2-(디메틸아미노)-N-[4-(4-페닐부타-1,3-다이닐) 페닐] 아세트아미드, 2-(에틸아미노)-N-[4-(4-페닐부타-1, 3-다이닐) 페닐] 아세트아미드, 4-에틸-1-페닐벤젠, 1-[4-(2-페닐에티닐) 페닐] 에테인-1-온, N-(1-카르바모일-2-히드록시프로필) [4-(4-페닐부타-1, 3-다이닐) 페닐] 카르복사미드, N-[4-(2-페닐에티닐) 페닐] 프로판아미드, 4-메톡시페닐 페닐 케톤, 페닐-N-벤즈아미드, (tert-부톡시)-N-[(4-페닐페닐) 메틸] 카르복사미드, 2-(3-페닐페녹시) 에테인히드록삼산, 3-페닐페닐 프로파노에이트, 1-(4-에톡시페닐)-4-메톡시벤젠, 및 [4-(2-페닐에티닐) 페닐] 피롤을 포함한다.

용어 "헤테로아릴아릴"은 아릴 기 중 하나가 헤테로아릴 기인 비아릴 기를 말한다. 헤테로아릴아릴 기의 예는, 예를 들어, 2-페닐-피리딘, 페닐피롤, 3-(2-페닐에티닐) 피리딘, 페닐피라졸, 5-(2-페닐-에티닐)-1, 3-디하이드로피리미딘-2,4-디온, 4-페닐-1,2, 3-티아디아졸, 2-(2-페닐-에티닐) 피라진, 2-페닐티오펜, 페닐이미다졸, 3-(2-피페라지닐페닐) 푸란, 3-(2,4-디클로로페닐)-4-메틸피롤, 등을 포함한다. 바람직한 선택적으로 치환 헤테로아릴아릴 기는 : 5-(2-페닐에티닐) 피리미딘-2-일아민, 1-메톡시-4-(2-티에닐) 벤젠, 1-메톡시-3-(2-티에닐) 벤젠, 5-메틸-2-페닐피리딘, 5-메틸-3-페닐이속사졸, 2-[3-(트라이플루오로메틸) 페닐] 푸란, 3-플루오로-5-(2-푸릴)-2-메톡시-1-프로프-2-에닐 벤젠, (히드록시이미노)(5-페닐 (2-티에닐)) 메테인, 5-[(4-메틸피페라지닐) 메틸]-2-페닐티오펜, 2-(4-에틸페닐) 티오펜, 4-메틸티오-1-(2-티에닐) 벤젠, 2-(3-니트로페닐) 티오펜, (tert-부톡시)-N-[(5-페닐 (3-피리딜))-메틸] 카르복사미드, 히드록시-N-[(5-페닐 (3-피리딜)) 메틸] 아미드, 2-(페닐메틸-티오) 피리딘, 및 벤질이미다졸을 포함한다.

용어 "헤테로아릴헤테로아릴"은 바이아릴 기를 말하고 이때 아릴 기의 둘다는 헤테로아릴 기이다. 예시 헤테로아릴헤테로아릴 기는, 예를 들어, 3-피리딜이미다졸, 2-이미다졸릴피라진, 등을 포함한다. 바람직한 선택적으로 치환 헤테로아릴헤테로아릴 기는 : 2-(4-피페라지닐-3-피리딜) 푸란, 디에틸-(3-피라진-2-일 (4-피리딜)) 아민, 및 디메틸 {2-[2-(5-메틸피라진-2-일) 에틸닐] (4- 피리딜)} 아민을 포함한다.

"선택적으로 치환" 또는 "치환"은 수소를 1가 또는 2가 라디칼로 치환을 말한다. 적절한 치환 기는, 예를 들어, 하이드록실, 니트로, 아미노, 이미노, 시아노, 할로, 티오, 술폰닐, 티오아미도, 아미디노, 이미디노, 옥소, 옥사미디노, 메톡사미디노, 이미디노, 구아니디노, 술폰아미도, 카르복실, 포르밀, 저급알킬, 할로저급알킬, 저급알키아미노, 할로저급알킬아미노, 저급알콕시, 할로저급알콕시, 저급알콕시알킬, 알킬카르보닐, 아미노카르보닐, 아릴카르보닐, 아랄킬카르보닐, 헤테로아릴카르보닐, 헤테로아랄킬카르보닐, 알킬티오, 아미노알킬, 시아노알킬, 아릴 등을 포함한다. 용어 치환 및 미치환은, 치환기의 목록을 도입할때, 그 목록의 각각의 멤버에 적용하려는 의도이다. 예를 들어 어구 "치환 및 미치환 아릴, 헤테로아릴, 또는 알킬" 및 어구 "치환 및 미치환 아릴, 헤테로아릴, 및 알킬"은 각각 치환 또는 미치환되는 아릴, 헤테로아릴, 및 알킬 기를 명시하려는 의도이다.

치환 기는 그자체로 치환될 수 있다. 치환 기 위에 치환된 기는 카르복실, 할로; 니트로, 아미노, 시아노, 하이드록실, 저급알킬, 저급알콕시, 아미노카르보닐, -SR, 티오아미도, -SO₃H, -SO₂R 또는 사이클로알킬이 될 수 있고, 이때 R은 전형적으로 수소, 하이드록실 또는 저급알킬이다.

치환 치환기가 직쇄 기를 포함할 때, 치환은 사슬내에서(예를 들어, 2-히드록시프로필, 2-아미노부틸, 등) 또는 사슬 종말에서(예를 들어, 2-히드록시에틸, 3-시아노프로필, 등) 일어날 수 있다. 치환된 치환기는 공유 결합된 탄소 또는 헤테로원자의 직쇄, 분지쇄 또는 환식 배열이 될 수 있다.

본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "카르복시-보호기"는 화합물의 다른 작용 부위를 수반하는 반응이 수행되는 동안, 카르복실산 작용을 차단하거나 보호하기 위해 채택된 통상적으로 사용된 카르복실산 보호 에스테르 기 중 하나로 에스테르화된 카르보닐 기를 말한다. 게다가, 카르복시 보호기는 고체 지지체에 부착될 수 있고 그로인해 화합물은 대응하는 유리산을 방출하기 위한 가수분해 방법에 의해 분할될 때까지 카르복실레이트로서 고체 지지체에 연결된 채로 남아있다. 대표적인 카르복시-보호기는 예를 들어, 저급알킬 에스테르, 2차 아미드 등을 포함한다.

본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "약학적으로 허용가능한 염"은 화학식 I의 화합물의 비독성산 또는 알칼리토금속 염을 말한다. 이들 염은 화학식I의 화합물의 최종 분리 및 정제 동안에 원위치에서 또는 염기 또는 산 작용을 각각 적절한 유기 또는 무기 산 또는 염기와 반응시킴으로써 제조될 수 있다. 대표적인 염은 이것으로 제한되지는 않지만, 이것을 포함한다: 아세테이트, 아디페이트, 알기네이트, 시트레이트, 아스파르테이트, 벤조에이트, 벤젠술포네이트, 비스페이트, 부티레이트, 캄포레이트, 캄포술포네이트, 디클루코네이트, 사이클로펜테인프로피네이트, 도데실술포네이트, 에테인술포네이트, 글루코헵타노에이트, 글리세로포스페이트, 헤미술포네이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 푸마레이트, 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 하이드로요오다이드, 2-히드록시에테인술포네이트, 락테이트, 말레에이트, 메테인술포네이트, 니코티네이트, 2-나프탈렌술포네이트, 옥살레이트, 파모에이트, 펙티네이트, 퍼술포네이트, 3-페닐프로피오네이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피네이트, 숙시네이트, 술포네이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, p-톨루엔술포네이트 및 운데카노에이트를 포함한다. 또한, 염기성 질소-함유 기는 저급알킬 할라이드, 이룰테면 메틸, 에틸, 프로필, 및 부틸 염화물, 브롬화물, 및 요오드화물; 디메틸, 디에틸, 디부틸, 및 디아릴 술포네이트와 같은 디알킬 술포네이트, 데실, 라우릴, 미스티릴와 같은 장쇄 할라이드 및 스테아릴 염화물, 브롬화물 및 요오드화물, 벤질 및 페네틸 브롬화물과 같은 아랄킬 할라이드, 및 다른것들과 같은 약제로 4차화될 수 있다. 수용성 또는 지용성 또는 분산가능성 생성물이 이로인해 얻어진다.

약학적으로 허용가능한 산 부가 염을 형성하기 위해 채택될 수 있는 산의 예는 염산, 황산 및 인산과 같은 무기산과, 옥살산, 말레산, 메테인술포산, 숙신산 및 시트르산과 같은 유기산을 포함한다. 염기성 부가 염은 화학식 I의 화합물의 최종 분리와 정제 동안에 원위치에서 제조되거나, 또는 개별적으로 카르복실산 부분을, 약학적으로 허용가능한 금속 양이온의 수산화물, 탄산염 또는 중탄산염과 같은 적절한 염기와 또는 암모니아, 또는 유기 1차, 2차 또는 3차 아민과 반응시킴으로써 제조될 수 있다. 약학적으로 허용가능한 염은, 이것으로 제한되지는 않지만, 이것으로 제한되지는 않지만 암모늄, 테트라메틸암모늄, 테트라에틸암모늄, 메틸아민, 디메틸아민, 트리메틸아민, 트리에틸아민, 에틸아민, 등을 포함하여, 비독성 암모늄, 4차 암모늄, 및 아민 양이온은 물론이고, 나트륨, 리튬, 칼륨, 칼슘, 마그네슘, 알루미늄 염 등과 같은 알칼리 및 알칼리토금속에 기반한 양이온을 포함한다. 염기 부가 염의 형성에 유용한 다른 대표적인 유기 아민은 디에틸아민, 에틸렌디아민, 에탄올아민, 디에탄올아민, 피페라진 등을 포함한다.

본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "약학적으로 허용가능한 에스테르"는 에스테르를 말하고, 이것은 생체내에서 가수분해하고 사람 몸에서 쉽게 분해되어 모 화합물 또는 그것의 염을 남기는 것들을 포함한다. 적절한 에스테르 기는 예를 들어, 약학적으로 허용가능한 지방성 카르복실산, 특히 알카노, 알케노, 사이클로알카노 및 알케인디오산으로부터 유도된 것들을 포함하여, 여기서 각각의 알킬 또는 알케닐 부분은 유리하게 6 이하의 탄소 원자를 갖는다. 특정한 에스테르의 예는 포르메이트, 아세테이트, 프로피네이트, 부티레이트, 아실레이트 및 에틸숙시네이트를 포함한다.

본원에서 사용된 바와 같은 용어 "약학적으로 허용가능한 프로드러그"는 가능한 곳에서, 본 발명의 화합물의 쌍성이온 형태는 물론이고, 정상적인 건강진단 판단의 범위내에서, 과도한 독성, 자극, 알러지 반응, 등이 없는 사람과 저급 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합하고, 적당한 이점/위험 비율과 잘 맞고, 그들의 의도된 용도에 효과적인, 본 발명의 화합물의 그러한 프로드러그를 말한다. 용어 "프로드러그"는 예를 들어 혈액중 가수분해에 의해, 생체내에서 신속하게 변형되어 상기 화합식의 모 화합물을 산출하는 화합물을 말한다. 철저한 논의는 T. Higuchi and V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 of the A. C. S. Symposium Series, 및 Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987에서 제공되고, 둘다 본원에서 참조에 의해 본원에 포함된다.

용어 "암"은 예를 들어, 흑색종, 유두모양 갑상선 암, 쓸개관암종, 쓸개 암종, 결장 암, 폐암, 췌장암, 백혈병, 전립샘 암, 난소 암, 유방암, 또는 폐암과 같은 암을 포함하여, Raf 키나아제의 저해에 의해 이롭게 치료될 수 있는 암 질환을 말한다.

본 발명의 예증 구체예에서, A₁은 예를 들어, 페닐, 페닐알킬, 피리딜, 피리미디닐, 피리딜알킬, 피리미디닐알킬, 알킬벤조에이트, 티오펜, 티오펜-2-카르복실레이트, 인데닐, 2, 3-디하이드로인데닐, 테트라리닐, 트리플루오로페닐, (트리플루오로메틸) 티오펜, 모르폴리닐, N-피페라지닐, N-모르폴리닐알킬, 피페라지닐알킬, 사이클로헥실알킬, 인돌릴, 2,3-디하이드로인돌릴, 1-아세틸-2,3-디하이드로인돌릴, 사이클로헥틸, 바이사이클로 [2.2.1] 헵트-2-일, 피롤리디닐, 피롤리딘-1-일, 피롤리딘-1-일알킬, 4-아미노 (이미노) 메틸페닐, 아이속사졸릴, 인다졸릴, 아다만틸, 바이사이클로헥실, 퀴누클리디닐, 이미다졸릴, 벤지미다졸릴, 이미다졸릴페닐, 페닐이미다졸릴, 프탈라미도, 나프틸, 나프탈레닐, 벤조페논, 아닐리닐, 아니솔릴, 퀴놀리닐, 퀴놀리노닐, 페닐술포닐, 페닐알킬술포닐, 9H-플로우렌-1-일, 피페리딘-1-일, 피페리딘-1-일알킬, 사이클로프로필, 사이클로프로필알킬, 푸라닐, N-메틸피페리딘-4-일, 피롤리딘-4-일피리디닐, 4-디아제판-1-일, 히드록시피롤리딘-1-일, 디알킬아미노피롤리딘-1-일, 및 1, 4'-비피페리딘-1'-일이 될 수 있고, 이것은 하이드록실, 니트로, 시아노, 할로, 및 치환 또는 미치환 아미노, 이미노, 티오, 술포닐, 티오아미도, 아미디노, 이미디노, 옥소, 옥사미디노, 메톡사미디노, 이미디노, 구아니디노, 술포아미도, 카르복실, 포르밀, 저급알킬, 할로저급알킬, 저급알키아미노, 할로저급알킬아미노, 저급알콕시, 할로저급알콕시, 저급알콕시알킬, 알킬카르보닐, 아미노카르보닐, 저급알킬아미노카르보닐, 헤테로- 사이클로알킬저급알킬아미노카르보닐, 카르복실저급알킬아미노카르보닐, 아릴카르보닐, 아랄킬카르보닐, 헤테로아릴카르보닐, 헤테로아랄킬카르보닐, 알킬티오, 아미노알킬, 시아노알킬, 아릴 등으로 구성되는 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 치환될 수 있다. 다른 구체예에서, A₁은 치환 페닐, 이를테면, 예를 들어, 치환 또는 미치환 히드록시페닐, 히드록시알킬페닐, 알킬-페닐, 디알킬페닐, 트라이알킬페닐, 알콕시페닐, 디알콕시페닐, 알콕시알킬페닐, 할로페닐, 디할로페닐, 할로알킬페닐, 할로알콕시페닐, 알킬할로페닐, 알콕시- 할로페닐, 알킬티오펜, 아미노페닐, 니트로페닐, 아세틸페닐, 술포모일페닐, 비페닐, 알콕시비페닐, 사이클로헥실페닐, 페닐옥시페닐, 디알킬아미노페닐, 모르폴리닐페닐, 헤테로시클릴카르보닐페닐, 헤테로시클릴페닐, 헤테로시클릴알킬-페닐, 푸라닐페닐, (1,4'-비피페리딘-1'-일카르보닐) 페닐, 피리미딘-5-일페닐, 및 퀴놀리디닐페닐이 될 수 있다. 여전히 다른 구체예에서, A₁은 클로로페닐, 플루오로페닐, 브로모페닐, 요오도페닐, 디클로로-페닐, 디플루오로페닐, 디브로모페닐, 플루오로클로로페닐, 브로모클로로페닐, 트리플루오로메틸페닐, 트리플루오로메톡시페닐, 알킬브로모페닐, 트리플루오로메틸- 브로모페닐, 알킬클로로페닐, 트리플루오로메틸클로로페닐, 알킬플루오로페닐, 및 트리플루오로메틸플루오로페닐로 구성되는 군으로부터 선택된 치환 페닐이다.

본 발명의 대표적인 구체예에서, 본 발명의 화합물은 예를 들어, 4-{2-[(4-브로모페닐) 아미노] 퀴나졸린-6-일옥시}- (2-피리딜)-N- 메틸카르복사미드, N-메틸-4-[(2-[(4-[(트라이플루오로메틸) 옥시] 페닐) 아미노]-퀴나졸린-6-일] 옥시] 피리딘-2-카르복사미드, N-메틸-4-[(2-[(4-[(트라이플루오로메틸)-페닐]아미노] 퀴나졸린-6-일) 옥시] 피리딘-2-카르복사미드, 4-[(2-[(2-플루오로-5-(트라이- 플루오로메틸) 페닐) 아미노] 퀴나졸린-6-일) 옥시]-N-메틸피리딘-2-카르복사미드, N-메틸-4-[(2-[(3-(트라이플루오로메틸) 페닐)아미노] 퀴나졸린-6-일) 옥시] 피리딘-2- 카르복사미드, 4-[(2-[(4-브로모-3-메틸페닐) 아미노] 퀴나졸린-6-일) 옥시]-N-메틸-피리딘-2-카르복사미드, 4-[(2-[(4-플루오로-3-(트라이플루오로메틸) 페닐) 아미노] 퀴나졸린-6-일) 옥시]-N-메틸피리딘-2-카르복사미드, N-메틸-4-[(2-[(4-(메틸티오) 페닐)-아미노] 퀴나졸린-6-일) 옥시] 피리딘-2-카르복사미드, N-메틸-4-[(2-[(4-(페닐-메틸) 옥시] 페닐) 아미노] 퀴나졸린-6-일) 옥시] 피리딘-2-카르복사미드, N-메틸-4-[(2-[(4-모르폴린-4-일페닐) 아미노] 퀴나졸린-6-일) 옥시] 피리딘-2-카르복사미드, 4-[(2-[(6-클로로피리딘-3-일) 아미노] 퀴나졸린-6-일) 옥

시)-N-메틸피리딘-2-카르복사미드, 4-[(2-{[4-클로로-3-(트라이플루오로메틸) 페닐] 아미노} 퀴나졸린-6-일) 옥시]-N- 메틸피리딘-2-카르복사미드, 4-({2-[(3, 5-디클로로페닐) 아미노} 퀴나졸린-6-일} 옥시)- N-메틸피리딘-2-카르복사미드, N-메틸-4-[(2-{[6-(메틸옥시) 피리딘-3-일] 아미노}- 퀴나졸린-6-일) 옥시] 피리딘-2-카르복사미드, N-메틸-4-{[2-(페닐아미노) 퀴나졸린- 6-일] 옥시} 피리딘-2-카르복사미드, 4-{[2-(바이사이클로 [2.2.1] 헵트-2-일아미노) 퀴나졸린-6-일]- 옥시}-N-메틸피리딘-2-카르복사미드, 4-{[2-(사이클로헥실아미노)퀴나졸린-6-일] 옥시}-N-메틸피리딘-2-카르복사미드, N-메틸-4-[(2-{[4-(메틸옥시) 피리딘-3-일] 아미노} 퀴나졸린-6-일) 옥시] 피리딘-2-카르복사미드, N-메틸-4-[(2-{[2-(페닐메틸)아미노] 퀴나졸린-6-일} 옥시) 피리딘-2-카르복사미드, N-메틸-4-[(2-{[2-(페닐에틸)아미노] 퀴나졸린-6-일} 옥시) 피리딘-2-카르복사미드, 4-[(2-{[(1-에틸피롤리딘-2-일) 메틸] 아미노}-퀴나졸린-6-일)옥시]-N-메틸피리딘-2-카르복사미드, 4-[(2-{[2-브로모-4-(1-메틸- 에틸) 페닐]아미노} 퀴나졸린-6-일) 옥시]-N-메틸피리딘-2-카르복사미드, 4-[(2-{[4-브로모-2-플루오로페닐] 아미노} 퀴나졸린-6-일) 옥시]-N-메틸피리딘-2-카르복사미드, N- 메틸 [4-(2-메틸술폰닐퀴나졸린-6-일옥시)(2-피리딜)] 카르복사미드, N-메틸-4-{[2-{4-[(트라이플루오로메틸) 옥시]페닐] 아미노} 퀴나졸린-6-일] 옥시} 피리딘-2- 카르복사미드, N-메틸-4-[(2-{[4-(트라이플루오로메틸) 페닐]아미노} 퀴나졸린-6-일) 옥시] 피리딘-2-카르복사미드, 4-[(2-{[2-폴루오로-5-(트라이플루오로메틸) 페닐] 아미노}-퀴나졸린-6-일)옥시]-N-메틸피리딘-2-카르복사미드, N-메틸-4-[(2-{[3-(트라이플루오로- 메틸) 페닐]아미노} 퀴나졸린-6-일) 옥시] 피리딘-2-카르복사미드, 4-[(2-{[4-브로모-3- 메틸페닐] 아미노} 퀴나졸린-6-일) 옥시]-N-메틸피리딘-2-카르복사미드, 4-[(2-{[4-폴루오로-3-(트라이플루오로메틸) 페닐] 아미노} 퀴나졸린-6-일)옥시]-N-메틸피리딘-2- 카르복사미드, N-메틸-4-[(2-{[4-(메틸티오)페닐]아미노} 퀴나졸린-6-일) 옥시]- 피리딘-2-카르복사미드, N-메틸-4-{[2-(4-[(페닐메틸) 옥시] 페닐] 아미노)-퀴나졸린-6-일] 옥시} 피리딘-2-카르복사미드, N-메틸-4-[(2-{[4-모르폴린-4-일-페닐] 아미노} 퀴나졸린-6-일) 옥시] 피리딘-2-카르복사미드, 4-[(2-{[6-클로로피리딘-3-일] 아미노} 퀴나졸린-6-일) 옥시]-N-메틸피리딘-2-카르복사미드, 4-[(2-{[4-클로로-3-(트라이플루오로메틸) 페닐] 아미노} 퀴나졸린-6-일)옥시]-N-메틸피리딘-2- 카르복사미드, N-메틸-4-[(2-{[3, 5-디클로로페닐] 아미노} 퀴나졸린-6-일) 옥시]-N-메틸피리딘-2- 카르복사미드, N-메틸-4-[(2-{[6-(메틸옥시) 피리딘-3-일]아미노} 퀴나졸린-6-일) 옥시]- 피리딘-2-카르복사미드, N-메틸-4-{[2-(페닐아미노) 퀴나졸린-6-일] 옥시} 피리딘-2- 카르복사미드, 4-{[2-(바이사이클로 [2.2.1] 헵트-2-일아미노) 퀴나졸린-6-일] 옥시}-N-메틸- 피리딘-2-카르복사미드, 4-{[2-(사이클로헥실아미노) 퀴나졸린-6-일] 옥시}-N-메틸- 피리딘-2-카르복사미드, N-메틸-4-[(2-{[4-(메틸메틸)아미노] 퀴나졸린-6-일} 옥시)-피리딘-2-카르복사미드, N-메틸-4-[(2-{[2-(페닐에틸) 아미노] 퀴나졸린-6-일} 옥시)- 피리딘-2-카르복사미드, 4-[(2-{[(1-에틸피롤리딘-2-일) 메틸] 아미노} 퀴나졸린-6-일) - 옥시]-N-메틸피리딘-2-카르복사미드, 4-[(2-{[2-브로모-4-(1-메틸에틸) 페닐]-아미노} 퀴나졸린-6-일) 옥시]-N-메틸 피리딘-2-카르복사미드, 4-[(2-{[4-브로모- 2-플루오로페닐] 아미노} 퀴나졸린-6-일) 옥시]-N-메틸피리딘-2-카르복사미드, 4-[(2-{[2, 4-디클로로페닐] 아미노} 퀴나졸린-6-일) 옥시]-N-메틸피리딘-2-카르복사미드, 4-{[2-(아이소 퀴놀린-1-일아미노) 퀴나졸린-6-일] 옥시}-N-메틸피리딘-2-카르복사미드, 4-[(2-{[2-브로모페닐]아미노} 퀴나졸린-6-일) 옥시]-N-메틸피리딘-2-카르복사미드, 4-[(2-{[2-에틸페닐] 아미노} 퀴나졸린-6-일) 옥시]-N-메틸피리딘-2-카르복사미드, 4-[(2-{[3-플루오로-2-메틸페닐] 아미노} 퀴나졸린-6-일) 옥시]-N-메틸피리딘- 2-카르복사미드, N-메틸-4-[(2-{[2-(페닐옥시) 페닐]아미노} 퀴나졸린-6-일) 옥시]-피리딘-2-카르복사미드, N-메틸-4-{[2-(퀴놀린-2-일아미노)퀴나졸린-6-일]옥시}- 피리딘-2-카르복사미드, 4-[(2-{[2, 5-디메틸페닐] 아미노} 퀴나졸린-6-일) 옥시]-N- 메틸피리딘-2-카르복사미드, N-메틸-4-[(2-{[5-메틸-2-(메틸옥시) 페닐]-아미노} 퀴나졸린-6-일) 옥시] 피리딘-2-카르복사미드, N-메틸-4-{[2-(피리딘-2-일-아미노) 퀴나졸린-6-일] 옥시} 피리딘-2-카르복사미드, N-메틸-4-[(2-{[2-모르폴린-4-일-페닐] 아미노} 퀴나졸린-6-일) 옥시] 피리딘-2-카르복사미드, N-메틸-4-[(2-{[2-(메틸 옥시)-5-(트라이플루오로메틸) 페닐]아미노} 퀴나졸린-6-일) 옥시] 피리딘-2- 카르복사미드, 4-(2-{[3-플루오로페닐] 아미노} 퀴나졸린-6-일) 옥시)-N-메틸피리딘- 2-카르복사미드, 4-[(2-{[3-클로로페닐] 아미노} 퀴나졸린-6-일) 옥시)-N-메틸피리딘- 2-카르복사미드, 4-[(2-{[3-브로모페닐] 아미노} 퀴나졸린-6-일) 옥시]-N-메틸피리딘-2-카르복사미드, 4-{[2-(2, 3-디하이드로-1, 4-벤조디옥신-6-일아미노) 퀴나졸린-6-일] 옥시}-N-메틸피리딘-2-카르복사미드, 4-[(2-{[3,5-비스 (트라이플루오로메틸) 페닐] 아미노}-퀴나졸린-6-일) 옥시]-N-메틸피리딘-2-카르복사미드, 4-[(2-{[3-클로로-4-(메틸옥시)-페닐] 아미노} 퀴나졸린-6-일) 옥시]-N-메틸피리딘-2-카르복사미드, N-메틸-4-[(2-{[3-(메틸티오) 페닐] 아미노} 퀴나졸린-6-일) 옥시] 피리딘-2-카르복사미드, N-메틸-4-{[2-(피리딘-3-일아미노)퀴나졸린-6-일]옥시} 피리딘-2-카르복사미드, N-메틸-4-{[2-(13-[(페닐메틸) 옥시] 페닐] 아미노) 퀴나졸린-6-일] 옥시} 피리딘- 2-카르복사미드, 4-{[2-(1, 1'-비페닐-3-일아미노) 퀴나졸린-6-일] 옥시}-N-메틸피리딘- 2-카르복사미드, N-메틸-4-{[2-((3-[(트라이플루오로메틸) 옥시] 페닐] 아미노) 퀴나졸린-6-일) 옥시} 피리딘-2-카르복사미드, 4-[(2-{[3-에티닐페닐] 아미노} 퀴나졸린-6-일) 옥시]-N- 메틸피리딘-2-카르복사미드, 4-[(2-{[3, 4-디플루오로페닐] 아미노} 퀴나졸린-6-일) 퀴나졸린-6-일] 옥시)-N-메틸피리딘-2-카르복사미드, 4-[(2-{[3, 4-디메틸페닐] 아미노} 퀴나졸린-6-일) 옥시]-N-메틸피리딘-2-카르복사미드, N-메틸-4-[(2-{[4-피페리딘-1-일페닐]-아미노} 퀴나졸린-6-일) 옥시] 피리딘-2-카르복사미드, N-메틸-4-[(2-{[4-(메틸옥시)-페닐]아미노} 퀴나졸린-6-일) 옥시] 피리딘-2-카르복사미드, 4-[(2-{[4-에틸페닐]-아미노} 퀴나졸린-6-일) 옥시]-N-메틸피리딘-2-카르복사미드, 4-[(2-{[4-(부틸옥시)-페닐] 아미노} 퀴나졸린-6-일) 옥시]-N-메틸피리딘-2-카르복사미드, N-메틸- 4-[(2-{[4-(1-메틸에틸) 페닐] 아미노} 퀴나졸린-6-일) 옥시] 피리딘-2-카르복사미드, 4-[(2-{[5-클로로-2-(메틸옥시) 페닐] 아미노} 퀴나졸린-6-일) 옥

시]-N-메틸피리딘-2-카르복사미드, 4-[(2-{[5-사이클로헥실-2-(메틸옥시) 페닐]아미노} 퀴나졸린-6-일) 옥시]-N-메틸피리딘-2-카르복사미드, N-메틸-4-[(2-{[4-메틸-1,1'-비페닐-3-일]아미노}-퀴나졸린-6-일) 옥시] 피리딘-2-카르복사미드, 4-[(2-(2,3-디하이드로-1H-인덴-5-일아미노)-퀴나졸린-6-일)옥시]-N-메틸피리딘-2-카르복사미드, 4-[(2-(1,1'-비페닐-4-일아미노)-퀴나졸린-6-일)옥시]-N-메틸피리딘-2-카르복사미드, 4-[(2-{[4-플루오로페닐]아미노}-퀴나졸린-6-일) 옥시]-N-메틸피리딘-2-카르복사미드, 4-[(2-{[2,3-디플루오로페닐]-아미노}퀴나졸린-6-일) 옥시]-N-메틸피리딘-2-카르복사미드, 4-[(2-{[2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일]아미노} 퀴나졸린-6-일) 옥시]-N-메틸피리딘-2-카르복사미드, 4-[(2-(9H-플루오렌-2-일아미노) 퀴나졸린-6-일) 옥시]-N-메틸피리딘-2-카르복사미드, 4-[(2-{[3-사이클로헥실페닐]아미노} 퀴나졸린-6-일) 옥시]-N-메틸피리딘-2-카르복사미드, N-메틸-4-[(2-{[3-(1-메틸에틸) 페닐]아미노} 퀴나졸린-6-일) 옥시] 피리딘-2-카르복사미드, 4-[(2-{[4-브로모페닐]아미노} 퀴나졸린-6-일) 옥시]-N-[3-(2-옥소-피롤리딘-1-일) 프로필]피리딘-2-카르복사미드, 4-[(2-{[4-브로모페닐]아미노}-퀴나졸린-6-일) 옥시]-N-(2-히드록시에틸) 피리딘-2-카르복사미드, 4-[(2-{[4-브로모-페닐]아미노} 퀴나졸린-6-일) 옥시]-N-[3-(1H-이미다졸-1-일) 프로필] 피리딘-2-카르복사미드, 4-[(2-{[4-브로모페닐]아미노} 퀴나졸린-6-일) 옥시]-N-[3-(메틸옥시) 프로필]- 피리딘-2-카르복사미드, 4-[(2-{[4-브로모페닐]아미노} 퀴나졸린-6-일) 옥시]-N-(2-피페리딘-1-일에틸) 피리딘-2-카르복사미드, 4-[(2-{[4-브로모페닐]아미노}- 퀴나졸린-6-일) 옥시]-N-프로필피리딘-2-카르복사미드, 4-[(2-{[4-브로모페닐]아미노}- 퀴나졸린-6-일) 옥시]-N-[2-(디메틸아미노) 에틸] 피리딘-2-카르복사미드, N-메틸-4-[(2-{[3-[(트라이플루오로메틸) 티오] 페닐]아미노} 퀴나졸린-6-일) 옥시] 피리딘-2-카르복사미드, 4-[(2-{[4-클로로-2-플루오로페닐]아미노} 퀴나졸린-6-일) 옥시]-N-메틸피리딘-2-카르복사미드, 4-[(2-{[4-클로로-3-메틸페닐]아미노} 퀴나졸린-6-일) 옥시]-N-메틸-피리딘-2-카르복사미드, 4-[(2-{[4-부틸페닐]아미노} 퀴나졸린-6-일) 옥시]-N-메틸- 피리딘-2-카르복사미드, (4-{2-[4-브로모-3-메틸페닐]아미노} (6-퀴놀릴옥시))- (2- 피리딜))-N-메틸카르복사미드, 및 N-메틸-4-[(2-{[3-(1-메틸에틸) 페닐]-아미노} 퀴놀린-6-일) 옥시] 피리딘-2-카르복사미드, 및 실시예에서 설명된 다른 대표적인 화합물을 포함한다.

다른 양태에서, 본 발명은 화학식 I, II, III, IV, V 및 VI의 화합물을 제조하기 위한 공정 및 그러한 공정에 유용한 합성 중간체에 관한 것이다.

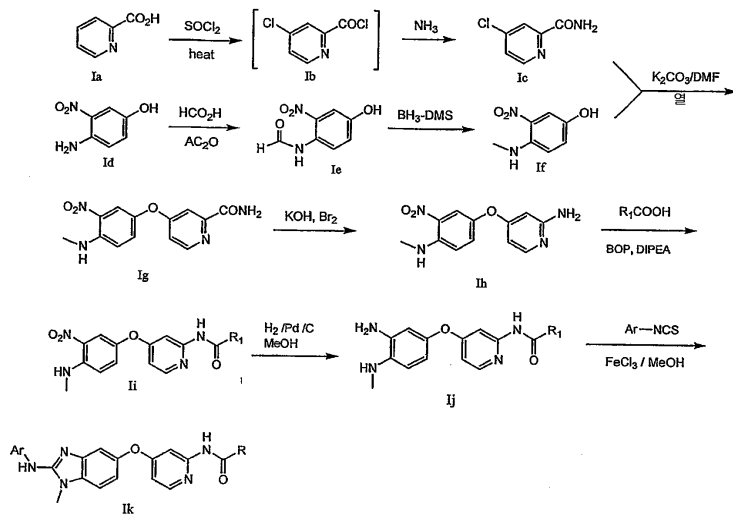
본 발명의 화합물은 비대칭적으로 치환 탄소 원자를 포함한다. 그러한 비대칭적으로 치환 탄소 원자는 특정한 비대칭적으로 치환 탄소 원자에서 입체이성질체의 혼합물 또는 단일 입체이성질체를 포함하는 본 발명의 화합물을 초래할 수 있다. 그 결과, 본 발명의 화합물의 단일 부분입체이성질체는 물론이고, 라세미 혼합물, 부분입체이성질체의 혼합물이 본 발명에 포함된다. 용어 "S" 및 "R" 구성은, 본원에서 사용된 바와 같이, IUPAC 1974 RECOMMENDATIONS FOR SECTION E, FUNDAMENTAL STEREOCHEMISTRY, *Pure Appl. Chem.* 45: 13-30 (1976)에 의해 정의되는 바와 같다. 용어 α 와 β 는 고리 화합물의 고리 위치에 대해 채택된다. 참조 평면의 α -측은 바람직한 치환기가 저급 넘버링 위치에 존재하는 측이다. 참조 평면의 반대쪽에 놓인 그러한 치환기는 지정된 기술어이다. 이러한 용법은 환식 스테레오페어런트에 대한 것과 다르다는 것을 주의해야 하고, 여기에서 " α "는 "평면 아래"를 의미하고 절대적인 구성을 나타낸다. 용어 α 와 β 구성은, 본원에서 사용된 바와 같이, CHEMICAL ABSTRACTS INDEX GUIDE-APPENDIX IV (1987) 단락 203에 의해 정의된 바와 같다.

본 발명은 또한 아래에서 상세하게 설명된 바와 같이, 본 발명의 화합물을 제조하기 위한 프로세스와, 그러한 프로세스에 유용한 합성 중간체에 관한 것이다.

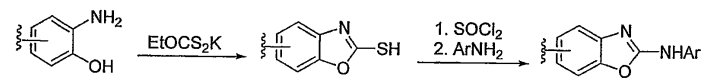
합성 방법

벤지미다졸 코어를 함유하는 본 발명의 화합물은 W003082272 및 공개 미국 특허 출원 No. 20040122237 A1에서 개시된 것들과 같은, 당업자들에게 잘 알려진 방법을 사용하는 많은 합성 경로를 통해 제조될 수 있다. 하나의 그러한 경로는 하기 개략도 I에서 나타낸다. 피리딜 에테르 **Ig**는 염기성 조건하에서 4-할로피리딘 **Ic**를 페놀 **If**과 커플링함으로써 형성된다. 결과의 아마이드 **Ig**는 KOH 및 브롬으로 처리하여 피리딜 아민 **Ih**을 형성하고 이것을 그후 다양한 산으로 커플링하여 아마이드 **Ii**를 형성할 수 있다. **Ii**의 환원은 디아민 **Ij**를 제공하고, 이것을 다양한 티오아이소시아네이트와 커플링하여 벤지미다졸 **Ik**을 형성할 수 있다.

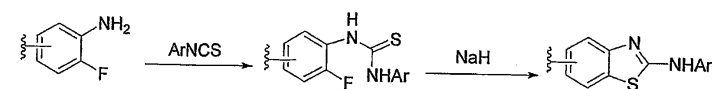
개략도 I



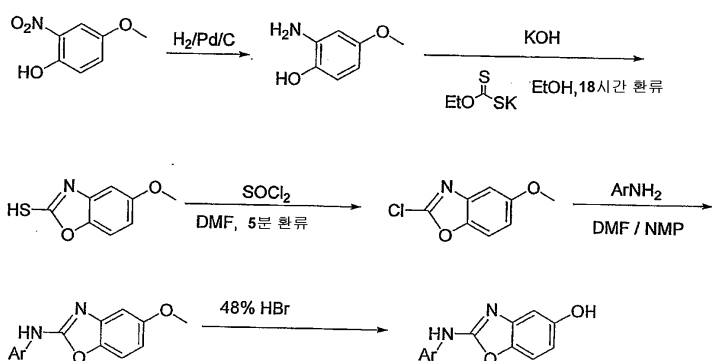
옥사졸 구조를 함유하는 화합물은 유사하게는 상기 방법에 따라 또는 W003082272 및 공개 미국 특허 출원 No. 20040122237 A1에서 개시된 것들과 같은, 다른 공지된 일반 과정에 따라 제조될 수 있다. 게다가, Haviv et al. (R Med. Chen. 1988,31 : 1719)는 히드록시 아닐린이 에틸 칼륨 크산테이트로 처리되는, 옥사졸 코어를 집합시키기 위한 과정을 기술한다. 결과의 술폰릴 벤족사졸은 그후 염소처리되고 아민과 커플링될 수 있다.



벤조티아졸 코어를 함유하는 화합물은 또한 W003082272 및 공개 미국 특허 출원 No. 20040122237 A1에서 개시된 것들과 같은, 공지된 방법에 따라 제조될 수 있다. 오쏘-할로아민은 티오아미소시아네이트와 반응하여 티오우레아를 형성할 수 있다. NaH으로 환원하면 티아졸 고리의 형성을 허용한다.



벤족사졸을 합성하기 위한 중간체는 일반적으로 다음 경로를 통해 제조될 수 있다:



본 발명의 화합물은 시험관내 또는 생체내에서 암 세포의 성장을 저해하는데 유용하다. 화합물은 단독으로 또는 약학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제와 함께 조성물로 사용될 수 있다. 적절한 약학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제는 그것의 어떠한 2이상의 조합은 물론이고, 예를 들어, 예를 들어, 칼슘 포스페이트, 마그네슘 스테아레이트, 활석, 모노사카라이드, 디사카라이드, 전분, 젤라틴, 셀룰로오스, 메틸 셀룰로오스, 나트륨 카르복시메틸 셀룰로오스, 텍스트로스, 히드록시

프로필-(3-사이클로헥신티린, 폴리비닐-피롤리돈, 저 용융 왁스, 이온 교환 수지, 등과 같은 가공제 및 약물 송달 변경자 및 인헨서를 포함한다. 다른 적절한 약학적으로 허용가능한 부형제는 참조에 의해 본원에 포함된, "Remington's Pharmaceutical Sciences, "Mack Pub. Co., New Jersey(1991)에서 기술된다.

효과적인 양의 본 발명의 화합물은 본원에서 기술된 검정 중 어떤 것에 의해, 통상 당업자들에게 공지된 다른 Raf 키나아제 활성 분석법 중 어떤 것에 의해 또는 암의 증상의 저해 또는 경감을 검출함으로써, 일반적으로 검출가능하게 Raf 활성을 저해하기에 충분한 어떠한 양을 포함한다.

단일 복용량 형태를 제조하기 위해 담체 재료와 조합될 수 있는 활성 성분의 양은 치료되는 숙주와 투여의 특정한 형태에 의존하여 변할 것이다. 그러나, 어떠한 특정한 환자를 위한 특정한 용량 수준은 채택된 특정한 화합물의 활성, 나이, 체중, 일반적인 건강, 성별, 식이요법, 투여의 시간, 투여의 경로, 배설의 속도, 약물 조합, 및 치료요법을 받고 있는 특정한 질환의 심각성을 포함하는 다양한 인자에 의존할 것이라는 것이 이해될 것이다. 주어진 상황을 위해 치료에 효과적인 양은 일상적인 실험에 의해 쉽게 결정될 것이고 통상적인 임상치의 판단과 기술 내에 있다.

본 발명의 목적을 위해서, 치료에 효과적인 용량은 일반적으로 단일 또는 분할된 용량으로 숙주에게 투여된 총 일일 용량, 예를 들어, 하루에 0.001 내지 1000mg/kg 체중 및 보다 바람직하게는 하루에 1.0 내지 30 mg/kg 체중이 될 것이다. 복용량 단위 조성물은 일일 용량을 구성하기 위한 그것의 그러한 양의 분량을 함유할 수 있다.

