



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2013년04월23일
(11) 등록번호 10-1257343
(24) 등록일자 2013년04월17일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 495/04 (2006.01) A61K 31/4355 (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01) A61K 31/4365 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2007-7005060
(22) 출원일자(국제) 2005년07월28일
심사청구일자 2010년07월28일
(85) 번역문제출일자 2007년02월28일
(65) 공개번호 10-2007-0051876
(43) 공개일자 2007년05월18일
(86) 국제출원번호 PCT/CA2005/001177
(87) 국제공개번호 WO 2006/010264
국제공개일자 2006년02월02일
(30) 우선권주장
60/592,913 2004년07월30일 미국(US)
60/683,038 2005년05월20일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
CA2477651 A1
CA2451678 A1

(73) 특허권자
메틸진 인코포레이티드
캐나다 퀘벡 몬트리얼 루 프레드릭 밴팅 7150 (우 : 에이치4에스 2에이1)
(72) 발명자
바이스부르그, 아르카디
캐나다 에이취9제이 2엑스2 퀘벡 커크랜드 리버우드 그로브 10
윌리암, 스티븐
캐나다 에이취2와이 1씨9 퀘벡 몬트리올 #2 노트르담 이. 443
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
남상선, 특허법인 남앤드남

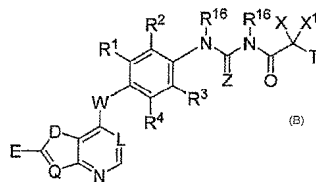
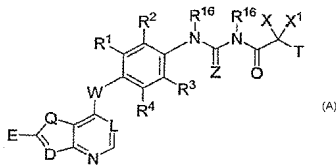
전체 청구항 수 : 총 14 항

심사관 : 김용

(54) 발명의 명칭 VEGF 수용체 및 HGF 수용체 신호전달 억제제

(57) 요약

본 발명은 혈관 내피 성장 인자 (VEGF) 수용체 신호전달 및 간세포 성장 인자 (HGF) 수용체 신호전달을 억제하는 것에 관한 것이다. 본 발명은 VEGF 수용체 신호전달 및 HGF 수용체 신호전달을 억제하기 위한 화합물 및 방법을 제공한다. 또한, 본 발명은 세포 증식성 질병 및 질환을 치료하기 위한 조성물 및 방법을 제공한다.



(72) 발명자

래펠, 프랭크

캐나다 에이취3티 1엑스7 퀘백 몬트리올 개티노우
애브뉴 5582

사베드라, 오스카 마리오

캐나다 에이취2브이 3엔2 퀘백 오우트레몬트 오우
트레몬트 애브뉴749

베르스테인, 나오미

캐나다 에이취4더블유 2제트7 퀘백 코테 상테-루크
#604 씨에이치맥클 6635

그랜저, 마리-플로르

캐나다 제이5알 4엔5 퀘백 라프래어리 루 브로소우
250

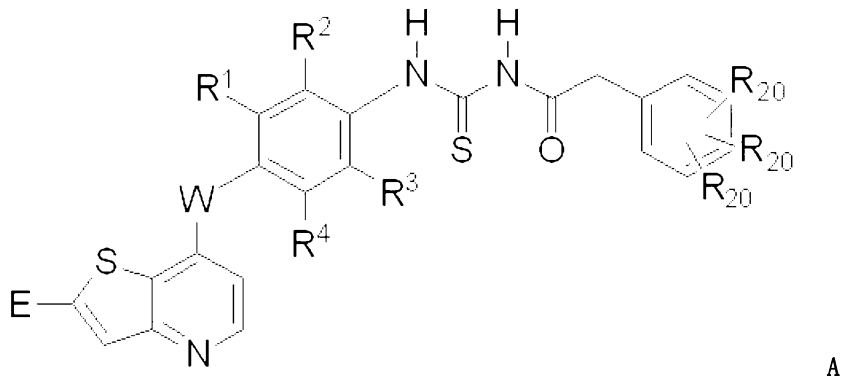
잔, 리지에

캐나다 에이취4알 1피5 퀘백 몬트리올 코테-베르투
2540

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 (A)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:



상기 식에서,

각각의 R^{20} 은 -H, 할로(halo) 및 -OMe로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며;

W는 O 및 NH로 구성된 군으로부터 선택되고;

R^1 , R^2 , R^3 및 R^4 는 독립적으로 수소, 할로, 메톡시, 메틸 또는 디메틸아미노이고;

E는 -C(O)(헤테로아릴), -Y-(C₆-C₁₀ 아릴), -Y-(헤테로아릴) 및 -Y-(5원 내지 10원 헤테로시클릭)으로 구성된 군으로부터 선택되며, 여기서, 상기 언급된 E 기는 1개 내지 5개의 독립적으로 선택된 R^{38} 에 의해 치환되고;

각각의 R^{38} 은 시아노, 니트로, 아지도, -OC(O) R^{40} , -OC(O)OR⁴⁰, -NR³⁶C(O)R³⁹, -NR³⁶R³⁹, -OH, -SO₂NR³⁶R³⁹, -(CH₂)_jO(CH₂)_iNR³⁶R³⁹, -S(O)_j(C₁-C₆ 알킬), -(CH₂)_jNR³⁹(CH₂)_iNR³⁶R³⁹, -(CH₂)_jNR³⁹CH₂C(O)NR³⁶R³⁹, -(CH₂)_jNR³⁹(CH₂)_iNR³⁷C(O)R⁴⁰, -(CH₂)_jNR³⁹(CH₂)_nO(CH₂)_iOR³⁷, -(CH₂)_jNR³⁹(CH₂)_iS(O)_j(C₁-C₆ 알킬), -(CH₂)_jNR³⁹(CH₂)_nR³⁶, -SO₂(CH₂)_n(C₆-C₁₀ 아릴), -SO₂(CH₂)_n(5원 내지 10원 헤테로시클릭), -(CH₂)_nNR³⁶R³⁹, -NR³⁷SO₂NR³⁶R³⁹, SO₂R³⁶ 및 C₁-C₆ 알킬아미노로부터 독립적으로 선택되며, 여기서 j는 0 내지 2의 정수이고, n은 0 내지 6의 정수이고, i는 0 내지 6의 정수이고, 상기 R^{38} 기의 -(CH₂)_i- 및 -(CH₂)_n- 부분은 n이 2 내지 6의 정수인 경우 탄소-탄소 이중 또는 삼중 결합을 포함하거나 비포함하고;

Y는 결합 또는 -(C(R³⁷)(H))_n²이고,

n^2 는 1 내지 6의 정수이고,

각각의 R^{40} 은 H, C₁-C₁₀ 알킬, -(CH₂)_n(C₆-C₁₀ 아릴), C₃-C₁₀ 시클로알킬, 및 -(CH₂)_n(5원 내지 10원 헤테로시클릭)으로부터 독립적으로 선택되며, 여기서 n은 0 내지 6의 정수이고;

각각의 R^{36} 및 R^{39} 은 H, -OH, C₁-C₆ 알킬, C₃-C₁₀ 시클로알킬, -(CH₂)_n(C₆-C₁₀ 아릴), -(CH₂)_n(5원 내지 10원 헤테로시클릭), -(CH₂)_nO(CH₂)_iOR³⁷ 및 -(CH₂)_nOR³⁷로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며, 여기서 n은 0 내지 6의 정수이고, i는 2 내지 6의 정수이고, 단, R^{36} 및 R^{39} 둘 모두가 동일한 질소에 결합된 경우, R^{36} 및 R^{39} 은 둘 모두 산소를 통해 직접 질소에 결합되어 있지 않으며;

각각의 R^{37} 은 H, OR^{36} , C_1-C_6 알킬 및 C_3-C_{10} 시클로알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된다.

청구항 2

제 1항에 있어서, W가 0인 화합물.

청구항 3

제 1항에 있어서, R^1 이 H 또는 할로(halo)인 화합물.

청구항 4

제 1항에 있어서, R^2 , R^3 및 R^4 가 각각 H인 화합물.

청구항 5

제 1항에 있어서, R^{38} 이 $-NR^{36}C(O)R^{39}$, $-NR^{36}R^{39}$, $-(CH_2)_jO(CH_2)_iNR^{36}R^{39}$, $-S(O)_j(C_1-C_6\text{알킬})$, $-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_iNR^{36}R^{39}$, $-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_nR^{36}$, $-(CH_2)_nNR^{36}R^{39}$ 로 구성된 군으로부터 선택되며, 여기서 j는 0 내지 2의 정수이고, n은 0 내지 6의 정수이고, i는 1 내지 6의 정수이고, 상기 R^{38} 기의 $-(CH_2)_i-$ 및 $-(CH_2)_n-$ 부분은 n이 2 내지 6의 정수인 경우 탄소-탄소 이중 또는 삼중 결합을 포함하거나 비포함하는, 화합물.

청구항 6

제 1항에 있어서, Y가 결합인 화합물.

청구항 7

제 1항에 있어서, R^{36} 및 R^{39} 각각이 H, C_1-C_6 알킬, $-(CH_2)_n$ (5원 내지 10원 헤테로시클릭) 및 $-(CH_2)_nOR^{37}$ 로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 n은 0 내지 6의 정수이고, 단, R^{36} 및 R^{39} 둘 모두가 동일한 질소에 결합되어 있는 경우, R^{36} 및 R^{39} 는 둘 모두 산소를 통해 직접 질소에 결합되어 있지 않은 화합물.

청구항 8

제 1항에 있어서, R^1 이 플루오르인 화합물.

청구항 9

제 1항에 있어서, R^{38} 이 $-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_nR^{36}$, $-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_iNR^{36}R^{39}$, 및 $-(CH_2)_jO(CH_2)_iNR^{36}R^{39}$ 로 구성된 군으로부터 선택되며, 여기서 n은 0 내지 6의 정수이고, j는 0 내지 2의 정수이고, i는 1 내지 6의 정수인 화합물.

청구항 10

제 1항에 있어서, R^{36} 가 H, C_1-C_6 알킬, $-(CH_2)_nOR^{37}$ 및 $-(CH_2)_n$ (5원 내지 10원 헤테로시클릭)로 구성된 군으로부터 선택되며, 여기서 n이 0 내지 6의 정수인 화합물.

청구항 11

제 1항에 있어서, R^{37} 과 R^{39} 이 각각 H 또는 C_1-C_6 알킬인 화합물.

청구항 12

제 1항에 있어서,

R¹이 플루오르이고;

E가 1개 내지 5개의 독립적으로 선택된 R³⁸로 치환된 Y-헤테로아릴인 화합물.

청구항 13

제 1항에 있어서, 하기 화합물들로 구성된 군으로부터 선택된 화합물:

1-(4-(2-(N-메톡시-N-메틸카르바모일)티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)-3-플루오로페닐)-3-(2-페닐아세틸)티오우레아,

7-[2-플루오로-4-(3-페닐아세틸-티오우레이도)-페녹시]-티에노[3,2-b]피리딘-2-카르복실산 (2-디이소프로필아미노-에틸)-아미드, 포르메이트 염,

(R)-N-(3-플루오로-4-(2-(3-히드록시피롤리딘-1-카르보닐)티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)페닐카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드,

(S)-N-(3-플루오로-4-(2-(3-히드록시피롤리딘-1-카르보닐)티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)페닐카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드,

7-[2-플루오로-4-(3-페닐아세틸-티오우레이도)-페녹시]-티에노[3,2-b]피리딘-2-카르복실산 (2-디메틸아미노-에틸)-아미드, 포르메이트 염,

7-[2-플루오로-4-(3-페닐아세틸-티오우레이도)-페녹시]-티에노[3,2-b]피리딘-2-카르복실산 비스-(2-메톡시-에틸)-아미드,

7-[2-플루오로-4-(3-페닐아세틸-티오우레이도)-페녹시]-티에노[3,2-b]피리딘-2-카르복실산 (2-시아노-에틸)-페닐-아미드,

N-(3-플루오로-4-(2-(4-(메틸술폰닐)페닐)티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)페닐카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드,

1-(3-플루오로-4-(2-(3-모르폴리노프로프-1-일)티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)페닐)-3-(2-페닐아세틸)티오우레아,

2-((4-(7-(2-플루오로-4-니트로페녹시)티에노[3,2-b]피리딘-2-일)페닐)메틸아미노) 에탄올,

N-(3-플루오로-4-(2-(3-((2-메톡시에틸아미노)메틸)페닐)티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)페닐카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드,

1-(3-플루오로-4-(2-(2-((2-메톡시에틸아미노)메틸)페닐)티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)페닐)-3-(2-페닐아세틸)티오우레아,

1-(3-플루오로-4-(2-(3-((2-모르폴리노에틸아미노)메틸)페닐)티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)페닐)-3-(2-페닐아세틸)티오우레아,

N-(3-플루오로-4-(2-(4-((2-(메틸아미노)에틸아미노)메틸)페닐)티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)페닐카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드,

1-(3-플루오로-4-(2-(4-((2-메톡시에틸아미노)메틸)페닐)티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)페닐)-3-(2-페닐아세틸)티오우레아,

1-(3-플루오로-4-(2-(3-((2-(메틸아미노)에틸아미노)메틸)페닐)티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)페닐)-3-(2-페닐아세틸)티오우레아,

1-(3-플루오로-4-(2-(4-(((테트라히드로푸란-2-일)메틸아미노)메틸)페닐)티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)페닐)-3-(2-페닐아세틸)티오우레아,

7-[2-플루오로-4-(3-페닐아세틸-티오우레이도)-페녹시]-티에노[3,2-b]피리딘-2-술폰산 아미드,

(R)-N-(4-(2-(3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-카르보닐)티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)-3-플루오로페닐카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드,

N-(3-플루오로-4-(2-(4-히드록시페닐)티에노[3,2-*b*]피리딘-7-일옥시)페닐카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드,
N-(3-플루오로-4-(2-(2-히드록시페닐)티에노[3,2-*b*]피리딘-7-일옥시)페닐카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드,
N-(3-플루오로-4-(2-(3-히드록시페닐)티에노[3,2-*b*]피리딘-7-일옥시)페닐카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드,
N-(4-(2-(4-(4-아미노부톡시)페닐)티에노[3,2-*b*]피리딘-7-일옥시)-3-플루오로페닐카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드 디-히드로클로라이드,

N-(3-플루오로-4-(2-(1-(2-(메틸아미노)에틸)-1 H -피라졸-4-일)티에노[3,2-*b*]피리딘-7-일옥시)페닐카르바모티오일)-2-(2-메톡시페닐)아세트아미드,

N-(4-(2-(4-히드록시페닐)티에노[3,2-*b*]피리딘-7-일옥시)페닐카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드,

N-(3-플루오로-4-(2-(3-히드록시아제티딘-1-카르보닐)티에노[3,2-*b*]피리딘-7-일옥시)페닐카르바모티오일)-2-(2-메톡시페닐)아세트아미드, 및

N-(4-(2-(4-(디메틸아미노)페닐)티에노[3,2-*b*]피리딘-7-일옥시)-3-플루오로페닐카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드.

청구항 14

제 1항 내지 제 13항 중 어느 한 항에 따른 화합물 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는, 암치료용 약제 조성물.

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

- 청구항 25
- 삭제
- 청구항 26
- 삭제
- 청구항 27
- 삭제
- 청구항 28
- 삭제
- 청구항 29
- 삭제
- 청구항 30
- 삭제
- 청구항 31
- 삭제
- 청구항 32
- 삭제
- 청구항 33
- 삭제
- 청구항 34
- 삭제
- 청구항 35
- 삭제
- 청구항 36
- 삭제
- 청구항 37
- 삭제
- 청구항 38
- 삭제
- 청구항 39
- 삭제
- 청구항 40
- 삭제

- 청구항 41
삭제
- 청구항 42
삭제
- 청구항 43
삭제
- 청구항 44
삭제
- 청구항 45
삭제
- 청구항 46
삭제
- 청구항 47
삭제
- 청구항 48
삭제
- 청구항 49
삭제
- 청구항 50
삭제
- 청구항 51
삭제
- 청구항 52
삭제
- 청구항 53
삭제
- 청구항 54
삭제
- 청구항 55
삭제
- 청구항 56
삭제

- 청구항 57
- 삭제
- 청구항 58
- 삭제
- 청구항 59
- 삭제
- 청구항 60
- 삭제
- 청구항 61
- 삭제
- 청구항 62
- 삭제
- 청구항 63
- 삭제
- 청구항 64
- 삭제
- 청구항 65
- 삭제
- 청구항 66
- 삭제
- 청구항 67
- 삭제
- 청구항 68
- 삭제
- 청구항 69
- 삭제
- 청구항 70
- 삭제
- 청구항 71
- 삭제
- 청구항 72
- 삭제

- 청구항 73
삭제
- 청구항 74
삭제
- 청구항 75
삭제
- 청구항 76
삭제
- 청구항 77
삭제
- 청구항 78
삭제
- 청구항 79
삭제
- 청구항 80
삭제
- 청구항 81
삭제
- 청구항 82
삭제
- 청구항 83
삭제
- 청구항 84
삭제
- 청구항 85
삭제
- 청구항 86
삭제
- 청구항 87
삭제
- 청구항 88
삭제

청구항 89

삭제

청구항 90

삭제

청구항 91

삭제

청구항 92

삭제

청구항 93

삭제

청구항 94

삭제

청구항 95

삭제

청구항 96

삭제

청구항 97

삭제

청구항 98

삭제

청구항 99

삭제

청구항 100

삭제

청구항 101

삭제

청구항 102

삭제

청구항 103

삭제

청구항 104

삭제

- 청구항 105
삭제
- 청구항 106
삭제
- 청구항 107
삭제
- 청구항 108
삭제
- 청구항 109
삭제
- 청구항 110
삭제
- 청구항 111
삭제
- 청구항 112
삭제
- 청구항 113
삭제
- 청구항 114
삭제
- 청구항 115
삭제
- 청구항 116
삭제
- 청구항 117
삭제
- 청구항 118
삭제
- 청구항 119
삭제
- 청구항 120
삭제

청구항 121

삭제

청구항 122

삭제

청구항 123

삭제

청구항 124

삭제

청구항 125

삭제

청구항 126

삭제

청구항 127

삭제

청구항 128

삭제

청구항 129

삭제

청구항 130

삭제

청구항 131

삭제

청구항 132

삭제

청구항 133

삭제

청구항 134

삭제

청구항 135

삭제

청구항 136

삭제

청구항 137

삭제

청구항 138

삭제

청구항 139

삭제

청구항 140

삭제

청구항 141

삭제

청구항 142

삭제

청구항 143

삭제

청구항 144

삭제

청구항 145

삭제

청구항 146

삭제

청구항 147

삭제

청구항 148

삭제

청구항 149

삭제

청구항 150

삭제

청구항 151

삭제

청구항 152

삭제

- 청구항 153
삭제
- 청구항 154
삭제
- 청구항 155
삭제
- 청구항 156
삭제
- 청구항 157
삭제
- 청구항 158
삭제
- 청구항 159
삭제
- 청구항 160
삭제
- 청구항 161
삭제
- 청구항 162
삭제
- 청구항 163
삭제
- 청구항 164
삭제
- 청구항 165
삭제
- 청구항 166
삭제
- 청구항 167
삭제
- 청구항 168
삭제

- 청구항 169
- 삭제
- 청구항 170
- 삭제
- 청구항 171
- 삭제
- 청구항 172
- 삭제
- 청구항 173
- 삭제
- 청구항 174
- 삭제
- 청구항 175
- 삭제
- 청구항 176
- 삭제
- 청구항 177
- 삭제
- 청구항 178
- 삭제
- 청구항 179
- 삭제
- 청구항 180
- 삭제
- 청구항 181
- 삭제
- 청구항 182
- 삭제
- 청구항 183
- 삭제
- 청구항 184
- 삭제

- 청구항 185
- 삭제
- 청구항 186
- 삭제
- 청구항 187
- 삭제
- 청구항 188
- 삭제
- 청구항 189
- 삭제
- 청구항 190
- 삭제
- 청구항 191
- 삭제
- 청구항 192
- 삭제
- 청구항 193
- 삭제
- 청구항 194
- 삭제
- 청구항 195
- 삭제
- 청구항 196
- 삭제
- 청구항 197
- 삭제
- 청구항 198
- 삭제
- 청구항 199
- 삭제
- 청구항 200
- 삭제

청구항 201

삭제

청구항 202

삭제

청구항 203

삭제

청구항 204

삭제

청구항 205

삭제

청구항 206

삭제

청구항 207

삭제

청구항 208

삭제

청구항 209

삭제

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 VEGF 수용체 신호전달 및 HGF 수용체 신호전달을 억제하는 것에 관한 것이다. 더욱 특히, 본 발명은 VEGF 수용체 신호전달 및 HGF 수용체 신호전달을 억제하기 위한 화합물 및 방법에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 혈관형성은 배아발생 및 창상 치유와 같은 특정한 통상의 생리적 작용의 중요한 구성요소이지만, 비정상적 혈관형성은 일부 병적 장애, 특히 종양 성장에 기여한다^{1,2}. VEGF-A (혈관 내피 성장 인자 A)는 종양의 혈관신생(혈관형성)을 촉진시키는 핵심 인자이다³⁻⁷. VEGF는 2가지 고친화성 수용체, 즉, fms-유사 티로신 키나아제 수용체인 Flt-1 및 키나아제 삽입 도메인-함유 수용체인 KDR을 통해 신호전달함으로써 내피 세포 증식 및 이동을 유도한다^{8,9,10}. 이러한 신호전달 반응은 내재성 수용체 티로신 키나아제 (RTK) 활성의 활성화 및 수용체 이량체화에 결정적으로 좌우된다. 이항화물-결합된 동종이량체로서의 VEGF의 결합은 RTK 도메인의 활성화 및 수용체 이량체화를 자극한다¹¹. 키나아제 활성은 세포질 수용체 티로신 잔기를 자가인산화시키고, 이러한 잔기는 그 후 신호전달 캐스케이드의 전파에 관여하는 분자를 위한 결합 부위로서 작용한다. 다수의 경로가 둘 모두의 수용체에 대해 밝혀진 것으로 여겨지지만, KDR 신호전달이 가장 광범위하게 연구되고 있고, 미토젠 반응은 ERK-1 및 ERK-2 미토젠-활성화된 단백질 키나아제를 포함하는 것으로 제시된다¹².

[0003] VEGF 수용체 신호전달의 붕괴는 암에서 매우 관심을 끄는 치료 표적인데, 이는 혈관형성이 모든 고형 종양 성장을 위한 필요조건이고, 성숙 내피는 (여성 생식계통 및 창상 치유를 제외하고는) 비교적 무활동인 채로 남아있

기 때문이다. VEGF 신호전달을 억제하는 다수의 실험 방법이 조사되었고, 이러한 방법으로는 중화 항체^{13,14,15}, 수용체 길항제¹⁶, 가용성 수용체¹⁷, 안티센스 구성물¹⁸ 및 우성-음성(dominant-negative) 전략¹⁹을 사용하는 것이 있다.

[0004] VEGF 억제 단독에 의한 항혈관형성 치료의 매력에도 불구하고, 수 가지 문제가 이러한 방법을 제한할 수 있다. VEGF 발현 수준 자체는 다수의 다양한 자극에 의해 상승될 수 있고, 아마도 가장 중요하게는 VEGFr 억제로부터 기인되는 종양의 저산소 상태는 그 자체로 종양 침입 및 전이를 촉진시켜서 잠재적으로 암 치료제로서의 VEGF 억제제의 영향을 손상시키는 인자를 유도시킬 수 있다²⁰.

[0005] HGF (간세포 성장 인자) 및 HGF 수용체인 c-met은 VEGF 억제 활성을 손상시키는 종양 세포의 능력에 관여한다²⁰. 종양 세포를 둘러싸고 있는 기질 섬유모세포로부터 유래되거나 종양 자체로부터 발현된 HGF는 종양 혈관형성, 침입 및 전이에서 중요한 역할을 하는 것으로 제시되었다^{21,22}. 예를 들어, 특정 암세포의 침입성 성장은 HGF/c-Met (HGF 수용체) 경로를 포함하는 종양-기질 상호작용에 의해 급격하게 향상된다^{23,24,25}. 간세포에 대한 효능있는 미토겐으로 최초로 확인된^{26,27} HGF는 1차적으로 기질 세포로부터 분비되고, 분비된 HGF는 파라크린 방식으로 c-Met을 발현하는 다양한 암세포의 운동 및 침입을 촉진할 수 있다^{28,29,30}. c-Met에 대한 HGF의 결합은 수용체 인산화 및 Ras/미토겐-활성화된 단백질 키나아제 (MAPK) 신호전달 경로의 활성화를 일으킴으로써, 암세포의 악성 거동을 향상시킨다^{30,31}. 더욱이, HGF/c-met 경로 자체의 자극은 VEGF 발현을 유도시킬 수 있고, 이는 그 자체로 혈관형성 활성에 직접 기여한다³².

[0006] 따라서, VEGF/VEGFr 신호전달 및 HGF/c-met 신호전달 둘 모두를 표적화하는 항종양 항혈관형성 전략 또는 방법은 VEGF 억제만을 극복하는 종양 세포의 능력을 회피할 수 있어서, 개선된 암 치료법을 나타낼 수 있다.

[0007] 본원에서 본 발명자들은 VEGF 수용체 KDR 및 HGF 수용체 c-met 둘 모두의 효능있는 억제제인 소분자를 설명하고자 한다.

발명의 상세한 설명

[0008] 발명의 간단한 개요

[0009] 본 발명은 세포 증식성 질병을 치료하기 위한 신규한 화합물 및 방법을 제공한다. 본 발명의 화합물은 VEGF 및 HGF 둘 모두를 억제할 수 있는 이작용성 억제제이다. 따라서, 본 발명은 VEGF 수용체 KDR 및 HGF 수용체 c-met를 포함하는 VEGF 수용체 신호전달 및 HGF 수용체 신호전달의 신규한 억제제를 제공한다.

[0010] 첫 번째 양태에서, 본 발명은 VEGF 수용체 신호전달 및 HGF 수용체 신호전달 억제제로서 유용한 화학식 A의 화합물을 제공한다.

[0011] 두 번째 양태에서, 본 발명은 VEGF 수용체 신호전달 및 HGF 수용체 신호전달 억제제로서 유용한 화학식 B의 화합물을 제공한다.

[0012] 세 번째 양태에서, 본 발명은 VEGF 수용체 신호전달 및 HGF 수용체 신호전달 억제제인 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 약제학적으로 허용되는 담체, 부형제 또는 희석제를 포함하는 조성물을 제공한다.

[0013] 네 번째 양태에서, 본 발명은 VEGF 수용체 신호전달 및 HGF 수용체 신호전달의 억제가 요망되는 세포를 본 발명의 화합물과 접촉시키는 것을 포함하여 세포에서 VEGF 수용체 신호전달 및 HGF 수용체 신호전달을 동시에 억제하는 방법을 제공한다.

[0014] 상기 양태들은 본 발명의 특정 양태를 요약한 것에 불과하며, 본 발명을 제한하고자 하는 것이 아니다. 이하에서는 이러한 양태 및 그 밖의 양태 및 구체예가 보다 상세히 설명된다.

[0015] 바람직한 구체예의 상세한 설명

[0016] 본 발명은 VEGF 수용체 KDR 및 HGF 수용체 c-met을 억제하기 위한 화합물 및 방법을 제공한다. 또한, 본 발명은 세포 증식성 질병 및 질환을 치료하기 위한 조성물 및 방법을 제공한다. 본 명세서에 언급된 특허 및 학술 문헌은 당업자에게 이용가능한 지식을 설정해준다. 본 명세서에 인용된 등록 특허, 출원 및 참고문헌은 각각이

참조로 포함되는 것으로 명확하게 그리고 개별적으로 표시되어 있는 것과 동일한 정도로 본 명세서에 참조로 포함된다. 불일치가 존재하는 경우, 본 명세서의 기재가 우선한다.

- [0017] 본 발명을 위해, 하기 정의가 사용된다 (달리 명백히 기재되어 있지 않은 경우).
- [0018] 용어 "VEGF 수용체 신호전달 억제제" 및 "HGF 수용체 신호전달 억제제"는 HGF 수용체 및 VEGF 수용체와 상호작용하여 HGF 및 VEGF의 활성을 억제할 수 있는 본 명세서에 규정된 구조를 지닌 화합물을 지칭하기 위해 사용된다. 일부 바람직한 구체예에서, 이러한 활성의 감소는 약 50% 이상, 바람직하게는 약 75% 이상, 더욱 바람직하게는 약 90% 이상이다.
- [0019] 편의상, 화학적 부분은 전체적으로 주로 일가의 화학적 부분(예, 알킬, 아릴 등)로서 정의되고 이들을 나타낸다. 그럼에도 불구하고, 그러한 용어는 본 기술분야의 전문가에게는 명백한 적절한 구조적 환경하에서 상응하는 다가 부분을 나타내는 것으로 또한 사용된다. 예를 들어, "알킬" 부분은 일반적으로 일가 라디칼(예, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}$)을 의미하지만, 특정의 경우에서, 이가 결합 부분이 "알킬"일 수 있으며, 이러한 경우에 당업자라면 알킬이 용어 "알킬렌"과 동등한 이가 라디칼(예, $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$)이라는 것을 이해할 것이다. (유사하게, 이가 부분이 "아릴"인 것으로 요구되고 그렇게 기재되는 경우에서, 당업자라면 용어 "아릴"은 상응하는 이가 부분, 즉 아릴렌을 나타내는 것으로 이해할 것이다). 모든 원자는 결합 형성을 위한 그들의 표준 원자가(즉, 탄소의 경우 4, 질소의 경우 3, 산소의 경우 2, S의 경우 S의 산화 상태에 따라 2, 4 또는 6)를 지니는 것으로 이해된다. 때로는, 부분이, 예를 들어, $(\text{A})_a\text{-B}$ (여기서, a는 0 또는 1이다)로서 정의될 수 있다. 그러한 경우에, a가 0이면 부분이 B-이고, a가 1이면, 부분이 A-B-이다. 또한, 본 명세서에 기재된 다수의 부분은 다수의 토토퍼 형태로 존재하며, 이들 모두는 임의의 주어진 토토퍼 구조에 포함되는 것으로 의도된다.
- [0020] 용어 "히드로카르빌"은 본원에 각각 정의된 직쇄형, 분지형, 또는 사이클릭 알킬, 알케닐, 또는 알키닐을 나타낸다. " C_0 " 히드로카르빌은 공유결합을 나타내는데 사용된다. 따라서, " $\text{C}_0\text{-C}_3\text{-히드로카르빌}$ "은 공유결합, 메틸, 에틸, 에테닐, 에티닐, 프로필, 프로페닐, 프로피닐, 및 시클로프로필을 포함한다.
- [0021] 본원에 사용된 용어 "알킬"은 1 내지 12 개의 탄소원자, 바람직하게는 1 내지 8개의 탄소원자, 더욱 바람직하게는 1 내지 6개의 탄소원자를 지니며, 1, 2 또는 3개의 치환기로 치환되거나 비치환된 직쇄형 및 분지형 지방족기를 나타낸다. 바람직한 알킬기에는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 2차-부틸, 3차-부틸, 펜틸, 및 헥실이 포함되지만 이로 한정되는 것은 아니다. " C_0 "알킬 (" $\text{C}_0\text{-C}_3\text{-알킬}$ "에서와 같이)은 공유결합(" C_0 "히드로카르빌과 같이)이다.
- [0022] 본원에 사용된 용어 "알케닐"은 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 지니며 2 내지 12개의 탄소원자, 바람직하게는 2 내지 8개의 탄소원자, 더욱 더 바람직하게는 2 내지 6개의 탄소원자를 지니고 1, 2 또는 3개의 치환기로 치환되거나 비치환된 불포화 선형 또는 분지형 지방족기를 의미한다. 바람직한 알케닐에는 에테닐, 프로페닐, 부테닐, 펜테닐, 및 헥세닐이 포함되지만 이로 제한되는 것은 아니다.
- [0023] 본원에 사용된 용어 "알키닐"은 하나 이상의 탄소-탄소 삼중 결합을 지니며 2 내지 12개의 탄소원자, 바람직하게는 2 내지 8개의 탄소원자, 더욱 더 바람직하게는 2 내지 6개의 탄소원자를 지니고 1, 2 또는 3개의 치환기로 치환되거나 비치환된 불포화 선형 또는 분지형 지방족기를 의미한다. 바람직한 알키닐기에는 에티닐, 프로피닐, 부티닐, 펜티닐, 및 헥시닐이 포함되지만 이로 한정되는 것은 아니다.
- [0024] 용어 "알킬렌", "알케닐렌" 또는 "알키닐렌"기는 두 개의 다른 화학적 기 사이에 위치하며 그들을 연결시키는 상기 정의된 바와 같은 알킬, 알케닐, 또는 알키닐기이다. 바람직한 알킬렌기에는 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌, 및 부틸렌이 포함되지만 이로 한정되는 것은 아니다. 바람직한 알케닐렌기에는 에테닐렌, 프로페닐렌, 및 부테닐렌이 포함되지만 이로 한정되는 것은 아니다. 바람직한 알키닐렌기에는 에티닐렌, 프로피닐렌, 및 부티닐렌이 포함되지만 이로 한정되는 것은 아니다.
- [0025] 본원에 사용된 용어 "시클로알킬"은 3 내지 12개의 탄소원자, 바람직하게는 3 내지 8개의 탄소원자, 더욱 더 바람직하게는 3 내지 6개의 탄소원자를 지니며 치환되거나 비치환된 포화 및 부분적으로 불포화된 시클릭 탄화수소기를 포함한다. 바람직한 시클로알킬기에는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥세닐, 시클로헥세닐, 시클로헵틸, 및 시클로옥틸이 포함되지만 이로 한정되는 것은 아니다.
- [0026] 용어 "헤테로알킬"은 사슬중의 하나 이상의 탄소원자가 O, S, NH, N-알킬, SO, SO_2 , SO_2NH 또는 NHSO_2 로 이루어

진 군으로부터 선택된 헤테로 원자에 의해서 대체되는 상기 정의된 바와 같은 알킬기이다.

[0027] 용어 "아릴"기는 치환되거나 비치환된 1 내지 3개의 방향족 고리를 포함하는 C₆-C₁₄ 방향족 부분이다. 바람직하게는, 아릴기는 C₆-C₁₀ 아릴기이다. 바람직한 아릴기에는 페닐, 나프틸, 안트라세닐, 및 플루오레닐이 포함되지만 이로 한정되는 것은 아니다. "아르알킬" 또는 "아릴알킬"기는 알킬기에 공유결합된 아릴기를 포함하며, 여기서, 이들은 독립적으로 치환되거나 비치환되지 않을 수 있다. 바람직하게는, 아르알킬기는 벤질, 펜에틸 및 나프틸메틸을 포함하지만 이로 한정되는 것은 아닌 (C₁-C₆)알크(C₆-C₁₀)아릴이다.

