



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2012-0089459
(43) 공개일자 2012년08월10일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 471/04 (2006.01) C07D 403/06 (2006.01)
A61K 31/4738 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2012-7006772
- (22) 출원일자(국제) 2010년08월20일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2012년03월15일
- (86) 국제출원번호 PCT/CN2010/076199
- (87) 국제공개번호 WO 2011/023081
국제공개일자 2011년03월03일
- (30) 우선권주장
61/236,274 2009년08월24일 미국(US)

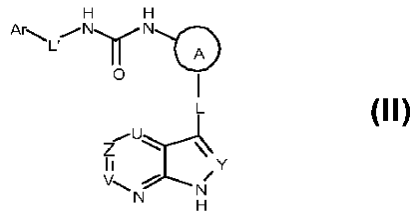
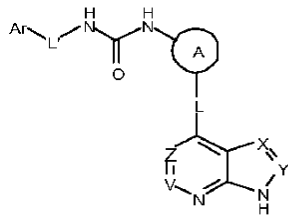
- (71) 출원인
에스셉피온 파마슈티컬즈, 인코포레이티드
중국 215123 장쑤 쑤저우 쑤저우 인더스트리얼 파크 싱후 스트리트 218 스위트 102 바이오베이 빌딩 에이3
- (72) 발명자
지양 산
미국 06611 코네티컷주 트럼볼 힐스 포인트 로드 44
- 상 상용
중국 215006 장쑤 쑤저우 진이 레이크 로드 1 유닛 302 빌딩 23 푸후아유안 커뮤니티
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
유미특허법인

전체 청구항 수 : 총 39 항

(54) 발명의 명칭 키나제 저해제로서 5,6-바이사이클릭 헤테로아릴-함유 우레아 화합물

(57) 요약

본 발명은 식 I 또는 II의 5,6-바이사이클릭 헤테로아릴-함유 우레아 화합물, 및 VEGFR2, c-Met, PDGFRβ c-Kit, CSF1R 또는 EphA2와 같은 단백질 키나제에 의해 매개되는 증상을 치료하기 위한 그것의 용도를 제공한다.



(72) 발명자

왕 치산

캐나다 엘6씨 0에이4 온타리오주 마컴 보너르 로드
5

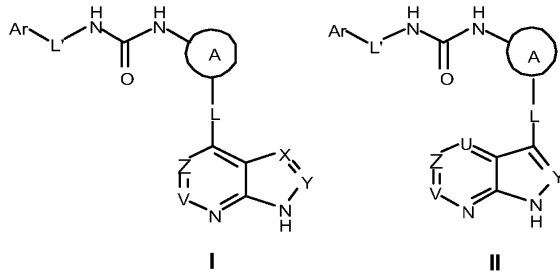
공 렌

미국 77025 텍사스주 휴스턴 아파트먼트 2에이 스
텔라 링크 6196

특허청구의 범위

청구항 1

식 I 또는 II의 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염:



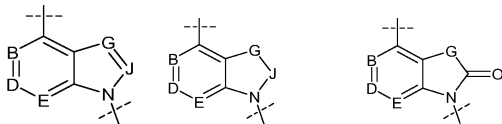
상기 식에서,

U, V, X, Y 및 Z는 각각 독립적으로 N 또는 C-R¹이고;

L은 O, S(O)_n, N-R², 또는 알킬렌이되, 이들 각각은 하나 이상의 독립적인 R³ 기로 선택적으로 치환되며;

R²는 H, 알킬, 아릴, 헤테로아릴, -C(=O)-알킬, -C(=O)-아릴, 또는 -C(=O)-헤테로아릴이되, 이들 각각은 하나 이상의 독립적인 Q¹ 기로 선택적으로 치환되며;

L'은 공유 결합, -C(=O)-, -C(=O)-알킬렌, 또는 알킬렌이되, 이들 각각은 하나 이상의 독립적인 R⁴ 기로 선택적으로 치환되며;



A는 A1, A2, 또는 A3 이되, 여기서 B, D, E, G 및 J는 각각 독립적으로 N 또는 C-R⁵ 이고; 식 I 또는 II에서 A의 5원 고리는 L과 연결되고, A의 6원 고리는 우레아기와 연결되고;

Ar은 아릴 또는 헤테로아릴이며 하나 이상의 독립적인 R⁶ 기로 선택적으로 치환되며;

R¹, R³, R⁴, R⁵ 및 R⁶는 각각 독립적으로 H, 할로, -CN, -CF₃, -NO₂, -NH₂, -OH, -OCF₃, -OCH₃, -CO₂H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴알킬 또는 헤테로아릴알킬이되, 이들 각각은 하나 이상의 독립적인 Q² 기로 선택적으로 치환되며;

Q¹ 및 Q²는 각각 독립적으로 H, 할로, -CN, -CF₃, -OCF₃, -NO₂, 옥소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클로아릴, -OR⁷, -S(O)_nR⁸, -NR⁹R¹⁰, -SO₂NR⁹R¹⁰, -C(O)R¹¹, -C(O)NR⁹R¹⁰, -C(O)OR¹², -OC(O)R¹³, -NR⁹C(O)R¹¹, -NR⁹S(O)₂R¹⁴, -NR¹⁵C(O)NR⁹R¹⁰, -NR¹⁵S(O)₂NR⁹R¹⁰ 또는 -NR¹⁵S(O)NR⁹R¹⁰이되, 이들 각각은 하나 이상의 독립적인 H, 할로, -CN, -OH, -NH₂, -NO₂, 옥소, -CF₃, -OCF₃, -CO₂H, -S(O)_nH, 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로아릴, 또는 -O-알킬로 선택적으로 치환되며, 이들 각각은 부분적으로 또는 완전히 할로겐화될 수 있으며;

R⁷, R⁸, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴ 또는 R¹⁵은 각각 독립적으로 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로사이클로아릴이고;

R⁹ 및 R¹⁰은 각각 독립적으로 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴,

또는 헤테로사이클로아릴이거나; 또는 $-NR^9R^{10}$ 에서 R^9 및 R^{10} 이 이들이 부착된 질소 원자와 함께 3원 내지 12원의 포화 또는 불포화 고리를 형성하는 경우, 상기 고리는 각각 독립적으로 O, N 또는 $S(O)_n$ 인 하나 이상의 이종원자(heteroatom)를 선택적으로 포함하며; 및

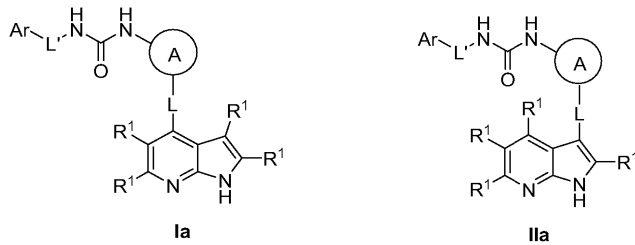
n은 0, 1 또는 2임.

청구항 2

제1항에 있어서,

X, Y, Z, V 및 U가 각각 독립적으로 C-R¹인 식 **Ia** 또는 **IIa**의 화합물을 제공하며;

상기 R¹기는 동일하거나 상이할 수 있는 것을 특징으로 하는 화합물:



청구항 3

제2항에 있어서,

각각의 R¹이 H이고;

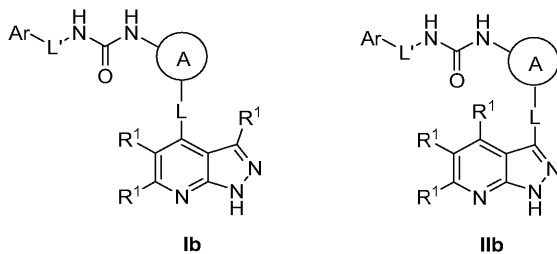
L'이 공유 결합인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 4

제1항에 있어서,

Y가 N이고, X, Z, V 및 U가 각각 독립적으로 C-R¹인 식 **Ib** 또는 **IIb**의 화합물을 제공하며;

상기 R¹기는 동일하거나 상이할 수 있는 것을 특징으로 하는 화합물:



청구항 5

제4항에 있어서,

각각의 R¹이 H이고;

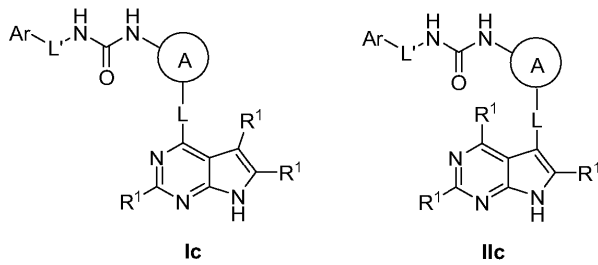
L'이 공유 결합인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 6

제1항에 있어서,

Z가 N이고, X, Y, V 및 U가 각각 독립적으로 C-R¹인 식 **Ic** 또는 **IIc**의 화합물을 제공하며;

상기 R¹기는 동일하거나 상이할 수 있는 것을 특징으로 하는 화합물:



청구항 7

제6항에 있어서,

각각의 R¹이 H이고;

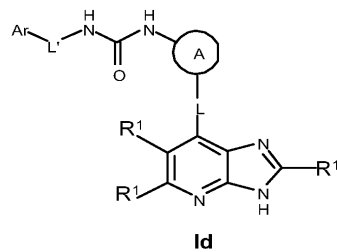
L'이 공유 결합인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 8

제1항에 있어서,

식 I의 화합물에서 X가 N이고, Y, Z 및 V가 각각 독립적으로 C-R¹인 식 **Id**의 화합물을 제공하며;

상기 R¹기는 동일하거나 상이할 수 있는 것을 특징으로 하는 화합물:



청구항 9

제8항에 있어서,

각각의 R¹이 H이고;

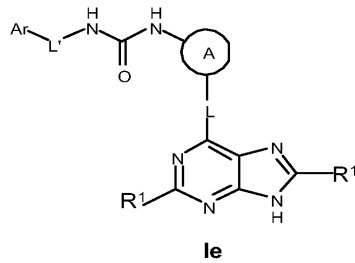
L'이 공유 결합인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 10

제1항에 있어서,

식 I의 화합물에서 X 및 Z가 각각 N이고, Y 및 V가 각각 독립적으로 C-R¹인 식 **Ie**의 화합물을 제공하며;

상기 R¹기는 동일하거나 상이할 수 있는 것을 특징으로 하는 화합물:



청구항 11

제10항에 있어서,

각각의 R¹이 H이고;

L'이 공유 결합인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 12

제1항에 있어서,

L이 하나 이상의 독립적인 R³ 기로 선택적으로 치환된 알킬렌인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 13

제12항에 있어서,

L이 알킬렌인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 14

제13항에 있어서,

L이 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌 또는 i-프로필렌인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 15

제14항에 있어서,

L'이 공유 결합인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 16

제1항에 있어서,

L'이 공유 결합인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 17

제1항에 있어서,

Ar이 페닐, 나프틸, 피리디닐, 피리도닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 트리아지닐, 이미다졸릴, 티오펜일, 퓨릴 (furyl), 티아졸릴, 옥사졸릴, 트리아졸릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 테트라하이드로퀴놀리닐, 인돌릴, 아자인 돌릴, 인다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤조퓨릴, 벤조티오펜일, 벤조트리아졸릴, 2-옥신돌릴 또는 인돌리닐이되, 이 들 각각은 독립적으로 할로, 알콕시, 알킬, 할로알콕시, 시아노, 옥소 또는 선택적으로 치환된 헤테로사이클로 알킬인 하나 이상의 기로 선택적으로 치환되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 18

제17항에 있어서,

L'이 공유 결합인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 19

제18항에 있어서,

L이 알킬렌인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 20

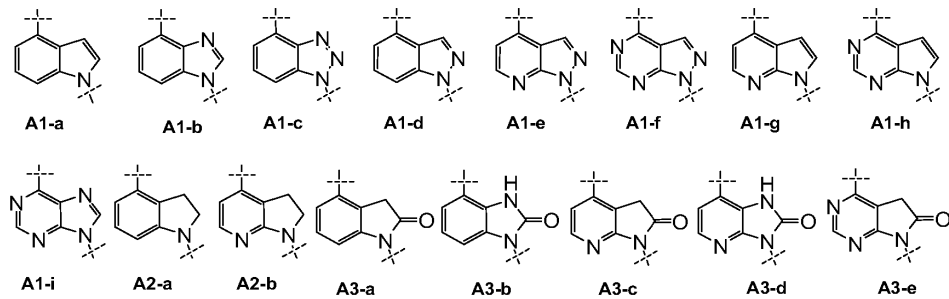
제19항에 있어서,

L이 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌 또는 i-프로필렌인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 21

제19항에 있어서,

A가 A1-a, A1-b, A1-c, A1-d, A1-e, A1-f, A1-g, A1-h, A1-i, A2-a, A2-b, A3-a, A3-b, A3-c, A3-d 또는 A3-e 이되, 이들 각각은 하나 이상의 독립적인 R⁵ 기로 선택적으로 치환되는 것을 특징으로 하는 화합물:



청구항 22

제21항에 있어서,

A가 A1-a, A1-b, A1-d, A1-e, A1-g, A2-a, A2-b, A3-a 또는 A3-c이되, 이들 각각은 하나 이상의 독립적인 R⁵ 기로 선택적으로 치환되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 23

제22항에 있어서,

A가 A1-a, A1-b, A1-d, A1-g, A2-a 또는 A2-b이되, 이들 각각은 하나 이상의 독립적인 R⁵ 기로 선택적으로 치환되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 24

제23항에 있어서,

A가 A1-a 또는 A2-a이되, 이들 각각은 하나 이상의 독립적인 R⁵ 기로 선택적으로 치환되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 25

제24항에 있어서,

A가 A1-a 또는 A2-a인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 26

제1항에 있어서,

A가 A1-a, A1-b, A1-c, A1-d, A1-e, A1-f, A1-g, A1-h, A1-i, A2-a, A2-b, A3-a, A3-b, A3-c, A3-d 또는 A3-e

이되, 이들 각각은 하나 이상의 독립적인 R⁵ 기로 선택적으로 치환되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 27

제26항에 있어서,

A가 A1-a, A1-b, A1-d, A1-e, A1-g, A2-a, A2-b, A3-a 또는 A3-c이되, 이들 각각은 하나 이상의 독립적인 R⁵ 기로 선택적으로 치환되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 28

제27항에 있어서,

A가 A1-a, A1-b, A1-d, A1-g, A2-a 또는 A2-b이되, 이들 각각은 하나 이상의 독립적인 R⁵ 기로 선택적으로 치환되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 29

제28항에 있어서,

A가 A1-a 또는 A2-a이되, 이들 각각은 하나 이상의 독립적인 R⁵ 기로 선택적으로 치환되는 것을 특징으로 하는 화합물.

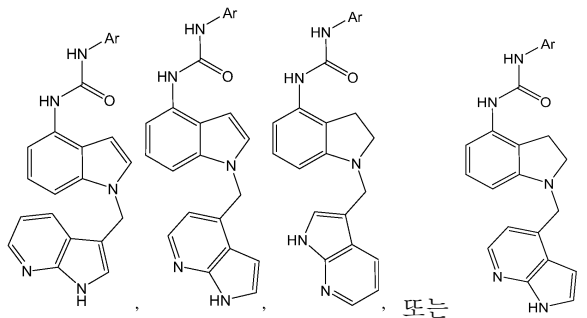
청구항 30

제29항에 있어서,

A가 A1-a 또는 A2-a인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 31

제1항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화합물인 것을 특징으로 하는 화합물:



청구항 32

제1항에 있어서,

Ar이, 각각 독립적으로 플루오로, 브로모, 클로로, 시아노, 메틸, 트리플루오로메틸, 메톡시, 트리플루오로메톡시 또는 옥소피롤리디닐인 1, 2, 3 또는 4개의 기로 선택적으로 치환된, 페닐이거나; 또는

Ar이, 각각 독립적으로 플루오로, 브로모, 클로로, 시아노, 메틸, 트리플루오로메틸, 메톡시, 트리플루오로메톡시 또는 옥소인 1, 2, 3 또는 4개의 기로 선택적으로 치환된, 인돌리닐인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 33

제1항에 있어서, 상기 화합물이 하기 화합물인 것을 특징으로 하는 화합물:

- 1-페닐-3-[1-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일메틸)-1H-인돌-4-일]우레아;
- 1-(2-플루오로페닐)-3-[1-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일메틸)-1H-인돌-4-일]우레아;

- 1-(2-메톡실-5-플루오로페닐)-3-[1-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일메틸)-2,3-디하이드로-1H-인돌-4-일]우레아;
 1-(2-메톡실-5-클로로페닐)-3-[1-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일메틸)-2,3-디하이드로-1H-인돌-4-일]우레아;
 1-(2-메톡실-5-브로모페닐)-3-[1-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일메틸)-2,3-디하이드로-1H-인돌-4-일]우레아;
 1-(2-메톡실-5-메틸페닐)-3-[1-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일메틸)-2,3-디하이드로-1H-인돌-4-일]우레아;
 1-(2,5-디메톡시페닐)-3-[1-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일메틸)-2,3-디하이드로-1H-인돌-4-일]우레아;
 1-(2-메톡실-5-트리플루오로메틸페닐)-3-[1-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일메틸)-2,3-디하이드로-1H-인돌-4-일]우레아;
 1-(2-플루오로-5-메틸페닐)-3-[1-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일메틸)-2,3-디하이드로-1H-인돌-4-일]우레아;
 1-(2-플루오로-5-메톡시페닐)-3-[1-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일메틸)-2,3-디하이드로-1H-인돌-4-일]우레아;
 1-(2-플루오로-5-트리플루오로메틸페닐)-3-[1-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일메틸)-2,3-디하이드로-1H-인돌-4-일]우레아;
 1-(2-플루오로-5-클로로페닐)-3-[1-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일메틸)-2,3-디하이드로-1H-인돌-4-일]우레아;
 1-(2-플루오로-5-브로모페닐)-3-[1-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일메틸)-2,3-디하이드로-1H-인돌-4-일]우레아;
 1-(2-트리플루오로메틸-5-메틸페닐)-3-[1-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일메틸)-2,3-디하이드로-1H-인돌-4-일]우레아;
 1-(2-옥소-2,3-디하이드로-1H-인돌-5-일)-3-[1-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일메틸)-2,3-디하이드로-1H-인돌-4-일]우레아;
 1-[4-(5-옥소피롤리딘-2-일)페닐]-3-[1-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일메틸)-2,3-디하이드로-1H-인돌-4-일]우레아;
 1-(2-클로로-5-메틸페닐)-3-[1-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일메틸)-1H-인돌-4-일]우레아;
 1-(2-브로모-5-메틸페닐)-3-[1-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일메틸)-1H-인돌-4-일]우레아;
 1-(2-플루오로-4-클로로페닐)-3-[1-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일메틸)-1H-인돌-4-일]우레아;
 1-(2-플루오로-6-클로로페닐)-3-[1-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일메틸)-1H-인돌-4-일]우레아;
 1-(4-모르폴리노메틸페닐)-3-[1-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일메틸)-1H-인돌-4-일]우레아;
 1-(2-메틸-3-플루오로페닐)-3-[1-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일메틸)-1H-인돌-4-일]우레아;
 1-(2-메틸-3-클로로페닐)-3-[1-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일메틸)-1H-인돌-4-일]우레아;
 1-(2-메틸-3-브로모페닐)-3-[1-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일메틸)-1H-인돌-4-일]우레아;
 1-(2-클로로-5-메틸페닐)-3-[1-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일메틸)-1H-인돌-4-일]우레아;
 1-(2-브로모-5-메틸페닐)-3-[1-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일메틸)-1H-인돌-4-일]우레아;
 1-(2-플루오로-6-클로로페닐)-3-[1-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일메틸)-1H-인돌-4-일]우레아;
 1-(4-모르폴리노메틸페닐)-3-[1-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일메틸)-1H-인돌-4-일]우레아;
 1-(2-메틸-3-플루오로페닐)-3-[1-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일메틸)-1H-인돌-4-일]우레아;
 1-(2-메틸-3-클로로페닐)-3-[1-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일메틸)-1H-인돌-4-일]우레아;
 1-(2-메틸-3-브로모페닐)-3-[1-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일메틸)-1H-인돌-4-일]우레아;
 1-(2-메톡시-5-클로로페닐)-3-[1-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일메틸)-2,3-디하이드로-1H-인돌-4-일]우레아.

청구항 34

제1항에 있어서, 상기 화합물이 하기 화합물인 것을 특징으로 하는 화합물:

- 1-(4-브로모페닐)-3-[1-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일메틸)-1H-인돌-4-일]우레아;
- 1-(2-메톡시페닐)-3-[1-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일메틸)-1H-인돌-4-일]우레아;
- 1-(3-메톡시페닐)-3-[1-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일메틸)-1H-인돌-4-일]우레아;
- 1-(3-메틸페닐)-3-[1-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일메틸)-1H-인돌-4-일]우레아;
- 1-(4-메틸페닐)-3-[1-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일메틸)-1H-인돌-4-일]우레아;
- 1-(2-플루오로페닐)-3-[1-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일메틸)-1H-인돌-4-일]우레아;
- 1-(3-플루오로페닐)-3-[1-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일메틸)-1H-인돌-4-일]우레아;
- 1-(4-플루오로페닐)-3-[1-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일메틸)-1H-인돌-4-일]우레아;
- 1-(3-시아노페닐)-3-[1-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일메틸)-1H-인돌-4-일]우레아;
- 1-(4-시아노페닐)-3-[1-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일메틸)-1H-인돌-4-일]우레아;
- 1-(2-트리플루오로메틸페닐)-3-[1-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일메틸)-1H-인돌-4-일]우레아;
- 1-(3-트리플루오로메틸페닐)-3-[1-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일메틸)-1H-인돌-4-일]우레아;
- 1-(4-트리플루오로메틸페닐)-3-[1-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일메틸)-1H-인돌-4-일]우레아;
- 1-(4-트리플루오로메톡시페닐)-3-[1-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일메틸)-1H-인돌-4-일]우레아;
- 1-(2-플루오로-5-클로로페닐)-3-[1-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일메틸)-1H-인돌-4-일]우레아;
- 1-(2-플루오로-5-브로모페닐)-3-[1-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일메틸)-1H-인돌-4-일]우레아;
- 1-(2-메톡실-5-클로로페닐)-3-[1-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일메틸)-1H-인돌-4-일]우레아;
- 1-(2-브로모-5-메틸페닐)-3-[1-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일메틸)-1H-인돌-4-일]우레아;
- 1-(2-플루오로-4-클로로페닐)-3-[1-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일메틸)-1H-인돌-4-일]우레아;
- 1-(2-메틸-3-플루오로페닐)-3-[1-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일메틸)-1H-인돌-4-일]우레아;
- 1-(2-트리플루오로메톡시페닐)-3-[1-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일메틸)-1H-인돌-4-일]우레아;
- 1-(2-메틸페닐)-3-[1-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일메틸)-1H-인돌-4-일]우레아; 또는
- 1-(2-메톡시-5-클로로페닐)-3-[1-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일메틸)-2,3-디하이드로-1H-인돌-4-일]우레아.

청구항 35

제1항에 있어서, 상기 화합물이 하기 화합물인 것을 특징으로 하는 화합물:

- 1-(2-클로로페닐)-3-[1-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일메틸)-1H-인돌-4-일]우레아;
- 1-(3-클로로페닐)-3-[1-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일메틸)-1H-인돌-4-일]우레아;
- 1-(3-메틸페닐)-3-[1-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일메틸)-1H-인돌-4-일]우레아;
- 1-(2-플루오로페닐)-3-[1-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일메틸)-1H-인돌-4-일]우레아;
- 1-(3-플루오로페닐)-3-[1-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일메틸)-1H-인돌-4-일]우레아;
- 1-(4-플루오로페닐)-3-[1-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일메틸)-1H-인돌-4-일]우레아;
- 1-(3-시아노페닐)-3-[1-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일메틸)-1H-인돌-4-일]우레아;
- 1-(3-트리플루오로메틸페닐)-3-[1-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일메틸)-1H-인돌-4-일]우레아;
- 1-(4-트리플루오로메틸페닐)-3-[1-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일메틸)-1H-인돌-4-일]우레아;
- 1-(2-플루오로-5-클로로페닐)-3-[1-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일메틸)-1H-인돌-4-일]우레아;

- 1-(2-플루오로-5-브로모페닐)-3-[1-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일메틸)-1H-인돌-4-일]우레아;
- 1-(2-플루오로-4-클로로페닐)-3-[1-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일메틸)-1H-인돌-4-일]우레아;
- 1-(2-메톡실-5-클로로페닐)-3-[1-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일메틸)-1H-인돌-4-일]우레아;
- 1-(3-클로로페닐)-3-[1-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일메틸)-1H-인돌-4-일]우레아;
- 1-(4-브로모페닐)-3-[1-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일메틸)-1H-인돌-4-일]우레아;
- 1-(3-메틸페닐)-3-[1-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일메틸)-1H-인돌-4-일]우레아;
- 1-(2-플루오로페닐)-3-[1-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일메틸)-1H-인돌-4-일]우레아;
- 1-(3-시아노페닐)-3-[1-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일메틸)-1H-인돌-4-일]우레아;
- 1-(2-메톡실-5-클로로페닐)-3-[1-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일메틸)-1H-인돌-4-일]우레아; 또는
- 1-(2-플루오로-5-브로모페닐)-3-[1-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일메틸)-1H-인돌-4-일]우레아.