본 발명의 화합물은 경구로, 비경구로, 설하로, 에어로졸화 또는 흡입 스프레이에 의해, 직장을 통해, 또는 국소적으로 종래의 비독성 약학적으로 허용가능한 담체, 애주번트, 및 원한다면 매개체를 함유하는 복용량 단위 제제로 투여될 수 있다. 국소 투여는 또한 경피 패치 또는 이온영동법 디바이스와 같은 경피 투여의 사용을 수반한다. 본원에서 사용된 바와 같이 용어 비경구는 피하 주사, 정맥내, 근육내, 흉골내 주사, 또는 주입 기술을 포함한다.

주사가 가능한 조제약, 예를 들어, 무균 주사가 가능한 수성 또는 유성 현탁액은 적절한 분산제 또는 습윤제 및 부유제를 사용하여 공지된 당업계 기술에 따라 조제될 수 있다. 무균 주사가 가능한 조제약은 또한 비독성 비경구로 허용가능한 희석제 또는 용매중의 무균 주사가 가능한 용액 또는 현탁액, 예를 들어, 1,3-프로페인디올중의 용액이 될 수 있다. 채택될 수 있는 허용가능한 매개체 및 용매중에는 물, Ringer 용액, 및 등장성 나트륨 염화물 용액이다. 게다가, 무균, 고정 오일은 용매 또는 부유 매체로서 종래부터 채택된다. 이러한 목적을 위해서 합성 모노-또는 디-글리세리드를 포함하여, 어떠한 부드러운 고정 오일이 채택될 수 있다. 게다가, 올레산과 같은 지방산은 주사가 가능물의 제조에서 그 용도를 찾는다.

약물의 직장 투여를 위한 좌약은 약물을, 통상의 온도에서 고체지만 직장 온도에서는 액상이고 따라서 직장에서 녹아 약물을 방출할 코코아 버터 및 폴리에틸렌 글리콜과 같은 적절한 비자극성 부형제와 함께 혼합함으로써 제조될 수 있다.

경구 투여를 위한 고체 복용량 형태는 캡슐, 정제, 알약, 분말, 및 과립을 포함할 수 있다. 그러한 고체 복용량 형태에서, 활성 화합물은 수크로스 락토오스 또는 전분과 같은 적어도 하나의 비활성 희석제와 함께 혼합될 수 있다. 그러한 복용량 형태는 또한 보통의 관행대로, 비활성 희석제 이외의 추가 물질, 예를 들어, 마그네슘 스테아레이트와 같은 윤활제를 포함할 수 있다. 캡슐, 정제, 및 알약의 경우에, 복용량 형태는 또한 완충제를 포함할 수 있다. 정제 및 알약은 추가적으로 장 코팅으로 제조될 수 있다.

경구 투여를 위한 액체 복용량 형태는 통상적으로 당업계에서 사용되는, 물과 같은 비활성 희석제를 함유하는, 약학적으로 허용가능한 에멀전, 용액, 현탁액, 시럽, 및 엘릭서를 포함할 수 있다. 그러한 조성물은 또한 습윤제, 유화제 및 부유제, 사이클로헥신티린, 및 감미제와 같은 애주번트, 향미제, 및 향료제를 포함할 수 있다.

본 발명의 화합물은 또한 리포솜의 형태로 투여될 수 있다. 당업계에 공지된 바와 같이, 리포솜은 일반적으로 인지질 또는 다른 지질 물질로부터 유도된다. 리포솜은 수성 매체에 분산되는 모노- 또는 다층-얇은층 수화 액정에 의해 형성된다. 어떠한 비-독성, 생리학적으로 허용가능하고 신진대사가 가능한 리포솜을 형성할 수 있는 지질이 사용될 수 있다. 리포솜 형태의 본 발명 조성물은 본 발명의 화합물에 더하여, 안정화제, 보존제, 부형제, 등을 함유할 수 있다. 바람직한 지질은 인지질 및 포스파티딜 콜린 (레시틴)이고, 천연과 합성 둘다이다. 리포솜을 형성하기 위한 방법이 당업계에 공지되어 있다. 참조, 예를 들어, Prescott, Ed., *Methods in Cell Biology*, Volume XIV, Academic Press, New York, N. W., p.33 et seq. (1976).

본 발명의 화합물이 단독의 활성 제약으로서 투여될 수 있지만, 그들은 또한 암의 치료에 사용된 하나 이상의 다른 약제와 조합하여 사용될 수 있다. 암의 치료를 위한 본 발명의 화합물과 조합할 때 유용한 대표적인 약제는 다른 암 화학요법 약제

는 물론이고, 예를 들어, 이리노테칸, 토포테칸, 겐시타빈, 5-플루오로우라실, 레우코보린 카르보플라틴, 시스플라틴, 탁세인, 테자시타빈, 사이클로포스파미드, 빈카 알칼로이드, 이마티니브 (Gleevec), 안트라사이클린, 리톡시마브, 트라스투주마브를 포함한다.

본 발명의 화합물과 조합하여 채택될 상기 화합물은 참조에 의해 본원에서 포함되는 *Physicians' Desk Reference* (PDR) 47th Edition (1993)에서 지시된 바와 같은 치료량, 또는 당업자라면 누구나 아는 치료상 유용한 양으로 사용될 것이다.

본 발명의 화합물 및 다른 항암제는 권장되는 최대 임상적인 복용량 또는 더 낮은 용량으로 투여될 수 있다. 본 발명의 조성물 중의 활성 화합물의 복용량 수준은 투여의 경로, 질환의 심각도 및 환자의 반응에 따라서 원하는 치료 반응을 얻기 위해 변할 수 있다. 조합은 개별적인 조성물 또는 두 약제를 모두 함유하는 단일 복용량 형태로서 투여될 수 있다. 조합으로 투여될 때, 치료제는 개별적인 조성물로서 조제될 수 있고, 이것은 동시에 또는 다른 시간에 주어지고, 또는 치료제는 단일 조성물로서 주어질 수 있다.

타목시펜과 같은 항에스트로젠은 세포 주기 저지의 유도를 통해, 세포 주기 저해제 p27Kip의 작용을 필요로 하는 유방암 성장을 저해한다. 최근에, 세포 사이클을 저지하는데 있어서 그것의 저해 활성이 감소되고, 그로인해 항에스트로젠 저항성에 공헌하도록, p27Kip의 포스포릴화 상태를 바꾼다는 것을 보여주었다(Donovan et al, J Biol. Chem. 276 : 40888, 2001). Donovan et al.,에 의해 보고된 바와 같이 MEK 저해제로 처리를 통한 MAPK 신호화의 저해는 호르몬 리팩토리 유방암 세포주에서 그리고 회복된 호르몬 민감도를 그렇게 하는데 있어서 p27의 포스포릴화 상태를 변화시켰다. 따라서, 한 양태에서, 화학식 I, II, III, IV, V의 화합물이 유방암과 전립선 암과 같은 호르몬 의존성 암의 치료에 사용되어, 종래의 항암제로 이들 암에서 통상적으로 보이는 호르몬 저항성을 역전시킬 수 있다.

만성 골수성 백혈병 (CML)와 같은 혈액 암에서, 염색체 전좌는 구조적으로 활성화 BCR-AB1 티로신 키나아제의 원인이자. 고통받는 환자는 Abl 키나아제 활성의 저해의 결과로서 Gleevec, 작은 분자 티로신 키나아제 저해제에 민감하다. 그러나, 발전된 단계 질환을 갖는 많은 환자는 초기에는 Gleevec에 반응하지만, 그후에는 Abl 키나아제 도메인에서 저항성을 주는 돌연변이로 인해 나중에 재발한다. 시험관내 연구는 BCR-Abl가 그것의 효과를 유도해내기 위해 Raf 키나아제 경로를 채택한다는 것을 증명하였다. 게다가, 동일한 경로에서 하나 이상의 키나아제를 저해하는 것은 저항성을 주는 돌연변이에 대해서 추가 보호를 제공한다. 따라서, 발명의 또다른 관점에서, 만성 골수성 백혈병 (CML)과 같은 혈액학 암의 치료에 있어서, Gleevec와 같은 적어도 하나의 추가 약제와 조합하여, 화학식 I, II, III, IV, 및 V의 화합물을 사용하여, 적어도 하나의 추가 약제에 대한 저항성을 역전 또는 예방한다.

실시예

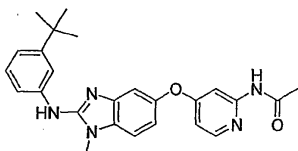
본 발명은 하기 실시예를 참조하여 보다 쉽게 이해할 것이고, 이것은 예증으로 제공되고 본 발명을 제한하려는 의도는 아니다.

하기 실시예의 화합물에서 사용하기 위한 대표적인 측쇄는 일반적으로 하기 과정에 따라 제조될 수 있다:

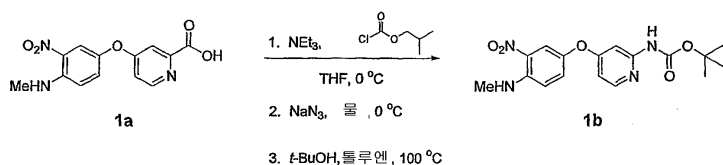
실시예 1

N-[4-((2-[(3-tert-부틸페닐)아미노]-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일 옥시) 피리딘-2-일) 아세트아미드의 합성

단계 1 :



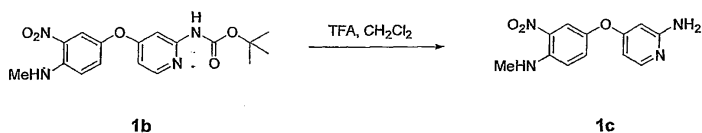
단계 1:



트라이에틸아민 (5 mL, 35.6 mmol)을 0 °C에서 건조 THF (44 mL)중의 산 **1a**의 교반 현탁액 (3.34 g, 11.6 mmol)에 첨가하였다. 반응을 0 °C에서 1시간 동안 유지하였고, 그 후 건조 THF (14 mL)중의 아이소부틸클로로포르메이트 (1.8 mL, 13.9 mmol)의 용액을 적가하였다. 0 °C에서 1시간 후에, 물 (8 mL)중의 나트륨 아지드 (2.28 g, 35.1 mmol)의 용액을 첨가하였고 결과의 반응을 0 °C에서 45분 동안 유지하였다. 반응 용액을 수성 슬러리로 농축시켰고 포화 수성 NaHCO₃ 용액과 CH₂Cl₂ 사이에서 분할하였다. 상을 분리시켰고 수성부분을 CH₂Cl₂ (3 X)로 추출하였다. 조합된 유기물을 식염수로 세척하였고 조합된 수성 부분을 CH₂Cl₂으로 더욱 추출하였다. 조합된 유기 상을 건조하였고(MgSO₄) 농축시켜 미정제 아실 아지드로서 2.71 g (8.6 mmol, 75%)의 오렌지 고체를 제공하였다.

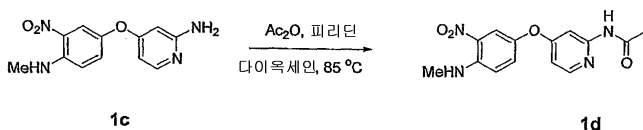
건조 톨루엔 (12 mL)중의 아실 아지드 (322 mg, 1.02 mol) 및 t-부타놀 (0.2 mL, 2.09 mmol)의 현탁액을 100 °C로 가열하였고 1.5 시간 동안 그 온도에서 유지하였다. 반응을 실온으로 냉각시켰고 그 후 포화 수성 Na₂CO₃ 용액과 CH₂Cl₂ 사이에서 분할하였다. 상을 분리시켰고 수성 부분을 CH₂Cl₂ (3 X)으로 추출하였다. 조합된 유기 부분을 포화 수성 Na₂CO₃ 용액 (2 X) 및 식염수로 세척하고, 건조시키고(MgSO₄), SiO₂ 위에 흡착시켰다. 플래쉬 크로마토그래피에 의한 정제 (9: 1, 4: 1, 2: 1 헥세인-EtOAc)는 131 mg (0.36 mmol, 36%)의 오렌지 고체를 **1b**로 수득하였다: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.18 (br s, 1H), 8.12 (d, J=5.8 Hz, 1H), 8.04 (br dd, 1H), 7.95 (d, J= 2.8 Hz, 1H), 7.53 (d, J= 2.2, 1H), 7.29 (dd, J= 2.8, 9.1 Hz, 1H), 6.91 (d, J=9.3 Hz, 1H), 6.47 (dd, J= 2.5, 5.8 Hz, 1H), 3.07 (d, J= 5.2 Hz, 3H), 1.49 (s, 9H).

단계 2:



트라이플루오로아세트산 (4 mL)을 CH₂Cl₂ (4 mL)중의 BOC 카르바메이트 **1b** (181 mg, 0.5 mmol)의 교반 현탁액에 첨가하였다. 결과의 반응을 실온에서 3.5 시간 동안 유지하였고 그 후 농축시켰다. 미정제 잔여물을 포화 수성 Na₂CO₃ 중에 현탁시켰고 CH₂Cl₂ (3 X)으로 추출하였다. 조합된 유기 부분을 농축시켰고 결과의 잔여물을 SiO₂ 위로 흡착시켰고, 플래쉬 크로마토그래피에 의한 정제 (0.5: 99.5, 0.75: 99.25, 1: 99.2: 98.5: 95 메테인올-CH₂Cl₂)는 94 mg (0.36 mmol, 72%)의 밝은 오렌지 고체를 **1c**로 제공하였다: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.03 (br d, J= 3.3 Hz, 1H), 7.93 (d, J= 2.8 Hz, 1H), 7.92 (d, J= 5.8 Hz, 1H), 7.27 (dd, J= 2.8, 9.4 Hz, 1H), 6.89 (d, J= 9.3 Hz, 1H), 6.24 (dd, J= 2.2, 6.0 Hz, 1H), 5.92 (d, J= 2.2 Hz, 1H), 4.44 (br s, 2H), 3.05 (d, J= 5.0 Hz, 3H).

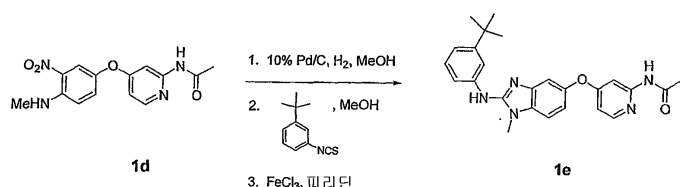
단계 3:



피리딘 (0.08 mL, 0.99 mmol)과 무수아세트산 (0.04 mL, 0.42 mmol)을 건조 디옥세인 (1.7 mL)중의 2-아미노피리딘 **1c** (94 mg, 0.36 mmol)의 현탁액에 첨가하였다. 결과의 반응 혼합물을 가열하였고 85 °C에서 2 시간 동안 유지하였다. 반응

을 실온으로 냉각시켰고 그후 EtOAc 와 포화 수성 Na_2CO_3 사이에서 분할하였다. 층을 분리시켰고 수성 층을 EtOAc(3 X) 으로 추출하였다. 조합된 유기 부분을 식염수로 세척하였고, 건조시키고 (MgSO_4), SiO_2 위로 흡착시켰다. 플래쉬 크로마토그래피에 의한 정제는 (2: 1, 1 : 1, 1: 2, 1: 3 헥세인-EtOAc) 75 mg (0.25 mmol, 69 %)의 오렌지 고체를 **1d**로서 제공하였다: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.35 (br s, 1H), 8.10 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.05 (br d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.76 (br d, J = 1.7 Hz 1H), 7.30 (dd, J = 2.7, 9.1Hz, 1H), 6.91 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.60 (dd, J = 2.5, 5.8 Hz, 1H), 3.05 (d, J = 5.2 Hz, 3 H), 2.16 (s, 3 H).

단계 4:



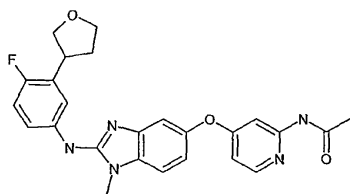
메테인올 (5 mL) 중의 아세트아미드 **1d** (75 mg, 0.25 mmol)와 10% Pd/C(30 mg, 0.03 mmol)의 현탁액을 H_2 으로 채웠고 결과의 반응 혼합물을 H_2 분위기하에서 1시간동안 실온에서 유지하였다. 혼합물을 여과하였고 남아있는 고체를 철저히 EtOAc과 메테인올로 세척하였다. 조합된 유기 부분을 증발시켜 60 mg (0.22 mmol, 88%)의 갈색 잔여물을 페닐렌 디아민으로서 수득하였고, 이것을 더 정제하지 않고 계속 수행하였다.

상기 디아민 (60 mg, 0.22 mmol)을 메테인올 (3 mL)에 용해시켰고 메테인올중의 3-tert-부틸 페닐티오아이소시아네이트 (62 mg, 0.32mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응을 16시간동안 유지하였다. 피리딘 (0.06 mL, 0.74 mmol)을 반응에 첨가하였고, 이어서 염화제2철 (45 mg, 0.28 mmol)을 첨가하였다. 결과의 어두운 반응 혼합물을 실온에서 16시간동안 유지하였고, 그후 포화 수성 Na_2CO_3 용액에 현탁시켰고, 셀라이트로 여과하였다. 남아있는 고체를 EtOAc으로 세척하였고 조합된 여과액을 분할하고 분리시켰다. 수성 부분을 EtOAc(3 X)으로 추출하였고 조합된 유기 부분을 식염수로 세척하였고, 건조시키고 (MgSO_4), 증발시켰다. 반-예비 HPLC에 의해 정제는 TFA 염으로서 **1e** 를 제공하였고 이것은 포화 수성 Na_2CO_3 용액으로 중화하고 EtOAc(3 X)으로 추출하였다.

조합된 유기 부분을 식염수와 물로 세척하였고, 건조시키고 (MgSO_4), 증발시켰다. 결과의 잔여물을 모노 시트레이트 염으로서 재구성하였다: LCMS m/z 430.3 (MH^+), t_R = 2.24 min.

실시예 2

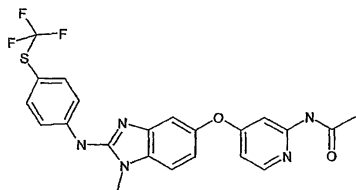
N-[4-((2-[(4-플루오로-3-테트라하이드로푸란-3-일페닐)아미노]-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일)옥시)피리딘-2-일]아세트아미드의 합성



3-(2-플루오로-5-아이소티오시아나토- 페닐)-테트라하이드로-푸란을 사용하여 실시예 1에서 위에서 기술한 바와 같이 합성됨. LCMS m/z 462.2 (MH^+), R_t 2.51 min.

실시예 3

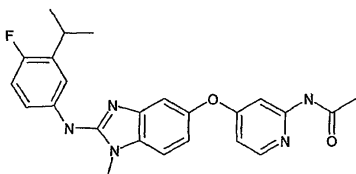
N-(4-([1-메틸-2-({4-[(트라이플루오로메틸)티오]페닐}아미노)-1H-벤지미다졸-5-일] 옥시) 피리딘-2-일)아세트아미드의 합성



4-트라이플루오로메틸티오펜일 아이소티오시아네이트를 사용하여 실시예 1에서 위에서 기술한 바와 같이 합성됨. LCMS m/z 474.2 (MH^+), R_t 3.41 min.

실시예 4

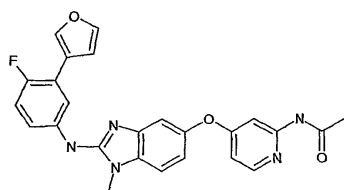
N-[4-({2-[(4-플루오로-3-아이소프로필페닐}아미노]-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일} 옥시) 피리딘-2-일] 아세트아미드의 합성



4-플루오로-3-아이소프로필페닐 아이소티오시아네이트를 사용하여 실시예 1에서 위에서 기술한 바와 같이 합성됨. LCMS m/z 434.2 (MH^+), R_t 3.28 min.

실시예 5

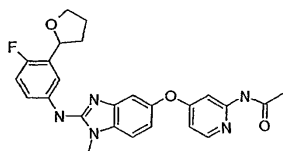
N-{4-[(2-({4-플루오로-3-(3-푸릴)페닐}아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일} 옥시) 피리딘-2-일] 아세트아미드의 합성



3-(2-플루오로-5-아이소티오시아나토-페닐)-푸란을 사용하여 실시예 1에서 위에서 기술한 바와 같이 합성됨. LCMS m/z 458.3 (MH^+), R_t 2.02 min.

실시예 6

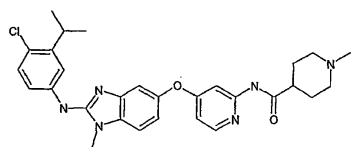
N-[4-({2-[(4-플루오로-3-테트라하이드로푸란-2-일)페닐}아미노]-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일} 옥시) 피리딘-2-일]아세트아미드의 합성



2-(2-플루오로-5-아이소티오시아나토-페닐)-테트라하이드로-푸란을 사용하여 실시예 1에서 위에서 기술한 바와 같이 합성됨. LCMS m/z 462.3 (MH^+), Rt 1.87 min.

실시예 7

N-[4-((2-[4-클로로-3-아이소프로필페닐)아미노]-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일)옥시) 피리딘-2-일]-1-메틸피페리딘-4-카르복사미드의 합성



1. [(4-(2-아미노 (4-피리딜옥시))-2-니트로페닐] 메틸아민의 합성

브롬 (1. 3eq)을 -10°C 에서 수산화칼륨 (10eq)의 용액에 적가하였다. 4-(4-메틸아미노-3-니트로페독시)-피리딘-2-카르복사미드 (1eq)을 첨가하였고 이어서 디옥세인을 첨가하였고 혼합물을 60°C 로 1시간동안 가열하였다. 혼합물을 그후 주위 온도로 냉각시켰고 이어서 아세트산 (5eq)을 천천히 첨가하였다. 용액을 60°C 으로 1시간동안 가열하였다. 용액을 아세트산으로 pH=8로 가져갔다. [4-(2-아미노(4-피리딜옥시))-2-니트로페닐]메틸아민은 냉각할때 오렌지 고체로서 침전되었고 이것을 여과에 의해 수집하고 물로 세척하고 건조시켰다. MS: $\text{MH}^{+} = 261$.

2. 1-메틸-N-(4-{[4-(메틸아미노)-3-니트로페닐] 옥시} 피리딘-2-일)-피페리딘-4-카르복사미드의 합성

N, N-디메틸 포름아미드 및 N, N-디소프로필에틸아민 (4eq)중의 1-메틸피페리딘-4-카르복실산 (1eq)의 혼합물에 BOP (2eq)을 첨가하였고 혼합물을 균질해질때까지 주위 온도에서 교반하였다. 거기에 [4-(2-아미노 (4- 피리딜옥시))-2-니트로페닐] 메틸아민 (1eq)을 첨가하였고 결과의 혼합물을 60℃에서 16시간동안 교반하였다. 반응 혼합물을 그후 농축시키고 에틸 아세테이트와 물 사이에서 분할하였다. 유기 층을 황산나트륨 위에서 건조시키고 결과의 1- 메틸-N-(4-{[4-(메틸아미노)-3-니트로페닐] 옥시} 피리딘-2-일) 피페리딘-4- 카르복사미드를 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하였다. MS: $MH^+ = 386.2$.

3. N-(4-{[3-아미노-4-(메틸아미노) 페닐] 옥시} 피리딘-2-일)-1- 메틸피페리딘-4-카르복사미드의 합성

축매 량의 Lindlar의 촉매와 함께 메테인올중의 1-메틸-N-(4-{[4-(메틸아미노)-3-니트로페닐] 옥시}- 피리딘-2-일) 피페리딘-4-카르복사미드를 함유하는 혼합물을 수소화하여 N-(4-{[3-아미노-4-(메틸아미노) 페닐] 옥시} 피리딘-2-일)-1-메틸피페리딘-4-카르복사미드를 수득하였다. MS: MH^+ =356. 2.

4. N-[4-(12-[(4-클로로-3-아이소프로필페닐) 아미노]-1-메틸-IIH-벤지미다졸-5-일) 옥시) 피리딘-2-일]-1-메틸 피페리딘-4-카르복사미드의 합성

메테인올중의 4-클로로-3-(메틸에틸) 벤젠아이소티오시아네이트 (1eq)에 N-(4-{[3-아미노-4-(메틸아미노) 페닐] 옥시} 피리딘-2-일)-1-메틸피페리딘-4-카르복사미드 (1eq)를 첨가하였고 결과의 혼합물을 주위 온도에서 16시간동안 교반하였다.

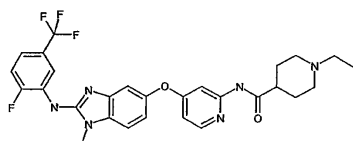
LC/MS는 대응하는 티오우레아의 형성을 보여주었다. 그다음 메테인올중의 그것에 무수 염화제2철 (1.5eq)을 첨가하였고 3시간동안 교반하였다. 반응 혼합물을 그후 그것의 절반 부피로 농축시키고 포화 탄산나트륨 용액으로 염기성 pH에 이르게 하였다. 수성 용액을 셀라이트를 통해 여과시켰고 그후 에틸 아세테이트로 추출시켰고 유기 층을 식염수로 세척하였고 황산나트륨으로 건조시켰다.

미정제를 그후 몇 방울의 에틸 아세테이트와 함께 고온 에테르로 가루화하여 N-N-[4-((2-[(4-클로로-3-아이소프로필페닐)아미노]-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일) 옥시) 피리딘-2-일]-1-메틸피페리딘-4-카르복사미드를 수득하였다.

MS: $MH^+ = 534.1$.

실시예 8

1-에틸-N-{4-[(2-[(2-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)페닐)아미노]-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일) 옥시] 피리딘-2-일} 피페리딘-4-카르복사미드의 합성



1. 1-(에틸) 피페리딘-4-카르복실산의 합성

에탄올중의 에틸피페리딘-4-카르복실레이트 (1eq)에 요오도에테인 (1.1eq) 및 탄산칼륨 (2eq)를 첨가하였고 결과의 혼합물을 16시간동안 환류시켰다. 혼합물을 그후 실온으로 냉각시켰고 여과시켰다. 에탄올을 농축시켰고 염화메틸렌과 물 사이에서 분할하였다. 유기 층을 그후 포화 염화나트륨 용액으로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고 농축시켰다. 그것에 농축 염산과 물 (2: 1)을 첨가하였고 혼합물을 5시간동안 환류시켰다. 결과의 1-(에틸) 피페리딘-4-카르복실산을 그후 톨루엔과 공비혼합하였다. MS: $MH^+ = 158$.

2. ((1-에틸)(4-피페리딜))-N-{4-[4-(메틸아미노)-3-니트로페녹시] (2- 피리딜)} 카르복사미드의 합성

N, N-디메틸 포름아미드 및 N, N-디소프로필에틸아민 (4eq)중의 1-(에틸) 피페리딘-4-카르복실산 (1eq)의 혼합물에 BOP (2eq)를 첨가하였고 혼합물을 주위 온도에서 균질해질때까지 교반하였다. 거기에 [4-(2-아미노 (4- 피리딜옥시))-2-니트로페닐] 메틸아민 (1eq)을 첨가하였고 결과의 혼합물을 16시간동안 60°C에서 교반하였다. 반응 혼합물을 그후 농축시켰고 에틸 아세테이트와 물 사이에서 분할하였다. 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고 결과의 ((1- 에틸)(4-피페리딜))-N-{4-[4-(메틸아미노)-3-니트로페녹시]} (2-피리딜)) 카르복사미드를 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하였다. MS: $MH^+ = 400.2$.

3. N-[4-{3-아미노-4-(메틸아미노)} 페녹시] (2-피리딜)-(1-에틸 (4- 피페리딜)) 카르복사미드의 합성

촉매 량의 Lindlar의 촉매와 함께 메테인올중의 ((1-에틸)(4-피페리딜))-N-{4-[4-(메틸아미노)-3- 니트로페녹시]} (2-피리딜)) 카르복사미드를 함유하는 혼합물을 수소화하여 N-[4-{3-아미노-4-(메틸아미노)} 페녹시] (2- 피리딜)-(1-에틸 (4-피페리딜)) 카르복사미드를 수득하였다. MS: $Mu^+ = 370.2$.

4. 1-에틸-N-{4-[(2-[(2-플루오로-5-(트라이플루오로메틸) 페닐) 아미노]-1-메틸- 1H-벤지미다졸-5-일) 옥시] 피리딘-2-일} 피페리딘-4-카르복사미드의 합성

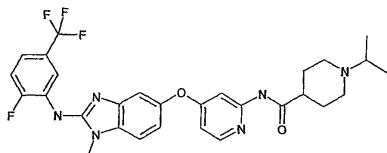
2-플루오로-5-(트라이플루오로메틸) 벤젠아이소티오시아네이트 (1eq) in 메테인올에 N-{3-아미노-4-(메틸아미노)} 페녹시] (2-피리딜)-(1-에틸 (4-피페리딜))- 카르복사미드 (1eq)를 첨가하였고 결과의 혼합물을 주위 온도에서 16시간 동안 교반하였다.

LC/MS는 대응하는 티오우레아의 형성을 보여주었다. 그후 메테인올중의 여기에 무수 염화제2철 (1.5eq)을 첨가하였고 3 시간동안 교반하였다. 반응 혼합물을 그후 그것의 부피의 절반으로 농축시켰고 포화 탄산나트륨 용액으로 염기성 pH로 가져갔다. 수성 용액을 셀라이트를 통해 여과시켰고 그후 에틸 아세테이트로 추출하였고 유기 층을 식염수로 세척하였고 황

산나트륨으로 건조시켰다. 미정제를 그후 몇 방울의 에틸 아세테이트와 함께 고온 에테르로 가루화하여 1-에틸-N-[2-플루오로-5-(트라이플루오로메틸) 페닐] 아미노}-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일) 옥시] 피리딘-2-일) 피페리딘-4-카르복사미드를 수득하였다. MS: $MH^+ = 557.6$.

실시예 9

N-{4-[2-([2-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)페닐]아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일]옥시] 피리딘-2-일} 아이소프로필피페리딘-4-카르복사미드의 합성



1. 메테인올중의 1-(메틸에틸) 피페리딘-4-카르복실산의 합성

에틸피페리딘-4-카르복실레이트 (1eq)에 아세톤 (1eq)과 아세트산 (5%)을 첨가하였고 결과의 혼합물을 2시간동안 주위 온도에서 교반하였다. 거기에 그후 나트륨 시아노보로하이드라이드 (1eq)를 16시간동안 교반을 계속하였다. 혼합물을 그후 농축시켰고 거기에 이탄산 나트륨을 첨가하였고 에틸 아세테이트와 물 사이에서 분할하였다. 유기 층을 황산나트륨으로 건조시켰고 농축시켜 에틸-1-(메틸에틸) 피페리딘-4-카르복실레이트를 수득하였다. 여기에 그후 농축 염산과 물 (2: 1)을 첨가하였고 혼합물을 5시간동안 환류시켰다. 결과의 1-(메틸에틸) 피페리딘-4-카르복실산을 그후 톨루엔과 공비혼합하였다. MS: $MH^+ = 172$.

2. N-{4-[4-(메틸아미노)3-니트로페녹시] (2-피리딜)}-[1-(메틸에틸)(4- 피페리딜) 카르복사미드의 합성

N, N- 디메틸 포름아미드 및 N, N-디소프로필에틸아민 (4eq)중의 1-(메틸에틸) 피페리딘-4-카르복실산 (1eq)의 혼합물에 BOP (2eq)를 첨가하였고 혼합물을 균질해질때까지 주위 온도에서 교반하였다. 그것에 [4-(2-아미노 (4-피리딜옥시))-2-니트로페닐] 메틸아민 (1eq)을 첨가하였고 결과의 혼합물을 60°C에서 16시간동안 교반하였다. 반응 혼합물을 그후 농축시켰고 에틸 아세테이트와 물 사이에서 분할하였다. 유기 층을 황산나트륨 위에서 건조시켰고 결과의 N-f 4-[4-(메틸아미노)3-니트로페녹시] (2-피리딜)}-[1-(메틸에틸)(4- 피페리딜) 카르복사미드 를 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하였다 MS: $MH^+ = 414.2$.

3. N-{4-[3-아미노-4-(메틸아미노) 페녹시] (2-피리딜)}-[1-메틸에틸)(4- 피페리딜)] 카르복사미드의 합성

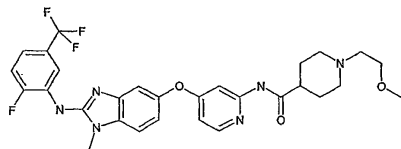
측매 량의 Lindlar의 촉매와 함께 메테인올중의 N-{4-[4-(메틸아미노)3-니트로페녹시] (2-피리딜)}-[1-(메틸에틸)(4- 피페리딜) 카르복사미드를 함유하는 혼합물을 수소화하여 N-f 4-[3-아미노-4-(메틸아미노) 페녹시] (2- 피리딜)}-[1-(메틸에틸)(4-피페리딜)] 카르복사미드를 수득하였다. MS: $MH^+ = 384.2$.

4. N-{4-[2-([2-플루오로-5-(트라이플루오로메틸) 페닐] 아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일) 옥시] 피리딘-2-일}-1-아이소프로필피페리딘-4-카르복사미드의 합성

메테인올중의 2-플루오로-5-(트라이플루오로메틸) 벤젠아이소티오시아네이트 (1eq)에 N-{4-[3-아미노-4-(메틸아미노) 페녹시] (2-피리딜)}-[1-(메틸에틸)(4- 피페리딜)] 카르복사미드 (1eq)를 첨가하고 결과의 혼합물을 16시간동안 주위 온도에서 교반하였다. LC/MS는 대응하는 티오우레아의 형성을 보여주었다. 메테인올중의 거기에 무수 염화제2철 (1.5eq)을 첨가하였고 3시간동안 교반하였다. 반응 혼합물을 그후 그것의 부피의 절반으로 농축시키고 포화 탄산나트륨 용액으로 염기성 pH로 가져갔다. 수성 용액을 셀라이트를 통해 여과시켰고 그후 에틸 아세테이트로 추출하였고 유기 층을 식염수로 세척하였고 황산나트륨으로 건조시켰다. 미정제 를 그후 몇 방울의 에틸 아세테이트와 함께 고온 에테르 로 가루화하여 N-{4-[2-([2-플루오로-5-(트라이플루오로메틸) 페닐] 아미노)-1- 메틸-1H-벤지미다졸-5-일) 옥시] 피리딘-2-일}-1-아이소프로필피페리딘-4-카르복사미드를 수득하였다.

MS: $MH^+ = 571.6$.

실시예 10

N-{4-[2-([2-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)페닐]아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일]옥시]피리딘-2-일}-1-(2-메톡시에틸)피페리딘-4-카르복사미드의 합성

1. 1-(2-메톡시에틸) 피페리딘-4-카르복실산의 합성

에탄올중의 에틸피페리딘-4-카르복실레이트 (1eq)에 2-brom-1- 메톡시에테인 (1eq) 및 탄산칼륨 2eq)을 첨가하였고 결과의 혼합물을 16시간동안 환류시켰다. 혼합물을 그후 여과시켰고 농축시켰다. 거기에 에탄올과 물 (3: 1)을 첨가하였고 수산화나트륨 (1eq)과 그것을 16시간동안 환류시켰다. 결과의 1-(2-메톡시에틸) 피페리딘-4-카르복실산을 그후 톨루엔과 공비혼합하였다. MS: MH⁺ = 188.

2. [1-(2-메톡시에틸)(4-피페리딜)}-N-{4-[4-(메틸아미노)-3- 니트로페녹시] (2-[피리딜]} 카르복사미드의 합성

N, N-디메틸 포름아미드 및 N, N-디소프로필에틸아민 (4eq)중의 1-(2-메톡시에틸) 피페리딘-4-카르복실(1eq)의 혼합물에 BOP (2eq)를 첨가하였고 혼합물을 주위 온도에서 균질해질때까지 교반하였다. 거기에 [4-(2-아미노 (4- 피리딜옥시))-2-니트로페닐] 메틸아민 (1eq)을 첨가하였고 결과의 혼합물을 60℃에서 16시간동안 교반하였다. 반응 혼합물을 그후 농축시켰고 에틸 아세테이트와 물 사이에서 분할하였다. 유기 층을 황산나트륨 위에서 건조시켰고 결과의 [1-(2-메톡시에틸)(4-피페리딜)}-N-{4-[4-(메틸아미노)-3-니트로페녹시] (2-[피리딜]}- 카르복사미드를 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하였다 MS: MH⁺ = 430.2.

3. N-{4 [3-아미노-4-(메틸아미노) 페녹시] (2-피리딜)} [1-(2- 메톡시에틸)(4-피페리딜)] 카르복사미드의 합성

촉매 량의 Lindlar의 촉매와 함께 메테인올중의 [1-(2-메톡시에틸)(4-피페리딜)}-N-{4-[4-(메틸-아미노)-3-니트로페녹시] (2-[피리딜]} 카르복사미드를 함유하는 혼합물을 수소화하여 N-{4 [3-아미노-4-(메틸아미노) 페녹시] (2- 피리딜)} [1-(2-메톡시에틸)(4-피페리딜)] 카르복사미드를 수득하였다. MS: MH⁺ = 400. 2.

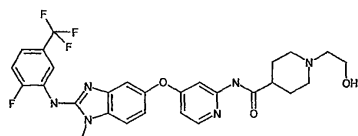
4. N-{4-[2-([2-플루오로-5-(트라이플루오로메틸) 페닐] 아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일] 옥시] 피리딘-2-일}-1-(2-메톡시에틸) 피페리딘-4-카르복사미드의 합성

메테인올 중의 2-플루오로-5-(트라이플루오로메틸) 벤젠아이소티오시아네이트 (1eq)에 N-{4 [3-아미노-4-(메틸아미노) 페녹시] (2-피리딜)} [1-(2-메톡시에틸)(4- 피페리딜)] 카르복사미드 (1eq)을 첨가하였고 결과의 혼합물을 주위 온도에서 16시간동안 교반하였다. LC/MS는 대응하는 티오우레아의 형성을 보여주었다. 메테인올 중의 그것에 그후 무수 염화제2철 (1.5eq)을 첨가하였고 3시간동안 교반하였다. 반응 혼합물을 그후 그것의 부피의 절반으로 농축시켰고 포화 탄산나트륨 용액으로 염기성 pH로 가져갔다. 수성 용액을 셀라이트를 통해 여과하였고 그후 에틸 아세테이트로 추출하였고 유기 층을 식염수로 세척하였고 황산나트륨으로 건조시켰다. 미정제를 그후 몇 방울의 에틸 아세테이트와 함께 고온 에테르로 가루화하여 N-{4-[2-([2-플루오로-5-(트라이플루오로메틸) 페닐]아미노)-1-메틸- 1H-벤지미다졸-5-일] 옥시] 피리딘-2-일}-1-(2-메톡시에틸) 피페리딘-4-카르복사미드를 수득하였다.

MS: MH⁺ = 587.6.

실시예 11

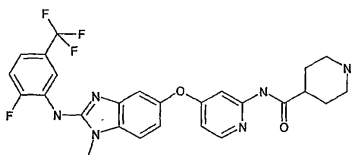
N-{4-[2-([2-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)페닐]아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일]옥시]피리딘-2-일}-1-(2-히드록시에틸)피페리딘-4-카르복사미드의 합성



-78℃에서 염화메틸렌중의 N-{4-[(2-{[2-플루오로-5-(트라이플루오로메틸) 페닐] 아미노}-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일) 옥시] 피리딘-2-일}-1-(2-메톡시에틸) 피페리딘-4-카르복사미드 (1eq)에 염화메틸렌 (10eq)중의 1M 보론트라이브로마이드를 첨가하였고 결과의 혼합물을 -78℃에서 1시간동안 교반하였다. 그것을 주위 온도로 가져갔고 2시간동안 교반하였다. LC/MS는 생성물의 형성을 나타냈다. 반응을 포화 탄산나트륨 용액으로 0℃에서 식혔다. 혼합물을 농축시켰고 pH=9로 가져갔다. 그것을 그후 에틸 아세테이트로 추출하였고 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고 농축시켰고 예비 크로마토그래피에서 정제하여 N-{4-[(2-{[2-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)- 페닐] H-벤지미다졸-5-일) 옥시] 피리딘-2-일}-1-(2-히드록시에틸)- 피페리딘-4-카르복사미드를 수득하였다. MS: MH^+ = 573. 6.

실시예 12

N-{4-[(2-{[2-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)페닐]아미노}-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일) 옥시] 피리딘-2-일} 피페리딘-4-카르복사미드의 합성



1. tert-부틸-4-(N-{4-[4-(메틸아미노)-3-니트로페녹시]-2- 피리딜} 카바모일) 피페리딘카르복실레이트의 합성

N, N- 디메틸 포름아미드중의 1-(tert-부톡시) 카르보닐피페리딘-4-카르복실산 (1eq) 및 N, N-디소프로필에틸아민 (4eq)의 혼합물에 BOP (2eq)를 첨가하였고 혼합물을 균질해질때까지 주위 온도에서 교반하였다. 거기에 [4-(2-아미노(4-피리딜옥시))-2-니트로페닐] 메틸아민 (1eq)를 첨가하였고 결과의 혼합물을 60℃에서 16시간동안 교반하였다. 반응 혼합물을 그후 농축시켰고 에틸 아세테이트와 물 사이에서 분할하였다. 유기 층을 황산나트륨 위에서 건조시켰고 결과의 tert-부틸-4-(N-{4-[4-(메틸아미노)-3-니트로페녹시]-2- 피리딜} 카바모일) 피페리딘카르복실레이트를 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하였다 MS: MH^+ = 472.2.