[0028] "헤테로시클릴" 또는 "헤테로시클릭"기는 약 3 내지 약 12개의 원자를 지니는 고리 구조이며, 여기서 하나 이상의 원자가 N, O, S, SO 및 SO₂로 이루어진 군으로부터 선택된다. 헤테로시클릭기는 탄소상에서 하나 이상의 위치에서 치환되거나 비치환된다. 헤테로시클릭기는 또한 질소상에서 알킬, 아릴, 아르알킬, 알킬카르보닐, 알킬술폰, 아릴카르보닐, 아릴술폰, 알콕시카르보닐, 또는 아르알콕시카르보닐로 독립적으로 치환되거나 비치환된다. 바람직한 헤테로사이클릭기에는 에폭시, 아지리디닐, 테트라히드로푸라닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 티아졸리디닐, 옥사졸리디닐, 옥사졸리디노닐, 및 모르폴리노가 포함되지만 이로 한정되는 것은 아니다. 특정의 바람직한 구체예에서, 헤테로시클릭기는 아릴, 헤테로아릴, 또는 시클로알킬기에 융합된다. 그러한 융합된 헤테로사이클에는 테트라히드로퀴놀린 및 디히드로벤조푸란이 포함되지만 이로 한정되는 것은 아니다. 특별히, 환상의 O 또는 S 원자가 다른 O 또는 S 원자에 인접해 있는 화합물은 상기된 용어의 범위로부터 제외된다.

[0029] 본원에 사용된 용어 "헤테로아릴"은 5 내지 14개의 고리 원자, 바람직하게는 5, 6, 9 또는 10개의 고리원자를 지니며; 시클릭 어레이에 공유된 6, 10, 또는 14개의 π-전자를 지니고; 탄소원자에 추가로 고리당 N, O 또는 S 로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 내지 3개의 헤테로원자를 지니는 기를 나타낸다. 또한, 용어 "헤테로아릴"은 모노시클릭 및 비시클릭기를 포함하도록 의도된다. 예를 들어, 헤테로아릴기는 피리미디닐, 피리디닐, 벤즈이미다졸릴, 티에닐, 벤조티아졸릴, 벤조푸라닐 및 인돌리닐일 수 있다.

[0030] "헤테로아르알킬" 또는 "헤테로아릴알킬"기는 알킬기에 공유결합된 헤테로아릴기를 포함하며, 이들은 독립적으로 치환되거나 비치환되지 않는다. 바람직한 헤테로알킬기는 C₁-C₆ 알킬기 및 5, 6, 9, 또는 10 개의 고리원자를 지니는 헤테로아릴기를 포함한다. 인접 환상 O 및/또는 S 원자를 지닌 화합물은 이러한 용어의 범위로부터 명확하게 제외된다. 바람직한 헤테로아르알킬기의 예에는 피리딜메틸, 피리딜에틸, 피롤릴메틸, 피롤릴에틸, 이미다졸릴메틸, 이미다졸릴에틸, 티아졸릴메틸, 및 티아졸릴에틸이 포함된다. 인접 환상 O 및/또는 S 원자를 지니는 화합물은 이러한 용어의 범위로부터 명확하게 제외된다.

[0031] 편의상, "C_n-C_m" 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴은 "n" 내지 "m"의 환상 원자를 지닌 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴을 의미하며, 여기서 "n" 및 "m"은 정수이다. 따라서, 예를 들어 C₅-C₆-헤테로시클릴은 하나 이상의 헤테로원자를 지닌 5원 내지 6원 고리로서, 이의 예로는 피롤리디닐 (C₅) 및 피페리디닐 (C₆)이 있고; C₆-헤테로아릴로는 예를 들어 피리딜 및 피리미딜이 있다.

[0032] "아릴렌", "헤테로아릴렌" 또는 "헤테로시클릴렌"기는, 두 개의 다른 화학적 기 사이에 위치하며 그들을 연결시키는, 상기 정의된 바와 같은 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클릴기이다.

[0033] 바람직한 헤테로시클릴 및 헤테로아릴에는 아크리디닐, 아조시닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조푸라닐, 벤조티오프라닐, 벤조티오펜, 벤즈옥사졸릴, 벤즈티아졸릴, 벤즈트리아졸릴, 피리도트리아졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤즈이소티아졸릴, 벤즈이미다졸리닐, 카르바졸릴, 4aH-카르바졸릴, 카로볼리닐, 크로마닐, 크로메닐, 시놀리닐, 데카히드로퀴놀리닐, 2H,6H-1,5,2-디티아지닐, 디히드로푸로 [2,3-b] 테트라히드로푸란, 푸라닐, 푸라자닐, 이미다졸리디닐, 이미다졸리닐, 이미다졸릴, 1H-인다졸릴, 인돌레닐, 인돌리닐, 인돌리지닐, 인돌릴, 3H-인돌릴, 이소벤조푸라닐, 이소크로마닐, 이소인다졸릴, 이소인돌리닐, 이소인돌릴, 이소퀴놀리닐, 이소티아졸릴, 이속사졸릴, 메틸렌디옥시페닐, 모르폴리닐, 나프티리디닐, 옥타히드로이소퀴놀리닐, 옥사디아졸릴, 1,2,3-옥사디아졸릴, 1,2,4-옥사디아졸릴, 1,2,5-옥사디아졸릴, 1,3,4-옥사디아졸릴, 옥사졸리디닐, 옥사졸릴, 옥사졸리디닐, 피리미디닐, 페난트리디닐, 페난트롤리닐, 페나지닐, 페노티아지닐, 페녹사티이닐, 페녹사지닐, 프탈라지닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 피페리도닐, 4-피페리도닐, 피페로닐, 프테리디닐, 푸리닐, 피라닐, 피라지닐, 피라졸리디닐, 피라졸리닐, 피라졸릴, 피리다지닐, 피리도옥사졸, 피리도이미다졸, 피리도티아졸, 피리디닐, 피리딜, 피리미디닐, 피롤리디닐, 피롤리닐, 2H-피롤릴, 피롤릴, 퀴나졸리닐, 퀴놀리닐, 4H-퀴놀리지닐, 퀴놀살리닐, 퀴누클리디닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로이소퀴놀리닐, 테트라히드로퀴놀리닐, 테트라졸릴,

6H-1,2,5-티아디아지닐, 1,2,3-티아디아졸릴, 1, 2,4-티아디아졸릴, 1,2,5-티아디아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴, 티안트레닐, 티아졸릴, 티에닐, 티에노디아졸릴, 티에노옥사졸릴, 티에노이미다졸릴, 티오펜릴, 트리아지닐, 1,2,3-트리아졸릴, 1,2,4-트리아졸릴, 1,3,4-트리아졸릴, 및 크산테닐이 포함되지만 이로 한정되는 것은 아니다.

[0034] 본원에서 사용된 바와 같이, 부분(예, 시클로알킬, 히드로카르빌, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릭, 우레아 등)이 "치환되거나 치환되지 않은"으로 기재되는 경우, 이러한 기는 1 내지 4, 바람직하게는 1 내지 3, 더욱 바람직하게는, 1 또는 2개의 비-수소 치환기를 임의로 지님을 의미한다. 적합한 치환기로는 할로, 히드록시, 옥소 (예, 옥소로 치환된 환상 -CH-는 -C(O)-이다), 니트로, 할로히드로카르빌, 히드로카르빌, 아릴, 아르알킬, 알콕시, 아릴옥시, 아미노, 아실아미노, 알킬카르바모일, 아릴카르바모일, 아미노알킬, 아실, 카르복시, 히드록시알킬, 알칸술포닐, 아렌술포닐, 알칸술포나미도, 아렌술포나미도, 아르알킬술포나미도, 알킬카르보닐, 아실옥시, 시아노, 및 우레이도기가 포함되지만 이로 한정되는 것은 아니다. 바람직한 치환기는 이들 자체가 추가로 치환되지 않는(달리 명시하지 않는 한) 하기 치환기이다:

[0035] (a) 할로, 히드록시, 시아노, 옥소, 카르복시, 포르밀, 니트로, 아미노, 아미디노, 구아니디노,

[0036] (b) C₁-C₅ 알킬 또는 알케닐 또는 아릴알킬 이미노, 카르바모일, 아지도, 카르복사미도, 페르캅토, 히드록시, 히드록시알킬, 알킬아릴, 아릴알킬, C₁-C₈ 알킬, C₁-C₈ 알케닐, C₁-C₈ 알콕시, C₁-C₈ 알콕시카르보닐, 아릴옥시카르보닐, C₂-C₈ 아실, C₂-C₈ 아실아미노, C₁-C₈ 알킬티오, 아릴알킬티오, 아릴티오, C₁-C₈알킬설퍼닐, 아릴알킬설퍼닐, 아릴설퍼닐, C₁-C₈ 알킬술포닐, 아릴알킬술포닐, 아릴술포닐, C₀-C₆ N-알킬 카르바모일, C₂-C₁₅ N,N-디알킬카르바모일, C₃-C₇ 시클로알킬, 아로일, 아릴옥시, 아릴알킬 에테르, 아릴, 시클로알킬 또는 헤테로시클릭 또는 또 다른 아릴 고리에 융합된 아릴, C₃-C₇ 헤테로사이클, 또는 C₅-C₁₄ 헤테로아릴, 또는 시클로알킬, 헤테로시클릭 또는 아릴에 융합되거나 스피로-융합된 이들 고리중 어떠한 고리로서, 상기 (a)에 기재된 하나 이상의 부분으로 추가로 임의 치환되는 상기 각각의 기들; 및

[0037] (c) -(CH₂)_s NR³⁰R³¹로서, s가 0(이 경우, 질소가 치환되는 부분에 직접 결합된다) 내지 6이며, R³⁰ 및 R³¹은 각각 독립적으로 수소, 시아노, 옥소, 카르복사미도, 아미디노, C₁-C₈ 히드록시알킬, C₁-C₃ 알킬아릴, 아릴-C₁-C₃ 알킬, C₁-C₈알킬, C₁-C₈ 알케닐, C₁-C₈ 알콕시, C₁-C₈ 알콕시카르보닐, 아릴옥시카르보닐, 아릴-C₁-C₃ 알콕시카르보닐, C₂-C₈ 아실, C₁-C₈ 알킬술포닐, 아릴알킬술포닐, 아릴술포닐, 아로일, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클릭, 또는 헤테로아릴이며, 상기 각각은 상기 (a)에 기재된 하나 이상의 부분으로 추가로 임의 치환되거나;

[0038] R³⁰ 및 R³¹은 이들이 결합되는 N과 함께 헤테로시클릭 또는 헤테로아로일을 형성하며, 이들 각각은 상기 (a)로부터의 1 내지 3 개의 치환기로 치환되거나 비치환되는, -(CH₂)_s- NR³⁰R³¹.

[0039] 알킬기 상의 특히 바람직한 치환기로는 할로젠 및 히드록시가 있다.

[0040] 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬 및 헤테로시클릭과 같은 고리 그룹상의 특히 바람직한 치환기로는 할로젠, 알콕시 및 알킬이 있다.

[0041] "할로히드로카르빌"은 하나 내지 모든 수소가 하나 이상의 할로로 대체되는 히드로카르빌 부분이다.

[0042] 본원에 사용된 용어 "할로젠" 또는 "할로"는 염소, 브롬, 불소, 또는 요오드를 나타낸다. 본원에 사용된 용어 "아실"은 알킬카르보닐 또는 아릴카르보닐 치환기를 나타낸다. 용어 "아실아미노"는 질소원자에서 결합된 아미드기(즉, R-CO-NH-)를 나타낸다. 용어 "카르바모일"은 카르보닐 탄소원자에서 결합된 아미드기(즉, NH₂-CO-)를 나타낸다. 아실아미노 또는 카르바모일 치환기의 질소원자는 추가적으로 치환된다. 용어 "술포나미도"는 황 또는 질소원자중 어느 하나에 의해서 결합된 술포나미드 치환기를 나타낸다. 용어 "아미노"는 NH₂, 알킬아미노, 아릴아미노, 및 시클릭 아미노기를 포함함을 의미한다. 본원에 사용된 용어 "우레이도"는 치환되거나 비치환된 우레아 부분을 나타낸다.

[0043] 본원에 사용된 용어 "라디칼"은 하나 이상의 쌍을 이루지 않은 전자를 포함하는 화학적 부분을 의미한다.

[0044] 치환되는 부분은 하나 이상의 수소가 다른 화학적 치환기로 독립적으로 대체되는 부분이다. 비제한적인 예로서, 치환된 페닐에는 2-플루오로페닐, 3,4-디클로로페닐, 3-클로로-4-플루오로-페닐, 2-플루오로-3-프로필

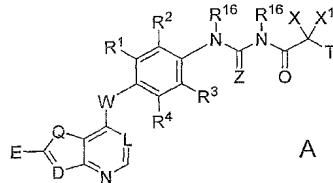
페닐이 포함된다. 또 다른 비-제한적인 예로서 치환된 n-옥틸에는 2,4 디메틸-5-에틸-옥틸 및 3-시클로펜틸-옥틸이 포함된다. 이러한 정의에는 산소로 치환되어 카르보닐 -CO-를 형성하는 메틸렌 (-CH₂-)가 포함된다.

[0045] 상기 정의된 "비치환된" 부분(예, 비치환된 시클로알킬, 비치환된 헤테로아릴, 등)은 달리 부분의 정의가 제공되는 임의의 어떠한 치환기를 지니지 않는 상기정의된 부분을 의미한다. 따라서, 예를 들어, "아릴"은 페닐 및 할로로 치환된 페닐을 의미하지만, "비치환된 아릴"은 할로로 치환된 페닐을 포함하지 않는다.

[0046] 본 명세서 전반에 걸쳐, 하나 이상의 화학 치환기의 바람직한 구체예가 확인된다. 또한, 바람직한 구체예들의 조합이 바람직하다. 예를 들어 문단식별번호 <119>에는 화학식 (A)의 화합물에서 X 및 X¹의 바람직한 구체예가 기재되어 있고, 문단식별번호 <124>에는 화학식 (A)의 화합물에서 R¹의 바람직한 구체예가 기재되어 있다. 따라서, X 및 X¹이 문단식별번호 <119>에 기재된 바와 같고, R¹이 문단식별번호 <124>에 기재된 바와 같은 화학식 (A)의 화합물이 본 발명의 범위에 포함되는 것으로 고려된다. 또한, 화합물의 임의의 하나의 특정 종(genus)으로부터 배제되는 화합물 (예를 들어, 단서 부분을 통해)은 반대되는 사항이 명확히 기재되어 있지 않는 한 다른 기재된 종으로부터의 화합물을 포함하여 본 발명의 범위로부터 완전히 배제되는 것으로 의도된다.

[0047] 화합물

[0048] 첫 번째 양태에서, 본 발명은 VEGF 수용체 신호전달 및 HGF 수용체 신호전달 억제제인 하기 화학식 (A)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 착물을 포함한다:



[0049] T는 아릴알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 구성된 군으로부터 선택되며, 여기서 상기 아릴알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴 각각은 1개 내지 3개의 독립적으로 선택된 R²⁰으로 치환되거나 비치환되고;

[0051] 각각의 R²⁰은 -H, 할로젠, 트리할로메틸, -CN, -NO₂, -NH₂, -OR¹⁷, -OCF₃, -NR¹⁷R¹⁸, -S(O)₀₋₂R¹⁷, -S(O)₂NR¹⁷R¹⁷, -C(O)OR¹⁷, -C(O)NR¹⁷R¹⁷, -N(R¹⁷)SO₂R¹⁷, -N(R¹⁷)C(O)R¹⁷, -N(R¹⁷)C(O)OR¹⁷, -C(O)R¹⁷, -C(O)SR¹⁷, C₁-C₄ 알콕시, C₁-C₄ 알킬티오, -O(CH₂)_n아릴, -O(CH₂)_n헤테로아릴, -(CH₂)₀₋₅(아릴), -(CH₂)₀₋₅(헤테로아릴), C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, -CH₂(CH₂)₀₋₄-T², 치환되거나 비치환된 C₁₋₄ 알킬카르보닐, C₁₋₄ 알콕시, C₁₋₄ 알콕시로 치환되거나 비치환된 C₁₋₄ 알킬에 의해 치환되거나 비치환된 아미노 및 포화 또는 불포화 3원 내지 7원 카르보시클릭기 또는 헤테로시클릭기로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며, 여기서 T²는 -OH, -OMe, -OEt, -NH₂, -NHMe, -NMe₂, -NHEt 및 -NEt₂로 구성된 군으로부터 선택되고, 아릴, 헤테로아릴, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐 및 C₂-C₆ 알키닐은 치환되거나 비치환되며;

[0052] W는 O, S, NH 및 NMe로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0053] Z는 O, 또는 S 및 NH로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0054] X 및 X¹은 H, C₁-C₆ 알킬, 할로, 시아노, 또는 니트로로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며, 여기서 C₁-C₆ 알킬은 치환되거나 비치환되고, 또는

[0055] X 및 X¹은 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 C₃-C₇ 시클로알킬을 형성하고;

[0056] R¹, R², R³ 및 R⁴는 독립적으로 수소, 할로, 트리할로메틸, -CN, -NO₂, -NH₂, -OR¹⁷, -NR¹⁷R¹⁸, -C(O)OR¹⁷, -C(O)R¹⁷, C₁-C₄ 알콕시, C₁-C₄ 알킬티오, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐 또는 C₂-C₆ 알키닐을 나타내며, 여기서 C₁-C₆

알킬, C₂-C₆ 알케닐 및 C₂-C₆ 알키닐은 치환되거나 비치환되고;

- [0057] R¹⁷은 H 및 R¹⁸로 구성된 군으로부터 선택되고;
- [0058] R¹⁸은 (C₁-C₆)알킬, 아릴, 아릴(C₁-C₆)알킬, 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴(C₁-C₆)알킬로 구성된 군으로부터 선택되며, 이들 각각은 치환되거나 비치환되고, 또는
- [0059] R¹⁷ 및 R¹⁸은 이들이 결합되어 있는 공통 질소와 함께 치환되거나 비치환된 5원 내지 7원 헤테로시클릴을 형성하며, 이러한 치환되거나 비치환된 5원 내지 7원 헤테로시클릴은 N, O, S 및 P로 구성된 군으로부터 선택된 1개 이상의 추가의 환상 헤테로원자를 함유하거나 비함유하고;
- [0060] R¹⁶은 -H, -CN, -(CH₂)₀₋₅(아릴), -(CH₂)₀₋₅(헤테로아릴), C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, -CH₂(CH₂)₀₋₄-T², 치환되거나 비치환된 C₁₋₄ 알킬카르보닐, 및 포화 또는 불포화 3원 내지 7원 카르보시클릭기 또는 헤테로시클릭기로 구성된 군으로부터 선택되며, 여기서 T²는 -OH, -OMe, -OEt, -NH₂, -NHMe, -NMe₂, -NHEt 및 -NEt₂로 구성된 군으로부터 선택되고, 아릴, 헤테로아릴, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, 및 C₂-C₆ 알키닐은 치환되거나 비치환되며;
- [0061] Q는 CH₂, O, S, N(H), N(C₁-C₆ 알킬), N-Y-(아릴), -N-OMe, -NCH₂OMe 및 -N-Bn으로 구성된 군으로부터 선택되고;
- [0062] D는 C-E 및 N으로 구성된 군으로부터 선택되고;
- [0063] L은 N, 또는 CR이고, 여기서 R은 -H, 할로, -CN, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, 및 C₂-C₆ 알키닐로 구성된 군으로부터 선택되며, 여기서 C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, 및 C₂-C₆ 알키닐은 치환되거나 비치환되고;
- [0064] E는 E¹, E² 및 E³으로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기서,
- [0065] E¹은 -H, 할로젠, 니트로, 아지도, C₁-C₆ 알킬, C₃-C₁₀ 시클로알킬, -C(O)NR^{42, 43}, -Y-NR^{42, 43}, -NR⁴²C(=O)R⁴³, -SO₂R⁴², -SO₂NR^{42, 43}, -NR³⁷SO₂R⁴², -NR³⁷SO₂NR^{42, 43}, -C(=N-OR⁴²)R⁴³, -C(=NR⁴²)R⁴³, -NR³⁷C(=NR⁴²)R⁴³, -C(=NR⁴²)NR^{37, 43}, -NR³⁷C(=NR⁴²)NR^{37, 43}, -C(O)R⁴², -CO₂R⁴², -C(O)(헤테로시클릴), -C(O)(C₆-C₁₀ 아릴), -C(O)(헤테로아릴), -Y-(C₆-C₁₀ 아릴), -Y-(헤테로아릴), -Y-(5원 내지 10원 헤테로시클릭), -NR^{6a, 6b}, -NR^{6a}SO₂R^{6b}, -NR^{6a}C(O)R^{6b}, -OC(O)R^{6b}, -NR^{6a}C(O)OR^{6b}, -OC(O)NR^{6a, 6b}, -OR^{6a}, -SR^{6a}, -S(O)R^{6a}, -SO₂R^{6a}, -SO₃R^{6a}, -SO₂NR^{6a, 6b}, -SO₂NR^{42, 43}, -COR^{6a}, -CO₂R^{6a}, -CONR^{6a, 6b}, -(C₁-C₄)플루오로알킬, -(C₁-C₄)플루오로알콕시, -(CZ^{3,4})_aCN (여기서, n은 0 내지 6의 정수임)으로 구성된 군으로부터 선택되고, -H 및 할로젠 이외의 상기 언급된 E¹ 기는 1개 내지 5개의 독립적으로 선택된 R³⁸에 의해 치환되거나 비치환되고, 또는 E¹은 -(CZ^{3,4})_a-아릴, -(CZ^{3,4})_a-헤테로사이클, (C₂-C₆)알키닐, -(CZ^{3,4})_a-(C₃-C₆)시클로알킬, -(CZ^{3,4})_a-(C₅-C₆)시클로알케닐, (C₂-C₆) 알케닐 및 (C₁-C₆)알킬로 구성된 군으로부터 선택된 부분으로부터 선택되고, 이는 1개 내지 3개의 독립적으로 선택된 Y² 기로 치환되거나 비치환되며 (여기서, a는 0, 1, 2, 또는 3이고, a가 2 또는 3인 경우, CZ^{3,4} 단위는 동일하거나 상이할 수 있음); 여기서,
- [0066] 각각의 R³⁸은 할로, 시아노, 니트로, 트리플루오로메톡시, 트리플루오로메틸, 아지도, -C(O)R⁴⁰, -C(O)OR⁴⁰, -OC(O)R⁴⁰, -OC(O)OR⁴⁰, -NR³⁶C(O)R³⁹, -C(O)NR^{36, 39}, -NR^{36, 39}, -OR³⁷, -SO₂NR^{36, 39}, C₁-C₆ 알킬, -(CH₂)_jO(CH₂)_iNR^{36, 39}, -(CH₂)_nO(CH₂)_iOR³⁷, -(CH₂)_nOR³⁷, -S(O)_j(C₁-C₆ 알킬), -(CH₂)_n(C₆-C₁₀ 아릴), -(CH₂)_n(C₅-C₁₀ 헤테로아릴), -(CH₂)_n(5원 내지 10원 헤테로시클릴); -C(O)(CH₂)_n(C₆-C₁₀ 아릴), -(CH₂)_nO(CH₂)_j(C₆-C₁₀ 아릴), -(CH₂)_nO(CH₂)_i(5원 내지 10원 헤테로시클릴), -C(O)(CH₂)_n(5원 내지 10원 헤테로시클릴),

$-(\text{CH}_2)_j\text{NR}^{39}(\text{CH}_2)_i\text{NR}^{36,39}$, $-(\text{CH}_2)_j\text{NR}^{39}\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}^{36,39}$, $-(\text{CH}_2)_j\text{NR}^{39}(\text{CH}_2)_i\text{NR}^{37}\text{C}(\text{O})\text{R}^{40}$, $-(\text{CH}_2)_j\text{NR}^{39}(\text{CH}_2)_n\text{O}(\text{CH}_2)_i\text{OR}^{37}$,
 $-(\text{CH}_2)_j\text{NR}^{39}(\text{CH}_2)_i\text{S}(\text{O})_j(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 알킬})$, $-(\text{CH}_2)_j\text{NR}^{39}(\text{CH}_2)_n\text{R}^{36}$, $-\text{SO}_2(\text{CH}_2)_n(\text{C}_6\text{-C}_{10} \text{ 아릴})$, $-\text{SO}_2(\text{CH}_2)_n$ (5원 내지 10원 헤테로시클릴), $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{36,39}$, $-\text{NR}^{37}\text{SO}_2\text{NR}^{36,39}$, SO_2R^{36} , $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알케닐, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 시클로알킬 및 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬아미노로부터 독립적으로 선택되며, 여기서 j 는 0 내지 2의 정수이고, n 은 0 내지 6의 정수이고, i 는 0 내지 6의 정수이고, 상기 R^{38} 기의 $-(\text{CH}_2)_i-$ 및 $-(\text{CH}_2)_n-$ 부분은 n 이 2 내지 6의 정수인 경우 탄소-탄소 이중 또는 삼중 결합을 포함하거나 비포함하고, 상기 R^{38} 기의 알킬, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로시클릴 부분은 할로, 시아노, 니트로, 트리플루오로메틸, 아지도, $-\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{40}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{40}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{40}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{40}$, $-\text{NR}^{36}\text{C}(\text{O})\text{R}^{39}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{36,39}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{36,39}$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 시클로알킬, $-(\text{CH}_2)_n(\text{C}_6\text{-C}_{10} \text{ 아릴})$, $-(\text{CH}_2)_n$ (5원 내지 10원 헤테로시클릴), $-(\text{CH}_2)_n\text{O}(\text{CH}_2)_i\text{OR}^{37}$, 및 $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}^{37}$ 로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 치환되거나 비치환되며, 여기서 n 은 0 내지 6의 정수이고, i 는 2 내지 6의 정수이고;

[0067] 각각의 R^{42} 및 R^{43} 은 H, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 헤테로알킬, $-\text{Y}-(\text{C}_3\text{-C}_{10} \text{ 시클로알킬})$, $-\text{Y}-(\text{C}_6\text{-C}_{10} \text{ 아릴})$, $-\text{Y}-(\text{C}_6\text{-C}_{10} \text{ 헤테로아릴})$, $-\text{Y}-(5원 내지 10원 헤테로시클릭)$, $-\text{Y}-\text{O}-\text{Y}^1-\text{OR}^{37}$, $-\text{Y}^1-\text{CO}_2-\text{R}^{37}$, 및 $-\text{Y}-\text{OR}^{37}$ 으로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며, 여기서 상기 R^{42} 및 R^{43} 기의 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로시클릭 부분은 R^{44} 로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 치환되거나 비치환되고, 여기서,

[0068] Y는 결합 또는 $-(\text{C}(\text{R}^{37})(\text{H}))_n$ 이고,

[0069] n은 1 내지 6의 정수이고,

[0070] Y^1 은 $-(\text{C}(\text{R}^{37})(\text{H}))_n$ 이거나,

[0071] R^{42} 및 R^{43} 은 이들이 결합되어 있는 질소와 함께 $\text{C}_5\text{-C}_9$ 헤테로시클릴 고리 또는 헤테로아릴 고리를 형성하며, 여기서 이러한 고리는 1개 내지 5개의 독립적으로 선택된 R^{44} 치환기에 의해 치환되거나 비치환되고, 단, R^{42} 및 R^{43} 은 둘 모두 산소를 통해 직접 질소에 결합되어 있지 않으며;

[0072] 각각의 R^{44} 는 할로, 시아노, 니트로, 트리플루오로메톡시, 트리플루오로메틸, 아지도, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{40}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{40}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{40}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{40}$, $-\text{NR}^{36}\text{C}(\text{O})\text{R}^{39}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{36,39}$, $-\text{NR}^{36,39}$, $-\text{OR}^{37}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{36,39}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{36}$, $-\text{NR}^{36}\text{SO}_2\text{R}^{39}$, $-\text{NR}^{36}\text{SO}_2\text{NR}^{37,41}$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알케닐, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알키닐, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 시클로알킬, $-\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬아미노, $-(\text{CH}_2)_j\text{O}(\text{CH}_2)_i\text{NR}^{36,39}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{O}(\text{CH}_2)_i\text{OR}^{37}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}^{37}$, $-\text{S}(\text{O})_j(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 알킬})$, $-(\text{CH}_2)_n(\text{C}_6\text{-C}_{10} \text{ 아릴})$, $-(\text{CH}_2)_n$ (5원 내지 10원 헤테로시클릭), $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_n(\text{C}_6\text{-C}_{10} \text{ 아릴})$, $-(\text{CH}_2)_n\text{O}(\text{CH}_2)_j(\text{C}_6\text{-C}_{10} \text{ 아릴})$, $-(\text{CH}_2)_n\text{O}(\text{CH}_2)_i$ (5원 내지 10원 헤테로시클릭), $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_n$ (5원 내지 10원 헤테로시클릭), $-(\text{CH}_2)_j\text{NR}^{39}(\text{CH}_2)_i\text{NR}^{36,39}$, $-(\text{CH}_2)_j\text{NR}^{39}\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}^{36,39}$, $-(\text{CH}_2)_j\text{NR}^{39}(\text{CH}_2)_i\text{NR}^{37}\text{C}(\text{O})\text{R}^{40}$, $-(\text{CH}_2)_j\text{NR}^{39}(\text{CH}_2)_n\text{O}(\text{CH}_2)_i\text{OR}^{37}$, $-(\text{CH}_2)_j\text{NR}^{39}(\text{CH}_2)_i\text{S}(\text{O})_j(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 알킬})$, $-(\text{CH}_2)_j\text{NR}^{39}(\text{CH}_2)_n\text{R}^{36}$, $-\text{SO}_2(\text{CH}_2)_n(\text{C}_6\text{-C}_{10} \text{ 아릴})$, 및 $-\text{SO}_2(\text{CH}_2)_n$ (5원 내지 10원 헤테로시클릭)으로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며, 여기서 j 는 0 내지 2의 정수이고, n 은 0 내지 6의 정수이고, i 는 2 내지 6의 정수이고, 상기 R^{44} 기의 $-(\text{CH}_2)_i-$ 및 $-(\text{CH}_2)_n-$ 부분은 n 이 2 내지 6의 정수인 경우 탄소-탄소 이중 또는 삼중 결합을 포함하거나 비포함하고, 상기 R^{44} 기의 알킬, 아릴 및 헤테로시클릭 부분은 할로, 시아노, 니트로, 트리플루오로메틸, 아지도, $-\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{40}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{40}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{40}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{40}$, $-\text{NR}^{36}\text{C}(\text{O})\text{R}^{39}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{36,39}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{36,39}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{36}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{36,39}$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 시클로알킬, $-(\text{CH}_2)_n(\text{C}_6\text{-C}_{10} \text{ 아릴})$, $-(\text{CH}_2)_n$ (5원 내지 10원

헤테로시클릭), $-(CH_2)_nO(CH_2)_iOR^{37}$ 및 $-(CH_2)_nOR^{37}$ 로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 치환되거나 비치환되며, 여기서 n은 0 내지 6의 정수이고, i는 2 내지 6의 정수이며;

[0073] 각각의 R^{40} 은 H, C_1-C_{10} 알킬, $-(CH_2)_n(C_6-C_{10}$ 아릴), C_3-C_{10} 시클로알킬, 및 $-(CH_2)_n$ (5원 내지 10원 헤테로시클릭)으로부터 독립적으로 선택되며, 여기서 n은 0 내지 6의 정수이고;

[0074] 각각의 R^{36} 및 R^{39} 은 H, -OH, C_1-C_6 알킬, C_3-C_{10} 시클로알킬, $-(CH_2)_n(C_6-C_{10}$ 아릴), $-(CH_2)_n$ (5원 내지 10원 헤테로시클릭), $-(CH_2)_nO(CH_2)_iOR^{37}$, $-(CH_2)_nCN(CH_2)_nOR^{37}$, $-(CH_2)_nCN(CH_2)_nR^{37}$, 및 $-(CH_2)_nOR^{37}$ 로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며, 여기서 n은 0 내지 6의 정수이고, i는 2 내지 6의 정수이고, 상기 R^{36} 및 R^{39} 기의 알킬, 아릴 및 헤테로시클릭 부분은 -OH, 할로, 시아노, 니트로, 트리플루오로메틸, 아지도, $-C(O)R^{40}$, $-C(O)OR^{40}$, $-CO(O)R^{40}$, $-OC(O)OR^{40}$, $-NR^{37}C(O)R^{41}$, $-C(O)NR^{37}R^{41}$, $-NR^{37}R^{41}$, C_1-C_6 알킬, $-(CH_2)_n(C_6-C_{10}$ 아릴), $-(CH_2)_n$ (5원 내지 10원 헤테로시클릭), $-(CH_2)_nO(CH_2)_iOR^{37}$, 및 $-(CH_2)_nOR^{37}$ 로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 치환되거나 비치환되며, 여기서 n은 0 내지 6의 정수이고, i는 2 내지 6의 정수이고, 단, R^{36} 및 R^{39} 둘 모두가 동일한 질소에 결합된 경우, R^{36} 및 R^{39} 은 둘 모두 산소를 통해 직접 질소에 결합되어 있지 않으며;

[0075] 각각의 R^{37} 및 R^{41} 은 H, OR^{36} , C_1-C_6 알킬 및 C_3-C_{10} 시클로알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0076] 각각의 R^{6a} 및 R^{6b} 는 수소, $-(CZ^5Z^6)_u-(C_3-C_6)$ 시클로알킬, $-(CZ^5Z^6)_u-(C_5-C_6)$ 시클로알케닐, $-(CZ^5Z^6)_u$ -아릴, $-(CZ^5Z^6)_u$ -헤테로아릴, $-(CZ^5Z^6)_u$ -헤테로사이클, (C_2-C_6) 알케닐, 및 (C_1-C_6) 알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며, 이들 각각은 1개 내지 3개의 독립적으로 선택된 Y^3 기로 치환되거나 비치환되고, 여기서 u는 0, 1, 2, 또는 3이고, 단, u가 2 또는 3인 경우, CZ^5Z^6 단위는 동일하거나 상이할 수 있고, 또는

[0077] R^{6a} 및 R^{6b} 는 인접 원자와 함께 헤테로사이클을 형성할 수 있고;

[0078] 각각의 Z^3 , Z^4 , Z^5 및 Z^6 는 H, F 및 (C_1-C_6) 알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되거나,

[0079] 각각의 Z^3 및 Z^4 , 또는 Z^5 및 Z^6 는 카르보사이클을 형성하도록 함께 선택되거나,

[0080] 인접 탄소 원자 상의 2개의 Z^3 기는 카르보사이클을 형성하거나 형성하지 않도록 함께 선택되고;

[0081] 각각의 Y^2 및 Y^3 는 할로젠, 시아노, 니트로, 테트라졸릴, 구아니디노, 아미디노, 메틸구아니디노, 아지도, $-C(O)Z^7$, $-OC(O)NH_2$, $-OC(O)NHZ^7$, $-OC(O)NZ^7Z^8$, $-NHC(O)Z^7$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHC(O)NHZ^7$, $-NHC(O)NZ^7Z^8$, $-C(O)OH$, $-C(O)OZ^7$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHZ^7$, $-C(O)NZ^7Z^8$, $-P(O)_3H_2$, $-P(O)_3(Z^7)_2$, $-S(O)_3H$, $-S(O)Z^7$, $-S(O)_2Z^7$, $-S(O)_3Z^7$, $-Z^7$, $-OZ^7$, -OH, $-NH_2$, $-NHZ^7$, $-NZ^7Z^8$, $-C(=NH)NH_2$, $-C(=NOH)NH_2$, -N-모르폴리노, (C_1-C_6) 알킬, (C_2-C_6) 알케닐, (C_2-C_6) 알키닐, (C_1-C_6) 할로알킬, (C_2-C_6) 할로알케닐, (C_2-C_6) 할로알키닐, (C_1-C_6) 할로알콕시, $-(CZ^9Z^{10})_rNH_2$, $-(CZ^9Z^{10})_rNHZ^3$, $-(CZ^9Z^{10})_rNZ^7Z^8$, $-X^6(CZ^9Z^{10})_r-(C_3-C_8)$ 시클로알킬, $-X^6(CZ^9Z^{10})_r-(C_5-C_8)$ 시클로알케닐, $-X^6(CZ^9Z^{10})_r$ -아릴 및 $-X^6(CZ^9Z^{10})_r$ -헤테로사이클로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며, 여기서,