청구항 36

치료학적 유효량의 제1항 내지 제35항 중 어느 한항에 따른 화합물 및 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약학 조성물.

청구항 37

치료학적 유효량의 제1항 내지 제35항 중 어느 한항에 따른 화합물 또는 제36항의 약학 조성물을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 단백질 키나제에 의해 매개되는 증상을 가진 환자의 치료 방법.

청구항 38

제37항에 있어서, 상기 단백질 키나제가 VEGFR2, c-Met, RON, PDGFR α, PDGFR β, c-Kit, CSF1R, EphA2, Alk, Tie-1, Tie-2, Flt3, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, EGFR, Her2, Abl, Aurora A, Aurora B, Aurora C, Src, Lck, IGF-1R 또는 IR인 것을 특징으로 하는 치료 방법.

청구항 39

제37항에 있어서, 상기 증상이 암, 류마티스 관절염, 자가면역 질환, 급성 염증, 신장염, 당뇨병성 망막증, 건선 또는 황반 변성인 것을 특징으로 하는 치료 방법.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 키나제 저해제로서 5,6-바이사이클릭 헤테로아릴-함유 우레아 화합물에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 단백질 키나제는 500종을 훨씬 웃도는 단백질들을 망라하는 가장 거대한 인간 효소 패밀리를 이루고 있다. 키나제는 비제한적인 예로서 세포 증식, 생존, 이동성, 형태 형성, 혈관신생 등을 비롯한 다수의 기본적인 생물학적 과정에 주된 역할을 수행하는 것으로 확인되고 있다. 아울러, 다수의 키나제들이 암, 자가면역 질환, 염증 질환, 안 질환 및 심혈관 질환과 같은 많은 병리학적 상태에 관여하며 연루되어 있는 것으로 확인되었다. 일반적으로, 키나제는 신경 전달 경로에서 하류 단백질을 인산화시킴으로써 세포에서 세포로의 신호 전달 또는 세포 내 신호 전달을 전달하여 하류 단백질을 인산화시켜 하류 단백질들을 활성화시키고, 따라서 신호가 특정 단계에서 다음 차례의 하류 시그널링 캐스케이드로 전달될 수 있도록 한다. 이러한 신호 전달 경로는 정상적인 생리 조건하에서는 세포에서 양호하게 제어된다. 세포내 환경 및 세포의 환경의 변화에 응답하여, 적절하게 활성화되며, 활동 정지된다. 그러나, 다수의 병리학적 상태들에서, 한가지 이상의 신호 전달 경로들이 과잉활성화되어 있어, 질병의 발병과 진행에 원인이 될 수 있는 것으로 보인다. 따라서, 병리학적 과정에 관여하는 시그널링 경로를 교란시킬 수 있는 화학제 또는 생물학제에 의한, 질병 상태의 키나제의 기능 차단은, 질병의 진행을

교란 또는 감소시킬 가능성이 있으며, 따라서, 해당 환자들에게 임상적인 효과를 제공할 수 있다. 다수의 질환-관련 키나제들 중에서도, 수용체 티로신 키나제인 c-Met (HGF/SF 수용체), VEGFR2 (KDR, Flk1), PDGFR β 및 c-Kit가 잘 특정화되어 있으며, 암, 자가면역 질환, 염증 질환 및 안 질환과 같은 질환을 치료하는 요법에 유효한 타겟으로 고려되고 있다. 예로, Carmeliet, P., Nature, 2005, 438:932-936; Ferrara, N. et al., Nature, 2005, 438: 967-974; Comoglio, P. M. et al., Nature Reviews: Drug Discovery, 2008, 7: 504-516을 참조한다.

[0003] 기존 혈관에서 새로운 혈관이 생기는 혈관신생은 암, 만성 염증, 당뇨병성 망막증, 건선, 류마티스 관절염 및 황반 변성을 비롯한 다수의 병리학적 증상에 주된 역할을 수행한다. 항-혈관신생 요법은 고형 종양 및 무통제된 혈관 형성과 관련있는 그의 질환의 치료에 중요한 방법으로 제시되고 있다. 암 치료용으로 베박시주맙 (bevacizumab), 소라페닙(sorafenib) 및 서니티닙(sunitinib)과 같은 혈관신생 저해제 약물에 대한 지속적인 일련의 승인을 감안하면, 항-혈관신생 요법을 통한 임상적인 유용성은 점점 명백해지고 있다. 예로, Atkins, M. et al., Discovery, 2006, 5: 279-280; Wilhelm, S. et al., Nature Reviews: Drug Discovery, 2006, 5: 835-844를 참조한다.

[0004] 혈관신생 과정에는 여러가지의 항혈관신생 매개체들의 합동적인 작용 뿐만 아니라 여러 세포 타입들의 참여가 요구된다. 주된 혈관신생 매개체로서, 내피 세포 상에 발현된 자신의 동계 수용체(각각 VEGFR, FGFR 및 Tie1/Tie2)에 결합하는 VEGF, FGF 및 안지오펜이텐 1 및 2 (Ang1 및 Ang2), 뿐만 아니라 VEGF를 생산하는 기질 세포 상에 발현되는 자신의 수용체(PDGFR α) 또는 혈관주위세포 및 평활근 세포 상에 발현되는 자신의 수용체(PDGFR β)에 결합하는 혈소판-유래 성장 인자(PDGF) 등이 동정되었다. VEGF, FGF, PDGF, VEGFR, FGFR, PDGFR, Tie1, 및 Tie2 등의 분자들은, 생리적 상황 및 임상적인 상황 모두에서 혈관신생을 제어하기 위해 유사하게 작용하는 복수의 여러가지 시그널링 경로들을 구성하는 주된 구성 요소들이다. 이들 분자들 중에서도, VEGFR2에 의해 매개되는 신호 전달 경로는 종양 혈관신생에 가장 결정적인 역할을 한다.

[0005] VEGF 및 FGF와 같이 혈관신생 경로의 단일 구성 요소들에 대한 다수의 단일클론 항체(mAb)들이 혈관신생을 차단하기 위해 개발되었고, 전임상 연구와 임상 연구에서 종양의 증식 속도를 낮춘다는 것이 입증되었다. 그러나, 선형 경로에서, 경로를 구성하고 있는 단일 구성 요소를 타겟팅하는 것은 경로에 관여하는 복수의 구성 요소들을 동시에 차단하는 것 보다 효과가 약하다. 따라서, 보다 유효한 혈관신생 저해를 달성하기 위해서는 다중 소분자 키나제 저해제들을 개발하는 것이 바람직하다. VEGFR2 및 PDGFR β 는 소라페닙 및 서니티닙 둘다에 의해 타겟팅되기 때문에, 이들 2가지 약물의 사용시 입증되는 임상적인 효과들은 VEGFR2 및/또는 PDGFR β 키나제가 암과 같은 질환을 치료하는데 효과적인 타겟이라는 것을 명확하게 확인해준다. 예로, 전술한 Atkins, M. et al., 및 전술한 Wilhelm, S. et al.을 참조한다.

[0006] c-Kit 프로토-온코진(proto-oncogene)은 또한 KIT, CD-117, 줄기 세포 인자 수용체 또는 비만 세포 성장 인자 수용체로도 알려져 있는데, 이것은 수용체 티로신 키나제이며, 스플릿 키나제 도메인 서브패밀리(split kinase domain subfamily)에 속한다. c-Kit가 이의 천연 리간드 줄기 세포 인자(SCF)에 의해 활성화되면, 수용체의 이량체화와 티로신 잔기 Tyr567 및 Tyr719에서의 자동인산화(autophosphorylation)를 촉진시킨다. 예로, Chian R. et al, Blood, 2001, 98: 1365-1373을 참조한다. c-Kit를 통한 시그널링은, 증식, 생존, 부착(adhesion) 및 주화성 등의 세포의 변형 및 분화에 주된 역할을 수행한다. 예로, Linnekin D., Int. J. Biochem. Cell Biol., 1999, 31: 1053-1074를 참조한다. 소세포 폐암(SCLC), 위장관 기질 종양(GIST: gastrointestinal stromal tumor), 결장직장암 등과 같은 매우 다양한 인간 악성 종양들에서도 c-Kit의 발현이 보고되고 있다. 암 요법에서 확인된 타겟 뿐만 아니라 글리벡® 등의 c-Kit 저해제가, CML, GIST 및 그의 암의 치료에 사용되고 있다.

[0007] c-Met 티로신 키나제는 이것의 천연 리간드, 간세포 성장 인자/스캐터 인자(HGF/SF: scatter factor)에 의해 정상적으로 활성화되는 세포 표면 수용체이다. c-Met 단백질은, HGF 결합시, 자동인산화에 의해 활성화되며, 이의 세포질 도메인에 하류 작동자들이 조합되게 된다. 그 후, 형성된 다중-단백질 시그널링 복합체가 상피 세포에서 다수의 하류 세포내 시그널링 현상들을 활성화시킬 수 있으며, 비제한적인 예로서, 증식, 생존, 혈관신생, 상처 치유, 조직 재생, 분산(scattering), 가동성 및 침입 등의, 광범위한 세포 반응을 유도할 수 있다. 예로, Comoglio, P. M. et al., *supra*; and Benvenuti, S. and Comoglio, P. M., J. Cellular Physiology, 2007, 213: 316-325를 참조한다.

[0008] 많은 증거들이 암 요법의 주된 분자 타겟들 중 하나로서 c-Met를 연관시키고 있다. 예로, Knudsen, B.S. et al., Current Opinion in Genetics & Development, 2008, 18: 87-96을 참조한다. C-Met은 다수 유형의 암들에

서 게놈 증폭되거나, 과다 발현되거나, 돌연변이되거나 또는 비정상적으로 활성화되는 것으로 확인되는, 프로토-온코진인 것으로 암시되고 있어, 이의 종양 증식, 침습 및 전이에서의 역할이 시사된다. 아울러, 암 치료 기간 동안 항-EGFR 요법제에 대해 내성을 나타내는 고형 종양에서 c-Met 활성화 상승이 확인되고 있어, EGFR 시그널링 경로에 대한 c-Met 활성화의 보상적 역할이 암시된다(예, Smolen, G. A et al., Proc. Natl Acad. Sci. USA, 2006, 103: 2316-2321; Lutterbach, B. et al., Cancer Res., 2007, 67: 2081-2088). 따라서, c-Met 시그널링의 저해는 이의 증식이 전적으로 또는 부분적으로 c-Met에 의해 추진되는 고형 종양에 대한 잠재적으로 유효한 치료학적 전략으로서 간주된다(예, 진술한 Smolen, G. A et al.,). 이에, 암 치료를 위한 c-Met에 대한 소분자 키나제 저해제를 개발하는 것이 약리학적으로 바람직하다.

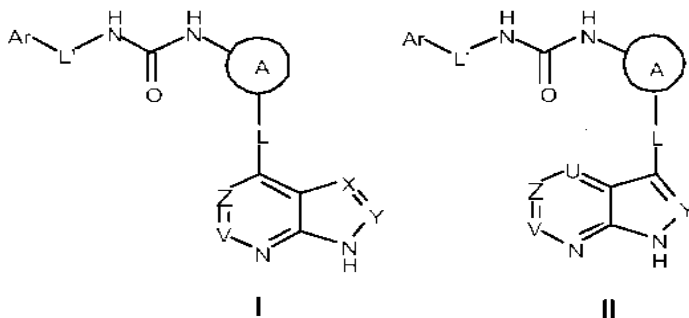
[0009] 항-혈관신생 요법들이 종양 세포의 국소 침입 및 원위 전이를 증가시킬 수 있으며, 그래서 종양이 악성으로 진행되게 할 수 있다는 연구들이 보고되고 있다(예, Ebos, J.M.L. et al., *Cancer Cell*, 2009, 15: 232-239; Paez-Ribes, M. et al., *Cancer Cell*, 2009, 15: 220-231). 이러한 예측하지 못했던 중요한 사실들은, 종양 혈관신생의 파괴 및 종양 증식의 정지 뿐만 아니라 동시에 종양 침입 및 전이를 예방할 수 있는, 새로운 세대의 항-혈관신생 요법을 필요로 한다. c-Met가 종양 침입 및 전이과정에 작용한다는 중요한 역할 때문에, VEGF/VEGFR2 및 c-Met 시그널링 경로의 동시 저해가 고형 종양 치료에 있어 현재의 항-혈관신생 요법제 보다 우수한 임상적인 결과를 달성할 것으로 확고하게 생각할 수 있다(예, Loges, S. et al., *Cancer Cell*, 2009, 15: 167-170).

[0010] 본 발명은, 2가지의 항-종양 치료 기전을 하나 이상의 단백질 키나제(예, VEGFR2 및 c-Met)를 타겟으로 하는 소분자 약물과 조합시킴으로써 해결책을 제공하며, 현재 이용가능한 항-혈관신생 요법제에 비해 예상하지 못했던 임상적인 이점을 제공한다.

발명의 내용

[0011] 본 발명은, 전반적으로, 1종 이상의 단백질 키나제(예, VEGFR2, c-Met, PDGFR β , c-Kit, CSF1R, EphA2, 또는 이들의 임의 조합)에 의해 매개되는 증상, 예컨대 종양, 류마티스 관절염, 자가면역 질환, 급성 염증, 신장염, 당뇨병성 망막염, 건선 또는 황반 변성을 치료하기 위한, 식 I 또는 II의 화합물, 및 이들 화합물의 이용 방법을 제공한다.

[0012] 일 측면에서, 본 발명은, 식 I 또는 II의 화합물, 이의 결정 형태, 킬레이트, 비-공유 복합체, 프로드럭, 입체 이성질체, 용매화물, N-옥사이드, 약학적으로 허용가능한 염 및 이의 혼합물을 제공한다.



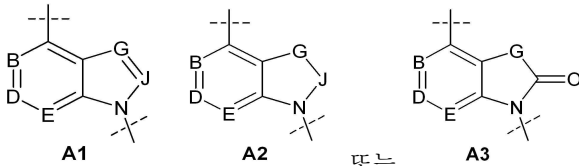
[0013] 상기 식 I 또는 II에서:

[0015] U, V, X, Y 및 Z는 각각 독립적으로 N 또는 C-R¹이고;

[0016] L은 O, S(O)_n, N-R² 또는 알킬렌이되, 이들 각각은 하나 이상의 독립적인 R³ 기로 선택적으로 치환되며;

[0017] R²는 H, 알킬, 아릴, 헤테로아릴, -C(=O)-알킬, -C(=O)-아릴, 또는 -C(=O)-헤테로아릴이되, 이들 각각은 하나 이상의 독립적인 Q¹ 기로 선택적으로 치환되며;

[0018] L'은 공유 결합, -C(=O)-, -C(=O)-알킬렌, 또는 알킬렌이되, 이들 각각은 하나 이상의 독립적인 R⁴ 기로 선택적으로 치환되며;



[0019] A는 A1, A2 또는 A3 이되, B, D, E, G 및 J는 각각 독립적으로 N 또는 C-R⁵ 이고; A의 5원 고리는 식 I 또는 II에서의 L과 연결되며 A의 6원 고리는 우레아기와 연결되고; 즉, A1, A2 및 A3에 나타낸 바와 같이 A에 고정된 질소는 링커 L과 연결되고;

[0020] Ar은 아릴 또는 헤테로아릴이며 하나 이상의 독립적인 R⁶ 기로 선택적으로 치환되며;

[0021] R¹, R³, R⁴, R⁵ 및 R⁶는 각각 독립적으로 H, 할로, -CN, -CF₃, -NO₂, -NH₂, -OH, -OCF₃, -OCH₃, -CO₂H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴알킬 또는 헤테로아릴알킬이되, 이들 각각은 하나 이상의 독립적인 Q² 기로 선택적으로 치환되며;

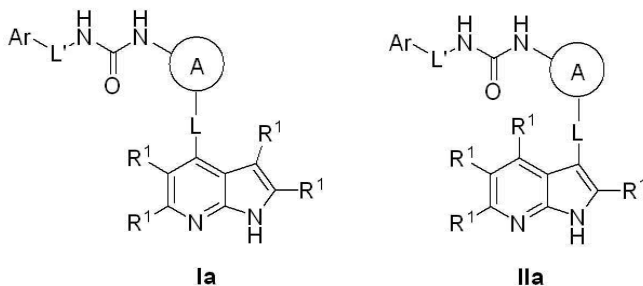
[0022] Q¹ 및 Q²는 각각 독립적으로 H, 할로, -CN, -CF₃, -OCF₃, -NO₂, 옥소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클로아릴, -OR⁷, -S(O)_nR⁸, -NR^{9,10}, -SO₂NR^{9,10}, -C(O)R¹¹, -C(O)NR^{9,10}, -C(O)OR¹², -OC(O)R¹³, -NR⁹C(O)R¹¹, -NR⁹S(O)₂R¹⁴, -NR¹⁵C(O)NR^{9,10}, -NR¹⁵S(O)₂NR^{9,10} 또는 -NR¹⁵S(O)NR^{9,10}이되, 이들 각각은 하나 이상의 독립적인 H, 할로, -CN, -OH, -NH₂, -NO₂, 옥소, -CF₃, -OCF₃, -CO₂H, -S(O)_nH, 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로아릴, 또는 -O-알킬로 선택적으로 치환되며, 이들 각각은 부분적으로 또는 완전히 할로겐화될 수 있으며;

[0023] R⁷, R⁸, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴ 또는 R¹⁵는 각각 독립적으로 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로사이클로아릴이고;

[0024] R⁹ 및 R¹⁰은 각각 독립적으로 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로사이클로아릴이거나; 또는 -NR^{9,10}에서, R⁹ 및 R¹⁰이 이들이 부착된 질소 원자와 함께 3원 내지 12원의 포화 또는 불포화 고리를 형성하는 경우, 이 고리는 선택적으로 독립적으로 O, N 또는 S(O)_n일 하나 이상의 헤테로원자를 포함하며;

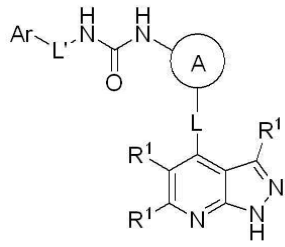
[0025] n은 0, 1 또는 2이다.

[0026] 일부 구현예에서, X, Y, Z, V 및 U가 각각 독립적으로 C-R¹인 식 Ia 또는 IIa의 화합물을 제공하며, 이때 R¹기는 동일하거나 상이할 수 있다.

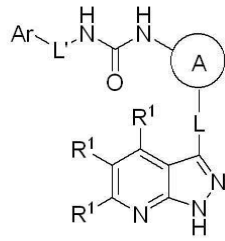


[0027] 일부 구현예에서, 각각의 R¹은 H이고, L'은 공유 결합이다.

[0029] 일부 구현예에서, Y가 N이고, X, Z, V 및 U가 각각 독립적으로 C-R¹인, 식 Ib 또는 IIb의 화합물을 제공하며, 이때 R¹기는 동일하거나 상이할 수 있다.



Ib



IIb

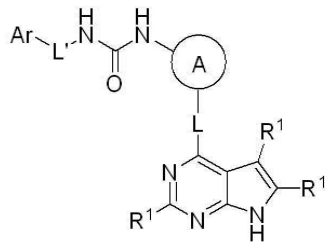
[0030]

[0031] 일부 구현예에서, 각각의 R¹은 H이고, L'은 공유 결합이다.

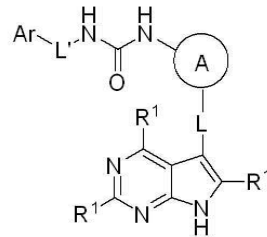
[0031]

[0032]

일부 구현예에서, Z가 N이고; X, Y, V 및 U가 각각 독립적으로 C-R¹인, 식 **Ic** 또는 **IIc**의 화합물을 제공하며, 이때 R¹기는 동일하거나 상이할 수 있다.



Ic



IIc

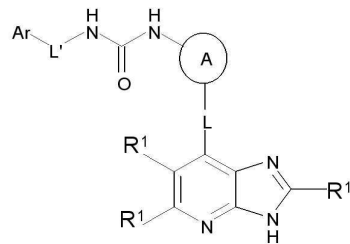
[0033]

[0034] 일부 구현예에서, 각각의 R¹은 H이고, L'은 공유 결합이다.

[0034]

[0035]

일부 구현예에서, 화합물은 식 **I**의 화합물에서 X가 N이고; Y, Z 및 V가 각각 독립적으로 C-R¹인, 식 **Id**의 화합물을 제공하며, 이때 R¹기는 동일하거나 상이할 수 있다.



Id

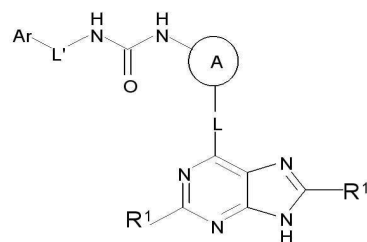
[0036]

[0037] 일부 구현예에서, 각각의 R¹은 H이고, L'은 공유 결합이다.

[0037]

[0038]

일부 구현예에서, 화합물은 식 **I**의 화합물에서 X 및 Z가 각각 N이고; Y 및 V가 각각 독립적으로 C-R¹인 식 **Ie**의 화합물을 제공하며, 이때 R¹기는 동일하거나 상이할 수 있다.



Ie

[0039]

[0040] 일부 구현예에서, 각각의 R¹은 H이고, L'은 공유 결합이다.

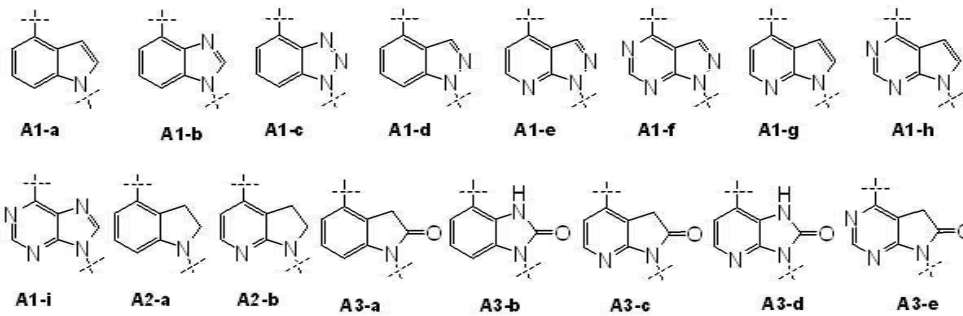
[0041] 일부 구현예에서, L은 하나 이상의 독립적인 R³ 기로 선택적으로 치환된 알킬렌이다.

[0042] 일부 구현예에서, L은 알킬렌 (예, 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌, 또는 i-프로필렌)이다.

[0043] 일부 구현예에서, L'은 공유 결합이다.

[0044] 일부 구현예에서, Ar은 페닐 또는 인돌리닐이고, 이는 할로, 알콕시, 알킬, 할로알콕시, 시아노, 옥소, 또는 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬인 각각의 독립적인 하나 이상의 기로 선택적으로 치환된다.

[0045] 일부 구현예에서, A는 A1-a, A1-b, A1-c, A1-d, A1-e, A1-f, A1-g, A1-h, A1-i, A2-a, A2-b, A3-a, A3-b, A3-c, A3-d, 또는 A3-e (하기 참조)이며, 이는 하나 이상의 독립적인 R⁵ 기로 선택적으로 치환된다.