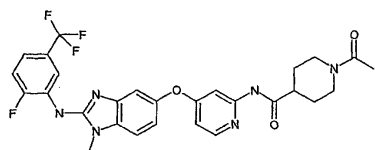
2. tert-부틸-4-(N-{4-[3-아미노-4-(메틸아미노) 페녹시]-2-피리딜-카바모일) 피페리딘카르복실레이트의 합성

Lindlar의 촉매의 촉매 량과 함께 메테인올중의 tert-부틸-4-(N-{4-[4-(메틸아미노)-3-니트로페녹시]-2- 피리딜} 카바모일) 피페리딘카르복실레이트를 함유하는 혼합물을 수소화하여 tert-부틸-4-(N-{4-[3-아미노-4-(메틸아미노)- 페녹시]-2-피리딜카바모일) 피페리딘카르복실레이트를 수득하였다. MS: MU = 442.2.

3. N-{4-[(2-{[2-플루오로-5-(트라이플루오로메틸) 페닐] 아미노}-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일) 옥시] 피리딘-2-일} 피페리딘-4-카르복사미드의 합성

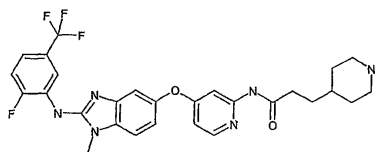
메테인올 중의 2-플루오로-5-(트라이플루오로메틸) 벤젠아이소티오시아네이트 (1eq)에 tert-부틸-4-(N-{4-[3-아미노-4-(메틸아미노) 페녹시]-2-피리딜카바모일) 피페리딘카르복실레이트 (1eq)을 첨가하였고 결과의 혼합물을 주위 온도에서 16시간동안 교반하였다. LC/MS는 대응하는 티오우레아의 형성을 보여주었다. 메테인올중의 거기에 그후 무수 염화제2철 (1.5eq)을 첨가하고 3시간동안 교반하였다. 반응 혼합물을 그후 그것의 부피의 절반으로 농축시키고 포화 탄산나트륨 용액으로 염기성 pH로 가져갔다. 수성 용액을 셀라이트를 통해 여과시켰고 그후 에틸 아세테이트로 추출하였고 유기 층을 식염수로 세척하였고 황산나트륨으로 건조시켰다. 미정제는 그후 몇 방울의 에틸 아세테이트와 함께 고온 에테르로 가루화하여 생성물을 수득하였다. 염화메틸렌중의 거기에 트라이플루오로아세트산을 첨가하여 N-{4-[(2-{[2-플루오로-5-(트라이플루오로메틸) 페닐] 아미노}-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일) 옥시] 피리딘-2-일} 피페리딘-4-카르복사미드를 수득하였다. MS: MH^+ = 529. 5.

실시예 13

1-아세틸-N-{4-[2-([2-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)페닐]아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일]옥시}피리딘-2-일}피페리딘-4-카르복사미드의 합성

디옥세인중의 N-{4-[2-([2-플루오로-5-(트라이플루오로메틸) 페닐] 아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일] 옥시} 피리딘-2-일} 피페리딘-4-카르복사미드 (1eq) 및 N, N- 디소프로필에틸아민 (2eq)에 무수아세트산 (1eq)를 첨가하였고 1시간동안 결과의 혼합물을 교반하였다. 이렇게 형성된 1-아세틸-N-{4-[2-([2-플루오로-5-(트라이플루오로메틸) 페닐] 아미노)-1- 메틸-1H-벤지미다졸-5-일] 옥시} 피리딘-2-일} 피페리딘-4-카르복사미드를 예비 크로마토그래피에 의해 정제하였다. MS: $MH^+ = 571.5$.

실시예 14

N-{4-[2-([2-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)페닐]아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일] 옥시} 피리딘-2-일}-3-피페리딘-4-일프로페인아미드의 합성

1. tert-부틸-4-[2-(N-{4-[4-(메틸아미노)-3-니트로페녹시]-2- 피리딜카바모일]에틸} 피페리딘카르복실레이트의 합성

N, N-디메틸 포름아미드중의 3-1-[(tert-부틸) 옥시카르보닐]-4-피페리딜} 프로판산 (1eq) 및 N, N-디소프로필에틸아민 (4eq)의 혼합물에 BOP (2eq)를 첨가하였고 혼합물을 주위 온도에서 균질해질때까지 교반하였다. 거기에 [4-(2-아미노 (4-피리딜옥시))-2-니트로페닐] 메틸아민 (1eq)를 첨가하였고 결과의 혼합물을 60℃에서 16시간동안 교반하였다. 반응 혼합물을 그후 농축시켰고 에틸 아세테이트와 물 사이에서 분할하였다. 유기 층을 황산나트륨 위에서 건조시켰고 결과의 tert-부틸-4-[2-(N-{4-[4-(메틸아미노)-3-니트로페녹시]-2-피리딜카바모일]- 에틸} 피페리딘카르복실레이트를 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하였다 MS: $MH^+ 500.2$.

2. tert-부틸-4-[2-(N-{4-[3-아미노-4-(메틸아미노) 페녹시]-2- 피리딜} 카바모일) 에틸] 피페리딘 카르복실레이트의 합성

축매 량의 Lindlar의 축매와 함께 메테인올중의 tert-부틸-4-[2-(N-{4-[4-(메틸아미노)-3-니트로페녹시]- 2-피리딜 카바모일) 에틸] 피페리딘카르복실레이트를 함유하는 혼합물을 수소화하여 tert-부틸-4-[2-(N-{4-[3-아미노-4-(메틸아미노) 페녹시]-2-피리딜} 카바모일) 에틸] 피페리딘 카르복실레이트를 수득하였다. MS: $MH^+ = 470.2$.

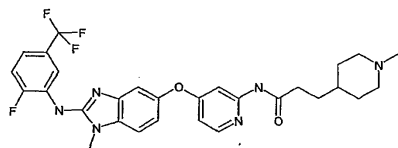
3. N-[4-(2-([2-플루오로-5-(트라이플루오로메틸) 페닐] 아미노)-1-메틸벤지미다졸-5-일옥시)(2-피리딜)-3-(4-피페리딜) 프로페인아미드의 합성

메테인올중의 2-플루오로-5-(트라이플루오로메틸) 벤젠아이스티오시아네이트 (1eq)에 tert-부틸-4-[2-(N-{4-[3-아미노-4-(메틸아미노) 페녹시]-2-피리딜} 카바모일)- 에틸] 피페리딘 카르복실레이트 (1eq)를 첨가하였고 결과의 혼합물을 주위 온도에서 16시간동안 교반하였다. LC/MS는 대응하는 티오우레아의 형성을 보여주었다. 메테인올중의 거기에

그후 무수 염화제2철 (1.5eq)을 첨가하였고 3시간동안 교반하였다. 반응 혼합물을 그후 그것의 부피의 절반으로 농축시켰고 포화 탄산나트륨 용액으로 염기성 pH로 가져갔다. 수성 용액을 셀라이트를 통해 여과시켰고 그후 에틸 아세테이트로 추출하였고 유기 층을 식염수로 세척하였고 황산나트륨으로 건조시켰다. 미정제는 그후 몇 방울의 에틸 아세테이트와 함께 고온 에테르로 가루화하여 생성물을 수득하였다. 거기에 그후 트라이플루오로아세트산을 첨가하여 N-{4-[(2-{[2-플루오로-5-(트라이플루오로메틸) 페닐] 아미노}-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일) 옥시] 피리딘-2-일}-3-피페리딘-4-일프로페인아미드를 수득하였다. MS: MH⁺=557. 6.

실시예 15

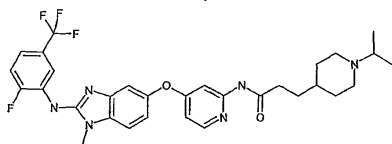
N-{4-[(2-{[2-플루오로-5-(트라이플루오로메틸) 페닐]아미노}-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일)옥시]피리딘-2-일}-3-(1-메틸피페리딘-4-일)프로페인아미드의 합성



메테인올중의 N-{4-[(2-{[2-플루오로-5-(트라이플루오로메틸) 페닐] 아미노}-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일) 옥시] 피리딘-2-일}-3-피페리딘-4-일프로페인아미드 (1eq)에 포르말린 (2eq)을 첨가하였고 아세트산 (5%)와 이어서 나트륨 시아노보로하이드라이드 (2eq)를 첨가하고 결과의 혼합물을 주위 온도에서 3시간동안 교반하였다. LC/MS는 생성물의 형성을 보여주었다. 미정제 혼합물을 그후 농축시켰고 거기에 이탄산 나트륨을 첨가하였고 결과의 혼합물을 에틸 아세테이트와 물 사이에서 분할하였다. 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고 예비 크로마토그래피에 의해 정제하여 N-{4-[(2-{[2-플루오로-5-(트라이플루오로메틸) 페닐] 아미노}-1- 메틸-1H-벤지미다졸-5-일) 옥시] 피리딘-2-일}-3-(1-메틸 피페리딘-4-일) 프로페인아미드를 수득하였다. MS: MH⁺ = 571.6.

실시예 16

N-{4-[(2-{[2-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)페닐]아미노}-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일) 옥시] 피리딘-2-일}-3-(1-아이소프로필피페리딘-4-일) 프로페인아미드의 합성



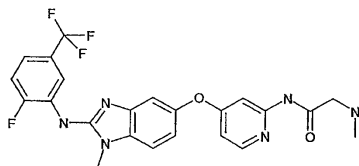
1. N-[4-(2-{[2-플루오로-5-(트라이플루오로메틸) 페닐] 아미노}-1- 메틸벤지미다졸-5-일옥시)(2-피리딜)]-3-[1-(메틸에틸)(4-피페리딜)] 프로페인아미드의 합성

메테인올 중의 N-[4-(2-{[2-플루오로-5-(트라이플루오로메틸) 페닐] 아미노}-1-메틸벤지미다졸-5-일옥시)(2-피리딜)]-3-(4-피페리딜) 프로페인아미드 (1eq)에 아세톤 (2eq)과 아세트산 (5%)을 첨가하고 이어서 나트륨 시아노보로하이드라이드 (2eq)를 첨가하고 결과의 혼합물을 주위 온도에서 3시간동안 교반하였다. LC/MS 는 생성물의 형성을 보여주었다. 미정제 혼합물을 그후 농축시켰고 거기에 이탄산 나트륨을 첨가하였고 결과의 혼합물을 에틸 아세테이트와 물 사이에서 분할하였다.

유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고 예비 크로마토그래피에 의해 정제하여 N-{4-[(2-{[2-플루오로-5-(트라이플루오로메틸) 페닐] 아미노}-1- 메틸-1H-벤지미다졸-5-일) 옥시] 피리딘-2-일}-3-(1-아이소프로필피페리딘-4-일) 프로페인아미드를 수득하였다. MS: MH = 599.6.

실시예 17

N~1~{4-[(2-{[2-플루오로-5-(트라이플루오로메틸) 페닐] 아미노}-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일) 옥시]피리딘-2-일}-N~2~-메틸글리신아미드의 합성



1. 2-[(tert-부톡시)-N-메틸카르보닐아미노]-N-{4-[4-(메틸아미노)-3- 니트로페녹시] (2-피리딜) 아세트아미드의 합성

N, N-디메틸 포름아미드중의 2-[(tert-부톡시)-N-메틸카르보닐아미노]아세트산 (1eq) 및 N, N-디소프로필에틸아민 (4eq)의 혼합물에 BOP (2eq)을 첨가하였고 혼합물을 주위 온도에서 균질해질때까지 교반하였다. 거기에 [4-(2-아미노 (4-피리딜옥시))-2-니트로페닐] 메틸아민 (1eq)을 첨가하였고 결과의 혼합물을 60℃에서 16시간동안 교반하였다. 반응 혼합물을 그후 농축시켰고 에틸 아세테이트와 물 사이에서 분할하였다. 유기 층을 황산나트륨 위에서 건조시켰고 결과의 2-[(tert-부톡시)-N-메틸카르보닐아미노]-N-{4-[4-(메틸아미노)-3-니트로페녹시] (2-피리딜) 아세트아미드를 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하였다 MS: $MH^+ = 432.2$.

2. N-{4-[3-아미노-4-(메틸아미노) 페녹시] (2-피리딜)}-2-[(tert-부톡시)- N-메틸카르보닐아미노] 아세트아미드의 합성

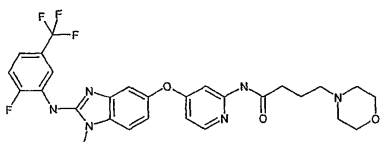
측매 량의 Lindlar의 촉매와 함께 메테인올중의 2-[(tert-부톡시)-N-메틸카르보닐아미노]-N-{4-[4-(메틸아미노)-3-니트로페녹시] (2-피리딜) 아세트아미드를 함유하는 혼합물을 수소화하여 N-{4-[3-아미노-4-(메틸아미노) 페녹시] (2- 피리딜)}-2-[(tert-부톡시)-N-메틸카르보닐아미노] 아세트아미드를 수득하였다. MS: $MH^+ = 402.2$.

3. N~1~{4-[(2-{[2-플루오로-5-(트라이플루오로메틸) 페닐] 아미노}-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일) 옥시] 피리딘-2-일}-N-2-메틸글리신아미드의 합성

메테인올중의 2-플루오로-5-(트라이플루오로메틸) 벤젠아이소티오시아네이트 (1eq)에 N-{4-[3-아미노-4-(메틸아미노) 페녹시] (2-피리딜)}-2-[(tert-부톡시)-N-메틸-카르보닐아미노] 아세트아미드 (1eq)를 첨가하였고 결과의 혼합물을 주위 온도에서 16시간동안 교반하였다. LC/MS는 대응하는 티오우레아의 형성을 보여주었다. 메테인올중의 거기에 무수 염화제2철 (1.5eq)을 첨가하였고 3시간동안 교반하였다. 반응 혼합물을 그후 그것의 부피의 절반으로 농축시켰고 그후 포화 탄산나트륨 용액으로 염기성 pH 으로 가져갔다. 수성 용액을 셀라이트를 통해 여과시켰고 그후 에틸 아세테이트로 추출하였고 유기 층을 식염수로 세척하였고 황산나트륨으로 건조시켰다. 미정제를 그후 몇 방울의 에틸 아세테이트와 함께 고온 에테르로 가루화하여 생성물을 수득하였다. 염화메틸렌중의 거기에 트라이플루오로아세트산을 첨가하여 N~1~{4-[(2-{[2-플루오로-5-(트라이플루오로메틸) 페닐] 아미노}-1- 메틸-1H-벤지미다졸-5-일) 옥시] 피리딘-2-일}-N-2-메틸글리신아미드를 수득하였다. MS : $MH^+ = 489.4$.

실시예 18

N-{4-[(2-{[2-플루오로-5-(트라이플루오로메틸) 페닐]아미노}-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일) 옥시] 피리딘-2-일}-4-모르폴린-4-일부테인아미드의 합성



1. N-{4-[4-(메틸아미노)-3-니트로페녹시] (2-피리딜)}-4-모르폴리노-4-일부테인아미드의 합성

N, N-디메틸 포름아미드중의 4-모르폴리노-4-일부테인산 (1eq)중의 N, N-디소프로필에틸아민 (4eq)의 혼합물에 BOP (2eq)를 첨가하였고 혼합물을 주위 온도에서 균질해질때까지 교반하였다. 거기에 [4-(2-아미노 (4- 피리딜옥시))-2-니트로페닐] 메틸아민 (1eq)를 첨가하였고 결과의 혼합물을 60℃에서 16시간동안 교반하였다. 반응 혼합물을 그후 농축시

켰고 에틸 아세테이트와 물 사이에서 분할하였다. 유기 층을 황산나트륨 위에서 건조시켰고 결과의 N-{4-[4-(메틸아미노)-3-니트로페녹시] (2-피리딜)}-4-모르폴리노-4-일부테인아미드를 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하였다 MS: MH = 416.2.

2. N-{4-[3-아미노-4-(메틸아미노) 페녹시] (2-피리딜)}-4-모르폴린-4-일부테인아미드의 합성

촉매 량의 Lindlar의 촉매와 함께 메테인올중의 N- 4-[4-(메틸아미노)-3-니트로페녹시] (2-피리딜)}-4- 모르폴리노-4-일부테인아미드를 함유하는 혼합물을 수소화하여 N-{4-[3-아미노-4-(메틸아미노) 페녹시] (2-피리딜)}-4- 모르폴린-4-일부테인아미드를 수득하였다. MS: MH⁺ = 386. 2.

3. N-{4-[(2-[(2-플루오로-5-(트라이플루오로메틸) 페닐] 아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일] 옥시] 피리딘-2-일}-4-모르폴린-4-일부테인아미드의 합성

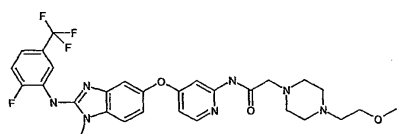
메테인올중의 2-플루오로-5-(트라이플루오로메틸) 벤젠아이스티오시아네이트 (1eq)에 N-{4-[3-아미노-4-(메틸아미노) 페녹시] (2-피리딜)}-4-모르폴린-4-일부테인-아미드 (1eq)를 첨가하였고 결과의 혼합물을 16시간동안 주위 온도에서 교반하였다.

LC/MS는 대응하는 티오우레아의 형성을 보여주었다. 메테인올 중의 거기에 그후 무수 염화제2철 (1.5eq)을 첨가하였고 3시간동안 교반하였다. 반응 혼합물 을 그후 그것의 부피의 절반으로 농축시켰고 포화 탄산나트륨 용액으로 염기성 pH 로 가져갔다. 수성 용액을 셀라이트를 통해 여과시켰고 그후 에틸 아세테이트로 추출하였고 유기 층을 식염수로 세척하였고 황산나트륨으로 건조시켰다.

미정제를 그후 몇 방울의 에틸 아세테이트와 함께 고온 에테르로 가루화하여 N-{4-[(2-[(2-플루오로-5-(트라이플루오로메틸) 페닐] 아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일] 옥시] 피리딘-2-일}-4-모르폴린-4-일부테인아미드를 수득하였다. MS: MH⁺=573. 6.

실시예 19

N-{4-[(2-[(2-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)페닐]아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일]옥시]피리딘-2-일}-2-[4-(2-메톡시에틸) 피페라진-1-일] 아세트아미드의 합성



1. 2-[4-(2-메톡시에틸) 피페라지닐]-N-{4-[4-(메틸아미노)-3- 니트로페녹시] (2-피리딜)} 아세트아미드의 합성

아세토니트릴중의 2-클로로-N-{4-[4-(메틸아미노)-3-니트로페녹시] (2-피리딜)} 아세트아미드 (1 eq)에 1-메톡시-2-피페라지닐에테인 (1q)과 탄산칼륨 (2eq) 결과의 혼합물을 60℃로 16시간동안 가열하였다. 그것을 그후 농축시켰고 에틸 아세테이트와 물 사이에서 분할하였다. 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고 농축시켜 2-[4-(2-메톡시에틸) 피페라지닐]-N-{4-[4-(메틸-아미노-3-니트로페녹시] (2-피리딜)} 아세트아미드를 제공하였다. MS: MH⁺=445. 2.

2. N-{4-[3-아미노-4-(메틸아미노) 페녹시] (2-피리딜)}-2-[4-(2- 메톡시에틸) 피페라지닐] 아세트아미드의 합성

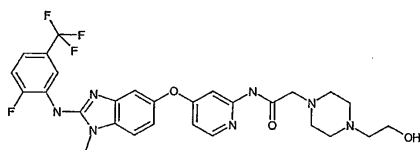
메테인올중의 4-(2-메톡시에틸) 피페라지닐]-N-{4-[4-(메틸-아미노-3-니트로페녹시] (2-피리딜)} 아세트아미드를 함유하는 혼합물을 촉매 량의 Lindlar의 촉매와 함께 수소화하여 N-{4-[3-아미노-4-(메틸아미노) 페녹시] (2- 피리딜)}-2-[4-(2-메톡시에틸) 피페라지닐] 아세트아미드를 수득하였다. MS: MH = 415. 2.

3. N-{4-[(2-[(2-플루오로-5-(트라이플루오로메틸) 페닐] 아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일] 옥시] 피리딘-2-일}-2-[4-(2-메톡시에틸) 피페라진-1-일] 아세트아미드의 합성

메테인올중의 2-플루오로-5-(트라이플루오로메틸) 벤젠아이소티오시아네이트 (1eq)에 N-{4-[3-아미노-4-(메틸아미노) 페녹시] (2-피리딜)}-2-[4-(2-메톡시에틸)- 피페라지닐]아세트아미드 (1eq)를 첨가하고 결과의 혼합물을 주위 온도에서 16시간동안 교반하였다. LCIMS는 대응하는 티오우레아의 형성을 보여주었다. 메테인올중의 거기에 그후 무수 염화제2철 (1.5eq)을 첨가하였고 3시간동안 교반하였다. 반응 혼합물을 그후 그것의 부피의 절반으로 농축시켰고 포화 탄산나트륨 용액으로 염기성 pH으로 가져갔다. 수성 용액을 셀라이트를 통해 여과시켰고 그후 에틸 아세테이트로 추출하였고 유기 층을 식염수로 세척하였고 황산나트륨으로 건조시켰다. 미정제를 그후 몇 방울의 에틸 아세테이트와 함께 고온 에테르로 가루화하여 N-{4-[(2-{[2-플루오로-5-(트라이플루오로메틸) 페닐] 아미노}-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일) 옥시] 피리딘-2-일}-2-[4-(2-메톡시에틸) 피페라진-1-일] 아세트아미드를 수득하였다. MS: MH^+ = 602.6.

실시예 20

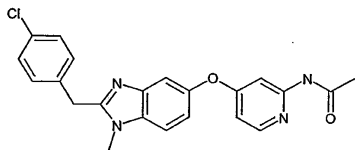
N-{4-[(2-{[2-플루오로-5-(트라이플루오로메틸) 페닐]아미노}-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일) 옥시]피리딘-2-일}-2-[4-(2-하이드록시에틸)피페라진-1-일]아세트아미드의 합성



염화메틸렌중의 N-4-[(2-{[2-플루오로-5-(트라이플루오로메틸) 페닐] 아미노}-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일) 옥시] 피리딘-2-일}-2-[4-(2-메톡시에틸) 피페라진-1-일] 아세트아미드 (1eq)에 -78℃에서 염화메틸렌 (10eq)중의 1M 보론티라이브로마이드를 첨가하였고 결과의 혼합물을 -78℃에서 1시간동안 교반하였다. 그것을 주위 온도로 가져갔고 2시간동안 교반하였다. LC/MS는 생성물의 형성을 보여주었다. 반응을 0℃에서 포화 탄산나트륨 용액으로 식혔다. 혼합물을 농축시켰고 그후 pH=9으로 가져갔다. 그것을 그후 에틸 아세테이트로 추출하였고 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고 예비 크로마토그래피에서 농축시키고 정제하여 N-{4-[(2-{[2-플루오로-5-(트라이플루오로메틸) 페닐] 아미노}-1- 메틸-1H-벤지미다졸-5-일) 옥시] 피리딘-2-일}-2-[4-(2-히드록시에틸) 피페라진-1-일]-아세트아미드를 수득하였다. MS: MH^+ = 588. 6.

실시예 21

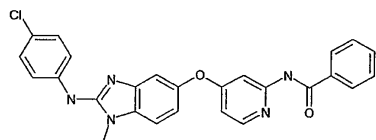
N-(4-{[2-(4-클로로벤질)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일]옥시}피리딘-2-일)아세트아미드의 합성



테트라- 하이드로푸란 중의 N- 4-[3-아미노-4-(메틸아미노) 페녹시]}-2-피리딜아세트아미드 (1eq)에 EDC(2eq) 및 HOAT (1eq) 및 N, N-디소프로필에틸아민 (4eq) 및 2-(4-클로로페닐) 아세트산 (1eq)을 첨가하고 결과의 혼합물을 주위 온도에서 16시간동안 교반하였다. 반응 혼합물을 그후 에틸 아세테이트와 물 사이에서 분할하였다. 유기 층을 그후 황산나트륨으로 건조시키고 농축시켜 N-{4-[2-(아세틸아미노)(4-피리딜옥시)]-2-아미노페닐}-2-(4-클로로페닐)-N-메틸-아세트아미드를 제공하였다. 거기에 아세트산을 첨가하였고 결과의 혼합물을 60℃로 4시간동안 가열하였다. 미정제는 예비 크로마토그래피에 의해 정제하여 N-(4-{[2-(4- 클로로벤질)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일] 옥시} 피리딘-2-일) 아세트아미드를 제공하였다. MS: MH^+ = 407.9.

실시예 22

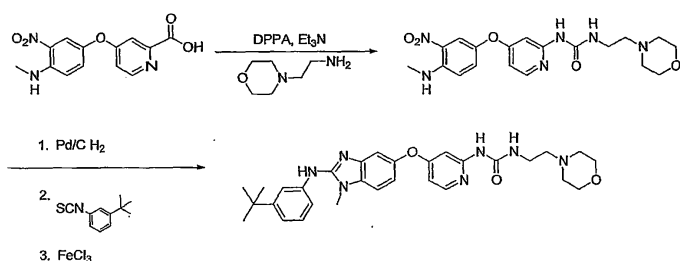
N-[4-((2-[4-클로로페닐] 아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일)옥시]피리딘-2-일]벤자미드의 합성



테트라하이드로푸란중의 [5-(2-아미노 (4-피리딜옥시))-1-메틸벤지미다졸-2-일] (4-클로로페닐)-아민 (1eq)에 EDC (2eq) 및 HOAT (1eq) 및 N, N- 디소프로필에틸아민 (4eq) 및 벤조산 (1eq)을 첨가하였고 결과의 혼합물을 주위 온도에서 16시간동안 교반하였다. 반응 혼합물을 그후 에틸 아세테이트와 물 사이에서 분할하였다. 유기 층을 그후 황산나트륨으로 건조시키고 농축시키고 예비 크로마토그래피에 의해 정제하여 N-[4-((2-[(4-클로로- 페닐) 아미노]-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일} 옥시) 피리딘-2-일] 벤자미드를 제공하였다. MS: MH⁺ = 470.9.

실시예 23

N-[4-((2-[(3-tert-부틸페닐)아미노]-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일} 옥시) 피리딘-2-일]-N'-(2-모르폴린-4-일에틸) 우레아의 합성



단계 1 : N-{4-[4-(메틸아미노)-3-니트로페녹시] (2-피리딜)} [(2-모르폴린- 4-일에틸) 아미노] 카르복사미드의 합성

화염 건조된 플라스크를 4-[4-(메틸아미노)-3-니트로페녹시]- 피리딘-2-카르복실산 (1eq), 다이페닐포스포릴 아지드 (1.1eq), 트라이에틸아민 (2. 1eq) 및 20 ml 톨루엔으로 채우고 1시간 30분동안 75℃에서 가열하였다. 여기에 2- 모르폴린-4-일에틸아민 (1. 2eq)을 첨가하였고 결과의 혼합물을 75℃에서 밤새 교반하였다. 반응을 그후 농축시켰고 에틸 아세테이트와 증류수 사이에서 분할하였다. 유기 층을 황산나트륨으로 건조시켰고 농축시키고 에테르 그다음 헥세인으로 가루화하여 정제된 생성물을 제공하였다. MS: MH⁺ = 417.

단계 2 :N-{4-[3-아미노-4-(메틸아미노) 페녹시] (2-피리딜)} [(2- 모르폴린-4-일에틸) 아미노] 카르복사미드의 합성

메테인올중의 N-{4-[4-(메틸아미노)-3-니트로페녹시] (2-피리딜)} [(2- 모르폴린-4-일에틸) 아미노] 카르복사미드를 함유하는 플라스크에 촉매 량의 10% Pd/C를 첨가하고 수소화하여 정량의 N-{4-[3-아미노-4-(메틸아미노) 페녹시] (2-피리딜)} [(2-모르폴린-4-일에틸) 아미노] 카르복사미드를 수득하였다. MS: MH⁺ = 387.

단계 3: 3-(tert-부틸) 벤젠아이소티오시아네이트의 합성

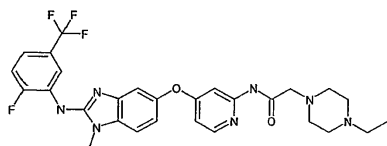
아세톤중의 3-(tert-부틸) 페닐아민에 0℃에서 이탄산 나트륨 (2eq)과 티오포스겐 (2eq)을 첨가하였다. 혼합물을 주위 온도로 가져갔고 농축시키고 에틸 아세테이트와 물 사이에서 분할하였다. 유기 층을 이탄산 나트륨과 황산나트륨으로 건조시키고 농축시켜 3-(tert- 부틸) 벤젠아이소티오시아네이트를 수득하였다. MS: MH⁺ = 192.

단계 4 : N-[4-((2-[(3-tert-부틸페닐) 아미노]-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일} 옥시) 피리딘-2-일]-N'-(2-모르폴린-4-일에틸) 우레아의 합성

메테인올 중의 3-(tert-부틸)벤젠아이소티오시아네이트 (1eq)에 N-{4-[3-아미노-4-(메틸아미노) 페녹시] (2-피리딜)} [(2-모르폴린-4-일에틸) 아미노] 카르복사미드 (1eq)를 첨가하였고 결과의 혼합물을 주위 온도에서 16시간동안 교반하였다. LC/MS는 대응하는 티오우레아의 형성을 보여주었다. 여기에 무수 염화제2철 (1.5eq)을 첨가하고 3시간동안 교반하였다. 반응 혼합물을 그후 그것의 부피의 절반으로 농축시켰고 1N 수산화나트륨으로 중성 pH로 가져갔다. 그것을 그후 에틸 아세테이트로 추출하였고 유기 층을 식염수로 세척하였고 황산나트륨으로 건조시켰다. 미정제 재료를 그후 예비 크로마토그래피에서 정제하여 N-[4-({2-[(3-tert-부틸페닐) 아미노]-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일} 옥시) 피리딘-2-일]-N'-(2- 모르폴린-4-일에틸) 우레아를 산출하였다. MS: $MH^+ = 544$.

실시예 24

2-(4-에틸피페라진-1-일)-N-{4-(2-([2-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)페닐]아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일)옥시]피리딘-2-일}아세트아미드의 합성



1. N-(4-(4-(메틸아미노)-3-니트로페녹시) 피리딘-2-일)-2-클로로아세트아미드의 합성

테트라하이드로푸란중의 4-(4-(메틸아미노)-3-니트로페녹시) 피리딘-2-아민 (1eq) 및 트라이에틸아민 (2 eq)의 용액을 2-클로로아세트 클로라이드로 처리하였고 15분동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 그후 농축시켰고 에틸 아세테이트와 물로 분할하였다. 유기 층을 분리시켰고 식염수로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시켰고 진공에서 농축시켜 미정제 생성물을 제공하였다. 염화메틸렌중의 2% 메테인올로 실리카 겔에서 정제하여 N-(4-(4-(메틸아미노)-3-니트로페녹시) 피리딘-2-일)-2-클로로아세트아미드를 밝은 오렌지 고체로서 제공하였다.

HPLC = 3.82min ; MS: $MH^+ = 337$.

2. N-(4-(4-(메틸아미노)-3-니트로페녹시) 피리딘-2-일)-2-(4-에틸피페라진-1-일) 아세트아미드의 합성

N-(4-(4-(메틸아미노)-3-니트로페녹시) 피리딘-2-일)-2-클로로아세트아미드 (1eq), 1-에틸피페라진 (3eq), 및 탄산 칼륨 (4eq)을 함유하는 혼합물을 디메틸포름아미드중에서 60°C에서 1시간동안 교반하였다. 반응 혼합물을 그후 농축시켰고 에틸 아세테이트와 물 사이에서 분할하였다. 유기 층을 분리시켰고 물과 그후 식염수로 세척하였고, 황산나트륨 위에서 건조시켰고 농축시켜 오렌지 고체를 제공하였다. 염화메틸렌중의 20% 메테인올로 실리카 겔 위에서 정제하여 N-(4-(4-(메틸아미노)-3-니트로페녹시) 피리딘-2-일)-2-(4-에틸피페라진-1-일)-아세트아미드를 W적색 고체로서 제공하였다.

HPLC = 3.26min ; MS: $MH^+ = 415$.

3. N-(4-(3-아미노-4-(메틸아미노) 페녹시) 피리딘-2-일)-2-(4-에틸피페라진-1-일) 아세트아미드의 합성

납으로 활성화된 촉매 량의 10% Pd/C과 함께 메테인올중의 N-(4-(4-(메틸아미노)-3-니트로페녹시)피리딘-2-일)-2-(4-에틸피페라진-1-일) 아세트아미드의 혼합물을 노란색이 사라질때까지 수소화하였다. 반응을 그후 여과시켜 촉매를 제거하였고 농축시켜 N-(4-(3-아미노-4-(메틸아미노) 페녹시) 피리딘-2-일)-2-(4-에틸피페라진-1-일) 아세트아미드를 갈색 오일로서 수득하였다. HPLC = 2.00 min ; MS: $MH^+ = 385$.

4. 2-(4-에틸피페라진-1-일)-N-{4-[(2-([2-플루오로-5-(트라이플루오로메틸) 페닐]아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일) 옥시] 피리딘-2-일} 아세트아미드의 합성

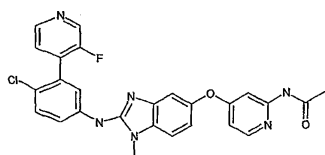
메테인올중의 N-(4-(3-아미노-4-(메틸아미노) 페녹시) 피리딘-2-일)-2-(4-에틸-피페라진-1-일) 아세트아미드 (1eq)의 용액을 1-플루오로-4-(트라이플루오로메틸)-2-아이소티오시아나토벤젠 (1eq)로 처리하였고 실온에서 16시간

동안 교반하여 대응하는 티오우레아를 형성하였다. 거기에 그후 염화철III (1.2eq)을 첨가하였고 또다른 4 시간동안 교반하였다. 혼합물을 그후 농축시켰고 포화 탄산나트륨과 에틸 아세테이트 사이에서 분할하였다. 유기 층을 분리시켰고 물과 식염수로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시켰고 농축시켜 갈색 미정제 고체를 제공하였다.

디에틸 에테르중의 5% 에틸 아세테이트로 분쇄에 의한 정제는 2-(4-에틸피페라진-1-일)-N-{4-[(2-{[2-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)페닐]아미노}-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일) 옥시] 피리딘-2-일} 아세트아미드를 황갈색 고체로서 제공하였다. HPLC = 3.40min ; MS: MH⁺ = 572.

실시예 25

N-{4-[(2-{[4-클로로-3-(3-플루오로피리딘-4-일)페닐]아미노}-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일) 옥시] 피리딘-2-일} 아세트아미드의 합성



1. 4-(2-클로로-5-니트로페닐)-3-플루오로피리딘의 합성

DME : H₂O (3: 1)의 혼합물을 30분동안 N₂로 탈가스하였다. 2-브로모-1-클로로-4-니트로벤젠 (1eq)를 첨가하였고 또다른 10 분동안 탈가스하였다. 1,1'-비스(다이페닐포스포노) 페로센 팔라듐 II 클로라이드 (0.05eq), 3-플루오로피리딘-4-일-4-붕소산 (1eq), 및 탄산나트륨 (3eq)을 그후 첨가하였고 100℃에서 16시간동안 교반하였다. 반응을 그후 농축시켰고 에틸 아세테이트와 물 사이에서 분할하였다. 유기 층을 식염수로 세척하였고, 황산나트륨 위에서 건조시켰고 농축시켰다. 실리카 겔, 헥세인중의 10% 에틸 아세테이트 위에서 정제하여 4-(2-클로로-5-니트로페닐)-3-플루오로피리딘을 수득하였다. HPLC=4. 57min; MS: MH⁺ = 253.

2. 4-클로로-3-(3-플루오로피리딘-4-일) 벤젠아민의 합성

4-(2-클로로-5-니트로페닐)-3-플루오로피리딘 (1eq)을 아세트산중의 철 (0), (3eq)로 10시간동안 실온에서 교반하였다. 반응은 탄산나트륨으로 중화하고 여과시켜 철을 제거하였다. 반응을 에틸 아세테이트와 물 사이에서 분할하였다. 유기 층을 분리시켰고 식염수로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시켰고 농축시켜 4-클로로-3-(3-플루오로피리딘-4-일) 벤젠아민을 제공하였다. HPLC = 1.72min ; MS: MH⁺ = 223.

3. 4-(2-클로로-5-아이소티오시아나토페닐)-3-플루오로피리딘의 합성

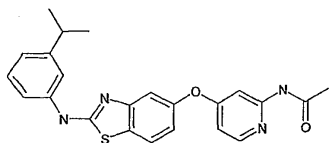
아세톤중의 4-클로로-3-(3-플루오로피리딘-4-일) 벤젠아민 (1eq) 및 이탄산 나트륨 (2eq)을 함유하는 혼합물을 티오포스젠 (2eq)으로 처리하고 5 분동안 0℃에서 교반하였다. 반응을 그후 농축시켰고 에틸 아세테이트와 물 사이에서 분할하였다. 유기 층 황산나트륨과 이탄산 나트륨 위에서 건조시켰고 농축시켜 4-(2-클로로-5-아이소티오시아나토페닐)-3-플루오로피리딘을 제공하였다. HPLC = 5. 54min ; MS: MH⁺ = 265.

4. N-{4-[(2-{[4-클로로-3-(3-플루오로피리딘-4-일)페닐]아미노}-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일) 옥시] 피리딘-2-일} 아세트아미드의 합성

메테인올중의 4-(2-클로로-5-아이소티오시아나토페닐)-3-플루오로피리딘 (1eq) 및 N-(4-(3-아미노-4-(메틸아미노)페녹시) 피리딘-2-일) 아세트아미드 (1eq)를 함유하는 혼합물을 16시간의 실온에서 교반하여 대응하는 티오우레아를 제공하였다. 거기에 그후 염화철III(1. 2eq)을 첨가하고 또다른 4 시간동안 교반하였다. 혼합물을 그후 농축시켰고 포화 탄산나트륨과 에틸 아세테이트 사이에서 분할하였다. 유기 층을 분리시켰고 물과 식염수로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시켰고 농축시켜 갈색 미정제 고체를 제공하였다. HPLC에서 정제하여 N-{4-[(2-{[4-클로로-3-(3-플루오로피리딘-4-일) 페닐] 아미노}-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일) 옥시] 피리딘-2-일} 아세트아미드를 수득하였다. HPLC = 3. 37min ; MS: MH⁺ = 503

실시예 26

N-[4-((2-[(3-아이소프로필페닐)아미노]-1,3-벤조티아졸-5-일)옥시)피리딘-2-일]아세트아미드의 합성



1. N-(3-아이소프로필페닐)-5-메톡시벤조 [d] 티아졸-2-아민의 합성

2-브로모-5-메톡시벤조 [d] 티아졸 (1eq), 3-아이소프로필벤질아민 (1.5eq) 및 디아이소프로필에틸아민 (4eq)를 함유하는 혼합물을 235℃에서 15분동안 NMP에서 마이크로웨이브하였다. 반응을 에틸 아세테이트와 물 사이에서 분할하였다. 유기 층을 분리시키고 식염수로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시켰고 농축시켰다. 실리카 겔, 헥세인중의 10% 에틸 아세테이트에서 정제하여, N-(3-아이소프로필페닐)-5-메톡시벤조 [d] 티아졸-2-아민을 제공하였다. HPLC = 5.50min ; MS: MH⁺ 299.

2. 2-(3-아이소프로필페닐아미노) 벤조 [d] 티아졸-5-올의 합성

N-(3-아이소프로필페닐)-5-메톡시벤조 [d] 티아졸-2-아민을 하이드로브롬산 (45%)으로 채웠고 170℃에서 10 분동안 마이크로웨이브하였다. 반응을 그후 탄산나트륨 (포화 용액)으로 중화하였고 에틸 아세테이트와 물 사이에서 분할하였다. 유기 층을 분리하였고, 식염수로 세척하였고, 황산나트륨 위에서 건조시켰고 농축시켰고 2-(3-아이소프로필페닐아미노) 벤조 [d] 티아졸-5-올을 제공하였다.

HPLC = 4. 63min ; MS: MH⁺ = 285.

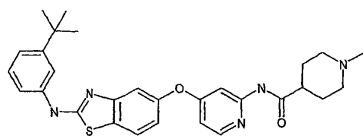
3. N-[4-((2-[(3-아이소프로필페닐) 아미노]-1,3-벤조티아졸-5-일) 옥시) 피리딘- 2-일] 아세트아미드의 합성

디메틸포름아미드중의 2-(3-아이소프로필페닐아미노) 벤조 [d] 티아졸-5-올 (1eq), N-(4-클로로피리딘-2-일) 아세트아미드 (1.4eq), 칼륨 비스(트라이메틸실릴) 아마이드 (4eq) 및 탄산칼륨 (1.2eq)를 함유하는 혼합물을 200℃에서 15분동안 마이크로웨이브하였다. 반응을 그후 에틸 아세테이트와 물 사이에서 분할하였다.

유기 층을 분리하였고, 식염수로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시켰고 농축시켜 미정제 생성물을 제공하였다. HPLC 에서 정제하여 N-[4-((2-[(3-아이소프로필페닐) 아미노]-1,3-벤조티아졸-5-일) 옥시) 피리딘-2-일] 아세트아미드를 수득하였다. HPLC 4. 87min ; MS: MH⁺ = 419.