[0082] r은 1, 2, 3 또는 4이고;

[0083] X^6 는 O, S, NH, $-C(O)-$, $-C(O)NH-$, $-C(O)O-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$ 및 $-S(O)_3-$ 로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0084] Z^7 및 Z^8 은 탄소 원자가 1개 내지 12개인 알킬, 탄소 원자가 2개 내지 12개인 알케닐, 탄소 원자가 2개 내지 12

개인 알킬닐, 탄소 원자가 3개 내지 8개인 시클로알킬, 탄소 원자가 5개 내지 8개인 시클로알케닐, 탄소 원자가 6개 내지 14개인 아릴, 고리 원자가 5개 내지 14개인 헤테로사이클, 탄소 원자가 7개 내지 15개인 아르알킬, 및 고리 원자가 5개 내지 14개인 헤테로아르알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되거나,

- [0085] Z^7 및 Z^8 은 함께 헤테로사이클을 형성하거나 형성하지 않을 수 있고;
- [0086] Z^9 및 Z^{10} 은 H, F, (C₁-C₁₂)알킬, (C₆-C₁₄)아릴, (C₅-C₁₄)헤테로아릴, (C₇-C₁₅)아르알킬 및 (C₅-C₁₄)헤테로아르알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되거나,
- [0087] Z^9 및 Z^{10} 은 함께 카르보사이클을 형성하거나,
- [0088] 인접 탄소 원자 상의 2개의 Z^9 기는 함께 카르보사이클을 형성하거나;
- [0089] 인접 탄소 원자에 결합된 임의의 2개의 Y^2 또는 Y^3 기는 $-O[C(Z^9)(Z^{10})]_rO$ 또는 $-O[C(Z^9)(Z^{10})]_{r+1}$ 이 되도록 함께 결합될 수 있거나,
- [0090] 동일하거나 인접한 탄소 원자에 결합된 임의의 2개의 Y^2 또는 Y^3 기는 카르보사이클 또는 헤테로사이클을 형성하도록 함께 선택될 수 있고;
- [0091] 할로겐, SO 또는 SO₂ 기, 또는 N, O 또는 S 원자에 결합되지 않은, CH₃ (메틸), CH₂ (메틸렌), 또는 CH (메틴) 기를 포함하는 상기 언급된 치환기 중 어느 하나는 이러한 기 상에 히드록시, 할로겐, (C₁-C₄)알킬, (C₁-C₄)알콕시 및 $-N[(C_1-C_4)알킬][(C_1-C_4)알킬]$ 로부터 선택된 치환기를 함유하거나 비함유하고;
- [0092] E^2 는 $-C\equiv CH$ 또는 $-C\equiv C-(CR^{45}R^{46})_nR^{46}$ 이고;
- [0093] R^{45} 는 H, (C₁-C₆)알킬 및 (C₃-C₈)시클로알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [0094] R^{46} 은 헤테로시클릴; $-N(R^{47})-C(O)-N(R^{47})(R^{48})$; $-N(R^{47})-C(S)-N(R^{47})(R^{48})$; $-N(R^{47})-C(O)-OR^{48}$; $-N(R^{47})-C(O)-(CH_2)_nR^{48}$; $-N(R^{47})-SO_2R^{47}$; $-(CH_2)_nNR^{47}R^{48}$; $-(CH_2)_nOR^{48}$; $-(CH_2)_nSR^{49}$; $-(CH_2)_nS(O)R^{49}$; $-(CH_2)_nS(O)_2R^{49}$; $-OC(O)R^{49}$; $-OC(O)OR^{49}$; $-C(O)NR^{47}R^{48}$; 할로, $-CF_3$, (C₁-C₆)알콕시, $-NO_2$, (C₁-C₆)알킬, $-CN$, $-SO_2R^{50}$ 및 $-(CH_2)_nNR^{50}R^{51}$ 으로 구성된 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 치환되거나 비치환된 헤테로아릴; 및 할로, $-CF_3$, (C₁-C₆)알콕시, $-NO_2$, (C₁-C₆)알킬, $-CN$, $-SO_2R^{50}$ 및 $-(CH_2)_nNR^{50}R^{51}$ 으로 구성된 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 치환되거나 비치환된 아릴로 구성된 군으로부터 선택되고;
- [0095] R^{47} 및 R^{48} 은 H; (C₁-C₆)알킬; (C₃-C₈)시클로알킬; 헤테로시클릴; $-(CH_2)_nNR^{50}R^{51}$; $-(CH_2)_nOR^{50}$; $-(CH_2)_nC(O)R^{49}$; $-C(O)_2R^{49}$; $-(CH_2)_nSR^{49}$; $-(CH_2)_nS(O)R^{49}$; $-(CH_2)_nS(O)_2R^{49}$; $-(CH_2)_nR^{49}$; $-(CH_2)_nCN$; 할로, $-CF_3$, (C₁-C₆)알콕시, $-NO_2$, (C₁-C₆)알킬, $-CN$, $-(CH_2)_nOR^{49}$, $-(CH_2)_n$ 헤테로시클릴, $-(CH_2)_n$ 헤테로아릴, $-SO_2R^{50}$ 및 $-(CH_2)_nNR^{50}R^{51}$ 으로 구성된 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 치환되거나 비치환된 아릴; 및 할로, $-CF_3$, (C₁-C₆)알콕시, $-NO_2$, (C₁-C₆)알킬, $-CN$, $-(CH_2)_nOR^{49}$, $-(CH_2)_n$ 헤테로시클릴, $-(CH_2)_n$ 헤테로아릴, $-SO_2R^{50}$ 및 $-(CH_2)_nNR^{50}R^{51}$ 으로 구성된 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 치환되거나 비치환된 헤테로아릴로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되거나;
- [0096] R^{47} 및 R^{48} 은 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 3원 내지 8원 고리를 형성하고;
- [0097] R^{49} 는 (C₁-C₆)알킬; (C₃-C₈)시클로알킬; 헤테로시클릴(C₁-C₆)알킬렌; 아릴(C₁-C₆)알킬렌 (여기서, 아릴은 할로, $-CF_3$, (C₁-C₆)알콕시, $-NO_2$, (C₁-C₆)알킬, $-CN$, $-SO_2R^{50}$ 및 $-(CH_2)_nNR^{50}R^{51}$ 로 구성된 군으로부터 선택된 1개 이상의

치환기로 치환되거나 비치환됨); 헤테로아릴(C₁-C₆)알킬렌 (여기서, 헤테로아릴은 할로, -CF₃, (C₁-C₆)알콕시, -NO₂, (C₁-C₆)알킬, -CN, -SO₂R⁵⁰ 및 -(CH₂)_nNR^{50,51}로 구성된 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 치환되거나 비치환됨); 할로, -CF₃, (C₁-C₆)알콕시, -NO₂, (C₁-C₆)알킬, -CN, -SO₂R⁵⁰ 및 -(CH₂)_nNR^{50,51}로 구성된 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 치환되거나 비치환된 아릴; 및 할로, -CF₃, (C₁-C₆)알콕시, -NO₂, (C₁-C₆)알킬, -CN, -SO₂R⁵⁰ 및 -(CH₂)_nNR^{50,51}으로 구성된 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 치환되거나 비치환된 헤테로아릴로 구성된 군으로부터 선택되고;

- [0098] R⁵⁰ 및 R⁵¹은 H, (C₁-C₆)알킬, (C₃-C₈)시클로알킬 및 -C(O)R⁴⁵로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되거나,
- [0099] R⁵⁰ 및 R⁵¹은 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 3원 내지 8원 고리를 형성하고;
- [0100] E³는 -(Z¹¹)-(Z¹²)_m-(Z¹³)_{m1}에 의해 규정되는 기이고, 여기서,
- [0101] Z¹¹은 헤테로시클릴 또는 헤테로시클릴렌이고;
- [0102] Z¹²는 OC(O), OC(S) 및 C(O)로 구성된 군으로부터 선택되고;
- [0103] Z¹³은 헤테로시클릴, 아르알킬, N(H)R⁵², (C₁-C₃)알킬, -OR⁵², 할로, S(O)₂R⁵⁶, (C₁-C₃)히드록시알킬 및 (C₁-C₃)할로알킬로 구성된 군으로부터 선택되고;
- [0104] m은 0 또는 1이고;
- [0105] m1은 0 또는 1이고;
- [0106] R⁵²는 H, -(CH₂)_qS(O)₂R⁵⁴, R⁵⁵NR^{53,53}, (C₁-C₃)알킬, -(CH₂)_qOR⁵³, -C(O)R⁵⁴ 및 -C(O)OR⁵³으로 구성된 군으로부터 선택되고;
- [0107] q는 0, 1, 2, 3 또는 4이고;
- [0108] R⁵³는 (C₁-C₃)알킬이고;
- [0109] R⁵⁴는 (C₁-C₃)알킬 또는 N(H)R⁵³이고;
- [0110] R⁵⁵는 (C₁-C₆)알킬이고;
- [0111] R⁵⁶은 NH₂, (C₁-C₃)알킬 및 OR⁵²로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0112] 문단식별번호 <48> 내지 <111>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, T는 아릴 또는 헤테로아릴이며, 여기서 상기 아릴 및 헤테로아릴 각각은 1개 내지 3개의 독립적으로 선택된 R²⁰에 의해 치환되거나 비치환된다.
- [0113] 문단식별번호 <48> 내지 <111>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, T는 아릴알킬, 시클로알킬 및 헤테로시클릴로 구성된 군으로부터 선택되며, 여기서 상기 아릴알킬, 시클로알킬 및 헤테로시클릴 각각은 1개 내지 3개의 독립적으로 선택된 R²⁰에 의해 치환되거나 비치환된다.
- [0114] 문단식별번호 <48> 내지 <113>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, R²⁰은 H, 할로젠, -OR¹⁷ 및 -C(O)OR¹⁷으로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0115] 문단식별번호 <48> 내지 <114>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, R²⁰는 플루오르 또는 클로라이드이다.
- [0116] 문단식별번호 <48> 내지 <115>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, W는 0이다.
- [0117] 문단식별번호 <48> 내지 <116>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, Z는 S 또는 O이다.

- [0118] 문단식별번호 <48> 내지 <117>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, Z는 S이다.
- [0119] 문단식별번호 <48> 내지 <118>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, X 및 X¹은 H 및 C₁-C₆알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며, 여기서 C₁-C₆알킬은 치환되거나 비치환된다.
- [0120] 문단식별번호 <48> 내지 <119>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, X 및 X¹은 둘 모두 H이다.
- [0121] 문단식별번호 <48> 내지 <119>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, X 및 X¹은 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 C₃-C₇시클로알킬을 형성한다.
- [0122] 문단식별번호 <48> 내지 <121>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, R¹, R², R³ 및 R⁴는 H, 할로젠, 트리할로메틸, OR¹⁷, -NR¹⁷R¹⁸ 및 C₁-C₆알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된다.
- [0123] 문단식별번호 <48> 내지 <122>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, R¹, R² 및 R⁴는 H, 할로 및 -OR¹⁷으로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된다.
- [0124] 문단식별번호 <48> 내지 <123>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, R¹은 H 또는 할로젠이다.
- [0125] 문단식별번호 <48> 내지 <124>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, R¹은 할로젠이다.
- [0126] 문단식별번호 <48> 내지 <125>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, R², R³ 및 R⁴는 각각 H이다.
- [0127] 문단식별번호 <48> 내지 <126>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, R¹⁷은 C₁-C₆알킬이다.
- [0128] 문단식별번호 <48> 내지 <127>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, R¹⁶은 H 또는 C₁-C₆알킬이다.
- [0129] 문단식별번호 <48> 내지 <128>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, Q는 CH₂, S, -N-(C₁-C₆알킬), N-Y-(아릴) 및 -N-OMe로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0130] 문단식별번호 <48> 내지 <129>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, Q는 S이다.
- [0131] 문단식별번호 <48> 내지 <129>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, Q는 CH₂이다.
- [0132] 문단식별번호 <48> 내지 <129>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, Q는 -N-(C₁-C₆알킬)이다.
- [0133] 문단식별번호 <48> 내지 <129>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, Q는 -N-Y-(아릴)이다.
- [0134] 문단식별번호 <48> 내지 <129>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, Q는 -N-OMe이다.
- [0135] 문단식별번호 <48> 내지 <134>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, D는 C-E이다.
- [0136] 문단식별번호 <48> 내지 <135>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, D는 CH이다.
- [0137] 문단식별번호 <48> 내지 <136>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, L은 C-R이다.
- [0138] 문단식별번호 <48> 내지 <136>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, R은 H 또는 할로젠이다.
- [0139] 문단식별번호 <48> 내지 <136>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, L은 N이다.
- [0140] 문단식별번호 <48> 내지 <139>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, E는 E¹ 및 E²로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0141] 문단식별번호 <48> 내지 <140>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, E는 E¹이다.
- [0142] 문단식별번호 <48> 내지 <141>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, E는 E¹이며, 여기서 E¹은 H, 할로젠, -C(O)NR⁴²R⁴³, -SO₂NR⁴²R⁴³, C(=NR⁴²)NR³⁷R⁴³, -CO₂R⁴², -C(O)(헤테로시클릴), -C(O)(헤테로아릴), -Y-(C₆-C₁₀ 아릴),

-Y-(헤테로아릴), -Y-(5원 내지 10원 헤테로시클릭), $-SR^{6a}$, $-S(O)R^{6a}$, $-SO_2R^{6a}$ 로 구성된 군으로부터 선택되거나 (여기서 H 및 할로젠 이외의 상기 E^1 각각은 1개 내지 5개의 독립적으로 선택된 R^{38} 에 의해 치환되거나 비치환됨), E^1 은 1개 내지 3개의 독립적으로 선택된 Y^2 기에 의해 치환되거나 비치환된 (C_1-C_6)알킬이다.

[0143] 문단식별번호 <48> 내지 <142>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, R^{38} 는 할로젠, $-C(O)OR^{40}$, $-NR^{36}C(O)R^{39}$, $-C(O)NR^{36}R^{39}$, $-NR^{36}R^{39}$, $-OR^{37}$, C_1-C_6 알킬, $-C(CH_2)_jO(CH_2)_iNR^{36}R^{39}$, $-(CH_2)_nOR^{37}$, $-S(O)_j(C_1-C_6$ 알킬), $-(CH_2)_n$ -(5원 내지 10원 헤테로시클릭), $-(CH_2)O(CH_2)_i$ (5원 내지 10원 헤테로시클릭), $-(CH_2)_n$ (5원 내지 10원 헤테로아릴), $-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_iNR^{36}R^{39}$, $-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_nR^{36}$, $-(CH_2)_nNR^{36}R^{39}$ 로 구성된 군으로부터 선택되며, 여기서 j는 0 내지 2의 정수이고, n은 0 내지 6의 정수이고, i는 1 내지 6의 정수이고, 상기 R^{38} 기의 $-(CH_2)_i-$ 및 $-(CH_2)_n-$ 부분은 n이 2 내지 6의 정수인 경우 탄소-탄소 이중 또는 삼중 결합을 포함하거나 비포함하고, 상기 R^{38} 기의 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로시클릭 부분은 할로, 시아노, 니트로, 트리플루오로메틸, 아지도, $-OH$, $-C(O)R^{40}$, $-C(O)OR^{40}$, $-OC(O)R^{40}$, $-OC(O)OR^{40}$, $-NR^{36}C(O)R^{39}$, $-C(O)NR^{36}R^{39}$, $-(CH_2)_nNR^{36}R^{39}$, C_1-C_6 알킬, C_3-C_{10} 시클로알킬, $-(CH_2)_n(C_6-C_{10}$ 아릴), $-(CH_2)_n$ (5원 내지 10원 헤테로시클릭), $-(CH_2)_nO(CH_2)_iOR^{37}$, 및 $-(CH_2)_nOR^{37}$ 로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 치환되거나 비치환되며, 여기서 n은 0 내지 6의 정수이고, i는 2 내지 6의 정수이다.

[0144] 문단식별번호 <48> 내지 <143>의 화합물의 바람직한 구체예에서, 상기 R^{38} 기의 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로시클릭 부분은 $-OH$ 및 $-C(O)OR^{40}$ 로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 치환되거나 비치환된다.

[0145] 문단식별번호 <48> 내지 <144>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, 각각의 R^{42} 및 R^{43} 은 H, $-Y-(C_3-C_{10}$ 시클로알킬), $-Y-(C_6-C_{10}$ 아릴), $-Y-(C_6-C_{10}$ 헤테로아릴) 및 $-Y$ -(5원 내지 10원 헤테로시클릭)으로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며, 여기서 상기 R^{42} 및 R^{43} 기의 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로시클릭 부분은 R^{44} 로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 치환되거나 비치환된다.

[0146] 문단식별번호 <48> 내지 <144>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, 각각의 R^{42} 및 R^{43} 은 H, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, $-Y^1-CO_2-R^{37}$ 및 $-Y-OR^{37}$ 로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된다.

[0147] 문단식별번호 <48> 내지 <146>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, R^{42} 및 R^{43} 중의 하나는 H이다.

[0148] 문단식별번호 <48> 내지 <147>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, R^{42} 및 R^{43} 중의 하나는 $-(C_6-C_{10}$ 헤테로아릴) 또는 $-Y$ -(5원 내지 10원 헤테로시클릭)이다.

[0149] 문단식별번호 <48> 내지 <148>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, Y는 결합이다.

[0150] 문단식별번호 <48> 내지 <148>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, Y는 $-(C(R^{37})(H))_n$ 이다.

[0151] 문단식별번호 <48> 내지 <150>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, R^{42} 및 R^{43} 은 이들이 결합되어 있는 질소와 함께 C_5-C_9 헤테로시클릭 고리 또는 헤테로아릴 고리를 형성하며, 여기서 이러한 고리는 1개 내지 5개의 독립적으로 선택된 R^{44} 치환기에 의해 치환되거나 비치환되고, 단, R^{42} 및 R^{43} 은 둘 모두 산소를 통해 직접 질소에 결합되지 않는다.

[0152] 문단식별번호 <48> 내지 <151>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, R^{44} 는 $-C(O)NR^{36}R^{39}$, $-OR^{37}$ 및 C_1-C_6 알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된다.

[0153] 문단식별번호 <48> 내지 <152>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, 각각의 R⁴⁰는 H 및 C₁-C₁₀ 알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된다.

[0154] 문단식별번호 <48> 내지 <153>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, 각각의 R³⁶ 및 R³⁹은 H, C₁-C₆알킬, -(CH₂)_n(5원 내지 10원 헤테로시클릭), -(CH₂)_nOR³⁷ 및 -C(O)OR⁴⁰로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며, 여기서 n은 0 내지 6의 정수이고, i는 2 내지 6의 정수이고, 단, R³⁶ 및 R³⁹이 둘 모두 동일한 질소에 결합되어 있는 경우, R³⁶ 및 R³⁹은 둘 모두 산소를 통해 직접 질소에 결합되지 않는다.

[0155] 문단식별번호 <48> 내지 <154>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, 각각의 R³⁷ 및 R⁴¹은 H 및 C₁-C₆알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된다.

[0156] 문단식별번호 <48> 내지 <155>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, R^{6a}는 -(CZ^{5,6})_u-아릴, -(CZ^{5,6})_u-헤테로아릴 및 C₁-C₆알킬로 구성된 군으로부터 선택되며, 여기서 이들 각각은 1개 내지 3개의 독립적으로 선택된 Y³ 기에 의해 치환되거나 비치환되며, u는 0, 1, 2 또는 3이고, 단, u가 2 또는 3인 경우, CZ^{5,6} 단위는 동일하거나 상이할 수 있다.

[0157] 문단식별번호 <48> 내지 <156>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, R^{6a}는-(CZ^{5,6})_u-아릴 및 -(CZ^{5,6})_u-헤테로아릴로 구성된 군으로부터 선택되며, 여기서 이들 각각은 1개 내지 3개의 독립적으로 선택된 Y³ 기에 의해 치환되거나 비치환되고, u는 0이다.

[0158] 문단식별번호 <48> 내지 <157>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, Y²는 -OH이다.

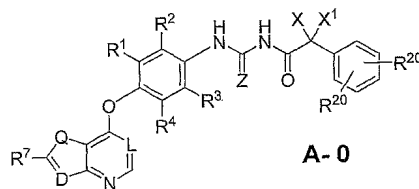
[0159] 문단식별번호 <48> 내지 <157>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, Y³는 -OH이다.

[0160] 문단식별번호 <48> 내지 <140>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, E²는 -C≡C-(CR^{45,45})_n-R⁴⁶이며, 여기서 n은 1 내지 6의 정수이다.

[0161] 문단식별번호 <160>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, R⁴⁵는 H이다.

[0162] 문단식별번호 <160> 내지 <161>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, R⁴⁶는 헤테로시클릴이다.

[0163] 문단식별번호 <48> 내지 <111>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, 화합물은 하기 화학식 A-0로 표현되는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 착물이다:



[0164]

[0165] 상기 식에서,

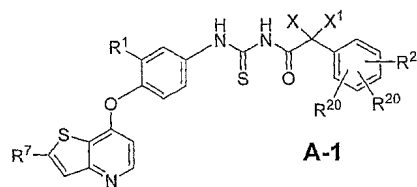
[0166] Z는 O 또는 S이고;

[0167] X 및 X¹은 H, C₁-C₆ 알킬, 할로, 시아노 및 니트로로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며, 여기서 C₁-C₆ 알킬은 치환되거나 비치환되고;

[0168] R¹, R², R³ 및 R⁴는 수소, 할로, 트리할로메틸, -OR¹⁷, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐 또는 C₂-C₆ 알킬닐로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며, 여기서 C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐 및 C₂-C₆ 알킬닐은 치환되거나 비치환되고;

- [0169] Q는 O, S, NH, N(C₁-C₆ 알킬) 또는 N-Y-(아릴)이고;
- [0170] D는 CR¹¹ 또는 N이고;
- [0171] L은 N 또는 CR이며, 여기서 R은 H, 할로, -CN, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐 또는 C₂-C₆ 알키닐이며, 여기서 C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐 및 C₂-C₆ 알키닐은 치환되거나 비치환되고;
- [0172] R⁷은 H, 할로젠, C₁-C₆ 알킬, -C(=O)NR⁹R¹⁰, -C(=O)(아릴), -C(=O)(헤테로시클릴), -C(=O)(헤테로아릴), -Y-(아릴), -Y-(헤테로시클릴), -Y-(헤테로아릴), -S-아릴, -S-C₁-C₆ 알킬, -SO-C₁-C₆ 알킬, -SO₂-C₁-C₆ 알킬, -Y-NR⁹R¹⁰, -SO₂NR⁹R¹⁰ 또는 CO₂R⁹이며, 여기서 C₁-C₆ 알킬, 아릴, 헤테로사이클 및 헤테로아릴은 각각 독립적으로 치환되거나 비치환되고;
- [0173] R⁹ 및 R¹⁰은 H, C₁-C₆ 알킬, -Y-(시클로알킬), -Y-(아릴), -Y-(헤테로시클릴), -Y-(헤테로아릴), -Y-O-Y¹-O-R¹¹, -Y¹-CO₂-R¹¹, 및 -Y-O-R¹¹으로부터 독립적으로 선택되며, 여기서 C₁-C₆ 알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로사이클 및 헤테로아릴은 각각 치환되거나 비치환되고, 또는
- [0174] R⁹ 및 R¹⁰은 이들이 결합되어 있는 질소와 함께 C₅-C₉ 헤테로시클릴 고리 또는 헤테로아릴 고리를 형성하며, 여기서 이러한 고리는 치환되거나 비치환되고;
- [0175] Y는 결합 또는 -(C(R¹¹)(H))_t- (여기서, t는 1 내지 6의 정수임)이고;
- [0176] Y¹은 -(C(R¹¹)(H))_t-이고,
- [0177] R¹¹은 각각의 경우 독립적으로 H 또는 C₁-C₆ 알킬이며, 여기서 C₁-C₆ 알킬은 치환되거나 비치환되고,
- [0178] 각각의 R²⁰은 수소, 할로, 트리할로메틸, OR¹⁷, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐 또는 C₂-C₆ 알키닐로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며, 여기서 C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐 및 C₂-C₆ 알키닐은 치환되거나 비치환되고,
- [0179] 각각의 R¹⁷은 독립적으로 선택된 C₁-C₆알킬이며, 여기서 상기 C₁-C₆알킬은 치환되거나 비치환된다.
- [0180] 문단식별번호 <163> 내지 <179>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, X 및 X¹은 둘 모두 수소이다.
- [0181] 문단식별번호 <163> 내지 <180>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, R¹은 수소 또는 할로젠이다.
- [0182] 문단식별번호 <163> 내지 <181>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, R¹은 플루오르이다.
- [0183] 문단식별번호 <163> 내지 <182>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, R⁴는 수소 또는 할로젠이다.
- [0184] 문단식별번호 <163> 내지 <183>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, R⁴는 플루오르이다.
- [0185] 문단식별번호 <163> 내지 <184>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, R²는 H, 할로젠, 트리할로메틸 및 -OR¹⁷으로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0186] 문단식별번호 <163> 내지 <185>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, R³ 및 R²⁰는 각각 수소이다.
- [0187] 문단식별번호 <163> 내지 <185>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, R²⁰는 -OR¹⁷이다.
- [0188] 문단식별번호 <163> 내지 <187>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, Q는 S, N(C₁-C₆ 알킬) 또는 N-Y-(아릴)이다.
- [0189] 문단식별번호 <163> 내지 <187>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, Q는 NH이다.

- [0190] 문단식별번호 <163> 내지 <189>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, D는 CR¹¹이다.
- [0191] 문단식별번호 <163> 내지 <190>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, L은 CH 또는 N이다.
- [0192] 문단식별번호 <163> 내지 <191>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, R⁷은 H, 할로젠, C₁-C₆ 알킬, -CONR⁹R¹⁰, -SO₂NH₂, -SO₂NR⁹R¹⁰, -Y-헤테로시클릴, -Y-헤테로아릴, -S-아릴, -S-C₁-C₆ 알킬, -SO-C₁-C₆ 알킬, 또는 -SO₂-C₁-C₆ 알킬이며, 여기서 C₁-C₆ 알킬은 비치환되거나 히드록시 또는 할로젠 중 1개 또는 2개에 의해 치환되고, 헤테로시클릴 및 헤테로아릴은 비치환되거나 알콕시, 알킬 또는 할로알킬 중 1개 또는 2개에 의해 치환된다.
- [0193] 문단식별번호 <163> 내지 <192>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, R⁷은 -CONR⁹R¹⁰이다.
- [0194] 문단식별번호 <163> 내지 <192>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, R⁷은 Y-헤테로아릴이다.
- [0195] 문단식별번호 <193>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, R⁹ 및 R¹⁰은 독립적으로 H, C₁-C₆ 알킬, -Y-O-R¹¹, -Y-(헤테로사이클), -Y¹-CO₂-R¹¹, 또는 -Y-(아릴)이며, 여기서 C₁-C₆ 알킬은 비치환되거나 히드록시 또는 할로젠 중 1개 또는 2개에 의해 치환되고, 헤테로시클릴 및 아릴은 비치환되거나 알콕시, 알킬 또는 할로알킬 중 1개 또는 2개에 의해 치환된다.
- [0196] 문단식별번호 <193>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, R⁹ 및 R¹⁰은 이들이 결합되어 있는 질소와 함께 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 또는 티오모르폴리닐 고리를 형성하며, 여기서 이러한 고리는 비치환되거나 알콕시, 알킬 또는 할로알킬 중 1개 또는 2개에 의해 치환된다.
- [0197] 문단식별번호 <163> 내지 <192>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, R⁷은 H, 할로젠, C₁-C₆ 알킬, -SO₂NR⁹R¹⁰, -C(=O)(헤테로시클릴), -Y-(헤테로시클릴), 또는 -Y-(헤테로아릴)이며, 여기서 C₁-C₆ 알킬은 비치환되거나 히드록시 또는 할로젠 중 1개 또는 2개에 의해 치환되고, 헤테로시클릴 및 헤테로아릴은 비치환되거나 알콕시, 알킬 또는 할로알킬 중 1개 또는 2개에 의해 치환된다.
- [0198] 문단식별번호 <163> 내지 <197>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, Z는 황이다.
- [0199] 문단식별번호 <48> 내지 <111>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, 화합물은 하기 화학식 A-1로 표현되는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 착물이다:



- [0200]
- [0201] R¹은 수소, 할로, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐 또는 C₂-C₆ 알키닐로 구성된 군으로부터 선택되며, 여기서 C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐 및 C₂-C₆ 알키닐은 치환되거나 비치환되고;
- [0202] X 및 X¹은 H 및 C₁-C₆ 알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며, 여기서 C₁-C₆ 알킬은 치환되거나 비치환되고, 또는
- [0203] X 및 X¹은 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 C₃-C₇ 시클로알킬을 형성하고;
- [0204] R⁷은 H, 할로젠, C₁-C₆ 알킬, -C(=O)NR⁹R¹⁰, -C(=O)(아릴), -C(=O)(헤테로시클릴), -C(=O)(헤테로아릴), -Y-(아릴), -Y-(헤테로시클릴), -Y-(헤테로아릴), -SR^{6a}, -S-아릴, -S-(헤테로아릴), -S-C₁-C₆ 알킬, -SO-C₁-C₆ 알킬, -SO₂-C₁-C₆ 알킬, -Y-NR⁹R¹⁰, -SO₂NR⁹R¹⁰, CO₂R⁹, -C≡C-(CR⁴⁵R⁴⁵)_n-R⁴⁶ 및 -C(=NR⁴²)NR³⁷R⁴³이며, 여기서 n은 0 내지 6

의 정수이고, C₁-C₆ 알킬, 아릴, 헤테로사이클 및 헤테로아릴은 각각 독립적으로 1개 내지 5개의 독립적으로 선택된 R³⁸에 의해 치환되거나 비치환되고;

[0205] R⁹ 및 R¹⁰은 H, C₁-C₆ 알킬, -Y-(시클로알킬), -Y-(C₁-C₆ 헤테로알킬), -Y-(아릴), -Y-(헤테로시클릴), -Y-(헤테로아릴), -Y-O-Y¹-O-R¹¹, -Y¹-CO₂-R¹¹, Y-C(O)OR³⁷ 및 -Y-O-R¹¹으로부터 독립적으로 선택되며, 여기서 상기 C₁-C₆ 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로사이클, 및 헤테로아릴은 각각 1개 이상의 독립적으로 선택된 R⁴⁴에 의해 치환되거나 비치환되고, 또는

[0206] R⁹ 및 R¹⁰은 이들의 결합되어 있는 질소와 함께 C₅-C₉ 헤테로시클릴 고리 또는 헤테로아릴 고리를 형성하며, 여기서 이러한 고리는 1개 내지 5개의 독립적으로 선택된 R⁴⁴에 의해 치환되거나 비치환되고;

[0207] 각각의 R²⁰은 H, 할로, -OR¹⁷ 및 -C(O)OR¹⁷으로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0208] Y는 결합 또는 -(C(R¹¹)(H))_t- (여기서, t는 1 내지 6의 정수임)이고;

[0209] Y¹은 -(C(R¹¹)(H))_t- 이고,

[0210] R¹¹은 각각의 경우 독립적으로 H 또는 C₁-C₆ 알킬이며, 여기서 C₁-C₆ 알킬은 치환되거나 비치환된다.

[0211] 문단식별번호 <199> 내지 <210>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, R¹은 수소 또는 할로젠이다.

[0212] 문단식별번호 <199> 내지 <211>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, R¹은 플루오르이다.

[0213] 문단식별번호 <199> 내지 <212>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, R⁷은 H, -C(=O)NR⁹R¹⁰, -Y-(아릴), -Y-(헤테로아릴) 및 -S-C₁-C₆ 알킬로 구성된 군으로부터 선택되며, 여기서 상기 -Y-(아릴), -Y-(헤테로아릴) 및 -S-C₁-C₆ 알킬은 1개 내지 5개의 독립적으로 선택된 R³⁸에 의해 치환되거나 비치환된다.

[0214] 문단식별번호 <199> 내지 <213>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, R⁷은 1개 이상의 독립적으로 선택된 R⁴⁴에 의해 치환되거나 비치환된 -C(=O)NR⁹R¹⁰이다.

[0215] 문단식별번호 <199> 내지 <213>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, R⁷은 1개 내지 5개의 독립적으로 선택된 R³⁸에 의해 치환되거나 비치환된 -Y-(아릴)이다.

[0216] 문단식별번호 <199> 내지 <213>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, R⁷은 1개 내지 5개의 독립적으로 선택된 R³⁸에 의해 치환되거나 비치환된 -Y-(헤테로아릴)이다.

[0217] 문단식별번호 <199> 내지 <216>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, R³⁸는 할로젠, -OR³⁷, C₁-C₆알킬, -(CH₂)_n-(5원 내지 10원 헤테로시클릴), -(CH₂)_jNR³⁹(CH₂)_nR³⁶, -(CH₂)_jNR³⁹(CH₂)_iNR³⁶R³⁹, -(CH₂)_n-헤테로아릴, -C(O)NR³⁶R³⁹, -(CH₂)_nO(CH₂)_i(5원 내지 10원 헤테로시클릴) 및 -(CH₂)_jO(CH₂)_iNR³⁶R³⁹로 구성된 군으로부터 선택되며, 여기서 n은 0 내지 6의 정수이고, j는 0 내지 2의 정수이고, i는 1 내지 6의 정수이고, 상기 R³⁸ 기의 알킬, 헤테로아릴 및 헤테로시클릴 부분은 할로, 시아노, 니트로, 트리플루오로메틸, 아지도, -OH, -C(O)R⁴⁰, -C(O)OR⁴⁰, -OC(O)R⁴⁰, -OC(O)OR⁴⁰, -NR³⁶C(O)R³⁹, -C(O)NR³⁶R³⁹, -(CH₂)_nNR³⁶R³⁹, C₁-C₆ 알킬, C₃-C₁₀ 시클로알킬, -(CH₂)_n(C₆-C₁₀ 아릴), -(CH₂)_n(5원 내지 10원 헤테로시클릴), -(CH₂)_nO(CH₂)_iOR³⁷, 및 -(CH₂)_nOR³⁷로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 치환되거나 비치환되며, 여기서 n은 0 내지 6의 정수이고, i

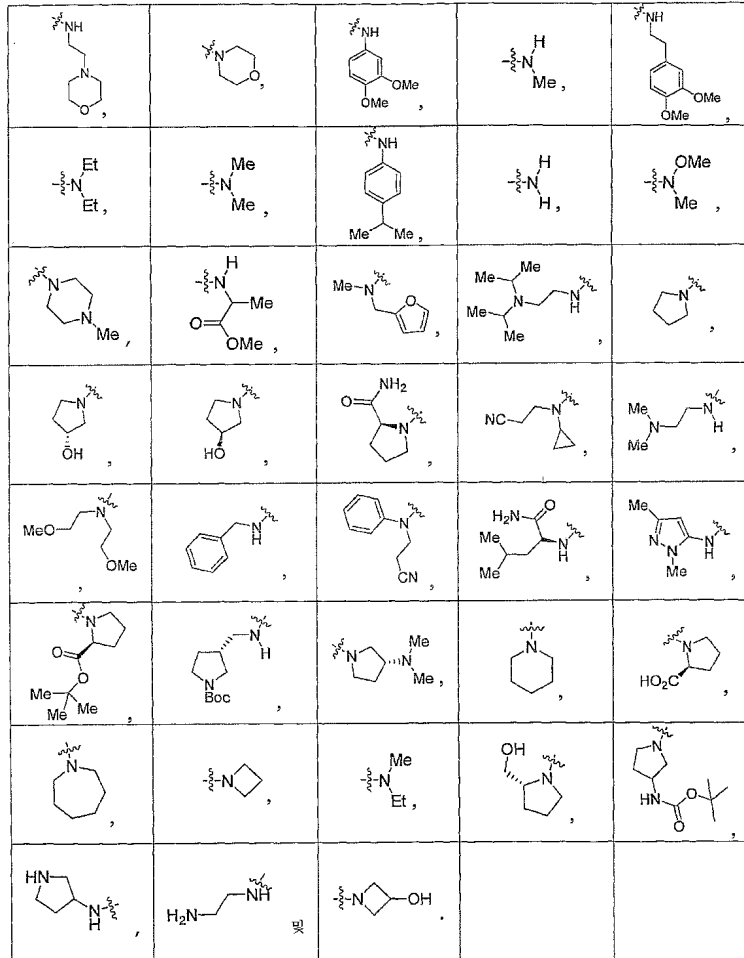
는 2 내지 6의 정수이다.