[0046]

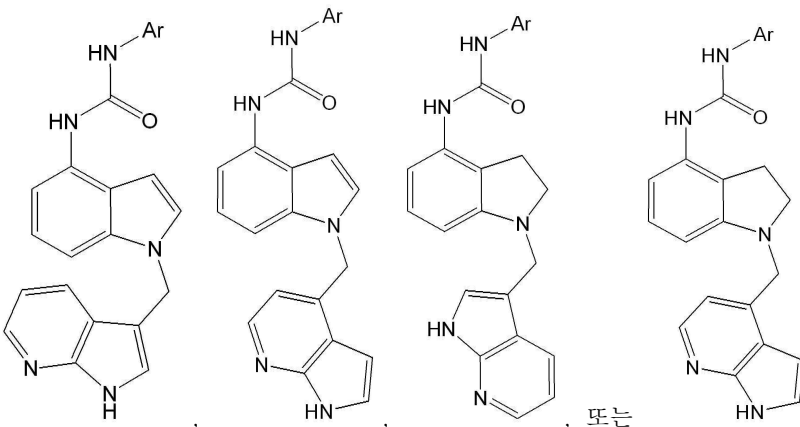
[0047] 일부 구현예에서, A는 A1-a, A1-b, A1-d, A1-e, A1-g, A2-a, A2-b, A3-a, 또는 A3-c이며, 이는 하나 이상의 독립적인 R⁵ 기로 선택적으로 치환된다.

[0048] 일부 구현예에서, A는 A1-a, A1-b, A1-d, A1-g, A2-a, 또는 A2-b이며, 이는 하나 이상의 독립적인 R⁵ 기로 선택적으로 치환된다.

[0049] 일부 구현예에서, A는 A1-a 또는 A2-a이며, 이는 하나 이상의 독립적인 R⁵ 기로 선택적으로 치환된다.

[0050] 일부 구현예에서, A는 A1-a 또는 A2-a이며, 선택적인 치환은 없다.

[0051] 일부 구현예에서, 화합물은 하기 구조로 표시되는 화합물이다:



[0052]

[0053] 일부 구현예에서, Ar은 페닐, 나프틸, 피리디닐, 피리도닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 트리아지닐, 이미다졸릴, 티오펜릴, 퓨릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 트리아졸릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 테트라하이드로퀴놀리닐, 인돌릴, 아자인돌릴, 인다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤조퓨릴, 벤조티오펜릴, 벤조트리아졸릴, 2-옥신돌릴 또는 인돌리닐이며, 이들 각각은 할로, 알콕시, 알킬, 할로알콕시, 시아노, 옥소, 또는 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬인 각각의 독립적인 하나 이상의 기로 선택적으로 치환된다.

[0054] 일부 구현예에서, 화합물은 하기 화합물이다:

- [0055] 1-페닐-3-[1-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일메틸)-1H-인돌-4-일]우레아;
- [0056] 1-(2-플루오로페닐)-3-[1-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일메틸)-1H-인돌-4-일]우레아;
- [0057] 1-(3-플루오로페닐)-3-[1-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일메틸)-1H-인돌-4-일]우레아;
- [0058] 1-(4-플루오로페닐)-3-[1-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일메틸)-1H-인돌-4-일]우레아;
- [0059] 1-(2-클로로페닐)-3-[1-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일메틸)-1H-인돌-4-일]우레아;
- [0060] 1-(3-클로로페닐)-3-[1-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일메틸)-1H-인돌-4-일]우레아;
- [0061] 1-(4-클로로페닐)-3-[1-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일메틸)-1H-인돌-4-일]우레아;
- [0062] 1-(2-브로모페닐)-3-[1-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일메틸)-1H-인돌-4-일]우레아;
- [0063] 1-(3-브로모페닐)-3-[1-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일메틸)-1H-인돌-4-일]우레아;
- [0064] 1-(4-브로모페닐)-3-[1-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일메틸)-1H-인돌-4-일]우레아;
- [0065] 1-(2-메틸페닐)-3-[1-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일메틸)-1H-인돌-4-일]우레아;
- [0066] 1-(3-메틸페닐)-3-[1-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일메틸)-1H-인돌-4-일]우레아;
- [0067] 1-(4-메틸페닐)-3-[1-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일메틸)-1H-인돌-4-일]우레아;
- [0068] 1-(2-메톡시페닐)-3-[1-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일메틸)-1H-인돌-4-일]우레아;
- [0069] 1-(3-메톡시페닐)-3-[1-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일메틸)-1H-인돌-4-일]우레아;
- [0070] 1-(4-메톡시페닐)-3-[1-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일메틸)-1H-인돌-4-일]우레아;
- [0071] 1-(2-트리플루오로메톡시페닐)-3-[1-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일메틸)-1H-인돌-4-일]우레아;
- [0072] 1-(3-트리플루오로메톡시페닐)-3-[1-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일메틸)-1H-인돌-4-일]우레아;
- [0073] 1-(4-트리플루오로메톡시페닐)-3-[1-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일메틸)-1H-인돌-4-일]우레아;
- [0074] 1-(2-트리플루오로메틸페닐)-3-[1-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일메틸)-1H-인돌-4-일]우레아;
- [0075] 1-(3-트리플루오로메틸페닐)-3-[1-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일메틸)-1H-인돌-4-일]우레아;
- [0076] 1-(4-트리플루오로메틸페닐)-3-[1-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일메틸)-1H-인돌-4-일]우레아;
- [0077] 1-(2-시아노페닐)-3-[1-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일메틸)-1H-인돌-4-일]우레아;
- [0078] 1-(3-시아노페닐)-3-[1-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일메틸)-1H-인돌-4-일]우레아;
- [0079] 1-(4-시아노페닐)-3-[1-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일메틸)-1H-인돌-4-일]우레아;
- [0080] 1-(2-메톡실-5-플루오로페닐)-3-[1-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일메틸)-1H-인돌-4-일]우레아;
- [0081] 1-(2-메톡실-5-클로로페닐)-3-[1-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일메틸)-1H-인돌-4-일]우레아;
- [0082] 1-(2-메톡실-5-브로모페닐)-3-[1-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일메틸)-1H-인돌-4-일]우레아;
- [0083] 1-(2-메톡실-5-메틸페닐)-3-[1-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일메틸)-1H-인돌-4-일]우레아;
- [0084] 1-(2,5-디메톡시페닐)-3-[1-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일메틸)-1H-인돌-4-일]우레아;
- [0085] 1-(2-메톡실-5-트리플루오로메틸페닐)-3-[1-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일메틸)-1H-인돌-4-일]우레아;
- [0086] 1-(2-플루오로-5-메틸페닐)-3-[1-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일메틸)-1H-인돌-4-일]우레아;
- [0087] 1-(2-플루오로-5-메톡시페닐)-3-[1-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일메틸)-1H-인돌-4-일]우레아;
- [0088] 1-(2-플루오로-5-트리플루오로메틸페닐)-3-[1-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일메틸)-1H-인돌-4-일]우레아;
- [0089] 1-(2-플루오로-5-클로로페닐)-3-[1-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일메틸)-1H-인돌-4-일]우레아;
- [0090] 1-(2-플루오로-5-브로모페닐)-3-[1-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일메틸)-1H-인돌-4-일]우레아;

- [0091] 1-(2-트리플루오로메틸-5-메틸페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0092] 1-(2-옥소-2,3-디하이드로-1*H*-인돌-5-일)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0093] 1-[4-(5-옥소피롤리딘-2-일)페닐]-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0094] 1-페닐-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0095] 1-(2-플루오로페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0096] 1-(3-플루오로페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0097] 1-(4-플루오로페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0098] 1-(2-클로로페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0099] 1-(3-클로로페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0100] 1-(4-클로로페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0101] 1-(2-브로모페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0102] 1-(3-브로모페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0103] 1-(4-브로모페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0104] 1-(2-메틸페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0105] 1-(3-메틸페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0106] 1-(4-메틸페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0107] 1-(2-메톡시페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0108] 1-(3-메톡시페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0109] 1-(4-메톡시페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0110] 1-(2-트리플루오로메톡시페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0111] 1-(3-트리플루오로메톡시페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0112] 1-(4-트리플루오로메톡시페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0113] 1-(2-트리플루오로메틸페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0114] 1-(3-트리플루오로메틸페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0115] 1-(4-트리플루오로메틸페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0116] 1-(2-시아노페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0117] 1-(3-시아노페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0118] 1-(4-시아노페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0119] 1-(2-메톡실-5-플루오로페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0120] 1-(2-메톡실-5-클로로페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0121] 1-(2-메톡실-5-브로모페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0122] 1-(2-메톡실-5-메틸페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0123] 1-(2,5-디메톡시페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0124] 1-(2-메톡실-5-트리플루오로메틸페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0125] 1-(2-플루오로-5-메틸페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0126] 1-(2-플루오로-5-메톡시페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;

- [0163] 1-(2-메톡실-5-트리플루오로메틸페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일메틸)-2,3-디하이드로-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0164] 1-(2-플루오로-5-메틸페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일메틸)-2,3-디하이드로-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0165] 1-(2-플루오로-5-메톡시페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일메틸)-2,3-디하이드로-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0166] 1-(2-플루오로-5-트리플루오로메틸페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일메틸)-2,3-디하이드로-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0167] 1-(2-플루오로-5-클로로페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일메틸)-2,3-디하이드로-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0168] 1-(2-플루오로-5-브로모페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일메틸)-2,3-디하이드로-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0169] 1-(2-트리플루오로메틸-5-메틸페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일메틸)-2,3-디하이드로-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0170] 1-(2-옥소-2,3-디하이드로-1*H*-인돌-5-일)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일메틸)-2,3-디하이드로-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0171] 1-[4-(5-옥소피롤리딘-2-일)페닐]-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일메틸)-2,3-디하이드로-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0172] 1-페닐-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-2,3-디하이드로-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0173] 1-(2-플루오로페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-2,3-디하이드로-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0174] 1-(3-플루오로페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-2,3-디하이드로-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0175] 1-(4-플루오로페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-2,3-디하이드로-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0176] 1-(2-클로로페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-2,3-디하이드로-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0177] 1-(3-클로로페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-2,3-디하이드로-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0178] 1-(4-클로로페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-2,3-디하이드로-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0179] 1-(2-브로모페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-2,3-디하이드로-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0180] 1-(3-브로모페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-2,3-디하이드로-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0181] 1-(4-브로모페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-2,3-디하이드로-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0182] 1-(2-메틸페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-2,3-디하이드로-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0183] 1-(3-메틸페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-2,3-디하이드로-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0184] 1-(4-메틸페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-2,3-디하이드로-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0185] 1-(2-메톡시페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-2,3-디하이드로-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0186] 1-(3-메톡시페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-2,3-디하이드로-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0187] 1-(4-메톡시페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-2,3-디하이드로-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0188] 1-(2-트리플루오로메톡시페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-2,3-디하이드로-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0189] 1-(3-트리플루오로메톡시페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-2,3-디하이드로-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0190] 1-(4-트리플루오로메톡시페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-2,3-디하이드로-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0191] 1-(2-트리플루오로메틸페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-2,3-디하이드로-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0192] 1-(3-트리플루오로메틸페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-2,3-디하이드로-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0193] 1-(4-트리플루오로메틸페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-2,3-디하이드로-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0194] 1-(2-시아노페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-2,3-디하이드로-1*H*-인돌-4-일]우레아;

- [0195] 1-(3-시아노페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-2,3-디하이드로-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0196] 1-(4-시아노페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-2,3-디하이드로-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0197] 1-(2-메톡실-5-플루오로페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-2,3-디하이드로-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0198] 1-(2-메톡실-5-클로로페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-2,3-디하이드로-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0199] 1-(2-메톡실-5-브로모페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-2,3-디하이드로-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0200] 1-(2-메톡실-5-메틸페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-2,3-디하이드로-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0201] 1-(2,5-디메톡시페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-2,3-디하이드로-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0202] 1-(2-메톡실-5-트리플루오로메틸페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-2,3-디하이드로-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0203] 1-(2-플루오로-5-메틸페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-2,3-디하이드로-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0204] 1-(2-플루오로-5-메톡시페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-2,3-디하이드로-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0205] 1-(2-플루오로-5-트리플루오로메틸페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-2,3-디하이드로-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0206] 1-(2-플루오로-5-클로로페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-2,3-디하이드로-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0207] 1-(2-플루오로-5-브로모페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-2,3-디하이드로-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0208] 1-(2-트리플루오로메틸-5-메틸페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-2,3-디하이드로-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0209] 1-(2-옥소-2,3-디하이드로-1*H*-인돌-5-일)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-2,3-디하이드로-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0210] 1-[4-(5-옥소피롤리딘-2-일)페닐]-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-2,3-디하이드로-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0211] 1-(2-클로로-5-메틸페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0212] 1-(2-브로모-5-메틸페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0213] 1-(2-플루오로-4-클로로페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0214] 1-(2-플루오로-6-클로로페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0215] 1-(4-모르폴리노메틸페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0216] 1-(2-메틸-3-플루오로페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0217] 1-(2-메틸-3-클로로페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0218] 1-(2-메틸-3-브로모페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0219] 1-(2-클로로-5-메틸페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0220] 1-(2-브로모-5-메틸페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0221] 1-(2-플루오로-6-클로로페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0222] 1-(4-모르폴리노메틸페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0223] 1-(2-메틸-3-플루오로페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0224] 1-(2-메틸-3-클로로페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0225] 1-(2-메틸-3-브로모페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0226] 1-(2-메톡시-5-클로로페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-2,3-디하이드로-1*H*-인돌-4-일]우레아.

- [0227] 일부 다른 구현예에서, 화합물은 다음과 같다:
- [0228] 1-페닐-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0229] 1-(2-클로로페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0230] 1-(3-클로로페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0231] 1-(4-클로로페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0232] 1-(2-브로모페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0233] 1-(3-브로모페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0234] 1-(4-브로모페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0235] 1-(2-메톡시페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0236] 1-(3-메톡시페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0237] 1-(4-메톡시페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0238] 1-(2-메틸페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0239] 1-(3-메틸페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0240] 1-(4-메틸페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0241] 1-(2-플루오로페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0242] 1-(3-플루오로페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0243] 1-(4-플루오로페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0244] 1-(3-시아노페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0245] 1-(4-시아노페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0246] 1-(2-트리플루오로메틸페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0247] 1-(3-트리플루오로메틸페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0248] 1-(4-트리플루오로메틸페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0249] 1-(2-트리플루오로메톡시페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0250] 1-(3-트리플루오로메톡시페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0251] 1-(4-트리플루오로메톡시페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0252] 1-(2-플루오로-5-클로로페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0253] 1-(2-플루오로-5-브로모페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0254] 1-(2-플루오로-5-메톡시페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0255] 1-(2-메톡실-5-클로로페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0256] 1-(2,5-디메톡시페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0257] 1-(2-플루오로-4-클로로페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0258] 1-페닐-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0259] 1-(2-클로로페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0260] 1-(3-클로로페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0261] 1-(4-클로로페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0262] 1-(2-브로모페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;

- [0263] 1-(3-브로모페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0264] 1-(4-브로모페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0265] 1-(2-메톡시페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0266] 1-(3-메톡시페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0267] 1-(3-메틸페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0268] 1-(4-메틸페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0269] 1-(2-플루오로페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0270] 1-(3-플루오로페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0271] 1-(4-플루오로페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0272] 1-(3-시아노페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0273] 1-(4-시아노페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0274] 1-(2-트리플루오로메틸페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0275] 1-(3-트리플루오로메틸페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0276] 1-(4-트리플루오로메틸페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0277] 1-(4-트리플루오로메톡시페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0278] 1-(2-플루오로-5-클로로페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0279] 1-(2-플루오로-5-브로모페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0280] 1-(2-메톡실-5-클로로페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0281] 1-(2-브로모-5-메틸페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0282] 1-(2-플루오로-4-클로로페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0283] 1-(2-메틸-3-플루오로페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0284] 1-(2-트리플루오로메톡시페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아
- [0285] 1-(2-메틸페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아; 또는
- [0286] 1-(2-메톡시-5-클로로페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-2,3-디하이드로-1*H*-인돌-4-일]우레아.
- [0287] 일부 다른 구현예에서, 화합물은 다음과 같다:
- [0288] 1-(2-클로로페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0289] 1-(3-클로로페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0290] 1-(3-메틸페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0291] 1-(2-플루오로페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0292] 1-(3-플루오로페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0293] 1-(4-플루오로페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0294] 1-(3-시아노페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0295] 1-(3-트리플루오로메틸페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0296] 1-(4-트리플루오로메틸페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0297] 1-(2-플루오로-5-클로로페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0298] 1-(2-플루오로-5-브로모페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;

- [0299] 1-(2-플루오로-4-클로로페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0300] 1-(2-메톡실-5-클로로페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0301] 1-(3-클로로페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0302] 1-(4-브로모페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0303] 1-(3-메틸페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0304] 1-(2-플루오로페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0305] 1-(3-시아노페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0306] 1-(2-메톡실-5-클로로페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아; 또는
- [0307] 1-(2-플루오로-5-브로모페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아.
- [0308] 일부 다른 구현예에서, 화합물은 다음과 같다:
- [0309] 1-(2-클로로페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0310] 1-(3-클로로페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0311] 1-(3-메틸페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0312] 1-(2-플루오로페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0313] 1-(3-플루오로페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0314] 1-(4-플루오로페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0315] 1-(3-시아노페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0316] 1-(3-트리플루오로메틸페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0317] 1-(4-트리플루오로메틸페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0318] 1-(2-플루오로-5-클로로페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0319] 1-(2-플루오로-5-브로모페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0320] 1-(2-플루오로-4-클로로페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0321] 1-(2-메톡실-5-클로로페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0322] 1-(3-클로로페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0323] 1-(4-브로모페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0324] 1-(3-메틸페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0325] 1-(2-플루오로페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0326] 1-(3-시아노페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0327] 1-(2-메톡실-5-클로로페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아; 또는
- [0328] 1-(2-플루오로-5-브로모페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아.
- [0329] 일부 구현예에서, 화합물은 다음과 같다:
- [0330] 1-(3-시아노페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0331] 1-(4-트리플루오로메틸페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0332] 1-(2-플루오로-4-클로로페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0333] 1-(3-클로로페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0334] 1-(2-플루오로페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;

- [0335] 1-(3-시아노페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아; 또는
- [0336] 1-(2-플루오로-5-브로모페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아.
- [0337] 일부 구현예에서, 화합물은 다음과 같다:
- [0338] 1-(2-플루오로-5-브로모페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0339] 1-(2-플루오로-4-클로로페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0340] 1-(2-메톡실-5-클로로페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0341] 1-(3-클로로페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0342] 1-(4-브로모페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0343] 1-(3-메틸페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0344] 1-(2-플루오로페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0345] 1-(3-시아노페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0346] 1-(2-메톡실-5-클로로페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아; 또는
- [0347] 1-(2-플루오로-5-브로모페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아.
- [0348] 일부 구현예에서, 화합물은 다음과 같다:
- [0349] 1-(2-클로로페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0350] 1-(3-클로로페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0351] 1-(3-메틸페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0352] 1-(2-플루오로페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0353] 1-(3-플루오로페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0354] 1-(4-플루오로페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0355] 1-(3-시아노페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0356] 1-(3-트리플루오로메틸페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0357] 1-(4-트리플루오로메틸페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아; 또는
- [0358] 1-(2-플루오로-5-클로로페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아.
- [0359] 일부 구현예에서, 화합물은 다음과 같다:
- [0360] 1-(2-클로로페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0361] 1-(3-클로로페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0362] 1-(3-메틸페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0363] 1-(2-플루오로페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0364] 1-(3-플루오로페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0365] 1-(4-플루오로페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0366] 1-(3-트리플루오로메틸페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0367] 1-(2-플루오로-5-클로로페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0368] 1-(2-플루오로-5-브로모페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0369] 1-(2-메톡실-5-클로로페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0370] 1-(4-브로모페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;

- [0371] 1-(3-메틸페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아; 또는
- [0372] 1-(2-메톡실-5-클로로페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아.
- [0373] 일부 구현예에서, 화합물은 다음과 같다:
- [0374] 1-(4-플루오로페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0375] 1-(3-시아노페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0376] 1-(3-트리플루오로메틸페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0377] 1-(4-트리플루오로메틸페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0378] 1-(2-플루오로-5-클로로페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0379] 1-(2-플루오로-5-브로모페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0380] 1-(2-플루오로-4-클로로페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0381] 1-(2-메톡실-5-클로로페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0382] 1-(3-클로로페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아; 또는
- [0383] 1-(4-브로모페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아.
- [0384] 일부 구현예에서, 화합물은 다음과 같다:
- [0385] 1-(2-클로로페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0386] 1-(3-클로로페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0387] 1-(3-메틸페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0388] 1-(2-플루오로페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0389] 1-(3-플루오로페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아; 또는
- [0390] 1-(4-플루오로페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아.
- [0391] 일부 구현예에서, 화합물은 다음과 같다:
- [0392] 1-(3-시아노페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0393] 1-(3-트리플루오로메틸페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0394] 1-(4-트리플루오로메틸페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0395] 1-(2-플루오로-5-클로로페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0396] 1-(2-플루오로-5-브로모페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아; 또는
- [0397] 1-(2-플루오로-4-클로로페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아.
- [0398] 일부 구현예에서, 화합물은 다음과 같다:
- [0399] 1-(2-메톡실-5-클로로페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0400] 1-(3-클로로페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0401] 1-(4-브로모페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0402] 1-(3-메틸페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0403] 1-(2-플루오로페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0404] 1-(3-시아노페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0405] 1-(2-메톡실-5-클로로페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아; 또는
- [0406] 1-(2-플루오로-5-브로모페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아.

- [0407] 일부 구현예에서, 화합물은 다음과 같다:
- [0408] 1-(3-트리플루오로메틸페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0409] 1-(2-플루오로-5-클로로페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0410] 1-(2-플루오로-5-브로모페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0411] 1-(2-메톡실-5-클로로페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0412] 1-(4-브로모페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0413] 1-(3-메틸페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아; 또는
- [0414] 1-(2-메톡실-5-클로로페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0415] 일부 구현예에서, 화합물은 다음과 같다:
- [0416] 1-(3-시아노페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0417] 1-(4-트리플루오로메틸페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0418] 1-(2-플루오로-4-클로로페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0419] 1-(3-클로로페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0420] 1-(2-플루오로페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아;
- [0421] 1-(3-시아노페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아; 또는
- [0422] 1-(2-플루오로-5-브로모페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아.
- [0423] 본 발명의 다른 측면은 치료학적 유효량의 전술한 임의의 화합물과 약학적으로 허용가능한 담체를 각각 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 약학 조성물은 의도한 투여 방법에 적합한 임의의 형태, 예컨대 주입제, 에어로졸, 크림, 젤, 캡슐, 환제, 정제, 시럽, 점안제 또는 연고일 수 있다.
- [0424] 전술한 화합물은 1종 이상의 단백질 키나제, 예, c-Met, VEGFR2, PDGFR β , c-Kit, CSF1R 및 EphA2에 대해 저해 효과를 나타낸다.
- [0425] 따라서, 본 발명의 다른 측면은 비정상적인 단백질 키나제 활성화(예, 과다 발현된 단백질 키나제)에 의해 매개되는 증상을 가진 환자를 치료하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 치료학적 유효량의 임의의 화합물 또는 전술한 약학 조성물을 필요로하는 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 화합물 또는 약학 조성물은 적합한 방식으로, 예컨대, 정맥내, 피하, 경구, 비경구 또는 국소로 투여할 수 있다. 이러한 단백질 키나제의 예로는 VEGFR2, c-Met, RON, PDGFR α , PDGFR β , c-Kit, CSF1R, EphA2, Alk, Tie-1, Tie-2, Flt3, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, EGFR, Her2, Abl, Aurora A, Aurora B, Aurora C, Src, Lck, IGF-1R 및 IR을 포함한다. 이러한 증상의 예로는 암, 종양, 류마티스 관절염, 자가면역 질환, 급성 염증, 신장염, 당뇨병성 망막증, 건선 및 황반 변성이 있다. 종양 또는 암은, 예컨대 골암(예, 유방 육종, 골육종, 연골육종 또는 정형외과의 연결부), 뇌 및 CNS 종양(예, 청각 신경증, 척추 종양, 호프의 뇌 종양 링), 유방암, 결장직장암(예, 항문암), 내분비암(예, 부신피질암, 췌장암(예, 외분비 췌장 암종 등의 췌장 암종), 뇌하수체암, 갑상선암, 부갑상선암, 흉선암, 다발성 내분비 종양 또는 그외 내분비암), 위장암(예, 위암, 식도암, 소장암, 담낭암, 간암, 간의 담도암 또는 위장 카시노이드 종양), 비뇨생식기암(예, 고환암, 음경암 또는 전립선암), 부인과 암(예, 자궁경부암, 난소암, 질암, 자궁암/자궁 내막암, 음문암, 임신성 용모성 종양, 난소관암 또는 자궁 육종), 두경부암(예, 구강 암, 입술 암, 타액선 암, 후두 암, 하인두 암, 인두 암, 코 암, 비방 암 또는 비인두 암), 백혈병(예, 급성 림프성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 만성 림프성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 모발성 세포 백혈병, 급성 전골수성 백혈병, 형질 세포 백혈병), 폐암(예, 선암종, 소세포 폐암, 또는 비-소 세포 폐암), 림프종(예, 호지킨스 질환, 비-호지킨스 림프종, AIDS 관련 림프종), 안암(예, 망막 아종 또는 안내 흑색종), 피부암(예, 흑색종, 비-흑색종 피부암 또는 머털 세포암), 연조직 육종(예, 카포시 육종), 비뇨계 암(예, 신장암, 율름 종양, 방광암, 요도암 또는 이행상피암) 및 그외 유형 또는 관련 장애(예, 조직구증, 중피종, 전이암, 카시노이드 종양, 신경섬유종증, 생식세포종, 결합조직형성 소원형 세포 종양, 횡문근양 종양, 경성 섬유종 종양, 모세혈관 확장성 운동 실조, 니즈메겐 파손 증후군(Nijmegen breakage), 로스먼드-톰슨 증후군, 리프라우메니 증후군, 폰 히펠-린다우 질환, 벡워드-비이데만 증후군, 다운 증후군, 테니스-드래시 증후군, WAGR 증후군 또는 CIN(cervical intraepithelial neoplasm):

자궁경부의 상패내 신생물)을 포함한다.