실시예 27

N-[4-((2-[(3-tert-부틸페닐)아미노]-1,3-벤조티아졸-5-일)옥시)피리딘-2-일]-1-메틸피페리딘-4-카르복사미드의 합성



1. 1-메틸피페리딘-4-염화 카르보닐의 합성

플라스크를 화염 건조시키고 질소 분위기 하에 두었다. 무수 염화메틸렌중의 1- 메틸피페리딘-4-카르복실산 (1eq)을 플라스크에 첨가하고 수조에서 20℃로 첨가하였다. 디메틸포름아미드를 첨가하고, 그후 염화메틸렌중의 염화옥살릴 (1.4eq)을 첨가하였다. 반응을 2시간동안 환류시키고, 실온으로 가져갔고, 농축시켰고 톨루엔과 공비혼합하여 밝은 황색 보풀 고체로서 1-메틸피페리딘-4-염화 카르보닐을 수득하였다. MS: $MH^+ = 162$.

2. N-(4-클로로피리딘-2-일)-1-메틸피페리딘-4-카르복사미드의 합성

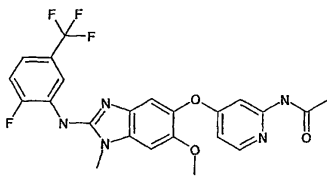
플라스크를 화염 건조시키고 질소 분위기 하에 놓았다. 무수 염화메틸렌중의 1- 메틸피페리딘-4-염화 카르보닐 (1eq)를 플라스크에 첨가하였고 0℃로 가져갔다. 여기에 무수 염화메틸렌중의 4- 클로로피리딘-2-아민 (1eq), 및 디아이소프로필에틸아민 (5eq)을 함유하는 용액을 첨가하였고, 이것을 1시간동안 0℃에서 교반하였다. 반응을 농축시켰고 물과 에틸아세테이트 사이에서 분할하였다. 유기 층을 분리하였고, 식염수로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시켰고 농축시켜 미정제 생성물을 제공하였다. 실리카 겔, 염화메틸렌중의 10% 메테인올에서 정제하여 N-(4-클로로피리딘-2-일)-1- 메틸피페리딘-4-카르복사미드를 약간 황색 결정 고체로서 수득하였다. HPLC = 2.39min ; MS: $MH^+ = 254$.

3. N-[4-({2-[(3-tert-부틸페닐) 아미노]-1, 3-벤조티아졸-5-일} 옥시) 피리딘-2-일]-1-메틸피페리딘-4-카르복사미드의 합성

디메틸포름아미드중의 2-(3-tert-부틸페닐아미노) 벤조 [d] 티아졸-5-올 (1eq), 칼륨 비스(트라이메틸실릴) 아미드 (4eq), 및 탄산칼륨 (1.2eq)를 함유하는 혼합물을 실온에서 10 분동안 교반하였다. N-(4-클로로피리딘-2-일)-1-메틸피페리딘-4-카르복사미드 (1.4eq) 를 그후 첨가하였고 혼합물을 220℃에서 20분동안 마이크로웨이브하였다. 반응을 에틸아세테이트와 물 사이에서 분할하였다. 유기 층을 분리시켰고, 식염수로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시켰고 농축시켜 미정제 생성물을 제공한다. HPLC에 의한 정제는 N-[4-({2-[(3-tert-부틸페닐) 아미노]-1, 3-벤조티아졸-5-일} 옥시) 피리딘-2-일]-1-메틸피페리딘-4- 카르복사미드를 산출하였다. HPLC = 4.74min ; MS: $MH^+ = 516$.

실시예 28

N-{4-[(2-[(2-플루오로-5-(트라이플루오로메틸) 페닐)아미노]-6-메톡시-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일)옥시] 피리딘-2-일}아세트아미드의 합성



1. 4-(2-메톡시-4-(메틸아미노)-5-니트로페녹시) 피리딘-2-카르복실산의 합성

트라이플루오로아세트산을 물을 타지 않고 순수하게 tert-부틸 4-(2-메톡시-4-(메틸아미노)-5-니트로페녹시) 피리딘-2-카르복실레이트에 첨가하고 실온에서 5시간동안 교반하였다. TFA를 증발하였고, 고체 생성물을 톨루엔과 공비혼합하고 그후 진공하에 24시간동안 두어 4-(2-메톡시-4-(메틸아미노)-5-니트로페녹시) 피리딘-2-카르복실산을 수득하였다. HPLC = 3.07min; MS: $MH^+ = 321$

2. 4-(2-메톡시-4-(메틸아미노)-5-니트로페녹시) 피리딘-2-카르복사미드의 합성

테트라하이드로푸란중의 4-(2-메톡시-4-(메틸아미노)-5-니트로페녹시) 피리딘-2-카르복실산 (1eq), 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보이미드 (2eq), 3H-1,2,3- 트리아아졸로 [4,5-b] 피리딘-3-올 (1.5eq), 및 디아이소프로필아민 (5eq)을 함유하는 혼합물을 실온에서 1시간동안 교반하였다. 여기에 그후 염화알루미늄 (2eq)을 첨가하고 결과의 혼합물을 48시간동안 함께 교반하였다. 반응을 농축시켰다.

실리카 겔, 헥세인중의 50% 아세톤에서 정제하여 4-(2-메톡시-4-(메틸아미노)-5-니트로페녹시) 피리딘-2-카르복사미드를 밝은 황색 고체로서 수득하였다. HPLC = 3. 70min ; MS: $MH^+ = 319$.

3. 4-(2-메톡시-4-(메틸아미노)-5-니트로페녹시) 피리딘-2-아민의 합성

액상 브롬 (2eq)을 0℃에서 물중의 수산화칼륨 (10eq)의 용액에 적가하였다. 4-(2-메톡시-4-(메틸아미노)-5-니트로페녹시) 피리딘-2- 카르복사미드 (1eq)를 그후 소량의 디옥세인 중에 첨가하였다. 반응을 ½ 시간동안 실온으로 가져갔고 그 후 55℃로 1시간동안 가열하여 적색 균질한 용액을 나타낸다. 반응을 0℃로 다시 가져갔고 아세트산 (과잉)을 첨가하였다. 혼합물을 55℃에서 1/2 시간동안 가열하였고, 실온으로 냉각시켰고 탄산나트륨을 첨가하여 중화한다. 반응을 염화메틸렌으로 추출하였다. 유기 층을 식염수로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시켰고 농축하여 오렌지 고체로서 4-(2- 메톡시-4-(메틸아미노)-5-니트로페녹시) 피리딘-2-아민을 수득하였다. HPLC = 3. 10min ; MS: $MH^+ = 292$.

4. N-(4-(2-메톡시-4-(메틸아미노)-5-니트로페녹시) 피리딘-2-일) 아세트아미드의 합성

질소 분위기 하에서, 염화메틸렌중의 4-(2-메톡시-4-(메틸아미노)-5-니트로페녹시)- 피리딘-2-아민 (1eq) 및 디아이소프로필에틸아민 (4eq)을 0℃로 가져갔다. 염화아세트 (1.1eq)을 적가하였고 혼합물을 5 분 동안 교반하였다. 반응을 실온으로 가져갔고 물을 첨가하였다. 유기 층을 식염수로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시켰고 농축시켜 N-(4-(2-메톡시-4-(메틸아미노)-5-니트로페녹시) 피리딘-2-일) 아세트아미드를 수득하였다. HPLC = 3. 21min ; MS: $MH^+ = 333$.

5. N-(4-(5-아미노-2-메톡시-4-(메틸아미노) 페녹시) 피리딘-2-일) 아세트아미드의 합성

납으로 활성억제된 촉매 량의 10% Pd/C과 함께 메테인올중의 N-(4-(2-메톡시-4-(메틸아미노)-5-니트로페녹시)- 피리딘-2-일) 아세트아미드를 함유하는 혼합물을 노란색이 사라질때까지 수소화하였다. 반응을 그후 여과시켜 촉매를 제거하고 농축하여 N-(4-(5-아미노-2-메톡시- 4-(메틸아미노) 페녹시) 피리딘-2-일) 아세트아미드를 수득하였다. HPLC = 2. 25min ; MS : $MH^+ = 303$.

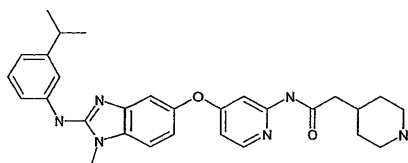
6. N-{4-[(2-{[2-플루오로-5-(트라이플루오로메틸) 페닐] 아미노}-6-메톡시-1- 메틸-1H-벤지미다졸-5-일) 옥시] 피리딘-2-일} 아세트아미드의 합성

메테인올중의 N-(4-(5-아미노-2-메톡시-4-(메틸아미노) 페녹시) 피리딘-2-일) 아세트아미드 (1eq)의 용액을 1-플루오로-4-(트라이플루오로메틸)-2-아이소티오시아나토벤젠 (1eq)으로 처리하였고 실온에서 16시간동안 교반하여 대응하는 티오우레아를 형성하였다. 거기에 그후 염화III철 (1. 2eq)을 첨가하고 또다른 4시간동안 교반하였다. 혼합물을 그후 농축시켰고 포화 탄산나트륨과 에틸 아세테이트 사이에서 분할하였다. 유기 층을 분리시켰고 물과 식염수로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시켰고 농축시켜 갈색 미정제 고체를 얻었다.

HPLC에 의한 정제는 N-{4-[(2-{[2-플루오로-5-(트라이플루오로메틸) 페닐] 아미노}-6- 메톡시-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일) 옥시] 피리딘-2-일} 아세트아미드를 산출하였다. HPLC = 3. 02min ; MS: $MH^+ = 490$.

실시예 29

N-[4-((2-[(3-아이소프로필페닐)아미노]-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일)옥시)피리딘-2-일]-2-피페리딘-4-일아세트아미드의 합성



1.5-(2-아미노피리딘-4-일옥시)-N-(3-아이소프로필페닐)-1-메틸-1H-벤조 [d] 이미다졸-2-아민의 합성

메테인올중의 4-(4-(메틸아미노)-3-니트로페녹시) 피리딘-2-아민 (1eq) 및 1-아이소프로필-3-아이소티오시아나토벤젠(1eq)을 함유하는 혼합물을 실온에서 16시간동안 교반하여 대응하는 티오우레아를 형성하였다. 거기에 그후 염화III철 (1. 2eq)을 첨가하였고 또다른 4시간동안 교반하였다. 혼합물을 그후 농축시켰고 포화 탄산나트륨과 에틸 아세테이트 사이에서 분할하였다. 유기 층을 분리시켰고 물과 식염수로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시켰고 농축시켜 갈색 미정제 고체를 제공한다. 톨루엔으로 분쇄에 의해 정제하여 5-(2-아미노피리딘-4-일옥시)-N-(3-아이소프로필페닐)-1-메틸-1H-벤조 [d] 이미다졸-2-아민을 갈색 고체로서 수득하였다. HPLC = 3. 63min ; MS: MH^+ = 374.

2. tert-부틸 4-((4-(2-(3-아이소프로필페닐아미노)-1-메틸-1H-벤조 [d] 이미다졸-5-일옥시) 피리딘-2-일카바모일) 메틸) 피페리딘-1-카르복실레이트의 합성

N, N- 디메틸 포름아미드 및 N, N, 디소프로필에틸아민 (4eq)중의 2-(1-(tert-부톡시카르보닐) 피페리딘-4-일) 아세트산 (1eq)의 혼합물에 HATU (2eq)를 첨가하였고 혼합물을 그것이 균질해질때까지 주위 온도에서 교반하였다. 거기에 5-(2-아미노피리딘-4-일옥시)-N-(3-아이소프로필페닐)-1-메틸-1H-벤조-[d] 이미다졸-2-아민 (1eq) 및 4-(디메틸아미노) 피리딘 (0.05eq)을 첨가하였고 결과의 혼합물을 실온에서 16시간동안 교반하였다. 반응 혼합물을 그후 농축시켰고 에틸 아세테이트와 물 사이에서 분할하였다. 유기 층을 황산나트륨 위에서 건조시켰고 결과의 tert-부틸 4-((4-(4-(메틸아미노)-3- 니트로페녹시) 피리딘-2-일카바모일) 메틸) 피페리딘-1-카르복실레이트를 HPLC에 의해 정제하였다.

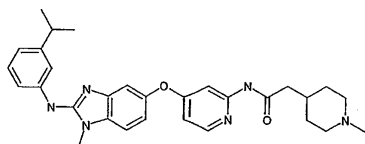
HPLC = 4. 63min; MS: MH^+ = 599.

3. N-[4-((2-[(3-아이소프로필페닐) 아미노]-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일} 옥시) 피리딘-2-일]-2-피페리딘-4-일 아세트아미드의 합성

물과 아세트니트릴중의 tert-부틸 4-((4-(4-(메틸아미노)-3-니트로페녹시)피리딘-2-일카바모일)- 메틸) 피페리딘-1-카르복실레이트 (1eq)에 트라이플루오로아세트산 (2eq)을 첨가하였고 실온에서 16시간동안 교반하였다. 결과의 용액을 액상 질소로 냉동하고 샘플을 감압하 동결건조하여 N-[4-((2-[(3-아이소프로필페닐) 아미노]-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일} 옥시) 피리딘-2-일]-2-피페리딘- 4-일아세트아미드를 수득하였다. HPLC = 3. 49min ; MS: MH^+ = 499.

실시예 30

N-[4-((2-[(3-아이소프로필페닐) 아미노]-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일} 옥시) 피리딘-2-일]-2-(1-메틸피페리딘-4-일) 아세트아미드의 합성



1.5-(2-아미노피리딘-4-일옥시)-N-(3-아이소프로필페닐)-1-메틸-1H-벤조 [d] 이미다졸-2-아민의 합성

4-(4-(메틸아미노)-3-니트로페녹시) 피리딘-2-아민 (1eq) 및 메테인올중의 1-아이소프로필-3-아이소티오시아나토벤젠 (1eq)을 함유하는 혼합물을 실온에서 16시간동안 교반하여 대응하는 티오우레아를 형성하였다. 거기에 그후 염화III철 (1. 2eq)을 첨가하였고 또다른 4 시간동안 교반하였다. 혼합물을 그후 농축시켰고 포화 탄산나트륨과 에틸 아세테이트 사이에서 분할하였다. 유기 층을 분리시켰고 물과 식염수로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시켰고 농축시켜 갈색 미정제 고체를 제공하였다. 톨루엔으로 분쇄에 의해 정제하여 5-(2-아미노피리딘-4-일옥시)-N-(3-아이소프로필페닐)-1-메틸-1H-벤조 [d] 이미다졸-2-아민을 갈색 고체로서 를 제공한다. HPLC = 3. 63min ; MS: MH^+ = 374.

2. tert-부틸 4-((4-(2-(3-아이소프로필페닐아미노)-1-메틸-1H-벤조 [d] 이미다졸-5-일옥시) 피리딘-2-일카바모일) 메틸) 피페리딘-1-카르복실레이트의 합성

N, N- 디메틸 포름아미드중의 (1-(tert-부톡시카르보닐) 피페리딘-4-일) 아세트산 (1eq)과 N, N, 디소프로필에틸아민 (4eq)의 2-의 혼합물에 HATU (2eq)을 첨가하였고 혼합물을 그것의 균질해질때까지 주위 온도에서 교반하였다. 거기에 5-(2-아미노피리딘-4-일옥시)-N-(3-아이소프로필페닐)-1-메틸-1H-벤조 [d]-이미다졸-2-아민 (1eq) 및 4-(디메틸

아미노) 피리딘 (0.05eq)을 첨가하였고 결과의 혼합물을 실온에서 16시간동안 교반하였다. 반응 혼합물을 그후 농축시켰고 에틸 아세테이트와 물 사이에서 분할하였다. 유기 층을 황산나트륨 위에서 건조시켰고 결과의 tert-부틸 4-((4-(4-(메틸아미노)-3-니트로페녹시) 피리딘-2-일카바모일) 메틸) 피페리딘-1-카르복실레이트를 HPLC에 의해 정제하였다.

HPLC = 4.63min ; MS: MH⁺=599.

3. N-(4-(2-(3-아이소프로필페닐아미노)-1-메틸-1H-벤조 [d] 이미다졸-5-일옥시) 피리딘-2-일)-2-(피페리딘-4-일) 아세트아미드의 합성

물과 아세트니트릴중의 tert-부틸 4-((4-(4-(메틸아미노)-3-니트로페녹시) 피리딘-2-일카바모일) 메틸) 피페리딘-1-카르복실레이트 (1eq)에 트라이플루오로아세트산 (2eq)을 첨가하였고 실온에서 16시간동안 교반하였다. 결과의 용액을 액상 질소로 냉동시켰고 샘플을 감압하 동결건조하여 N-(4-(2-(3-아이소프로필페닐아미노)-1-메틸-1H-벤조 [d] 이미다졸-5-일옥시) 피리딘-2-일)-2-(피페리딘-4-일) 아세트아미드를 수득하였다. HPLC = 3.49min ; MS: MH⁺=499.

4. N-[4-(2-[(3-아이소프로필페닐) 아미노]-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일} 옥시) 피리딘-2-일]-2-(1-메틸피페리딘-4-일) 아세트아미드의 합성

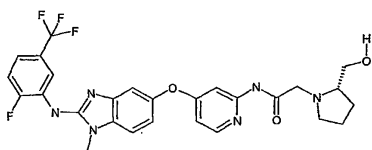
테트라하이드로푸란 : 메테인올 (1: 1)중의 N-(4-(2-(3-아이소프로필페닐아미노)-1-메틸-1H-벤조 [d] 이미다졸-5-일옥시) 피리딘-2-일)-2-(피페리딘-4-일) 아세트아미드 (1eq), 빙 아세트산 (2 eq), 및 포르말린 (7.5eq)을 함유하는 혼합물에 나트륨 시아노보로하이드라이드 (2 eq)을 첨가하고 실온에서 1시간동안 교반하였다. 반응을 포화 탄산나트륨 용액으로 중화하고 에틸 아세테이트로 추출하였다.

유기 층을 식염수로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시켰고 농축시켜 미정제 생성물을 얻었다. HPLC에 의해 정제하여 N-[4-(2-[(3-아이소프로필페닐) 아미노]-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일} 옥시) 피리딘-2-일]-2-(1-메틸피페리딘-4-일) 아세트아미드를 수득하였다.

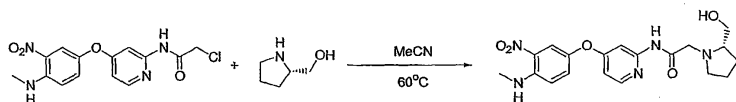
HPLC = 3.51min ; MS: MH⁺ = 513.

실시예 31

N-{4-[2-[(2-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)페닐)아미노]-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일} 옥시]피리딘-2-일}-2-[(2S)-2-(히드록시메틸)피롤리딘-1-일] 아세트아미드의 합성



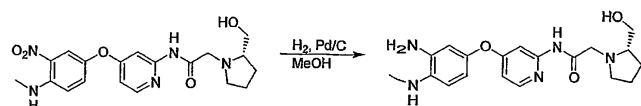
단계 1:



L-프롤린 (3.0 eq)을 아세트니트릴중의 2-클로로-N-[4-(4-(메틸아미노)-2-니트로페녹시) (2-피리딜)] 아세트아미드 (1 eq)의 혼합물에 첨가하였다. 결과의 혼합물을 60°C로 가져갔다. LC/MS은 1시간동안 교반 후에 양적 변환을 보여주었다. 반응을 용매의 약 절반 부피로 농축시켰고 그후 물과 에틸 아세테이트 사이에서 분할하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트로 2x 추출하였다.

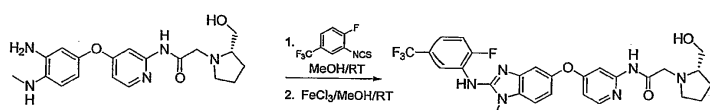
유기 층을 조합하였고 물과 이어서 포화 염화나트륨으로 세척하고, 황산마그네슘 위에서 건조시키고 농축시켜 순수한 생성물을 수득하였다. MS: MH⁺=402. 2.

단계 2:



2-(2-(4-(4-메틸아미노-3-니트로-페녹시)- 피리딘-2-일)-아세트아미드를 메테인올중에서 Pd/C의 존재하에서 4시간동안 수소화하였다. 셀라이트를 통한 여과를 통하여 촉매를 제거하였고 여과액을 농축시켜 N-[4-(3-아미노-4-메틸아미노-페녹시)-피리딘-2-일]-2-(2-히드록시메틸-피롤리딘-1-일)-아세트아미드를 제공하였다. MS: MH⁺ = 372. 4.

단계 3:

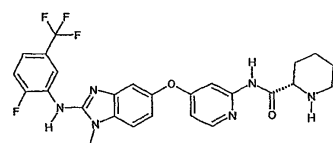


2-플루오로-5-(트라이플루오로메틸) 페닐 아이소티오시아네이트를 메테인올중의 [4-(3-아미노-4-메틸아미노-페녹시)-피리딘-2-일]-2-(2-히드록시메틸-피롤리딘-1-일)-아세트아미드의 용액에 첨가하였다. 반응을 실온에서 15시간 동안 교반하였다.

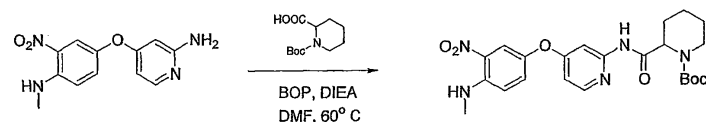
티오우레아 형성은 LC/MS에 의해 확인되었다. 염화제2철을 첨가하였고 결과의 혼합물을 실온에서 4시간동안 교반하였다. LC/MS에 의해 고리화가 완성된 후에 반응 혼합물을 농축시켰고 염기성 pH가 될때까지 수성 탄산나트륨을 첨가하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트와 물 사이에서 분할하였다. 유기 층을 물로 세척하고 그후 식염수로 세척하고, 황산마그네슘 위에서 건조시키고 농축시켰다. 미정제 생성물을 역상 HPLC에 의해 정제하였다. MS: MH⁺ = 559. 3.

실시예 32

(2S)-N-{4-[2-([2-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)페닐]아미노)-1-메틸-1-벤지미다졸-5-일]옥시]피리딘-2-일} 피롤리딘-2-카르복사미드의 합성

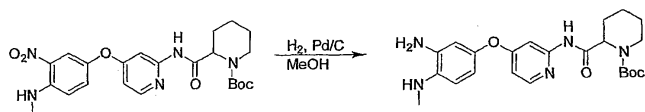


단계 1 :



N-Boc 호모프롤린 (1.0 eq)을 DMF중의 아미노 피리딘 (1.0 eq), BOP (2.0 eq) 및 디아이소프로필에틸아민 (3.0 eq)의 용액에 첨가하였다. 용액을 60°C에서 밤새 가열한다. 용액을 그것의 원래 부피의 약 4분의 1까지 회전증발기 위에서 농축시키고, 그후 물과 EtOAc 안으로 붓는다. 층을 분리시키고 유기 화합물을 물과 그후 식염수로 세척하고, MgSO₄위에서 건조시키고, 여과시키고, 실리카를 첨가하고, 용액을 농축시킨다. 생성물을 그후 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (2% MeOH : DCM-> 10% MeOH : DCM의 구배) 원하는 생성물을 수득한다 MH⁺ = 472.5.

단계 2:



니트로아닐린을 Pd/C의 존재하에서 4시간동안 메테인올에서 수소화하였다. 여과 셀라이트를 통해 촉매를 제거하였고 여과액을 농축시켜 페닐렌디아민을 제공한다. MS: $MH^+ = 442.4$.

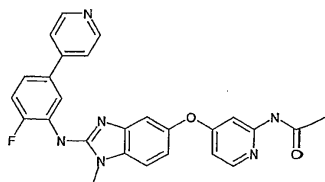
단계 3:



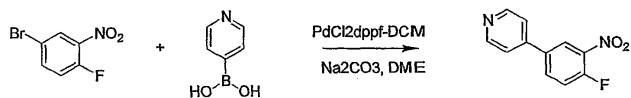
2-플루오로-5-(트라이플루오로메틸) 페닐 아이소티오시아네이트를 메테인올중의 페닐렌디아민의 용액에 첨가하였다. 반응을 실온에서 15시간동안 교반하였다. 티오우레아 형성을 LC/MS에 의해 확인하였다. 염화제2철을 첨가하였고 결과의 혼합물을 실온에서 4시간동안 교반하였다. 고리화가 LC/MS에 의해 완성된 후에 반응 혼합물을 농축시켰고 염기성 pH가 될때까지 수성 탄산나트륨을 첨가하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트와 물 사이에서 분할하였다. 유기 층을 물과 그 후 식염수로 세척하였고, 황산나트륨 위에서 건조시켰고 농축시켰다. 30분동안 실온에서 미정제 생성물을 디옥세인중의 HCl로 처리함으로써 보호기를 제거한다. 미정제 생성물을 역상 HPLC에 의해 정제하였다. MS: $MH^+ = 529.5$.

실시예 33

N-[4-({2-[2-플루오로-5-피리딘-4-일페닐] 아미노}-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일} 옥시) 피리딘-2-일] 아세트아미드의 합성

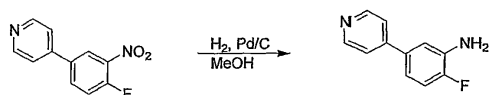


단계 1:



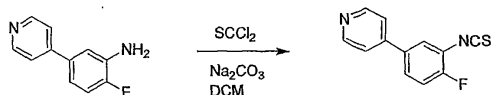
5-브로모-2-플루오로니트로벤젠 (1.0 eq), 4-피리딜붕소산 (2.0 eq), 및 DCM와 혼합된 [1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센] 디클로로 팔라듐 II을 에틸렌글리콜 디메틸에테르 및 2M 수성 탄산나트륨 (4.0 eq)중에 혼합한다. 용액을 20분 동안 아르곤으로 깨끗이 하고 그 후 밤새 100°C에서 가열한다. 이때 반응 혼합물을 냉각시키고 그 후 물과 EtOAc 안으로 붓는다. 층을 분리시키고 유기화합물을 물과 그 후 식염수로 세척하고, $MgSO_4$ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 실리카를 첨가하고, 용액을 농축시킨다. 생성물을 그 후 칼럼 크로마토그래피 (1% MeOH : DCM-> 10% MeOH: DCM의 구배)에 의해 정제하여 원하는 생성물을 수득한다. MS: $MH^+ = 219.2$.

단계 2:



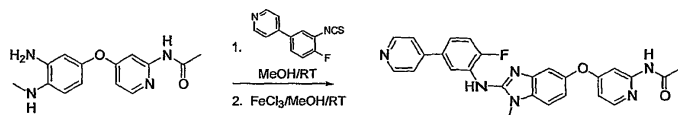
니트로페닐 화합물을 Pd/C의 존재하에서 4시간동안 메테인올중에서 수소화하였다. 여과 셀라이트를 통해 촉매를 제거하였고 여과액을 농축시켰고 원하는 아닐린을 제공하였다. MS : $MH^+ = 189.2$.

단계 3:



아닐린 (1.0 eq)을 디클로로메테인과 탄산나트륨 (4.0 eq)의 2상 혼합물에서 0℃로 냉각시킨다. 이때 티오포스겐 (1.0 eq)을 첨가하였다. 용액을 30분동안 교반하고 이때 상을 분리되었고 유기상을 황산마그네슘 위에서 건조시켰다.

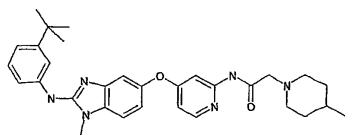
단계 4:



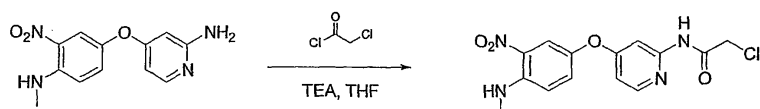
2-플루오로-5-(4-피리딜) 페닐 아이소티오시아네이트를 메테인올 중의 페닐렌디아민의 용액에 dcm중의 용액으로서 첨가하였다. 반응을 실온에서 15시간동안교반하였다. 티오우레아 형성을 LC/MS에 의해 확인하였다. 염화제2철을 첨가하였고 결과의 혼합물을 실온에서 4시간동안 교반하였다. 고리화가 LC/MS에 의해 완성된 후에 반응 혼합물을 농축시켰고 수성 탄산나트륨을 염기성 pH까지 첨가하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트와 물 사이에서 분할하였다. 유기 층을 물과 그후 식염수로 세척하였고, 황산마그네슘 위에서 건조시키고 농축시킨다. 미정제 생성물을 역상 HPLC에 의해 정제하였다. MS: $MH^+ = 469.5$.

실시예 34

N-[4-((2-[(3-tert-부틸페닐)아미노]-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일}옥시)피리딘-2-일]-2-(4-메틸피페리딘-1-일)아세트아미드의 합성



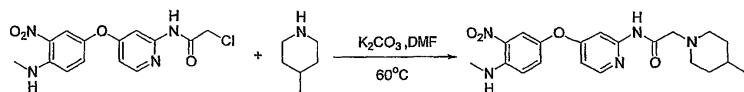
단계 1:



클로로염화아세트 (1.4 eq)을 실온에서 15분에 걸쳐서 THF (1.2 L)중의 아미노 피리딘 (1.0 eq) 및 트라이에틸아민 (2.7 eq)의 교반 용액에 적가하였다. 2시간후에 LC는 소량의 출발 재료 및 일부 비스 아실화 생성물 (>10%)과 함께 원하

는 생성물로의 80% 변환을 보여준다. 용액을 회전증발기 위에서 그것의 원래 부피의 약 4분의 1로 농축시키고, 그후 물과 EtOAc 안으로 붓는다. 층을 분리시키고 유기화합물을 물과 그후 식염수로 세척하고, MgSO₄ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 실리카를 첨가하고, 용액을 농축시킨다. 생성물을 그후 칼럼 크로마토그래피 (30% EtOAc: 헥세인 → 60% EtOAc 헥세인의 구배)에 의해 정제하여 원하는 생성물 (39% 수율)을 수득한다.

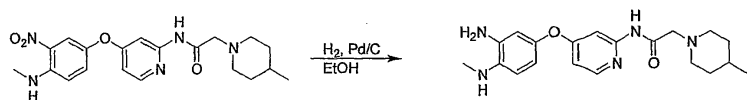
단계 2:



4-메틸피페리딘 (2.8 eq)을 디메틸포름아미드중의 2-클로로-N-{4-[4-(메틸아미노)-2-니트로페녹시] (2-피리딜)} 아세트아미드 (1 eq), 및 탄산칼륨 (3.3 eq)의 혼합물에 첨가하였다. 결과의 혼합물을 60°C으로 가져갔다. LC/MS 는 1시간 동안 교반후에 양적 변환을 보여주었다. 반응을 물과 에틸 아세테이트 사이에서 분할하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트로 2x 추출하였다.

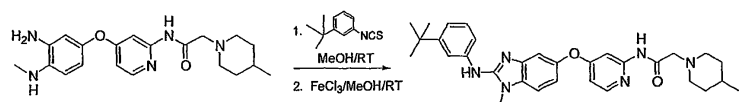
유기 층을 조합하였고 물과 이어서 포화 염화나트륨으로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시켰고 농축시켰다. 미정제 생성물을 실리카의 플러그를 통해서 통과시켰고 10% 메테인올/염화메틸렌으로 용출한다. MS: MH⁺ = 400.2.

단계 3:



N-{4-[4-(메틸아미노)-3-니트로페녹시] (2-피리딜)}-2-(4-메틸피페리딜) 아세트아미드를 Pd/C의 존재하에서 4시간 동안 수소화하였다. 여과를 통하여 촉매를 제거하였고 여과액을 농축시켜 N-{4-[3-아미노-4-(메틸아미노) 페녹시] (2-피리딜)}-2-(4-메틸피페리딜) 아세트아미드를 제공하였다. MS: MH⁺ = 370. 2.

단계 4:



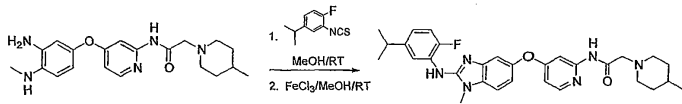
메테인올중의 N-{4-[3-아미노-4-(메틸아미노) 페녹시] (2-피리딜)}-2-(4-메틸피페리딜) 아세트아미드의 용액에 3-(tert-부틸) 벤젠아이스티오시아네이트를 첨가하였다. 반응을 실온에서 15시간 동안 교반하였다. 티오우레아 형성을 LC/MS에 의해 확인하였다. 염화제2철을 첨가하였고 결과의 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 고리화가 LC/MS에 의해 완성된 후에 반응 혼합물을 농축시켰고 염기성 pH가 될때까지 수성 탄산나트륨을 첨가하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트와 물 사이에서 분할하였다. 유기 층을 물과 그후 식염수로 세척하였고, 황산나트륨 위에서 건조시켰고 농축시킨다. 미정제 생성물을 역상 HPLC에 의해 정제하였다. MS: MH⁺ = 527. 2.

실시예 35-68

지시된 출발 재료 및 시약을 사용하여 위에서 설명한 것과 유사한 방식으로 실시예 35-68에서 글리신아미드를 합성하였다.

실시예 35

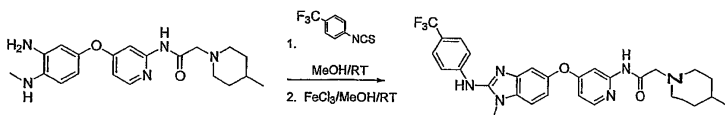
[4-(2-[(2-플루오로-5-아이소프로필페닐 아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일]옥시)피리딘-2-일]-2-(4-메틸피페리딘-1-일)아세트아미드의 합성



MS: $MH^+ = 531.1$.

실시예 36

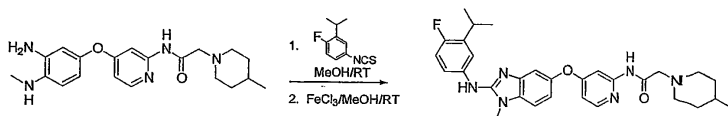
2-(4-메틸피페리딘-1-일)-N-{4-[(1-메틸-2-{[4-(트라이플루오로메틸)페닐]아미노}-1H-벤지미다졸-5-일)옥시]피리딘-2-일}아세트아미드의 합성



MS: $MH^+ = 539.1$.

실시예 37

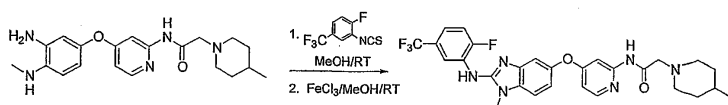
N-[4-((2-[(4-플루오로-3-아이소프로필페닐]아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일)옥시)피리딘-2-일]-2-(4-메틸피페리딘-1-일)아세트아미드의 합성



MS: $MH^+ = 531.1$.

실시예 38

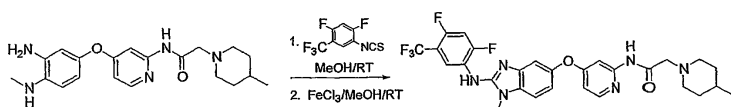
N-{4-[(2-[(2-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)페닐]아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일)옥시]피리딘-2-일}-2-(4-메틸피페리딘-1-일)아세트아미드의 합성



MS: $MH^+ = 557.1$.

실시예 39

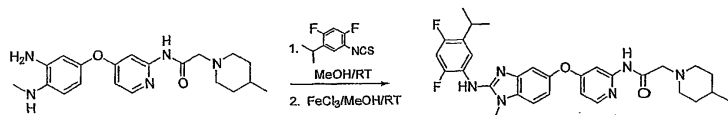
N-{4-[(2-[(2,4-디플루오로-5-(트라이플루오로메틸)페닐]아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일)옥시]피리딘-2-일}-2-(4-메틸피페리딘-1-일)아세트아미드의 합성



MS: $MH^+ = 575.0$.

실시예 40

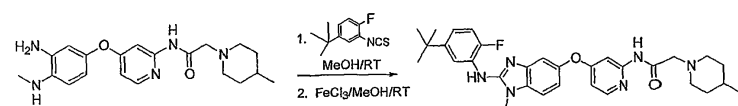
N-4-((2-[(2,4-디플루오로-5-아이소프로필페닐)아미노]-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일)옥시)피리딘-2-일]-2-(4-메틸피페리딘-1-일)아세트아미드의 합성



MS: MH^+ = 549.1.

실시예 41

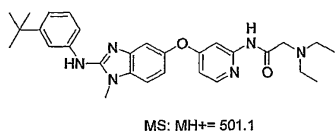
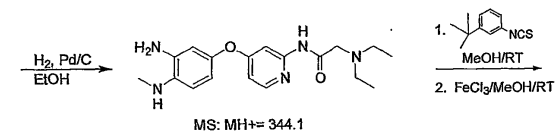
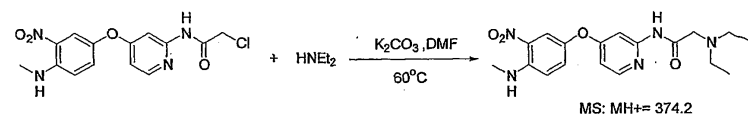
N-4-((2-[(5-tert-부틸-2-플루오로페닐)아미노]-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일)옥시)피리딘-2-일]-2-(4-메틸피페리딘-1-일)아세트아미드의 합성



MS: MH^+ = 545.1.

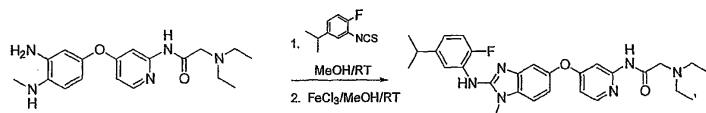
실시예 42

N~1~-[4-((2-[(3-tert-부틸페닐)아미노]-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일)옥시)피리딘-2-일]-N~2~,N~2~-디에틸글리신아미드의 합성



실시예 43

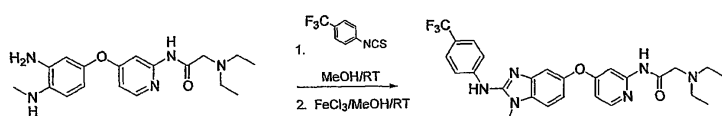
N~2~,N~2~-디에틸-N~1~-[4-((2-[(2-플루오로-5-아이소프로필페닐)아미노]-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일)옥시)피리딘-2-일]글리신아미드의 합성



MS: MH^+ = 505.1.

실시예 44

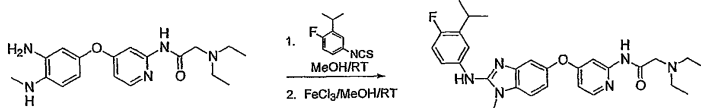
N~2~,N~2~-디에틸-N~1~-{4-[(1-메틸-2-{[4-(트라이플루오로메틸)페닐]아미노}-1H-벤지미다졸-5-일)옥시]피리딘-2-일}글리신아미드의 합성



MS: MH^+ = 513.0.

실시예 45

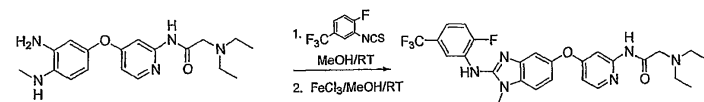
N~2~,N~2~-디에틸-N~1~-[4-({2-[(4-플루오로-3-아이소프로필페닐)아미노]-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일)옥시]피리딘-2-일}글리신아미드의 합성



MS: MH^+ = 505.1.

실시예 46

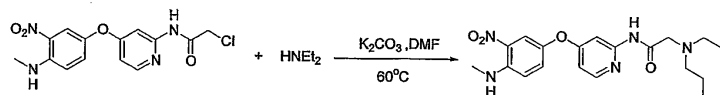
N~2~,N~2~-디에틸-N~1~-{4-[(2-{[2-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)페닐]아미노}-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일)옥시]피리딘-2-일}글리신아미드의 합성



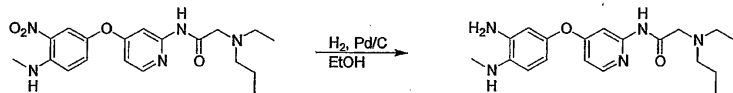
MS: MH^+ = 531.1.

실시예 47

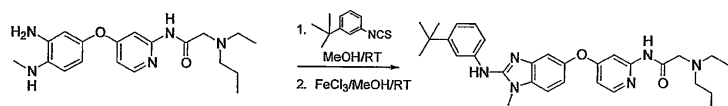
N~1~-[4-({2-[(3-tert-부틸페닐)아미노]-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일)옥시]피리딘-2-일]-N~2~-에틸-N~2~-프로필글리신아미드의 합성



MS: $MH^+ = 388.3$.



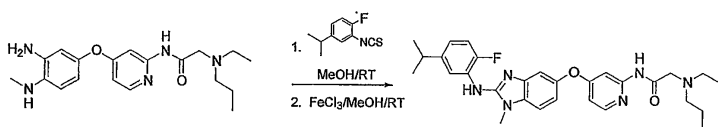
MS: $MH^+ = 358.2$.



MS: $MH^+ = 515.1$.

실시예 48

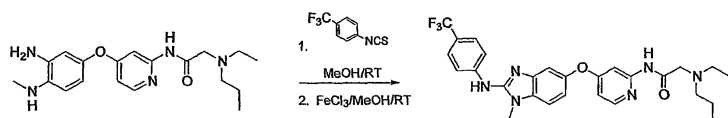
N~2~-에틸-N~1~-[4-({2-[(2-플루오로-5-아이소프로필페닐)아미노]-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일}옥시)피리딘-2-일]-N~2~-프로필글리신아미드의 합성



MS: $MH^+ = 519.1$.