- [0218] 문단식별번호 <199> 내지 <217>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, R^{38} 은 $-OR^{37}$, C_1-C_6 알킬, $-(CH_2)_n$ (5원 내지 10원 헤테로시클릴) 및 $-(CH_2)_nO(CH_2)_i$ (5원 내지 10원 헤테로시클릴)로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0219] 문단식별번호 <199> 내지 <218>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, R^9 및 R^{10} 은 H, C_1-C_6 알킬, $-C_1-C_6$ 헤테로알킬, $-Y$ -(아릴), $-Y$ -(헤테로시클릴), $-Y$ -(헤테로아릴), $-Y-O-R^{11}$ 및 $Y-C(O)OR^{37}$ 으로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며, 여기서 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, 아릴, 헤테로시클릴 및 헤테로아릴은 각각 1개 이상의 독립적으로 선택된 R^{44} 에 의해 치환되거나 비치환된다.
- [0220] 문단식별번호 <199> 내지 <219>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, R^{44} 는 C_1-C_6 알킬, $-OR^{37}$, $-C(O)NR^{36}R^{39}$ 및 $-C(O)OR^{46}$ 로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0221] 문단식별번호 <199> 내지 <220>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, R^{36} 는 H, C_1-C_6 알킬, $-(CH_2)_nOR^{37}$ 및 $-(CH_2)_n$ (헤테로시클릴)로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0222] 문단식별번호 <199> 내지 <221>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, R^{39} 은 H 또는 C_1-C_6 알킬이다.
- [0223] 문단식별번호 <199> 내지 <222>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, R^{37} 은 H 또는 C_1-C_6 알킬이다.
- [0224] 문단식별번호 <199> 내지 <223>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, R^{20} 는 H, 할로젠, $-OR^{17}$ 및 $-C(O)OR^{17}$ 으로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0225] 문단식별번호 <199> 내지 <224>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, R^{17} 은 H 또는 C_1-C_6 알킬이다.
- [0226] 문단식별번호 <199> 내지 <225>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, R^{20} 는 할로젠이다.
- [0227] 문단식별번호 <199> 내지 <226>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, R^{20} 는 Cl 또는 F이다.
- [0228] 문단식별번호 <199> 내지 <227>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, R^{6a} 는 $-(CZ^5Z^6)_u$ -아릴이다.
- [0229] 문단식별번호 <199> 내지 <212>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, R^7 은 H, 할로젠, C_1-C_6 알킬, $-CONR^9R^{10}$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NR^9R^{10}$, $-Y$ -헤테로시클릴, $-Y$ -헤테로아릴, $-S$ -아릴, $-S-C_1-C_6$ 알킬, $-SO-C_1-C_6$ 알킬, 또는 $-SO_2-C_1-C_6$ 알킬로 구성된 군으로부터 선택되며, 여기서 C_1-C_6 알킬은 비치환되거나 히드록시 또는 할로젠 중 1개 또는 2개에 의해 치환되고, 헤테로시클릴 및 헤테로아릴은 비치환되거나 알콕시, 알킬 또는 할로알킬 중 1개 또는 2개에 의해 치환된다.
- [0230] 문단식별번호 <199> 내지 <212>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, R^7 은 H, 할로젠, C_1-C_6 알킬, $-SO_2NR^9R^{10}$, $-C(=O)$ (헤테로시클릴), $-Y$ -(헤테로시클릴), $-Y$ -(헤테로아릴), $-S$ -아릴, $-S-C_1-C_6$ 알킬, $-SO-C_1-C_6$ 알킬, 또는 $-SO_2-C_1-C_6$ 알킬로 구성된 군으로부터 선택되며, 여기서 C_1-C_6 알킬은 비치환되거나 히드록시 또는 할로젠 중 1개 또는 2개에 의해 치환되고, 헤테로시클릴 및 헤테로아릴은 비치환되거나 알콕시, 알킬 또는 할로알킬 중 1개 또는 2개에 의해 치환된다.
- [0231] 문단식별번호 <214>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, R^9 및 R^{10} 은 H, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, $-Y-O-R^{11}$, $-Y$ -(헤테로사이클), $-Y-CO_2-R^{11}$, $-Y$ -(아릴) 및 $-Y$ -(헤테로아릴)로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며, 여기서 C_1-C_6 알킬은 비치환되거나 히드록시 또는 할로젠 중 1개 또는 2개에 의해 치환되고, 헤테로시클릴, 아릴

및 헤테로아릴은 비치환되거나 알콕시, 알킬 또는 할로알킬 중 1개 또는 2개에 의해 치환된다.

[0232] 문단식별번호 <214>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, R⁹ 및 R¹⁰은 이들이 결합되어 있는 질소와 함께 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 또는 티오모르폴리닐 고리를 형성하며, 여기서 이러한 고리는 비치환되거나 알콕시, 알킬 또는 할로알킬 중 1개 또는 2개에 의해 치환된다.

[0233] 문단식별번호 <214>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, NR⁹R¹⁰은 하기 화학식으로부터 선택된다:



[0234]

[0235] 문단식별번호 <216>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, R⁷은 비치환된 헤테로아릴이다.

[0236] 문단식별번호 <235>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, R⁷은 티아졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 또는 이미다졸릴이며, 이들 각각은 바람직하게는 비치환되거나 알콕시 또는 알킬 중 1개 또는 2개에 의해 치환된다.

[0237] 문단식별번호 <229> 내지 <230>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, R⁷은 히드록시에 의해 치환되거나 비치환된 C₁-C₆ 알킬이다.

[0238] 문단식별번호 <199> 내지 <237>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, X 및 X¹은 둘 모두 H이다.

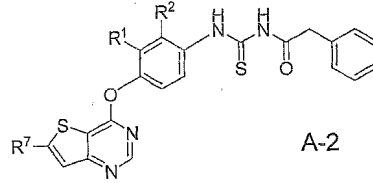
[0239] 문단식별번호 <199> 내지 <238>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, R¹⁷은 H 및 C₁-C₆ 알킬로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0240] 문단식별번호 <199> 내지 <239>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, R³⁸은 -OR³⁷, C₁-C₆ 알킬 및 -(CH₂)_n(5원 내지 10원 헤테로시클릭)로 구성된 군으로부터 선택되며, 여기서 n은 0 내지 6의 정수이다.

[0241] 문단식별번호 <199> 내지 <240>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, R³⁷은 H 및 C₁-C₆ 알킬로 구성된 군으로부터

부터 선택된다.

[0242] 문단식별번호 <48> 내지 <111>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, 화합물은 하기 화학식 A-2로 표현되는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 착물이다:



[0243]

[0244] 상기 식에서,

[0245] R¹은 수소, 할로, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐 또는 C₂-C₆ 알키닐로 구성된 군으로부터 선택되며, 여기서 C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐 및 C₂-C₆ 알키닐은 치환되거나 비치환되고;

[0246] R⁴는 H 및 할로젠으로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0247] R⁷은 H, 할로젠, C₁-C₆ 알킬, -C(=O)NR⁹R¹⁰, -C(=O)(아릴), -C(=O)(헤테로시클릴), -C(=O)(헤테로아릴), -Y-(아릴), -Y-(헤테로시클릴), -Y-(헤테로아릴), -S-아릴, -S-C₁-C₆ 알킬, -SO-C₁-C₆ 알킬, -SO₂-C₁-C₆ 알킬, -Y-NR⁹R¹⁰, -SO₂NR⁹R¹⁰ 및 CO₂R⁹으로 구성된 군으로부터 선택되며, 여기서 C₁-C₆ 알킬, 아릴, 헤테로사이클 및 헤테로아릴은 각각 독립적으로 1개 내지 5개의 독립적으로 선택된 R³⁸에 의해 치환되거나 비치환되고;

[0248] R⁹ 및 R¹⁰은 H, C₁-C₆ 알킬, -Y-(시클로알킬), -Y-(아릴), -Y-(헤테로시클릴), -Y-(헤테로아릴), -Y-O-Y¹-O-R¹¹, -Y¹-CO₂-R¹¹ 및 -Y-O-R¹¹으로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며, 여기서 C₁-C₆ 알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로사이클, 및 헤테로아릴은 각각 1개 이상의 독립적으로 선택된 R⁴⁴에 의해 치환되거나 비치환되고, 또는

[0249] R⁹ 및 R¹⁰은 이들이 결합되어 있는 질소와 함께 C₅-C₉ 헤테로시클릴 고리 또는 헤테로아릴 고리를 형성하며, 여기서 이러한 고리는 치환되거나 비치환되고;

[0250] Y는 결합 또는 -(C(R¹¹)(H))_t- (여기서, t는 1 내지 6의 정수임)이고;

[0251] Y¹은 -(C(R¹¹)(H))_t- 이고,

[0252] R¹¹은 각각의 경우 독립적으로 H 또는 C₁-C₆ 알킬이며, 여기서 C₁-C₆ 알킬은 치환되거나 비치환된다.

[0253] 문단식별번호 <242> 내지 <252>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, R¹은 수소 또는 할로젠이다.

[0254] 문단식별번호 <242> 내지 <253>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, R¹은 플루오르이다.

[0255] 문단식별번호 <242> 내지 <254>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, R⁴는 H 및 할로젠으로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0256] 문단식별번호 <242> 내지 <255>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, R⁴는 플루오르이다.

[0257] 문단식별번호 <242> 내지 <256>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, R⁷은 H, 할로젠, C₁-C₆ 알킬, -C(=O)NR⁹R¹⁰, -SO₂NH₂, -SO₂NR⁹R¹⁰, -Y-헤테로시클릴, -Y-헤테로아릴, -S-아릴, -S-C₁-C₆ 알킬, -SO-C₁-C₆ 알킬 및 -SO₂-C₁-C₆ 알킬로 구성된 군으로부터 선택되며, 여기서 C₁-C₆ 알킬, 헤테로시클릴, 헤테로아릴 및 아릴은 각각 1개 내지 5개의 독립적으로 선택된 R³⁸에 의해 치환되거나 비치환된다.

[0258] 문단식별번호 <242> 내지 <256>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, R⁷은 H, 할로겐, C₁-C₆ 알킬, -C(=O)NR⁹R¹⁰, -SO₂NH₂, -SO₂NR⁹R¹⁰, -Y-헤테로시클릴, -Y-헤테로아릴, -S-아릴, -S-C₁-C₆ 알킬, -SO-C₁-C₆ 알킬 및 -SO₂-C₁-C₆ 알킬로 구성된 군으로부터 선택되며, 여기서 C₁-C₆ 알킬은 비치환되거나 히드록시 또는 할로겐 중 1개 또는 2개에 의해 치환되고, 헤테로시클릴 및 헤테로아릴은 비치환되거나 알콕시, 알킬, 할로알킬 또는 (CH₂)_jNR³⁹(CH₂)_nO(CH₂)_iOR³⁷ 중 1개 또는 2개에 의해 치환된다.

[0259] 문단식별번호 <242> 내지 <256>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, R⁷은 H, 할로겐, C₁-C₆ 알킬, -SO₂NR⁹R¹⁰, -C(=O)(헤테로시클릴), -Y-(헤테로시클릴), -Y-(헤테로아릴), -S-아릴, -S-C₁-C₆ 알킬, -SO-C₁-C₆ 알킬, 또는 -SO₂-C₁-C₆ 알킬로 구성된 군으로부터 선택되며, 여기서 C₁-C₆ 알킬은 비치환되거나 히드록시 또는 할로겐 중 1개 또는 2개에 의해 치환되고, 헤테로시클릴 및 헤테로아릴은 비치환되거나 알콕시, 알킬, 할로알킬 또는 (CH₂)_jNR³⁹(CH₂)_nO(CH₂)_iOR³⁷ 중 1개 또는 2개에 의해 치환된다.

[0260] 문단식별번호 <242> 내지 <259>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, R⁷은 C₁-C₆ 알킬, -C(=O)NR⁹R¹⁰, -Y-(헤테로시클릴), -Y-(헤테로아릴), -S-C₁-C₆ 알킬 및 -SO-C₁-C₆ 알킬로 구성된 군으로부터 선택되며, 여기서 C₁-C₆ 알킬은 비치환되거나 히드록시 또는 할로겐 중 1개 또는 2개에 의해 치환되고, 헤테로시클릴 및 헤테로아릴은 비치환되거나 알콕시, 알킬, 할로알킬 또는 (CH₂)_jNR³⁹(CH₂)_nO(CH₂)_iOR³⁷ 중 1개 또는 2개에 의해 치환된다.

[0261] 문단식별번호 <242> 내지 <260>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, R⁷은 CONR⁹R¹⁰이다.

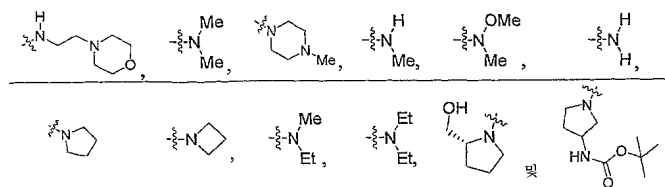
[0262] 문단식별번호 <261>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, R⁹ 및 R¹⁰은 H, C₁-C₆ 알킬, -Y-O-R¹¹, -Y-(헤테로사이클), -Y¹-CO₂-R¹¹ 및 -Y-(아릴)로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며, 여기서 상기 R⁹ 및 R¹⁰ 기의 알킬, 헤테로시클릴 및 아릴 부분은 R⁴⁴로부터 독립적으로 선택된 1개 이상 치환기에 의해 치환되거나 비치환된다.

[0263] 문단식별번호 <261> 내지 <262>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, R⁹ 및 R¹⁰은 H, C₁-C₆ 알킬, -Y-O-R¹¹, -Y-(헤테로사이클), -Y¹-CO₂-R¹¹ 및 -Y-(아릴)로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며, 여기서 C₁-C₆ 알킬은 비치환되거나 히드록시 또는 할로겐 중 1개 또는 2개에 의해 치환되고, 헤테로시클릴 및 아릴은 비치환되거나 알콕시, 알킬, 할로알킬 또는 (CH₂)_jNR³⁹(CH₂)_nO(CH₂)_iOR³⁷ 중 1개 또는 2개에 의해 치환된다.

[0264] 문단식별번호 <261>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, R⁹ 및 R¹⁰은 이들이 결합되어 있는 질소와 함께 C₅-C₉ 헤테로시클릴 고리 또는 헤테로아릴 고리를 형성하며, 여기서 이러한 고리는 치환되거나 비치환된다.

[0265] 문단식별번호 <264>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, R⁹ 및 R¹⁰은 이들이 결합되어 있는 질소와 함께 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 또는 티오모르폴리닐 고리를 형성하며, 여기서 이러한 고리는 비치환되거나 알콕시, 알킬 또는 할로알킬 중 1개 또는 2개에 의해 치환된다.

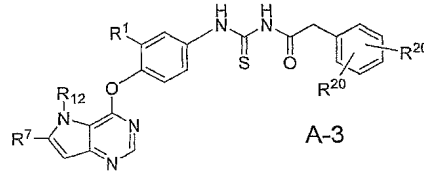
[0266] 문단식별번호 <261>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, NR⁹R¹⁰은 하기 화학식으로 구성된 군으로부터 선택된다:



[0267]

[0268] 문단식별번호 <48> 내지 <111>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, 화합물은 하기 화학식 A-3로 표현되는 화

합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 착물이다:



[0269]

[0270] 상기 식에서,

[0271] R⁷은 H, -Y-(아릴) 및 -Y-(헤테로아릴)로 구성된 군으로부터 선택되며, 여기서 -Y-(아릴) 및 -Y-(헤테로아릴)은 1개 내지 5개의 독립적으로 선택된 R³⁸에 의해 치환되거나 비치환되고;

[0272] R¹은 수소, 할로, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐 및 C₂-C₆ 알키닐로 구성된 군으로부터 선택되며, 여기서 C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐 및 C₂-C₆ 알키닐은 치환되거나 비치환되고;

[0273] R¹²는 H, C₁-C₆ 알킬, -O(C₁-C₆ 알킬) 및 -Y-(아릴)로 구성된 군으로부터 선택되며, 여기서 C₁-C₆ 알킬 및 아릴은 치환되거나 비치환되고;

[0274] Y는 결합 또는 -(C(R¹¹)(H))_t- (여기서, t는 1 내지 6의 정수임)이고;

[0275] R¹¹은 H 또는 C₁-C₆ 알킬이며, 여기서 C₁-C₆ 알킬은 치환되거나 비치환되고;

[0276] 각각의 R²⁰는 H 및 할로겐으로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된다.

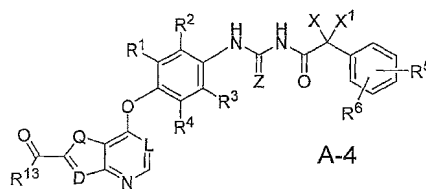
[0277] 문단식별번호 <268> 내지 <276>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, R¹은 수소 또는 할로겐이다.

[0278] 문단식별번호 <268> 내지 <277>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, R¹은 플루오르이다.

[0279] 문단식별번호 <268> 내지 <278>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, R¹²는 비치환된 C₁-C₃ 알킬 또는 비치환된 -Y-페닐이다.

[0280] 문단식별번호 <268> 내지 <279>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, R²⁰는 Cl이다.

[0281] 문단식별번호 <48> 내지 <111>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, 화합물은 하기 화학식 A-4로 표현되는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 착물이다:



[0282]

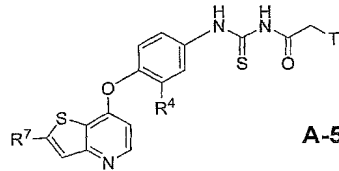
[0283] 상기 식에서,

[0284] Z는 O 또는 S이고;

[0285] X 및 X¹은 H, C₁-C₆ 알킬, 할로, 시아노 및 니트로로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며, 여기서 C₁-C₆ 알킬은 치환되거나 비치환되고;

[0286] R¹, R², R³, R⁴, R⁵ 및 R⁶는 수소, 할로, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐 및 NR¹⁷R¹⁸으로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며, 여기서 C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐 및 C₂-C₆ 알키닐은 치환되거나 비치환되고;

- [0287] R^{17} 및 R^{18} 은 독립적으로 C_1-C_6 알킬이고;
- [0288] Q는 O, S, NH, $N(C_1-C_6$ 알킬), 또는 N-Y-(아릴)이고;
- [0289] D는 CR^{11} 또는 N이고;
- [0290] L 은 N 또는 CR이며, 여기서 R은 H, 할로, -CN, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐 및 C_2-C_6 알키닐로 구성된 군으로부터 선택되며, 여기서 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐 및 C_2-C_6 알키닐은 치환되거나 비치환되고;
- [0291] R^{13} 은 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴이며, 여기서 헤테로시클릴 및 헤테로아릴은 1개 내지 5개의 독립적으로 선택된 R^{38} 에 의해 치환되거나 비치환되고;
- [0292] Y는 결합 또는 $-(C(R^{11})(H))_t-$ (여기서, t는 1 내지 6의 정수임)이고;
- [0293] R^{11} 은 각각의 경우 독립적으로 H 또는 C_1-C_6 알킬이며, 여기서 C_1-C_6 알킬은 치환되거나 비치환된다.
- [0294] 문단식별번호 <281> 내지 <293>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, X 및 X^1 은 둘 모두 수소이다.
- [0295] 문단식별번호 <281> 내지 <294>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, R^1 , R^2 , R^3 및 R^4 는 독립적으로 H 또는 할로젠이다.
- [0296] 문단식별번호 <281> 내지 <295>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, R^1 은 수소 또는 할로젠이다.
- [0297] 문단식별번호 <281> 내지 <296>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, R^1 은 플루오르 또는 염소이다.
- [0298] 문단식별번호 <281> 내지 <297>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, R^4 는 수소 또는 할로젠이다.
- [0299] 문단식별번호 <281> 내지 <298>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, R^4 는 플루오르 또는 염소이다.
- [0300] 문단식별번호 <281> 내지 <299>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, R^2 , R^3 , R^5 , 및 R^6 는 각각 수소이다.
- [0301] 문단식별번호 <281> 내지 <300>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, Q는 S, $N(C_1-C_6$ 알킬) 및 N-Y-(아릴)로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0302] 문단식별번호 <281> 내지 <301>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, Q는 S이다.
- [0303] 문단식별번호 <281> 내지 <302>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, D는 CR^{11} 이다.
- [0304] 문단식별번호 <281> 내지 <303>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, R^{11} 은 H이다.
- [0305] 문단식별번호 <281> 내지 <304>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, L은 CH 또는 N이다.
- [0306] 문단식별번호 <281> 내지 <305>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, L은 CH이다.
- [0307] 문단식별번호 <281> 내지 <305>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, Z는 황이다.
- [0308] 문단식별번호 <281> 내지 <307>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, R^{38} 은 $C(O)OR^{40}$ 및 $NR^{36}R^{39}$ 으로부터 선택된다.
- [0309] 문단식별번호 <281> 내지 <308>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, R^{40} 는 H 또는 C_1-C_{10} 알킬이다.
- [0310] 문단식별번호 <281> 내지 <309>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, R^{36} 및 R^{39} 은 독립적으로 C_1-C_6 알킬이다.
- [0311] 문단식별번호 <48> 내지 <111>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, 화합물은 하기 화학식 A-5로 표현되는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 착물이다:



[0312]

상기 식에서,

[0313]

[0314] R^7 은 H, $-C(O)NR^{42}R^{43}$, $-Y-(아릴)$, $-Y-(\text{헤테로아릴})$, $-C(O)-(C_3-C_{10} \text{ 시클로알킬})$, $-C(O)-(\text{헤테로시클릴})$, $-C(O)-(C_6-C_{10} \text{ 아릴})$ 및 $-C(O)-(\text{헤테로아릴})$ 로 구성된 군으로부터 선택되며, 여기서 H 이외의 상기 R^7 기는 1개 내지 5개의 독립적으로 선택된 R^{38} 에 의해 치환되거나 비치환되고;

[0315]

R^4 는 H 및 할로겐으로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0316]

T는 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 헤테로아릴 및 아릴알킬로 구성된 군으로부터 선택되며, 이들 각각은 1개 내지 3개의 독립적으로 선택된 R^{20} 에 의해 치환되거나 비치환된다.

[0317]

문단식별번호 <311> 내지 <316>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, R^7 은 H, $C(O)NR^{42}R^{43}$ 및 $-Y-(\text{헤테로아릴})$ 로 구성된 군으로부터 선택되며, 여기서 $-Y-(\text{헤테로아릴})$ 은 1개 내지 5개의 독립적으로 선택된 R^{38} 에 의해 치환되거나 비치환된다.

[0318]

문단식별번호 <311> 내지 <317>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, R^7 은 $C(O)NR^{42}R^{43}$ 이다.

[0319]

문단식별번호 <311> 내지 <318>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, R^{42} 및 R^{43} 는 이들이 결합되어 있는 질소와 함께 C_5-C_9 헤테로시클릴 고리를 형성하며, 여기서 이러한 고리는 1개 내지 5개의 독립적으로 선택된 R^{44} 치환기에 의해 치환되거나 비치환되고, 단, R^{42} 및 R^{43} 는 둘 모두 산소를 통해 직접 질소에 결합되지 않는다.

[0320]

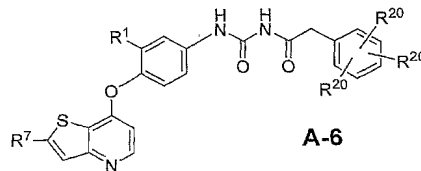
문단식별번호 <311> 내지 <319>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, R^4 는 할로겐이다.

[0321]

문단식별번호 <311> 내지 <320>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, R^4 는 플루오르이다.

[0322]

문단식별번호 <48> 내지 <111>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, 화합물은 하기 화학식 A-6으로 표현되는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 착물이다:



[0323]

상기 식에서,

[0324]

[0325] R^1 은 수소, 할로, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐 또는 C_2-C_6 알키닐로 구성된 군으로부터 선택되며, 여기서 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐 및 C_2-C_6 알키닐은 치환되거나 비치환되고;

[0326]

R^7 은 H, 할로겐, C_1-C_6 알킬, $-C(=O)NR^9R^{10}$, $-C(=O)(아릴)$, $-C(=O)(\text{헤테로시클릴})$, $-C(=O)(\text{헤테로아릴})$, $-Y-(아릴)$, $-Y-(\text{헤테로시클릴})$, $-Y-(\text{헤테로아릴})$, $-SR^{6a}$, $-S-아릴$, $-S-(\text{헤테로아릴})$, $-S-C_1-C_6$ 알킬, $-SO-C_1-C_6$ 알킬, $-SO_2-C_1-C_6$ 알킬, $-Y-NR^9R^{10}$, $-SO_2NR^9R^{10}$, CO_2R^9 , $-C\equiv C-(CR^{45}R^{45})_n-R^{46}$ 및 $-C(=NR^{42})NR^{37}R^{43}$ 로 구성된 군으로부터 선택되며, 여기서 n은 0 내지 6의 정수이고, C_1-C_6 알킬, 아릴, 헤테로사이클 및 헤테로아릴은 각각 독립적으로 1개

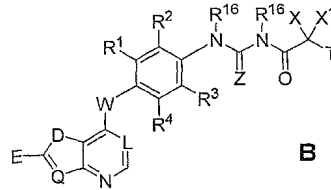
내지 5개의 독립적으로 선택된 R^{38} 에 의해 치환되거나 비치환되고;

- [0327] R^9 및 R^{10} 은 H, C_1-C_6 알킬, $-Y-(\text{시클로알킬})$, $-Y-(C_1-C_6 \text{ 헤테로알킬})$, $-Y-(\text{아릴})$, $-Y-(\text{헤테로시클릴})$, $-Y-(\text{헤테로아릴})$, $-Y-O-Y^1-O-R^{11}$, $-Y^1-CO_2-R^{11}$, $Y-C(O)OR^{37}$ 및 $-Y-O-R^{11}$ 으로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며, 여기서 상기 C_1-C_6 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로사이클 및 헤테로아릴은 각각 1개 이상의 독립적으로 선택된 R^{44} 에 의해 치환되거나 비치환되고, 또는
- [0328] R^9 및 R^{10} 은 이들이 결합되어 있는 질소와 함께 C_5-C_9 헤테로시클릴 고리 또는 헤테로아릴 고리를 형성하며, 여기서 이러한 고리는 1개 내지 5개의 독립적으로 선택된 R^{44} 에 의해 치환되거나 비치환되고;
- [0329] 각각의 R^{20} 은 H, 할로, $-OR^{17}$ 및 $-C(O)OR^{17}$ 으로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [0330] Y는 결합 또는 $-(C(R^{11})(H))_t-$ (여기서, t는 1 내지 6의 정수임)이고;
- [0331] Y^1 은 $-(C(R^{11})(H))_t-$ 이고;
- [0332] R^{11} 은 각각의 경우 독립적으로 H 또는 C_1-C_6 알킬이며, 여기서 C_1-C_6 알킬은 치환되거나 비치환된다.
- [0333] 문단식별번호 <322> 내지 <332>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, R^7 은 H, $C(O)NR^9R^{10}$ 및 $-Y-(\text{헤테로아릴})$ 로 구성된 군으로부터 선택되며, 여기서 $-Y-(\text{헤테로아릴})$ 은 1개 내지 5개의 독립적으로 선택된 R^{38} 에 의해 치환되거나 비치환된다.
- [0334] 문단식별번호 <322> 내지 <333>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, R^7 은 $C(O)NR^9R^{10}$ 이다.
- [0335] 문단식별번호 <322> 내지 <334>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, R^9 및 R^{10} 은 이들이 결합되어 있는 질소와 함께 C_5-C_9 헤테로시클릴 고리를 형성하며, 여기서 이러한 고리는 1개 내지 5개의 독립적으로 선택된 R^{44} 치환기에 의해 치환되거나 비치환된다.
- [0336] 문단식별번호 <322> 내지 <335>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, R^7 은 $-Y-(\text{헤테로아릴})$ 이며, 여기서 상기 $-Y-(\text{헤테로아릴})$ 은 1개 내지 5개의 독립적으로 선택된 R^{38} 에 의해 치환되거나 비치환된다.
- [0337] 문단식별번호 <322> 내지 <336>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, R^7 은 $-Y-(\text{헤테로아릴})$ 이며, 여기서 상기 $-Y-(\text{헤테로아릴})$ 은 1개의 C_1-C_6 알킬에 의해 치환되거나 비치환된다.
- [0338] 문단식별번호 <322> 내지 <337>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, R^1 은 할로겐이다.
- [0339] 문단식별번호 <322> 내지 <338>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, R^1 은 플루오르이다.
- [0340] 문단식별번호 <322> 내지 <339>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, R^{17} 은 H 및 C_1-C_6 알킬로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0341] 문단식별번호 <322> 내지 <340>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, R^{38} 은 $-OR^{37}$, C_1-C_6 알킬 및 $-(CH_2)_n$ (5원 내지 10원 헤테로시클릭)으로 구성된 군으로부터 선택되며, 여기서 n은 0 내지 6의 정수이다.
- [0342] 문단식별번호 <322> 내지 <341>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, R^{37} 은 H 및 C_1-C_6 알킬로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0343] 문단식별번호 <322> 내지 <342>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, 각각의 R^{20} 은 H, 할로겐 및 $-O-(C_1-C_6)$ 알

킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된다.