- [0426] 본 발명의 화학적 물질로는 비제한적인 예로는 식 I 또는 II의 화합물 및 이의 모든 약학적으로 허용가능한 형태를 포함한다. 본원에 인용된 화합물의 약학적으로 허용가능한 형태는 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 결정 형태(다형체 및 포접화합물), 킬레이트, 비-공유 결합 복합체, 프로드럭 및 이의 혼합물을 포함한다. 특정 구현예에서, 본원의 화합물은 약학적으로 허용가능한 염의 형태이다. 여기에서, 용어 "화학적 물질" 및 "화학적 물질들"은 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 결정 형태, 킬레이트, 비-공유 결합 복합체, 프로드럭 및 혼합물을 또한 포괄한다.
- [0427] 전술한 바와 같이, 프로드럭은 또한 화학적 물질 범위, 예컨대 식 I 또는 II의 화합물의 에스테르 또는 아미드 유도체에 포함된다. 용어 "프로드럭"은 환자에게 사용시, 예컨대 프로드럭의 대사적 처리시 식 I 또는 II의 화합물이 되는 임의의 화합물을 포함한다. 프로드럭의 예로는, 비제한적인 예로, 식 I 또는 II의 화합물에서 작용기(예, 알코올 또는 아민기)의 아세테이트, 포르메이트 및 벤조에이트 등의 유도체를 포함한다.
- [0428] 본원에서, 용어 "용매화물"은 용매와 화합물의 상호작용에 의해 만들어진 화학적 물질을 지칭한다. 적합한 용매화물로는 하이드레이트와 같은 약학적으로 허용가능한 용매화물, 예컨대 모노하이드레이트 및 헤미하이드레이트가 있다.
- [0429] 본원에서, 용어 "킬레이트"는 2포인트(또는 그 이상)에서의 화합물의 금속 이온 배위에 의해 형성된 화학적 물질을 지칭한다.
- [0430] 본원에서, 용어 "비-공유 결합 복합체"는 화합물과 다른 분자의 상호작용에 의해 형성된 것이나, 화합물과 분자 사이에 공유 결합이 형성되어 있지 않은, 화학적 물질을 지칭한다. 예컨대, 복합화(complexation)는 반 데르 발스 상호작용, 수소 결합 및 정전기적 상호작용(또한 이온 결합이라고도 함)을 통해 이루어질 수 있다.
- [0431] 용어 "활성 제제"는 생물학적 활성을 가진 화학적 물질을 지칭하는데 사용된다. 특정 구현예에서, "활성 제제"는 약학적 용도를 가지고 있는 화합물이다. 예컨대, 활성 제제는 항-암 치료제일 수 있다.
- [0432] 본원에서, 단독으로 또는 더 큰 모이어티(예, "사이클로알킬알킬" 또는 "할로알킬옥시"에서와 같이)의 일부분으로서 사용되는 용어 "알킬"은 포화 지방족 탄화수소기를 지칭한다. 알킬은 탄소수 1-8(예, 1-6 또는 1-4)을 포함할 수 있다. 모이어티로서, 알킬은 $-C_nH_{2n+1}$ 로 기재할 수 있다. 알킬기는 선형 또는 분지형일 수 있다. 알킬기의 예로는, 비제한적인 예로서, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, n-펜틸, n-헵틸 및 2-에틸헥실을 포함한다. 알킬기는 하나 이상의 치환기로 치환(즉, 선택적으로 치환)될 수 있다.
- [0433] 본원에서, 단독으로 또는 더 큰 모이어티(예, "아릴알킬렌옥시" 또는 "아릴할로알킬렌옥시")의 일부분으로서 사용되는 용어 "알킬렌"은, 2개의 다른 모이어티들과 2개의 공유 결합을 형성하기 위한, 2개의 라디칼 포인트를 가진 포화 지방족 탄화수소기를 지칭한다. 알킬렌은 탄소수 1-8(예, 1-6 또는 1-4)을 포함할 수 있다. 모이어티로서, 알킬렌은 $-C_nH_{2n}-$ 로 표시될 수 있다. 알킬렌기의 예로는, 비제한적인 예로서, 메틸렌 ($-CH_2-$), 에틸렌 ($-CH_2CH_2-$), 및 프로필렌 ($-CH_2CH_2CH_2-$)을 포함한다.
- [0434] 본원에서, 단독으로 또는 더 큰 모이어티(예, "알킬닐알킬" 또는 "할로알킬닐알콕시")의 일부분으로서 사용되는 용어 "알킬닐"은, 하나 이상의 삼중 결합을 포함하는 지방족 탄화수소기를 지칭한다. 알킬닐은 탄소수 2-8(예, 2-6 또는 2-4)을 포함할 수 있다. 알킬닐기는 선형 또는 분지형일 수 있다. 알킬닐기의 예로는, 비제한적인 예로서, 프로파르길 및 부티닐을 포함한다.
- [0435] 본원에서, 단독으로 또는 더 큰 모이어티(예, "알케닐알킬" 또는 "알케닐알콕시")의 일부분으로서 사용되는 용어 "알케닐"은, 하나 이상의 이중 결합을 포함하는 지방족 탄화수소기를 지칭한다. 알케닐은 탄소수 2-8(예, 2-6 또는 2-4)을 포함할 수 있다. 하나의 이중 결합을 포함하는 알케닐기는 2개의 이중 결합을 포함하는 $-C_nH_{2n-1}$, 또는 $-C_nH_{2n-3}$ 로 표시될 수 있다. 알킬기와 마찬가지로, 알케닐기는 선형 또는 분지형일 수 있다. 알케닐기의 예로는, 비제한적인 예로서, 알릴, 이소프레닐, 2-부테닐 및 2-헥세닐이 있다.
- [0436] 본원에서, 단독으로 또는 더 큰 모이어티(예, "사이클로알킬알킬" 또는 "할로사이클로알킬알콕시")의 일부분으로서 사용되는 용어 "사이클로알킬"은, 포화된 카보사이클릭 모노-, 바이- 또는 트리-사이클릭(융합된 또는 브릿지된 또는 나선형) 고리 시스템을 지칭한다. 이 용어는 탄소수 3-12(예, 3-10 또는 5-10)를 포함할 수 있다. 사이클로알킬기의 예로는, 비제한적인 예로서, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사

이클로헵틸, 아다만틸, 노르보르닐, 쿠빌, 옥타하이드로-인덴틸, 데카하이드로-나프틸, 바이사이클로[3.2.1]옥틸, 바이사이클로[2.2.2]옥틸, 바이사이클로[3.3.1]노닐, 바이사이클로[3.3.2]데실, 바이사이클로[2.2.2]옥틸, 아다만틸, 아자사이클로알킬 또는 ((아미노카르보닐)사이클로알킬)사이클로알킬이 있다.

[0437] 본원에서, 단독으로 또는 더 큰 모이어티(예, "사이클로알케닐알킬" 또는 "사이노사이클로알케닐알콕시")의 일부분으로서 사용되는 용어 "사이클로알케닐"은, 하나 이상의 이중 결합을 포함하는 비-방향족 카보사이클릭 고리 시스템을 지칭한다. 사이클로알케닐은 탄소수 3-12(예, 3-10 또는 5-10)를 포함할 수 있다. 사이클로알케닐기의 예로는, 비제한적인 예로서, 사이클로펜테닐, 1,4-사이클로헥사-디-에닐, 사이클로헵테닐, 사이클로옥테닐, 헥사하이드로-인덴틸, 옥타하이드로-나프틸, 사이틀로헥세닐, 사이클로펜테닐, 바이사이클로[2.2.2]옥테닐 또는 바이사이클로[3.3.1]노네닐이 있다.

[0438] 본원에서, 단독으로 또는 더 큰 모이어티(예, "헤테로사이클로알킬알킬" 또는 "헤테로사이클로알콕시")의 일부분으로서 사용되는 용어 "헤테로사이클로알킬"은, 고리 원자의 하나 이상이 이종원자(예, N, O, S 또는 이의 조합)인, 3원 내지 16원의 모노-, 바이- 또는 트리-사이클릭(융합된, 브릿지된 또는 나선형) 포화 고리 구조를 지칭한다. 헤테로사이클로알킬은, 헤테로원자(들) 외에도, 탄소수 3-15(예, 3-12 또는 5-10)를 포함할 수 있다. 헤테로사이클로알킬기의 예로는, 비제한적인 예로서, 피페리딜, 피페라질, 테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로퓨릴, 1,4-디옥솔라닐, 1,4-디티아닐, 1,3-디옥솔라닐, 옥사졸리딜, 이속사졸리딜, 모르폴리닐, 티오모르폴릴, 옥타하이드로벤조퓨릴, 옥타하이드로크로메닐, 옥타하이드로티오크로메닐, 옥타하이드로인돌릴, 옥타하이드로피리딘닐, 데카하이드로퀴놀리닐, 옥타하이드로벤조[b]티오펜에일, 2-옥사-바이사이클로[2.2.2]옥틸, 1-아자-바이사이클로[2.2.2]옥틸, 3-아자-바이사이클로[3.2.1]옥틸 및 2,6-디옥사-트리사이클로[3.3.1.03,7]노닐을 포함한다. 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬기는 테트라하이드로이소퀴놀린과 같은 페닐 모이어티와 융합될 수 있다.

[0439] 본원에서, 단독으로 또는 더 큰 모이어티(예, "아랄킬", "아랄콕시" 또는 "할로아릴옥시알킬")의 일부분으로서 사용되는 용어 "아릴"은, 모노사이클릭 고리 시스템이 방향족(예, 페닐)이거나 바이사이클릭 또는 트리사이클릭 고리 시스템에서 하나 이상의 고리가 방향족(예, 페닐)인 모노사이클릭(예, 페닐); 바이사이클릭(예, 인덴틸, 나프탈레닐 또는 테트라하이드로나프틸); 및 트리사이클릭(예, 플루오레닐, 테트라하이드로플루오레닐, 테트라하이드로안트라세닐 또는 안트라세닐) 고리 시스템을 지칭한다. 바이사이클릭 및 트리사이클릭시로는 벤조-융합된 2원 또는 3원 카보사이클릭 고리를 포함하나, 이로 한정되지 않는다. 예컨대, 벤조-융합된 기로는 2 이상의 C₄₋₈ 카보사이클릭 모이어티와 융합된 페닐을 포함한다.

[0440] 본원에서, 용어 "헤테로아릴"은, 고리 원자들 중 하나 이상이 헤테로원자(예, N, O, S, 또는 이의 조합)이고 모노사이클릭 고리 시스템이 방향족이거나 바이사이클릭 또는 트리사이클릭 고리 시스템에서 하나 이상의 고리가 방향족인, 고리 원자 5-15개로 구성된 모노사이클릭, 바이사이클릭 또는 트리사이클릭 고리 시스템을 지칭한다. 헤테로아릴은 예컨대 고리 원자 5-12개 또는 8-10개를 포함할 수 있다. 헤테로아릴기로는, 비제한적인 예로서, 2-3개의 고리로 구성된 벤조-융합된 고리 시스템이 있다. 예컨대, 벤조-융합된기는 하나 또는 2개의 4-8원 헤테로사이클로알킬 모이어티와 융합된 벤조(예, 인돌리질, 인돌릴, 이소인돌릴, 3H-인돌릴, 인돌리닐, 벤조[b]퓨릴, 벤조[b]티오펜에일, 퀴놀리닐 또는 이소퀴놀리닐)를 포함한다. 헤테로아릴에 대한 일부 예로는 피리딜, 1H-인다졸릴, 퓨릴, 피롤릴, 티에닐, 티아졸릴, 옥사졸릴, 이미다졸릴, 테트라졸릴, 벤조퓨릴, 이소퀴놀리닐, 벤지티아졸릴, 크산테닐, 티오크산테닐, 페노티아지닐, 디하이드로인돌릴, 벤조[1,3]디옥솔릴, 벤조[b]퓨릴, 벤조[b]티오펜에일, 인다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤즈티아졸릴, 퓨릴(puryl), 퀴놀리닐, 퀴나졸리닐, 프탈라질, 퀴나졸릴, 퀴녹살릴, 이소퀴놀리닐, 4H-퀴놀리질, 벤조-1,2,5-티아디아졸릴 및 1,8-나프티리딜이 있다.

[0441] 본원에서, "브릿지된 바이사이클릭 고리 시스템"은, 고리에 2개 이상의 공통 원자를 포함하는, 바이사이클릭 헤테로사이클로알킬 고리 시스템 또는 바이사이클릭 사이클로알킬 고리 시스템을 지칭한다. 브릿지된 바이사이클릭 고리 시스템의 예로는, 비제한적인 예로서, 아다만타닐, 노르보르나닐, 바이사이클로[3.2.1]옥틸, 바이사이클로[2.2.2]옥틸, 바이사이클로[3.3.1]노닐, 바이사이클로[3.2.3]노닐, 2-옥사바이사이클로[2.2.2]옥틸, 1-아자바이사이클로[2.2.2]옥틸, 3-아자바이사이클로[3.2.1]옥틸, 및 2,6-디옥사트리사이클로[3.3.1.03,7]노닐을 포함한다.

[0442] 본원에서, 용어 "할로"는 플루오로, 클로로, 브로모, 또는 요오드를 지칭한다.

[0443] 본원에서, 용어 "독립적인"은, 예컨대 "하나 이상의 독립적인 R³ 기로 선택적으로 치환된"에서와 같이, 이 용어는 치환기의 수가 2개 이상(예, 2 또는 3)인 경우, 이들 복수의 치환기들은 동일하거나 상이할 수 있다는 것을

의미한다.

- [0444] 본원에서, 용어 "선택적으로"(예, "로 선택적으로 치환된"에서와 같이)는, 대상 모이어티가 치환되거나 비치환되며, 치환이 화학적으로 실현가능한 경우에만 이루어지는 것을 의미한다. 예컨대, H는 치환기로 치환될 수 없으며; 공유 결합 또는 -C(=O)- 기는 치환기로 치환될 수 없다.
- [0445] 본원에서, "옥소"기는 =O로 지칭된다.
- [0446] 본원에서, "카르보닐"기는 -C(O)- 또는 -C(=O)-를 지칭한다.
- [0447] 본원에서, "시아노"기는 -CN을 지칭한다.
- [0448] 본원에서, "우레아"기는 화합물의 말단에 포함된 경우에는 구조식 -NR_x-CO-NR_yR_z 또는 화합물의 내부에 포함된 경우에는 구조식 -NR_x-CO-NR_y-로 지칭된다.
- [0449] 본원에서, 용어 "치환된"은, 용어 "선택적으로"가 앞에 기재되거나 기재되어 있지 않던 간에, 주어진 구조에서의 수소 라디칼이 명시된 치환기의 라디칼로의 치환을 지칭한다. 구체적인 치환기들은 상기 정의 부분과 하기 화합물에 대한 설명 부분과 실시예들에 기술되어 있다. 다르게 언급되지 않은 한, 선택적으로 치환된 기는 각 치환가능한 위치의 기에서 치환기를 포함할 수 있으며, 임의의 주어진 구조에서 2곳 이상의 위치를 명시된 기로부터 선택되는 2이상의 치환기로 치환할 수 있는 경우, 각 위치에서의 치환기는 동일하거나 또는 상이할 수 있다. 헤테로사이클로알킬과 같은 고리 치환기는, 사이클로알킬과 같은 다른 고리와 결합되어, 스피로-바이사이클릭 고리 시스템을 형성할 수 있으며, 예컨대 2개의 고리가 하나의 공통 원자를 공유한다. 당해 기술 분야의 당업자라면 인지할 수 있는 바와 같이, 본 발명에서 고려되는 치환기들의 조합은 안정적이거나 또는 화학적으로 실현가능한 화합물을 형성시키는 조합이다.
- [0450] 편의상 및 통용되는 바와 같이, 용어 "선택적으로 치환된"은, 오직 화학적으로 치환될 수 없는 화학적 물질이 아니라, 실제 적합한 치환기로 치환될 수 있는 화학적 물질에만 적용된다. 따라서, 선택적으로 치환된 화학적으로 가능한 경우에만 유효하다. 예컨대, "R²가 H, 알킬, 아릴, 헤테로아릴, -C(=O)-알킬, -C(=O)-아릴, 또는 -C(=O)-헤테로아릴이되, 이들 각각은 하나 이상의 독립적인 Q¹ 기로 선택적으로 치환된" 경우, 용어 "이들 각각은 하나 이상의 독립적인 Q¹ 기로 선택적으로 치환된"이라는 표현이 문법적으로 H에도 적용되고 있지만, H(수소 원자)는 화학적으로 치환될 수 없기 때문에, 상기한 표현은 따라서 실제 H에 적용되지 않는다. 다른 예로, "L'은 공유 결합, -C(=O)-, -C(=O)-알킬렌, 또는 알킬렌이되, 이들 각각은 하나 이상의 독립적인 R⁴ 기로 선택적으로 치환된" 경우에서, "이들 각각은 하나 이상의 독립적인 R⁴ 기로 선택적으로 치환된"이라는 표현은 공유 결합 또는 -C(=O)-는 화학적으로 치환이 불가능하기 때문에 공유 결합 또는 -C(=O)-에는 적용되지 않을 것이다.
- [0451] 본원에서, 용어 "안정적인" 또는 "화학적으로 실현가능한"은 화합물의 제조, 검출 및 바람직하게는 회수, 정제가 가능한 조건에 적용되었을 때, 그리고 본원에 기술된 한가지 이상의 목적으로 이용되었을 때, 실질적으로 변이되지 않는 화합물을 지칭한다. 일부 구현예에서, 안정적인 화합물 또는 화학적으로 실현가능한 화합물은 온도 40°C 이하로 유지될 때, 수분이나 그외 화학적으로 반응이 이루어지는 조건의 부재 하에, 적어도 1주일 이상, 실질적으로 변이되지 않는, 화합물이다.
- [0452] 본원에서, 용어 "또는"은, 예컨대, "하나 이상의 독립적인 할로, 알콕시, 알킬 ... 시아노, 옥소, 또는 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬" (강조 표시)에서와 같이, "또는"과 "및"을 의미할 수 있다. 다시 말해, 이러한 시나리오에서는, 예컨대, 치환기들(2개 이상인 경우)은 할로기 2개 또는 할로 1개 및 알킬 1개일 수 있다. 다른 예로, "VEGFR2 또는 c-Met"는 "VEGFR2," "c-Met," 또는 "VEGFR2와 c-Met"를 의미한다.
- [0453] 본원에서, "약학적으로 허용가능한 염(들)"이라는 표현은, 개체(예, 인간 환자, 개 또는 고양이와 같은 포유류)에서 내부용(internal use)(또는 필요한 경우, 국소 용도)으로 안전하고 효과적이며, 바람직한 생물학적 활성을 가지고 있는, 본 발명의 화합물의 염들을 의미한다. 약학적으로 허용가능한 염은 본 발명의 화합물에 존재하는 산성 또는 염기성 기의 염을 포함한다. 약학적으로 허용가능한 산 부가 염으로는, 비제한적인 예로서, 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 하이드로요오다이드, 나이트레이트, 설페이트, 바이설페이트, 포스페이트, 산 포스페이트, 이소니코티네이트, 아세테이트, 락테이트, 살리실레이트, 사이트레이트, 타르트레이트, 판토테네이트, 바이타르트레이트, 아스코르베이트, 숙시네이트, 말리에이트, 젠티시네이트, 퓨마레이트, 글루코네이트, 글루카로네이트, 사카레이트, 포르메이트, 벤조에이트, 글루타메이트, 메탄설포네이트,

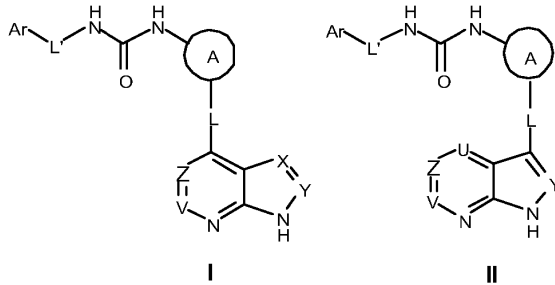
에탄설포네이트, 벤젠설포네이트, p-톨루엔설포네이트 및 파모에이트(즉, 1,1'-메틸렌-비스-(2-하이드록시-3-나프토에이트)) 염을 포함한다. 본 발명의 특정 화합물들은 다양한 아미노산과 약학적으로 허용가능한 염을 형성할 수 있다. 적합한 염기 염으로는, 비제한적인 예로서, 알루미늄, 칼슘, 리튬, 마그네슘, 포타슘, 소듐, 아연 및 디에탄올아민 염을 포함한다. 약학적으로 허용가능한 염에 대한 논의로서, BERGE ET AL., 66 J. PHARM. SCI. 1-19 (1977)를 참조하며, 이 문헌은 원용에 의해 본 명세서에 포함된다.