실시예 49

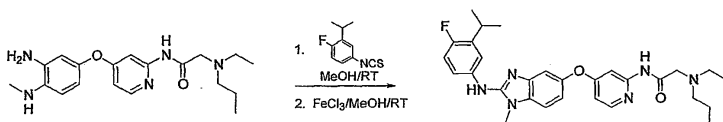
N~2~-에틸-N~1~-{4-[1-메틸-2-{[4-(트라이플루오로메틸)페닐]아미노}-1H-벤지미다졸-5-일}옥시]피리딘-2-일}-N~2~-프로필글리신아미드의 합성



MS: $MH^+ = 527.1$.

실시예 50

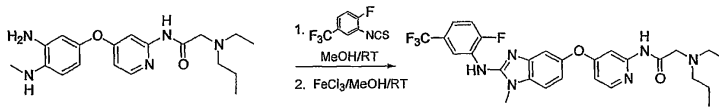
N~2~-에틸-N~1~-[4-({2-[(4-플루오로-3-아이소프로필페닐)아미노]-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일}옥시)피리딘-2-일]-N~2~-프로필글리신아미드의 합성



MS: $MH^+ = 519.1$.

실시예 51

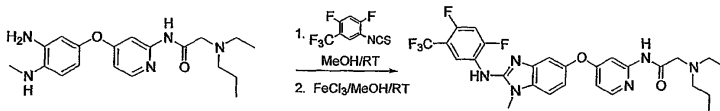
N~2~-에틸-N~1~-{4-[2-({2-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)페닐}아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일}옥시]피리딘-2-일}-N~2~-프로필글리신아미드의 합성



MS: $MH^+ = 545.1$.

실시예 52

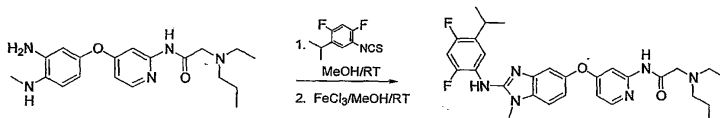
N~1~-{4-[2-({2,4-디플루오로-5-(트라이플루오로메틸)페닐}아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일}옥시]피리딘-2-일}-N~2~-에틸-N~2~-프로필글리신아미드의 합성



MS: $MH^+ = 563.0$.

실시예 53

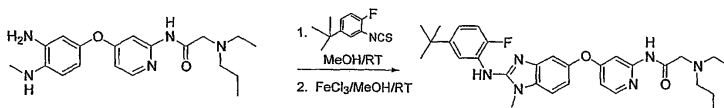
N~1~-{4-[(2-[(2,4-디플루오로-5-아이소프로필페닐]아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일}옥시]피리딘-2-일}-N~2~-에틸-N~2~-프로필글리신아미드의 합성



MS: $MH^+ = 537.1$.

실시예 54

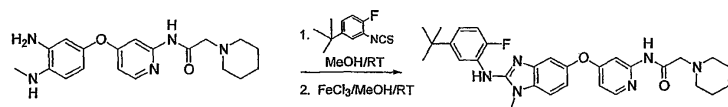
N~1~-{4-[(2-[(5-tert-부틸-2-플루오로페닐]아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일}옥시]피리딘-2-일}-N~2~-에틸-N~2~-프로필글리신아미드의 합성



MS: $MH^+ = 533.1$.

실시예 55

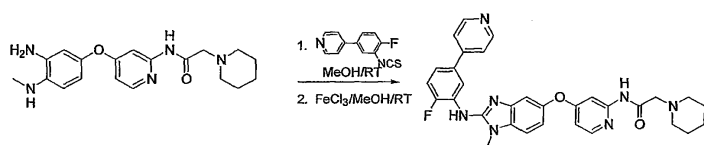
N-[4-({2-[(5-tert-부틸-2-플루오로페닐)아미노]-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일}옥시)피리딘-2-일]-2-피페리딘-1-일아세트아미드의 합성



MS: $MH^+ = 531.2$.

실시예 56

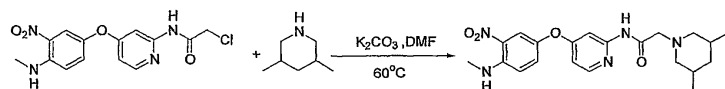
N-[4-({2-[(2-플루오로-5-피리딘-4-일페닐)아미노]-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일} 옥시)피리딘-2-일]-2-피페리딘-1-일아세트아미드의 합성



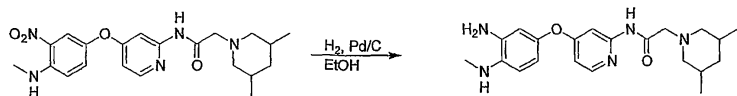
MS: $MH = 552.1$.

실시예 57

N-[4-({2-[(5-tert-부틸-2-플루오로페닐)아미노]-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일}옥시)피리딘-2-일]-2-(3,5-디메틸피페리딘-1-일)아세트아미드의 합성

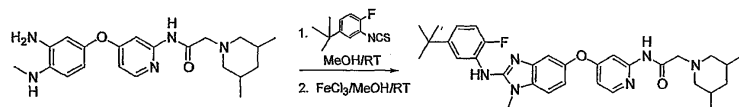


MS: $MH^+ = 414.1$.



MS: $MH^+ = 384.2$

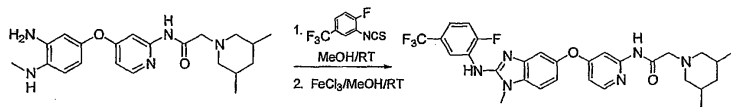
MS: $MH^+ = 384.2$



MS: $MH^+ = 559.2$.

실시예 58

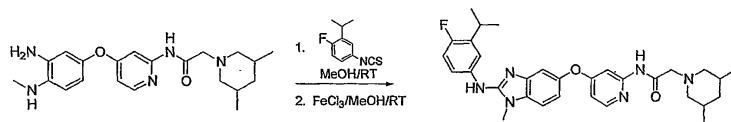
2-(3,5-디메틸피페리딘-1-일)-N-{4-[(2-{[2-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)페닐]아미노}-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일)옥시]피리딘-2-일}아세트아미드의 합성



MS: $MH^+ = 571.1$

실시예 59

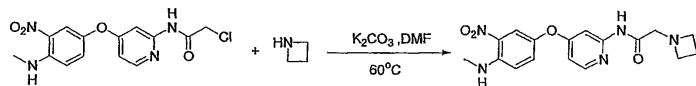
2-(3,5-디메틸피페리딘-1-일)-N-[4-[(2-{[4-플루오로-3-아이소프로필페닐]아미노}-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일)옥시]피리딘-2-일]아세트아미드의 합성



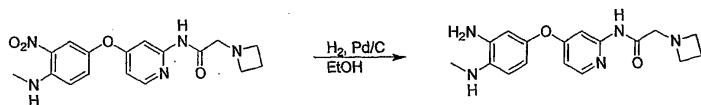
MS: $MH^+ = 545.2$

실시예 60

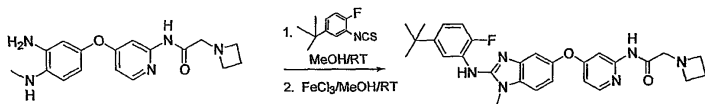
2-아제티딘-1-일-N-[4-[(2-{[5-tert-부틸-2-플루오로페닐]아미노}-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일)옥시]피리딘-2-일]아세트아미드의 합성



MS: $MH^+ = 358.1$



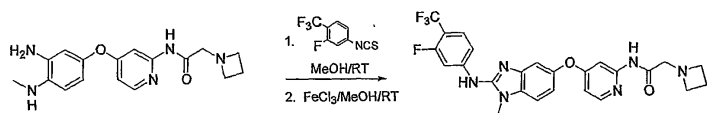
MS: $MH^+ = 328.1$



MS: $MH^+ = 503.1$

실시예 61

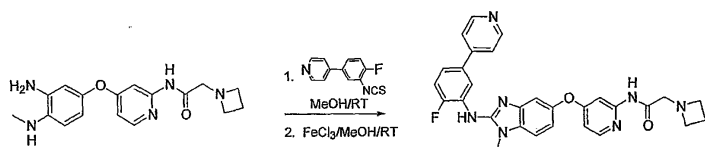
2-아제티딘-1-일-N-{4-[(2-{[3-플루오로-4-(트라이플루오로메틸)페닐]아미노}-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일)옥시]피리딘-2-일}아세트아미드의 합성



MS: $MH^+ = 515.0$.

실시예 62

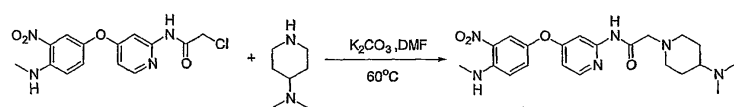
2-아제티딘-1-일-N-[4-((2-((2-플루오로-5-피리딘-4-일페닐)아미노]-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일 옥시)피리딘-2-일] 아세트아미드의 합성



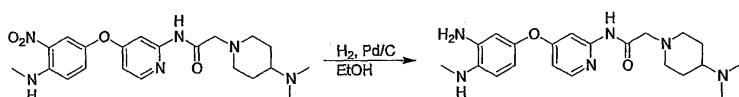
MS: $MH^+ = 524.1$.

실시예 63

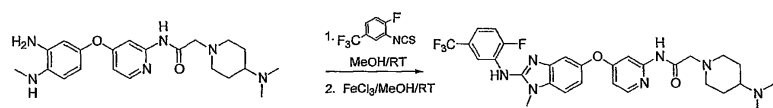
2-[4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]-N-[4-((2-((2-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)페닐)아미노}-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일)옥시)피리딘-2-일]아세트아미드의 합성



MS: $MH^+ = 429.1$.



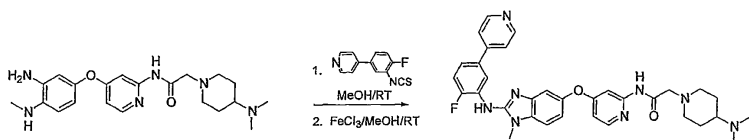
MS: $MH^+ = 399.2$.



MS: $MH^+ = 586.1$.

실시예 64

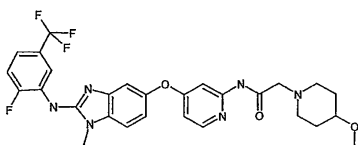
2-[4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]-N-[4-((2-((2-플루오로-5-피리딘-4-일페닐)아미노]-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일)옥시)피리딘-2-일]아세트아미드의 합성



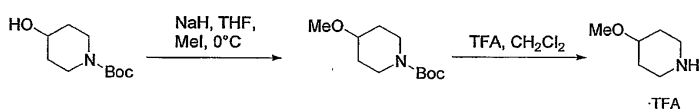
MS: $MH^+ = 595.2$.

실시예 65

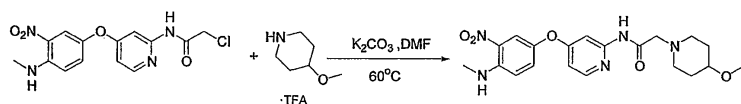
N-{4-[(2-{[2-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)페닐]아미노}-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일)옥시]피리딘-2-일}-2-(4-메톡시피페리딘-1-일)아세트아미드의 합성



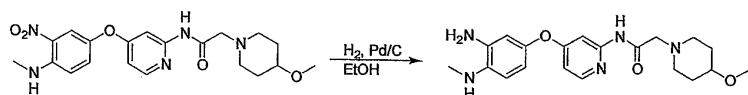
단계 1:



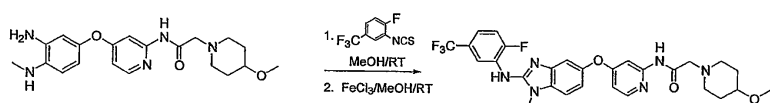
TFA 1-N-Boc-4-히드록시피페리딘 (1.0 eq ; O. Takuna, H. Yoshitaka, Y. Kaoru, O. Yoshitaka, M. Hideaki. W02003018019. THF (10 mL)중에서 Treating Inflammatory Respiratory Disease를 위한 치환 2-(1, 1- 디옥사피라이드로-1, 4-티아제핀-7-일) 아세트아미드의 조제물을 THF (20 mL)중의 NaH(2.7 eq)에 0°C에서 첨가하였다. 20분 후에, MeI (1.1 eq)을 적가하였다. 이 혼합물을 2시간동안 교반하였고 그후 H₂O로 식히고 EtOAc으로 두번 추출하였다. 유기 층을 황산나트륨 위에서 건조시켰고 농축시켰다. MS: $MH^+ = 216.1$ ($MH^+ - t-Bu$). 재료를 CH₂Cl₂와 TFA (3: 1)에 용해하였고 밤새 교반하였다. 용매를 그후 회전 증발에 의해 제거하여 깨끗한 오일을 제공하였다. MS: $MH^+ = 116.0$.



MS: $MH^+ = 416.1$.



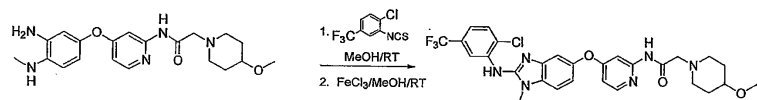
MS: $MH^+ = 386.2$.



MS: $MH^+ = 573.1$.

실시예 66

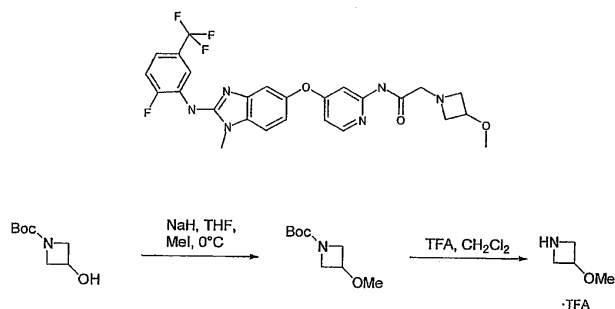
N-{4-[(2-{[2-(클로로-5-(트라이플루오로메틸)페닐]아미노}-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일)옥시]피리딘-2-일}-2-(4-메톡시피페리딘-1-일)아세트아미드의 합성



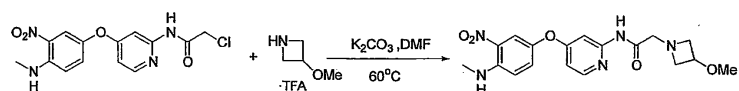
MS: MH^+ = 589.1.

실시예 67

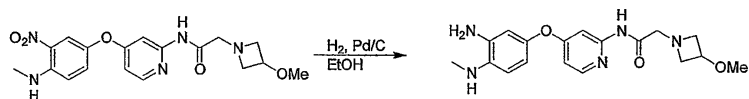
N-{4-[(2-{[2-(플루오로-5-(트라이플루오로메틸)페닐]아미노}-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일)옥시]피리딘-2-일}-2-(3-메톡시아제티딘-1-일)아세트아미드의 합성



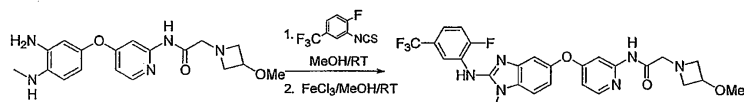
THF (10 mL)중의 1-N-Boc-3-히드록시아제티딘(1.0 eq)을 0℃에서 THF (20 mL)중의 NaH(2.6 eq)에 첨가하였다. 20분 후에, MeI (1.1 eq)을 적가하였다. 이 혼합물을 2시간동안 교반하였고 그후 H₂O로 식히고 EtOAc로 두번 추출하였다. 유기 층을 황산나트륨 위에서 건조시켰고 농축시킨다. MS: MH^+ = 132.1 (MH^+ - t-Bu). 재료를 CH₂Cl₂ 및 TFA (3:1)에 용해하고 밤새 교반하였다. 용매를 그후 회전 증발에 의해 제거하여 깨끗한 오일을 제공하였다. MS: MH^+ = 87.9.



MS: MH^+ = 388.1.



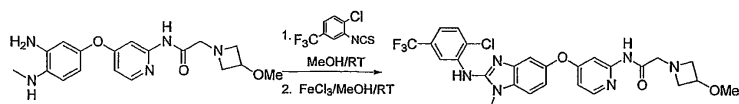
MS: MH^+ = 358.2.



MS: MH^+ = 545.1.

실시예 68

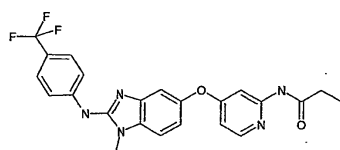
N-{4-[(2-{[2-(클로로-5-(트라이플루오로메틸)페닐]아미노}-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일)옥시]피리딘-2-일}-2-(3-메톡시아제티딘-1-일)아세트아미드의 합성



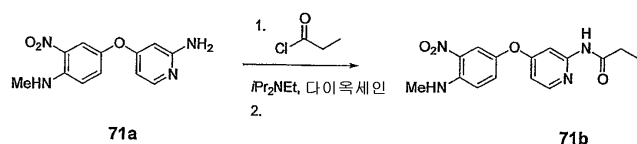
MS: $MH^+ = 561.1$.

실시예 69

N-{4-[4-(1-메틸-2-{[4-(트라이플루오로메틸)페닐]아미노}-1H-벤지미다졸-5-일)옥시]피리딘-2-일}프로피온아미드}의 합성

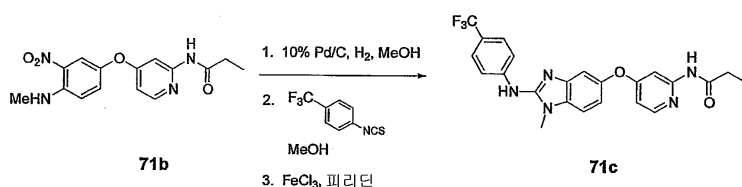


1. N-[4-(4-메틸아미노-3-니트로-페녹시)-피리딘-2-일]-프로피온아미드의 합성



다이옥세인 (4 mL) 중의 71a (1 eq) 및 iPr_2NEt (1.5 eq)의 교반 현탁액에 염화 프로피오닐 (2 eq)을 첨가하였고 실온에서 밤새 유지하였다. 히드라진 (1 eq)을 첨가하였고 2시간동안 교반하였다. 미정제 생성물을 농축시켰고, 이후 EtOAc와 포화 수성 Na_2CO_3 사이에서 분할하였다. 층을 분리시켰고 수성 층을 EtOAc (3 X)으로 추출하였다. 조합된 유기 부분을 식염수로 세척하였고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 농축시키고, 결과의 잔여물을 SiO_2 위로 흡착시켰다. 플래쉬 크로마토그래피 (0.5 : 99.5, 0.75 : 99.25, 1 : 99.2 : 98, 메테인올- CH_2Cl_2)에 의해 정제하여 **71b**로서 310 mg의 밝은 오렌지 고체를 제공하였다: 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.35 (br s, 1H), 8.13 (d, $J = 5.77$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 2.74$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.38 (dd, $J = 2.74, 2.75$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 9.61$ Hz, 1H), 6.68 (dd, $J = 2.47, 2.47$ Hz, 1H), 3.065 (d, $J = 3.85$ Hz, 3 H), 2.40 (m, 2 H), 1.141 (m, 3 H).

2. N-{4-[4-(1-메틸-2-{[4-(트라이플루오로메틸)페닐]아미노}-1H-벤지미다졸-5-일)옥시]피리딘-2-일}프로피온아미드의 합성

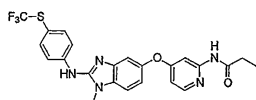


메테인올 (4 mL) 중의 프로피온아미드 71b (1 eq) 및 10% Pd/C (10 mol %)의 현탁액을 H_2 으로 채우고 결과의 반응 혼합물을 H_2 분위기 하에서 1시간동안 실온에서 유지하였다. 혼합물을 여과하였고 남아있는 고체를 EtOAc과 메테인올로 철저히 세척하였다. 조합된 유기 부분을 증발시켜 272 mg의 갈색 잔여물을 페닐렌 디아민으로서 수득하였고, 이것을 더 정제하지 않고 계속 수행하였다.

상기 디아민 (1 eq)을 메테인올 (2 mL)에 용해하고 and 4-트라이플루오로메틸 페닐티오아이소시아네이트 (1 eq)을 첨가하였다. 반응을 16시간동안 유지하였다. 피리딘 (3 eq)을 반응에 첨가하였고, 이어서 염화제2철 (1. 1 eq)을 첨가하였다. 결과의 어두운 반응 혼합물을 실온에서 16시간동안 유지하였고, 그후 포화 수성 Na_2CO_3 용액에 현탁시키고, 셀라이트로 여과하였다. 남아있는 고체를 EtOAc으로 세척하고 조합된 여과액을 분할하고 분리시켰다. 수성 부분을 EtOAc(3 X)으로 추출하였고 조합된 유기 부분을 식염수로 세척하였고, 건조시키고 (MgSO_4), 증발시킨다. 반-예비 HPLC에 의해 정제하여 71c를 TFA 염으로서 제공하였다. LCMS m/z 456.2 (MH), t_R = 3.21 min.

실시예 70

N-(4-([1-메틸-2-({4-[(트라이플루오로메틸)티오]페닐}아미노)-1H-벤지미다졸-5-일]옥시)피리딘-2-일)프로페인아미드의 합성

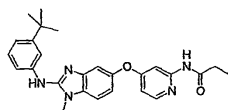


4-트라이플루오로메틸페닐 아이소티오시아네이트를 사용하여 실시예 69 에서 위에서 설명한 것처럼 합성하였다.

LCMS m/z 488. 2 (MH⁺), R_t 3.72 min.

실시예 71

N-[4-({2-[(3-tert-부틸페닐)아미노]-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일}옥시)피리딘-2-일]프로페인아미드의 합성

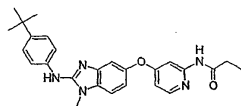


3-tert-부틸페닐 아이소티오시아네이트를 사용하여 실시예 69에서 위에서 설명된 바와 같이 합성됨.

LCMS m/z 444.3 (MH⁺), R_t 3.47 min.

실시예 72

N-[4-({2-[(4-tert-부틸페닐)아미노]-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일}옥시) 피리딘-2-일]프로페인아미드의 합성

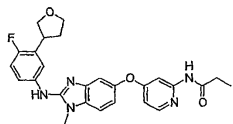


4-tert-부틸페닐 아이소티오시아네이트를 사용하여 실시예 69에서 위에서 기술된 바와 같이 합성됨.

LCMS m/z 444.3 (MH⁺), R_t 3.52 min.

실시예 73

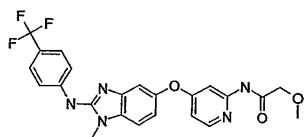
N-[4-({2-[(4-플루오로-3-테트라하이드로푸란-3-일)페닐]아미노]-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일}옥시)피리딘-2-일]프로페인아미드의 합성



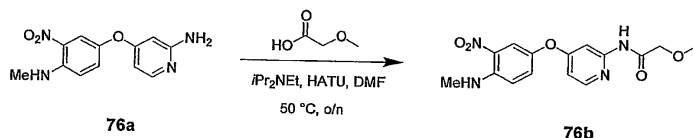
3-(2-플루오로-5-아이소티오시아나토-페닐)-테트라하이드로-푸란을 사용하여 실시예 69에서 위에서 설명한 바와 같이 합성됨. LCMS m/z 476.3 (MH^+), R_t 2.73 min.

실시예 74

2-메톡시-N-{4-[1-메틸-2-{[4-(트라이플루오로메틸) 페닐] 아미노-1H-벤지미다졸-5-일} 옥시] 피리딘-2-일} 아세트아미드의 합성

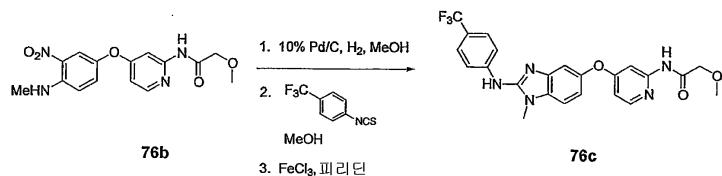


1. 2-메톡시-N-[4-(4-메틸아미노-3-니트로-페녹시)-피리딘-2-일]-아세트아미드의 합성



iPr₂NEt (6 eq) 및 건조 DMF (8 mL)의 용액에 메톡시아세트산 (2 eq)을 첨가하였다. 결과의 용액을 실온에서 30분동안 유지하였고, 이때 HATU (2.2 eq)을 첨가하였고, 실온에서 1시간동안 교반을 계속하였다. 76a (1 eq)을 첨가하였고, 플라스크를 밀봉하고 결과의 용액을 50 °C 로 밤새 가열하였다. 미정제 생성물을 EtOAc과 물 사이에서 분할하였고, 층을 분리시켰고 수성 층을 EtOAc(3 X)로 추출하였다. 조합된 유기 부분을 식염수로 세척하였고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 농축시키고, 결과의 잔여물을 SiO_2 위로 흡착시켰다. 플래쉬 크로마토그래피 (0.5 : 99.5, 0.75 : 99.25, 1 : 99.2 : 98, 메테인올- CH_2Cl_2)에 의해 정제하여 640 mg의 밝은 오렌지 고체를 76b 로서 제공하였다: 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.67 (br s, 1H), 8.15 (d, J = 5.76 Hz, 1H), 8.04 (br s, 1H), 7.965 (d, J = 2.75 Hz, 1H), 7.807 (d, J = 2.2 Hz 1H), 7.30 (dd, J = 2.75, 2.75 Hz, 1H), 6.916 (d, J = 9.34 Hz, 1H), 6.63 (dd, J = 2.47, 2.48 Hz, 1H), 3.98 (s, 2 H), 3.48 (s, 3 H), 3.06 (d, J = 5.22 Hz, 3 H).

2. 2-메톡시-N-{4-[1-메틸-2-{[4-(트라이플루오로메틸) 페닐] 아미노}-1H-벤지미다졸-5-일} 옥시] 피리딘-2-일} 아세트아미드의 합성

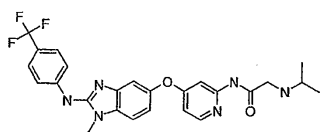


메테인올 (4 mL)중의 메톡시아세트아미드 76b (1 eq) 및 10% Pd/C(10 mol %)의 현탁액을 H_2 으로 채우고 결과의 반응 혼합물을 H_2 분위기 하에서 1시간동안 실온에서 유지하였다. 혼합물을 여과하였고 남아있는 고체를 EtOAc과 메테인올로 철저히 세척하였다. 조합된 유기 부분을 증발시켜 페닐렌 디아민으로서 272 mg의 갈색 잔여물을 제공하였고, 이것을 더 정제하지 않고 계속 수행하였다.

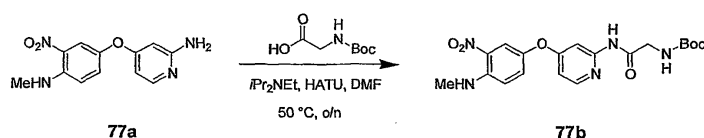
상기 디아민 (1 eq)을 메테인올 (2 mL)에 용해하고 4-트라이플루오로메틸 페닐티오아이소시아네이트 (1 eq)을 첨가하였다. 반응을 16시간동안 유지하였다. 피리딘 (3 eq)을 반응에 첨가하였고, 이어서 염화제2철 (1.1 eq)을 첨가하였다. 결과의 어두운 반응 혼합물을 실온에서 16시간동안 유지하였고, 그후 포화 수성 Na_2CO_3 용액에 현탁시키고, 셀라이트로 여과하였다. 남아있는 고체를 EtOAc로 세척하고 조합된 여과액을 분할하고 분리시켰다. 수성 부분을 EtOAc(3 X)로 추출하였고 조합된 유기 부분을 식염수로 세척하였고, 건조시키고 (MgSO_4), 증발시켰다. 반-예비 HPLC에 의해 정제하여 **76c**을 TFA 염으로서 제공하였다. LCMS m/z 474.2 (MH^+), t_R = 2.24 min.

실시예 75

N~2~-아이스프로필-N~~4-[(1-메틸-2-{[4-(트라이플루오로메틸)페닐]아미노}-1H-벤조이미다졸-5-일)옥시]피리딘-2-일}글리신아미드의 합성

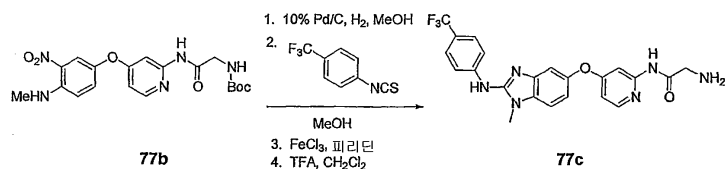


1. {4-(4-메틸아미노-3-니트로-페녹시)-피리딘-2-일카바모일}-메틸3-카르바산 tert-부틸 에스테르의 합성



$i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (4.5 eq) 및 건조 DMF (75 mL)의 용액에 tert-부톡시카르보닐아미노-아세트산 (1.5 eq)을 첨가하였다. 결과의 용액을 실온에서 30분동안 유지하였고, 이때 HATU (2 eq)을 첨가하였고, 실온에서 1시간동안 계속 교반하였다. **77a** (1 eq)을 첨가하였다, 플라스크를 밀봉하고 결과의 용액을 50 °C까지 밤새 가열하였다. 미정제 생성물을 EtOAc과 물 사이에서 분할하였고, 층을 분리시켰고 수성 층을 EtOAc(3 X)로 추출하였다. 조합된 유기 부분을 식염수로 세척하였고, 건조시키고 (MgSO_4), 농축시키고, 결과의 잔여물을 SiO_2 위에 흡착시켰다. 플래쉬 크로마토그래피 (0.5 : 99.5, 0.75 : 99.25, 1 : 99.2 : 98, 메테인올- CH_2Cl_2)에 의해 정제하여 4.11 g의 밝은 오렌지 고체를 **77b**로서 제공하였다.

2. 2-아미노-N-{4-[1-메틸-2-(4-트라이플루오로메틸-페닐아미노)-1H-벤조이미다졸-5-일옥시]-피리딘-2-일}-아세트아미드의 합성



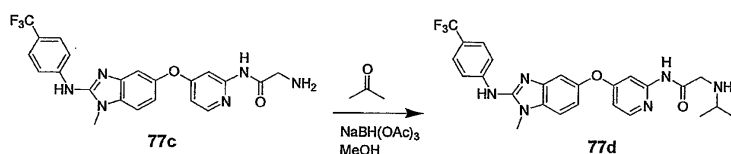
메테인올 (4 mL)중의 **77b** (1 eq) 및 10% Pd/C(10 mol %)의 현탁액을 H_2 로 채우고 결과의 반응 혼합물을 H_2 분위기 하에서 1시간동안 실온에서 유지하였다. 혼합물을 여과하였고 남아있는 고체를 EtOAc과 메테인올으로 철저히 세척하였다. 조합된 유기 부분을 증발시켜 페닐렌 디아민으로서 380 mg의 갈색 잔여물을 수득하였고, 이것을 더 정제하지 않고 계속 사용하였다.

상기 디아민 (1 eq)을 메테인올 (2 mL)에 용해하고 4-트라이플루오로메틸 페닐티오아이소시아네이트 (1 eq)을 첨가하였다. 반응을 16시간동안 유지하였다. 피리딘 (3 eq)을 반응에 첨가하였고, 이어서 염화제2철 (1.1 eq)을 첨가하였다. 결과

의 어두운 반응 혼합물을 실온에서 16시간동안 유지하였고, 그후 포화 수성 Na_2CO_3 용액에 현탁시키고, 셀라이트로 여과하였다. 남아있는 고체를 EtOAc으로 세척하고 조합된 여과액을 분할하고 분리시켰다. 수성 부분을 EtOAc(3 X)로 추출하였고 조합된 유기 부분을 식염수로 세척하였고, 건조시키고 (MgSO_4), 증발시킨다.

상기 글리신-아미드 (1 eq)를 CH_2Cl_2 (1 mL)에 용해하고 트라이플루오로아세트산 (10 eq)을 첨가하였다. 결과의 용액을 실온에서 16시간동안 유지하였다. 미정제 생성물을 농축시켰고, 그후 포화 수성 Na_2CO_3 용액으로 중화하였다. 수성 부분을 EtOAc(3 X)로 추출하였고 조합된 유기 부분을 식염수로 세척하였고, 건조시키고 (MgSO_4), 증발시켜 20 mg의 **77c**를 갈색을 띤 반-고체로서 제공하였다.

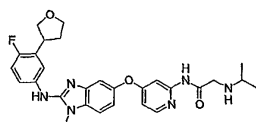
3. N~2~-아이소프로필-N~1~-{4-[(1-메틸-2-{[4-(트라이플루오로메틸) 페닐]-아미노}-1H-벤지미다졸-5-일) 옥시] 피리딘-2-일} 글리신아미드의 합성



MeOH(100 uL)중의 **77c**(1 eq) 및 아세톤 (2 eq)의 용액을 실온에서 30분동안 유지하였다. $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (3 eq)을 첨가하였고 결과의 현탁액을 30분동안 계속 교반하였다. 미정제 생성물을 농축시켰고, 그후 EtOAc 와 물 사이에서 분할하였고, 층을 분리시켰고 수성 층을 EtOAc(3 X)로 추출하였다. 조합된 유기 부분을 식염수로 세척하였고, 건조시키고 (MgSO_4), 농축시켰다. 결과의 잔여물을 DMSO에 용해시키고 반-예비 HPLC에서 정제하여 **77d**를 TFA 염으로서 제공한다. LCMS m/z 499.1 (MH^+), t_R = 2.00 min.

실시예 76

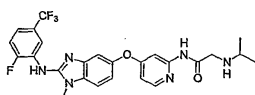
N~1~-{4-[(2-[(4-플루오로-3-테트라하이드로푸란-3-일)페닐]아미노]-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일) 옥시] 피리딘-2-일}-N~2~-아이소프로필글리신아미드의 합성



3-(2-플루오로-5-아이소티오시아나토-페닐)-테트라하이드로-푸란을 사용하여 실시예 75에서 위에서 기술된 바와 같이 합성하였다. LCMS m/z 519. 2 (Mt), R_t 1. 80 min.

실시예 77

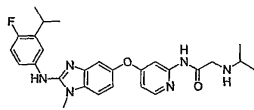
N~1~-{4-[(2-[(2-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)페닐]아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일) 옥시] 피리딘-2-일]-N~2~-아이소프로필글리신아미드의 합성



2-플루오로-5- 트라이플루오로메틸페닐 아이소티오시아네이트를 사용하여 실시예 75에서 위에서 설명한 바와 같이 합성됨. LCMS m/z 517.3 (MH^+), R_t 2.02 min.

실시예 78

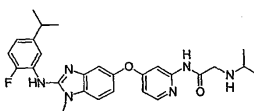
N~1~-[4-({2-[(4-플루오로-3-아이소프로필페닐)아미노]-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일}옥시)피리딘-2-일]-N~2~-아이소프로필글리신아미드의 합성



4-플루오로-3-아이소프로필페닐 아이소티오시아네이트를 사용하여 실시예 75에서 위에서 설명한 바와 같이 합성됨. LCMS m/z 491.2 (MH⁺), Rt 2.05 min.

실시예 79

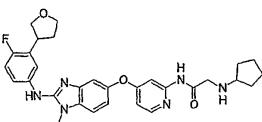
N~1~-[4-({2-[(2-플루오로-5-아이소프로필페닐)아미노]-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일}옥시)피리딘-2-일]-N~2~-아이소프로필글리신아미드의 합성



2-플루오로-5-아이소프로필페닐 아이소티오시아네이트를 사용하여 실시예 75에서 기술된 바와 같이 합성됨. LCMS m/z 491.2 (MH⁺), Rt 2.09 min :

실시예 80

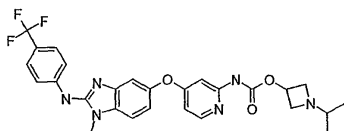
N~2~-사이클로헥틸-N~1~-[4-({2-[(4-플루오로-3-테트라하이드로푸란-3-일페닐)아미노]-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일}옥시)피리딘-2-일]글리신아미드의 합성



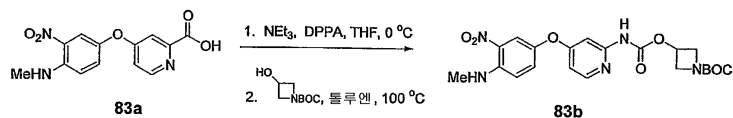
사이클로프로페논 및 3-(2-플루오로-5-아이소티오시아나토-페닐)-테트라하이드로-푸란을 사용하여 실시예 75에서 상기 설명한 바와 같이 합성됨. LCMS m/z 545.1 (MH⁺), Rt 2.86 min.

실시예 81

1-아이소프로필아제티딘-3-일 4-[(1-메틸-2-{[4-(트라이플루오로메틸)-페닐]아미노}-1H-벤지미다졸-5-일)옥시]피리딘-2-일카르바메이트의 합성

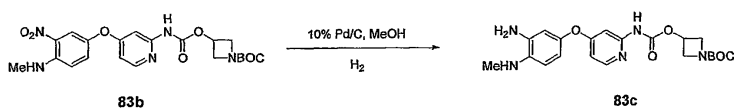


단계 1 : 3-[4-(4-메틸아미노-3-니트로-페녹시)-피리딘-2-일카바모일옥시]-아제티딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르의 합성



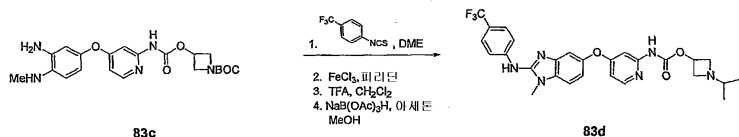
0 °C에서 건조 THF (10 mL)중의 산 1 (1 eq.)의 현탁액에 트라이에틸아민 (3.0 eq.)을 첨가하였고 결과의 반응을 0 °C에서 45분동안 유지하여 균질한 용액을 제공하였다. 다이페닐포스포릴 아지드 (DPPA, 1.1 eq)을 첨가하였고 냉각조를 끝내면서 반응을 유지하였다. 반응을 농축시켰고 결과의 잔여물을 CH_2Cl_2 에 용해하였다. 유기 부분을 포화 NaHCO_3 (3 X)로 세척하였고 조합된 수성 상을 CH_2Cl_2 로 추출하였다. 조합된 유기 부분을 건조시키고 (MgSO_4), 여과시키고, 농축시켰다. 남아있는 잔여물을 톨루엔에 현탁시켰다. 이 현탁액에 N-BOC 아제티딘-2-올 (1 eq)을 첨가하였고 반응 혼합물을 가열하였고 100 °C에서 1시간동안 유지하였다. 반응을 그후 실온으로 냉각시켰고 농축시켰다. 잔여물을 CH_2Cl_2 에서 용해하였고 포화 Na_2CO_3 (3 X)으로 세척하였다. 조합된 수성 상을 CH_2Cl_2 로 추출하였고 조합된 유기 층을 Na_2CO_3 및 식염수로 세척하였고, 건조시키고 (MgSO_4), 증발시켰다. 미정제 잔여물을 SiO_2 위에 흡착시켰고 플래쉬 크로마토그래피 (9: 1, 4 : 1, 2: 1, 1 : 1 헥세인-EtOAc)에 의해 정제하여 625 mg (70%)의 밝은 오렌지 고체를 2로서 제공하였다: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.32 (br, s, 1H), 8.17 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.06 (br dd, J = 5.0, 10.2 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 2.8, 9.2 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.57 (dd, J = 2.5, 6.0 Hz, 1H), 5.18 (dddd, J = 4.4, 4.4, 6.9, 6.9 Hz, 1H), 4.25 (ddd, J = 0.8, 6.9, 10.1 Hz, 2 H), 3.94 (ddd, J = 0.8, 4.4, 10.1 Hz, 2 H), 3.07 (d, J = 5.2 Hz, 3 H), 1.43 (br s, 9 H).

단계 2: 3-[4-(3-아미노-4-메틸아미노-페녹시)-피리딘-2-일카바모일옥시]-아제티딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르의 합성



건조 MeOH (8 mL)중의 니트로아닐린 83b (1 eq.)의 현탁액을 20분에 걸쳐서 아르곤으로 채웠다. 10% Pd/C (0.1 eq)을 한번에 첨가하였고 반응 용기는 수소로 채워진 벌룬으로 맞춰진 3-방식 콕마개로 밀봉되었다. 반응 혼합물을 수소로 깨끗히 하고 반응을 실온에서 3시간에 걸쳐 유지하였다. 반응을 셀라이트를 통해 여과시켰고 여과액을 농축시켜 474 mg (94%)의 갈색 잔여물을 83c로서 제공하였다. 재료를 더 정제하지 않고 계속 수행하였다: LCMS/ 430.3 (MH^+), t_R = 2.07 min.