[0344] 문단식별번호 <322> 내지 <343>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, 2개의 R²⁰는 H이고, 3번째 R²⁰는 H, 할로겐 및 -O-(C₁-C₆ 알킬)로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0345] 두 번째 양태에서, 본 발명은 VEGF 수용체 신호전달 및 HGF 수용체 신호전달 억제제인 하기 화학식 (B)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 착물을 포함한다:



[0346]

상기 식에서,

[0347]

T는 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로 구성된 군으로부터 선택되며, 여기서 이러한 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴 각각은 1개 내지 3개의 R²⁰에 의해 치환되거나 비치환되고;

[0348]

각각의 R²⁰는 -H, 할로겐, 트리할로메틸, -CN, -NO₂, -NH₂, -OR¹⁷, -OCF₃, -NR^{17,18}, -S(O)₀₋₂R¹⁷, -S(O)₂NR^{17,18}, -C(O)OR¹⁷, -C(O)NR^{17,18}, -N(R¹⁷)SO₂R¹⁷, -N(R¹⁷)C(O)R¹⁷, -N(R¹⁷)C(O)OR¹⁷, -C(O)R¹⁷, -C(O)SR¹⁷, C₁-C₄ 알콕시, C₁-C₄ 알킬티오, -O(CH₂)_n아릴, -O(CH₂)_n헤테로아릴, -(CH₂)₀₋₅(아릴), -(CH₂)₀₋₅(헤테로아릴), C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, -CH₂(CH₂)₀₋₄-T², 치환되거나 비치환된 C₁₋₄ 알킬카르보닐, C₁₋₄ 알콕시, C₁₋₄ 알콕시에 의해 치환되거나 비치환된 C₁₋₄ 알킬에 의해 치환되거나 비치환된 아미노 및 포화 또는 불포화 3원 내지 7원 카르보시클릭기 또는 헤테로시클릭기로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며, 여기서 T²는 -OH, -OMe, -OEt, -NH₂, -NHMe, -NMe₂, -NHEt 및 -NEt₂로 구성된 군으로부터 선택되고, 아릴, 헤테로아릴, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐 및 C₂-C₆ 알키닐은 치환되거나 비치환되고;

[0349]

W는 O, S 및 NH로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0350]

Z는 O, 또는 S 및 NH로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0351]

X 및 X¹은 H, C₁-C₆ 알킬, 할로, 시아노, 또는 니트로로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며, 여기서 C₁-C₆ 알킬은 치환되거나 비치환되고, 또는

[0352]

X 및 X¹은 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 C₃-C₇ 시클로알킬을 형성하고;

[0353]

R¹, R², R³ 및 R⁴는 수소, 할로, 트리할로메틸, -CN, -NO₂, -NH₂, -OR¹⁷, -NR^{17,18}, -C(O)OR¹⁷, -C(O)R¹⁷, C₁-C₄ 알콕시, C₁-C₄ 알킬티오, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐 또는 C₂-C₆ 알키닐로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며, 여기서 C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐 및 C₂-C₆ 알키닐은 치환되거나 비치환되고;

[0354]

R¹⁷은 H 및 R¹⁸으로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0355]

R¹⁸은 C₁-C₆알킬, 아릴, 아릴(C₁-C₆알킬), 헤테로시클릴 및 헤테로시클릴(C₁-C₆알킬)로 구성된 군으로부터 선택되며, 이들 각각은 치환되거나 비치환되고, 또는

[0356]

R¹⁷ 및 R¹⁸은 이들이 결합되어 있는 공통 질소와 함께 치환되거나 비치환된 5원 내지 7원 헤테로시클릴을 형성하며, 이러한 치환되거나 비치환된 5원 내지 7원 헤테로시클릴은 N, O, S 및 P로 구성된 군으로부터 선택된 1개 이상의 추가의 환상 헤테로원자를 함유하거나 비함유하고;

[0357]

- [0358] R^{16} 은 -H, -CN, $-(CH_2)_{0-5}$ (아릴), $-(CH_2)_{0-5}$ (헤테로아릴), C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, $-CH_2(CH_2)_{0-4}-T^2$, 치환되거나 비치환된 C_{1-4} 알킬카르보닐, 및 포화 또는 불포화 3원 내지 7원 카르보시클릭기 또는 헤테로시클릭기로 구성된 군으로부터 선택되며, 여기서 T^2 는 -OH, -OMe, -OEt, -NH₂, -NHMe, -NMe₂, -NHEt 및 -NEt₂로 구성된 군으로부터 선택되고, 아릴, 헤테로아릴, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, 및 C_2-C_6 알키닐은 치환되거나 비치환되고;
- [0359] D는 CH₂, O, S, NH, N-(C_1-C_6 알킬), 또는 N-Y(아릴), -N-OMe, -NCH₂OMe 및 -N-Bn으로 구성된 군으로부터 선택되고;
- [0360] Q는 C-E 및 N으로 구성된 군으로부터 선택되고;
- [0361] L은 N 또는 CR이며, 여기서 R은 -H, 할로, -CN, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, 및 C_2-C_6 알키닐로 구성된 군으로부터 선택되며, 여기서 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐 및 C_2-C_6 알키닐은 치환되거나 비치환되고;
- [0362] E는 E^1 , E^2 및 E^3 으로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기서
- [0363] E^1 은 -H, 할로젠, 니트로, 아지도, C_1-C_6 알킬, C_3-C_{10} 시클로알킬, $-C(O)NR^{42,43}$, $-Y-NR^{42,43}$, $-NR^{42}C(=O)R^{43}$, $-SO_2R^{42}$, $-SO_2NR^{42}$, $-NR^{37}SO_2R^{42}$, $-NR^{37}SO_2NR^{42}$, $-C(=N-OR^{42})R^{43}$, $-C(=NR^{42})R^{43}$, $-NR^{37}C(=NR^{42})R^{43}$, $-C(=NR^{42})NR^{37}R^{43}$, $-NR^{37}C(=NR^{42})NR^{37}R^{43}$, $-C(O)R^{42}$, $-CO_2R^{42}$, $-C(O)$ (헤테로시클릴), $-C(O)$ (C_6-C_{10} 아릴), $-C(O)$ (헤테로아릴), $-Y-(C_6-C_{10}$ 아릴), $-Y$ (헤테로아릴), $-Y$ (5원 내지 10원 헤테로시클릭), $-NR^{6a,6b}$, $-NR^{6a}SO_2R^{6b}$, $-NR^{6a}C(O)R^{6b}$, $-OC(O)R^{6b}$, $-NR^{6a}C(O)OR^{6b}$, $-OC(O)NR^{6a}R^{6b}$, $-OR^{6a}$, $-SR^{6a}$, $-S(O)R^{6a}$, $-SO_2R^{6a}$, $-SO_3R^{6a}$, $-SO_2NR^{6a}R^{6b}$, $-SO_2NR^{42,43}$, $-COR^{6a}$, $-CO_2R^{6a}$, $-CONR^{6a}R^{6b}$, $-(C_1-C_4)$ 플루오로알킬, $-(C_1-C_4)$ 플루오로알콕시, $-(CZ^3Z^4)_a$ CN으로 구성된 군으로부터 선택되며, 여기서 n은 0 내지 6의 정수이고, -H 및 할로젠 이외의 상기 E^1 기는 1개 내지 5개의 독립적으로 선택된 R^{38} 에 의해 치환되거나 비치환되고, 또는 E^1 은 $-(CZ^3Z^4)_a$ -아릴, $-(CZ^3Z^4)_a$ -헤테로사이클, (C_2-C_6) 알키닐, $-(CZ^3Z^4)_a$ -(C_3-C_6)시클로알킬, $-(CZ^3Z^4)_a$ -(C_5-C_6)시클로알케닐, (C_2-C_6) 알케닐 및 (C_1-C_6) 알킬로 구성된 군으로부터 선택된 부분으로부터 선택되고, 이는 1개 내지 3개의 독립적으로 선택된 Y^2 기에 의해 치환되거나 비치환되며, 여기서 a는 0, 1, 2, 또는 3이고, a가 2 또는 3인 경우, CZ^3Z^4 단위는 동일하거나 상이할 수 있고; 여기서,
- [0364] 각각의 R^{38} 은 할로, 시아노, 니트로, 트리플루오로메톡시, 트리플루오로메틸, 아지도, $-C(O)R^{40}$, $-C(O)OR^{40}$, $-OC(O)R^{40}$, $-OC(O)OR^{40}$, $-NR^{36}C(O)R^{39}$, $-C(O)NR^{36,39}$, $-NR^{36,39}$, $-OR^{37}$, $-SO_2NR^{36,39}$, C_1-C_6 알킬, $-(CH_2)_jO(CH_2)_iNR^{36,39}$, $-(CH_2)_nO(CH_2)_iOR^{37}$, $-(CH_2)_nOR^{37}$, $-S(O)_j(C_1-C_6$ 알킬), $-(CH_2)_n(C_6-C_{10}$ 아릴), $-(CH_2)_n(C_5-C_{10}$ 헤테로아릴), $-(CH_2)_n$ (5원 내지 10원 헤테로시클릴); $-C(O)(CH_2)_n(C_6-C_{10}$ 아릴), $-(CH_2)_nO(CH_2)_j(C_6-C_{10}$ 아릴), $-(CH_2)_nO(CH_2)_i$ (5원 내지 10원 헤테로시클릴), $-C(O)(CH_2)_n$ (5원 내지 10원 헤테로시클릴), $-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_iNR^{36,39}$, $-(CH_2)_jNR^{39}CH_2C(O)NR^{36,39}$, $-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_iNR^{37}C(O)R^{40}$, $-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_nO(CH_2)_iOR^{37}$, $-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_iS(O)_j(C_1-C_6$ 알킬), $-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_nR^{36}$, $-SO_2(CH_2)_n(C_6-C_{10}$ 아릴), $-SO_2(CH_2)_n$ (5원 내지 10원 헤테로시클릴), $-(CH_2)_nNR^{36,39}$, $-NR^{37}SO_2NR^{36,39}$, SO_2R^{36} , C_2-C_6 알케닐, C_3-C_{10} 시클로알킬 및 C_1-C_6 알킬아미노로부터 독립적으로 선택되며, 여기서 j는 0 내지 2의 정수이고, n은 0 내지 6의 정수이고, i는 0 내지 6의 정수이고, 상기 R^{38} 기의 $-(CH_2)_i-$ 및 $-(CH_2)_n-$ 부분은 n이 2 내지 6의 정수인 경우 탄소-탄소 이중 또는 삼중 결합을 포함하거나 비포함하고, 상기 R^{38} 기의 알킬, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로시클릴 부분은 할로, 시아노, 니트로, 트리플루오로메틸, 아지도, -OH, $-C(O)R^{40}$, $-C(O)OR^{40}$, $-OC(O)R^{40}$, $-OC(O)OR^{40}$, $-NR^{36}C(O)R^{39}$, $-C(O)NR^{36,39}$,

$-(CH_2)_nNR^{36}R^{39}$, C_1-C_6 알킬, C_3-C_{10} 시클로알킬, $-(CH_2)_n(C_6-C_{10}$ 아릴), $-(CH_2)_n$ (5원 내지 10원 헤테로시클릭), $-(CH_2)_nO(CH_2)_iOR^{37}$, 및 $-(CH_2)_nOR^{37}$ 으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 치환되거나 비치환되며, 여기서 n 은 0 내지 6의 정수이고, i 는 2 내지 6의 정수이고;

[0365] 각각의 R^{42} 및 R^{43} 는 H, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, $-Y-(C_3-C_{10}$ 시클로알킬), $-Y-(C_6-C_{10}$ 아릴), $-Y-(C_6-C_{10}$ 헤테로아릴), $-Y-(5$ 원 내지 10원 헤테로시클릭), $-Y-O-Y^1-OR^{37}$, $-Y^1-CO_2-R^{37}$, 및 $-Y-OR^{37}$ 으로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며, 여기서 상기 R^{42} 및 R^{43} 기의 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로시클릭 부분은 R^{44} 로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 치환되거나 비치환되고, 여기서,

[0366] Y 는 결합 또는 $-(C(R^{37})(H))_n$ 이고,

[0367] n 는 1 내지 6의 정수이고,

[0368] Y^1 은 $-(C(R^{37})(H))_n$ 이거나,

[0369] R^{42} 및 R^{43} 는 이들이 결합되어 있는 질소와 함께 C_5-C_9 헤테로시클릭 고리 또는 헤테로아릴 고리를 형성하며, 여기서 이러한 고리는 1개 내지 5개의 R^{44} 치환기에 의해 치환되거나 비치환되고, 단, R^{42} 및 R^{43} 는 둘 모두 산소를 통해 직접 질소에 결합되지 않고;

[0370] 각각의 R^{44} 는 할로, 시아노, 니트로, 트리플루오로메톡시, 트리플루오로메틸, 아지도, $-C(O)R^{40}$, $-C(O)OR^{40}$, $-OC(O)R^{40}$, $-OC(O)OR^{40}$, $-NR^{36}C(O)R^{39}$, $-C(O)NR^{36}R^{39}$, $-NR^{36}R^{39}$, $-OR^{37}$, $-SO_2NR^{36}R^{39}$, $-SO_2R^{36}$, $-NR^{36}SO_2R^{39}$, $-NR^{36}SO_2NR^{37}R^{41}$, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_3-C_{10} 시클로알킬, $-C_1-C_6$ 알킬아미노, $-(CH_2)_jO(CH_2)_iNR^{36}R^{39}$, $-(CH_2)_nO(CH_2)_iOR^{37}$, $-(CH_2)_nOR^{37}$, $-S(O)_j(C_1-C_6$ 알킬), $-(CH_2)_n(C_6-C_{10}$ 아릴), $-(CH_2)_n$ (5원 내지 10원 헤테로시클릭), $-C(O)(CH_2)_n(C_6-C_{10}$ 아릴), $-(CH_2)_nO(CH_2)_j(C_6-C_{10}$ 아릴), $-(CH_2)_nO(CH_2)_i$ (5원 내지 10원 헤테로시클릭), $-C(O)(CH_2)_n$ (5원 내지 10원 헤테로시클릭), $-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_iNR^{36}R^{39}$, $-(CH_2)_jNR^{39}CH_2C(O)NR^{36}R^{39}$, $-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_iNR^{37}C(O)R^{40}$, $-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_iO(CH_2)_iOR^{37}$, $-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_iS(O)_j(C_1-C_6$ 알킬), $-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_nR^{36}$, $-SO_2(CH_2)_n(C_6-C_{10}$ 아릴), 및 $-SO_2(CH_2)_n$ (5원 내지 10원 헤테로시클릭)으로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며, 여기서 j 는 0 내지 2의 정수이고, n 은 0 내지 6의 정수이고, i 는 2 내지 6의 정수이고, 상기 R^{44} 기의 $-(CH_2)_i-$ 및 $-(CH_2)_n-$ 부분은 n 이 2 내지 6의 정수인 경우 탄소-탄소 이중 또는 삼중 결합을 포함하거나 비포함하고, 상기 R^{44} 기의 알킬, 아릴 및 헤테로시클릭 부분은 할로, 시아노, 니트로, 트리플루오로메틸, 아지도, $-OH$, $-C(O)R^{40}$, $-C(O)OR^{40}$, $-OC(O)R^{40}$, $-OC(O)OR^{40}$, $-NR^{36}C(O)R^{39}$, $-C(O)NR^{36}R^{39}$, $-(CH_2)_nNR^{36}R^{39}$, $-SO_2R^{36}$, $-SO_2NR^{36}R^{39}$, C_1-C_6 알킬, C_3-C_{10} 시클로알킬, $-(CH_2)_n(C_6-C_{10}$ 아릴), $-(CH_2)_n$ (5원 내지 10원 헤테로시클릭), $-(CH_2)_nO(CH_2)_iOR^{37}$ 및 $-(CH_2)_nOR^{37}$ (여기서, n 은 0 내지 6의 정수이고, i 는 2 내지 6의 정수임)로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 치환되거나 비치환되고;

[0371] 각각의 R^{40} 는 H, C_1-C_{10} 알킬, $-(CH_2)_n(C_6-C_{10}$ 아릴), C_3-C_{10} 시클로알킬, 및 $-(CH_2)_n$ (5원 내지 10원 헤테로시클릭)로부터 독립적으로 선택되며, 여기서 n 은 0 내지 6의 정수이고;

[0372] 각각의 R^{36} 및 R^{39} 은 H, $-OH$, C_1-C_6 알킬, C_3-C_{10} 시클로알킬, $-(CH_2)_n(C_6-C_{10}$ 아릴), $-(CH_2)_n$ (5원 내지 10원 헤테로시클릭), $-(CH_2)_nO(CH_2)_iOR^{37}$, $-(CH_2)_nCN(CH_2)_nOR^{37}$, $-(CH_2)_nCN(CH_2)_nR^{37}$, 및 $-(CH_2)_nOR^{37}$ 으로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며, 여기서 n 은 0 내지 6의 정수이고, i 는 2 내지 6의 정수이고, 상기 R^{36} 및 R^{39} 기의 알킬, 아릴

및 헤테로시클릭 부분은 -OH, 할로, 시아노, 니트로, 트리플루오로메틸, 아지도, $-C(O)R^{40}$, $-C(O)OR^{40}$, $-CO(O)R^{40}$, $-OC(O)OR^{40}$, $-NR^{37}C(O)R^{41}$, $-C(O)NR^{37}R^{41}$, $-NR^{37}R^{41}$, $-C_1-C_6$ 알킬, $-(CH_2)_n(C_6-C_{10}$ 아릴), $-(CH_2)_n(5원 내지 10원 헤테로시클릭)$, $-(CH_2)_nO(CH_2)_iOR^{37}$, 및 $-(CH_2)_nOR^{37}$ (여기서, n은 0 내지 6의 정수이고, i는 2 내지 6의 정수임)로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 치환되거나 비치환되며, 단, R^{36} 및 R^{39} 이 둘 모두 동일한 질소에 결합되어 있는 경우, R^{36} 및 R^{39} 은 둘 모두 산소를 통해 직접 질소에 결합되어 있지 않고;

[0373] 각각의 R^{37} 및 R^{41} 은 H, OR^{36} , C_1-C_6 알킬 및 C_3-C_{10} 시클로알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0374] 각각의 R^{6a} 및 R^{6b} 는 수소, $-(CZ^5Z^6)_u-(C_3-C_6)$ 시클로알킬, $-(CZ^5Z^6)_u-(C_5-C_6)$ 시클로알케닐, $-(CZ^5Z^6)_u$ -아릴, $-(CZ^5Z^6)_u$ -헤테로사이클, (C_2-C_6) 알케닐, 및 (C_1-C_6) 알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고, 이는 1개 내지 3개의 독립적으로 선택된 Y^3 기에 의해 치환되거나 비치환되며, 여기서 u는 0, 1, 2, 또는 3이고, 단, u가 2 또는 3인 경우, CZ^5Z^6 단위는 동일하거나 상이할 수 있고, 또는

[0375] R^{6a} 및 R^{6b} 는 인접 원자와 함께 헤테로사이클을 형성할 수 있고;

[0376] 각각의 Z^3 , Z^4 , Z^5 및 Z^6 는 H, F 및 (C_1-C_6) 알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되거나,

[0377] 각각의 Z^3 및 Z^4 , 또는 Z^5 및 Z^6 는 카르보사이클을 형성하도록 함께 선택되거나,

[0378] 인접 탄소 원자 상의 2개의 Z^3 기는 카르보사이클을 형성하거나 형성하지 않도록 함께 선택되고;

[0379] 각각의 Y^2 및 Y^3 는 할로젠, 시아노, 니트로, 테트라졸릴, 구아니디노, 아미디노, 메틸구아니디노, 아지도, $-C(O)Z^7$, $-OC(O)NH_2$, $-OC(O)NHZ^7$, $-OC(O)NZ^7Z^8$, $-NHC(O)Z^7$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHC(O)NHZ^7$, $-NHC(O)NZ^7Z^8$, $-C(O)OH$, $-C(O)OZ^7$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHZ^7$, $-C(O)NZ^7Z^8$, $-P(O)_3H_2$, $-P(O)_3(Z^7)_2$, $-S(O)_3H$, $-S(O)Z^7$, $-S(O)_2Z^7$, $-S(O)_3Z^7$, $-Z^7$, $-OZ^7$, $-OH$, $-NH_2$, $-NHZ^7$, $-NZ^7Z^8$, $-C(=NH)NH_2$, $-C(=NOH)NH_2$, $-N$ -모르폴리노, (C_2-C_6) 알케닐, (C_2-C_6) 알키닐, (C_1-C_6) 할로알킬, (C_2-C_6) 할로알케닐, (C_2-C_6) 할로알키닐, (C_1-C_6) 할로알콕시, $-(CZ^9Z^{10})_rNH_2$, $-(CZ^9Z^{10})_rNHZ^3$, $-(CZ^9Z^{10})_rNZ^7Z^8$, $-X^6(CZ^9Z^{10})_r-(C_3-C_8)$ 시클로알킬, $-X^6(CZ^9Z^{10})_r-(C_5-C_8)$ 시클로알케닐, $-X^6(CZ^9Z^{10})_r$ -아릴 및 $-X^6(CZ^9Z^{10})_r$ -헤테로사이클로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며, 여기서,

[0380] r은 1, 2, 3 또는 4이고;

[0381] X^6 는 O, S, NH, $-C(O)-$, $-C(O)NH-$, $-C(O)O-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$ 및 $-S(O)_3-$ 으로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0382] Z^7 및 Z^8 은 탄소 원자가 1개 내지 12개인 알킬, 탄소 원자가 2개 내지 12개인 알케닐, 탄소 원자가 2개 내지 12개인 알키닐, 탄소 원자가 3개 내지 8개인 시클로알킬, 탄소 원자가 5개 내지 8개인 시클로알케닐, 탄소 원자가 6개 내지 14개인 아릴, 고리 원자가 5개 내지 14개인 헤테로사이클, 탄소 원자가 7개 내지 15개인 아르알킬, 및 고리 원자가 5개 내지 14개인 헤테로아르알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되거나,

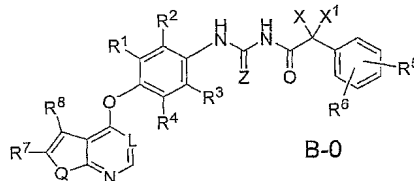
[0383] Z^7 및 Z^8 은 함께 헤테로사이클을 형성하거나 형성하지 않을 수 있고;

[0384] Z^9 및 Z^{10} 은 H, F, (C_1-C_{12}) 알킬, (C_6-C_{14}) 아릴, (C_5-C_{14}) 헤테로아릴, (C_7-C_{15}) 아르알킬 및 (C_5-C_{14}) 헤테로아르알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되거나,

[0385] Z^9 및 Z^{10} 은 함께 카르보사이클을 형성하거나,

- [0386] 인접 탄소 원자 상의 2개의 Z^9 기는 함께 카르보사이클을 형성하거나;
- [0387] 인접 탄소 원자에 결합되어 있는 임의의 2개의 Y^2 또는 Y^3 기는 $-O[C(Z^9)(Z^{10})]_rO$ 또는 $-O[C(Z^9)(Z^{10})]_{r+1}$ 이 되도록 함께 결합될 수 있거나,
- [0388] 동일하거나 인접한 탄소 원자에 결합되어 있는 임의의 2개의 Y^2 또는 Y^3 기는 카르보사이클 또는 헤테로사이클을 형성하도록 함께 선택될 수 있고; 여기서,
- [0389] 할로겐, SO 또는 SO_2 기, 또는 N, O 또는 S 원자에 결합되어 있지 않은 CH_3 (메틸), CH_2 (메틸렌) 또는 CH (메틴) 기를 포함하는 상기 언급된 치환기 중 어느 하나는 이러한 기 상에 히드록시, 할로겐, (C_1-C_4) 알킬, (C_1-C_4) 알콕시 및 $-N[(C_1-C_4)알킬][(C_1-C_4)알킬]$ 로부터 선택된 치환기를 함유하거나 비함유하고;
- [0390] E^2 는 $-C\equiv CH$ 또는 $-C\equiv C-(CR^{45}R^{45})_nR^{46}$ 이고;
- [0391] R^{45} 는 H, (C_1-C_6) 알킬 및 (C_3-C_8) 시클로알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [0392] R^{46} 는 헤테로시클릴; $-N(R^{47})-C(O)-N(R^{47})(R^{48})$; $-N(R^{47})-C(S)-N(R^{47})(R^{48})$; $-N(R^{47})-C(O)-OR^{48}$; $-N(R^{47})-C(O)-(CH_2)_nR^{48}$; $-N(R^{47})-SO_2R^{47}$; $-(CH_2)_nNR^{47}R^{48}$; $-(CH_2)_nOR^{48}$; $-(CH_2)_nSR^{49}$; $-(CH_2)_nS(O)R^{49}$; $-(CH_2)_nS(O)_2R^{49}$; $-OC(O)R^{49}$; $-OC(O)OR^{49}$; $-C(O)NR^{47}R^{48}$; 할로, $-CF_3$, (C_1-C_6) 알콕시, $-NO_2$, (C_1-C_6) 알킬, $-CN$, $-SO_2R^{50}$ 및 $-(CH_2)_nNR^{50}R^{51}$ 으로 구성된 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 치환되거나 비치환된 헤테로아릴; 및 할로, $-CF_3$, (C_1-C_6) 알콕시, $-NO_2$, (C_1-C_6) 알킬, $-CN$, $-SO_2R^{50}$ 및 $-(CH_2)_nNR^{50}R^{51}$ 으로 구성된 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 치환되거나 비치환된 아릴로 구성된 군으로부터 선택되고;
- [0393] R^{47} 및 R^{48} 은 H; (C_1-C_6) 알킬; (C_3-C_8) 시클로알킬; 헤테로시클릴; $-(CH_2)_nNR^{50}R^{51}$; $-(CH_2)_nOR^{50}$; $-(CH_2)_nC(O)R^{49}$; $-C(O)_2R^{49}$; $-(CH_2)_nSR^{49}$; $-(CH_2)_nS(O)R^{49}$; $-(CH_2)_nS(O)_2R^{49}$; $-(CH_2)_nR^{49}$; $-(CH_2)_nCN$; 할로, $-CF_3$, (C_1-C_6) 알콕시, $-NO_2$, (C_1-C_6) 알킬, $-CN$, $-(CH_2)_nOR^{49}$, $-(CH_2)_n$ 헤테로시클릴, $-(CH_2)_n$ 헤테로아릴, $-SO_2R^{50}$ 및 $-(CH_2)_nNR^{50}R^{51}$ 으로 구성된 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 치환되거나 비치환된 아릴; 및 할로, $-CF_3$, (C_1-C_6) 알콕시, $-NO_2$, (C_1-C_6) 알킬, $-CN$, $-(CH_2)_nOR^{49}$, $-(CH_2)_n$ 헤테로시클릴, $-(CH_2)_n$ 헤테로아릴, $-SO_2R^{50}$ 및 $-(CH_2)_nNR^{50}R^{51}$ 으로 구성된 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 치환되거나 비치환된 헤테로아릴로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되거나,
- [0394] R^{47} 및 R^{48} 은 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 3원 내지 8원 고리를 형성하고;
- [0395] R^{49} 은 (C_1-C_6) 알킬; (C_3-C_8) 시클로알킬; 헤테로시클릴 (C_1-C_6) 알킬렌; 아릴 (C_1-C_6) 알킬렌 (여기서, 아릴은 할로, $-CF_3$, (C_1-C_6) 알콕시, $-NO_2$, (C_1-C_6) 알킬, $-CN$, $-SO_2R^{50}$ 및 $-(CH_2)_nNR^{50}R^{51}$ 으로 구성된 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 치환되거나 비치환됨); 헤테로아릴 (C_1-C_6) 알킬렌 (여기서, 헤테로아릴은 할로, $-CF_3$, (C_1-C_6) 알콕시, $-NO_2$, (C_1-C_6) 알킬, $-CN$, $-SO_2R^{50}$ 및 $-(CH_2)_nNR^{50}R^{51}$ 으로 구성된 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 치환되거나 비치환됨); 할로, $-CF_3$, (C_1-C_6) 알콕시, $-NO_2$, (C_1-C_6) 알킬, $-CN$, $-SO_2R^{50}$ 및 $-(CH_2)_nNR^{50}R^{51}$ 으로 구성된 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 치환되거나 비치환된 아릴; 및 할로, $-CF_3$, (C_1-C_6) 알콕시, $-NO_2$, (C_1-C_6) 알킬, $-CN$, $-SO_2R^{50}$ 및 $-(CH_2)_nNR^{50}R^{51}$ 으로 구성된 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 치환되거나 비치환된 헤테로아릴로 구성된 군으로부터 선택되고;
- [0396] R^{50} 및 R^{51} 은 H, (C_1-C_6) 알킬, (C_3-C_8) 시클로알킬 및 $-C(O)R^{45}$ 로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되거나,

- [0397] R⁵⁰ 및 R⁵¹은 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 3원 내지 8원 고리를 형성하고;
- [0398] E³는 -(Z¹¹)-(Z¹²)_m-(Z¹³)_{m1}에 의해 규정되는 기이며, 여기서,
- [0399] Z¹¹은 헤테로시클릴 또는 헤테로시클릴렌이고;
- [0400] Z¹²는 OC(O), OC(S) 및 C(O)로 구성된 군으로부터 선택되고;
- [0401] Z¹³은 헤테로시클릴, 아르알킬, N(H)R⁵², (C₁-C₃)알킬, -OR⁵², 할로, S(O)₂R⁵⁶, (C₁-C₃)히드록시알킬 및 (C₁-C₃)할로알킬로 구성된 군으로부터 선택되고;
- [0402] m은 0 또는 1이고;
- [0403] m1은 0 또는 1이고;
- [0404] R⁵²는 H, -(CH₂)_qS(O)₂R⁵⁴, R⁵⁵NR⁵³R⁵³, (C₁-C₃)알킬, -(CH₂)_qOR⁵³, -C(O)R⁵⁴ 및 -C(O)OR⁵³로 구성된 군으로부터 선택되고;
- [0405] q는 0, 1, 2, 3 또는 4이고;
- [0406] R⁵³는 (C₁-C₃)알킬이고;
- [0407] R⁵⁴는 (C₁-C₃)알킬 또는 N(H)R⁵³이고;
- [0408] R⁵⁵는 (C₁-C₆) 알킬이고;
- [0409] R⁵⁶는 NH₂, (C₁-C₃)알킬 및 OR⁵²로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0410] 문단식별번호 <345> 내지 <409>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, 화합물은 하기 화학식 B-0로 표현되는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 착물이다:



- [0411]
- [0412] 상기 식에서,
- [0413] Z는 O 또는 S이고;
- [0414] X 및 X¹은 H, C₁-C₆ 알킬, 할로, 시아노, 또는 니트로로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며, 여기서 C₁-C₆ 알킬은 치환되거나 비치환되고;
- [0415] R¹, R², R³, R⁴, R⁵ 및 R⁶는 수소, 할로, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐 및 C₂-C₆ 알키닐로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며, 여기서 C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐 및 C₂-C₆ 알키닐은 치환되거나 비치환되고;
- [0416] Q는 O, S, NH, N(C₁-C₆ 알킬), 또는 N-Y-(아릴)이고;
- [0417] L은 N 또는 CR이며, 여기서 R은 할로, -CN, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, 또는 C₂-C₆ 알키닐이며, 여기서 C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐 및 C₂-C₆ 알키닐은 치환되거나 비치환되고;
- [0418] R⁷은 H, 할로젠, C₁-C₆ 알킬, -C(=O)NR⁹R¹⁰, -C(=O)(아릴), -C(=O)(헤테로시클릴), -C(=O)(헤테로아릴), -Y-(아

릴), -Y-(헤테로시클릴), -Y-(헤테로아릴), -Y-NR⁹R¹⁰, -SO₂NR⁹R¹⁰ 및 CO₂R⁹로 구성된 군으로부터 선택되며, 여기서 C₁-C₆ 알킬, 아릴, 헤테로시클릴 및 헤테로아릴은 각각 치환되거나 비치환되고;

[0419] R⁹ 및 R¹⁰은 H, C₁-C₆ 알킬, -Y-(시클로알킬), -Y-(아릴), -Y-(헤테로시클릴), -Y-(헤테로아릴), -Y-O-Y¹-O-R¹¹, -Y¹-CO₂-R¹¹, 및 -Y-O-R¹¹으로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며, 여기서 C₁-C₆ 알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로시클릴 및 헤테로아릴은 각각 치환되거나 비치환되고, 또는

[0420] R⁹ 및 R¹⁰은 이들이 결합되어 있는 질소와 함께 C₅-C₉ 헤테로시클릴 고리 또는 헤테로아릴 고리를 형성하며, 여기서 이러한 고리는 치환되거나 비치환되고;

[0421] R⁸은 H, 할로 및 C₁-C₆ 알킬로 구성된 군으로부터 선택되며, 여기서 C₁-C₆ 알킬은 치환되거나 비치환되고;

[0422] Y는 결합 또는 -(C(R¹¹)(H))_t- (여기서, t는 1 내지 6의 정수임)이고;

[0423] Y¹은 -(C(R¹¹)(H))_t- 이고,

[0424] R¹¹은 각각의 경우 독립적으로 H 또는 C₁-C₆ 알킬이며, 여기서 C₁-C₆ 알킬은 치환되거나 비치환된다.

[0425] 문단식별번호 <410> 내지 <424>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, X 및 X¹은 둘 모두 수소이다.

[0426] 문단식별번호 <410> 내지 <425>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, R¹은 수소 또는 할로젠이다.

[0427] 문단식별번호 <410> 내지 <426>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, R¹은 플루오르이다.

[0428] 문단식별번호 <410> 내지 <427>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, R⁴은 수소 또는 할로젠이다.

[0429] 문단식별번호 <410> 내지 <428>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, R⁴은 플루오르이다.

[0430] 문단식별번호 <410> 내지 <429>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, R², R³, R⁵, 및 R⁶은 각각 수소이다.

[0431] 문단식별번호 <410> 내지 <430>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, Q는 S, N(C₁-C₆ 알킬) 또는 N-Y-(아릴)이다.

[0432] 문단식별번호 <410> 내지 <431>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, L은 CH 또는 N이다.

[0433] 문단식별번호 <410> 내지 <432>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, R⁸은 H, 할로 및 C₁-C₆ 알킬로 구성된 군으로부터 선택되며, 여기서 C₁-C₆ 알킬은 OH 또는 NR¹⁴R¹⁵에 의해 치환되거나 비치환되며, 여기서 R¹⁴ 및 R¹⁵은 독립적으로 H 또는 C₁-C₆ 알킬이거나 R¹⁴ 및 R¹⁵은 이들이 결합되어 있는 질소와 함께 C₅-C₉ 헤테로시클릴 고리 또는 헤테로아릴 고리를 형성하며, 여기서 이러한 고리는 치환되거나 비치환된다.

[0434] 문단식별번호 <410> 내지 <433>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, R⁷은 H, 할로젠, C₁-C₆ 알킬, -CONR⁹R¹⁰, -SO₂NH₂, -SO₂NR⁹R¹⁰, -Y-헤테로사이클, -Y-헤테로아릴, -S-아릴, -S-C₁-C₆ 알킬, -SO-C₁-C₆ 알킬 및 -SO₂-C₁-C₆ 알킬로 구성된 군으로부터 선택되며, 여기서 C₁-C₆ 알킬은 비치환되거나 히드록시 또는 할로젠 중 1개 또는 2개에 의해 치환되고, 헤테로사이클 및 헤테로아릴은 비치환되거나 알콕시, 알킬 또는 할로알킬 중 1개 또는 2개에 의해 치환된다.

[0435] 문단식별번호 <410> 내지 <434>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, R⁷은 -CONR⁹R¹⁰이다.

[0436] 문단식별번호 <435>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, R⁹ 및 R¹⁰은 H, C₁-C₆ 알킬, -Y-O-R¹¹, -Y-(헤테로사

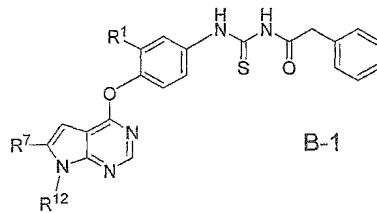
이클), $-Y^1-CO_2-R^{11}$ 및 $-Y$ -(아릴)로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며, 여기서 C_1-C_6 알킬은 비치환되거나 히드록시 또는 할로젠 중 1개 또는 2개에 의해 치환되고, 헤테로사이클 및 아릴은 비치환되거나 알콕시, 알킬 또는 할로알킬 중 1개 또는 2개에 의해 치환된다.

[0437] 문단식별번호 <435>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, R^9 및 R^{10} 은 이들이 결합되어 있는 질소와 함께 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 또는 티오모르폴리닐 고리를 형성하며, 여기서 이러한 고리는 비치환되거나 알콕시, 알킬 또는 할로알킬 중 1개 또는 2개에 의해 치환된다.

[0438] 문단식별번호 <410> 내지 <432>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, R^7 은 H, 할로젠, C_1-C_6 알킬, $-SO_2NR^9R^{10}$, $-C(=O)$ (헤테로시클릴), $-Y$ (헤테로시클릴), $-Y$ (헤테로아릴), $-S$ -아릴, $-S-C_1-C_6$ 알킬, $-SO-C_1-C_6$ 알킬 및 $-SO_2-C_1-C_6$ 알킬로 구성된 군으로부터 선택되며, 여기서 C_1-C_6 알킬은 비치환되거나 히드록시 또는 할로젠 중 1개 또는 2개에 의해 치환되고, 헤테로시클릴 및 헤테로아릴은 비치환되거나 알콕시, 알킬 또는 할로알킬 중 1개 또는 2개에 의해 치환된다.

[0439] 문단식별번호 <410> 내지 <438>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, Z는 황이다.

[0440] 문단식별번호 <345> 내지 <409>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, 화합물은 하기 화학식 B-1로 표현되는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 착물이다:



[0441]

[0442] 상기 식에서,

[0443] R^1 은 수소, 할로, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐 및 C_2-C_6 알키닐로 구성된 군으로부터 선택되며, 여기서 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐 및 C_2-C_6 알키닐은 치환되거나 비치환되고;

[0444] R^7 은 H, 할로젠, C_1-C_6 알킬, $-C(=O)NR^9R^{10}$, $-C(=O)$ (아릴), $-C(=O)$ (헤테로시클릴), $-C(=O)$ (헤테로아릴), $-Y$ -(아릴), $-Y$ (헤테로시클릴), $-Y$ (헤테로아릴), $-Y-NR^9R^{10}$, $-SO_2NR^9R^{10}$ 및 CO_2R^9 으로 구성된 군으로부터 선택되며, 여기서 C_1-C_6 알킬, 아릴, 헤테로사이클 및 헤테로아릴은 각각 독립적으로 치환되거나 비치환되고;

[0445] R^9 및 R^{10} 은 H, C_1-C_6 알킬, $-Y$ -(시클로알킬), $-Y$ -(아릴), $-Y$ (헤테로시클릴), $-Y$ (헤테로아릴), $-Y-O-Y^1-O-R^{11}$, $-Y^1-CO_2-R^{11}$, 및 $-Y-O-R^{11}$ 로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며, 여기서 C_1-C_6 알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로사이클 및 헤테로아릴은 각각 치환되거나 비치환되고, 또는

[0446] R^9 및 R^{10} 은 이들이 결합되어 있는 질소와 함께 C_5-C_9 헤테로시클릴 고리 또는 헤테로아릴 고리를 형성하며, 여기서 이러한 고리는 치환되거나 비치환되고;

[0447] Y는 결합 또는 $-(C(R^{11})(H))_t-$ (여기서, t는 1 내지 6의 정수임)이고;

[0448] Y^1 은 $-(C(R^{11})(H))_t-$ 이고;

[0449] R^{11} 은 각각의 경우 독립적으로 H 또는 C_1-C_6 알킬이며, 여기서 C_1-C_6 알킬은 치환되거나 비치환되고;

[0450] R^{12} 은 H, C_1-C_6 알킬 및 $-Y$ -(아릴)로 구성된 군으로부터 선택되며, 여기서 C_1-C_6 알킬 및 아릴은 치환되거나 비치환되거나

환된다.