- [0454] 본원에서, 치료하기 위한 "개체"는 동물(예, 인간, 고양이 또는 개와 같은 포유류) 등의 "환자"를 지칭하며, 이와 상호 호환적일 수 있다.
- [0455] 본원에서, "유효량"은 치료받은 환자에게서 치료학적 효과를 부여하는데 필요한 양으로서 정의되며, 전형적으로 환자의 연령, 표면적, 체중 및 증상을 기초로 결정된다. 동물 및 인간에 있어 투여량(mg/체표면적 m²)의 상호 관련성은 Freireich et al., *Cancer Chemother. Rep.*, 50: 219 (1966)에 기재되어 있다. 체표면적은 환자의 키와 체중으로 대략적으로 결정할 수 있다. 예로, *Scientific Tables*, Geigy Pharmaceuticals, Ardsley, New York, 537 (1970)을 참조한다.
- [0456] 다르게 언급되지 않은 한, 본원에서 인정되는 모든 사이클릭 라디칼 모이어티들은, 본원에 포함되는 임의의 식에서의 다른 모이어티와 그 고리 원자들 중 임의의 원자 위치에서 결합될 수 있다.
- [0457] 다르게 언급되지 않은 한, 본원에 도시된 구조식들은 구조식의 모든 이성질체 형태(예, 거울상, 부분입체, 및 기하 (또는 배좌) 이성질체)를 포함하는 것을 의미하며; 예컨대, 각 비대칭 센터에 대한 R 및 S 배위, (Z) 및 (E) 이중 결합 이성질체들, 및 (Z) 및 (E) 배좌 이성질체(conformational isomer)를 포함한다. 따라서, 단일 입체화학적 이성질체들 뿐만 아니라 본 발명의 화합물의 거울상이성질체, 부분입체이성질체 및 기하이성질체(또는 배좌 이성질체) 혼합물이 본 발명의 범위에 포함된다. 다르게 언급되지 않은 한, 본 발명에 따른 화합물의 모든 호변이성질체 형태들이 본 발명의 범위에 포함된다.
- [0458] 본원에서, 본 발명에 따른 화합물의 용어 "치료학적 유효량"은, 질병을 치료하기 위해, 인간 또는 인간을 제외한 환자에게 투여하였을 때, 유효한 양을 지칭하며, 예컨대, 치료학적 유효량은 질병 또는 키나제 저해에 반응하는 장애를 치료하는데 충분한 양일 수 있다. 치료학적 유효량은 예컨대 화학적 물질의 혈중 농도를 분석함으로써 실험적으로 또는 생체이용성을 계산함으로써 이론적으로 확정지을 수 있다.
- [0459] 본원에서, 용어 "유의한"은 Student's T-test, $p < 0.05$ 와 같이 표준 모수 또는 비모수 테스트에서 통계적으로 유의한 모든 검출가능한 변화를 의미한다.
- [0460] 본원에서, 용어 "환자" 또는 "개체"는, 치료, 관찰 또는 실험의 대상이었거나 일 수 있는, 포유류와 같은 동물, 예컨대 인간, 개 또는 고양이를 지칭한다. 본 발명의 방법은 인간 치료 및 수의학적 활용에 사용가능할 수 있다.
- [0461] 본원에서, 용어 "혈관신생 키나제"는 혈관신생에 참여하는 키나제를 지칭한다. 그 예로 VEGFR2, PDGFR β 및 c-Met를 포함한다.
- [0462] 본원에서, 용어 "저해"는 화합물의 부재시의 키나제의 활성화에 비해, 식 I 또는 II의 화합물의 존재시의 직접 또는 간접 반응으로서의 키나제 활성화의 감소를 의미한다. 감소는 화합물과 키나제의 직접 상호작용이 원인이거나 또는 후속적으로 키나제 활성화에 영향을 미치는 한가지 이상의 다른 인자들과 화합물의 상호작용이 원인일 수 있다. 예를 들어, 화합물의 존재는, 예컨대, 키나제에 직접 결합함으로써, 다른 인자가 키나제 활성을 감소시키도록 (직접 또는 비간접적으로) 야기함으로써, 또는 세포 또는 유기체에 존재하는 키나제의 양을 (직접 또는 비간접적으로) 줄이므로써, 키나제 활성을 줄일 수 있다.
- [0463] 본원에서, 용어 "치료" 또는 "치료하는"은, (a) 질환의 예방, 즉 질환의 임상적인 증상이 발생되지 않게 함; (b) 질환의 저해; (c) 임상 증상들의 발현 서행 또는 정지; 또는 (d) 질환의 완화, 즉, 임상 증상들의 회복 야기 등의 환자에서 질환의 모든 치료를 지칭한다.
- [0464] 본원에서, 용어 "키나제 저해에 반응하는 질환 또는 장애"는 1종 이상의 단백질 키나제, 예컨대 혈관신생 키나제의 활성화에 적어도 부분적으로 의존하는 병리학적 상태를 지칭한다. 키나제는 세포 증식, 분화 및 침입 등의 다양한 세포 활성의 신호 전달 경로에 직접 또는 간접적으로 참여한다. 키나제 저해에 반응하는 질환으로는, 비제한적인 예로서, 중앙 증식, 고형 중앙의 증식을 뒷받침하는 혈관신생 및 당뇨병성 망막증, 황반 변성 및 염증과 같은 국소 혈관의 과도한 성장이 특징적인 질환을 포함한다.

[0465] 본원에서, 용어 "혈관신생에서의 변화"는 혈관 네트워크나 혈관 구조에 있어서의 변화를 지칭한다. 혈관신생에서의 변화는 여러가지 파라미터를 통해 측정할 수 있으며, 예를 들어, 신생혈관 구조체의 출현 지연, 신생혈관 구조체의 발생 침체, 신생혈관 구조체의 형성 감소, 혈관 투과성의 변화, 혈류 변화, 혈관신생-의존적인 질환 효과의 중증도의 침체 또는 감소, 혈관 구조 형성 정지 또는 기존 혈관 구조의 퇴행으로 평가할 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0466] 본 발명은 식 I 또는 II의 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다.



[0467]

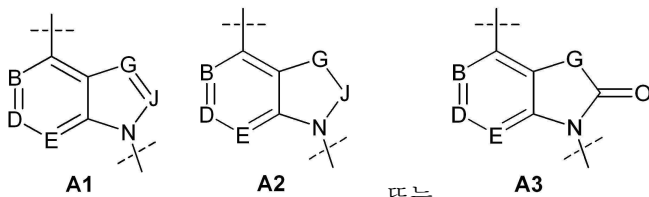
[0468] 상기 식 I 또는 II에서,

[0469] U, V, X, Y 및 Z는 각각 독립적으로 N 또는 C-R¹이고;

[0470] L은 O, S(O)_n, N-R² 또는 알킬렌이되, 이들 각각은 하나 이상의 독립적인 R³ 기로 선택적으로 치환되며;

[0471] R²는 H, 알킬, 아릴, 헤테로아릴, -C(=O)-알킬, -C(=O)-아릴, 또는 -C(=O)-헤테로아릴이되, 이들 각각은 하나 이상의 독립적인 Q¹ 기로 선택적으로 치환되며;

[0472] L'은 공유 결합, -C(=O)-, -C(=O)-알킬렌, 또는 알킬렌이며, 이는 하나 이상의 독립적인 R⁴ 기로 선택적으로 치환되며;



[0473] A는 A1, A2, 또는 A3 이되, B, D, E, G 및 J는 각각 독립적으로 N 또는 C-R⁵이고; 식 I 또는 II에서, A의 5원 고리가 L과 연결되고, A의 6원 고리가 우레아기와 연결되며;

[0474] Ar은 아릴 또는 헤테로아릴이되, 이들 각각은 하나 이상의 독립적인 R⁶ 기로 선택적으로 치환되며;

[0475] R¹, R³, R⁴, R⁵ 및 R⁶는 각각 독립적으로 H, 할로, -CN, -CF₃, -NO₂, -NH₂, -OH, -OCF₃, -OCH₃, -CO₂H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴알킬 또는 헤테로아릴알킬이되, 이들 각각은 하나 이상의 독립적인 Q² 기로 선택적으로 치환되며;

[0476] Q¹ 및 Q²는 각각 독립적으로 H, 할로, -CN, -CF₃, -OCF₃, -NO₂, 옥소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클로아릴, -OR⁷, -S(O)_nR⁸, -NR⁹R¹⁰, -SO₂NR⁹R¹⁰, -C(O)R¹¹, -C(O)NR⁹R¹⁰, -C(O)OR¹², -OC(O)R¹³, -NR⁹C(O)R¹¹, -NR⁹S(O)₂R¹⁴, -NR¹⁵C(O)NR⁹R¹⁰, -NR¹⁵S(O)₂NR⁹R¹⁰ 또는 -NR¹⁵S(O)NR⁹R¹⁰이되, 이들 각각은 하나 이상의 독립적인 H, 할로, -CN, -OH, -NH₂, -NO₂, 옥소, -CF₃, -OCF₃, -CO₂H, -S(O)_nH, 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로아릴, 또는 -O-알킬로 선택적으로 치환되며, 이들 각각은 부분적으로 또는 완전히 할로겐화될 수 있으며;

[0477] R^7 , R^8 , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} 또는 R^{15} 는 각각 독립적으로 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로사이클로아릴;

[0478] R^9 및 R^{10} 은 각각 독립적으로 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로사이클로아릴이거나; 또는 $-NR^9R^{10}$ 에서, R^9 및 R^{10} 이 이들이 부착된 질소 원자와 함께 3원 내지 12원의 포화 또는 불포화 고리를 형성하는 경우, 이 고리는 독립적으로 O, N 또는 S(O)_n인 하나 이상의 헤테로원자를 선택적으로 포함하며;

[0479] n은 0, 1 또는 2이다.

[0480] **일반 합성 계획**

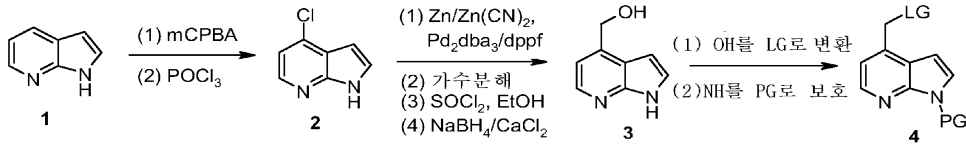
[0481] 본 발명의 화합물은 상업적으로 구입하거나 공지된 출발 물질로부터 공지 방법에 의해 합성할 수 있다. 이들 화합물을 제공하기 위한 예시적인 합성 경로는 아래 나타난 반응식으로 제시되며, 이때 치환기는 다르게 언급되지 않은 한 본원에 따라 정의된다. 이러한 일반적인 계획은 단순히 예시하기 위한 것일 뿐 한정하고자 하는 것은 아니며, 아래 명시적으로 나타난 화합물과 다른 변수를 포함하는 다른 화합물의 제조에 적용할 수 있다.

[0482] 아래 약어들을 사용한다:

[0483]	NMR	=	핵 자기 공명
[0484]	TMS	=	테트라메틸실란
[0485]	DCM	=	디클로로메탄
[0486]	THF	=	테트라하이드로퓨란
[0487]	EtOAc	=	에틸 아세테이트
[0488]	MeCN	=	아세토니트릴
[0489]	DMSO	=	디메틸설폭사이드
[0490]	Boc	=	<i>t</i> -부틸옥시카르보닐
[0491]	DMF	=	N, N-디메틸포름아미드
[0492]	DME	=	디메틸 에테르
[0493]	TFA	=	트리플루오로아세트산
[0494]	CDCl ₃	=	중수소화된 클로로포름
[0495]	DMSO- <i>d</i> ₆	=	중수소화된 디메틸설폭사이드
[0496]	TLC	=	박막 크로마토그래피
[0497]	HPLC	=	고성능 액체 크로마토그래피
[0498]	Min	=	분
[0499]	h	=	시간
[0500]	d	=	일
[0501]	RT 또는 t	=	실온
[0502]	<i>t</i> _R	=	체류 시간
[0503]	L	=	리터
[0504]	mL	=	밀리리터
[0505]	mmol 또는 mM	=	밀리몰

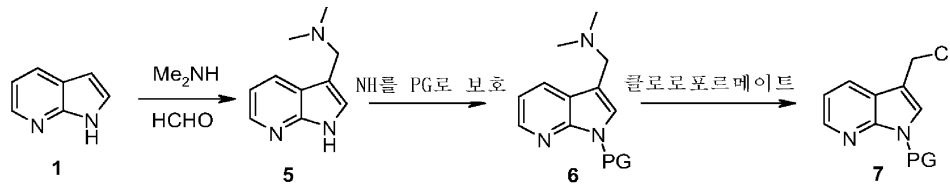
- [0506] g = 그램
- [0507] mg = 밀리그램
- [0508] LG = 이탈기
- [0509] PG = 보호기

[0510] **반응식 1:**



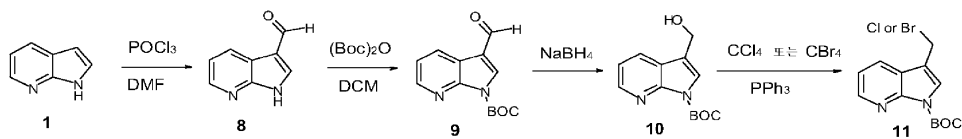
- [0511]
- [0512] 상업적으로 구입가능한 7-아자인돌(1)로부터 전술한 반응식 1에 따라 여러 단계를 통해 중간체 4를 제조할 수 있다. 구체적으로, 4-클로로-7-아자인돌(2)은, 출발 물질 1을 *m*-클로로페록시벤조산 (mCPBA) 또는 하이드로젠 퍼옥사이드 또는 그의 퍼옥시산 등의 산화제로 산화한 후, POCl₃ 또는 SOCl₂을 처리하여, 수득하였다. 그 후, Pd-촉매화된 시안화, 염기- 또는 산-매개 가수분해, 에스테르화 및 환원에 의해 화합물 2를 알코올 3로 변환하였다. 화합물 3에서 하이드록시기를, SOCl₂, CBr₄+PPh₃, PBr₃, MeSO₂Cl, Tf₂O, TsCl 등과 반응시켜, Cl, Br, I, MeSO₃⁻, TfO⁻, 및 TsO⁻와 같은 이탈기(LG)로 치환하였다. 일반적으로 사용되는 질소 보호기(PG), 예컨대 Boc, Cbz 또는 그의 카메이트, PhSO₂⁻ 또는 그의 유기설폰일, *p*-메톡시벤질 (PMB), 메톡시메틸 (MOM), [β-(트리메틸실릴)에톡시]메틸 (SEM) 등에 의해, 아자인돌릴 고리 상의 아미노기(NH)를 보호하였다.

[0513] **반응식 2:**



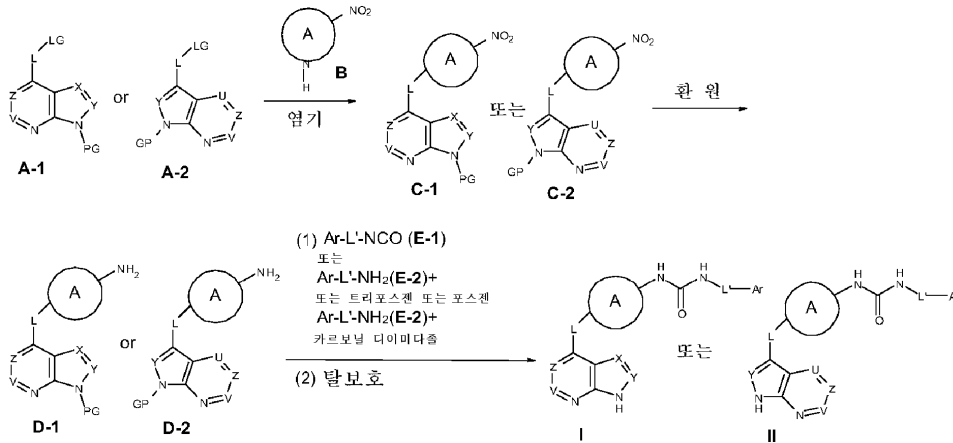
- [0514]
- [0515] 중간체 7은 상업적으로 구입가능한 7-아자인돌(1)로부터 3단계로 쉽게 제조할 수 있다. Me₂NH 및 포름알데하이드로 처리시, 화합물 1은 아민 5로 변환되었으며, 이 화합물은 질소 보호기(PG), 예컨대 Boc, Cbz 또는 다른, PhSO₂⁻ 또는 다른 유기설폰일, *p*-메톡시벤질 (PMB), 메톡시메틸 (MOM), [β-(트리메틸실릴)에톡시]메틸 (SEM) 등으로 보호화하여, 화합물 6을 수득하였다. 화합물 6를 클로로포르메이트, 예컨대 메틸, 에틸, *n*-프로필, *i*-프로필, *n*-부틸, 또는 *i*-부틸 클로로포르메이트와 반응시켜, 클로라이드 7로 변환시켰다.

[0516] **반응식 3:**



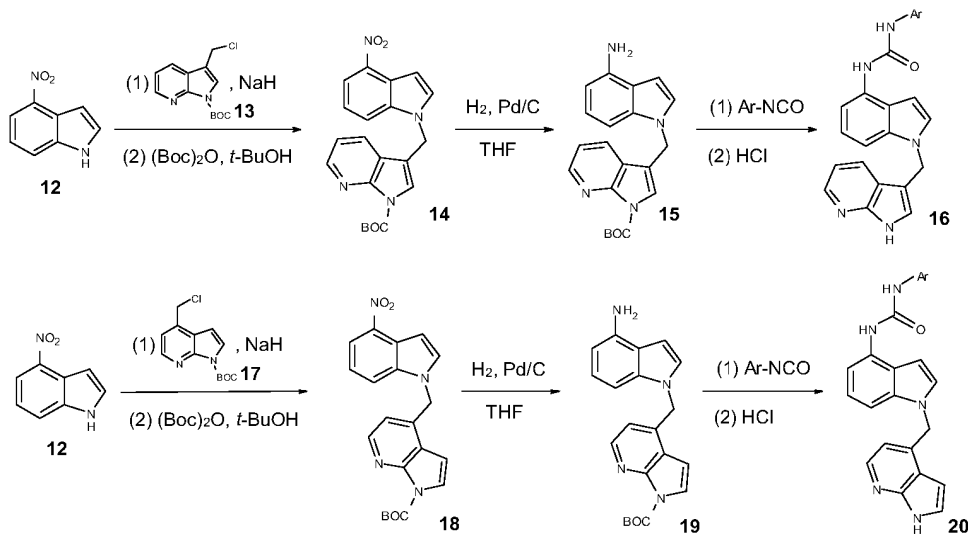
- [0517]
- [0518] 중간체 11은 반응식 3에 나타난 바와 같이 상업적으로 구입가능한 7-아자인돌(1)로부터 4단계를 거쳐 제조하였다. DMF 및 POCl₃로 처리시, 화합물 1은 알데하이드 8로 변환되었고, 이 화합물을 Boc 기로 보호화하여 화합물 9를 수득하였다. 그 후, 화합물 9를 NaBH₄를 사용하여 일차 알코올 10으로 환원시켰다. 화합물 10에 카본 테트라클로라이드/트리페닐포스핀 또는 카본 테트라브로마이드/트리페닐포스핀을 처리하여, 대응되는 클로라이드 또는 브로마이드 화합물 11을 수득하였다.

[0519] **반응식 4:**



[0520]

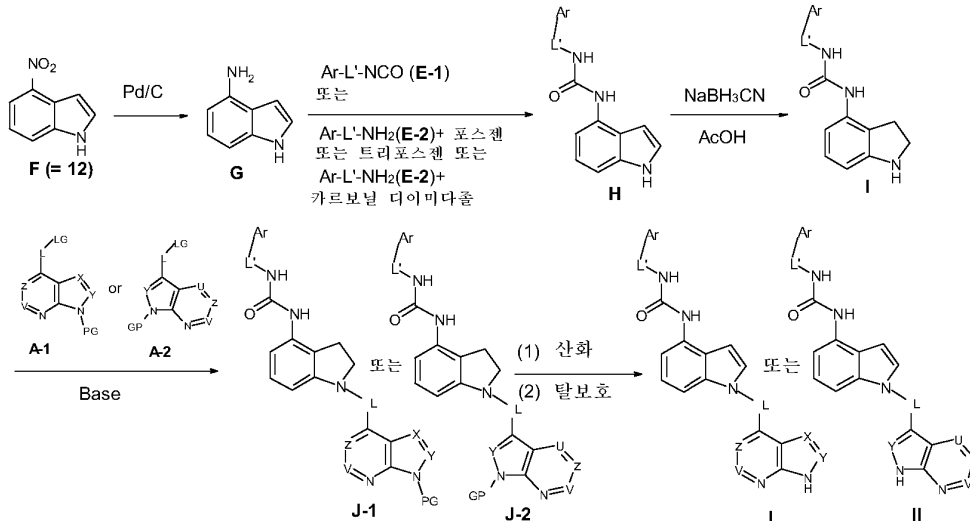
[0521] **예컨대:**



[0522]

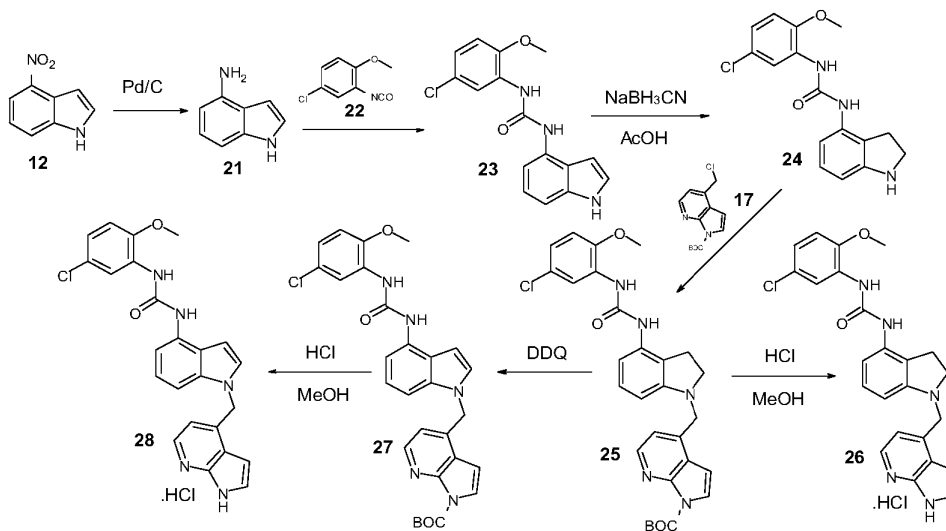
[0523] 반응식 4는 식 I 또는 II에 대한 예시 화합물의 합성을 도시한다. 반응식 1-3에 의해 제조한 중간체 A-1 또는 A-2를 모노-사이클릭 또는 바이사이클릭 아릴 또는 헤테로아릴 니트로 화합물과 염기 조건 하에 반응시켜, 화합물 C-1 또는 C-2를 제조하였다. 촉매적 수소화(통상적으로 사용되는 촉매는 Pd- 또는 Pt-베이스임), Fe/HCl, Zn/HOAc, 또는 SnCl₂에 의해 니트로로 환원시켜 아민 D-1 또는 D-2를 제조하고, 이를 포스젠, 트리포스젠 또는 카르보닐 디이미다졸에 의해 매개하여 이소시아네이트 E-1 또는 아민 E-2와 반응시키고, 산성 조건 또는 염기성 조건 하에 보호기(PG)를 제거하여, 우레아 산물 I 또는 II을 수득하였다. 예를 들어, 4-니트로인돌 (12)을 NaH의 존재 중에 클로라이드 13으로 알킬화한 다음, Boc로 보호화하여 화합물 14를 수득하였다. 14의 니트로기를 Pd/C-촉매화된 수소화에 의해 아미노기로 환원시켜, 아민 15를 수득하였다. 화합물 15를 쉽게 아릴 이소시아네이트와 반응시켜, 우레아 산물을 수득하였고, 여기에 HCl 처리하여 탈보호화함으로써 최종 산물 16을 수득하였다. 동일한 반응 순서를 거쳐, 4-니트로인돌 (12) 및 클로라이드 17로부터 우레아 20을 수득하였다.

[0524] 반응식 5:



[0525]

[0526] 예):



[0527]

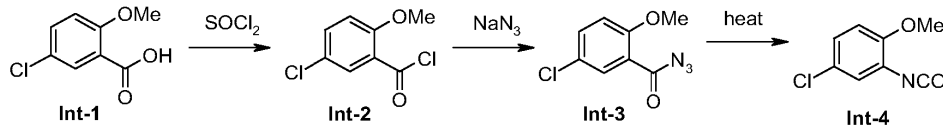
[0528] 반응식 5는 식 I 또는 II의 화합물을 합성하는 다른 방법을 나타낸다. 상업적으로 이용가능한 4-니트로인돌 **F**를 4-아미노인돌 **G**로 환원시킨 다음, 이를 포스젠, 트리포스젠 또는 카르보닐 디이미다졸에 의해 매개하여 이소시아네이트 **E-1** 또는 아민 **E-2**와 반응시켜, 우레아 산물 **H**을 수득하였다. 여기에 NaBH₃CN + AcOH를 처리하여, **H**를 화합물 **I**로 변환시켰다. **I**를 반응식 1-3에서 제조된 중간체 **A-1** 또는 **A-2**를 사용하여 알킬화하여, 화합물 **J-1** 또는 **J-2**를 제조하였으며, 산성 또는 염기성 조건 하에 보호기(PG)를 제거하여 산물 **I** 또는 **II**로 변환시킬 수 있다. 예컨대, 4-니트로인돌 (**12**)의 수산화로 아민 **21**을 제조하고, 이를 이소시아네이트 **22**와 반응시켜 우레아 **23**을 수득하였다. 화합물 **23**을 인돌리닐 화합물 **24**로 환원시키고, 이를 **17**을 사용하여 알킬화하여, 화합물 **25**를 수득하였다. 화합물 **25**는, HCl에 의해 탈보호화하여 타겟 화합물 **26**을 제조하거나, 또는 DDQ에 의해 **27**로 산화시키고, Boc 기를 제거한 후 타겟 화합물 **28**을 수득하였다.