단계 3: 1-아이소프로필아제티딘-3-일 4-[(1-메틸-2-{[4-(트라이플루오로메틸)페닐]아미노}-1H-벤지미다졸-5-일) 옥시] 피리딘-2-일카르바메이트



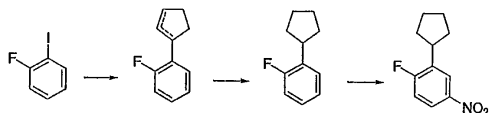
4-트라이플루오로메틸 페닐티오아미노아사네이트 (1.3 eq.)을 건조 DME (10 mL)중의 디아민 83c (1 eq.)의 용액에 첨가하였고 반응을 실온에서 14 시간동안 유지하였다. 피리딘 (3 eq.)을 첨가하였고 반응을 0 °C로 냉각시켰다. FeCl_3 (1.2 eq.)을 한번에 첨가하였고 결과의 반응을 0 °C에서 5분동안 유지하였고, 그후 실온에서 12시간동안 유지하였다. 반응을 농축시켰고 EtOAc과 포화 Na_2CO_3 으로 분할하였다. 결과의 혼합물을 셀라이트를 통해 여과시켰고 남아있는 고체를 EtOAc으로 세척하였다. 조합된 상을 그후 나누고 분리시켰다. 유기상을 포화 Na_2CO_3 (3 X)로 세척하였고 조합된 수성 부분을 EtOAc로 추출하였다. 조합된 유기 부분을 식염수로 세척하였고, 건조시키고 (MgSO_4), 농축시켰다. 미정제 잔여물을

SiO₂위에 흡착시켰고 플래쉬 크로마토그래피 (2: 1 헥세인-아세톤)에 의해 정제하였다. 결과의 재료를 CH₂Cl₂ (4 mL)에 용해하였고, TFA (1 mL)으로 처리하였고 결과의 반응을 실온에서 2시간동안 유지하였다. 반응을 농축시켰고 CH₂Cl₂ 과 포화 Na₂CO₃으로 나누었다. 유기상을 포화 Na₂CO₃ (3 X)로 세척하였고 조합된 수성 부분s을 CH₂Cl₂로 추출하였다 (3 X). 조합된 유기 상을 건조시키고 (MgSO₄) 농축시켰다. 결과의 잔여물을 MeOH(2 mL)에 용해하였고 과잉의 아세톤과 NaB (OAc)3H으로 처리하였다. 반응을 실온에서 14시간동안 유지하였고 그후 농축시켰다. 잔여물을 그후 EtOAc에 현탁시켰고 수성 0.5 N HCl 용액 (3 X)으로 세척하였다. 조합된 산성 수성 상을 1 N NaOH 용액을 첨가함으로써 염기성(pH = 8)으로 만들었다. 결과의 흐릿한 수성 상을 EtOAc(3 X)로 추출하였고 조합된 유기 부분을 건조시키고 (MgSO₄) 농축시켰다. 결과의 잔여물을 예비 HPLC에 의해 더욱 정제하였고 모노 메실레이트 염으로서 재구성하여 72 mg의 2를 백색 고체로서 수득하였다 : ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8.10 (d, J= 5.9 Hz, 1H), 7.73 (d, J= 8.9 Hz, 2 H), 7.69 (d, J= 8.9 Hz, 2 H), 7.49 (d, J= 8.7 Hz, 1H), 7.38 (d, J= 2.2 Hz, 1H), 7.19 (d, J= 2.2 Hz, 1H), 7.03 (dd, J= 2.2 8.7 Hz, 1H), 6.65 (dd, J= 2.2, 5.9 Hz, 1H), 5.19 (m, 1H), 4.50 (app dd, J= 6.8, 11.7 Hz, 2 H), 4.24 (app dd, J= 4.9, 11.7 Hz, 2 H), 3.49 (dddd, J= 6.6, 6.6, 6.6, 6.6 Hz, 1H), 2.69 (s, 3 H), 1.24 (d, J= 6.6 Hz, 6 H); LCMS m/z 541.1 (MH⁺), t_R= 2.03 min.

실시예 82

벤지미다졸 고리 형성에서 사용하기 위한 다양한 중간체의 합성이 본 실시예에서 설명된다.

실시예 82a. 4-플루오로-3-사이클로펜틸-1-니트로벤젠



교반막대를 갖는 강철 압력 용기에서, 나트륨 아세테이트 (4eq), 테트라부틸암모늄 브롬화물 (1 eq) 및 Pd (dppf) Cl₂-CH₂Cl₂ (.03 eq)을 DMA (디메틸아세트아미드, 0.2M)에 현탁하였다. 질소를 10 분을 통해 버블링하였고, 그후 2-플루오로-1-요오도벤젠 (1 eq) 및 사이클로펜텐 (5eq)을 첨가하였다. 용기를 밀봉하고 140℃에서, 14시간 가열하였다. 용기를 RT로 냉각시켰고, 내용물을 희석시키고 (에틸 아세테이트), 물 (2x), aq. NaHCO₃, NaCl로 연속적으로 세척하고, 그후 무수 K₂CO₃ 위에서 건조시키고, 여과하고 오일로 분해하였다. 크로마토그래피 (실리카 겔에서 헥세인중의 3% 에틸 아세테이트)는 올레핀 이성체(83%)의 혼합물로서 옅은 녹색 오일을 제공한다.

80 psig 및 RT에서 메테인올 (60 mL)중의 탄소에서 팔라듐 위에서 수소화(.5gm 10% w/w)하여 단일, 휘발성 알케인 2' 플루오로페닐사이클로펜테인으로 둘다 변환된다.

무수아세트산 (0.2M)중의 2'플루오로페닐사이클로펜테인의 용액을 -10℃로 냉각시켰다. 황산 (1% v/v으로 만들기 위해)을 첨가하였다. 이어서 질산 (1.15 eq), 적가한다. 첨가가 끝난후에, 반응을 RT으로 데웠다. 실온에서 30분 후에, TLC 은 완료된 반응을 나타내었다. 혼합물을 얼음 위에 붓고, 에틸 아세테이트 2x으로 추출하였다. 조합된 추출물을 물, aq. NaHCO₃, NaCl으로 연속적으로 세척하였고, 그후 무수 K₂CO₃ 위에서 건조시키고, 여과시키고 오일로 분해되었다. 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔에서 헥세인 중의 3% 에틸 아세테이트)하여 4-플루오로-3- 사이클로펜틸-1-니트로벤젠 (48% yield) 을 제공한다.

실시예 82b. 1-tert-부틸-4-플루오로벤젠의 합성

강철 볼베에서 4-tert-부틸 아닐린 (1eq)과 70% 수소 플루오라이드-피리딘 (25g/gm 아닐린)를 조합하였다. 아질산 나트륨 (1.5eq)을 그후 5분에 걸쳐서 부분적가하였다. 결과의 용액을 1시간동안 실온에서 교반하였고 그후 볼베를 밀봉하고 85℃에서 1시간동안 가열하였다. 용액을 그후 물/얼음으로 식히고 에틸 에테르로 추출하였다. 유기화합물을 식염수로 세척하고 황산나트륨으로 건조시키고 농축시켜 1-tert-부틸-4-플루오로벤젠을 수득하였다.

^1H NMR (DMSO, δ ppm): 1.22 (9H, s), 7.07 (2H, t), 7.38 (2H, dd)

실시예 82c. 4-tert-부틸-1-플루오로-2-니트로벤젠의 합성

1-tert-부틸-4-플루오로벤젠 (1eq)을 농축 황산(1.65M)에 용해하였고 얼음/물 조에서 0°C 으로 냉각시켰다. 질산칼륨 (1eq)을 그후 반응의 온도가 7°C 를 넘지 않도록 하면서 조금씩 나누어 첨가하였다. 완전히 첨가한 후에 혼합물을 추가적 30 분동안 교반하였고, 그후 얼음/물 위로 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기화합물을 이탄산 나트륨의 포화 용액, 식염수로 세척하고 황산나트륨으로 건조시키고 농축시켰다. 미정제 혼합물을 실리카에서 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

(85% Hex: 15% EtOAc)을 4-tert-부틸-1-플루오로-2-니트로벤젠을 수득하였다. ^1H NMR (CDCl_3 , 6 ppm) : 1.3 (9H, s), 7.2 (1H, dd), 7.62 (1H, ddd), 8.03 (1H, dd)

실시예 82d. 5-tert-부틸-2-플루오로벤젠아민의 합성

메테인올중의 4-tert-부틸-1-플루오로-2-니트로벤젠에 탄소 (10%)상의 촉매 량의 팔라듐 을 첨가하였다. 혼합물을 1시간동안 실온에서 수소의 분위기 하에서 교반하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해서 여과하였고 농축시켜 5-tert-부틸-2-플루오로벤젠아민을 수득하였다.

MS: $\text{MH}^+ = 168$

실시예 82e. 1-(2-플루오로-5-니트로페닐) 에타논의 합성

내부 온도계가 구비된에서 3-구 플라스크에서 황산을 첨가하였고 얼음/염/물 배치에서 -10°C 으로 냉각한다. 2'-플루오로 아세토페논 (1eq) in 황산을 적가하였다 10분에 걸쳐서에 걸쳐서 첨가 깔대기를 통해서 0.2M의 용액을 제공하였다. 황산 중의 질산 (1. 15eq)을 그후 5°C 를 초과하지 않는 속도로 적가하였다. 완전한 첨가 후에 결과의 용액을 30분동안 교반하였다. 용액을 얼음 위에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기화합물을 이탄산 나트륨의 포화 용액, 식염수로 세척하였고, 황산나트륨으로 건조시키고 농축시켰다. 미정제 생성물을 실리카 위에서 플래쉬 크로마토그래피 (85% Hex: 15% EtOAc)를 사용하여 정제하여 1-(2-플루오로-5-니트로페닐) 에타논을 수득하였다.

^1H NMR (CDCl_3 , 6 ppm): 2.7 (3H, s), 7.28 (1H, t), 8.4 (1H, m), 8.8 (1H, dd)

실시예 82f. 1-플루오로-4-니트로-2-(프로프-1-엔-2-일) 벤젠의 합성

톨루엔중의 KHMDs (1eq)를 -78°C 에서 질소 하에서 THF 중의 트라이페닐포스핀메틸 브롬화물 (1.2eq)의 교반된 현탁액에 5분에 걸쳐서 적가한다. 완전한 첨가 후에 용액을 5 분동안 실온으로 데우고 그후 2초 -78°C 으로 냉각했다. THF 중의 1-(2-플루오로-5-니트로페닐) 에타논 (1eq)을 그후 10분에 걸쳐서 캐뉼러를 통해 냉각 현탁액 안으로 첨가한다. 결과의 혼합물을 그후 실온으로 데우고 1시간동안 교반하였다. 용매를 그후 감압 하에서 제거하고, 사이클로헥세인을 그후 첨가하고 혼합물을 간단히 가열하여 환류시키고, 실온으로 냉각시키고, 여과시키고 여과액을 농축한다. 미정제 생성물을 실리카 위에서 플래쉬 크로마토그래피 (85% Hex: 15% EtOAc)를 사용하여 정제하여 1-플루오로-4-니트로-2-(프로프-1-엔-2-일) 벤젠을 수득하였다.

^1H NMR (CDCl_3 , bppm) : 2.15 (3H, s), 5.25 (2H, d), 7.19 (1H, t), 8.1 (1H, m), 8.2 (1H, dd)

실시예 82g. 합성 2-(2-플루오로-5-니트로페닐)-2-메틸옥시레인

1-플루오로-4-니트로-2-(프로프-1-엔-2-일) 벤젠 (1eq)을 디클로로메테인에 용해하였고 질소하에서 얼음/염/물 조를 사용하여 -10°C 으로 냉각시켰다. 디클로로메테인 중의 MCPBA (1.5eq)를 그후 적가하였고 결과의 용액을 실온으로 데우고 48시간동안 교반하였다. 용액을 10% 아황산 나트륨으로 식혔고, 이탄산 나트륨의 포화 용액으로 중화하고, 디클로로메

테인으로 추출하였다. 유기 화합물을 식염수로 세척하였고, 황산나트륨으로 건조시키고 농축시켰다. 미정제 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (85% Hex: 15% EtoAc)으로 정제하여 2-(2-플루오로-5-니트로페닐)-2-메틸옥시레인을 수득하였다.

^1H NMR (CDCl_3 , 8 ppm): 1.7 (3H, s), 2.8 (1H, d), 3.05 (1H, d), 7.2 (1H, t), 8.2 (1H, m), 8.35 (1H, dd)

실시예 82h. 2-(2-플루오로-5-니트로페닐) 프로파날의 합성

2-(2-플루오로-5-니트로페닐)-2-메틸옥시레인 (1eq)을 질소하에서 에틸 에테르 (1mL)을 용해하였다. BF_3 -에테레이트 (0.87eq)을 실온에서 적가하였고 완전한 첨가 후에 용액을 1시간동안 교반하였다. 용액을 그후 물로 식혔고, 에틸 에테르로 추출하였다. 유기 화합물을 식염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고 농축하였다. 미정제 생성물을 실리카 위의 플래쉬 크로마토그래피 (85% Hex: 15% EtOAc)를 사용하여 정제하여 2-(2-플루오로-5-니트로페닐) 프로파날을 수득하였다.

^1H NMR (CDCl_3 , 6 ppm) : 1.5 (3H, d), 3.9 (1H, c), 7.2 (1H, t), 8.15 (1H, dd), 8.21 (1H, m), 9.7 (1H, s)

실시예 82i. 2-(2-플루오로-5-니트로페닐)-2-메틸펜트-4-에날의 합성

THF 중의 팔라듐 아세테이트 (0.1eq), 트라이페닐포스핀 (0.2eq), 염화리튬 (1.0eq)의 용액에 THF중의 2-(2-플루오로-5-니트로페닐) 프로파날 (1.1eq), 알릴 알코올 (1.0eq), 트라이에틸아민 (1.2eq) 및 트라이에틸보레인 (2.4eq)을 질소하에서 실온에서 순차적으로 첨가하였다. 용액을 2시간동안 교반하였다. 혼합물을 이탄산 나트륨의 포화 용액으로 희석시켰고, 에틸 아세테이트로 추출하였다.

유기 화합물을 식염수로 세척하였고, 황산나트륨으로 건조시키고 농축시킨다. 미정제 생성물은 실리카에서 플래쉬 크로마토그래피 (85% Hex: 15% EtoAc)를 사용하여 정제하여 2-(2-플루오로-5-니트로페닐)-2-메틸펜트-4-에이놀을 수득하였다.

^1H NMR (CDCl_3 , 6 ppm) : 1.5 (3H, s), 2.6-2.85 (2H, m), 5.1 (2H, m), 5.5 (1H, m), 7.2 (1H, t), 8.2 (2H, m), 9.7 (1H, d)

실시예 82j. 2-(2-플루오로-5-니트로페닐)-2-메틸부테인-1, 4-디올의 합성

2-(2-플루오로-5-니트로페닐)-2-메틸펜트-4-에날 (1eq)을 디클로로메테인: 메테인올 (3: 1)에 용해하고 -78°C 으로 냉각하였다. 오존을 그후 청색이 발견되지 않을때까지 용액을 통해 버블링하였다. 그후 공기를 용액을 통해 통과시키고 이어서 나트륨 보로하이드라이드 (5eq)를 첨가하였다. 결과의 용액을 실온으로 데우고 식염수로 희석시키고, 디클로로메테인으로 추출하였다.

유기 화합물을 황산나트륨으로 건조시키고 농축시켜 2-(2-플루오로-5-니트로페닐)-2-메틸부테인-1, 4-디올을 수득하였다. 생성물을 다음 단계에서 더욱 특성화하지 않고 사용하였다.

실시예 82k. 3-(2-플루오로-5-니트로페닐)-테트라하이드로-3-메틸푸란의 합성

디클로로메테인중의 트라이페닐포스핀 (2eq)의 용액에 0°C 에서 질소하에서 트라이플릭 무수물 (1eq)을 적가하였다. 15분후에 디클로로메테인중의 2-(2-플루오로-5-니트로페닐)-2-메틸부테인-1, 4-디올 (1eq)을 첨가하였고 이어서 탄산 칼륨 (1eq)을 첨가하였다. 결과의 혼합물을 5시간동안 실온으로 데웠다. 혼합물에 물을 첨가하였고 디클로로메테인으로 추출하였다. 유기 층을 식염수로 세척하였고 황산나트륨으로 건조시키고 농축하였다. 미정제 생성물을 실리카 위의 플래쉬 크로마토그래피 (85% Hex : 15% EtoAc)를 사용하여 정제하여 3-(2-플루오로-5-니트로페닐)-테트라하이드로-3-메틸푸란을 제공하였다.

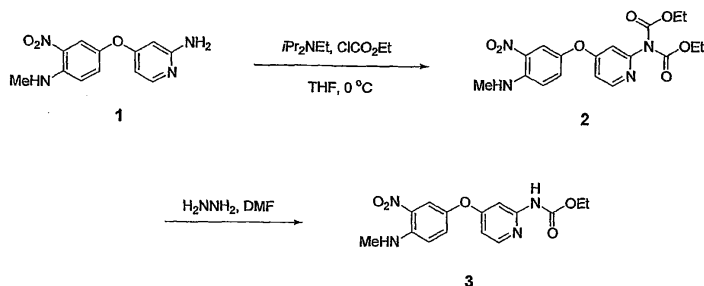
^1H NMR (CDCl_3 , 8 ppm): 1.45 (3H, s), 2.2-2.4 (2H, m), 3.85 (1H, d), 3.9-4.05 (3H, m), 7.2 (1H, t), 8.15 (2H, m)

실시예 82l. 4-플루오로-3-(테트라하이드로-3-메틸푸란-3-일) 벤젠아민의 합성

메테인올중의 3-(2-플루오로-5-니트로페닐)-테트라하이드로-3-메틸푸란에 탄소 (10%) 상의 촉매 량의 팔라듐을 첨가하였다. 혼합물을 수소 분위기 하에서 1시간동안 실온에서 교반하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해서 여과하였고 농축시켜 4-플루오로-3-(테트라하이드로-3-메틸푸란-3-일) 벤젠아민을 수득하였다.

MS: MH⁺ = 196

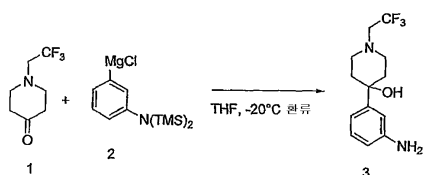
실시예 82m. [4-(4-메틸아미노-3-니트로-페녹시)-피리딘-2-일]-카르바산 에틸 에스테르의 제조



에틸 클로로포르메이트 (2 eq.)을 건조 THF (14 mL)중의 아닐린 1 (1 eq.) 및 iPr₂NEt (2 eq.)의 교반 용액에 0 °C에서 첨가하였다. 반응을 2시간에 걸쳐서 실온으로 데웠다. 반응을 농축시키고 결과의 잔여물을 EtOAc에 용해하였다. 유기 상을 포화 수성 NaHCO₃ (3 X)으로 세척하고 조합된 수성 부분을 EtOAc로 추출하였다. 조합된 유기 부분을 농축시켜 오렌지 잔여물을 2로서 제공하였다. 잔여물을 DMF (20 mL)에 용해하고, 히드라진 모노하이드레이트 (1 eq.)을 첨가하고 결과의 반응을 실온에서 14시간동안 유지하였다.

반응 부피를 줄이고 남아있는 용액을 EtOAc과 물 사이에서 분할하였다. 층을 분리시켰고 수성 상을 EtOAc(3 X)으로 추출하였다. 조합된 유기 층을 오렌지 고체를 **3**으로서 제공하였고 이것을 더 정제하지 않고 계속 수행하였다: LCMS m/z 333.3 (MH⁺), tR = 2.29 min.

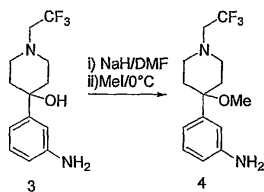
실시예 82n. 4-(3-아미노페닐)-1-(2, 2,2-트라이플루오로에틸) 피페리딘-4-올 (3)의 합성



건조 THF중의 1M 용액으로서 1 당량의 공지된 화합물 1 (WO 9521452)을 -20°C으로 아르곤 하에서 냉각시켰다. THF 중의 2M 용액으로서 1.1 당량의 그리그나르드 화합물 2 (Aldrich)를 그후 주사기를 통해서 적가하였다. 반응을 -20°C에서 20분 동안 교반하였고, 실온으로 냉각시켰고, 그후 간단히 환류하였다.

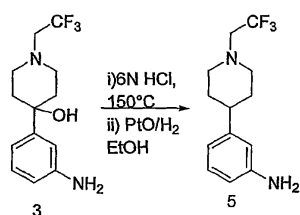
용액을 그후 얼음 조에서 냉각시켰고 과잉의 희석 수성 HCl을 조심스럽게 첨가하였다. 이탄산 나트륨의 수성 용액을 첨가하여 pH >7을 만들고 생성물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 진공에서 유기 용매를 제거하여 잔여물을 수득하였고 이것을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (헥세인중의 30% 에틸 아세테이트)을 통해 정제하였다. 화합물 3을 헥세인/에틸 아세테이트 용액으로부터 재결정화함으로써 그후 더욱 정제하여 깨끗한 오일을 75% 수율로 제공하였다. LCMS m/z 275.3 (MH⁺)

실시예 82o. 3-[4-메톡시-1-(2, 2, 2-트라이플루오로-에틸)-피페리딘-4-일]-페닐아민의 합성



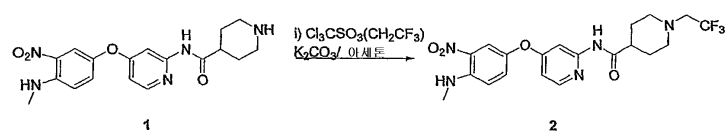
1M 용액으로서 건조 DMF 중의 화합물 3 (1eq)의 화합물에 1. 1eq의 수소화 나트륨을 실온에서 첨가하였다. 이 용액을 30분 동안 반응시켰다. 용액은 그후 0℃로 냉각시켰고 1. 1 eq의 메틸 아이오딘을 첨가했다. 반응을 그후 천천히 실온으로 데웠고 여기에 물을 첨가하였다. 생성물을 에틸 아세테이트로 추출하였고, 물로 세척하고, 황산마그네슘 위에서 건조시키고, 용매를 제거하여 충분한 순도로 화합물 4를 제공한다. LCMS m/z 289.3 (MH⁺).

실시예 82p. 3-[1-(2, 2, 2-트라이플루오로-에틸)-피페리딘-4-일]-페닐아민의 합성.



화합물 3을 마이크로파 리액터를 통해 5분동안 6N HCl 용액중에서 150℃까지 가열하였다. 용액을 중화하였고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 용매를 제거한 후에, 중간체를 에탄올에 용해하고 수소 가스 분위기에서 PtO 위에서 환원하였다. 셀라이트를 통해 여과함으로써 촉매를 제거하였고 에탄올을 증발시켜 화합물 5를 제공한다.

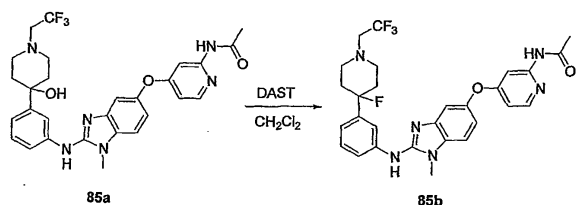
실시예 82q. 1-(2, 2,2-트라이플루오로-에틸)-피페리딘-4-카르복실산 [4-(4- 메틸아미노-3-니트로-페녹시)-피리딘-2-일]-아미드의 합성



1M 용액으로서 아세트온중의 1 eq.의 화합물 1 및 4 eq.의 탄산칼륨에 1eq의 2,2, 2-트라이플루오로메틸 트라이클로로메탄술포네이트를 첨가하였다. 용액을 간단히 환류시키고, 냉각시키고, 용매를 제거하고 잔여물을 물과 에틸 아세테이트 사이에서 분할하였다. 유기화합물을 분리시키고, 황산마그네슘 위에서 건조시키고, 용매를 증발하여 2를 제공하였다.

실시예 83

N-(4-([2-([3-[4-플루오로-1-(2,2,2-트라이플루오로에틸)피페리딘-4-일]페닐)아미노]-1-메틸-1h-벤지미다졸-5-일]옥시)피리딘-2-일)아세트아미드의 합성



화합물 85a (1 eq)을 아르곤 하에서 1M 용액으로 디클로로메테인에 용해하였다. DAST (Aldrich), 1 eq.를 그후 첨가하였고 용액을 1시간동안 반응시켰다.

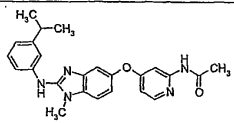
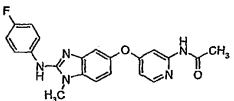
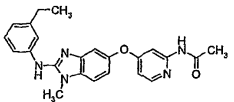
물을 첨가하였고, 상을 분리시켰고, 유기 용매를 진공에서 제거하였다.

잔여물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (5% MeOH/DCM)를 통해 정제하여 화합물 **85b**을 거의 정량적인 수율로 수득하였다. LCMS m/z 557.5 (MH⁺), Rt 1.61 min.

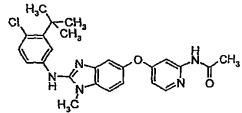
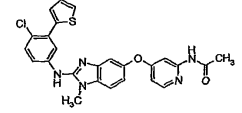
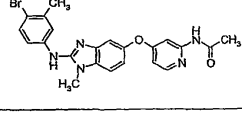
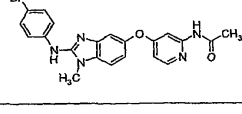
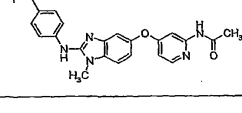
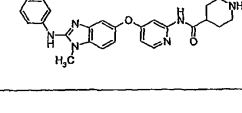
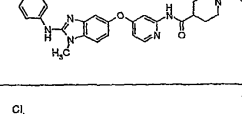
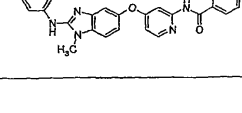
실시예 84-515

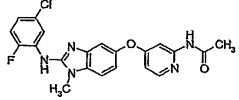
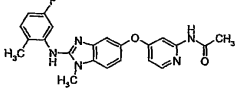
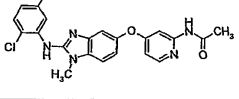
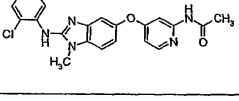
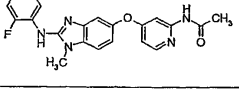
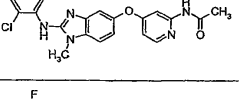
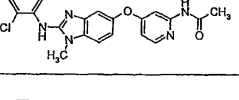
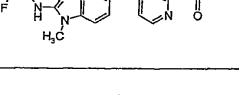
하기 표 1 (실시예 84-515)에서의 화합물은 실시예 1-83에서 기술된 과정에 따라 유사하게 합성되었다.

[표 1]

Ex.	구조식	화합물명	MH ⁺
84		N-[4-({2-[(3-아이소프로필페닐)-아미노]-1H-벤지미다졸-5-일} 옥시) 피리딘-2-일] 아세트아미드	416.5
85		N-[4-({2-[(4-플루오로페닐) 아미노]-1H-벤지미다졸-5-일} 옥시) 피리딘-2-일] 아세트아미드	392.4
86		N-[4-({2-[(3-에틸페닐) 아미노]-1H-벤지미다졸-5-일} 옥시) 피리딘-2-일] 아세트아미드	402.5

Ex.	구조식	화합물명	MH+
87		N-[4-((2-((2-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)페닐)아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일)옥시)피리딘-2-일]아세트아미드	460.4
88		N-[4-((2-((4-에틸페닐)아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일)옥시)피리딘-2-일]아세트아미드	402.5
89		N-[4-((1-메틸-2-((4-(트라이플루오로메톡시)페닐)아미노)-1H-벤지미다졸-5-일)옥시)피리딘-2-일]아세트아미드	458.4
90		N-[4-((2-((4-tert-부틸페닐)아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일)옥시)피리딘-2-일]아세트아미드	430.5
91		N-[4-((2-((4-아이소프로필페닐)아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일)옥시)피리딘-2-일]아세트아미드	416.5
92		N-[4-((2-((4-클로로페닐)아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일)옥시)피리딘-2-일]아세트아미드	408.9
93		N-[4-((2-((4-클로로-3-(트라이플루오로메틸)페닐)아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일)옥시)피리딘-2-일]아세트아미드	476.9
94		N-[4-((2-((4-아이소프로필-3-메틸-페닐)아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일)옥시)피리딘-2-일]아세트아미드	430.5

Ex.	구조식		MH+
95		N-[4-({2-[(3-tert-부틸-4-클로로-페닐) 아미노]-1H-벤지미다졸-5-일} 옥시) 피리딘-2-일] 아세트아미드	465
96		N-[4-({2-[(4-클로로-3-티엔-2-일페닐) 아미노]-1H-벤지미다졸-5-일} 옥시) 피리딘-2-일] 아세트아미드	491
97		N-[4-({2-[(4-브로모-3-메틸-페닐) 아미노]-1H-벤지미다졸-5-일} 옥시) 피리딘-2-일] 아세트아미드	467.3
98		N-[4-({2-[(4-브로모페닐) 아미노]-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일} 옥시) 피리딘-2-일] 아세트아미드	453.3
99		N-[4-({1-메틸-2-[4-(트라이플루오로메틸) 페닐] 아미노}-1H-벤지미다졸-5-일} 옥시) 피리딘-2-일] 아세트아미드	442.4
100		N-[4-({2-[(4-클로로페닐) 아미노]-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일} 옥시) 피리딘-2-일] 피페리딘-4-카르복사미드	478
101		N-[4-({2-[(4-클로로페닐) 아미노]-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일} 옥시) 피리딘-2-일]-1-메틸피페리딘-4-카르복사미드	492
102		N-[4-({2-[(4-클로로페닐) 아미노]-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일} 옥시) 피리딘-2-일] 아이소니코틴아미드	471.9

Ex.	구조식	화합물명	MH+
103		N-[4-((2-((5-클로로-2-플루오로페닐)아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일)옥시)피리딘-2-일]아세트아미드	426.8
104		N-[4-((2-((5-플루오로-2-메틸-페닐)아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일)옥시)피리딘-2-일]아세트아미드	406.4
105		N-[4-((2-((2-클로로-5-플루오로-페닐)아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일)옥시)피리딘-2-일]아세트아미드	426.8
106		N-[4-((2-((2-클로로페닐)아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일)옥시)피리딘-2-일]아세트아미드	408.9
107		N-[4-((2-((2, 5-디플루오로페닐)-아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일)옥시)피리딘-2-일]아세트아미드	410.4
108		N-[4-((2-((2, 5-디클로로페닐)아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일)옥시)피리딘-2-일]아세트아미드	443.3
109		N-[4-((2-((2-클로로-5-(트라이플루오로-메틸)페닐)아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일)옥시)피리딘-2-일]아세트아미드	476.9
110		N-[4-((2-((2-플루오로페닐)아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일)옥시)피리딘-2-일]아세트아미드	392.4

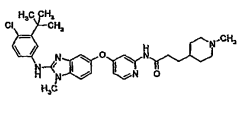
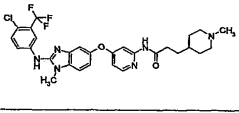
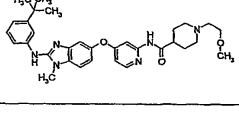
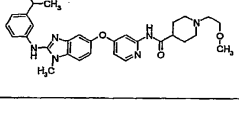
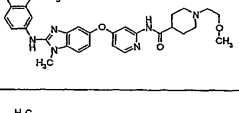
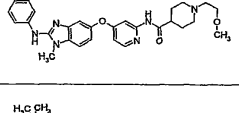
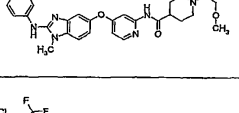
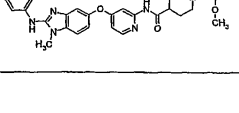
Ex.	구조식	화합물명	MH+
111		N-[4-((2-((3-tert-부틸페닐) 아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일} 옥시) 피리딘-2-일]-1-메틸-피페리딘-4-카르복사미드	513.7
112		N-[4-((2-((4-플루오로페닐) 아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일} 옥시)-피리딘-2-일]-1-메틸피페리딘-4-카르복사미드	475.5
113		N-[4-((2-((3-아이소프로필페닐)-아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일} 옥시) 피리딘-2-일]-1-메틸피페리딘-4-카르복사미드	499.6
114		N-[4-((2-((3-tert-부틸-4-클로로-페닐) 아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일} 옥시) 피리딘-2-일]-1-메틸피페리딘-4-카르복사미드	548.1
115		N-[4-((1-메틸-2-((3-(트라이플루오로-메틸)페닐) 아미노)-1H-벤지미다졸-5-일} 옥시) 피리딘-2-일} 아세트아미드	442.4
116		N-[4-((2-((3-tert-부틸페닐) 아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일}-옥시) 피리딘-2-일)3피페리딘-4-카르복사미드	499.6
117		N-[4-((2-((2-플루오로-5-(트라이플루오로-메틸) 페닐) 아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일} 옥시) 피리딘-2-일)-1-메틸피페리딘-4-카르복사미드	543.5
118		N-[4-((2-((3-아이소프로필페닐)-아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일} 옥시) 피리딘-2-일)피페리딘-4-카르복사미드	485.6

Ex.	구조식	화합물명	MH+
119		N-[4-((2-((3-tert-부틸-4-클로로-페닐)아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일}옥시)피리딘-2-일]피페리딘-4-카르복사미드	534.1
120		N-[4-((2-((4-클로로-3-아이소프로필-페닐)아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일}옥시)피리딘-2-일]피페리딘-4-카르복사미드	520
121		N-[4-((1-메틸-2-((14-(트라이플루오로-메틸)페닐)아미노)-1H-벤지미다졸-5-일}옥시)피리딘-2-일]피페리딘-4-카르복사미드	511.5
122		N-[4-((2-((4-클로로-3-(트라이플루오로-메틸)페닐)아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일}옥시)피리딘-2-일]피페리딘-4-카르복사미드	546
123		N-[4-((2-((3-클로로-4-(트라이플루오로-메틸)페닐)아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일}옥시)피리딘-2-일]피페리딘-4-카르복사미드	546
124		N-[4-((2-((3-tert-부틸페닐)아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일}옥시)피리딘-2-일]-1-아이소프로필-피페리딘-4-카르복사미드	541.7
125		N-[4-((2-((3-tert-부틸페닐)아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일}옥시)피리딘-2-일]-1-에틸-피페리딘-4-카르복사미드	527.7
126		1-메틸-N-[4-((2-((3-아이소프로필-페닐)아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일}옥시)피리딘-2-일]피페리딘-4-카르복사미드	513.7

Ex.	구조식	화합물명	MH+
127		1-에틸-N-[4-{2-[(4-플루오로-3-아이소프로필페닐)아미노]-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일}옥시]피리딘-2-일]피페리딘-4-카르복사미드	531.6
128		N-[4-{2-[(4-클로로-3-아이소프로필페닐)아미노]-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일}옥시]피리딘-2-일]-1-에틸피페리딘-4-카르복사미드	548.1
129		N-[4-{2-[(3-tert-부틸-4-클로로페닐)아미노]-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일}옥시]피리딘-2-일]-1-에틸피페리딘-4-카르복사미드	562.1
130		1-에틸-N-[4-{(1-메틸-2-[(4-(트라이플루오로메틸)페닐)아미노]-1H-벤지미다졸-5-일}옥시]피리딘-2-일}피페리딘-4-카르복사미드	539.6
131		N-[4-{2-[(4-클로로-3-(트라이플루오로메틸)페닐)아미노]-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일}옥시]피리딘-2-일]-1-에틸피페리딘-4-카르복사미드	574
132		1-아이소프로필-N-[4-{2-[(3-아이소프로필페닐)아미노]-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일}옥시]피리딘-2-일]피페리딘-4-카르복사미드	527.7
133		N-[4-{2-[(4-플루오로-3-아이소프로필페닐)아미노]-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일}옥시]피리딘-2-일]-1-아이소프로필피페리딘-4-카르복사미드	545.7
134		N-[4-{2-[(4-클로로-3-아이소프로필페닐)아미노]-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일}옥시]피리딘-2-일]-1-아이소프로필피페리딘-4-카르복사미드	562.1

Ex.	구조식	화합물명	MH+
135		N-[4-{2-[(3-tert-부틸-4-클로로-페닐)아미노]-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일}옥시]피리딘-2-일]-1-에틸피페리딘-4-카르복사미드	576.2
136		N-[4-{2-[(3-클로로-4-(트라이플루오로-메틸)페닐)아미노]-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일}옥시]피리딘-2-일]-1-에틸피페리딘-4-카르복사미드	574
137		N-[4-{2-[(3-아이소프로필페닐)~아미노]-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일}옥시]피리딘-2-일]-3-피페리딘-4-일프로페인아미드	513.7
138		N-[4-{2-[(3-tert-부틸페닐)아미노]-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일}옥시]피리딘-2-일]-3-피페리딘-4-일프로페인아미드	527.7
139		N-[4-{2-[(4-플루오로-3-아이소프로필-페닐)아미노]-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일}옥시]피리딘-2-일]-3-피페리딘-4-일프로페인아미드	531.6
140		N-[4-{2-[(4-클로로-3-아이소프로필-페닐)아미노]-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일}옥시]피리딘-2-일]-3-피페리딘-4-일프로페인아미드	548.1
141		N-[4-{2-[(3-tert-부틸-4-클로로-페닐)아미노]-1-메틸-1H-벤지미다졸, 5-일}옥시]피리딘-2-일]-3-피페리딘-4-일프로페인아미드	562.1
142		N-[4-{2-[(4-클로로-3-(트라이플루오로-메틸)페닐)아미노]-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일}옥시]피리딘-2-일]-3-피페리딘-4-일프로페인아미드	574

Ex.	구조식	화합물명	MH+
143		N-{4-[(2-[(4-클로로-3-(트라이플루오로-메틸) 페닐) 아미노]-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일) 옥시] 피리딘-2-일]-1-메틸피페리딘-4-카르복사미드	560
144		N-{4-[(2-[(3-클로로-4-(트라이플루오로-메틸) 페닐) 아미노]-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일) 옥시] 피리딘-2-일]-1-메틸피페리딘-4-카르복사미드	560
145		N-{4-[(2-[(4-에틸페닐) 아미노]-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일) 옥시] 피리딘-2-일]-1-메틸피페리딘-4-카르복사미드	485.6
146		N-{4-[(2-[(4-플루오로-3-(트라이플루오로-메틸) 페닐) 아미노]-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일) 옥시] 피리딘-2-일]-1-메틸피페리딘-4-카르복사미드	543.5
147		N-{4-[(2-[(3-tert-부틸페닐) 아미노]-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일) 옥시] 피리딘-2-일]-3-(1-메틸-피페리딘-4-일) 프로페인아미드	541.7
148		N-{4-[(2-[(3-아이소프로필페닐) 아미노]-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일) 옥시] 피리딘-2-일]-3-(1-메틸-피페리딘-4-일) 프로페인아미드	527.7
149		N-{4-[(2-[(4-플루오로-3-아이소프로필-페닐) 아미노]-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일) 옥시] 피리딘-2-일]-3-(1-메틸피페리딘-4-일) 프로페인아미드	545.7
150		N-{4-[(2-[(4-클로로-3-아이소프로필-페닐) 아미노]-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일) 옥시] 피리딘-2-일]-3-(1-메틸피페리딘-4-일) 프로페인아미드	562.1

Ex.	구조식	화합물명	MH+
151		N-[4-((2-((3-tert-부틸-4-클로로-페닐) 아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일)옥시) 피리딘-2-일]-3-(1-메틸피페리딘-4-일)-프로페인아미드	576.2
152		N-[4-((2-((4-클로로-3-(트라이플루오로-메틸) 페닐) 아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일) 옥시) 피리딘-2-일)-3-(1-메틸피페리딘-4-일)-프로페인아미드	588
153		N-[4-((2-((3-tert-부틸페닐) 아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일) 옥시) 피리딘-2-일]-1-(2-메톡시-에틸) 피페리딘-4-카르복사미드	557.7
154		N-[4-((2-((3-아이소프로필페닐)-아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일) 옥시) 피리딘-2-일]-1-(2-메톡시-에틸) 피페리딘-4-카르복사미드	543.7
155		N-[4-((2-((4-플루오로-3-아이소프로필-페닐) 아미노)-메틸-1H-벤지미다졸-5-일) 옥시) 피리딘-2-일]-1-(2-메톡시에틸) 피페리딘-4-카르복사미드	561.7
156		N-[4-((2-((4-클로로-3-아이소프로필-페닐) 아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일) 옥시) 피리딘-2-일]-1-(2-메톡시에틸) 피페리딘-4-카르복사미드	578.1
157		N-[4-((2-((3-tert-부틸-4-클로로-페닐) 아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일) 옥시) 피리딘-2-일]-1-(2-메톡시에틸) 피페리딘-4-카르복사미드	592.2
158		N-[4-((2-((4-클로로-3-(트라이플루오로-메틸) 페닐) 아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일) 옥시) 피리딘-2-일]-1-(2-메톡시에틸) 피페리딘-4-카르복사미드	604

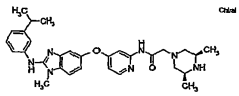
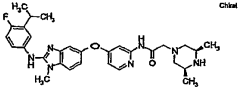
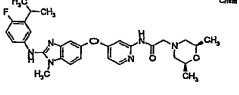
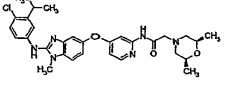
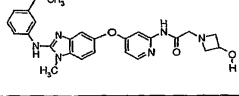
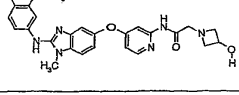
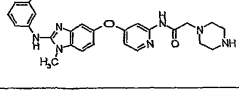
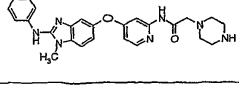
Ex.	구조식	화합물명	MH+
159		N-[4-((2-((3-tert-부틸-4-클로로-페닐) 아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일}옥시) 피리딘-2-일]-1-(2-히드록시에틸) 피페리딘-4-카르복사미드	578.1
160		N-[4-((2-((3-tert-부틸페닐) 아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일}옥시) 피리딘-2-일]-4-모르폴린-4-알부테인아미드	543.7
161		N-[4-((2-((3-아이소프로필페닐)-아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일}옥시) 피리딘-2-일]-4-모르폴린-4-알부테인아미드	529.7
162		N-[4-((2-((4-플루오로-3-아이소프로필-페닐) 아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일}옥시) 피리딘-2-일]-4-모르폴린-4-알부테인아미드	547.6
163		N-[4-((2-((4-클로로-3-아이소프로필-페닐) 아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일}옥시) 피리딘-2-일]-4-모르폴린-4-알부테인아미드	564.1
164		N-[4-((2-((3-tert-부틸-4-클로로-페닐) 아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일}옥시) 피리딘-2-일]-4-모르폴린-4-알부테인아미드	578.1
165		N-[4-((2-((3-tert-부틸페닐) 아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일}옥시) 피리딘-2-일]-1-(2-히드록시에틸) 피페리딘-4-카르복사미드	543.7
166		N-[4-((2-((4-플루오로-3-아이소프로필-페닐) 아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일}옥시) 피리딘-2-일]-1-(2-히드록시에틸) 피페리딘-4-카르복사미드	547.6