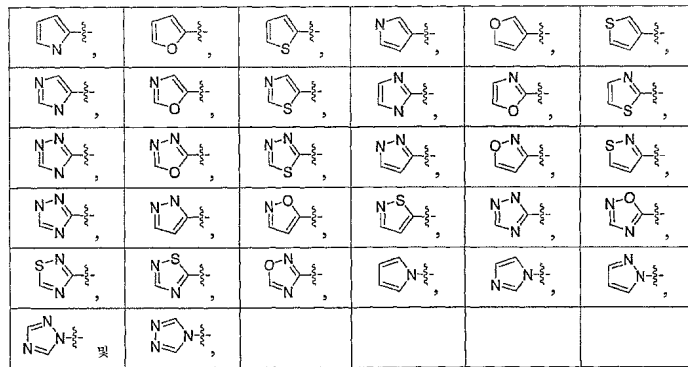
[0451] 문단식별번호 <440> 내지 <450>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, R¹은 수소 또는 할로겐이다.

[0452] 문단식별번호 <440> 내지 <451>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, R¹은 플루오르이다.

[0453] 문단식별번호 <440> 내지 <452>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, R¹²는 비치환된 C₁-C₃ 알킬 또는 비치환된 벤질이다.

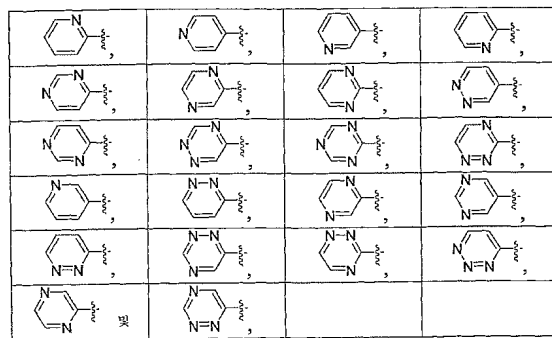
[0454] 문단식별번호 <440> 내지 <453>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, R⁷은 -C(O)NR⁹R¹⁰이다.

[0455] 문단식별번호 <440> 내지 <453>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, R⁷는 하기 화학식으로 구성된 군으로부터 선택되며, 여기서 이러한 군의 일원은 1개 내지 3개의 독립적으로 선택된 R³⁸에 의해 치환되거나 비치환된다:



[0456]

[0457] 문단식별번호 <440> 내지 <453>에 따른 화합물의 바람직한 구체예에서, R⁷은 하기 화학식으로 구성된 군으로부터 선택되며, 여기서 이러한 군의 일원은 1개 내지 3개의 독립적으로 선택된 R³⁸에 의해 치환되거나 비치환된다:



[0458]

[0459] 세 번째 양태에서, 본 발명은 문단식별번호 <48> 내지 <458> 중 어느 하나에 따르거나 본 명세서의 표 및 실시예 중 어느 하나에 기재된 화합물을 약제학적으로 허용되는 부형제와 함께 포함하는 조성물을 제공한다.

[0460] 본 발명의 네 번째 양태는 수용체를 문단식별번호 <48> 내지 <458> 중 어느 하나에 따르거나 본 명세서의 표 중 어느 하나에 기재된 화합물, 또는 문단식별번호 <459>에 따른 조성물과 접촉시키는 것을 포함하여 VEGF 수용체 신호전달 및 HGF 수용체 신호전달을 억제하는 방법을 제공한다. VEGF 및 HGF 활성의 억제는 세포 또는 다세포 생물체에서 이루어질 수 있다. 다세포 생물체인 경우, 본 발명의 이러한 양태에 따른 방법은 생물체에 문단식별번호 <48> 내지 <458> 중 어느 하나에 따르거나 본 명세서의 표 중 어느 하나에 기재된 화합물, 또는 문단식별번호 <459>에 따른 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 바람직하게는, 생물체는 포유동물, 더욱 바람직하게는 인간이다.

[0461] 본 명세서에 제시된 데이터는 본 발명의 VEGF 및 HGF 억제제의 억제 효과를 입증해준다. 이러한 데이터는 본 발명의 화합물이 VEGF 수용체 신호전달 및 HGF 수용체 신호전달의 억제를 위해 유용할 뿐만 아니라 암 및 중앙 성장을 포함하는 증식성 질병의 치료를 위한 치료제로서 유용함을 합리적으로 예측하게 한다.

[0462] 바람직한 본 발명에 따른 화합물은 하기 실시예에 기재된 화합물을 포함한다. 화합물은 [Cambridgesoft.com

(100 Cambridge Park Drive, Cambridge, MA 02140)으로부터 입수가능한 켐드로우 울트라(Chemdraw Ultra] 버전 6.0.2 또는 8.0.3, ACD labs (90 Adelaide Street West, Toronto, Ontario, M5H, 3V9, Canada)로부터 입수가능한 네임프로(Namepro) 버전 5.09을 사용하여 명명하였거나, 이로부터 유래되었다.

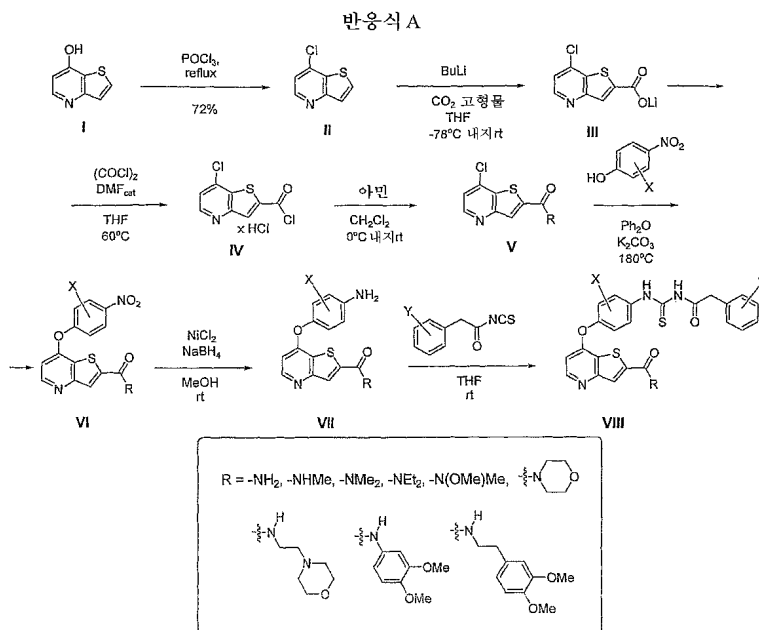
[0463] 합성 반응식 및 실험 절차

[0464] 본 발명의 화합물은 당업자에게 공지된 방법을 이용하여 하기 도시된 반응식 또는 실시예에 따라 제조될 수 있다. 이러한 반응식은 본 발명의 화합물을 제조하기 위해 사용될 수 있는 일부 절차를 예증하는 기능을 한다. 당업자는 다른 일반적 합성 절차가 사용될 수 있음을 인식할 것이다. 본 발명의 화합물은 시판되는 출발 성분들로부터 제조될 수 있다. 당업자에게 널리 공지된 절차에 따라 본 발명의 화합물을 수득하기 위해 출발 성분들에 대해 임의의 종류의 치환이 이루어질 수 있다.

[0465] I. 합성 (일반 반응식)

[0466] 화학식 A-0의 티에노[3,2-b]피리딘 기재 화합물은 반응식 A에 예시된 절차에 따라 제조될 수 있다. 이에 따라, 티에노[3,2-b]피리딘-7-올 (I)을 POCl₃로 처리하여 클로라이드 (II)로 전환시킨다. 이러한 물질을 *n*-BuLi와 같은 강염기로 처리한 후 이산화탄소를 첨가하여, 정제없이 다음 단계에서 사용되는 카르복실레이트 (III)를 수득하고, 이를 옥살릴 클로라이드와 반응시켜 아실 클로라이드 (IV) (아마도 히드록소클로라이드염으로서)를 제공한다. 아실 클로라이드 (IV)를 또한 추가 정제없이 다음 단계에서 사용하고, 이를 다양한 1차 및 2차 아민과 반응시켜서 화합물 (IV)를 다양한 1차 및 2차 아마이드 (V)로 전환시키고, 피리딘 고리의 염소 원자의 치환을 통해 이를 추가로 유도체화시킬 수 있다.

[0467] 그 후, 화합물 (V)을 탄산 칼륨과 같은 염기의 존재하에서 디페닐 에테르와 같은 고비점 용매 중에서 치환된 4-니트로페놀과 반응시켜서 니트로 유도체 (VI)를 생성시킨 후, 이를 NiCl₂/NaBH₄ 혼합물 (또는 다른 통상적인 시약)로 처리하여 아민 (VII)으로 환원시킨다. 또한, 아민 (VII)을 추가 정제없이 다음 단계를 위해 사용할 수 있고, 이를 2-페닐아세틸 이소티오시아네이트로 처리하여 하기 반응식 A에 도시된 것과 같은 아마이드-치환기를 함유하는 페닐아세틸티오우레아 (VIII)를 수득할 수 있다.



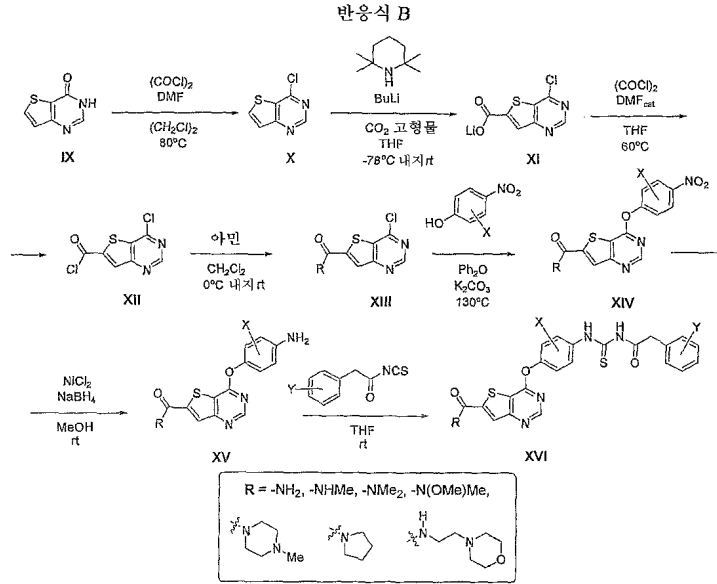
[0468]

[0469] 치환기 X 및 Y (3개 이하, 표시된 벤젠 고리 각각에서 동일하거나 상이함)는 할로, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알콕시, 시아노, 니트로, 히드록시, 아미노, C₁-C₆ 알킬아미노로부터 독립적으로 선택된다.

[0470] 화학식 A-0의 티에노[3,2-d]피리미딘 기재 화합물은 반응식 B에 도시된 절차에 따라 제조될 수 있다. 이에 따라, 티에노[3,2-d]피리미딘-7-올 (IX)을 POCl₃로 처리하여 클로라이드 (X)로 전환시킨다. 이러한 물질을 동일 반응계에서(*in situ*) 생성된 리튬 테트라메틸피페리디드 (LiTMP)와 같은 강염기로 처리한 후 이산화탄소를 첨가하여 다음 단계에서 정제없이 사용되는 카르복실레이트 (XI)를 수득하고, 이를 옥살릴 클로라이드와 반응시켜서

아실 클로라이드 (XII) (아마도 히드로클로라이드염으로서)를 제공한다. 아실 클로라이드 (XII)를 다양한 1차 및 2차 아민과 반응시켜 다양한 1차 및 2차 아마이드 (XIII)로 전환시키고, 이를 피리미딘 고리의 염소 원자의 치환에 의해 추가로 유도체화시킬 수 있다.

[0471] 그 후, 탄산 칼륨과 같은 염기의 존재하에서 디페닐 에테르와 같은 고비점 용매 중에서 화합물 (XIII)를 치환된 4-니트로페놀과 반응시켜서 니트로 유도체 (XIV)를 생성시킨 후, 이를 NiCl₂/NaBH₄ 혼합물 (또는 다른 통상적인 시약)로 처리하여 아민 (XV)으로 환원시킨다. 아민 (XV)을 2-페닐아세틸 이소티오시아네이트로 처리하여 하기 반응식 B에 도시된 것과 같은 아마이드-치환기를 함유하는 페닐아세틸티오우레아 (XVI)를 얻을 수 있다.

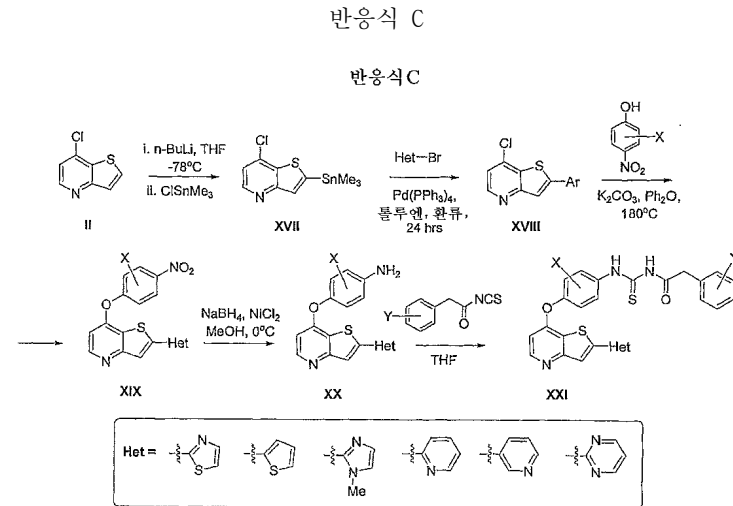


[0472] 치환기 X 및 Y (3개 이하, 표시된 벤젠 고리 각각에서 동일하거나 상이함)는 할로, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알콕시, 시아노, 니트로, 히드록시, 아미노, C₁-C₆ 알킬아미노로부터 독립적으로 선택된다.

[0473]

[0474] 아마이드 부분 대신에 헤테로아릴 치환기를 함유하는 화학식 A-0의 티에노[3,2-b]피리딘 기재 페닐아세틸티오우레아는 반응식 C에 도시된 절차에 따라 제조될 수 있다. 이에 따라, 클로라이드 (II)를 *n*-BuLi와 같은 강염기로 처리한 후 트리메틸틴 (또는 트리부틸틴) 클로라이드를 첨가하여 트리메틸스테인 (또는 트리부틸스테인) 유도체 (XVII)를 얻는다. 이러한 물질들을 Pd-촉매 (스틸(Stille) 결합 반응 또는 유사한 유형의 반응)의 존재하에서 다양한 헤테로아릴 브로마이드와 반응시켜서 헤테로아릴-치환된 티에노피리딘 (XVIII)을 얻고, 이를 피리딘 고리의 염소를 치환시킴으로써 추가로 유도체화시킬 수 있다.

[0475]

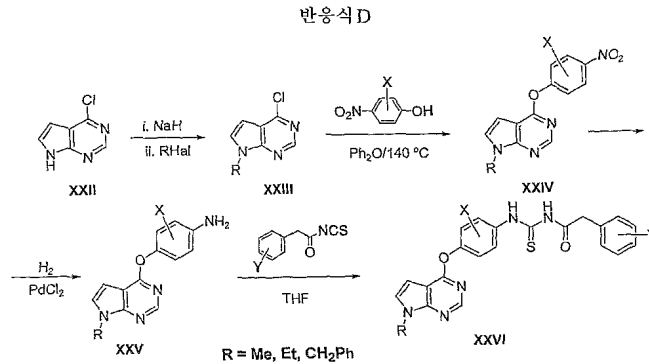


[0476] 치환기 X 및 Y (3개 이하, 표시된 벤젠 고리 각각에서 동일하거나 상이함)는 할로, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알콕시, 시아노, 니트로, 히드록시, 아미노, C₁-C₆ 알킬아미노로부터 독립적으로 선택된다.

[0477]

[0478] 그 후, 화합물 (XVIII)을 탄산 칼륨과 같은 염기의 존재하에서 디페닐 에테르와 같은 고비점 용매 중에서 치환된 4-니트로페놀과 반응시켜서 니트로 유도체 (XIX)를 생성시킨 후, 이를 $NiCl_2/NaBH_4$ 혼합물 (또는 다른 통상적인 시약)로 처리하여 아민 (XX)으로 환원시킨다. 또한, 아민 (XX)을 추가 정제없이 다음 단계를 위해 사용할 수 있고, 이를 2-페닐아세틸 이소티오시아네이트로 처리하여 반응식 C에 도시된 것과 같은 헤테로아릴-치환기를 함유하는 페닐아세틸티오우레아 (XXI)를 수득할 수 있다. 반응식 B에 도시된 헤테로아릴은 당 분야에 가용화 작용기 (solubilizing functionality)로서 공지되어 있는 알킬, 아민, 알킬아미노, 아미노알킬, 알콕시알킬, 히드록시알킬, 알킬술폰닐알킬 등으로 예시되는 (이들로 제한되지 않음) 추가의 치환기를 함유할 수 있다.

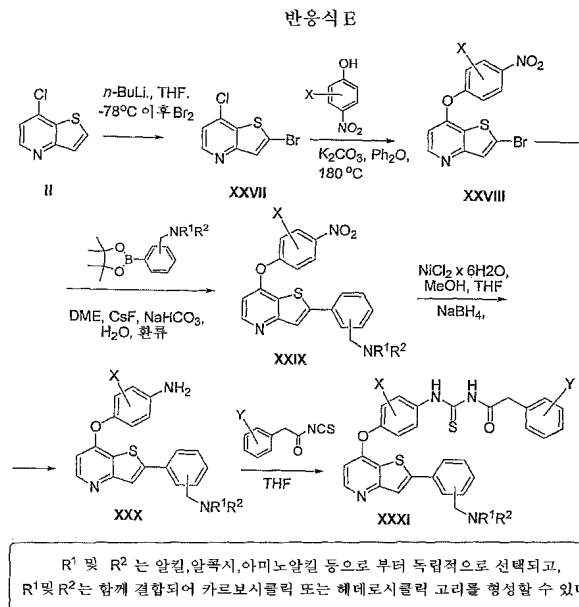
[0479] 반응식 D



[0480] 치환기 X 및 Y (3개 이하, 표시된 벤젠 고리 각각에서 동일하거나 상이함)는 할로, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알콕시, 시아노, 니트로, 히드록시, 아미노, C₁-C₆ 알킬아미노로부터 독립적으로 선택된다.

[0482] 화합물 B-0의 피롤로[2,3-d]피리미딘 기재 화합물은 반응식 D에 도시된 절차에 따라 제조될 수 있다. 수소화 나트륨과 같은 염기의 존재하에서 4-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (XXII)을 알킬 할라이드로 처리하여 알킬화 클로라이드 (XXIII)를 수득하고, 이를 탄산 세슘과 같은 염기의 존재하에서 디페닐 에테르와 같은 고비점 용매 중에서 치환된 4-니트로페놀과 반응시켜서 니트로 유도체 (XXIV)를 생성시키고 수소첨가 (또는 통상적인 환원제에 의한 처리)하여 아민 (XXV)으로 환원시킨다. 아민 (XXV)을 2-페닐아세틸 이소티오시아네이트와 반응시켜서 반응식 D에 도시된 것과 같은 알킬 치환기를 함유하는 페닐아세틸티오우레아 (XXVI)를 수득한다.

[0483] 반응식 E

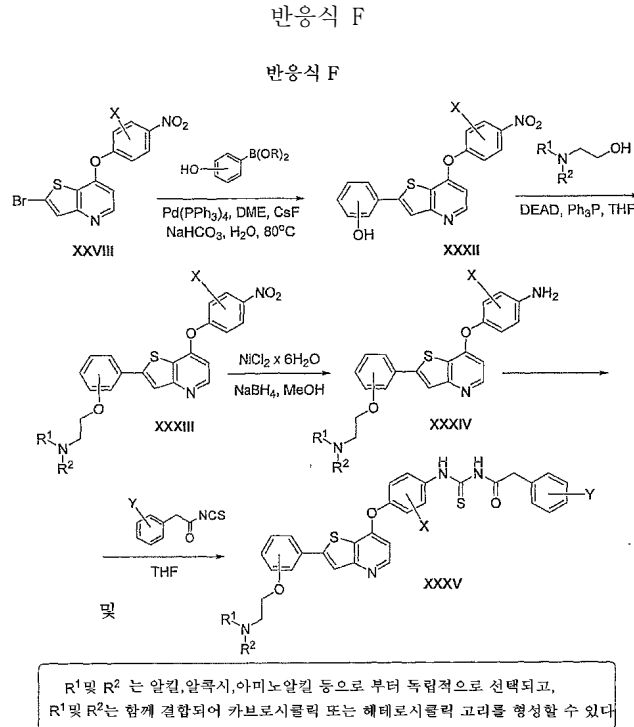


[0485] 치환기 X 및 Y (3개 이하, 표시된 벤젠 고리 각각에서 동일하거나 상이함)는 할로, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알콕시,

시아노, 니트로, 히드록시, 아미노, C₁-C₆ 알킬아미노로부터 독립적으로 선택된다.

[0486] 아릴 치환기를 함유하는 화학식 A-0의 티에노[3,2-b]피리딘 기재 페닐아세틸우레아는 반응식 E에 도시된 절차에 따라 제조될 수 있다. 이에 따라, 클로라이드 (II)를 리튬화시킨 후 브롬화시켜서 브로마이드 (XXVII)로 전환시키고, 이를 치환된 4-니트로페놀과 반응시켜서 보다 정교한 화합물 (XXVIII)를 생성시킨다. 이러한 물질을 다양한 아릴 붕소산 (또는 붕소산염), 특히 염기성기에 의해 작용기화된 것들과 스즈키형 (및 이와 유사한 유형) 반응을 위해 사용하여, 화합물 (XXIX)를 수득할 수 있다. 화합물 (XXIX)를 NiCl₂/NaBH₄ 혼합물 (또는 다른 통상적인 시약)로 환원시켜서 아민 (XXX)을 수득한다. 이러한 아민 (XXX)을 2-페닐아세틸 이소티오시아네이트로 처리하여 하기 반응식 E에 도시된 것과 같은 아릴 치환기를 함유하는 페닐아세틸티오우레아 (XXXI)를 수득한다.

[0487]

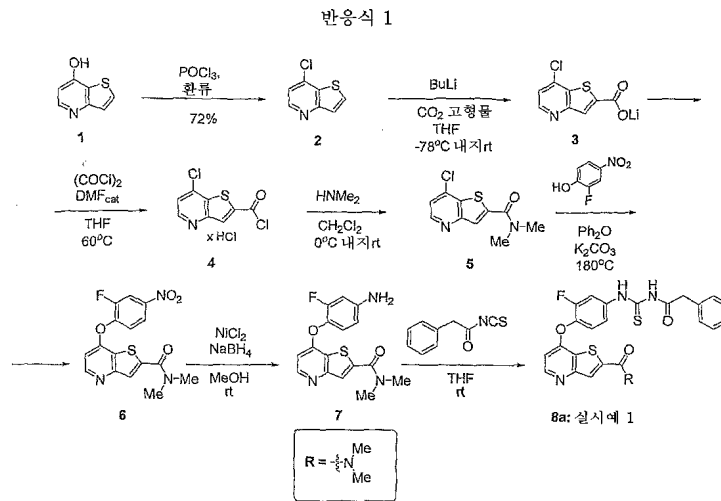


[0488]

[0489] 치환기 X 및 Y (3개 이하, 표시된 벤젠 고리 각각에서 동일하거나 상이함)는 할로, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알콕시, 시아노, 니트로, 히드록시, 아미노, C₁-C₆ 알킬아미노로부터 독립적으로 선택된다.

[0490] 또한, 브로마이드 (XXVIII)를 다양한 히드록시페닐 붕소산 (붕소산염)과 스즈키형 (및 이와 유사한 유형) 반응을 위해 사용하여, 페놀성 화합물 (XXXII)을 형성할 수 있다. 이러한 페놀을 다양한 알코올 (미츠노부 (Mitsunobu) 반응), 특히 염기성기로 작용기화된 것들과 반응시켜서 화합물 (XXXIII)을 수득한다. 화합물 (XXXIII)을 NiCl₂/NaBH₄ 혼합물 (또는 다른 통상적인 시약)로 환원시켜서 아민 (XXXIV)을 수득하고, 이를 2-페닐아세틸 이소티오시아네이트로 처리하여 하기 반응식 F에 도시된 것과 같은 아릴 치환기를 함유하는 페닐아세틸티오우레아 (XXXV)를 수득한다.

[0491] II. 특정 실시예



[0492]

[0493] 실시예 1

[0494] 1-(4-(2-(디메틸카르바모일)티에노[3,2-*b*]피리딘-7-일옥시)-3-플루오로페닐)-3-(2-페닐아세틸)티오우레아 (8a)

[0495] 단계 1: 7-클로로티에노[3,2-*b*]피리딘 (2)

[0496] POCl₃ (15 mL) 중의 티에노[3,2-*b*]피리딘-7-올 (1, 5.0 g, 33.1 mmol)의 교반 현탁액을 오일욕에서 4시간 동안 105°C로 가열하였다. 생성된 용액을 실온으로 냉각시키고, POCl₃를 감압하에서 제거하였다. 잔류물을 빙수욕에서 냉각시키고, 냉수를 첨가하였다. 물을 농축된 NH₄OH 용액으로 염기성이 되게 하고, EtOAc로 추출하였다. 유기 추출물을 무수 황산 나트륨으로 건조시키고, 농축시켜서, 오일을 수득하고, 이를 컬럼 크로마토그래피 (용리액 EtOAc-헥산, 1:4)에 의해 정제하여 표제 화합물을 갈색 고형물로서 수득하였다 (4.5 g, 72% 수율). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.60 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H).

[0497] 단계 2-4: 7-클로로-*N,N*-디메틸티에노[3,2-*b*]피리딘-2-카르복사미드 (5)

[0498] -78°C에서 무수 THF (60 mL) 중의 화합물 2 (3.0 g, 17.8 mmol)의 교반 용액에 *n*-BuLi (7.8 mL, 19.6 mmol, hex산 중의 2.5 M 용액)을 첨가하고, 생성된 현탁액을 15분간 교반시켰다. 고형 이산화탄소 (과량)를 첨가하고, 혼합물을 1시간에 걸쳐 실온으로 가온시켰다. 용매를 감압하에서 제거하고, 생성된 리튬 카르복실레이트 (3)를 추가 정제없이 사용하였다 (3.88 g, 정량분석).

[0499] 무수 DCM (50 mL) 중의 화합물 3 (3.5 g, 15.9 mmol)의 교반 현탁액에 (COCl)₂ (3.96 g, 31.2 mmol) 및 무수 DMF (1 방울)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 가열 환류시켰다. 용매를 증발시켜서 화합물 4 (아마도 HCl 염으로서)를 생성시키고, 이를 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[0500] 아실 클로라이드 (4) (2.42 g, 10.5 mmol)를 0°C에서 무수 DCM (105 mL)에 현탁시키고, Me₂NH (15.7 mL, THF 중의 2M 용액, 31.4 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 밤새 교반시켰다. 용매를 제거하고, 잔류물을 EtOAc에 용해시키고, 물로 세척하였다. 유기상을 수집하고, 무수 황산 나트륨으로 건조시킨 후, 여과시키고, 감압하에서 농축시켜서 잔류물을 생성시키고, 이를 컬럼 크로마토그래피 (용리액 EtOAc-헥산, 9:1)에 의해 정제하여 화합물 5를 황색 고형물로서 수득하였다 (1.65 g, 45% 수율). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.62 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.37 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 3.35-3.25 (m, 3H), 3.25-3.20 (m, 3H).

[0501] 단계 5: 7-(2-플루오로-4-니트로페녹시)-*N,N*-디메틸티에노[3,2-*b*]피리딘-2-카르복사미드 (6)

[0502] 화합물 5 (1.65 g, 6.85 mmol), 탄산 칼륨 (5.68 g, 41.1 mmol) 및 2-플루오로-4-니트로페놀 (1.65 g, 10.3 mmol)의 혼합물을 디페닐 에테르 (20 mL) 중에서 5시간 동안 170°C로 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키

고, EtOAc로 희석시키고, 물로 세척하였다. 유기상을 수집하고, 무수 황산 나트륨으로 건조시키고, 용매를 감압하에서 제거하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (용리액 EtOAc-헥산 9:1, 이어서 MeOH-EtOAc 1:4)에 의해 정제하여 화합물 6을 황색 고형물로서 수득하였다 (1.02 g, 41% 수율). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8.64 (d, J= 5.3 Hz, 1H), 8.46 (dd, J= 2.8 and 10.3 Hz, 1H), 8.20 (ddd, J= 1.3 and 2.6 and 9.0 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.73 (dd, J= 8.3 Hz, 1H), 6.99 (dd, J= 0.9 and 4.8 Hz, 1H), 3.25-3.30 (m, 3H), 3.02-3.11 (m, 3H).

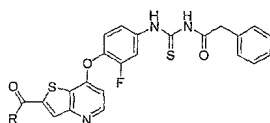
[0503] 단계 6-7: 1-(4-(2-(디메틸카르바모일)티에노[3,2-*b*]피리딘-7-일옥시)-3-플루오로페닐)-3-(2-페닐아세틸)티오우레아 (8a)

[0504] 0°C에서 MeOH (10 mL) 중의 화합물 6 (190 mg, 0.55 mmol)의 용액에 NiCl₂ x 6H₂O (241 mg, 1.02 mmol) 및 NaBH₄ (81.4 mg, 2.2 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 교반시키고, 농축하여 건조시키고, 생성된 고형물을 1M HCl에 용해시켰다. 그 후, 수용액을 농축된 NH₄OH 용액으로 염기성이 되게 하고, EtOAc로 추출하였다. 유기상을 수집하고, 무수 황산 나트륨으로 건조시키고, 여과시켰다. 용매를 감압하에서 증발시키고, 생성된 고형물을 디에틸 에테르로 분쇄시켜서 화합물 7을 다음 단계에서 즉시 사용되는 백색 고형물로서 수득하였다.

[0505] THF (20 mL) 중의 화합물 7 (465.8 mg, 1.41 mmol)의 현탁액에 벤질 이소티오시아네이트 (374 mg, 2.12 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 1시간 동안 교반시키고, 감압하에서 농축시키고, 생성된 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (용리액 EtOAc-MeOH 19:1)에 의해 정제하여 황색 고형물을 수득하고, 이를 Et₂O로 분쇄시켜서 화합물 8a를 오프-화이트(off-white) 고형물로서 수득하였다 (534 mg, 75% 수율). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 12.47 (s, 1H), 11.78 (s, 1H), 8.57 (d, J= 4.2 Hz, 1H), 8.05-7.95 (m, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.52 (s, 2H), 7.33 (d, J= 3.9 Hz, 1H), 7.28-7.23 (m, 1H), 6.72 (d, J= 5.3 Hz, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.26 (s broad, 3H), 3.05 (s broad, 3H).

[0506] 실시예 2-11:

[0507] 실시예 2-11 (화합물 8b-k)를 실시예 1 (반응식 1)의 화합물 8a에 대해 설명된 절차와 동일한 절차를 이용하여 제조하였다. 화합물 8b-k의 특성화는 하기 표 1에 제공된다.



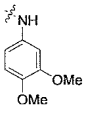

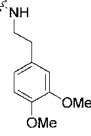

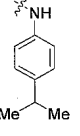

8b-k: 실시예 2-11

표 1.

화합물 8b-k (실시예 2-11)의 특성화

Cpd	Ex	R	명칭	특성화
8b	2		1-(4-(2-(모르폴리노에틸카르바모일)티에노[3,2- <i>b</i>]피리딘-7-일옥시)-3-플루오로페닐)-3-(2-페닐아세틸)티오우레아	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 12.52 (s, 1H), 11.85 (s, 1H), 8.96 (t, J= 5.3 Hz, 1H), 8.62 (d, J= 5.5 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.06 (d, J= 10.9 Hz, 1H), 7.57 (d, J= 6.5 Hz, 2H), 7.38-7.30 (m, 5H), 6.77 (d, J= 5.2 Hz, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.61 (t, J= 4.4 Hz, 4H), 3.46 (q, J= 6.6 Hz, 2H), 3.39-3.36 (m, 6H).
8c	3		1-(4-(2-(모르폴리노에틸카르바모일)티에노[3,2- <i>b</i>]피리딘-7-일옥시)-3-플루오로페닐)-3-(2-페닐아세틸)티오우레아	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 12.52 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.54 (d, J= 6.1 Hz, 1H), 8.0-7.98 (m, 2H), 7.38-7.26 (m, 7H), 6.73 (d, J= 5.7 Hz, 1H), 3.72 (s, 8H), 2.02 (s, 2H).

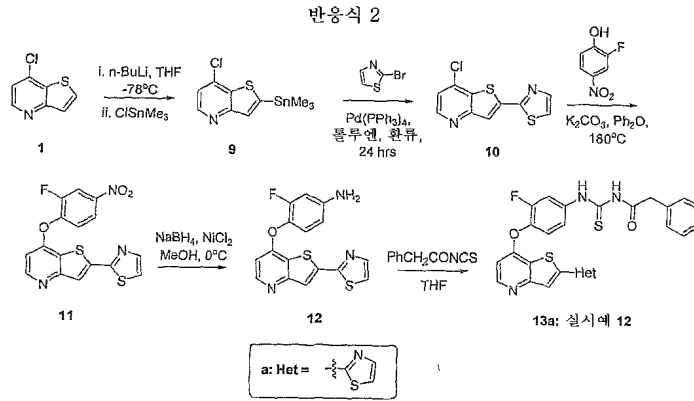
[0511]

8d	4		1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐카르바모일)티에노[3,2- <i>b</i>]피리딘-7-일옥시)-3-플루오로페닐)-3-(2-페닐아세틸)티오우레아	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm: 10.64 (s, 1H), 8.61 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.03 (d, <i>J</i> = 12.7 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.44 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.29 (m, 7H), 6.96 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.76 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.76 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 6H).
8e	5		1-(4-(2-(메틸카르바모일)티에노[3,2- <i>b</i>]피리딘-7-일옥시)-3-플루오로페닐)-3-(2-페닐아세틸)티오우레아	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm: 12.47 (s, 1H), 11.80 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.55 (d, <i>J</i> = 3.7 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.01 (d, <i>J</i> = 11.9 Hz, 1H), 7.52 (s, 2H), 7.32 (s, 4H), 7.25 (s, 1H), 6.71 (d, <i>J</i> = 4.9 Hz, 1H), 3.81 (s, 2H), 2.83 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 3H).
8f	6		1-(4-(2-(3,4-디메톡시페닐카르바모일)티에노[3,2- <i>b</i>]피리딘-7-일옥시)-3-플루오로페닐)-3-(2-페닐아세틸)티오우레아	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm: 12.47 (s, 1H), 11.81 (s, 1H), 9.03 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 8.56 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.02 (d, <i>J</i> = 11.4 Hz, 1H), 7.53 (s, 2H), 7.33 (m, 4H), 7.27 (m, 1H), 6.84 (m, 2H), 6.73 (m, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.70 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 6H), 3.50 (q, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 2.80 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H).
8g	7		1-(4-(2-(디에틸카르바모일)티에노[3,2- <i>b</i>]피리딘-7-일옥시)-3-플루오로페닐)-3-(2-페닐아세틸)티오우레아	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm: 12.58 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.05-7.92 (m, 2H), 7.40 (m, 4H), 7.33 (m, 3H), 6.71 (s, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.59 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 4H), 1.29 (m, 6H).
8h	8		1-(4-(2-(4-이소프로필페닐카르바모일)티에노[3,2- <i>b</i>]피리딘-7-일옥시)-3-플루오로페닐)-3-(2-페닐아세틸)티오우레아	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm: 12.48 (s, 1H), 11.81 (s, 1H), 10.56 (s, 1H), 8.61 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.03 (d, <i>J</i> = 12.3 Hz, 2), 7.66 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.54 (m, 2H), 7.33 (m, 4H), 7.23 (m, 3H), 6.75 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 3.82 (s, 2H), 2.87 (m, 1H), 1.20 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H).
8i	9		1-(4-(2-카르바모일)티에노[3,2- <i>b</i>]피리딘-7-일옥시)-3-플루오로페닐)-3-(2-페닐아세틸)티오우레아	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm: 12.48 (s, 1H), 11.81 (s, 1H), 8.56 (dd, <i>J</i> = 0.6 Hz and 5.5 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.25 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 8.01 (d, <i>J</i> = 13.3 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.33 (m, 4H), 7.25 (m, 1H), 6.72 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 3.82 (s, 2H).