[0529] 일반적인 실험 및 분석 방법

[0530] 다르게 언급되지 않은 한, 모든 재료/시약들은 상업적인 공급사로부터 구입하였으며, 추가적인 정제없이 사용하였다. NMR 스펙트럼은 내부 표준물질로서 TMS 또는 잔류 용매 피크와 함께 주변 온도에서 Bruker 또는 Varian의 300 또는 400 MHz 장치에서 기록하였다. 라인 위치 또는 배수는 ppm (δ)으로 제공하며, 커플링 상수 (J)는 헤르츠 (Hz)로 절대값으로 제시한다. ¹H NMR 스펙트럼에서의 다중도는 다음과 같이 약칭한다: s (singlet), d (doublet), t (triplet), q (quartet), quint (quintet), m (multiplet), m_c (centered multiplet), br 또는 broad (broadened). 질량 스펙트럼(MS)은 ESI 방법으로 측정하였다. 반응은 실리카겔 60 F-254 (0.2 mm) 상에서의 박막 크로마토그래피(TLC)로 모니터링하고 UV 광으로 가시화하였다. 플래쉬 크로마토그래피는 실리카겔

(400-230 mesh)로 수행하였다.

[0531] **제조 I: 2-메톡시-5-클로로페닐 이소시아네이트 (Int-4)**



[0532]

[0533] 건조 디클로로메탄 (120 mL) 중의 2-메톡시-5-클로로벤조산 (**Int-1**, 18.7 g, 100 mmol) 용액에, 질소 하에, 티오닐 클로라이드(25 mL, 130 mmol)를 점적 첨가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 환류한 후, 투명한 용액이 형성되었다. 과잉의 티오닐 클로라이드와 용매를 증발시켜, 고형 산물 **Int-2**를 수득하고, 이를 정제없이 다음 단계에 바로 사용하였다.

[0534]

아세톤 (100 mL) 중의 산 클로라이드 **Int-2** 용액에, 질소 하에, 소듐 아지드 (7.8 g, 120 mmol) 및 물 50 mL을 첨가하였다. 이를 실온에서 2시간 교반한 후, 물 50 mL을 추가로 첨가하였다. 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 물로 헹군 다음 건조하여, 백색 고형물로서 아실 아지드 **Int-3**을 수득하였고, 이를 정제없이 다음 단계에 바로 사용하였다.

[0535]

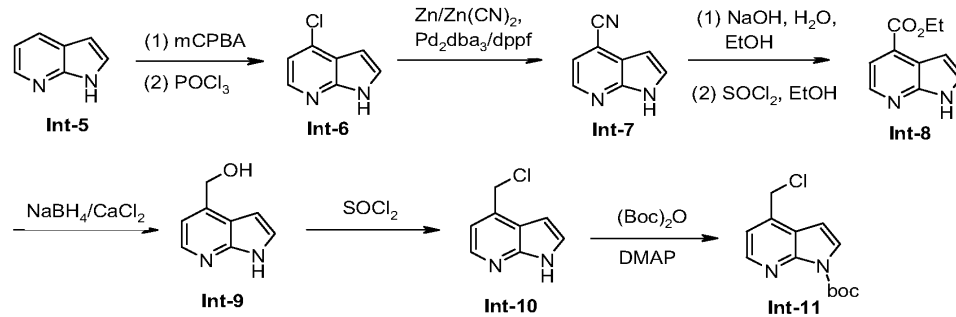
이전 단계에서 수득한 아실 아지드 **Int-3**를 건조 톨루엔 (100 mL)에 용해하였다. 제조되는 용액을 110℃ 오일 조내에 있는 미리 가열한 둥근 바닥 형태의 빈 플라스크에 서서히 첨가하였다. 질소 발생이 관찰되었고, 첨가 후 약 1시간 후에 중지되었다. 그 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 용매를 감압하에 제거하여, 노란색 이 도는 고형 잔류물을 수득하였고, 이를 페트롤륨 에테르로부터 재결정화하여, 원하는 산물 **Int-4**를 백색 결정 (10.3 g, 3단계에서의 56%)을 수득하였으며, 이것은 정치히 노란색을 띄었다.

[0536]

MS (ESI⁺): *m/z* 238.0 (100) [M+MeOH+Na, ³⁵Cl]⁺, 240.0 (33) [M+MeOH+Na, ³⁷Cl]⁺.

[0537]

제조 II: 1-(*t*-부틸옥시카르보닐)-4-클로로메틸-7-아자인돌(Int-11)



[0538]

[0539]

DME/헵탄 (1:2, 300 mL) 중의 7-아자인돌(**Int-5**, 23.6 g, 200 mmol) 용액에, 3-클로로퍼옥시벤조산 (85 wt %, 44.7 g, 220 mmol)을 소량씩 첨가하였다. 이 슬러리를 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 침전물을 여과에 의해 수집하여, 헵탄 (100 mL)으로 헹구었다. 이를 건조한 후, 51.9 g의 7-아자인돌 *N*-옥사이드 3-클로로벤조에이트를 수득하였다 (51.9 g, 89%). mp 140-143 °C.

[0540]

7-아자인돌 *N*-옥사이드 3-클로로벤조에이트 (51.9 g, 178 mmol)에 포스포러스 옥시클로라이드 (200 mL)를 실온에서 첨가하였다. 이 용액을 85-90 °C에서 밤새 교반하면서 가열하였다. 포스포러스 옥시클로라이드를 감압하 증발 제거하였다. 여기에 물을 첨가하고, 혼합물을 50% 소듐 하이드록사이드 수용액을 사용하여 pH 9로 염기성 화하였다. 이 슬러리를 실온으로 냉각시키고, 여과하였다. 수집되는 고형물을 물 (200 mL)에 현탁하고, 교반, 여과 및 건조하여, 산물 **Int-6** (21.7 g, 80%)을 수득하였다.

[0541]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.40 (brs, 1H), 8.24 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H).

[0542]

디메틸아세트아미드 (100 mL) 중의 4-클로로-7-아자인돌(**Int-6**, 18.2 g, 119 mmol) 현탁액에서 가스를 제거한 다음 질소를 채워넣었다. 이 현탁액에 아연 분말 (720 mg, 11 mmol), 디페닐포스피노페로센 (2.1 g, 3.8 mmol), 아연 시아나이드 (8.2 g, 69.8 mmol), 및 트리스(디벤질리덴아세톤) 디팔라듐 (1.74 g, 1.9 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 이 혼합물을 질소하 2시간 동안 120 °C로 가열하였다. 이를 실온으로 냉각한 후, 물 (300

mL)을 첨가하고, 혼합물을 에틸아세테이트로 추출한 다음, 유기층을 암모늄 클로라이드 포화 수용액, 브린으로 순차적으로 행군 후, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조하고, 여과 및 감압 농축하여, 조산물을 수득하였으며, 이를 플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 **Int-7** (12.3 g, 수율: 70%)을 수득하였다.

[0543] MS (ESI⁺): m/z 144.1 [M+H]⁺.

[0544] **Int-7** (11.5 g, 80 mmol), 소듐 하이드록사이드 (32g, 800 mmol), 물 (100 mL), 및 에틸 알코올 (100 mL)의 혼합물을 환류 가열하였다. 6시간 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 농축 염산으로 중화 및 산성화하였다. 고형물을 여과에 의해 수집하여, 7-아자인돌-4-카보사이클릭산 (10.4 g, 80%)을 수득하였고, 이를 정제없이 다음 단계에 바로 사용하였다.

[0545] 7-아자인돌-4-카보사이클릭산 (10.4g, 64 mmol), 티오닐 클로라이드 (17.8 g, 150 mmol), 및 에틸 알코올 (150 mL)의 혼합물을 환류 가열하였다. 반응 완료 후 (TLC에 의해 확인), 혼합물을 농축한 다음, 포타슘 카보네이트 수용액으로 pH 9로 염기성화하고, 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 물, 브린으로 행구고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조한 다음, 여과 및 감압 농축하여 건조시켰다. 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, **Int-8** (11.0 g, 90%)을 수득하였다.

[0546] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.51 (brs, 1H), 8.45 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.08 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.50 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.49 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[0547] THF (150 mL) 중의 **Int-8** (9.5 g, 50 mmol) 용액에, 소듐 보로하이드라이드 (3.8 g, 100 mmol) 및 칼슘 클로라이드 (11.1g, 100 mmol)를 첨가하고, 이 혼합물을 6시간 환류 가열하였다. 반응 완료 후 (TLC에 의해 확인), 메탄올 및 물을 첨가하고, 제조되는 혼합물을 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 물, 브린으로 행구고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조하고, 여과 및 감압 농축하여, **Int-9** (5.0 g, 67%)를 수득하였다.

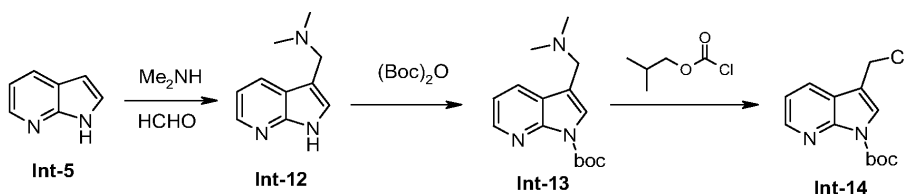
[0548] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.84 (brs, 1H), 8.22 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.74 (q, J = 1.6 Hz, 1H), 5.65 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.92 (d, J = 5.2 Hz, 2H).

[0549] DCM (100 mL) 중의 **Int-9** (4.4g, 30 mmol) 및 티오닐 클로라이드 (11.9 g, 100 mmol)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 농축한 다음, 포타슘 카보네이트 수용액으로 pH 9로 염기성화하고, 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 물 및 브린으로 행구고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조하고, 여과 및 감압 농축하여 건조시켰다. 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, **Int-10** (4.3 g, 87%)을 수득하였다.

[0550] MS (ESI⁺): m/z 167.0 (100) [M+H, ³⁵Cl]⁺, 169.0 (33) [M+H, ³⁷Cl]⁺.

[0551] 둥근 바닥 플라스크에 **Int-10** (4.2 g, 25 mmol), (Boc)₂O (10.9g, 50 mmol), 및 4-디메틸아미노피리딘 (cat.), 트리에틸아민 (75 mmol) 및 DCM (80 mL)을 넣었다. 혼합물을 실온에서 6시간 교반하고, 농축하여 건조하였다. 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, **Int-11** (6.1 g, 91%)을 수득하였다.

[0552] **제조 III: 1-(*t*-부틸옥시카르보닐)-3-클로로메틸-7-아자인돌(Int-14)**



[0553]

[0554] 이소프로필 알코올 (100 mL)을, 7-아자인돌(**Int-5**, 8.3 g, 70 mmol), 디메틸아민 하이드로클로라이드 (5.7 g, 70 mmol), 및 포름알데하이드 (38% 수용액, 5.5 g, 70 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 다음 2시간 환류하였다. 제조되는 현탁액을 진공 하에 증발시켜 건조시키고, 물 (50 mL)과 농축 염산 (5 mL)을 첨가한 다음, 물층을 에틸아세테이트로 추출하고, 소듐 설페이트로 건조 후 농축하여, 산물 **Int-12**를 수득하였고, 이를 정제없이 다음 단계에 바로 사용하였다.

[0555] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.44 (s, 1H), 8.18, 8.17 (dd, J = 4.8, 1.2 Hz, 1H), 7.98, 7.96 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.03, 7.01 (dd, J = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 3.51 (s, 2H), 2.12

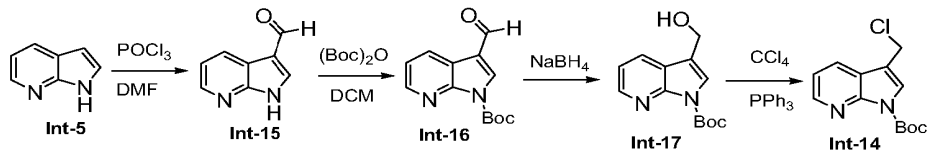
(s, 6H).

[0556] 둥근 바닥 플라스크에, 이전 단계에서 수득한 **Int-12**, (Boc)₂O (30g, 140 mmol), 4-디메틸아미노피리딘 (cat.), 트리에틸아민 (210 mmol) 및 DCM (80 mL)를 넣었다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 농축하여 건조하고, 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 산물 **Int-13** (12.7 g, 2 단계: 66%)을 수득하였다.

[0557] 질소 분위기하에서, 이소부틸 클로로포르메이트 (6.8 g, 50 mmol)를 톨루엔 (100 mL) 중의 **Int-13** (12.4 g, 45 mmol)에 첨가하고, 반응 혼합물을 밤새 교반하였다. 물을 첨가하고, 이 혼합물을 에틸아세테이트로 추출하고, 농축한 다음, 플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 산물 **Int-14** (1.6 g, 12% 수율)를 수득하였다.

[0558] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.55 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.27-7.24 (m, 1H), 4.76 (s, 2H), 1.67 (s, 9H).

[0559] **제조 IV: 1-(*t*-부틸옥시카르보닐)-3-클로로메틸-7-아자인돌(Int-14)**



[0560] 3구 플라스크에 디메틸포름아미드 (33 mL, 425 mmol)를 넣고, 아이스-염 조내에서 냉각시켰다. 포스포러스 옥시클로라이드 (35 mL, 340 mmol)를 0.5시간에 걸쳐 교반하면서 첨가하였다. 다시 10분 후, 7-아자인돌(**Int-5**, 10.8 g, 91 mmol)을 첨가하고, 동시에 플라스크내 온도가 10 °C 이상으로 상승하지 않게 하였다. 제조되는 혼합물을 48시간 동안 80 °C에서 교반하였다. rt로 냉각시킨 후, 분쇄한 얼음을 첨가하여, 투명한 체리 색상의 수용액을 수득하였고, 이를 소듐 하이드록사이드로 중화시켰다. 혼합물을 에틸아세테이트로 추출하고, 유기층을 모아 농축한 다음 플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 산물 **Int-15** (6.6 g, 50%)를 수득하였다.

[0562] 둥근 바닥 플라스크에 **Int-15** (6.6 g, 45 mmol), (Boc)₂O (10.7 g, 50 mmol), 4-디메틸아미노피리딘 (55 mg, 0.45 mmol), 트리에틸아민 (13 g, 130 mmol), 및 DCM (50 mL)을 넣었다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 건조한 상태로 농축한 다음, 플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 산물 **Int-16** (9.8 g, 89%)을 수득하였다.

[0563] 메탄올 (50 mL) 중의 1-(*tert*-부틸옥시카르보닐)-3-포르밀-7-아자인돌(**Int-16**, 9.8 g, 40 mmol) 및 소듐 보로하이드라이드 (1.7 g, 44 mmol)의 혼합물을 rt에서 4시간 교반하였다. TLC에서 반응 완료가 확인되었다. 물을 첨가하고, 혼합물을 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 모아 물 및 브린으로 행구고, 건조 및 농축한 다음, 플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 알코올 **Int-17** (8.4 g, 85%)을 수득하였다.

[0564] 건조 DMF (35 mL) 중의 1-(*tert*-부틸옥시카르보닐)-3-(하이드록시메틸)-7-아자인돌(**Int-17**, 8.4 g, 34 mmol), 트리페닐포스핀 (9.9 g, 37 mmol), 건조 CCl₄ (50 mL) 혼합물을 실온에서 48시간 교반하였다. 용매를 제거하고, 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 클로라이드 **Int-14** (3.45 g, 38%)를 수득하였다.

[0565] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.55 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.27-7.24 (m, 1H), 4.76 (s, 2H), 1.67 (s, 9H).

[0566] **실시예 1: 1-(2-메톡시-5-클로로페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-2,3-디하이드로-1*H*-인돌-4-일]우레아 하이드로클로라이드**

[0567] 둥근 바닥 플라스크에, 4-니트로인돌 (4.8 g, 30 mmol), 팔라듐/카본 (10%, 480 mg), 및 THF (50 mL)를 넣고, 혼합물을 하룻밤 수소 분위기하에 교반하였다. TLC에서 반응 완료가 확인되었다. 촉매를 여과 제거하고, 여과 물을 농축하여, 4-아미노-1*H*-인돌을 수득하고, 이를 정제없이 다음 단계에 바로 사용하였다.

[0568] DCM (20 mL) 중의 5-클로로-2-메톡시페닐 이소시아나이드 (**Int-4**, 5.5 g, 30 mmol) 용액을, 단계 A 유래의 4-아미노-1*H*-인돌의 DCM (30 mL) 용액에 점적하고, 수득되는 혼합물을 밤새 교반한 다음, 여과하여, 조산물 1-(5-클로로-2-메톡시페닐)-3-(1*H*-인돌-4-일)우레아 (6.6 g, 70%)를 수득하였고, 이를 정제없이 다음 단계에 바로 사용하였다.

- [0569] 아세트산 (50 mL) 중의 1-(5-클로로-2-메톡시페닐)-3-(1*H*-인돌-4-일)우레아 (6.3 g, 20 mmol) 혼합물에, NaBH₃CN (1.9 g, 30 mmol)을 소량씩 첨가하고, 수득되는 혼합물을 rt에서 1시간 교반하였다. 용매는 증발시키고, 잔류물을 물로 희석하고 NaHCO₃로 중화한 다음 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 모아 브린으로 행구고, 건조 및 증발시켜, 조산물 1-(5-클로로-2-메톡시페닐)-3-(2,3-디하이드로-1*H*-인돌-4-일)우레아 (6.3 g, 100%)를 수득하였고, 이를 정제없이 다음 단계에 바로 사용하였다.
- [0570] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.72 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.22 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 7.03-6.94 (m, 2H), 6.83 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.20 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 5.47 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.44-3.40 (m, 2H), 2.86 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H).
- [0571] 1-(5-클로로-2-메톡시페닐)-3-(2,3-디하이드로-1*H*-인돌-4-일)우레아 (2.2 g, 7 mmol), 포타슘 카보네이트 (1.16 g, 8.4 mmol), 및 DMF (30 mL)의 혼합물에, 1-(*t*-부틸옥시카르보닐)-4-클로로메틸-7-아자인돌(**Int-11**, 2.2 g, 8.4 mmol)을 소량씩 첨가하고, 혼합물을 반응이 완료될 때까지(TLC에 의해 확인) 80 °C에서 교반하였다. 여기에 물을 첨가한 다음, 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 모아 브린으로 행구고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조하고, 여과 및 감압 농축한 다음, 플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 산물을 수득하였다 (1.9 g, 50%).
- [0572] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.49 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.29 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.22 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.12 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.91 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.74 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.64 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 6.36 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.40 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 2.98 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 1.67 (s, 9H).
- [0573] 1-(2-메톡실-5-클로로페닐)-3-{1-[1-(*t*-부틸옥시카르보닐)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸]-2,3-디하이드로-1*H*-인돌-4-일}우레아 (500 mg, 0.92 mmol)를 메탄올 용액 중의 25% HCl에 첨가하였다. 수득되는 반응 혼합물을 rt에서 밤새 교반한 다음, 농축하여, 산물 1-(2-메톡실-5-클로로페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-2,3-디하이드로-1*H*-인돌-4-일]우레아 하이드로클로라이드 (412 mg, 93%)를 수득하였다.
- [0574] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.67 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.39 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.22 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.70 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.03-6.90 (m, 4H), 6.26 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.72 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.42 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 2.95 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H). MS (ESI⁺): *m/z* 448.4 (100) [M+H, ³⁵Cl]⁺, 450.3 (33) [M+H, ³⁷Cl]⁺.
- [0575] **실시예 2a:** 1-(2-메톡실-5-클로로페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아 하이드로클로라이드
- [0576] 아세톤 (20 mL) 중의 1-(2-메톡실-5-클로로페닐)-3-{1-[1-(*t*-부틸옥시카르보닐)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸]-2,3-디하이드로-1*H*-인돌-4-일}우레아 (1.64 g, 3 mmol) (실시예 1 유래) 용액에, DDQ (6 mmol)를 소량씩 첨가하고, 혼합물을 rt에서 밤새 교반하였다. 용매는 증발시키고, 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 산물을 수득하였다 (1.05g, 64%).
- [0577] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.49 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.31 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 7.26-7.25 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.09 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.71-6.68 (m, 2H), 6.57 (s, 1H), 5.41 (s, 2H), 3.64 (s, 3H), 1.67 (s, 9H).
- [0578] 1-(2-메톡실-5-클로로페닐)-3-{1-[1-(*t*-부틸옥시카르보닐)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸]-1*H*-인돌-4-일}우레아 (500 mg, 0.92 mmol)를 메탄올 용액 중의 25% HCl에 첨가하였다. 혼합물을 밤새 교반하고, 농축하여, 산물 1-(2-메톡실-5-클로로페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아 하이드로클로라이드 (400 mg, 90%)를 수득하였다.

- [0579] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12.08 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.28 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.70 (dd, $J = 6.0, 2.0$ Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.50 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.05-6.96 (m, 4H), 6.79 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 6.47 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 5.80 (s, 2H), 3.91 (s, 3H). MS (ESI $^+$): m/z 446.2 (100) [M+H, ^{35}Cl] $^+$, 448.3 (33) [M+H, ^{37}Cl] $^+$.
- [0580] 실시예 2b: 1-(2-메톡실-5-클로로페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아 하이드로클로라이드
- [0581] 표제 화합물을 하기 방법으로도 제조하였다. 구체적으로, 소듐 하이드라이드 (144 mg, 6 mmol)를 THF 중의 4-니트로인돌 (973 mg, 6 mmol) 용액에 첨가하고, 수득되는 혼합물을 4시간 교반하였다. 그 후, 1-(*t*-부틸옥시카르보닐)-4-클로로메틸-7-아자인돌(Int-11, 1.5 g, 5.5 mmol)을 첨가하였다. 반응 완료 후 (TLC에 의해 확인), 혼합물을 염화 암모늄 포화 수용액으로 급랭시켰다. 유기층을 분리하고, 수층을 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 조합하여 브린으로 행구고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조, 여과 및 감압 농축한 다음, 플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 4-[(4-니트로-1*H*-인돌-1-일)메틸]-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘 (254 mg, 16%)을 수득하였다.
- [0582] ^1H NMR (400 MHz, CDCl $_3$): δ 10.00 (brs, 1H), 8.26 (d, $J = 4.8$, 1H), 8.20 (d, $J = 8.0$, 1H), 7.59 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 1.2$, 1H), 7.41 (d, $J = 1.6$, 1H), 7.40 (d, $J = 1.6$, 1H), 7.29 (t, $J = 8.0$, 1H), 6.70 (d, $J = 4.0$, 1H), 6.33 (d, $J = 1.6$, 1H), 5.76 (s, 2H).
- [0583] 둥근 바닥 플라스크에 4-[(4-니트로-1*H*-인돌-1-일)메틸]-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘 (526 mg, 1.8 mmol), Boc $_2$ O (786 mg, 3.6 mmol), 4-디메틸아미노피리딘 (cat.) 및 DCM (30 mL)을 넣었다. 혼합물을 밤새 교반하고, 농축한 다음, 플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 산물 4-[(4-니트로-1*H*-인돌-1-일)메틸]-1-(*t*-부틸옥시카르보닐)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘 (516 mg, 73%)을 수득하였다.
- [0584] ^1H NMR (400 MHz, CDCl $_3$): δ 8.38 (d, $J = 4.8$, 1H), 8.10 (d, $J = 8.4$, 1H), 7.59 (d, $J = 4.0$, 1H), 7.43 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 3.2$, 1H), 7.31 (d, $J = 3.2$, 1H), 7.17 (t, $J = 8.0$, 1H), 6.70 (d, $J = 5.2$, 1H), 6.14 (d, $J = 4.0$, 1H), 5.62 (s, 2H), 1.61 (s, 9H).
- [0585] 둥근 바닥 플라스크에 4-[(4-니트로-1*H*-인돌-1-일)메틸]-1-(*t*-부틸옥시카르보닐)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘 (500 mg, 1.3 mmol), 팔라듐/카본 (50 mg, 10%), 및 THF (30 mL)를 넣었다. 혼합물을 수소 분위기하에 2시간 동안 교반하고, 여과 및 농축하여, 4-[(4-아미노-1*H*-인돌-1-일)메틸]-1-(*t*-부틸옥시카르보닐)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘 (450 mg)을 수득하였다.
- [0586] DCM 중의 4-[(4-아미노-1*H*-인돌-1-일)메틸]-1-(*t*-부틸옥시카르보닐)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘 (450 mg) 용액에 5-클로로-2-메톡시페닐 이소시아네이트 (Int-4, 275 mg, 1.5 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 밤새 교반하고, 농축한 다음, 플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 원하는 산물 1-(2-메톡실-5-클로로페닐)-3-{1-[1-(*t*-부틸옥시카르보닐)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸]-1*H*-인돌-4-일}우레아 (540 mg, 2단계 수율 80%)을 수득하였다.
- [0587] ^1H NMR (400 MHz, CDCl $_3$): δ 8.40 (d, $J = 1.6$, 1H), 8.34 (s, $J = 4.2$, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.63 (d, $J = 4.0$, 1H), 7.46 (d, $J = 7.6$, 1H), 7.12 (t, $J = 8.0$, 1H), 7.03 (d, $J = 3.2$, 1H), 6.96 ($J = 8.4$, 1H), 6.90, 6.87 (dd, $J = 8.8, 2.8$, 1H), 6.68-6.64 (m, 3H), 6.27 (d, $J = 4.4$, 1H), 5.51 (s, 2H), 3.60 (s, 3H), 1.66 (s, 9H).
- [0588] 1-(2-메톡실-5-클로로페닐)-3-{1-[1-(*t*-부틸옥시카르보닐)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸]-1*H*-인돌-4-일}우레아 (500 mg, 0.92 mmol)를 메탄올 용액 중의 25% HCl에 첨가하였다. 혼합물을 밤새 교반하고, 농축하여, 산물 1-(2-메톡실-5-클로로페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아 하이드로클로라이드 (400 mg, 90%)를 수득하였다.
- [0589] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12.08 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.28 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 8.19

(d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.70 (dd, $J = 6.0, 2.0$ Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.50 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.05-6.96 (m, 4H), 6.79 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 6.47 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 5.80 (s, 2H), 3.91 (s, 3H).