Ex.	구조식	화학합명	MH+
167		N-[4-{2-[(3-아미소프로필페닐)-아미노]-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일} 옥시] 피리딘-2-일]-3-(1-아미소프로필-피페리딘-4-일) 프로페인아미드	555.7
168		N-[4-{2-[(3-tert-부틸-4-클로로-페닐) 아미노]-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일} 옥시] 피리딘-2-일]-3-(1-아미소프로필피페리딘-4-일)-프로페인아미드	604.2
169		N-1~[4-{2-[(3-tert-부틸페닐)-아미노]-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일} 옥시] 피리딘-2-일]-N-2~메틸-글리신아미드	459.6
170		N-1~[4-{2-[(4-플루오로-3-아미소프로필-페닐) 아미노]-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일} 옥시] 피리딘-2-일]-N-2~메틸글리신아미드	463.5
171		N-1~[4-{2-[(2-플루오로-5-아미소프로필-페닐) 아미노]-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일} 옥시] 피리딘-2-일]-N-2~메틸글리신아미드	463.5
172		N-2~메틸-N-1~[4-{(1-메틸-2-[(4-(트리플루오로메틸) 페닐)-1H-벤지미다졸 5-일] 옥시] 피리딘-2-일} 글리신아미드	471.5
173		1-아미소프로필-N-[4-{(1-메틸-2-[(4-(트리플루오로메틸) 페닐) 아미노]-1H-벤지미다졸-5-일) 옥시] 피리딘-2-일} 피페리딘-4-카르복사미드	553.6
174		N-[4-{2-[(2,5-디플루오로페닐)-아미노]-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일} 옥시] 피리딘-2-일]-2-(4-아미소프로필-피페라진-1-일) 아세트아미드	536.6

Ex.	구조식	화합물명	MH+
175		2-(4-((1-소프로필피페라진-1-일)-N-{4-[(1-메틸-2-[(3-(트라이플루오로메틸)페닐]아미노)-1H-벤지미다졸-5-일]옥시]피리딘-2-일}아세트아미드	568.6
176		N-{4-[(2-[(2-클로로-5-(트라이플루오로메틸)페닐]아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일]옥시]피리딘-2-일}-2-(4-((1-소프로필피페라진-1-일)아세트아미드	603.1
177		N-{4-[(2-[(2-플루오로페닐]아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일]옥시]피리딘-2-일}-2-(4-((1-소프로필피페라진-1-일)아세트아미드	518.6
178		N-2-~메틸-N-1-~{4-[(1-메틸-2-[(3-(트라이플루오로메틸)페닐]아미노)-1H-벤지미다졸-5-일]옥시]피리딘-2-일}글리신아미드	471.5
179		N-{4-[(2-[(2-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)페닐]아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일]옥시]피리딘-2-일}-2-[4-(2-메톡시에틸)피페라진-1-일]아세트아미드	602.6
180		N-{4-[(2-[(2-클로로-5-(트라이플루오로메틸)페닐]아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일]옥시]피리딘-2-일}-2-(4-((1-소프로필피페라진-1-일)아세트아미드	589
181		N-{4-[(2-[(2-클로로-5-(트라이플루오로메틸)페닐]아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일]옥시]피리딘-2-일}-2-[4-(2-메톡시에틸)피페라진-1-일]아세트아미드	619.1
182		N-{4-[(2-[(2-클로로-5-(트라이플루오로메틸)페닐]아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일]옥시]피리딘-2-일}-2-[4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일]아세트아미드	605

Ex.	구조식	화합물명	MH+
183		N-[4-[(2-[(2-클로로-5-(트라이플루오로메틸) 페닐) 아미노]-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일) 옥시] 피리딘-2-일]-1-(2-메톡시에틸) 피페리딘-4-카르복사미드	604
184		N-[4-[(2-[(3-아이소프로필페닐)-아미노]-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일) 옥시] 피리딘-2-일]-2-(4-메틸피페라진-1-일) 아세트아미드	514.6
185		N-[4-[(2-[(3-tert-부틸페닐) 아미노]-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일) 옥시] 피리딘-2-일]-2-(4-메틸-피페라진-1-일) 아세트아미드	528.7
186		N-[4-[(2-[(4-클로로-3-아이소프로필-페닐) 아미노]-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일) 옥시] 피리딘-2-일]-2-(4-메틸피페라진-1-일) 아세트아미드	549.1
187		N-[4-[(2-[(3-tert-부틸-4-클로로-페닐) 아미노]-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일) 옥시] 피리딘-2-일]-2-(4-메틸피페라진-1-일) 아세트아미드	563.1
188		N-[4-[(2-[(4-플루오로-3-아이소프로필-페닐) 아미노]-메틸-1H-벤지미다졸-5-일) 옥시] 피리딘-2-일]-2-(4-메틸피페라진-1-일) 아세트아미드	532.6
189		2-(4-메틸피페라진-1-일)-N-[4-[(1-메틸-2-[(3-(트라이플루오로메틸)-페닐) 아미노]-1H-벤지미다졸-5-일) 옥시] 피리딘-2-일] 아세트아미드	540.6
190		N-[4-[(2-[(3-아이소프로필페닐)-아미노]-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일) 옥시] 피리딘-2-일]-2-피롤리딘-1-일 아세트아미드	485.6

Ex.	구조식	화합물명	MH+
191		N-[4-((2-((4-플루오로-3-아이소프로필-페닐)아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일)옥시)피리딘-2-일]-2-피롤리딘-1-일아세트아미드	503.6
192		N-[4-((2-((3-tert-부틸-4-클로로-페닐)아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일)옥시)피리딘-2-일]-2-피롤리딘-1-일아세트아미드	534.1
193		N-[4-((2-((2-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)페닐)아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일)옥시)피리딘-2-일]-2-피롤리딘-1-일아세트아미드	529.5
194		N-[4-((2-((4-클로로-3-아이소프로필-페닐)아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일)옥시)피리딘-2-일]-2-피롤리딘-1-일아세트아미드	520
195		N-[4-((2-((3-tert-부틸페닐)아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일)옥시)피리딘-2-일]-2-피롤리딘-1-일아세트아미드	499.6
196		2-((2R, 6S)-2, 6-디메틸모르폴린-4-일)-N-[4-((2-((3-아이소프로필-페닐)아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일)옥시)피리딘-2-일]아세트아미드	529.7
197		N-[4-((2-((3-tert-부틸페닐)아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일)옥시)피리딘-2-일]-2-((2R, 6S)-2, 6-디메틸모르폴린-4-일)아세트아미드	543.7
198		2-((2R, 6S)-2, 6-디메틸모르폴린-4-일)-N-[4-((2-((2-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)페닐)아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일)옥시)피리딘-2-일]아세트아미드	573.6

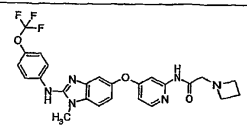
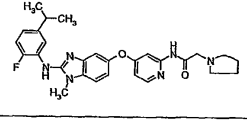
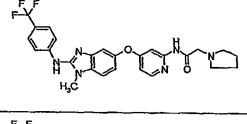
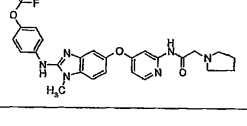
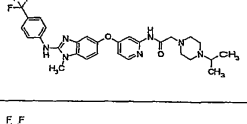
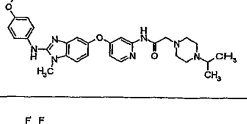
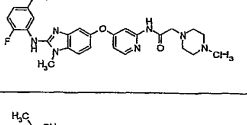
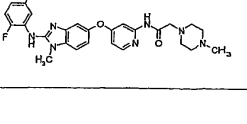
Ex.	구조식	화합물명	MH+
199		2-[(3R, 5S)-3, 5-디메틸피페라진-1-일]-N-[4-{2-[(3-아이소프로필-페닐)아미노]-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일}옥시]피리딘-2-일]아세트아미드	528.7
200		2-[(3R, 5S)-3, 5-디메틸피페라진-1-일]-N-[4-{2-[(4-플루오로-3-아이소프로필-페닐)아미노]-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일}옥시]피리딘-2-일]아세트아미드	546.7
201		2-[(2R, 6S)-2, 6-디메틸모르폴린-4-일]-N-[4-{2-[(4-플루오로-3-아이소프로필-페닐)아미노]-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일}옥시]피리딘-2-일]아세트아미드	547.6
202		N-[4-{2-[(4-클로로-3-아이소프로필-페닐)아미노]-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일}옥시]피리딘-2-일]-2-[(2R, 6S)-2, 6-디메틸모르폴린-4-일]아세트아미드	564.1
203		2-(3-히드록시아제티딘-1-일)-N-[4-{2-[(3-아이소프로필페닐)아미노]-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일}옥시]피리딘-2-일]아세트아미드	487.6
204		N-[4-{2-[(4-플루오로-3-아이소프로필-페닐)아미노]-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일}옥시]피리딘-2-일]-2-(3-히드록시아제티딘-1-일)아세트아미드	505.6
205		N-[4-{2-[(3-아이소프로필페닐)아미노]-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일}옥시]피리딘-2-일]-2-피페라진-1-일아세트아미드	500.6
206		N-[4-{2-[(4-플루오로-3-아이소프로필-페닐)아미노]-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일}옥시]피리딘-2-일]-2-피페라진-1-일아세트아미드	518.6

Ex.	구조식	화합물명	MH+
207		N-[4-((2-((4-클로로-3-아이소프로필-페닐) 아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일} 옥시) 피리딘-2-일]-2-피페라진-1-일아세트아미드	535.1
208		N-[4-((2-((3-tert-부틸페닐) 아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일} 옥시) 피리딘-2-일]-2-피페라진-1-일아세트아미드	514.6
209		N-[4-((2-((3-tert-부틸-4-클로로-페닐) 아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일} 옥시) 피리딘-2-일]-2-피페라진-1-일아세트아미드	549.1
210		N-[4-((2-((3-아이소프로필페닐)-아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일} 옥시) 피리딘-2-일]-2-피페라진-1-일아세트아미드	499.6
211		N-[4-((2-((4-플루오로-3-아이소프로필-페닐) 아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일} 옥시) 피리딘-2-일]-2-피페라진-1-일아세트아미드	517.6
212		N-[4-((2-((4-클로로-3-아이소프로필-페닐) 아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일} 옥시) 피리딘-2-일]-2-피페라진-1-일아세트아미드	534.1
213		N-[4-((2-((3-tert-부틸페닐) 아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일} 옥시) 피리딘-2-일]-2-피페라진-1-일아세트아미드	513.7
214		N-[4-((2-((3-아이소프로필페닐)-아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일} 옥시) 피리딘-2-일]-2-(4-아이소프로필-피페라진-1-일) 아세트아미드	542.7

Ex.	구조식	화합물명	MH+
215		N-[4-((2-((4-플루오로-3-아이소프로필-페닐)아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일)옥시)피리딘-2-일]-2-(4-아이소프로필피페라진-1-일)-아세트아미드	560.7
216		N-[4-((2-((4-클로로-3-아이소프로필-페닐)아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일)옥시)피리딘-2-일]-2-(4-아이소프로필피페라진-1-일)-아세트아미드	577.1
217		N-[4-((2-((3-tert-부틸페닐)아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일)옥시)피리딘-2-일]-2-(4-아이소프로필-피페라진-1-일)아세트아미드	556.7
218		N-[4-((2-((3-tert-부틸-4-클로로-페닐)아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일)옥시)피리딘-2-일]-2-(4-아이소프로필피페라진-1-일)-아세트아미드	591.2
219		N-[4-((2-((2-플루오로-5-(트라이플루오로-메틸)페닐)아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일)옥시)피리딘-2-일]-2-(4-아이소프로필피페라진-1-일)아세트아미드	586.6
220		N-[4-((2-((3-클로로-4-(트라이플루오로-메틸)페닐)아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일)옥시)피리딘-2-일]-2-(4-아이소프로필피페라진-1-일)-아세트아미드	603.1
221		2-(4-에틸피페라진-1-일)-N-[4-((2-((3-아이소프로필페닐)아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일)옥시)피리딘-2-일]아세트아미드	528.7
222		N-[4-((2-((4-클로로-3-아이소프로필-페닐)아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일)옥시)피리딘-2-일]-2-(4-에틸피페라진-1-일)아세트아미드	563.1

Ex.	구조식	화합물명	MH+
223		N-[4-((2-((3-tert-부틸페닐) 아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일)-옥시) 피리딘-2-일]-2-(4-에틸-피페라진-1-일) 아세트아미드	542.7
224		N-[4-((2-((3-클로로-4-(트라이플루오로-메틸) 페닐) 아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일)-옥시) 피리딘-2-일]-2-(4-에틸피페라진-1-일) 아세트아미드	589
225		2-(4-에틸피페라진-1-일)-N-[4-((2-((4-플루오로-3-아이소프로필페닐)-아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일)-옥시) 피리딘-2-일] 아세트아미드	546.7
226		N-[4-((2-((3-tert-부틸-4-클로로-페닐) 아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일)-옥시) 피리딘-2-일]-2-(4-에틸피페라진-1-일) 아세트아미드	577.1
227		N-[4-((2-((3-아이소프로필페닐)-아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일)-옥시) 피리딘-2-일]-2-모르폴린-4-일아세트아미드	501.6
228		N-[4-((2-((4-플루오로-3-아이소프로필-페닐) 아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일)-옥시) 피리딘-2-일]-2-모르폴린-4-일아세트아미드	519.6
229		N-[4-((2-((4-클로로-3-아이소프로필-페닐)아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일)-옥시) 피리딘-2-일]-2-모르폴린-4-일아세트아미드	536
230		N-[4-((2-((3-tert-부틸페닐) 아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일)-옥시) 피리딘-2-일]-2-모르폴린-4-일아세트아미드	515.6

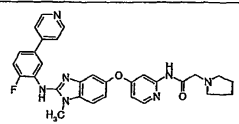
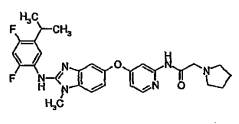
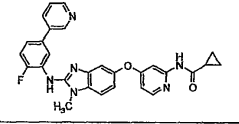
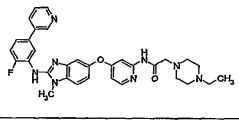
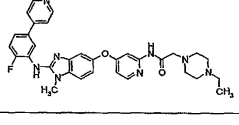
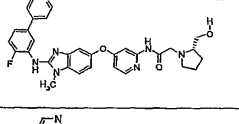
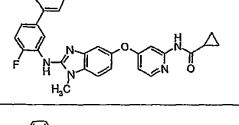
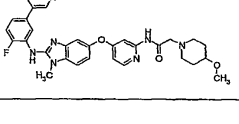
Ex.	구조식	화합물명	MH+
231		N-4-[(2-[(3-tert-부틸-4-클로로-페닐)아미노]-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일)옥시]피리딘-2-일]-2-모르폴린-4-일아세트아미드	550.1
232		N-4-[(2-[(2-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)페닐)아미노]-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일)옥시]피리딘-2-일]-2-모르폴린-4-일아세트아미드	545.5
233		2-[(2R, 6S)-2, 6-디메틸모르폴린-4-일]-N-4-1 (1-메틸-2-[(14-(트라이플루오로메틸)페닐)아미노]-1H-벤지미다졸-5-일)옥시]피리딘-2-일]아세트아미드	555.6
234		2-[(2R, 6S)-2, 6-디메틸모르폴린-4-일]-N-4-[(1-메틸-2-[(4-(트라이플루오로메톡시)페닐)아미노]-1H-벤지미다졸-5-일)옥시]피리딘-2-일]아세트아미드	571.6
235		2-아제티딘-1-일-N-4-[(2-[(4-플루오로-3-아이소프로필페닐)아미노]-1H-벤지미다졸-5-일)옥시]피리딘-2-일]아세트아미드	489.6
236		2-아제티딘-1-일-N-14-[(2-[(3-tert-부틸페닐)아미노]-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일)옥시]피리딘-2-일]아세트아미드	485.6
237		2-아제티딘-1-일-N-4-[(2-[(2-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)페닐)아미노]-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일)옥시]피리딘-2-일]아세트아미드	515.5
238		2-아제티딘-1-일-N-4-[(2-[(2-플루오로-5-아이소프로필페닐)아미노]-1-메틸-9-1H-벤지미다졸-5-일)옥시]피리딘-2-일]아세트아미드	489.6

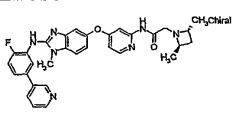
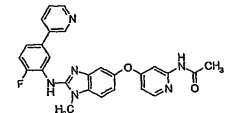
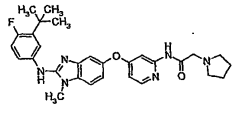
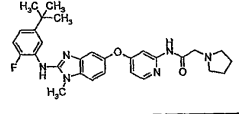
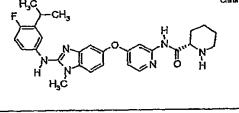
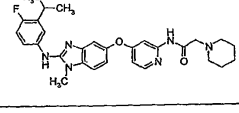
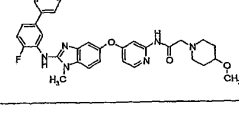
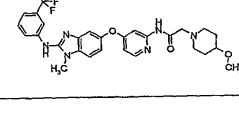
Ex.	구조식	화합물명	MH+
239		2-(4-제티딘-1-일-N-{4-[(1-메틸-2-[4-(트라이플루오로메톡시) 페닐]-아미노}-1H-벤지미다졸-5-일)-옥시] 피리딘-2-일} 아세트아미드	513.5
240		N-[4-{2-[(2-플루오로-5-아이소프로필-페닐) 아미노]-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일} 옥시] 피리딘-2-일}-2-피롤리딘-1-일아세트아미드	503.6
241		N-[4-{1-메틸-2-[(4-(트라이플루오로-메틸) 페닐) 아미노]-1H-벤지미다졸-5-일} 옥시] 피리딘-2-일}-2-피롤리딘-1-일아세트아미드	511.5
242		N-[4-{1-메틸-2-[4-(트라이플루오로-메톡시) 페닐] 아미노}-1H-벤지미다졸-5-일} 옥시] 피리딘-2-일}-2-피롤리딘-1-일아세트아미드	527.5
243		2-(4-아이소프로필피페라진-1-일)-N-[4-[(1-메틸-2-[4-(트라이플루오로메틸) 페닐]아미노)-1H-벤지미다졸-5-일] 옥시] 피리딘-2-일} 아세트아미드	568.6
244		2-(4-아이소프로필피페라진-1-일)-N-[4-[(1-메틸-2-[4-(트라이플루오로메톡시) 페닐] 아미노)-1H-벤지미다졸-5-일] 옥시] 피리딘-2-일} 아세트아미드	584.6
245		N-[4-{2-[(2-플루오로-5-(트라이플루오로-메틸) 페닐) 아미노]-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일} 옥시] 피리딘-2-일}-2-(4-메틸피페라진-1-일)-아세트아미드	558.5
246		N-[4-{2-[(2-플루오로-5-아이소프로필-페닐) 아미노]-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일} 옥시] 피리딘-2-일}-2-(4-메틸피페라진-1-일)-아세트아미드	532.6

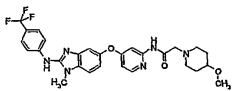
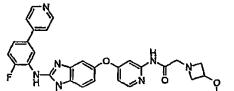
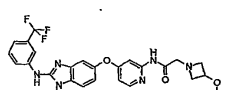
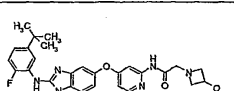
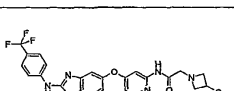
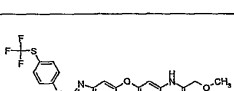
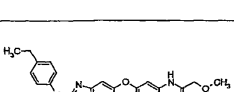
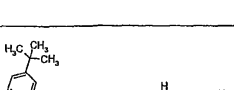
Ex.	구조식	화합물명	MH+
247		2-(4-메틸피페라진-1-일)-N-{4-[(1-메틸-2-{[4-(트라이플루오로메틸)-페닐] 아미노}-1H-벤지미다졸-5-일) 옥시] 피리딘-2-일}-아세트아미드	540.6
248		2-(4-메틸피페라진-1-일)-N-{4-[(1-메틸-2-{[4-(트라이플루오로메톡시)-페닐] 아미노}-1H-벤지미다졸-5-일) 옥시] 피리딘-2-일}-아세트아미드	556.6
249		2-(4-메틸피페라진-1-일)-N-{4-[(1-메틸-2-{[4-(트라이플루오로메틸)-페닐] 아미노}-1H-벤지미다졸-5-일) 옥시] 피리딘-2-일}-아세트아미드	554.6
250		2-(4-메틸피페라진-1-일)-N-{4-[(1-메틸-2-{[4-(트라이플루오로메톡시)-페닐] 아미노}-1H-벤지미다졸-5-일) 옥시] 피리딘-2-일}-아세트아미드	570.6
251		2-(4-메틸피페라진-1-일)-N-{4-[(1-메틸-2-{[3-(트라이플루오로메틸)-페닐] 아미노}-1H-벤지미다졸-5-일) 옥시] 피리딘-2-일}-아세트아미드	554.6
252		N-{4-[(2-{[2-플루오로-5-(트라이플루오로메틸) 페닐] 아미노}-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일) 옥시] 피리딘-2-일}-2-(1H-이미다졸-1-일) 아세트아미드	526.5
253		N-{4-[(2-{[2-플루오로-5-(트라이플루오로메틸) 페닐] 아미노}-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일) 옥시] 피리딘-2-일}-2-피페리딘-1-일 아세트아미드	543.5
254		N-{4 [(2-{[2-플루오로-5-(트라이플루오로메틸) 페닐] 아미노}-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일) 옥시] 피리딘-2-일}-2-(4-메틸-1, 4-디아제판-1-일) 아세트아미드	572.6

Ex.	구조식	화합물명	MH+
255		N-[4-[(2-[(2-플루오로-5-(트라이플루오로-메틸)페닐)아미노]-1H-벤지미다졸-5-일)옥시]피리딘-2-일]-5,2-(1H-1, 2, 4-트리아졸-1-일)아세트아미드	527.5
256		N-[4-[(2-[(2-클로로-5-(트라이플루오로-메틸)페닐)아미노]-1H-벤지미다졸-5-일)옥시]피리딘-2-일]-5,2-(1H-1, 2, 4-트리아졸-1-일)아세트아미드	543.9
257		N-[4-[(2-[(2-클로로-5-(트라이플루오로-메틸)페닐)아미노]-1H-벤지미다졸-5-일)옥시]피리딘-2-일]-2-(4-메틸피페라진-1-일)아세트아미드	575
258		N-[4-[(2-[(2-클로로-5-(트라이플루오로-메틸)페닐)아미노]-1H-벤지미다졸-5-일)옥시]피리딘-2-일]-2-(4-메틸-1, 4-디아제판-1-일)아세트아미드	589
259		2-(4-메틸-1, 4-디아제판-1-일)-N-[4-[(2-플루오로-5-(트라이플루오로-메틸)페닐)아미노]-1H-벤지미다졸-5-일)옥시]피리딘-2-일]아세트아미드	586.6
260		N-[4-[(2-[(2-클로로-5-(트라이플루오로-메틸)페닐)아미노]-1H-벤지미다졸-5-일)옥시]피리딘-2-일]피롤리딘-1-일아세트아미드	546
261		N-[4-[(2-[(4-클로로-3-(2-플루오로-피리딘-4-일)페닐)아미노]-1H-벤지미다졸-5-일)옥시]피리딘-2-일]아세트아미드	503.9
262		N-[4-[(2-[(3-tert-부틸페닐)아미노]-1, 3-벤조디아졸-5-일)옥시]피리딘-2-일]아세트아미드	433.5

Ex.	구조식	화합물명	MH+
263		2-(4-에틸피페라진-1-일)-N-[4-((2- [(2-플루오로-5-피리딘-3-일- 페닐) 아미노]-1-메틸-1H- 벤지미다졸-5-일} 옥시) 피리딘-2- 일] 아세트아미드	581.7
264		N-[4-((2-[(2-플루오로-5-아이소프로필- 페닐) 아미노]-1-메틸-1H- 벤지미다졸-5-일} 옥시) 피리딘-2- 일] 아세트아미드	434.5
265		N-[4-((2-[(2-플루오로-3-(트라이플루오로- 메틸) 페닐) 아미노]-1-메틸-1H- 벤지미다졸-5-일} 옥시) 피리딘-2-일)- 1-아이소프로필피페리딘-4- 카르복사미드	571.6
266		N-[4-((2-[(2-플루오로-4-(트라이플루오로- 메틸) 페닐) 아미노]-1-메틸-1H- 벤지미다졸-5-일} 옥시) 피리딘-2-일)- 1-아이소프로필피페리딘-4- 카르복사미드	571.6
267		페리딘-4-일 4-((2-[(4-플루오로-3- 테트라하이드로푸란-3-일페닐) 아미노]- 1-메틸-1H-벤지미다졸-5- 일} 옥시) 피리딘-2-일)카르바메이트	547.6
268		N-[4-((2-[(4-플루오로-3-아이소프로필- 페닐) 아미노]-1-메틸-1H- 벤지미다졸-5-일} 옥시) 피리딘-2-일)- 2-모르폴린-4-일]아세트아미드	519.6
269		(2S)-N-[4-((2-[(3-tert-부틸- 페닐) 아미노]-1-메틸-1H- 벤지미다졸-5-일} 옥시) 피리딘-2- 일] 피페리딘-2-카르복사미드	499.6
270		(2S)-N-[4-((2-[(2-플루오로-5-아이소프로필- 페닐) 아미노]-1-메틸-1H- 벤지미다졸-5-일} 옥시) 피리딘-2- 일] 피페리딘-2-카르복사미드	503.6

Ex.	구조식	화합물명	MH+
271		N-[4-{{2-1 (2-플루오로-5-피리딘-4-일페닐) 아미노}-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일} 옥시) 피리딘-2-일]-2-피롤리딘-1-일아세트아미드	538.6
272		N-[4-{{2-[(2, 4-디플루오로-5-아이소프로필페닐) 아미노]-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일} 옥시) 피리딘-2-일]-2-피롤리딘-1-일아세트아미드	521.6
273		N-[4-{{2-[(2-플루오로-5-피리딘-3-일페닐) 아미노]-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일} 옥시) 피리딘-2-일] 사이클로프로페인카르복사미드	495.5
274		2-(4-에틸피페라진-1-일)-N-[4-{{2-[(2-플루오로-5-피리딘-3-일페닐) 아미노]-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일} 옥시) 피리딘-2-일] 아세트아미드	581.7
275		2-(4-에틸피페라진-1-일)-N-[4-{{2-[(2-플루오로-5-피리딘-4-일페닐)-아미노]-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일} 옥시) 피리딘-2-일] 아세트아미드	581.7
276		N-[4-{{2-[(2-플루오로-5-피리딘-4-일페닐) 아미노]-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일} 옥시) 피리딘-2-일]-2-[(2S)-2-(히드록시메틸) 피롤리딘-1-일] 아세트아미드	568.6
277		N-[4-{{2-[(2-플루오로-5-피리딘-4-일페닐) 아미노]-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일} 옥시) 피리딘-2-일] 사이클로프로페인카르복사미드	495.5
278		N-[4-{{2-[(2-플루오로-5-피리딘-3-일페닐) 아미노]-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일} 옥시) 피리딘-2-일]-2-(4-메톡시피페리딘-1-일) 아세트아미드	582.6

Ex.	구조식	화합물명	MH+
279		2-[(2R, 4R)-2, 4-디메틸아제티딘-1-일]-N-[4-[(2-플루오로-5-피리딘-3-일페닐)아미노]-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일} 옥시] 피리딘-2-일] 아세트아미드	552.6
280		N-[4-[(2-플루오로-5-피리딘-3-일페닐)아미노]-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일} 옥시] 피리딘-2-일] 아세트아미드	469.5
281		N-[4-[(2-[(3-tert-부틸-4-플루오로-페닐)아미노]-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일} 옥시] 피리딘-2-일]-2-피롤리딘-1-일]아세트아미드	517.6
282		N-[4-[(2-[(5-tert-부틸-2-플루오로-페닐)아미노]-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일} 옥시] 피리딘-2-일]-2-피롤리딘-1-일]아세트아미드	517.6
283		(2S)-N-[4-[(2-[(4-플루오로-3-아이소프로필-페닐)아미노]-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일} 옥시] 피리딘-2-일] 피페리딘-2-카복사미드	503.6
284		N-[4-[(2-[(4-플루오로-3-아이소프로필-페닐)아미노]-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일} 옥시] 피리딘-2-일]-2-피페리딘-1-일]아세트아미드	517.6
285		N-[4-[(2-[(2-플루오로-5-피리딘-4-일페닐)아미노]-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일} 옥시] 피리딘-2-일]-2-(4-메톡시피페리딘-1-일)-아세트아미드	582.6
286		2-(4-메톡시피페리딘-1-일)-N-[4-[(1-메틸-2-[(3-트라이플루오로메틸-페닐)아미노]-1H-벤지미다졸-5-일} 옥시] 피리딘-2-일]아세트아미드	555.6

Ex.	구조식	화합물명	MH+
287		2-(4-메톡시피페리딘-1-일)-N-(4- [(1-메틸-2-{[4-(트라이플루오로메틸)- 페닐]아미노}-1H-벤지미다졸-5- 일) 옥시] 피리딘-2-일] 아세트아미드	555.6
288		N-[4-{[2-(2-플루오로-5-피리딘-4-일- 페닐)아미노]-1-메틸-1H- 벤지미다졸-5-일} 옥시] 피리딘-2-일]- 2-(3-메톡시아제티딘-1-일)- 아세트아미드	554.6
289		2-(3-메톡시아제티딘-1-일)-N-(4-[(1- 메틸-2-{[3-(트라이플루오로메틸) 페닐]아미노}-1H-벤지미다졸-5- 일) 옥시] 피리딘-2-일] 아세트아미드	527.5
290		N-[4-{[2-(5-tert-부틸-2-플루오로- 페닐)아미노]-1-메틸-1H- 벤지미다졸-5-일} 옥시] 피리딘-2-일]- 2-(3-메톡시아제티딘-1-일)- 아세트아미드	533.6
291		2-(3-메톡시아제티딘-1-일)-N-(4-[(1- 메틸-2-{[4-(트라이플루오로메틸) 페닐]아미노}-1H-벤지미다졸-5- 일) 옥시] 피리딘-2-일] 아세트아미드	527.5
292		2-메톡시-N-([1-(1-메틸-2-{[4- [(트라이플루오로메틸) 티오] 페닐]아미노]- 1H-벤지미다졸-5-일} 옥시] 피리딘-2- 일] 아세트아미드	504.5
293		N-[4-{[2-(4-에틸페닐)아미노]-1- 메틸-1H-벤지미다졸-5-일}- 옥시] 피리딘-2-일]-2-메톡시- 아세트아미드	432.5
294		N-[4-{[2-(3-tert-부틸페닐)아미노]- 1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일}- 일] 피리딘-2-일]-2-메톡시- 아세트아미드	460.5

Ex.	구조식	화합물명	MH+
295		N-[4-((2-((2-플루오로-5-(트라이플루오로-메틸)페닐)아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일)옥시)피리딘-2-일]-2-메톡시아세트아미드	490.4
296		N-[4-((2-((4-플루오로-3-테트라하이드로-푸란-3-일페닐)아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일)옥시)피리딘-2-일]-2-메톡시아세트아미드	492.5
297		N-[4-((1-메틸-2-((4-(트라이플루오로-메틸)페닐)아미노)-1H-벤지미다졸-5-일)옥시)피리딘-2-일]-테트라하이드로푸란-3-카르복사미드	498.5
298		N-[4-((2-((4-플루오로-3-아이스프로필-페닐)아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일)옥시)피리딘-2-일]-테트라하이드로푸란-3-카르복사미드	490.5
299		N-[4-((2-((4-에틸페닐)아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일)옥시)피리딘-2-일]-테트라하이드로푸란-3-카르복사미드	458.5
300		N-[4-((2-((3-tert-부틸페닐)아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일)옥시)피리딘-2-일]-테트라하이드로푸란-3-카르복사미드	486.6
301		N-[4-((2-((2-플루오로-5-(트라이플루오로-메틸)페닐)아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일)옥시)피리딘-2-일]-테트라하이드로푸란-3-카르복사미드	516.5
302		N-[4-((2-((4-플루오로-3-테트라하이드로-푸란-3-일페닐)아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일)옥시)피리딘-2-일]-테트라하이드로푸란-3-카르복사미드	518.6

Ex.	구조식	화합물명	MH+
303		N-[4-[(1-메틸-2-{14-(트라이플루오로-메틸) 페닐} 아미노)-1H-벤지미다졸-5-일] 옥시] 피리딘-2-일]-테트라하이드로푸란-2-카르복사미드	498.5
304		N-[4-(12-[(4-플루오로-3-아이소프로필-페닐) 아미노]-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일] 옥시] 피리딘-2-일]-테트라하이드로푸란-2-카르복사미드	490.5
305		N-[4-(2-[(4-에틸페닐) 아미노]-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일] 옥시] 피리딘-2-일]-테트라하이드로푸란-2-카르복사미드	458.5
306		N-[4-(2-[(3-tert-부틸페닐) 아미노]-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일] 옥시] 피리딘-2-일]-테트라하이드로푸란-2-카르복사미드	486.6
307		N-[4-(2-[(2-플루오로-5-(트라이플루오로-메틸) 페닐) 아미노]-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일] 옥시] 피리딘-2-일]-테트라하이드로푸란-2-카르복사미드	516.5
308		N-[4-(2-[(4-플루오로-3-테트라하이드로-푸란-3-일페닐) 아미노]-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일] 옥시] 피리딘-2-일]-테트라하이드로푸란-2-카르복사미드	518.6
309		N-[4-[(1-메틸-2-{3-(트라이플루오로-메틸) 페닐} 아미노)-1H-벤지미다졸-5-일] 옥시] 피리딘-2-일]-테트라하이드로푸란-2-카르복사미드	498.5
310		N-[4-(1-메틸-2-{4-[(트라이플루오로-메틸) 티오]페닐} 아미노)-1H-벤지미다졸-5-일] 옥시] 피리딘-2-일]-테트라하이드로푸란-2-카르복사미드	530.5

Ex.	구조식	화학물명	MH+
311		N-[4-{(2-{(4-브로모페닐) 아미노}-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일) 옥시)-피리딘-2-일} 테트라하이드로푸란-2-카르복사미드	509.4
312		N-[4-{(1-메틸-2-{[4-(트라이플루오로메톡시) 페닐] 아미노}-1H-벤지미다졸-5-일) 옥시] 피리딘-2-일}-테트라하이드로푸란-2-카르복사미드	514.5
313		N-2~, N-2~-디메틸-N-1~[4-{(1-메틸-2-{[4-(트라이플루오로메톡시) 페닐] 아미노}-1H-벤지미다졸-5-일) 옥시] 피리딘-2-일} 글리신아미드	501.5
314		N-1~[4-{(2-{[4-플루오로-3-아이소프로필페닐] 아미노}-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일) 옥시] 피리딘-2-일}-N-2~, N-2~-디메틸글리신아미드	477.6
315		N-2~, N-2~-디메틸-N-1~[4-{(1-메틸-2-{[3-(트라이플루오로메틸) 페닐] 아미노}-1H-벤지미다졸-5-일) 옥시] 피리딘-2-일} 글리신아미드	485.5
316		N-1~[4-{(2-{[2-플루오로-5-(트라이플루오로메틸) 페닐] 아미노}-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일) 옥시] 피리딘-2-일}-N-2~, N-2~-디메틸글리신아미드	503.5
317		N-1~[4-{(2-{[3-tert-부틸페닐] 아미노}-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일) 옥시] 피리딘-2-일}-N-2~, N-2~-디메틸글리신아미드	473.6
318		N-1~[4-{(2-{[4-에틸페닐] 아미노}-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일) 옥시] 피리딘-2-일}-N-2~, N-2~-디메틸글리신아미드	445.5

Ex.	구조식	화합물명	MH+
319		N-4-[(1-메틸-2-[(4-(트라이플루오로메틸)페닐)아미노]-1H-벤지미다졸-5-일)옥시]피리딘-2-일]-피롤리딘-3-카르복사미드	497.5
320		N-4-[(2-[(2-플루오로페닐)아미노]-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일)옥시]피리딘-2-일]-피롤리딘-3-카르복사미드	515.5
321		N-4-[(2-[(4-플루오로페닐)아미노]-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일)옥시]피리딘-2-일]-피롤리딘-3-카르복사미드	489.6
322		N-4-[(2-[(4-플루오로페닐)아미노]-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일)옥시]피리딘-2-일]-피롤리딘-3-카르복사미드	517.6
323		N-4-[(1-메틸-2-[(3-(트라이플루오로메틸)페닐)아미노]-1H-벤지미다졸-5-일)옥시]피리딘-2-일]-피롤리딘-3-카르복사미드	497.5
324		N-4-[(1-메틸-2-[(4-(트라이플루오로메틸)페닐)아미노]-1H-벤지미다졸-5-일)옥시]피리딘-2-일]-피페리딘-3-카르복사미드	511.5
325		N-4-[(2-[(2-플루오로페닐)아미노]-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일)옥시]피리딘-2-일]-피롤리딘-3-카르복사미드	489.6
326		N-4-[(1-메틸-2-[(4-(트라이플루오로메틸)페닐)아미노]-1H-벤지미다졸-5-일)옥시]피리딘-2-일]-테트라하이드로-2H-피란-4-카르복사미드	512.5

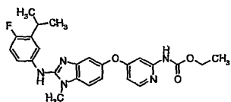
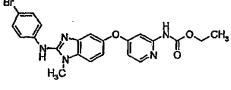
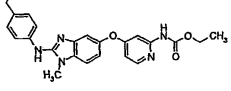
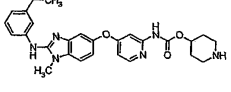
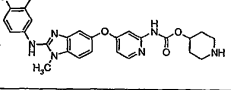
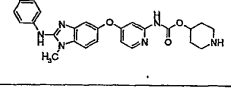
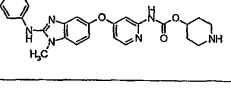
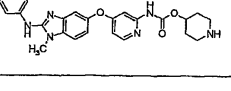
Ex.	구조식	화합물명	MH+
327		N-[4-((2-((4-플루오로-3-아이소프로필-페닐)아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일)옥시)피리딘-2-일]-테트라하이드로-2H-파이란-4-카르복사미드	504.6
328		N-[4-((2-((2-플루오로-5-아이소프로필-페닐)아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일)옥시)피리딘-2-일]-테트라하이드로-2H-파이란-4-카르복사미드	504.6
329		N-[4-((2-((2-플루오로-5-(트라이플루오로-메틸)페닐)아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일)옥시)피리딘-2-일]-테트라하이드로-2H-파이란-4-카르복사미드	530.5
330		N-[4-((2-((3-tert-부틸페닐)아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일)옥시)피리딘-2-일]-테트라하이드로-2H-파이란-4-카르복사미드	500.6
331		(N-[4-((2-((4-클로로-3-(3-푸릴)-페닐)아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일)옥시)피리딘-2-일]-아세트아미드	474.9
332		N-1-((4-((2-((4-플루오로-3-테트라하이드로-푸란-3-일)페닐)아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일)옥시)피리딘-2-일]글리신아미드	477.5
333		N-1-((4-((2-((3-tert-부틸페닐)아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일)옥시)피리딘-2-일]글리신아미드	445.5
334		N-1-((4-((2-((4-브로모페닐)아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일)옥시)피리딘-2-일]글리신아미드	468.3

Ex.	구조식	화합물명	MH+
335		N-1-~{4-[(1-메틸-2-[(3-(트라이플루오로메틸)페닐]아미노)-1H-벤지미다졸-5-일]옥시}피리딘-2-일]-글리신아미드	457.4
336		N-1-~{4-[(1-메틸-2-[(4-(트라이플루오로메톡시)페닐]아미노)-1H-벤지미다졸-5-일]옥시}피리딘-2-일]-글리신아미드	473.4
337		N-1-~{4-[(1-메틸-2-[(4-(트라이플루오로메틸)페닐]아미노)-1H-벤지미다졸-5-일]옥시}피리딘-2-일]-글리신아미드	457.4
338		N-1-~{4-[(2-[(2-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)페닐]아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일]옥시}피리딘-2-일]-글리신아미드	475.4
339		N-1-~{4-[(2-[(4-메틸페닐]아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일]옥시}피리딘-2-일]-글리신아미드	417.5
340		N-1-~{4-[(2-[(4-플루오로-3-아이소프로필페닐]아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일]옥시}피리딘-2-일]-글리신아미드	449.5
341		N-1-~{4-[(1-메틸-2-[(4-(트라이플루오로메틸)페닐]아미노)-1H-벤지미다졸-5-일]옥시}피리딘-2-일]-L-알라닌아미드	471.5
342		N-1-~{4-[(1-메틸-2-[(3-(트라이플루오로메틸)페닐]아미노)-1H-벤지미다졸-5-일]옥시}피리딘-2-일]-L-알라닌아미드	471.5