[0512]

8j	10		1-(4-(2-(N-메톡시-N-메틸카르바모일)티에노[3,2- <i>b</i>]피리딘-7-일옥시)-3-플루오로페닐)-3-(2-페닐아세틸)티오우레아	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm: 12.51 (s, 1H), 11.85 (s, 1H), 8.63 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.04 (d, <i>J</i> = 13.1 Hz, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.36 (m, 4H), 7.30 (m, 1H), 6.77 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.39 (s, 3H).
8k	11		메틸 2-(1-(4-(2-(카르바모일)티에노[3,2- <i>b</i>]피리딘-7-일옥시)-3-플루오로페닐)-3-(2-페닐아세틸)티오우레이드)프로파노에이트	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm: 12.48 (s, 1H), 11.80 (s, 1H), 9.28 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 8.59 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.02 (d, <i>J</i> = 12.9 Hz, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.33 (m, 4H), 7.28 (m, 1H), 6.75 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 4.49 (m, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.66 (s, 3H), 1.44 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H).

[0513]



[0514]

[0515] 실시예 12

[0516] 1-(4-(2-(thiazol-2-yl)thieno[3,2-b]pyridin-7-yl)oxy)-3-(2-phenylacetamido)thiourea (13a)

[0517] 단계 1: 7-클로로-2-(트리메틸스테인)티에노[3,2-b]피리딘

[0518] -78°C에서 무수 THF (60mL) 중의 화합물 2 (1.0 g, 5.9 mmol)의 용액에 n-BuLi (2.36 mL, 5.9 mmol, 헥산 중의 2.5 M 용액)를 첨가하고, 생성된 갈색 침전물을 10분간 교반시켰다. 무수 THF (10 mL) 중의 트리메틸틴 클로라이드 (1.18 g, 5.9 mmol)를 서서히 첨가하고, 혼합물을 -78°C에서 2시간 동안 교반시키고, -78°C에서 메탄올을 사용하여 퀘칭시키고, 용매를 감압하에서 제거하였다. 잔류물을 EtOAc에 용해시키고, 물로 세척하고; 유기상을 수집하고, 무수 황산 나트륨으로 건조시키고, 여과시켰다. EtOAc를 감압하에서 증발시키고, 생성된 오일을 컬럼 크로마토그래피 (용리액 EtOAc-헥산 1:4)에 의해 정제하여 화합물 9 (1.2 g, 63% 수율)를 황색 고형물로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8.21 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.91 (m, 1H), 0.16 (s, 9H).

[0519] 단계 2: 7-클로로-2-(thiazol-2-yl)thieno[3,2-b]pyridine (10)

[0520] 무수 톨루엔 (6 mL) 중의 화합물 9 (175 mg, 0.53 mmol) 및 2-브로모thiazole (94 mg, 0.58 mmol)의 용액에 Pd(PPh₃)₄ (62 mg, 0.053 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 밤새 환류시키고, 실온으로 냉각시키고, 용매를 감압하에서 제거하였다. 생성된 고형물을 헥산/Et₂O로 분쇄시킨 후, 컬럼 크로마토그래피 (용리액 EtOAc-헥산 1:1)에 의해 정제하여 화합물 10을 백색 고형물로서 수득하였다 (75 mg, 56% 수율). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 8.65 (d, J = 5.1 Hz), 8.2 (s, 1H), 7.97 (s, 2H), 7.61 (d, J = 5.1 Hz).

[0521] 단계 3: 7-(2-(4-(2-플루오로-4-니트로페녹시)-2-(thiazol-2-yl)thieno[3,2-b]pyridin-7-yl)oxy)-2-(thiazol-2-yl)thieno[3,2-b]pyridine (11)

[0522] Ph₂O (10 mL) 중의 화합물 10 (194 mg, 0.77 mmol)의 현탁액에 2-플루오로-4-니트로페놀 (240 mg, 1.53 mmol) 및 탄산 칼륨 (425 mg, 3.08 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 180°C에서 4시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc로 희석시켰다. 생성된 용액을 물로 세척하고, 유기층을 수집하고, 무수 황산 나트륨으로 건조시키고, 여과시켰다. 용매를 감압하에서 제거하고; 잔류물을 DCM에 용해시키고, 컬럼 크로마토그래피 (용리액 EtOAc-헥산 4:1)에 의해 정제하여 화합물 11 (190 mg, 66 % 수율)을 황색 고형물로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 8.61 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.46 (dd, J = 2.74 and 10.37 Hz), 8.24 (s, 1H), 8.20-8.10 (m, 1 H), 7.95 (s, 2H), 7.73 (t, J = 8 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 5.3 Hz, 1H).

[0523] 단계 4-5. 1-(4-(2-(thiazol-2-yl)thieno[3,2-b]pyridin-7-yl)oxy)-3-(2-phenylacetamido)thiourea (13a)

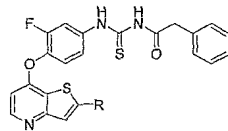
[0524] 0°C에서 MeOH (10 mL) 중의 화합물 11 (190 mg, 0.55 mmol)의 현탁액에 NiCl₂·6H₂O (241 mg, 1.02 mmol) 및 NaBH₄ (81.4 mg, 2.2 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 교반시키고, 농축하여 건조시키고, 생성된 고형물을 1M HCl에 용해시켰다. 그 후, 수용액을 농축된 수산화 암모늄 용액으로 염기성이 되게 하였고, 이때 화합물 (12)가 회색 고형물로서 침전되었고, 이를 여과에 의해 수집하고 다음 단계에서 미정제 상태로 사용

하였다.

[0525] THF (10 mL) 중의 아민 (12) (152 mg, 0.44 mmol)의 현탁액에 벤질 이소티오시아네이트 (118 mg, 0.66 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 1시간 동안 교반시키고, 감압하에서 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피 (용리액 EtOAc-헥산 3:1, 이어서 EtOAc)에 의해 정제하여 황색 고형물을 수득하였다. 이러한 물질을 Et₂O/헥산으로 분쇄시켜서 화합물 13a (100 mg, 43 % 수율)를 백색 고형물로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 12.48 (s, 1H), 11.81 (s, 1H), 8.55 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.00 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.33 (m, 3 H), 7.25 (m, 2H), 6.72 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 3.82 (s, 2H).

[0526] 실시예 13

[0527] 실시예 13-19 (화합물 13b-h)를 화합물 13a (실시예 12, 반응식 2)에 대해 설명된 절차와 동일한 절차를 사용하여 제조하였다. 화합물 13b-h (실시예 13-19)의 특성화는 하기 표 2에 제공된다.



13 b-h: 실시예 13-19

표 2

[0528]

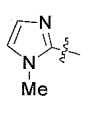


[0529]

[0530]

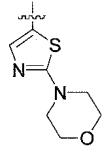
화합물 13b-h (실시예 13-19)의 특성화

Cpd	Ex	R	명칭	특성화
13b	13		1-(4-(2-(피리딘-2-일)티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)-3-플루오로페닐)-3-(2-페닐아세틸)티오우레아	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 12.47 (s, 1H), 11.81 (s, 1H), 8.61 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.26 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.0 (d, J = 17 Hz, 1H), 7.93 (dt, J = 1.76 and 7.82 Hz, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.32 (m, 4H), 7.26 (m, 1H), 6.65 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 3.82 (s, 2H). MS (m/z) 515.2 (M+H)
13c	14		N-(3-플루오로-4-(2-(피리딘-2-일)티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)페닐 카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 12.51 (s, 1H), 11.82 (s, 1H), 8.95 (m, 2H), 8.59 (m, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.04 (m, 1H), 7.55 (m, 3H), 7.34 (m, 4H), 7.28 (m, 1H), 6.75 (m, 1H), 3.82 (s, 2H). MS (m/z) 516.2 (M+H)

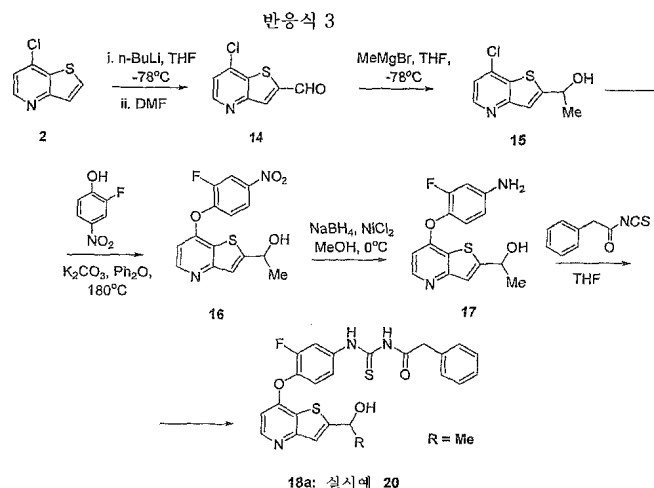
[0531]

13d	15		N-(3-플루오로-4-(2-(1-메틸-1H-이미다졸-2-일)티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)페닐카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 12.48 (s, 1H), 11.84 (s, 1H), 8.50 (m, 1H), 8.1 (s, 1H), 8.04 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.33 (m, 4H), 7.27 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 6.77 (d, J = 5.7 Hz, 1H). MS (m/z) 518.2 (M+H)
13e	16		N-(3-플루오로-4-(2-(티오피리딘-2-일)티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)페닐카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 12.48 (s, 1H), 11.84 (s, 1H), 8.50 (m, 1H), 8.04 (m, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.39 (s, 4H), 7.27 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 6.65 (m, 1H), 5.74 (m, 1H), 3.81 (s, 2H). MS (m/z) 520.0 (M+H)
13f	17		N-(4-(2-(1,3,4-티아디아졸-2-일)티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)-3-플루오로페닐카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 12.47 (s, 1H), 11.82 (s, 1H), 8.57 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.0 (d, J = 13 Hz, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.36 (m, 4H), 7.26 (m, 2H), 6.71 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 3.82 (s, 2H). MS (m/z) 522 (M+H)
13g	18		N-(3-플루오로-4-(2-(피리딘-3-일)티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)페닐카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 12.49 (s, 1H), 11.85 (s, 1H), 9.12 (dd, J = 0.8 and 2.3 Hz), 8.63 (dd, J = 1.6 and 4.7 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.27 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.0 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 7.54 (m, 3H), 7.32 (m, 4H), 7.26 (m, 2H), 6.69 (dd, J = 0.9 and 5.5 Hz, 1H), 3.81 (s, 2H). MS (m/z) 515.2 (M+H)

[0532]

13h	19		N-(3-플루오로-4-(2-(2-모르폴리노티아졸-5-일)티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)페닐카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 12.45 (s, 1H), 11.81 (s, 1H), 8.44 (dd, J = 1.2, 5.48 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 12 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.50 (s, 3H), 7.33 (m, 4H), 7.27 (m, 2H), 6.59 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.72 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 3.47 (t, J = 4.9 Hz, 4H). MS (m/z) 606.2 (M+H)
-----	----	---	--	---

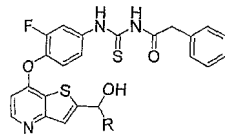
[0533]



[0534]

- [0535] 실시예 20
- [0536] 1-(4-(2-(1-히드록시에틸)티에노[3,2-*b*]피리딘-7-일옥시)-3-플루오로페닐)-3-(2-페닐아세틸)티오우레아 (18a)
- [0537] 단계 1. 7-클로로티에노[3,2-*b*]피리딘-2-카르브알데히드 (14)
- [0538] -78℃에서 무수 THF (10 mL) 중의 화합물 2 (200 mg, 1.18 mmol)의 용액에 *n*-BuLi (0.57 mL, 1.42 mmol, 헥산 중의 2.5 M 용액)을 첨가하고, 생성된 현탁액을 20분간 교반시켰다. 무수 DMF (0.5 mL, 과량)을 첨가하고, 반응 혼합물을 2시간 더 교반시켰다. 반응 혼합물을 -78℃에서 메탄올을 사용하여 켄칭시키고, 물을 첨가하였다. 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 유기 추출물을 합치고, 무수 황산 나트륨으로 건조시키고, 여과시켰다. 용매를 감압하에서 제거하고, 생성된 황색 고형물을 헥산으로 분쇄시켜서 화합물 14 (250 mg, 100 % 수율)를 옅은 황색 고형물로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 10.2 (s, 1H), 8.78 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 5.1 Hz, 1 H).
- [0539] 단계 2-3. 1-(7-(2-플루오로-4-니트로페녹시)티에노[3,2-*b*]피리딘-2-일)에탄올 (16)
- [0540] -78℃에서 무수 THF (5 mL) 중의 화합물 14 (200 mg, 1 mmol)의 용액에 메틸마그네슘 브로마이드 (0.51 mL, 1 mmol, 디부틸 에테르 중의 2 M 용액)에 첨가하고, 반응 혼합물을 -78℃에서 1시간 동안 교반시켰다. 반응을 물을 사용하여 켄칭시키고, EtOAc로 추출하였다. 유기상을 무수 황산 나트륨으로 건조시키고, 증발시켰다. 생성된 고형물을 헥산으로 세척하여 화합물 15를 백색 고형물로서 수득하고 (177 mg, 83% 수율), 이를 다음 단계에서 미정제 상태로 사용하였다.
- [0541] Ph₂O (10 mL) 중의 화합물 15 (170 mg, 0.79 mmol)의 현탁액에 2-플루오로-4-니트로페놀 (250 mg, 1.58 mmol) 및 탄산 칼륨 (436 mg, 3.16 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 180℃에서 4시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시키고, EtOAc로 희석시켰다. 용액을 물로 세척하고, 유기층을 수집하고, 무수 황산 나트륨으로 건조시키고, 여과시켰다. 용매를 감압하에서 제거하였다. 잔류물을 DCM 중에 용해시키고, 컬럼 크로마토그래피 (용리액 EtOAc-헥산, 4:1)에 의해 정제하여 화합물 16 (125 mg, 47 % 수율)을 황색 고형물로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8.52 (dd, *J* = 0.8 and 5.5 Hz, 1H), 8.44 (dd, *J* = 2.5 and 10.2 Hz, 1H), 8.15 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 7.63 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.86 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 5.96 (dd, *J* = 0.4 Hz and 4.9 Hz), 5.09 (m, 1H), 1.49 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H).
- [0542] 단계 4-5. 1-(4-(2-(1-히드록시에틸)티에노[3,2-*b*]피리딘-7-일옥시)-3-플루오로페닐)-3-(2-페닐아세틸)티오우레아 (18a)
- [0543] 0℃에서 MeOH (5 mL) 중의 화합물 16 (129 mg, 0.39 mmol)의 현탁액에 NiCl₂·6H₂O (183 mg, 0.77 mmol) 및 수산화붕소나트륨 (57 mg, 1.5 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 교반시키고, 농축하여 건조시키고, 생성된 고형물을 1M HCl에 용해시켰다. 그 후, 수용액을 농축된 수산화 암모늄 용액을 사용하여 염기성이 되게 하고, EtOAc로 추출하고, 유기 추출물을 무수 황산 나트륨으로 건조시킨 후, 여과시켰다. 용매를 감압하에서 제거하여 화합물 17 (110 mg, 94% 수율)을 갈색 오일로서 수득하고, 이를 다음 단계에서 바로 사용하였다.
- [0544] THF (10 mL) 중의 화합물 17 (110 mg, 0.36 mmol)의 에멀전에 2-페닐아세틸 이소티오시아네이트 (76 mg, 0.43 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 1시간 동안 교반시키고, 농축시키고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (용리액 EtOAc-헥산 3:1, 이어서 EtOAc)에 의해 정제하여 황색 고형물을 수득하고, 이를 디에틸 에테르/헥산에 의해 분쇄하여 화합물 18a을 오프-화이트 고형물로서 수득하였다 (90 mg, 52 % 수율). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 12.47 (s, 1H), 11.81 (s, 1H), 8.43 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 8.2 (s, 1H), 7.9 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 7.51-7.44 (m, 2H), 7.30 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.33-7.31 (m, 3H), 7.30-7.24 (m, 1H), 6.57 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 5.91 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 5.09 (m, 1H), 3.9 (s, 2H), 1.49 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H).

[0545] 실시예 21



18 b: 실시예 21



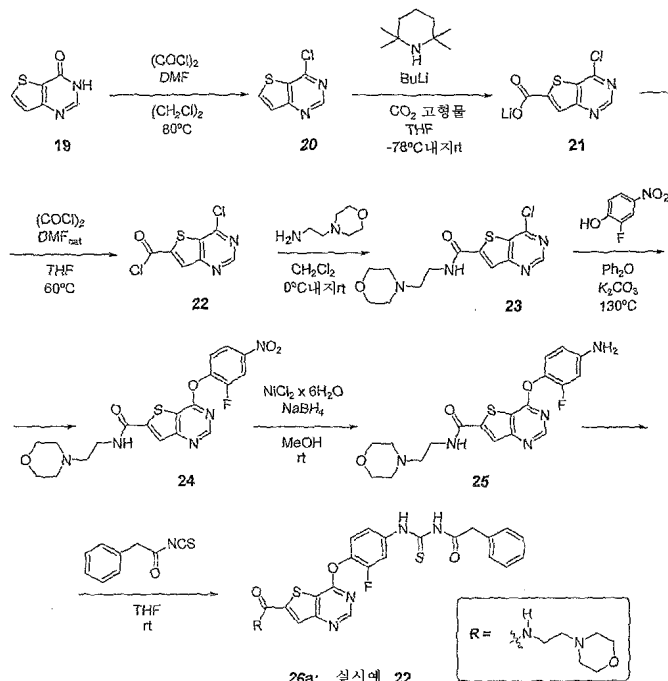
[0546]

[0547] 1-(4-(2-(1-히드록시-2-메틸프로필)티에노[3,2-*b*]피리딘-7-일옥시)-3-플루오로페닐)-3-(2-페닐아세틸)티오우레아 (18b)

[0548]

표제 화합물을 화합물 18a (실시예 20, 반응식 3)에 대해 설명된 절차와 동일한 절차를 이용하여 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 12.46 (s, 1H), 11.80 (s, 1H), 8.43 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.52-7.45 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.32 (m, 3H), 7.28 (m, 1H), 6.55 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 5.91 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 4.70 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H), 3.8 (s, 2H), 1.95 (m, 1H), 0.9 (dd, *J* = 0.7 and 10.2 Hz, 6H).

반응식 4



26a: 실시예 22

[0549]

[0550] 실시예 22

[0551] 1-(4-(6-(2-모르폴리노에틸카르바모일)티에노[3,2-*d*]피리미딘-4-일옥시)-3-플루오로페닐)-3-(2-페닐아세틸)티오우레아 (26a)

[0552]

단계 1: 4-클로로티에노[3,2-*d*]피리미딘 (20)

[0553]

질소하에서 0°C에서 무수 (CH₂Cl)₂ (20 mL) 중의 (COCl)₂ (7.33 mL, 84.11 mmol)의 교반 용액에 DMF (4.47 mL, 57.18 mmol)를 첨가하였다. 20분 후, 무수 (CH₂Cl)₂ (5 mL) 중의 티에노[3,2-*d*]피리미딘-4(3H)-온 (19) (4 g, 26.28 mmol)의 용액을 반응 혼합물에 적가하고, 이를 0°C에서 20분간 교반시키고, 또 다시 20분에 걸쳐 실온으로 가온시키고, 80°C에서 1.5시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시켰다. 최종적으로, 반응 혼합물을 물에 붓고, DCM으로 추출하였다. 추출물을 물, 염수로 순차적으로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과시키고, 증발

시켜서, 표제 화합물 20 (4.36 g, 97% 수율)을 황색 고형물로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9.02 (s, 1H), 8.59 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 5.2 Hz, 1H).

[0554] 단계 2: 4-클로로티에노[3,2-*d*]피리미딘-6-카르보닐 클로라이드 (22)

[0555] 질소하에서 0°C에서 무수 THF (50 mL) 중의 2,2,6,6-테트라메틸피페리딘 (4.45 mL, 26.37 mmol)의 교반 용액에 *n*-BuLi (10.55 mL, 26.37 mmol, 헥산 중의 2.5 M)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 30분간 교반시킨 후, 무수 THF (10 mL) 중의 화합물 20 (3 g, 17.58 mmol)의 용액을 -78°C에서 30분에 걸쳐 적가한 후, 드라이 아이스 (10 g)를 첨가하였다. 생성된 현탁액을 2시간에 걸쳐 실온으로 가온시키고, 여과시켜서, 리튬 카르복실레이트 (21)을 황색 고형물로서 수득하고 (4.5 g), 이를 추가 정제없이 다음 단계를 위해 사용하였다.

[0556] 질소하에서 0°C에서 무수 DCM (30 mL) 중의 (COCl)₂ (2.95 mL, 33.82 mmol)의 교반 용액에 DMF (0.5 mL, 6.45 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 20분간 교반시키고, 무수 DCM (5 mL) 중의 카르복실레이트 (21) (3.71 g, 16.89 mmol)의 용액으로 처리하고 (0°C에서 적가), 10분 더 교반시키고, 60°C에서 3시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시키고, 감압하에서 농축시켜서 표제 화합물 22 (3.90 g, 99% 수율)를 황색 고형물로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9.02 (s, 1H), 8.59 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 5.2 Hz, 1H).

[0557] 단계 3: 4-클로로-*N*-(2-모르폴리노에틸)티에노[3,2-*d*]피리미딘-6-카르복사미드 (23)

[0558] 질소하에서 0°C에서 무수 DCM (20 mL) 중의 화합물 22 (500 mg, 2.15 mmol)의 교반 용액에 4-(2-아미노에틸)-모르폴린 (307 mg, 2.36 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 3시간에 걸쳐 실온으로 가온시키고, 14시간 더 교반시키고, NHCO₃의 포화 수용액으로 처리하고, DCM으로 추출하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔상에서의 플래시 크로마토그래피 (용리액 MeOH- DCM, 5:95, 이어서 1:9)에 의해 정제하여 표제 화합물 23 (458 mg, 65% 수율)을 백색 고형물로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.13 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 3.60-3.54 (m, 4H), 3.44 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 2.54-2.48 (m, 2H), 2.46-2.40 (m, 4H).

[0559] 단계 4: 4-(2-플루오로-4-니트로페녹시)-*N*-(2-모르폴리노에틸)티에노[3,2-*d*]피리미딘-6-카르복사미드 (24)

[0560] Ph₂O (6 mL) 중의 화합물 23 (458 mg, 1.40 mmol)의 교반 용액에 2-플루오로-4-니트로페놀 (242 mg, 1.54 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 120°C에서 2.5 시간 동안 가열하고, K₂CO₃ (80 mg, 0.56 mmol)로 처리하고, 동일한 온도에서 18시간 더 가열하였다. 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 실리카겔 컬럼상에서의 플래시 크로마토그래피 (용리액 EtOAc-헥산 5:95, 1:1, 이어서 MeOH-DCM, 5:95 및 1:9)에 의해 정제하여, 표제 화합물 24 (570 mg, 91% 수율)를 황색 고형물로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.09 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.41 (dd, J = 2.4 and 10.4 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.22 (dd, J = 2.4 and 8.8 Hz, 1H), 7.88 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 3.60-3.52 (m, 4H), 3.45 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 2.50 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 2.46-2.40 (m, 4H).

[0561] 단계 5: 4-(4-아미노-2-플루오로페녹시)-*N*-(2-모르폴리노에틸)티에노[3,2-*d*]피리미딘-6-카르복사미드 (25)

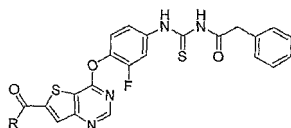
[0562] 질소하에서 실온에서 무수 MeOH (15 mL) 중의 화합물 24 (1.30 g, 2.72 mmol)의 교반 용액에 NiCl₂ x 6H₂O (605 mg, 2.54 mmol) 및 NaBH₄ (192 mg, 5.08 mmol)를 각각 첨가하였다. 반응 혼합물을 50분간 교반시키고, 농축시키고, 0°C로 냉각시키고, HCl (10 mL, 1M)로 처리한 후, NH₄OH (29%) (pH 9-10)를 첨가하고, 최종적으로 AcOEt로 추출하였다. 유기 추출물을 물 및 염수로 연속적으로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜서, 표제 화합물 25 (450 mg, 85% 수율)를 황색 고형물로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.04 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.07 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.48 (dd, J = 2.4 and 13.2 Hz, 1H), 6.40 (dd, J = 2.4 and 8.8 Hz, 1H), 5.47 (s, 2H), 3.62-3.52 (m, 4H), 3.44 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 2.56-2.48 (m, 2H), 2.46-2.40 (m, 4H).

[0563] 단계 6: 1-(4-(6-(2-모르폴리노에틸)카르바모일)티에노[3,2-*d*]피리미딘-4-일옥시)-3-플루오로페닐)-3-(2-페닐아세틸)티오우레아 (26a)

[0564] 질소하에서 무수 THF (10 mL) 중의 화합물 25 (450 mg, 1.07 mmol)의 교반 용액에 벤질 이소티오시아네이트 (0.5 mL)를 서서히 첨가하였다. 반응 혼합물을 18시간 동안 교반시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼상에서의 플래시 크로마토그래피 (용리액 MeOH-DCM, 5:95→0:90)에 의해 정제한 후, 역상 크로마토그래피 정제 (컬럼 페노멘(Phenomene) X, C18, 용리액 H₂O-MeOH, 50:50→5:95, 10 mL/분)하여 표제 화합물 26a (104 mg, 16% 수율)를 백색 고형물로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 12.43(s, 1H), 11.80(s, 1H), 9.07(t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.76(s, 1H), 8.28(s, 1H), 7.93(dd, J = 2.4 and 12.0 Hz, 1H), 7.54(t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.48(dd, J = 1.2 and 8.8 Hz, 1H), 7.39-7.30(m, 4H), 7.30-7.20(m, 1H), 3.82(s, 2H), 3.60-3.54(m, 4H), 3.45(q, J = 6.4 Hz, 2H), 2.50(m, 2H), 2.48-2.40(m, 4H).

[0565] 실시예 23-27

[0566] 실시예 23-27 (화합물 26b-e)을 실시예 22 (반응식 4)의 화합물 26a에 대해 설명된 절차와 동일한 절차를 이용하여 제조하였다. 화합물 26b-e (실시예 23-27)의 특성화는 하기 표 3에 제공된다.



26 b-e: 실시예 23-27






[0567]

[0568]

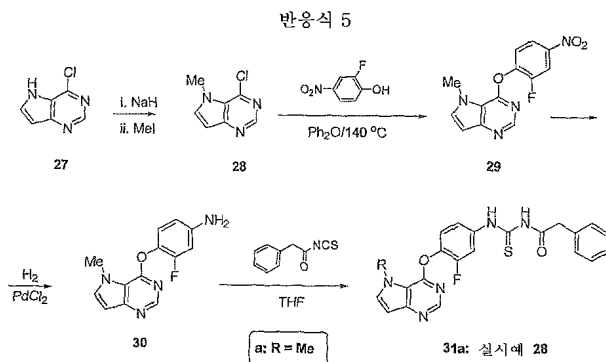
표 3

[0569]

화합물 26b-e (실시예 23-27)의 특성화

Cpd	Ex	R	명칭	특성화
26b	23		1-(4-(6-(디메틸카르바모일)티에노[3,2-d]피리미딘-4-일옥시)-3-플루오로페닐)-3-(2-페닐아세틸)티오우레아	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm): 8.77 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.93 (dd, J = 2.4 and 12.4 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.50-7.44 (m, 1H), 7.38-7.30 (m, 4H), 7.30-7.23 (m, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.07 (s, 3H).
26c	24		1-(4-(6-(4-N-메틸피페라질카르바모일)티에노[3,2-d]피리미딘-4-일옥시)-3-플루오로페닐)-3-(2-페닐아세틸)티오우레아	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm): 12.43 (s, 1H), 11.80 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.93 (dd, J = 2.0 and 12.0 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 2.0 and 8.4 Hz, 1H), 7.38-7.30 (m, 4H), 7.30-7.24 (m, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.74-3.62 (m, 4H), 2.48-2.36 (m, 4H), 2.25 (bs, 3H).
26d	25		1-(4-(6-(메틸카르바모일)티에노[3,2-d]피리미딘-4-일옥시)-3-플루오로페닐)-3-(2-페닐아세틸)티오우레아	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm): 12.42 (s, 1H), 11.80 (s, 1H), 9.10 (q, J = 4.4 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.92 (dd, J = 2.0 and 12.0 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.48 (dd, 2.0 and 8.8 Hz, 1H), 7.36-7.30 (m, 4H), 7.30-7.24 (m, 1H), 3.82 (s, 2H), 2.87 (d, J = 4.4 Hz, 1H).
26e	26		1-(4-(6-(N-메톡시-N-메틸카르바모일)티에노[3,2-d]피리미딘-4-일옥시)-3-플루오로페닐)-3-(2-페닐아세틸)티오우레아	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm): 8.79 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.93 (dd, J = 2.0 and 11.6 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 2.0 and 8.8 Hz, 1H), 7.36-7.30 (m, 4H), 7.30-7.24 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.82 (s, 2H), 3.39 (s, 3H).
26f	27		1-(4-(6-카르바모일)티에노[3,2-d]피리미딘-4-일옥시)-3-플루오로페닐)-3-(2-페닐아세틸)티오우레아	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm): 12.43 (s, 1H), 11.80 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.55 (bs, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.07 (bs, 1H), 7.93 (dd, J = 2.0 and 12 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 2.0 and 8.8 Hz, 1H), 7.36-7.30 (m, 4H), 7.30-7.23 (m, 1H), 3.82 (s, 2H).

[0570]



[0571]

[0572] 실시예 28

[0573] 1-(4-(5-메틸-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘-4-일옥시)-3-플루오로페닐)-3-(2-페닐아세틸)티오우레아 (31a)

[0574] 단계 1: 4-클로로-5-메틸-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘 (28)

[0575] DMF (41 mL) 중의 4-클로로-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘 (27) (*J. Org. Chem.*, 2001, 66, 17, 5723-5730) (643 mg, 4.15 mmol)의 교반 용액에 0°C에서 NaH (광유 중의 60%, 330 mg, 8.3 mmol)를 한꺼번에 첨가하고, 혼합물

을 1시간 동안 교반시킨 후, 메틸 요오다이드 (0.28 mL, 4.5 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온시키고, 1시간 더 교반시키고, AcOH (1 mL)로 쉐킷시켜서 현탁액을 형성시키고, 이를 10분간 교반시키고, 감압하에서 농축시켜서 고형물을 수득하였다. 이러한 물질을 AcOEt에 용해시키고, 용액을 차가운 포화 NaHCO₃ 용액 및 물로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 농축시켜서, 표제 화합물 28을 옅은 황색 고형물로서 수득하였다 (640 mg, 93% 수율). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 8.51 (s, 1H), 7.75 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 3.3 Hz, 2H), 4.15 (s, 1H). LRMS (M+1) 168.1 (100%), 170.1 (34%).

[0576] 단계 2: 4-(2-플루오로-4-니트로페녹시)-5-메틸-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘 (29)

[0577] 디페닐 에테르 (18 mL) 중의 4-클로로-5-메틸-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘 (28) (300 mg, 1.79 mmol), 4-니트로-2-플루오로페놀 (422 mg, 2.69 mmol) 및 탄산 세슘 (1.2 g, 3.58 mmol)의 현탁액을 140°C에서 밤새 교반시켰다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 감압하에서 농축시키고, 잔류물을 Et₂O로 분쇄시키고, 여과시키고, 건조시켜서, 표제 화합물 29를 회색 고형물 (258 mg, 49% 수율)로서 수득하였다. LRMS (M+1) 289.1 (100%).

[0578] 단계 3: 4-(5-메틸-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘-4-일옥시)-3-플루오로벤젠아민 (30)

[0579] 90°C에서 AcOH (3 mL) 중의 4-(2-플루오로-4-니트로페녹시)-5-메틸-5H-피롤로[3,2-d] 피리미딘 (29) (253.6 mg, 0.879 mmol)의 용액에 철 분말 (245 mg, 4.4 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 10분간 격렬하게 교반시키고, 여과시켰다. 여액을 감압하에서 농축시켜서, 고형물을 수득하고, 이를 DCM에 용해시켰다. 생성된 용액을 차가운 NaHCO₃ 용액 및 물로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 농축시켜서, 잔류물을 수득하고, 이를 컬럼 크로마토그래피 (용리액 MeOH-CH₂Cl₂ 1:20)에 의해 정제하여 표제 화합물 30을 갈색 고형물로서 수득하였다 (120.6 mg, 53% 수율). LRMS (M+1) 240.1 (100%).

[0580] 단계 4: 1-(4-(5-메틸-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘-4-일옥시)-3-플루오로페닐)-3-(2-페닐아세틸)티오우레아 (31a)

[0581] THF (5 mL) 중의 4-(5-메틸-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘-4-일옥시)-3-플루오로벤젠아민 (30) (120.8 mg, 0.5 mmol) 및 벤질 이소티오시아네이트 (0.1 mL, 0.55 mmol)의 용액을 실온에서 2시간 교반시키고, 감압하에서 농축시키고, 잔류물을 실리카겔상에서의 컬럼 크로마토그래피 (용리액 EtOAc-헥산 1:1)에 적용하여 표제 화합물 31a을 백색 고형물로서 수득하였다 (97.6 mg, 45%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 12.42 (s, 1H), 11.79 (s, 1H), 8.28 (d, J=0.6 Hz, 1H), 7.88 (dd, J=2.3 Hz, J=12.1 Hz, 1H), 7.81 (d, J=3.1 Hz, 1H), 7.50 (t, J=8.4 Hz, 1H), 7.44 (dd, J=2.1 Hz, J=8.8 Hz, 1H), 7.33 (m, 4H), 7.28 (m, 1H), 6.65 (dd, J=0.6 Hz, J=2.9 Hz, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.83 (s, 2H). LRMS (M+1) 436.1 (100%).