[0590] **실시예 3: 1-(2-메톡실-5-클로로페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아 하이드로클로라이드**

[0591] 소듐 하이드라이드 (144 mg, 6 mmol)를 THF 중의 4-니트로인돌 (973 mg, 6 mmol) 용액에 첨가하고, 수득되는 혼합물을 4시간 교반하였다. 그 후, 여기에 1-(*t*-부틸옥시카르보닐)-3-클로로메틸-7-아자인돌(**Int-14**, 1.5 g, 5.5 mmol)을 첨가하였다. 반응 완료시(TLC로 확인), 반응물을 염화 암모늄 포화 수용액으로 급랭시켰다. 유기층을 분리하고, 수층을 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 조합하여 브린으로 행구고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조하고, 여과 및 감압 농축하여 건조시켰다. 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 3-[(4-니트로-1*H*-인돌-1-일)메틸]-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘 (547 mg, 34%)을 수득하였다.

[0592] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9.54 (brs, 1H), 8.34 (brs, 1H), 8.16 (d, $J = 7.6$, 1H), 7.76 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 8.4$, 1H), 7.41 (d, $J = 3.6$, 1H), 7.31(s, 1H), 7.29 (d, $J = 9.6$, 2H), 7.08 (t, $J = 6.4$, 1H), 5.57 (s, 2H).

[0593] 둥근 바닥 플라스크에 3-[(4-니트로-1*H*-인돌-1-일)메틸]-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘 (526 mg, 1.8 mmol), Boc_2O (786 mg, 3.6 mmol), 4-디메틸아미노피리딘 (cat.), 트리에틸아민 (5.4 mmol) 및 DCM (30 mL)을 넣었다. 혼합물을 밤새 교반하고, 농축한 다음, 플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 산물 3-[(4-니트로-1*H*-인돌-1-일)메틸]-1-(*t*-부틸옥시카르보닐)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘 (516 mg, 73%)을 수득하였다.

[0594] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.51 (d, $J = 4.0$, 1H), 8.17 (d, $J = 8.0$, 1H), 7.74 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.45 (d, $J = 6.8$, 1H), 7.39(d, $J = 2.8$, 1H), 7.32-7.29 (m, 2H), 7.10 (dd, $J = 6.8, 2.8$, 1H), 5.49 (s, 2H), 1.67 (s, 9H).

[0595] 둥근 바닥 플라스크에 3-[(4-니트로-1*H*-인돌-1-일)메틸]-1-(*t*-부틸옥시카르보닐)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘 (510 mg, 1.3 mmol), Pd/C (50 mg, 10%) 및 THF (30 mL)를 넣었다. 그 후, 혼합물을 수소 분위기하에 2시간 동안 교반하고, 여과 및 감압 농축하여, 3-[(4-아미노-1*H*-인돌-1-일)메틸]-1-(*t*-부틸옥시카르보닐)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘 (470 mg)을 수득하였다.

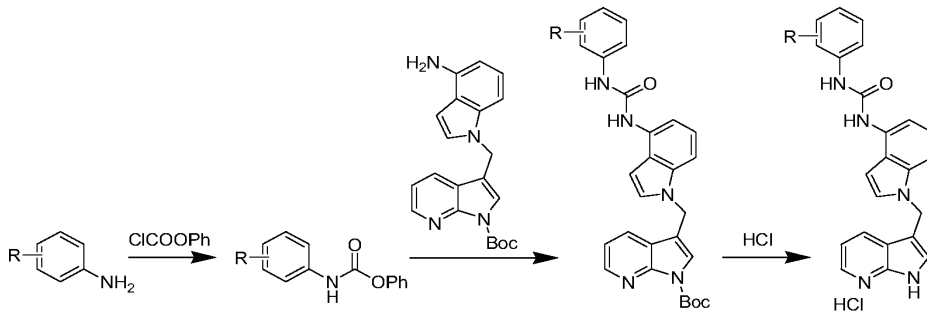
[0596] 톨루엔 중의, 이전 단계에서 수득한 3-[(4-아미노-1*H*-인돌-1-일)메틸]-1-(*t*-부틸옥시카르보닐)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘 및 5-클로로-2-메톡시페닐 이소시아네이트 (**Int-14**, 275 mg, 1.5 mmol)의 용액을 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 농축한 다음 플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 산물 1-(2-메톡실-5-클로로페닐)-3-{1-[1-(*t*-부틸옥시카르보닐)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일메틸]-1*H*-인돌-4-일}우레아 (518 mg, 2단계 수율: 73%)를 수득하였다.

[0597] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.49 (d, $J = 5.2$, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.50 (d, $J = 8.0$, 1H), 7.31 (t, $J = 6.8$, 2H), 7.26-7.25 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.09 (t, $J = 6.0$, 1H), 6.91 (d, $J = 8.8$, 1H), 6.71-6.68 (m, 2H), 6.57 (s, 1H), 5.41 (s, 2H), 3.64 (s, 3H), 1.67 (s, 9H).

[0598] 1-(2-메톡실-5-클로로페닐)-3-{1-[1-(*t*-부틸옥시카르보닐)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일메틸]-1*H*-인돌-4-일}우레아 (500 mg, 0.92 mmol)에 하이드로젠 클로라이드 메탄올 용액 (25%)을 첨가한 다음, 수득되는 혼합물을 밤새 교반하고, 농축하여, 산물 1-(2-메톡실-5-클로로페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아 하이드로클로라이드 (412 mg, 93%)를 수득하였다.

[0599] MS (ESI⁺): m/z 446.4 (100) [M+H, ^{35}Cl]⁺, 448.3 (33) [M+H, ^{37}Cl]⁺.

[0600] 일반 공정 1:



[0601]

[0602] 일반 공정 1에서, 페닐 클로로포르메이트 (1 mmol)를 DCM 중의 아릴아민 (1 mmol) 및 NaHCO₃ (1 mmol) 용액에 첨가하였다. 반응 완료 후 (TLC에 의해 확인), 반응 혼합물을 건조물로 감압 농축하여, 페닐 아릴카바메이트를 수득하였고, 이를 정제없이 다음 단계에 바로 사용하였다.

[0603] MeCN (30 mL) 중의 페닐 아릴카바메이트, Et₃N (3 mmol), 및 3-[(4-아미노-1*H*-인돌-1-일)메틸]-1-(*t*-부틸옥시카르보닐)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘 (1 mmol) 혼합물을, 반응이 완료될 때까지(TLC에 의해 확인) 80 °C에서 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 농축한 다음, 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 우레아 산물을 수득하였다.

[0604] 아래 제조예들 및 실시예들을 일반 공정 1 또는 제조예 3의 공정에 따라 합성하였다:

[0605] 실시예 4: 1-페닐-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아 하이드로클로라이드

[0606] MS (ESI⁺): *m/z* 382.7 [M+H]⁺

[0607] 실시예 4A: 1-페닐-3-{1-[1-(*t*-부틸옥시카르보닐)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일메틸]-1*H*-인돌-4-일}우레아

[0608] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.38 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.56-7.53 (m, 2H), 7.42 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.15-7.14 (m, 2H), 7.04 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.99 (dd, *J* = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 6.89-6.87 (m, 1H), 6.79 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.09 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 1.63 (s, 9H).

[0609] 실시예 5: 1-(2-플루오로페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아 하이드로클로라이드

[0610] MS (ESI⁺): *m/z* 400.7 [M+H]⁺

[0611] 실시예 6: 1-(3-플루오로페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아 하이드로클로라이드

[0612] MS (ESI⁺): *m/z* 400.7 [M+H]⁺

[0613] 실시예 7: 1-(4-플루오로페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아 하이드로클로라이드

[0614] MS (ESI⁺): *m/z* 400.7 [M+H]⁺

[0615] 실시예 8: 1-(2-클로로페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아 하이드로클로라이드

드

[0616] MS (ESI⁺): *m/z* 416.7 (100) [M+H, ³⁵C1]⁺, 418.6 (33) [M+H, ³⁷C1]⁺

[0617] 실시예 8A:
1-(2-클로로페닐)-3-{1-[1-(*t*-부틸옥시카르보닐)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일메틸]-1*H*-인돌-4-일}우레아

[0618] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.41 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.25 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.38 (dd, *J* = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.20-7.14 (m, 3H), 7.06-6.98 (m, 3H), 6.86 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.50 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 1.59 (s, 9H).

[0619] 실시예 9: 1-(3-클로로페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아 하이드로클로라이드

[0620] MS (ESI⁺): *m/z* 416.7 (100) [M+H, ³⁵C1]⁺, 418.6 (33) [M+H, ³⁷C1]⁺

[0621] 실시예 10: 1-(4-클로로페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아 하이드로클로라이드

[0622] MS (ESI⁺): *m/z* 416.7 (100) [M+H, ³⁵C1]⁺, 418.7 (33) [M+H, ³⁷C1]⁺

[0623] 실시예 11: 1-(2-브로모페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아 하이드로클로라이드

[0624] MS (ESI⁺): *m/z* 460.6 (98) [M+H, ⁷⁹Br]⁺, 462.6 (100) [M+H, ⁸¹Br]⁺

[0625] 실시예 12: 1-(3-브로모페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아 하이드로클로라이드

[0626] MS (ESI⁺): *m/z* 460.6 (98) [M+H, ⁷⁹Br]⁺, 462.6 (100) [M+H, ⁸¹Br]⁺

[0627] 실시예 12A. 1-(3-브로모페닐)-3-{1-[1-(*t*-부틸옥시카르보닐)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일메틸]-1*H*-인돌-4-일}우레아

[0628] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.44 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.48 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.40-7.34 (m, 2H), 7.29-7.21 (m, 2H), 7.14-7.04 (m, 4H), 6.99 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.34 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 1.67 (s, 9H).

[0629] 실시예 13: 1-(4-브로모페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아 하이드로클로라이드

[0630] MS (ESI⁺): *m/z* 460.6 (98) [M+H, ⁷⁹Br]⁺, 462.6 (100) [M+H, ⁸¹Br]⁺

[0631] 실시예 14: 1-(2-메틸페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아 하이드로클로라이드

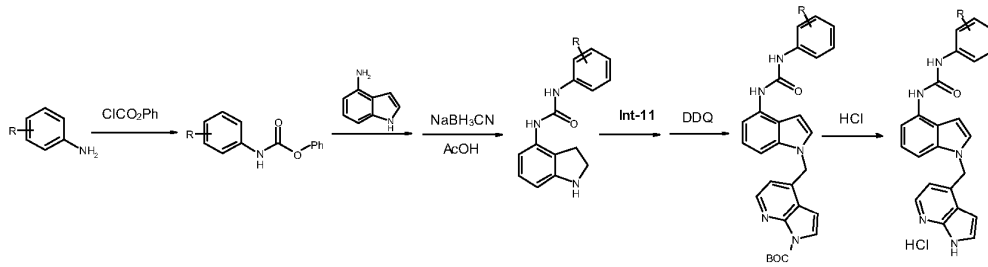
- [0632] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.51 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.11-8.10 (m, 2H), 7.79-7.76 (m, 2H), 7.59 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.11-7.07 (m, 2H), 6.99-6.86 (m, 3H), 6.53 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 5.43 (s, 2H), 2.20 (s, 3H). MS (ESI $^+$): m/z 396.5 [M+H] $^+$
- [0633] 실시예 15: 1-(3-메틸페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아 하이드로클로라이드
- [0634] MS (ESI $^+$): m/z 396.7 [M+H] $^+$
- [0635] 실시예 16: 1-(4-메틸페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아 하이드로클로라이드
- [0636] MS (ESI $^+$): m/z 396.7 [M+H] $^+$
- [0637] 실시예 17: 1-(2-메톡시페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아 하이드로클로라이드
- [0638] MS (ESI $^+$): m/z 412.7 [M+H] $^+$
- [0639] 실시예 18: 1-(3-메톡시페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아 하이드로클로라이드
- [0640] MS (ESI $^+$): m/z 412.7 [M+H] $^+$
- [0641] 실시예 18A: 1-(3-메톡시페닐)-3-{1-[1-(*t*-부틸옥시카르보닐)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일메틸]-1*H*-인돌-4-일}우레아
- [0642] ^1H NMR (400 MHz, CDCl $_3$) δ 8.43 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.77 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.44 (dd, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1H), 7.29 (t, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.16 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.13-7.09 (m, 2H), 7.03 (dd, $J = 8.0, 4.8$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.85 (dd, $J = 8.0, 0.8$ Hz, 1H), 6.54 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 6.50 (dd, $J = 4.8$ Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 1.62 (s, 9H).
- [0643] 실시예 19: 1-(4-메톡시페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아 하이드로클로라이드
- [0644] MS (ESI $^+$): m/z 412.7 [M+H] $^+$
- [0645] 실시예 20: 1-(2-트리플루오로메톡시페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아 하이드로클로라이드
- [0646] MS (ESI $^+$): m/z 466.3 [M+H] $^+$
- [0647] 실시예 21: 1-(3-트리플루오로메톡시페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아 하이드

드로클로라이드

- [0648] MS (ESI⁺): m/z 466.3 [M+H]⁺
- [0649] 실시예 22: 1-(4-트리플루오로메톡시페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아 하이드로클로라이드
- [0650] MS (ESI⁺): m/z 466.3 [M+H]⁺
- [0651] 실시예 22A: 1-(4-트리플루오로메톡시페닐)-3-{1-[1-(*t*-부틸옥시카르보닐)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아
- [0652] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.42 (dd, $J = 4.8, 1.2$ Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.49-7.44 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.22-7.16 (m, 2H), 7.04-7.01 (m, 3H), 6.89 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 6.21 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 1.64 (s, 9H).
- [0653] 실시예 23: 1-(2-트리플루오로메틸페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아 하이드로클로라이드
- [0654] MS (ESI⁺): m/z 450.4 [M+H]⁺
- [0655] 실시예 24: 1-(3-트리플루오로메틸페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아 하이드로클로라이드
- [0656] MS (ESI⁺): m/z 450.4 [M+H]⁺
- [0657] 실시예 25: 1-(4-트리플루오로메틸페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아 하이드로클로라이드
- [0658] MS (ESI⁺): m/z 450.4 [M+H]⁺
- [0659] 실시예 26: 1-(3-시아노페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아 하이드로클로라이드
- [0660] MS (ESI⁺): m/z 407.7 [M+H]⁺
- [0661] 실시예 27: 1-(4-시아노페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아 하이드로클로라이드
- [0662] MS (ESI⁺): m/z 407.7 [M+H]⁺
- [0663] 실시예 28: 1-(2-플루오로-4-클로로페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아 하이드로클로라이드

- [0664] MS (ESI⁺): m/z 434.4 (100) [M+H, ³⁵C1]⁺, 436.4 (33) [M+H, ³⁷C1]⁺
- [0665] 실시예 29: 1-(2-플루오로-5-클로로페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아 하이드로클로라이드
- [0666] MS (ESI⁺): m/z 434.4 (100) [M+H, ³⁵C1]⁺, 436.4 (33) [M+H, ³⁷C1]⁺
- [0667] 실시예 30: 1-(2-플루오로-5-브로모페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아 하이드로클로라이드
- [0668] MS (ESI⁺): m/z 478.3 (98) [M+H, ⁷⁹Br]⁺, 480.3 (100) [M+H, ⁸¹Br]⁺
- [0669] 실시예 31: 1-(2-플루오로-5-메톡시페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아 하이드로클로라이드
- [0670] MS (ESI⁺): m/z 430.5 [M+H]⁺
- [0671] 실시예 31A: 1-(2-플루오로-5-메톡시페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아
- [0672] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.67 (s, 1H), 8.92-8.91 (m, 2H), 8.16 (dd, $J = 4.4, 1.2$ Hz, 1H), 7.89-7.85 (m, 2H), 7.69 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.15 (dd, $J = 11.2, 9.2$ Hz, 1H), 7.05 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.99 (dd, $J = 8.0, 4.8$ Hz, 1H), 6.56 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 6.51 (td, $J = 9.2, 3.6$ Hz, 1H), 5.50 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.71 (s, 3H).
- [0673] 실시예 32: 1-(2,5-디메톡시페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아 하이드로클로라이드
- [0674] MS (ESI⁺): m/z 442.5 [M+H]⁺
- [0675] 실시예 32A: 1-(2,5-디메톡시페닐)-3-{1-[1-(*t*-부틸옥시카르보닐)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-3-일메틸]-1*H*-인돌-4-일}우레아
- [0676] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.48 (dd, $J = 8.4, 1.2$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.47 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.30-7.24 (m, 2H), 7.12 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.08 (dd, $J = 8.0, 4.4$ Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.72 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.55 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.50 (dd, $J = 8.8, 3.6$ Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 1.67 (s, 9H).

[0677] 일반 공정 2:



[0678]

[0679] 일반 공정 2에서, 페닐 클로로포르메이트 (1 mmol)를 DCM 중의 아릴아민 (1 mmol) 및 NaHCO₃ (1 mmol) 용액에 첨가하였다. 반응 완료 후 (TLC에 의해 확인), 반응 혼합물을 건조물로 감압 농축하여, 페닐 아릴카바메이트를 수득하였고, 이를 정제없이 다음 단계에 바로 사용하였다.

[0680] MeCN (30 mL) 중의 페닐 아릴카바메이트, Et₃N (3 mmol), 및 4-아미노-1H-인돌 (1 mmol) 혼합물을, 반응이 완료 될 때까지(TLC에 의해 확인) 80°C에서 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 농축한 다음, 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 1-아릴-3-(1H-인돌-4-일)우레아를 수득하였고, 이를 인돌리닐 중간산물로 환원시켰다. Int-11로 알킬화한 다음, DDQ로 산화 및 Boc 제거하여, 실시예 1 및 2의 제조 공정으로 최종 산물을 수득하였다.

[0681] 아래 화합물들을 일반 공정 2와 실시예 1 및 2에 따라 합성하였다.

[0682] 실시예 33: 1-페닐-3-[1-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일메틸)-1H-인돌-4-일]우레아 하이드로클로라이드

[0683] MS (ESI⁺): *m/z* 382.7 [M+H]⁺

[0684] 실시예 34: 1-(2-플루오로페닐)-3-[1-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일메틸)-1H-인돌-4-일]우레아 하이드로클로라이드

[0685] MS (ESI⁺): *m/z* 400.7 [M+H]⁺

[0686] 실시예 35: 1-(3-플루오로페닐)-3-[1-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일메틸)-1H-인돌-4-일]우레아 하이드로클로라이드

[0687] MS (ESI⁺): *m/z* 400.7 [M+H]⁺

[0688] 실시예 35A: 1-(3-플루오로페닐)-3-{1-[1-(*t*-부틸옥시카르보닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일메틸]-2,3-디하이드로-1H-인돌-4-일}우레아

[0689] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.45 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.29 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.22-7.18 (m, 2H), 7.14 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.10 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.74 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 6.62-6.61 (m, 2H), 6.34 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.31 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.84 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 1.67 (s, 9H).