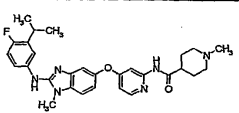
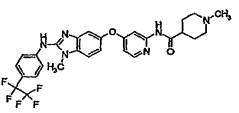
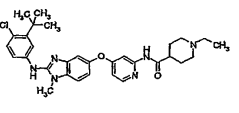
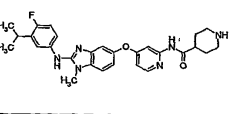
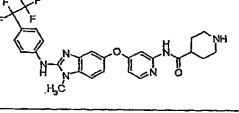
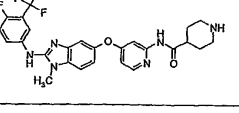
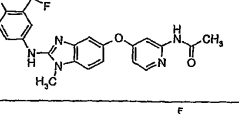
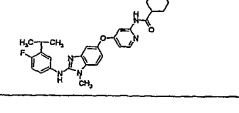
Ex.	구조식	화합물명	MH+
351		2-(벤질옥시)-N-[4-{2-[(4-플루오로-3-테트라하이드로피란-3-일페닐)아미노]-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일} 옥시] 피리딘-2-일] 아세트아미드	568.6
352		N-[4-{2-[(3-tert-부틸페닐) 아미노]-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일}-옥시] 피리딘-2-일]-2-히드록시아세트아미드	446.5
353		2-히드록시-N-[4-{(1-메틸-2-[(4-(트라이플루오로메틸) 페닐) 아미노]-1H-벤지미다졸-5-일} 옥시] 피리딘-2-일]-아세트아미드	458.4
354		N-[4-{2-[(3-tert-부틸페닐) 아미노]-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일}-옥시] 피리딘-2-일]-3-히드록시-2-(히드록시메틸)-2-메틸-프로페인아미드	504.6
355		N-[4-{2-[(4-플루오로-3-테트라하이드로피란-3-일페닐) 아미노]-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일}-옥시] 피리딘-2-일]-3-히드록시-2-(히드록시메틸)-2-메틸-프로페인아미드	536.6
356		3-히드록시-2-(히드록시메틸)-2-메틸-N-[4-{(1-메틸-2-[(4-(트라이플루오로메틸)페닐) 아미노]-1H-벤지미다졸-5-일} 옥시] 피리딘-2-일]-프로페인아미드	516.5
357		N-[4-{2-[(4-플루오로-3-아이소프로필-페닐) 아미노]-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일} 옥시] 피리딘-2-일]-3-히드록시-2-(히드록시메틸)-2-메틸프로페인아미드	508.6
358		N-[4-{2-[(4-플루오로-3-아이소프로필-페닐) 아미노]-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일} 옥시] 피리딘-2-일]-사이클로프로페인카르복사미드	460.5

Ex.	구조식	화합물명	MH+
359		N-[4-((2-((2-플루오로-5-아이소프로필-페닐)아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일)옥시)피리딘-2-일]-사이클로프로페인카르복사미드	460.5
360		N-[4-((1-메틸-2-[[4-(트라이플루오로-메틸)페닐]아미노]-1H-벤지미다졸-5-일)옥시)피리딘-2-일]-사이클로프로페인카르복사미드	468.4
361		N-[4-((2-((3-tert-부틸페닐)아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일)옥시)피리딘-2-일]사이클로프로페인카르복사미드	456.6
362		1-아이소프로필-N-[4-((1-메틸-2-[[4-(트라이플루오로메틸)페닐]아미노]-1H-벤지미다졸-5-일)옥시)피리딘-2-일]피롤리딘-3-카르복사미드	553.6
363		1-아이소프로필-N-[4-((1-메틸-2-[[4-(트라이플루오로메틸)페닐]아미노]-1H-벤지미다졸-5-일)옥시)피리딘-2-일]피롤리딘-3-카르복사미드	539.6
364		(3S)-N-[4-((2-((2-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)페닐)아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일)옥시)피리딘-2-일]-1-(2-히드록시-에틸)피롤리딘-3-카르복사미드	559.5
365		tert-부틸 4-((2-((3-tert-부틸페닐)아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일)옥시)피리딘-2-일카르바메이트	488.6
366		메틸 4-((2-((4-플루오로-3-아이소프로필-페닐)아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일)옥시)피리딘-2-일카르바메이트	450.5

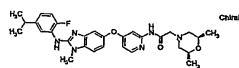
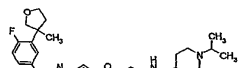
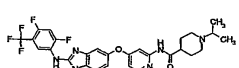
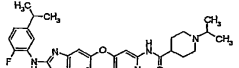
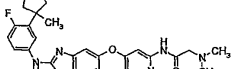
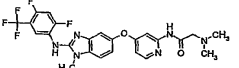
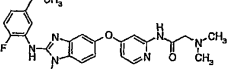
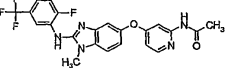
Ex.	구조식	화합물명	MH+
367		메틸 4-({2-[(3-tert-부틸페닐)-아미노]-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일} 옥시) 피리딘-2-일카르바메이트	446.5
368		메틸 4-({2-[(4-플루오로-3-테트라하이드로-푸란-3-일페닐) 아미노]-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일} 옥시) 피리딘-2-일카르바메이트	478.5
369		메틸 4-({2-[(4-브로모페닐)-아미노]-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일} 옥시) 피리딘-2-일카르바메이트	469.3
370		메틸 4-({1-메틸-2-[(3-[(트라이플루오로-메틸) 티오] 페닐) 아미노]-1H-벤지미다졸-5-일} 옥시) 피리딘-2-일-카르바메이트	490.5
371		메틸 4-({2-[(4-메틸페닐)-아미노]-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일} 옥시) 피리딘-2-일카르바메이트	418.5
372		메틸 4-({1-메틸-2-[(4-(트라이플루오로-메틸) 페닐) 아미노]-1H-벤지미다졸-5-일} 옥시) 피리딘-2-일-카르바메이트	458.4
373		에틸 4-({2-[(3-tert-부틸페닐)-아미노]-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일} 옥시) 피리딘-2-일카르바메이트	460.5
374		메틸 4-({2-[(4-플루오로-3-테트라하이드로-푸란-3-일페닐) 아미노]-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일} 옥시) 피리딘-2-일카르바메이트	492.5

Ex.	구조식	화합물명	MH+
375		에틸 4-((2-((4-플루오로-3-아이소프로필-페닐) 아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일) 옥시) 피리딘-2-일-카르바메이트	464.5
376		에틸 4-((2-((4-브로모페닐) 아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일)-옥시) 피리딘-2-일카르바메이트	483.3
377		에틸 4-((2-((4-메틸페닐) 아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일)-옥시) 피리딘-2-일카르바메이트	432.5
378		피페리딘-4-일 4-((2-((3-tert-부틸-페닐) 아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일) 옥시) 피리딘-2-일-카르바메이트	515.6
379		피페리딘-4-일 4-((2-((4-플루오로-3-테트라하이드로푸란-3-일페닐) 아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일)-옥시) 피리딘-2-일카르바메이트	547.6
380		피페리딘-4-일 4-((1-메틸-2-((4-(트라이플루오로메틸) 페닐) 아미노)-1H-벤지미다졸-5-일) 옥시) 피리딘-2-일카르바메이트	527.5
381		피페리딘-4-일 4-((2-((4-플루오로-3-아이소프로필페닐) 아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일) 옥시) 피리딘-2-일카르바메이트	519.6
382		피페리딘-4-일 4-((1-메틸-2-((3-(트라이플루오로메틸) 페닐) 아미노) 벤지미다졸-5-일) 옥시) 피리딘-2-일카르바메이트	527.5

Ex.	구조식	화학물명	MH+
383		피페리딘-4-일 4-((2-((2-플루오로-5-(트라이플루오로메틸) 페닐) 아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일)-옥시) 피리딘-2-일카르바메이트	545.5
384		1-아이소프로필아제티딘-3-일 4-((2-((4-플루오로-3-아이소프로필페닐) 아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일)-옥시) 피리딘-2-일카르바메이트	533.6
385		N-4-((2-((3-클로로-3-(3-메틸-테트라하이드로푸란-3-일) 페닐) 아미노)-1-메틸-9H-벤지미다졸-5-일)-옥시) 피리딘-2-일아세트아미드	493
386		N-4-((2-((3-아이소프로필-4-메틸-페닐) 아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일)-옥시) 피리딘-2-일아세트아미드	430.5
387		N-4-((2-((3-사이클로펜틸-4-플루오로-페닐) 아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일)-옥시) 피리딘-2-일아세트아미드	460.5
388		N-4-((1-메틸-2-((3-(펜타플루오로-에틸) 페닐) 아미노)-1H-벤지미다졸-5-일)-옥시) 피리딘-2-일아세트아미드	492.4
389		N-4-((2-((4-플루오로-3-(3-메틸-테트라하이드로푸란-3-일) 페닐) 아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일)-옥시) 피리딘-2-일아세트아미드	476.5
390		N-4-((4-메틸-2-((3-(펜타플루오로-에틸) 페닐) 아미노)-1H-벤지미다졸-5-일)-옥시) 피리딘-2-일아세트아미드	492.4

Ex.	구조식	화합물명	MH+
391		N-[4-((2-((4-(4-플루오로-3-아이소프로필-페닐) 아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일) 옥시) 피리딘-2-일)-1-메틸피페리딘-4-카르복사미드	517.6
392		1-메틸-1-((4-((1-메틸-2-((4-(펜타플루오로에틸) 페닐) 아미노)-1H-벤지미다졸-5-일) 옥시) 피리딘-2-일) 피페리딘-4-카르복사미드	575.6
393		N-[4-((2-((3-tert-부틸-4-클로로-페닐) 아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일) 옥시) 피리딘-2-일)-1-메틸피페리딘-4-카르복사미드	562.1
394		N-[4-((2-((4-플루오로-3-아이소프로필-페닐) 아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일) 옥시) 피리딘-2-일)-피페리딘-4-카르복사미드	503.6
395		N-[4-((1-메틸-2-((4-(펜타플루오로-에틸) 페닐) 아미노)-1H-벤지미다졸-5-일) 옥시) 피리딘-2-일)-피페리딘-4-카르복사미드	561.5
396		N-[4-((2-((4-플루오로-3-(트라이플루오로-메틸) 페닐) 아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일) 옥시) 피리딘-2-일)-피페리딘-4-카르복사미드	529.5
397		N-[4-((2-((4-플루오로-3-(트라이플루오로-메틸) 페닐) 아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일) 옥시) 피리딘-2-일)-아세트아미드	460.4
398		N-[4-((2-((4-플루오로-3-아이소프로필-페닐) 아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일) 옥시) 피리딘-2-일)-1-(2,2,2-트라이플루오로에틸) 피페리딘-4- 카르복사미드	585.6

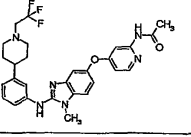
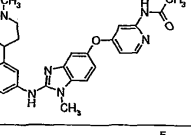
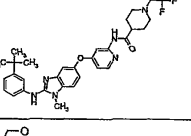
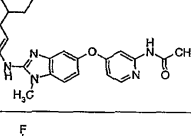
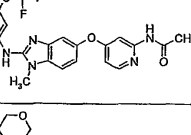
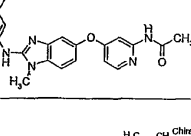
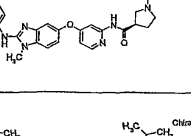
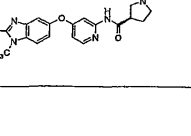
Ex.	구조식	화합물명	MH+
399		N-[4-((2-((4-플루오로-3-아이소프로필-페닐)아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일}옥시) 피리딘-2-일]-N-메틸아세트아미드	448.5
400		N-[4-((2-((2-플루오로-5-아이소프로필-페닐)아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일}옥시) 피리딘-2-일)-피페리딘-4-카르복사미드	503.6
401		1-에틸-N-[4-((2-((2-플루오로-5-아이소프로필페닐)아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일}옥시) 피리딘-2-일) 피페리딘-4-카르복사미드	531.6
402		N-[4-((2-((2-플루오로-5-아이소프로필-페닐)아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일}옥시) 피리딘-2-일)-2-(4-아이소프로필피페라진-1-일)-아세트아미드	560.7
403		2-(4-에틸피페라진-1-일)-N-[4-((2-((2-플루오로-5-아이소프로필페닐)-아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일}옥시) 피리딘-2-일]아세트아미드	546.7
404		N-[4-((2-((2-플루오로-5-아이소프로필-페닐)아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일}옥시) 피리딘-2-일)-아세트아미드	434.5
405		N-[4-((2-((2-플루오로-5-아이소프로필-페닐)아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일}옥시) 피리딘-2-일)-4-모르폴린-4-일부테인아미드	547.6
406		N-[4-((2-((2-플루오로-5-아이소프로필-페닐)아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일}옥시) 피리딘-2-일)-1-메틸피페리딘-4-카르복사미드	517.6

Ex.	구조식	화합물명	MH+
407		2-[(2R, 6S)-2, 6-디메틸모르폴린-4-일]-N-[4-{2-[(2-플루오로-5-아미소프로필-페닐) 아미노]-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일} 옥시) 피리딘-2-일]-아세트아미드	547.6
408		N-[4-{2-[(4-플루오로-3-(3-메틸-테트라하이드로푸란-3-일) 페닐) 아미노]-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일} 옥시] 피리딘-2-일]-1-아미소프로필-피페리딘-4-카복사미드	587.7
409		N-[4-{2-[(2, 4-디플루오로-5-(트라이플루오로메틸) 페닐) 아미노]-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일} 옥시] 피리딘-2-일]-1-아미소프로필피페리딘-4-카복사미드	589.6
410		N-[4-{2-[(2-플루오로-5-아미소프로필-페닐) 아미노]-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일} 옥시] 피리딘-2-일]-1-아미소프로필피페리딘-4-카복사미드	545.7
411		N-1-~{4-[(2-{(4-플루오로-3-(3-메틸-테트라하이드로푸란-3-일) 페닐) 아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일}-옥시] 피리딘-2-일}-N-2~, N-2~-디메틸글리신아미드	519.6
412		N-1-~{4-[(2-{(2, 4-디플루오로-5-(트라이플루오로메틸) 페닐) 아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일}-옥시] 피리딘-2-일}-N-2~, N-2~-디메틸글리신아미드	521.5
413		N-1-~{4-[(2-{(2, 4-디플루오로-5-(트라이플루오로메틸) 페닐) 아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일}-옥시] 피리딘-2-일}-N-2~, N-2~-디메틸글리신아미드	477.6
414		N-1-~{4-[(2-{(2, 4-디플루오로-5-(트라이플루오로메틸) 페닐) 아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일}-옥시] 피리딘-2-일}-N-2~, N-2~-디메틸글리신아미드	478.4

Ex.	구조식	화합물명	MH+
415		N-[4-((2-((2,4-디플루오로-5-(트라이플루오로메틸)페닐)아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일)옥시)피리딘-2-일]-1-메틸피페리딘-4-카르복사미드	575.6
416		N-1-((4-((2-((4-플루오로-3-(3-메틸-테트라하이드로푸란-3-일)페닐)아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일)옥시)피리딘-2-일)글리신아미드	491.5
417		N-1-((4-((2-((2,4-디플루오로-5-(트라이플루오로메틸)페닐)아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일)옥시)피리딘-2-일)글리신아미드	493.4
418		N-1-((4-((2-((2-플루오로-5-아이소프로필페닐)아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일)옥시)피리딘-2-일)글리신아미드	449.5
419		N-[4-((2-((5-tert-부틸-2-플루오로-페닐)아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일)옥시)피리딘-2-일]-2-(4-아이소프로필피페라진-1-일)-아세트아미드	574.7
420		[4-((2-((5-tert-부틸-2-플루오로-페닐)아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일)옥시)피리딘-2-일]-아세트아미드	448.5
421		N-[4-((2-((3-tert-부틸-4-플루오로-페닐)아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일)옥시)피리딘-2-일]-아세트아미드	448.5
422		N-[4-((2-((3-tert-부틸-4-플루오로-페닐)아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일)옥시)피리딘-2-일]-2-(4-아이소프로필피페라진-1-일)-아세트아미드	574.7

Ex.	구조식	화학물명	MH+
423		N-[4-[(2-[(3-tert-부틸-4-플루오로-페닐) 아미노]-1H-벤지미다졸-5-일) 옥시] 피리딘-2-일]-1-아이소프로필피페리딘-4-카복사미드	559.7
424		N-[4-[(2-[(5-tert-부틸-2-플루오로-페닐) 아미노]-1H-벤지미다졸-5-일) 옥시] 피리딘-2-일]-1-아이소프로필피페리딘-4-카복사미드	559.7
425		N-[4-[(2-[(2-플루오로-4-(트라이플루오로메틸) 페닐) 아미노]-1H-벤지미다졸-5-일) 옥시] 피리딘-2-일]-2-(4-아이소프로필피페리딘-1-일)-아세트아미드	586.6
426		N-[4-[(2-[(2-플루오로-5-(트라이플루오로메틸) 페닐) 아미노]-1H-벤지미다졸-5-일) 옥시] 피리딘-2-일]-2-(4-메틸-1, 4-디아제판-1-일)-아세트아미드	572.6
427		N-[4-[(2-[(2-플루오로-5-(트라이플루오로메틸) 페닐) 아미노]-1H-벤지미다졸-5-일) 옥시] 피리딘-2-일]-2-(4-(2-히드록시에틸) 피페라진-1-일) 아세트아미드	588.6
428		N-[4-[(2-[(2-플루오로-3-(트라이플루오로메틸) 페닐) 아미노]-1H-벤지미다졸-5-일) 옥시] 피리딘-2-일]-2-(4-아이소프로필피페리딘-1-일)-아세트아미드	586.6
429		N-[4-[(2-[(2-플루오로-3-(트라이플루오로메틸) 페닐) 아미노]-1H-벤지미다졸-5-일) 옥시] 피리딘-2-일]-1-아이소프로필피페리딘-4-카복사미드	571.6
430		N-[4-[(2-[(2-플루오로-4-(트라이플루오로메틸) 페닐) 아미노]-1H-벤지미다졸-5-일) 옥시] 피리딘-2-일]-1-아이소프로필피페리딘-4-카복사미드	571.6

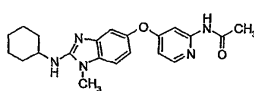
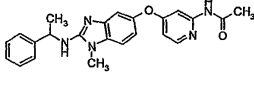
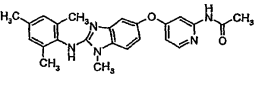
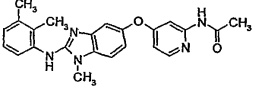
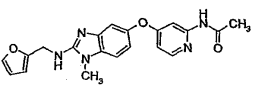
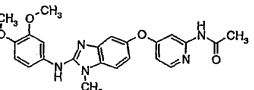
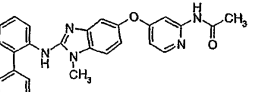
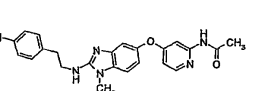
Ex.	구조식	화합물명	MH+
431		N-[4-((2-((5-tert-부틸-2-플루오로-페닐)아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일)옥시)피리딘-2-일]-1-(2-히드록시에틸)피페리딘-4-카복사미드	561.7
432		N-[4-((2-((2-클로로-4-(트라이플루오로메틸)페닐)아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일)옥시)피리딘-2-일]-2-(4-에틸피페리딘-1-일)아세트아미드	589
433		N-[4-((2-((2-클로로-4-(트라이플루오로메틸)페닐)아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일)옥시)피리딘-2-일]-1-(1-아이소프로필피페리딘-4-카복사미드	588
434		N-[4-((2-((5-tert-부틸-2-클로로-페닐)아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일)옥시)피리딘-2-일]-2-(4-에틸피페리딘-1-일)아세트아미드	577.1
435		N-[4-((2-((5-tert-부틸-2-플루오로-페닐)아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일)옥시)피리딘-2-일]-2-[4-(2-히드록시에틸)피페리딘-1-일]아세트아미드	576.7
436		N-[4-((2-((5-tert-부틸-2-플루오로-페닐)아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일)옥시)피리딘-2-일]-2-(4-(2-메톡시에틸)피페리딘-1-일)아세트아미드	590.7
437		N-[4-((2-((3-[4-히드록시-1-(2, 2, 2-트라이플루오로에틸)피페리딘-4-일]-페닐)아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일)옥시)피리딘-2-일]-아세트아미드	555.5
438		N-[4-((2-((3-[4-메톡시-1-(2, 2, 2-트라이플루오로에틸)피페리딘-4-일]-페닐)아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일)옥시)피리딘-2-일]-아세트아미드	569.5

Ex.	구조식	화합물명	MH+
439		N-[4-({1-메틸-2-({3-[(2,2,2-트라이플루오로에틸) 피페리딘-4-일]-페닐}아미노)-1H-벤지미다졸-5-일}옥시) 피리딘-2-일] 아세트아미드	539.6
440		N-[4-({1-메틸-2-({3-[(1-메틸-피페리딘-4-일) 페닐] 아미노)-1H-벤지미다졸-5-일} 옥시) 피리딘-2-일] 아세트아미드	471.6
441		N-[4-({2-({3-tert-부틸페닐} 아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일}-옥시) 피리딘-2-일]-1-(2,2,2-트라이플루오로-에틸) 피페리딘-4-카복사미드	581.7
442		N-[4-({2-[(4-플루오로-3-테트라하이드로-2H-파이란-4-일)페닐] 아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일} 옥시) 피리딘-2-일] 아세트아미드	476.3
443		N-[4-({1-메틸-2-({3-(트라이플루오로-메톡시) 페닐} 아미노)-1H-벤지미다졸-5-일} 옥시) 피리딘-2-일]-아세트아미드	458.3
444		N-[4-({1-메틸-2-({3-(테트라하이드로-2H-파이란-4-일)페닐] 아미노)-1H-벤지미다졸-5-일} 옥시) 피리딘-2-일]-아세트아미드	458.3
445		(3R)-1-아이소프로필-N-[4-({1-메틸-2-({4-(트라이플루오로메틸) 페닐} 아미노)-1H-벤지미다졸-5-일} 옥시) 피리딘-2-일] 피롤리딘-3-카복사미드	359.6
446		(3R)-N-[4-({2-[(4-플루오로-3-아이소프로필-페닐] 아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일} 옥시) 피리딘-2-일]-1-아이소프로필피롤리딘-3-카복사미드	531.2

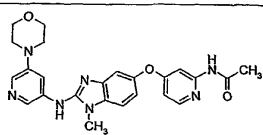
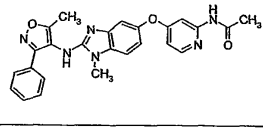
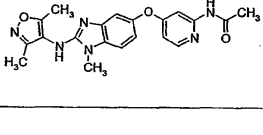
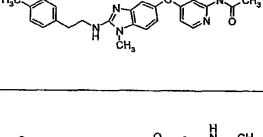
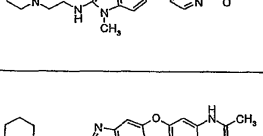
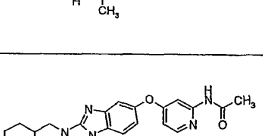
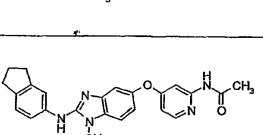
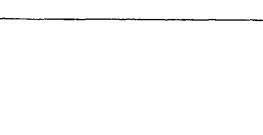
Ex.	구조식	화합물명	MH+
447		(3R)-N-[4-((2-((2-플루오로-5-아이소프로필페닐) 아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일) 옥시) 피리딘-2-일]-1-아이소프로필피롤리딘-3-카르복사미드	531.2
448		(3R)-N-[4-((2-((5-tert-부틸-2-플루오로페닐) 아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일) 옥시) 피리딘-2-일]-1-아이소프로필피롤리딘-3-카르복사미드	545.2
449		(3R)-N-[4-((2-((2-플루오로-5-(트라이플루오로메틸) 페닐) 아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일) 옥시) 피리딘-2-일]-1-아이소프로필피롤리딘-3-카르복사미드	557.1
450		N-[4-((2-((3-tert-부틸페닐) 아미노) 퀴놀린-6-일) 옥시) 피리딘-2-일] 아세트아미드	427.5
451		N-[4-((2-((4-클로로-3-피리딘-4-일페닐) 아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일) 옥시) 피리딘-2-일] 아세트아미드	485.9
452		N-[4-((1-메틸-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일) 페닐) 아미노)-1H-벤지미다졸-5-일) 옥시) 피리딘-2-일] 아세트아미드	472.6
453		N-[4-((1-메틸-2-((4-모르폴린-4-일페닐) 아미노)-1H-벤지미다졸-5-일) 옥시) 피리딘-2-일] 아세트아미드	459.5
454		N-[4-((2-((5-(2-클로로피리딘-3-일)-2-플루오로페닐) 아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일) 옥시) 피리딘-2-일] 아세트아미드	503.9

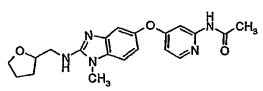
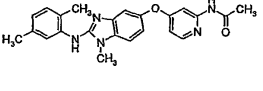
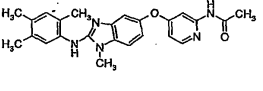
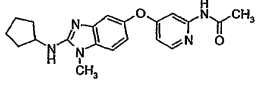
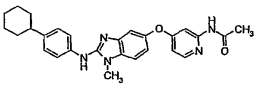
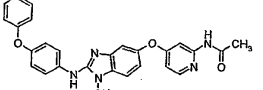
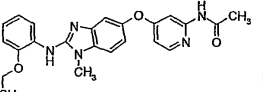
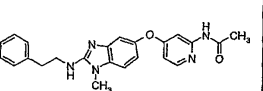
Ex.	구조식	화합물명	MH+
455		N-[4-((2-((4-클로로-3-(2-클로로-4-피리딘-3-일) 페닐) 아미노)-1-메탈-1H-벤지미다졸-5-일) 옥시) 피리딘-2-일] 아세트아미드	520.4
456		N-[4-((2-((3-아이소프로필페닐)-아미노)-1,3-벤조자졸-5-일)-옥시)피리딘-2-일] 아세트아미드	403.5
457		N-[4-((2-((3-tert-부틸페닐)-아미노)-1-메탈-1H-벤지미다졸-5-일) 옥시) 피리딘-2-일]-4-메틸피페라진-1-카르복사미드	514.6
458		N-[4-((2-((3-tert-부틸-4-클로로-페닐) 아미노)-1-메탈-1H-벤지미다졸-5-일)옥시) 피리딘-2-일]-4-메틸피페라진-1-카르복사미드	549.1
459		N-[4-((2-((4-클로로-3-아이소프로필-페닐) 아미노)-1-메탈-1H-벤지미다졸-5-일) 옥시) 피리딘-2-일]-4-메틸피페라진-1-카르복사미드	535.1
460		N-[4-((2-((4-플루오로-3-아이소프로필-페닐) 아미노)-1-메탈-1H-벤지미다졸-5-일)옥시) 피리딘-2-일]-4-메틸피페라진-1-카르복사미드	518.6
461		N-[4-((2-((2-플루오로-5-(트라이플루오로-메틸) 페닐) 아미노)-1-메탈-1H-벤지미다졸-5-일)옥시) 피리딘-2-일]-4-메틸피페라진-1-카르복사미드	544.5
462		N-[4-((2-((3-tert-부틸페닐)-아미노)-1-메탈-1H-벤지미다졸-5-일)옥시) 피리딘-2-일]피롤리딘-3-카르복사미드	485.6

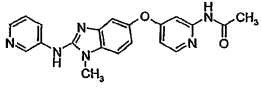
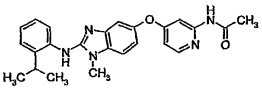
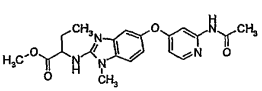
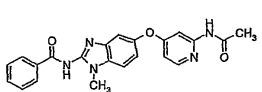
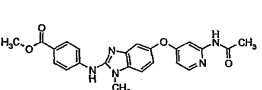
Ex.	구조식	화합물명	MH+
463		N-[4-((2-((4-에틸페닐) 아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일) 옥시) 피리딘-2-일]-1-아이소프로필-피페리딘-4-카르복사미드	513.7
464		N-[4-((2-((4-플루오로페닐) 아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일) 옥시) 피리딘-2-일]-1-아이소프로필-피페리딘-4-카르복사미드	503.6
465		N-[4-((2-((2,4-디플루오로-5-아이소프로필페닐) 아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일) 옥시) 피리딘-2-일]-2-(4-아이소프로필-피페리딘-1-일) 아세트아미드	578.7
466		N-[4-((2-((3-tert-부틸아이소자졸-5-일) 아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일) 옥시) 피리딘-2-일] 아세트아미드	421.5
467		N-[4-((2-((2-플루오로-5-(트라이플루오로-메틸) 페닐) 아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일) 옥시)-피리딘-2-일]-2-(1H-피롤-1-일)-아세트아미드	525.5
468		N-[4-((2-((2-클로로-5-(트라이플루오로-메틸) 페닐) 아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일) 옥시)-피리딘-2-일]-1-(2-히드록시-에틸) 피페리딘-4-카르복사미드	590.0
469		N-[4-((2-((2-플루오로-5-(트라이플루오로-메틸) 페닐) 아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일) 옥시)-피리딘-2-일]-2-[(3R)-3-히드록시-피롤리딘-1-일] 아세트아미드	545.5
470		N-[4-((2-((2-클로로-5-(트라이플루오로-메틸) 페닐) 아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일) 옥시)-피리딘-2-일]-1-아이소프로필-피페리딘-4-카르복사미드	588.0

Ex.	구조식	화학물명	MH+
479		N-(4-((2-((사이클로헥실아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일) 옥시) 피리딘-2-일) 아세트아미드	380.5
480		N-(4-((1-메틸-2-((1-페닐-에틸) 아미노)-1H-벤지미다졸-5-일) 옥시) 피리딘-2-일) 아세트아미드	402.5
481		N-(4-((2-((메틸아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일) 옥시) 피리딘-2-일) 아세트아미드	416.5
482		N-(4-((2-((2, 3-디메틸페닐)-아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일) 옥시) 피리딘-2-일) 아세트아미드	402.5
483		N-(4-((2-((2-푸릴메틸) 아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일) 옥시) 피리딘-2-일) 아세트아미드	378.4
484		N-(4-((2-((3, 4-디메톡시페닐)-아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일) 옥시) 피리딘-2-일) 아세트아미드	434.5
485		N-(4-((2-((1, 1'-비페닐-2-일-아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일) 옥시) 피리딘-2-일) 아세트아미드	450.5
486		N-(4-((2-((2-(4-클로로페닐)-에틸) 아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일) 옥시) 피리딘-2-일) 아세트아미드	436.9

Ex.	구조식	화학물명	MH+
487		N-(4-((2-((1S)-1-메틸-2-옥소에틸아미노)-1H-벤지미다졸-5-일)-옥시) 피리딘-2-일) 아세트아미드	354.4
488		N-(4-((2-((1S)-1-메틸-2-옥소에틸아미노)-1H-벤지미다졸-5-일)-옥시) 피리딘-2-일) 아세트아미드	340.4
489		N-(4-((2-((2-메틸-6-메틸-페닐)아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일) 옥시) 피리딘-2-일) 아세트아미드	416.5
490		N-(4-((1-메틸-2-((3, 4, 5-트라이메톡시페닐)아미노)-1H-벤지미다졸-5-일) 옥시) 피리딘-2-일) 아세트아미드	464.5
491		N-(4-((2-((3, 5-디메틸페닐)아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일) 옥시) 피리딘-2-일) 아세트아미드	402.5
492		N-(4-((1-메틸-2-((4-메틸-벤질)아미노)-1H-벤지미다졸-5-일) 옥시) 피리딘-2-일) 아세트아미드	402.5
493		N-(4-((2-((2-메톡시-5-메틸-페닐)아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일) 옥시) 피리딘-2-일) 아세트아미드	418.5
494		N-(4-((1-메틸-2-((4-페녹시-피리딘-3-일)아미노)-1H-벤지미다졸-5-일) 옥시) 피리딘-2-일) 아세트아미드	467.5

Ex.	구조식	화합물명	MH+
495		N-[4-((1-메틸-2-((5-모르폴린-4-일)피리딘-3-일)아미노)-1H-벤지미다졸-5-일)옥시] 피리딘-2-일] 아세트아미드	460.5
496		N-[4-((1-메틸-2-((5-메틸-3-페닐아이소자솔-4-일)아미노)-1H-벤지미다졸-5-일)옥시] 피리딘-2-일] 아세트아미드	455.5
497		N-[4-((2-((3, 5-디메틸아이소자솔-4-일)아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일)옥시] 피리딘-2-일] 아세트아미드	393.4
498		N-[4-((1-메틸-2-((2-(4-메틸-페닐)에틸)아미노)-1H-벤지미다졸-5-일)옥시] 피리딘-2-일] 아세트아미드	416.5
499		N-[4-((1-메틸-2-((2-모르폴린-4-일)에틸)아미노)-1H-벤지미다졸-5-일)옥시] 피리딘-2-일] 아세트아미드	411.5
500		N-[4-((1-메틸-2-((2-피페리딘-1-일)에틸)아미노)-1H-벤지미다졸-5-일)옥시] 피리딘-2-일] 아세트아미드	409.5
501		N-[4-((2-((사이클로헥실메틸)아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일)옥시] 피리딘-2-일] 아세트아미드	394.5
502		N-[4-((2-((2, 3-디하이드로-1H-인덴-5-일)아미노)-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일)옥시] 피리딘-2-일] 아세트아미드	414.5

Ex.	구조식	화합물명	MH+
503		N-[4-((1-메틸-2-[(테트라하이드로- 푸란-2-일메틸)아미노]-1H- 벤지미다졸-5-일)옥시)피리딘-2- 일]아세트아미드	382.4
504		N-[4-((2-[(2, 5-디메틸페닐)- 아미노]-1H-벤지미다졸- 5-일)옥시)피리딘-2-일]아세트아미드	402.5
505		N-[4-((1-메틸-2-[(2, 4, 5- 트라이메틸 페닐)아미노]-1H- 벤지미다졸-5-일)옥시)피리딘-2- 일]아세트아미드	416.5
506		N-[4-((2-(사이클로펜틸아미노)-1- 메틸-1H-벤지미다졸-5- 일)옥시)피리딘-2-일]아세트아미드	366.4
507		N-[4-((2-[(4-사이클로헥실페닐)- 아미노]-1H-벤지미다졸- 5-일)옥시)피리딘-2-일]아세트아미드	456.6
508		N-[4-((1-메틸-2-[(4-페녹시- 페닐)아미노]-1H-벤지미다졸-5- 일)옥시)피리딘-2-일]아세트아미드	466.5
509		N-[4-((2-[(2-에톡시페닐)-아미노]- 1-메틸-1H-벤지미다졸-5- 일)옥시)피리딘-2-일]아세트아미드	418.5
510		N-[4-((1-메틸-2-[(2-페닐- 에틸)아미노]-1H-벤지미다졸-5- 일)옥시)피리딘-2-일]아세트아미드	402.5

Ex.	구조식	화학물명	MH+
511		N-[4-([1-(4-메틸-2-피리딘-3-일-아미노)-1H-벤지미다졸-5-일] 옥시) 피리딘-2-일] 아세트아미드	375.4
512		N-[4-([2-([2-(4-아이소프로필페닐)-아미노]-1-메틸-1H-벤지미다졸-5-일] 옥시) 피리딘-2-일] 아세트아미드	416.5
513		메틸 2-([5-([2-(4-아세틸아미노) 피리딘-4-일] 옥시)-1-메틸-1H-벤지미다졸-2-일] 아미노] 부테이노에이트	398.4
514		N-[5-([2-(4-아세틸아미노) 피리딘-4-일] 옥시)-1-메틸-1H-벤지미다졸-2-일] 벤자미드	402.4
515		메틸 4-([5-([2-(4-아세틸아미노) 피리딘-4-일] 옥시)-1-메틸-1H-벤지미다졸-2-일] 아미노] 벤조에이트	432.4

실시예 516

Raf/Mek 여과 검정법

완충액

분석 완충액 : 50 mM Tris, pH 7.5, 15 mM MgCl₂, 0. 1 mM EDTA, 1 mM DTT

세척 완충액: 25 mM Hepes, pH 7.4, 50 mM 나트륨 파이로포스페이트, 500 mM NaCl

중지 시약: 30 mM EDTA

재료

Raf, 활성: Upstate Biotech #14-352

Mek, 비활성: Upstate Biotech #14-205

³³p-ATP : NEN Perkin Elmer #NEG 602 h

96 웰 검정법 플레이트: Falcon U-바닥 폴리프로필렌 플레이트 #35-1190

필터 장치: Millipore #MAVM 096 OR

96 웰 여과 플레이트: Millipore Immobilon 1 #MAIP NOB

섬광 유체 : Wallac OptiPhase "SuperMix"#1200-439

검정 조건

Raf 대략 120 pM

Mek 대략 60 nM

$^{33}\text{R-ATP}$ 100 nM

반응 시간 실온에서 45-60 분

검정 프로토콜

Raf 및 Mek을 검정법 완충액 (50 mM Tris, pH 7.5, 15 mM MgCl_2 , 0.1 mM EDTA 및 1 mM DTT) 중에 2X 최종 농도로 조합하였고 폴리프로필렌 검정법 플레이트에서 웰 당 $15\mu\text{l}$ 분배하였다 (Falcon U-바닥 폴리프로필렌 96 웰 검정법 플레이트 #35-1190. Raf없이 Mek 및 DMSO를 함유하는 웰에서 배경 수준을 결정한다.

Raf/Mek 함유 웰에, 100% DMSO중에 희석시킨 $3\mu\text{l}$ 의 10X 의 raf 키나아제 저해제 시험 화합물을 첨가하였다. 검정 완충액에 희석시킨 2.5X $^{33}\text{P-ATP}$ 의 웰 당 $12\mu\text{l}$ 의 첨가에 의해 raf 키나아제 활성 반응이 시작되었다. 45-60 분 후에, $70\mu\text{l}$ 의 중지 시약 (30 mM EDTA)의 첨가에 의해 반응이 중지되었다. 여과 플레이트를 70% 에탄올로 5 분동안 미리 습윤시켰고, 그후 세척 완충액으로 여과에 의해 행구었다. 반응 웰로부터 샘플($90\mu\text{l}$)을 그후 여과 플레이트로 이동시켰다. 여과 플레이트를 Millipore 여과 장치를 사용하여 세척 완충액으로 6X 세척하였다. 플레이트를 건조시키고 섬광 유체의 웰 당 $100\mu\text{l}$ (Wallac OptiPhase "SuperMix" #1200-439)을 첨가하였다. 그다음 Wallac Micro베타 1450 판독기를 사용하여 CPM을 결정한다.

실시예 517

검정법 2: 비오틴화 Raf 스크린

시험관내에서 Raf Screen

ATP, MEK 기질을 제공하고, 포스페이트 부분을 MEK 잔여물로의 이동을 분석함으로써, Raf 세린/트레오닌 키나아제의 다양한 이성체의 활성(예를 들어, c-Raf, B-Raf 및 돌연변이체 B-Raf (V599E)이 측정될 수 있다; 참조, 예를 들어, "Mechanism of Activation of the RAF-ERK Signaling Pathway by Oncogenic Mutations of B-RAF", Cell 116: 855-867 (March 19, 2004); 및 "Dynamic Changes in C-Raf Phosphorylation and 14-3-3 Protein Binding in Response to Growth Factor Stimulation-Differential Roles Of 14-3-3 Protein Binding Sites", Journal of Biological Chemistry **279** (14): 14074-14086 (April 2, 2004)).

사람 Raf 재조합 배콜로바이러스 발현 벡터로 감염된 sf9 곤충 세포로부터의 정제에 의해 Raf의 재조합 이성체가 얻어졌다. 재조합 키나아제 비활성 MEK는 E. coli에서 발현되었고 정제 후 비오틴으로 라벨링되었다. 각각의 검정법을 위해, 시험 화합물을 연속적으로 DMSO에 희석시켰고 그후 반응 완충액 플러스 ATP (1 uM)중에 Raf (0.50 nM) 및 키나아제 비활성 비오틴-MEK (50 nM)과 혼합한다. 반응을 이어서 2시간동안 실온에서 배양하고 0.5 M EDTA의 첨가에 의해 중지시켰다. 중지된 반응 혼합물을 뉴트라다빈-코팅된 플레이트 (Pierce)에 이동시키고 1시간동안 배양하였다. 1차 항체로서 래빗 항-p-MEK (Cell Signaling) 및 2차 항체로서 유로폼 표지화 항-래빗을 사용하여, DELFIA 시간-용해된 형광 시스템 (Wallac)으로 포스포릴화 생성물을 측정하였다. 시간 용해된 형광을 Wallac 1232 DELFIA 플루오로미터에서 판독하였다. 50% 저해 (IC_{50})에 대한 각각의 화합물의 농도는 XL Fit 데이터 분석 소프트웨어를 사용하여 비-선형 회귀에 의해 계산되었다.

실시예 517의 과정을 사용하여, 실시예 1-466, 468-476 및 478의 화합물은 $10\mu\text{M}$ 미만의 IC_{50} 에서 raf 키나아제 저해 활성을 갖는 것으로 나타났다.

본 발명의 바람직한 구체예를 예증하고 설명하지만, 본 발명의 정신과 범위에서 벗어나지 않고 거기에서 다양한 변화가 만들어질 수 있다는 것을 이해할 것이다.