[0690] 실시예 36: 1-(4-플루오로페닐)-3-[1-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일메틸)-1H-인돌-4-일]우레아 하이드로클로라이드

- [0691] MS (ESI⁺): m/z 400.7 [M+H]⁺
- [0692] 실시예 37: 1-(2-클로로페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아 하이드로클로라이드
- [0693] MS (ESI⁺): m/z 416.7 (100) [M+H, ³⁵C1]⁺, 418.6 (33) [M+H, ³⁷C1]⁺
- [0694] 실시예 38: 1-(3-클로로페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아 하이드로클로라이드
- [0695] MS (ESI⁺): m/z 416.7 (100) [M+H, ³⁵C1]⁺, 418.5 (33) [M+H, ³⁷C1]⁺
- [0696] 실시예 39: 1-(4-클로로페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아 하이드로클로라이드
- [0697] MS (ESI⁺): m/z 416.7 (100) [M+H, ³⁵C1]⁺, 418.6 (33) [M+H, ³⁷C1]⁺
- [0698] 실시예 40: 1-(2-브로모페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아 하이드로클로라이드
- [0699] MS (ESI⁺): m/z 460.6 (98) [M+H, ⁷⁹Br]⁺, 462.7 (100) [M+H, ⁸¹Br]⁺
- [0700] 실시예 41: 1-(3-브로모페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아 하이드로클로라이드
- [0701] MS (ESI⁺): m/z 460.6 (98) [M+H, ⁷⁹Br]⁺, 462.7 (100) [M+H, ⁸¹Br]⁺
- [0702] 실시예 42: 1-(4-브로모페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아 하이드로클로라이드
- [0703] MS (ESI⁺): m/z 460.6 (98) [M+H, ⁷⁹Br]⁺, 462.6 (100) [M+H, ⁸¹Br]⁺
- [0704] 실시예 42A: 1-(4-브로모페닐)-3-{1-[1-(*t*-부틸옥시카르보닐)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸]-1*H*-인돌-4-일}우레아
- [0705] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.61 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.05 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.07-7.05 (m, 3H), 6.88 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.76 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.54 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.51 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 6.47 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.04 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 1.35 (s, 9H).
- [0706] 실시예 43: 1-(2-메틸페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아 하이드로클로라이드
- [0707] MS (ESI⁺): m/z 396.5 [M+H]⁺

- [0708] 실시예 44: 1-(3-메틸페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아 하이드로클로라이드
- [0709] MS (ESI⁺): *m/z* 396.7 [M+H]⁺
- [0710] 실시예 45: 1-(4-메틸페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아 하이드로클로라이드
- [0711] MS (ESI⁺): *m/z* 396.7 [M+H]⁺
- [0712] 실시예 46: 1-(2-메톡시페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아 하이드로클로라이드
- [0713] MS (ESI⁺): *m/z* 412.7 [M+H]⁺
- [0714] 실시예 47: 1-(3-메톡시페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아 하이드로클로라이드
- [0715] MS (ESI⁺): *m/z* 412.7 [M+H]⁺
- [0716] 실시예 48: 1-(2-트리플루오로메톡시페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아 하이드로클로라이드
- [0717] MS (ESI⁺): *m/z* 466.5 [M+H]⁺
- [0718] 실시예 49: 1-(4-트리플루오로메톡시페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아 하이드로클로라이드
- [0719] MS (ESI⁺): *m/z* 466.5 [M+H]⁺
- [0720] 실시예 49A: 1-(4-트리플루오로메톡시페닐)-3-{1-[1-(*t*-부틸옥시카르보닐)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸]-2,3-디하이드로-1*H*-인돌-4-일}우레아
- [0721] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.39 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.16 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.10-7.06 (m, 4H), 6.99 (s, 1H), 6.60 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 6.30 (t, *J* = 4.4 Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.12 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.53 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 1.65 (s, 9H).
- [0722] 실시예 50: 1-(2-트리플루오로메틸페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아 하이드로클로라이드
- [0723] MS (ESI⁺): *m/z* 450.4 [M+H]⁺
- [0724] 실시예 51: 1-(3-트리플루오로메틸페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아 하이드로클로라이드

- [0725] MS (ESI⁺): m/z 450.4 [M+H]⁺
- [0726] 실시예 52: 1-(4-트리플루오로메틸페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아 하이드로클로라이드
- [0727] MS (ESI⁺): m/z 450.4 [M+H]⁺
- [0728] 실시예 52A: 1-(4-트리플루오로메틸페닐)-3-{1-[1-(*t*-부틸옥시카르보닐)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸]-1*H*-인돌-4-일}우레아
- [0729] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.37 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.50 (s, 4H), 7.35 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.18-7.14 (m, 2H), 7.08-7.04 (m, 2H), 6.74 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.24 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 5.56 (s, 2H), 1.65 (s, 9H).
- [0730] 실시예 53: 1-(3-시아노페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아 하이드로클로라이드
- [0731] MS (ESI⁺): m/z 407.7 [M+H]⁺
- [0732] 실시예 53A: 1-(3-시아노페닐)-3-{1-[1-(*t*-부틸옥시카르보닐)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸]-2,3-디하이드로-1*H*-인돌-4-일}우레아
- [0733] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.42 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.02 (bs, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.16-7.09 (m, 2H), 6.63 (s, 1H), 6.62 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.09 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.37 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 1.66 (s, 9H).
- [0734] 실시예 54: 1-(4-시아노페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아 하이드로클로라이드
- [0735] MS (ESI⁺): m/z 407.7 [M+H]⁺
- [0736] 실시예 55: 1-(2-플루오로-4-클로로페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아 하이드로클로라이드
- [0737] MS (ESI⁺): m/z 434.4 (100) [M+H, ³⁵C1]⁺, 436.4 (33) [M+H, ³⁷C1]⁺
- [0738] 실시예 56: 1-(2-플루오로-5-클로로페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아 하이드로클로라이드
- [0739] MS (ESI⁺): m/z 434.4 (100) [M+H, ³⁵C1]⁺, 436.4 (33) [M+H, ³⁷C1]⁺
- [0740] 실시예 57: 1-(2-플루오로-5-브로모페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아 하이드로클로라이드

- [0741] MS (ESI⁺): *m/z* 478.3 (98) [M+H, ⁷⁹Br]⁺, 480.3 (100) [M+H, ⁸¹Br]⁺
- [0742] 실시예 57A: 1-(2-플루오로-5-브로모페닐)-3-{1-[1-(*t*-부틸옥시카르보닐)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸]-2,3-디하이드로-1*H*-인돌-4-일}우레아
- [0743] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.48-8.45 (m, 2H), 7.65 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.12 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.08 (td, *J* = 4.4, 2.8 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.37 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.35 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.89 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 1.67 (s, 9H).
- [0744] 실시예 58: 1-(2-브로모-5-메틸페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아 하이드로클로라이드
- [0745] MS (ESI⁺): *m/z* 474.3 (98) [M+H, ⁷⁹Br]⁺, 476.3 (100) [M+H, ⁸¹Br]⁺
- [0746] 실시예 58A: 1-(2-브로모-5-메틸페닐)-3-{1-[1-(*t*-부틸옥시카르보닐)-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸]-2,3-디하이드로-1*H*-인돌-4-일}우레아
- [0747] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.47 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.20-7.18 (m, 2H), 7.13 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.73 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.62 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 6.39 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.41 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.00 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.67 (s, 9H).
- [0748] 실시예 59: 1-(2-메틸-3-플루오로페닐)-3-[1-(1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘-4-일메틸)-1*H*-인돌-4-일]우레아 하이드로클로라이드
- [0749] MS (ESI⁺): *m/z* 414.5 [M+H]⁺
- [0750] 실시예 60: c-Kit, CSF-1R, 및 EPHA2의 생화학 분석
- [0751] 의도 및 비의도 키나제들과의 시험관내 경쟁에 있어, 본 발명의 화합물의 능력을 테스트하기 위해, 표준 경쟁 결합 분석을 이용할 수 있다.
- [0752] 다수의 인간 키나제들에 대한 화합물을 스크리닝하기 위해, 활성-부위 의존적인 결합 기법을 이용한 경쟁 결합 분석을 KINOMEscan service (Ambit Biosciences, San Diego, Cal., USA)에서 수행하였다. 3가지 요소를 본 분석에서 조합하였다 - DNA-태깅 키나제, 고정된 리간드 및 테스트 화합물. 고정된 리간드와 경쟁하는 테스트 화합물의 능력을 DNA 태그의 DNA의 정량 PCR에 의해 측정하였다.
- [0753] 본 발명에 따른 다수의 화합물들을 결합 분석으로 농도 100 nM에서 스크리닝하였고, 결과를 "%Ctrl,"로 기록하였고, 이러한 매트릭스에서 숫자가 낮을수록 "히트(hit)"가 높다는 것을 의미한다. 실시예 44 및 56에서의 낮은 숫자는 아래 표에 요약 개시한다:

표 1

화합물	c-Kit	CSF-1R	EPHA2
실시예 56	3.8	3.4	12
실시예 44	0.35	0.8	6

[0755] 실시예 61: PDGFRβ 세포성 분석

[0756] PDGFRβ 키나제 활성에 대한 표준 세포성 분석을 이용하여 본 발명의 화합물을 테스트할 수 있으며, PDGFRβ 길항제를 동정할 수 있다.

[0757] 구체적으로, 테스트할 화합물을 먼저 DMSO에 농도 10 mM로 용해시키고, -20 °C로 보관하였다. 세포에서의 PDGFRβ 활성은 리간드에 의해 유도되는 세포내 도메인의 인산화 수준에 의존한다. 세포에서 PDGFRβ를 발현시키기 위해, 전장 PDGFRβ 서열을 PC-DNA3.1 벡터에 클로닝하였다. 그 후, 이 플라스미드를 CHO 세포에 형질전환시켰다. 형질전환하고 48시간 후, 형질전환된 CHO 세포에서의 PDGFRβ의 발현을 표준 웨스턴 블롯팅으로 검증하였다.

[0758] 본 발명의 화합물을 스크리닝하기 위해, ELISA 키트(R&D Systems, Minneapolis, MN, USA)를 사용하였다. 스크리닝 전날에, 전장 PDGFRβ 플라스미드가 형질전환된 CHO 세포를 혈청 무첨가 조건에서 DMEM 배지에서 배양하였다. 스크리닝 당일에, 화합물을 다양한 농도(0.5 nM - 500 nM)로 DMEM 배지에 첨가하였다. 2시간 후, 20% FBS (소 태아 혈청)를 배지에 첨가하여, 포스포르-PDGFRβ의 발현을 자극하였다. 형질전환된 CHO 세포 약 5 x 10⁵ 개로부터 유래된 세포 라이세이트를, 96웰 플레이트에서, 검출 항체의 존재 하에, 항-포스포르-PDGFRβ 또는 항-총 PDGFRβ 항체와 반응시키고, Streptavidin-HRP (R&D Systems)를 이용하여 포스포르-PDGFRβ 또는 총 PDGFRβ를 검출하고, 화학발광을 검출하였다.

[0759] 테스트한 화합물들은 일반적으로 성장-인자 유도성 또는 구성적으로 활성화되는 PDGFRβ 인산화에 강력한 저해 효과를 나타내는 것으로 확인되었다. 이들 화합물들 중 일부는 IC₅₀가 100 nM 이하인 것으로 확인되었고, 일부 다른 화합물들은 매우 낮은 IC₅₀, 예컨대 10 nM 이하인 것으로 확인되었다. 이와 같이, 본 발명의 화합물들을 혈관신생과 관련된 질환의 치료에 사용할 수 있다.

[0760] 화합물이 100 nM 농도로 존재하는 조건에서의 PDGFRβ 키나제 잔류 활성%를 각각의 테스트 화합물에 대해 아래 표에 나타내었으며, A는 키나제 잔류 활성을 %가 70% 미만인 것을 의미하며, B는 %가 70% 이상인 것을 의미한다.

표 2

[0761]

화합물	PDGFRβ 키나제 잔류 활성율 %	화합물	PDGFRβ 키나제 잔류 활성율 %
실시예 2a/2b	A	실시예 28	B
실시예 3	B	실시예 29	B
실시예 4	B	실시예 30	B
실시예 5	A	실시예 31	B
실시예 6	A	실시예 32	B
실시예 7	A	실시예 33	A
실시예 8	A	실시예 34	A
실시예 9	A	실시예 35	B
실시예 10	B	실시예 36	B
실시예 11	A	실시예 37	A
실시예 12	B	실시예 38	A
실시예 13	B	실시예 39	A
실시예 14	A	실시예 40	A
실시예 15	A	실시예 42	A
실시예 16	A	실시예 44	A
실시예 17	A	실시예 45	A
실시예 18	A	실시예 47	B
실시예 19	A	실시예 49	A
실시예 20	A	실시예 50	B
실시예 21	B	실시예 51	B
실시예 22	B	실시예 52	B
실시예 23	A	실시예 53	B
실시예 24	A	실시예 54	B
실시예 25	A	실시예 55	B
실시예 26	A	실시예 58	A
실시예 27	A	실시예 59	A

[0762] 실시예 62: VEGFR2 세포성 분석

[0763] VEGFR2 키나제 활성에 대한 표준적인 세포성 분석을 이용하여, 본 발명의 화합물을 테스트하고 VEGFR2 길항제를 동정할 수 있다.

[0764] 구체적으로, 테스트할 화합물을 먼저 DMSO에 농도 10 mM로 용해시키고, -20 °C로 보관하였다. 세포에서의 VEGFR2 활성은 리간드에 의해 유도되는 세포내 도메인의 인산화 수준에 의존한다. 세포에서 VEGFR2를 발현시키기 위해, 전장 VEGFR2 서열을 PC-DNA3.1 벡터에 클로닝하고, 그 후, 이 플라스미드를 CHO 세포에 형질전환시켰다. 형질전환하고 48시간 후, 형질전환된 CHO 세포에서의 VEGFR2의 발현을 표준 웨스턴 블롯팅으로 검증하였다.

[0765] 본 발명의 화합물을 스크리닝하기 위해, ELISA 키트(R&D Systems)를 사용하였다. 스크리닝 전날에, 전장 VEGFR2 플라스미드가 형질전환된 CHO 세포를 혈청 무첨가 조건에서 DMEM 배지에서 배양하였다. 스크리닝하는 당일에, 화합물을 다양한 농도(0.5 nM - 500 nM)로 DMEM 배지에 첨가하였다. 2시간 후, 20% FBS (소 태아 혈청)를 배지에 첨가하여, 포스포르-VEGFR2의 발현을 자극하였다. 형질전환된 CHO 세포 약 5 x 10⁵ 개로부터 유래된 세포 라이세이트를, 96웰 플레이트에서, 항-포스포르-VEGFR2 또는 항-총 VEGFR2 항체와 반응시켰다. 검출 항체의 존재 하에, Streptavidin-HRP (R&D Systems)를 이용하여 포스포르-VEGFR2 또는 총 VEGFR2를 검출하고, 화학발광을 검출하였다.

[0766] 테스트한 화합물들은 일반적으로 성장-인자 유도성 또는 구성적으로 활성화되는 VEGFR2 인산화에 강력한 저해 효과를 나타내는 것으로 확인되었다. 이들 화합물들 중 일부는 IC₅₀가 100 nM 이하인 것으로 확인되었고, 일부 다른 화합물들은 매우 낮은 IC₅₀, 예컨대 10 nM 이하인 것으로 확인되었다. 이와 같이, 본 발명의 화합물들을 혈관신생과 관련된 질환의 치료에 사용할 수 있다.

[0767] 화합물이 100 nM 농도로 존재하는 조건에서의 VEGFR2 키나제 잔류 활성%를 각각의 테스트 화합물에 대해 아래 표에 나타내었으며, A는 키나제 잔류 활성을 %가 70% 미만인 것을 의미하며, B는 %가 70% 이상인 것을 의미한다.

표 3

화합물	VEGFR2 키나제 잔류 활성율 %	화합물	VEGFR2 키나제 잔류 활성율 %
실시예 1	A	실시예 28	A
실시예 2a/2b	A	실시예 29	A
실시예 3	A	실시예 30	A
실시예 4	B	실시예 32	A
실시예 5	B	실시예 33	A
실시예 6	A	실시예 34	A
실시예 7	A	실시예 35	A
실시예 8	B	실시예 36	A
실시예 9	A	실시예 37	A
실시예 10	B	실시예 38	A
실시예 11	B	실시예 39	A
실시예 12	A	실시예 40	A
실시예 13	B	실시예 41	B
실시예 14	A	실시예 42	A
실시예 15	A	실시예 44	A
실시예 16	B	실시예 45	A
실시예 17	A	실시예 46	B
실시예 18	A	실시예 47	A
실시예 19	A	실시예 51	A
실시예 20	A	실시예 52	A
실시예 21	B	실시예 54	B
실시예 22	B	실시예 55	A
실시예 23	A	실시예 56	B

실시예 24	A	실시예 57	A
실시예 25	B	실시예 58	A
실시예 26	B	실시예 59	A
실시예 27	A		

[0769] 실시예 63: c-Met 세포성 분석

[0770] c-Met 키나제 활성화에 대한 표준적인 세포성 분석 공정을 이용하여, 본 발명의 화합물을 c-Met 키나제에 대한 저해 효과를 테스트하고 c-Met 길항제를 동정할 수 있다.

[0771] 구체적으로, 테스트할 화합물을 먼저 DMSO에 농도 10 mM로 용해시키고, -20 °C로 보관하였다. 세포에서의 c-Met 활성화는 리간드, 간세포 성장 인자(HGF)에 의해 유도되는 세포내 도메인의 인산화 수준에 의존한다. 세포에서 c-Met 생산을 유도하기 위해, 파라크린 HGF-의존적인 NSCLC(비소세포 폐암) A549 세포를 10% FBS가 첨가된 DMEM에서 배양하였다.

[0772] 본 발명의 화합물을 c-Met 키나제 저해 효과에 대해 스크리닝하기 위해, ELISA 키트(R&D Systems)를 사용하였다. 스크리닝 전날에, A549 세포를 혈청 무첨가 조건에서 DMEM 배지에서 배양하였다. 스크리닝하는 당일, 화합물을 다양한 농도(0.5 nM - 500 nM)로 배양 배지에 첨가하였다. 2시간 후, 20% FBS (소 태아 혈청)를 배지에 첨가하여, 포스포-c-Met의 발현을 자극하였다. 20분 후, A549 세포 약 5 x 10⁵ 개로부터 유래된 세포 라이세이트를, 96웰 플레이트에서, 항-포스포-c-Met 또는 항-총 c-Met 항체와 반응시켰다. 검출 항체의 존재 하에, Streptavidin-HRP (R&D Systems)를 이용하여 포스포-c-Met 또는 총 c-Met를 검출하고, 화학발광을 검출하였다.

[0773] 테스트한 화합물들은 일반적으로 성장-인자 유도성 또는 구성적으로 활성화되는 c-Met 인산화에 강력한 저해 효과를 나타내는 것으로 확인되었다. 이들 화합물들 중 일부는 IC₅₀가 100 nM 이하인 것으로 확인되었고, 일부 다른 화합물들은 IC₅₀ 10 nM 이하로 훨씬 더 효과적이었다. 이러한 키나제 저해 활성화는 혈관신생, 침입성 증식, 상피에서 간엽으로의 전위(EMT) 및 암과 같은 세포의 이동과 관련된 질환의 치료에 유용하다.

[0774] 화합물이 100 nM 농도로 존재하는 조건에서의 c-Met 키나제의 잔류 활성화%를 각각의 테스트 화합물에 대해 아래 표에 나타내었으며, A는 키나제 잔류 활성을 %가 70% 미만인 것을 의미하며, B는 %가 70% 이상인 것을 의미한다.

표 4

화합물	c-Met 키나제 잔류 활성화 %	화합물	c-Met 키나제 잔류 활성화 %
실시예 1	A	실시예 28	A
실시예 2a/2b	A	실시예 29	B
실시예 3	A	실시예 30	B
실시예 4	B	실시예 32	A
실시예 5	A	실시예 33	B
실시예 6	B	실시예 34	B
실시예 7	A	실시예 35	A
실시예 8	A	실시예 36	A
실시예 9	B	실시예 37	A
실시예 10	B	실시예 38	A
실시예 11	A	실시예 39	A
실시예 12	A	실시예 40	A
실시예 13	A	실시예 41	B
실시예 14	A	실시예 42	B
실시예 15	A	실시예 44	A
실시예 16	A	실시예 45	A
실시예 17	A	실시예 46	B
실시예 18	A	실시예 47	A
실시예 19	A	실시예 51	B
실시예 20	A	실시예 52	B

실시예 21	B	실시예 54	B
실시예 22	A	실시예 55	B
실시예 23	A	실시예 56	A
실시예 24	A	실시예 57	A
실시예 25	A	실시예 58	A
실시예 26	A	실시예 59	A
실시예 27	A		

[0776] 본 발명의 일부 다른 화합물들은, VEGFR2와 c-Met, 또는 VEGFR2, PDGFRβ와 c-Met, 또는 VEGFR2, c-Met와 c-Kit, 또는 VEGFR2, c-Met, RON, PDGFRα, PDGFRβ, c-Kit, CSF1R, EphA2, Alk, Tie-1, Tie-2, Flt3, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, EGFR, Her2, Abl, Aurora A, Aurora B, Aurora C, Src, Lck, IGF-1R 또는 IR 수용체 티로신 키나제들 중에서 유래되는 몇가지 다른 키나제 조합에 대해, 우수한 저해 활성을 가진다. 특정 임상 증상들의 치료에 유효한 것으로 확인된 일부 약물들의 타겟들에 속하는 수개의 수용체 티로신 키나제에 대한 이러한 다중 저해 활성은, 암, 류마티스 관절염, 동맥 재협착, 자가면역 질환, 급성 염증, 급성 신장병, 만성 신장병, 당뇨병성 망막증, 긴선 및 황반 변성 등의, 혈관 신생, 침입성 증식, 상피에서 간엽으로의 전위(EMT) 및 세포 이동과 관련있는 질환들의 치료에 매우 중요하다.

[0777] **실시예 64: 항종양 효능의 생체내 검사**

[0778] 4-6주령의 암컷 (nu/nu) Balb/c 무흉선 마우스에 MDA-MB-231 인간 유방암 세포, A549 인간 비소 세포 폐암 세포, U87-MG 인간 교모세포종 세포, PC-3 인간 전립선암 세포, HT-29 인간 결장암, BEL-7404 인간 간세포성 암종 또는 MKN-45 인간 위암 세포를 (ATCC, DMEM 배지 100 ml에 현탁한 5 x 10⁶개의 세포) 피하(s.c.) 주입하였다. s.c. 이식한 종양 세포로부터 증식한 종양 덩어리가 평균 체적 200-400 mm³에 도달한 후, 처리를 개시하였다. 마우스를 평균 종양 체적이 모든 그룹들에서 거의 동일한 소규모 샘플 효능 테스트를 위해 각 그룹에 3마리씩 무작위 그룹핑하였다. 대규모 효능 테스트를 위해, 마우스를 각 그룹당 13 또는 14마리가 포함되도록 무작위 그룹핑하였다. 각 그룹에 위관 영양 공급에 의해 매일 1회 투여량 12.5, 25, 50 또는 100 mg/kg으로 화합물 (PEG400 및 0.01N HCl의 2:1 (v/v) 혼합물에 용해시킴)을 처리하거나 또는 화합물 무첨가군(비히클 단독, PEG400 및 0.01N HCl의 2:1 (v/v) 혼합물에 용해시킴)을 처리하였다. 종양 체적은 처리 개시한 시점부터 캘리퍼로 측정하여 매주 2회 이상 평가하였다. 종양 체적은 식 : ½ x L x W²(L: 종양의 장축 길이, W: 종양의 단축 길이)으로 계산하였다. 처리는 2주 이상 적용하거나, 또는 종양 체적이 ~2500 mm³ 이상으로 도달할 때까지 적용하였다. 마우스는 실험 후 안락사시켰다.

[0779] 화합물의 종양 증식 저해 효과는 인덱스 종양 증식 저해(TGI)로 평가하였다. 주어진 처리 기간 동안의 TGI는 하기 식에 따라 그룹의 평균 종양 체적을 이용하여 계산하였다:

[0780] $TGI = 100 \times (V_{\text{비히클_그룹}} - V_{\text{치료_그룹}}) \div V_{\text{비히클_그룹}}$

[0781] 상기 식에서, V_{비히클_그룹}은 비히클 처리한 그룹의 평균 종양 체적이고, V_{치료_그룹}은 화합물을 처리한 그룹의 평균 종양 체적이다.

[0782] 생체내 항종양 효능 테스트에서 본 발명의 화합물의 TGI를 각 테스트 화합물에 대해 아래 표에 열거하였고, 여기에서 B는 본 발명의 화합물의 TGI가 0% - 50%이고, A는 TGI가 50% 이상임을 의미한다.

[0783] 아래 표는 테스트 화합물의 효능 실험의 결과들을 요약 개시한다:

표 5

[0784]

화합물	증상 (그룹 x 샘플 수)	암 세포주	투여량 (mg/kg)	종양 증식 저해(TGI)
실시예 1	유방암 (n=2x3)	MDA-MB-231	100	A

실시예 2a/2b	유방암 (n=2x3)	MDA-MB-231	100	A
	위암 (n=2x3)	MKN-45	100	A
	비소 세포 폐암 (n=2x3)	A549	100	A
	전립선암 (n=2x3)	PC-3	100	A
	교모세포종 (n=2x3)	U87-MG	100	A
실시예 3	유방암 (n=2x3)	MDA-MB-231	100	A
	폐암 (n=2x3)	HT-1299	100	A
	비소 세포 폐암 (n=2x3)	A549	100	A
실시예 38	유방암 (n=2x3)	MDA-MB-231	100	A
	간암 (n=2x3)	BEL7404	50	A
실시예 44	유방암 (n=2x3)	MDA-MB-231	100	A
	위암(n=2x3)	MKN-45	100	A
	전립선암 (n=2x3)	PC-3	50	A
	비소 세포 폐암(n=2x3)	A549	50	A
실시예 51	유방암 (n=2x3)	MDA-MB-231	50	A
	위암(n=2x3)	MKN-45	50	A
	전립선암 (n=2x3)	PC-3	50	A
	비소 세포 폐암(n=2x3)	A549	50	A
실시예 56	유방암 (n=6x14)	MDA-MB-231	12.5	A
			25	A
			50	A
			100	A
	위암 (n=6x13)	MKN-45	12.5	B
			25	A
			50	A
			100	A
	유방암 (n=2x3)	MDA-MB-231	50	A
	위암 (n=3x3)	MKN-45	50	A
	전립선암 (n=2x3)	PC-3	50	A
	간암 (n=2x3)	BEL-7404	50	A
	비소 세포 폐암 (n=2x3)	A549	50	A
	결장암 (n=2x3)	HT-29	50	A

[0785]

그외 구현예들

[0786]

본 발명은 상세한 설명을 들어 기술되어 있지만, 전술한 설명들은 본 발명을 예시하기 위한 것일 뿐 첨부된 청구항의 범위에 의해 정해지는 본 발명의 범위를 한정하고자 하는 것이 아니다. 그외 측면들, 이점 및 변형도 아래 청구항의 범위에 포함된다. 본원에 인용된 모든 공개물들도 그 전체가 원용에 의해 본 명세서에 포함된다.