[0582] 실시예 29

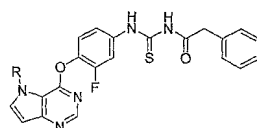
[0583] 1-(4-(5-에틸-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘-4-일옥시)-3-플루오로페닐)-3-(2-페닐아세틸)티오우레아 (31b)

[0584] 표제 화합물 31b를 단계 1에서 에틸 요오다이드 (메틸 요오다이드 대신)를 사용하는 것을 제외하고는 실시예 28에 대해 설명된 절차와 유사한 절차를 이용하여 반응식 5에 따라 수득하였다. 화합물 31b의 특성화는 표 4에 제공된다.

[0585] 실시예 30

[0586] 1-(4-(5-벤질-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘-4-일옥시)-3-플루오로페닐)-3-(2-페닐아세틸)티오우레아 (31c)

[0587] 표제 화합물 31c을 단계 1에서 벤질 브로마이드 (메틸 요오다이드 대신)를 사용하는 것을 제외하고는 실시예 28에 대해 설명된 절차와 유사한 절차를 이용하여 반응식 5에 따라 수득하였다. 화합물 31c의 특성화는 표 4에 제공된다.



31b-c: 실시예 29-30

[0588]

[0589]

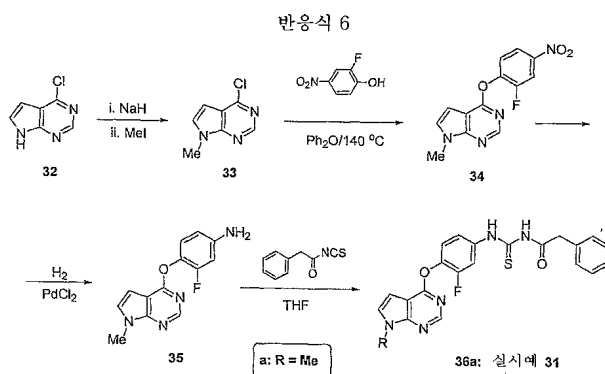
표 4

[0590]

화합물 31b-c (실시예 29-30)의 특성화

Cpd	Ex	R	명칭	특성화
31b	29	Et	1-(4-(5-에틸-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘-4-일옥시)-3-플루오로페닐)-3-(2-페닐아세틸)티오우레아	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ(ppm): 12.4 (br, 1H), 11.8 (br, 1H), 8.3 (s, 1H), 7.90-7.85 (m, 2H), 7.54-7.41 (m, 2H), 7.40 (m, 4H), 7.29 (m, 1H), 6.63 (d, J=3.1 Hz, 1H), 4.46 (q, J=7.0 Hz, J=14.3 Hz, 2H), 3.83 (s, 2H), 1.46 (t, J=7.0 Hz, 3H). LRMS (M+1) 450.2 (100%).
31c	30	-CH ₂ Ph	1-(4-(5-벤질-5H-피롤로[3,2-d]피리미딘-4-일옥시)-3-플루오로페닐)-3-(2-페닐아세틸)티오우레아	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ(ppm): 12.34 (s, 1H), 11.79 (s, 1H), 8.3 (s, 1H), 8.04 (d, J=3.1 Hz, 1H), 7.8 (dd, J=2.3 Hz, J=7.8 Hz, 1H), 7.4 (m, 1H), 7.35-7.76 (m, 11H), 6.7 (d, 3.1 Hz, 1H), 5.66 (s, 2H), 3.82 (s, 2H). LRMS (M+1) 512.3 (100%).

[0591]



[0592]

[0593] 실시예 31

[0594] 1-(4-(7-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일옥시)-3-플루오로페닐)-3-(2-페닐 아세틸)티오우레아 (36a)

[0595] 표제 화합물 36a (반응식 6)는 출발 물질로서 4-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (32) (클로라이드 (27) 대신)를 사용하는 것을 제외하고는 실시예 28 (반응식 5)에 대해 설명된 절차와 유사한 절차에 따라 수득하였다. 화합물 36a의 특성화는 표 5에 제공된다.

[0596] 실시예 32

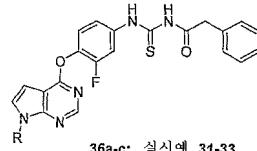
[0597] 1-(4-(7-에틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일옥시)-3-플루오로페닐)-3-(2-페닐 아세틸)티오우레아 (36b)

[0598] 표제 화합물 36b를 단계 1에서 에틸 요오다이드 (메틸 요오다이드 대신)를 사용하는 것을 제외하고는 실시예 31에 대해 설명된 절차와 유사한 절차를 이용하여 반응식 6에 따라 수득하였다. 화합물 36b의 특성화는 표 5에 제공된다.

[0599] 실시예 33

[0600] 1-(4-(7-벤질-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일옥시)-3-플루오로페닐)-3-(2-페닐 아세틸)티오우레아 (36c)

[0601] 표제 화합물 36c를 단계 1에서 벤질 브로마이드 (메틸 요오다이드 대신)를 사용하는 것을 제외하고는 실시예 31에 대해 설명된 절차와 유사한 절차를 이용하여 반응식 6에 따라 수득하였다. 화합물 36c의 특성화는 표 5에 제공된다.



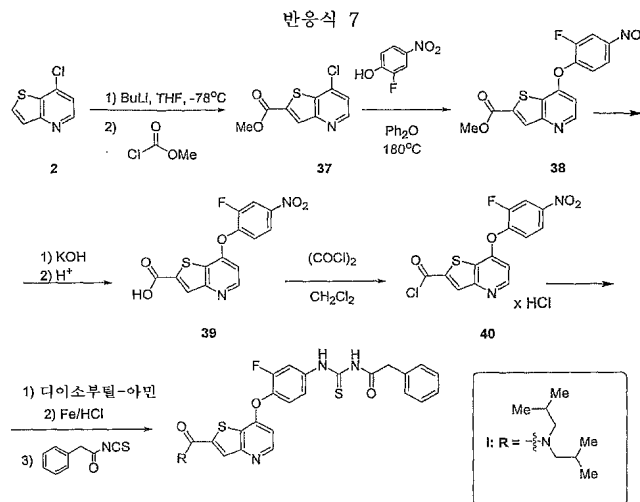
36a-c: 실시예 31-33

표 5

화합물 36a-c (실시예 31-33)의 특성화

Cpd	Ex	R	명칭	특성화
36a	31	Me	1-(4-(7-메틸-7H-피롤로 [2,3-d]피리미딘-4-일옥시)-3-플루오로페닐)-3-(2-페닐 아세틸)티오우레아	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm): 12.43 (s, 1H), 11.79 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.87 (dd, J=1.8 Hz, J=13.1 Hz, 1H), 7.55 (d, J=3.5 Hz, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.33 (m, 4H), 7.27 (m, 1H), 6.62 (d, J=3.5 Hz, 1H), 3.83 (m, 5H). LRMS (M+1) 436.1 (100%).
36b	32	Et	1-(4-(7-에틸-7H-피롤로 [2,3-d]피리미딘-4-일옥시)-3-플루오로페닐)-3-(2-페닐 아세틸)티오우레아	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm): 12.41 (br, 1H), 11.78 (br, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.63 (d, J=3.5 Hz, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.33 (m, 4H), 7.27 (m, 1H), 6.63 (d, J=3.5 Hz, 1H), 4.29 (q, J=7.2 Hz, J=14.5 Hz, 2H), 3.82 (s, 2H), 1.40 (t, J=7.2 Hz, 3H). LRMS (M+1) 450.2 (100%).
36c	33	-CH ₂ Ph	1-(4-(7-벤질-7H-피롤로 [2,3-d]피리미딘-4-일옥시)-3-플루오로페닐)-3-(2-페닐 아세틸)티오우레아	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm): 12.41 (s, 1H), 11.79 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.68 (d, J=3.5 Hz, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.35-7.23 (m, 10H), 6.68 (d, 3.5 Hz, 1H), 5.48 (s, 2H), 3.82 (s, 2H). LRMS (M+1) 512.3 (100%).

[0605]



[0606]

실시예 34

[0607]

7-(2-플루오로-4-(3-(2-페닐아세틸)티오우레이도)페녹시)-N,N-다이소부틸티에노[3,2-b]피리딘-2-카르복사미드 (81)

[0608]

단계 1: 메틸 7-클로로티에노[3,2-b]피리딘-2-카르복실레이트 (37)

[0609]

질소 분위기하에서 -78°C에서 무수 THF (100 mL) 중의 화합물 2 (7.0 g, 41.3 mmol)의 교반 용액에 *n*-BuLi (24.7 mL, 헥산 중의 2.5 M, 61.8 mmol)를 첨가하였다. 1시간 후, 메틸 클로로포름레이트 (9.6 ml, 124 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 동일한 온도에서 1시간 더 교반시키고, 과량의 메탄올로 퀀칭시키고, 실온으로 가운시켰다. 그 후, 용매를 증발시키고, 잔류물을 헥산-AcOEt (70:30)를 용리액으로서 사용하는 플래시 크로마

토그래피에 의해 정제하였다. 컬럼으로부터의 생성물을 에틸 아세테이트로부터 재결정화시켜서, 표제 화합물 37 (4.3g, 46% 수율)을 백색 고형물로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8.75 (dd, J = 0.8 and 4.8 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 0.8 and 5.2 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H).

[0611] 단계 2: 메틸 7-(2-플루오로-4-니트로페녹시)티에노[3,2-*b*]피리딘-2-카르복실레이트 (38)

[0612] Ph₂O 중의 화합물 37 (4.0 g, 17.6 mmol), 2-플루오로-4-니트로페놀 (5.5 g, 35.0 mmol) 및 K₂CO₃ (12.1 g, 87.5 mmol)의 혼합물을 180°C에서 5시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc로 희석시키고, 물로 세척하였다. 유기층을 수집하고, 무수 황산 나트륨으로 건조시키고, 용매를 감압하에서 제거하였다. 잔류물을 헥산 - AcOEt (70:30)을 용리액으로서 사용하는 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 컬럼으로부터의 생성물을 에틸 아세테이트-헥산의 혼합물로부터 재결정화시켜서, 화합물 38 (3.6 g, 59% 수율)을 백색 고형물로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8.69 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.47 (dd, J = 2.4 and 10.0 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.21 (m, 1H), 7.77 (dd, J = 8.0 and 9.2 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 0.8 and 5.2 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H).

[0613] 단계 3: 7-(2-플루오로-4-니트로페녹시)티에노[3,2-*b*]피리딘-2-카르복실산 (39)

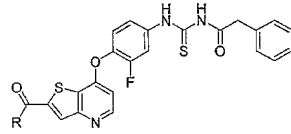
[0614] THF (50 ml) 중의 화합물 38 (2.5 g, 7.18 mmol)의 교반 용액에 KOH (14.3 ml, H₂O 중의 1.0 N, 14.3 mmol)를 첨가하였다. 4시간 후, 반응 혼합물을 농축시키고, 생성된 잔류물을 H₂O (50 ml)에 용해시켰다. 그 후, 수성 층을 에틸 아세테이트로 세척하고, 1N HCl로 산성화시켰다 (pH = 1). 산성화시에 형성되는 침전물을 여과에 의해 수집하고, 물로 세척하고, 고진공하에서 건조시켜서, 표제 화합물 39 (2.3 g, 96% 수율)를 백색 고형물로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8.68 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.47 (dd, J = 2.8 and 10.4 Hz, 1H), 8.20 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.76 (dd, J = 8.0 and 8.8 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 5.2 Hz, 1H).

[0615] 단계 4: 7-(2-플루오로-4-니트로페녹시)티에노[3,2-*b*]피리딘-2-카르보닐 클로라이드 (40)

[0616] 질소 분위기하에서 무수 CH₂Cl₂ (30 ml) 중의 화합물 39 (2.0 g, 5.98 mmol)의 용액에 옥살릴 클로라이드 (2.6 ml, 29.8 mmol)를 첨가하였다. 2시간 동안 교반시킨 후, 용매를 증발시키고, 무수 톨루엔 (10 mL)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 증발시켜서 (톨루엔을 첨가한 후, 증발을 2회 수행하는 절차), 표제 화합물 40 (2.2 g, 94% 수율)을 백색 고형물로서 수득하였다. 생성물을 추가 정제 및 특성화없이 사용하였고, 이는 모노-HCl 염인 것으로 추정되었다.

[0617] 단계 5: 7-(2-플루오로-4-(3-(2-페닐아세틸)티오우레이도)페녹시)-*N,N*-디이소부틸티에노[3,2-*b*]피리딘-2-카르복사미드 (81)

[0618] 질소 분위기하에서 무수 CH₂Cl₂ 중의 화합물 40 (150 mg, 0.385 mmol) 및 TEA (107 μl, 0.771 mmol)의 용액에 디이소부틸아민 (67 μl, 0.385 mmol)을 첨가하였다. 1시간 동안 교반시킨 후, 메탄올 (2 mL)을 첨가한 다음 철 분말 (150 mg) 및 HCl (농축, 0.4 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 2시간 더 교반시킨 후, 에틸 아세테이트 (20 mL) 및 H₂O (20 mL)와 NH₄OH (2 mL)의 혼합물 사이에 분배시켰다. 유기상을 수집하고, 염수로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과시키고, 증발시켰다. 잔류물을 THF (2 mL) 중의 2-페닐아세틸 이소티오시아네이트 (102 mg, 0.58 mmol)로 처리하고, 생성된 혼합물을 주위 온도에서 2시간 동안 정치시키고, 메탄올 (5.0 mL)로 켄칭시키고, 5 ml의 실리카겔상으로 로딩시키고, 헥산 -AcOEt (70:30)을 용리액으로서 사용하는 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여, 표제 화합물 81 (41 mg, 18%)을 백색 고형물로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 8.54 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.08 (dd, J = 2.0 and 12.0 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.38-7.49 (m, 2H), 7.28-7.35 (m, 5H), 6.77 (dd, J = 1.2 and 5.6 Hz, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.46 (bs, 4H), 2.18 (bs, 1H), 2.02 (bs, 1H), 1.02 (bs, 6H), 0.87 (bs, 6H). LRMS (M+1):592.7 (계산치), 593.3 (실측치).



8m-y: 실시예 35-47

표 6

화합물 8m-y (실시예 35-47)의 특성화


Cpd	Ex	R	명칭	특성화
8m	35		7-[2-플루오로-4-(3-페닐아세틸-티오우레아이드)-페녹시]-티에노[3,2-b]피리딘-2-카르복실산 푸란-2-일메틸-메틸-아미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 12.49 (s, 1H), 11.82 (s, 1H), 8.59 (d, J= 5.6 Hz, 1H), 7.92-8.05 (m, 2H), 7.67 (bs, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.25-7.37 (m, 5H), 6.75 (d, J=0.8, 5.2 Hz, 1H), 6.46 (s, 2H), 4.74 (bs, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.27 (bs, 1.5H), 2.99 (bs, 1.5H). LRMS (M+1):574.6 (계산치), 575.2 (실측치).
8n	36		7-[2-플루오로-4-(3-페닐아세틸-티오우레아이드)-페녹시]-티에노[3,2-b]피리딘-2-카르복실산 (2-디이소프로필아미노-에틸)-아미드, 포르메이트 염	12.45 (s, 1H), 11.78 (s, 1H), 8.92 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.99 (m, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.21-7.30 (m, 5H), 6.69 (d, J=5.2 Hz, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.22 (m, 2H), 2.97 (m, 2H), 2.55 (t, J= 7.6Hz, 2H), 0.964 (d, J=6.4 Hz, 12H). LRMS (M+1) .607.8 (계산치), 608.3 (실측치).

[0619]

[0620]

[0621]

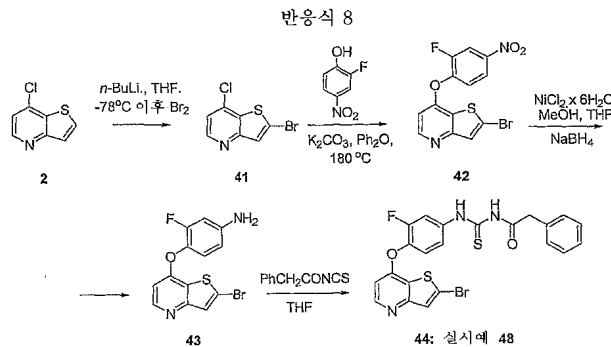
[0622]

<p>8o</p> <p>37</p>		<p>1-(3-플루오로-4-[2-(피롤리딘-1-카르보닐)-티에노[3,2-<i>b</i>]피리딘-7-일옥시]-페닐]-3-페닐아세틸-티오우레아</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ (ppm): 12.48 (s, 1H), 11.82 (s, 1H), 8.58 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.03 (m, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.33 (m, 4H), 7.28 (m, 1H), 6.73 (d, J=5.3 Hz, 1H), 3.86 (t, J =6.4 Hz, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.53 (t, J – 6.84 Hz, 2H), 1.95-1.86 (m, 4H). LRMS (M+1) . 534. 6 (계산치), 535.2 (실측치).</p>
<p>8p</p> <p>38</p>		<p>(<i>R</i>)-<i>N</i>-(3-플루오로-4-(2-(3-히드록시피롤리딘-1-카르보닐)티에노[3,2-<i>b</i>]피리딘-7-일옥시)페닐카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ (ppm): 12.48 (s, 1H), 11.81 (s, 1H), 8.59 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.04 (m, 2H), 7.54 (m, 2H), 7.22-7.34 (m, 5H), 6.74 (d, J=5.2 Hz, 1H), 5.07 (bs, 1H), 4.36 (bd, J=19.6 Hz, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.38-3.68 (m, 3H), 1.80-2.06 (m, 2H). MS (m/z): 551.1(M+H) (실측치).</p>
<p>8q</p> <p>39</p>		<p>(<i>S</i>)-<i>N</i>-(3-플루오로-4-(2-(3-히드록시피롤리딘-1-카르보닐)티에노[3,2-<i>b</i>]피리딘-7-일옥시) 페닐카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드</p>	<p>¹H NMR (DMSO-<i>d</i>₆) δ (ppm): 12.51(s, 1H), 11.84(s, 1H), 8.62 (d, 1H, J=5.3Hz), 8.08-8.01(m, 2H), 7.56-7.52(m, 2H), 7.36-7.31(m, 4H), 7.28-7.24(m, 1H), 6.77(d, 1H, J=5.7Hz), 4.38-4.32 (m, 1H), 4.00-3.92(m, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.67-3.55(m, 4H), 2.06-1.83(m, 2H). MS (m/z): 551.1 (M+H) (실측치).</p>
<p>8r</p> <p>40</p>		<p>(<i>S</i>)-1-(7-(2-플루오로-4-(3-(2-페닐아세틸)티오우레이도)페녹시)티에노[3,2-<i>b</i>]피리딘-2-카르보닐)피롤리딘-2-카르복사미드</p>	<p>LRMS (M+1) 577.6 (계산치), 578.3 (실측치).</p>
<p>8s</p> <p>41</p>		<p>7-[2-플루오로-4-(3-페닐아세틸-티오우레이도)-페녹시]-티에노[3,2-<i>b</i>]피리딘-2-카르복실산 (2-시아노-에틸)-시클로프로필-아미드</p>	<p>LRMS (M+1): 573.7 (계산치), 574.2 (실측치).</p>

[0623]

8t	42		7-[2-플루오로-4-(3-페닐아세틸-티오우레이도)-페녹시]-티에노[3,2-b]피리딘-2-카르복실산 (2-디메틸아미노-에틸)-아미드, 포르메이트 염	LRMS (M+1): 551.7 (계산치), 552.2 (실측치)
8u	43		7-[2-플루오로-4-(3-페닐아세틸-티오우레이도)-페녹시]-티에노[3,2-b]피리딘-2-카르복실산 비스-(2-메톡시-에틸)-아미드	LRMS (M+1): 596.7 (계산치), 597.3 (실측치).
8v	44		7-[2-플루오로-4-(3-페닐아세틸-티오우레이도)-페녹시]-티에노[3,2-b]피리딘-2-카르복실산 벤질아미드	LRMS (M+1): 570.7 (계산치), 571.3 (실측치).
8w	45		7-[2-플루오로-4-(3-페닐아세틸-티오우레이도)-페녹시]-티에노[3,2-b]피리딘-2-카르복실산 (2-시아노-에틸)-페닐-아미드	LRMS (M+1): 609.7 (계산치), 610.2 실측치.
8x	46		(R)-N-(1-아미노-4-메틸-1-옥소펜탄-2-일)-7-(2-플루오로-4-(3-페닐아세틸)티오우레이도)페녹시)티에노[3,2-b]피리딘-2-카르복사미드	LRMS (M+1): 593.6 (계산치), 594.2 (실측치).
8y	47		7-[2-플루오로-4-(3-페닐아세틸-티오우레이도)-페녹시]-티에노[3,2-b]피리딘-2-카르복실산 (2,5-디메틸-2H-피라졸-3-일)-아미드	LRMS (M+1): 574.6 (계산치), 575.2 (실측치)

[0624]



[0625]

[0626]

실시예 48

[0627]

N-(4-(2-브로모티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)-3-플루오로페닐카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드 (44)

[0628]

단계 1. 2-브로모-7-클로로티에노[3,2-b]피리딘 (41)

[0629]

-78°C에서 무수 THF (200 ml) 중의 클로라이드 (2) (10.12 g, 5.59 mmol)의 교반 용액에 *n*-BuLi (24 ml, 76.7 mmol, 헥산 중의 2.5 M 용액)을 첨가하고, 생성된 현탁액을 15분간 교반시켰다. 브롬 (18.9 g, 120 mmol)을 서서히 첨가하고, 반응 혼합물을 30분 더 교반시키고, 물로 킨칭시키고, EtOAc로 희석시켰다. 유기상을 수집하고, 무수 황산 나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 감압하에서 농축시켰다. 컬럼 크로마토그래피 (9:1 EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 표제 화합물 41 (10.5 g, 71% 수율)을 황색 고형물로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz,

CDCl_3) δ (ppm): 8.62 (d, $J = 5.09$ Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.59 (d, $J = 5.09$ Hz, 1H).

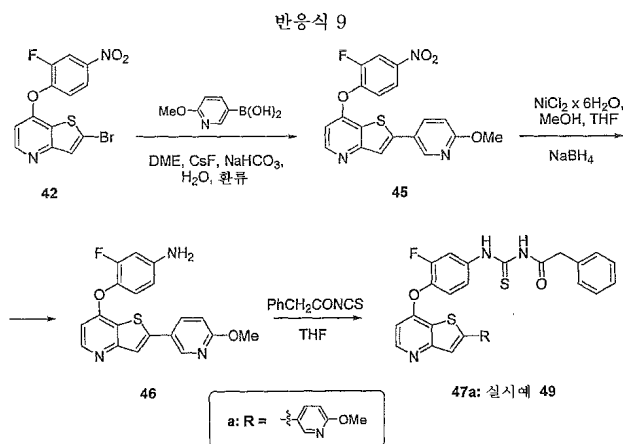
[0630] 단계 2. 2-브로모-7-(2-플루오로-4-니트로페녹시)티에노[3,2-b]피리딘 (42)

[0631] 브로마이드 (41) (5.1 g, 20.5 mmol), 탄산 칼륨 (5.65 g, 4 mmol) 및 2-플루오로-4-니트로페놀 (4.82 g, 30.7 mmol)의 혼합물을 190°C에서 디페닐 에테르 (25 ml) 중에서 3시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 이를 DCM으로 희석시키고, 여과시켰다. 여액을 감압하에서 농축시키고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (용리액 EtOAc:헥산, 3:1)에 의해 정제하여, 표제 화합물 42를 황색 고형물로서 수득하였다 (5.4 g, 71% 수율). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.55 (d, $J = 5.28$ Hz, 1H), 8.46 (dd, $J = 2.5$ and 10.4 Hz, 1H), 8.19 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.72 (t, $J = 8.4$ Hz), 6.99 (d, $J = 5.47$ Hz, 1H).

[0632] 단계 3-4. 1-(4-(2-브로모티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)-3-플루오로페닐)-3-(2-페닐아세틸)티오우레아 (44)

[0633] THF (2 ml) 및 물 (0.5 ml) 중의 니트로 화합물 (42) (100 mg, 0.27 mmol)의 용액에 $\text{SnCl}_2 \cdot x \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (76.99 mg, 1.5 eq, 0.41 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 3시간 동안 환류시키고, 실온으로 냉각시키고, EtOAc로 희석시키고, 농축된 수산화 암모늄 용액으로 세척하였다. EtOAc-추출물을 수집하고, 수성 분획을 합치고, DCM으로 세척하였다. DCM 추출물을 AcOEt-추출물과 합치고, 혼합물을 황산 나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 증발시켜서, 아민 (43) (92 mg, 100%)을 형성시키고, 이를 임의의 추가 정제없이 사용하였다.

[0634] THF (10 ml) 중의 아민 (43) (92 mg, 0.27 mmol)의 용액에 벤질 이소티오시아네이트 (72 mg, 1.5 eq, 0.407 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반시키고, 감압하에서 농축시키고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (7:3 헥산:EtOAc 내지 1:1 MeOH:EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물 44를 백색 고형물로서 수득하였다 (28 mg, 20% 수율). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 12.48 (s, 1H), 11.81 (s, 1H), 8.55-8.52 (m, 1H), 8.01 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.55-7.49 (m, 2H), 7.45-7.19 (m, 5H), 6.73 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 3.82 (s, 2H). MS (m/z): 518.2 / 520.2 (M+H).



[0635]

[0636] 실시예 49

[0637] N-(3-플루오로-4-(2-(6-메톡시피리딘-3-일)티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)페닐카르바모티오일)-2-페닐아세틸아미드 (47a)

[0638] 단계 1. 7-(2-플루오로-4-니트로페녹시)-2-(6-메톡시피리딘-3-일)티에노[3,2-b]피리딘 (45)

[0639] 니트로 화합물 (42) (500 mg, 1.36 mmol), 6-메톡시피리딘-3-일붕소산 (312 mg, 2.04 mmol) 및 CsF (620 mg, 4.08 mmol)의 혼합물을 DME (12 ml)에 현탁시키고, 최소량의 물에 용해시킨 NaHCO_3 (342 mg, 4.08 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 용액을 통해 10분간 N_2 를 버블링시킴으로써 탈기시키고, 80°C에서 3시간 동안 가열하고, 농축하여 건조시켰다. 형성된 잔류물을 DCM에 용해시키고, 물로 세척하였다. DCM을 수집하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, DCM을 증발에 의해 제거하였다. 생성된 고형물을 Et_2O 로 분쇄시켜서 표제 화합물 45를 수득하고 (176 mg, 32% 수율), 이를 추가 정제없이 사용하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.71 (m, 1H), 8.56 (m 1H), 8.46 (m, 1H), 8.22 (m, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.72 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J =$

5.47 Hz, 1H), 6.90 (m, 1H), 3.97 (s, 3H).

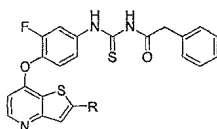
[0640] 단계 2. N-(3-플루오로-4-(2-(6-메톡시피리딘-3-일)티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)페닐카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드 (47a)

[0641] 0°C에서 MeOH (10 ml) 및 THF (10 ml) 중의 화합물 45 (176 mg, 0.44 mmol)의 용액에 NiCl₂ x 6H₂O (210 mg, 0.89 mmol) 및 NaBH₄ (65 mg, 1.76 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 교반시키고, 농축하여 건조시키고, 생성된 고형물을 1M HCl에 용해시켰다. 그 후, 산성 용액을 수성 수산화암모늄을 사용하여 염기성이 되게 하고, EtOAc로 추출하였다. 유기상을 수집하고, 무수 황산 나트륨으로 건조시키고, 여과시켰다. 여액을 감압하에서 증발시키고, 잔류물을 Et₂O로 분쇄시켜서 아민 (46)을 백색 고형물로서 수득하고, 이를 다음 단계에서 바로 사용하였다.

[0642] THF (7 ml) 중의 아민 (46) (162 mg, 0.44 mmol)의 현탁액에 2-페닐아세틸 이소티오시아네이트 (117 mg, 0.66 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 교반시키고, 감압하에서 농축시키고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (용리액 EtOAc-MeOH, 95:5)에 의해 정제하여, 고형물을 수득하고, 이를 Et₂O로 분쇄시켜서 표제 화합물 47a를 수득하였다 (80 mg, 33% 수율). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 12.50 (s, 1H), 11.85 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.68 (d, J= 6.07 Hz, 1H), 8.28 (m, 1H), 8.10 (s, 2H), 7.59 (s, 2H), 7.34-7.27 (m, 5H), 7.01 (d, J= 8.61 Hz, 1H), 6.93 (d, J= 5.7 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.83 (s, 2H).

[0643] 실시예 50-54

[0644] 실시예 50-54 (화합물 47b-f)을 반응식 9에 따른 화합물 47a (실시예 49)와 유사하게 제조하였다.



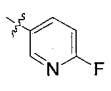
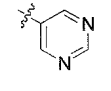
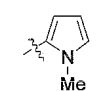
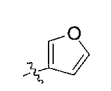
47b-f: 실시예 50-54

[0645]

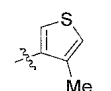
[0646]

표 7

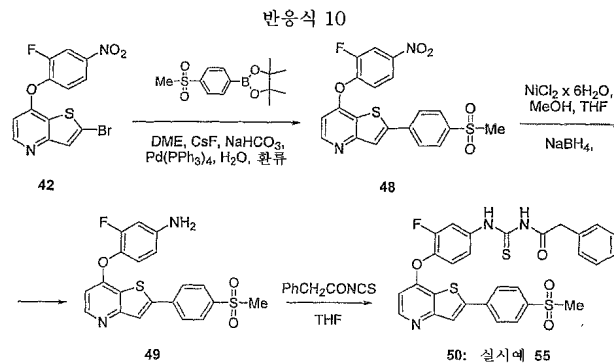
[0647] 화합물 47b-f (실시에 50-54)의 특성화

Cpd	Ex	R	명칭	특성화
47b	50		N-(3-플루오로-4-(2-(4-플루오로피리딘-3-일)티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)페닐카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm): 12.46 (s, 1H), 11.82 (s, 1H), 8.79 (m, 1H), 8.55 (d, J = 5.48 Hz, 1H), 8.50 (m, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.02 (d, J = 13 Hz, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.37-7.26 (m, 6H), 6.68 (m, 1H), 6.68 (m, 1H), 3.82 (s, 2H).
47c	51		N-(3-플루오로-4-(2-(피리딘-5-일)티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)페닐카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드 디히드로클로라이드.	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm): 12.48 (s, 1H), 11.83 (s, 1H), 9.2 (bs, 3H), 8.63 (m, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.03 (d, J = 11 Hz, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.30 (m, 6H), 6.68 (m, 1H), 3.82 (s, 2H).
47d	52		N-(3-플루오로-4-(2-(1-메틸-1H-피롤-2-일)티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)페닐카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm): 8.46 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 8.04 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.3 - 7.2 (m, 6H), 7.01 (s, 1H), 6.58 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 6.53 (m, 1H), 6.10 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.81 (s, 2H).
47e	53		N-(3-플루오로-4-(2-(푸란-3-일)티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)페닐카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드	¹ H NMR (DMSO) δ (ppm): 12.49 (s, 1H), 11.84 (s, 1H), 8.49 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.00 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 7.85-7.83 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.52-7.51 (m, 2H), 7.34-7.33 (m, 4H), 7.28-7.26 (m, 1H), 7.09 (brs, 1H), 6.62 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 3.82 (s, 2H), MS (m/z) 504.0 (M+H)

[0648]

47f	54		1-(3-플루오로-4-(2-(4-메틸티오펜-3-일)티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)페닐)-3-(2-페닐아세틸)티오우레아	¹ H NMR (DMSO) δ (ppm): 12.49 (s, 1H), 11.84 (s, 1H), 8.52 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.54-7.52 (m, 2H), 7.41-7.40 (m, 1H), 7.35-7.34 (m, 3H), 7.33 (s, 1H), 7.27 (m, 1H), 6.64 (dd, J = 4.7 Hz, 1H), 3.82 (s, 2H), 2.43 (s, 3H), MS (m/z) 534.0 (M+H).
-----	----	---	--	--

[0649]



[0650]

[0651] 실시예 55

[0652] N-(3-플루오로-4-(2-(4-(메틸술포닐)페닐)티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)페닐카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드 (50)

[0653] 단계 1. 7-(2-플루오로-4-니트로페녹시)-2-(4-(메틸술포닐)페닐)티에노[3,2-b]피리딘 (48)

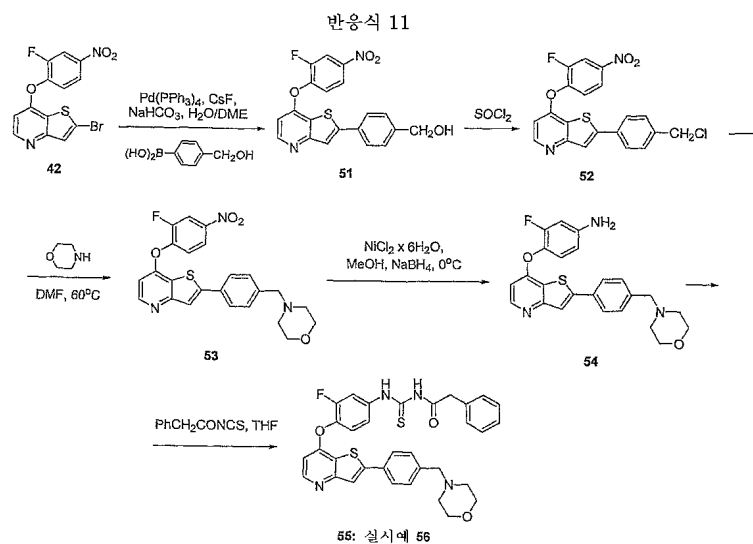
[0654] DME (4 mL) 중의 화합물 42 (461 mg, 1.3 mmol, 반응식 8)의 용액에, H₂O (1 ml)에 사전 용해시킨 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4-(메틸술포닐)페닐)-1,3,2-디옥사보롤란 (500 mg, 2.5 mmol), CsF (391 mg, 3.8 mmol), Pd(PPh₃)₄ (72 mg, 63 μmol) 및 NaHCO₃ (315 mg, 3.8 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소를 사용하여 퍼징하고, 2 시간 동안 환류시켰다. DME를 감압하에서 제거하고, 수성층을 EtOAc로 추출하였다. 추출물을 황산 나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 증발시켜서, 잔류물을 형성하고, 이를 컬럼 크로마토그래피 (용리액 EtOAc/헥산, 1:1)에 의해 정제하여 표제 화합물 48 (97 mg, 18% 수율)을 백색 고형물로서 수득하였다. ¹HNMR (DMSO) δ (ppm): 8.63 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.49 (d-d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.22-8.19 (m, 2H), 8.16 (s, 2H), 8.02 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.75 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.77-7.58 (m, 2H), 7.58-7.50 (m, 2H), 6.97 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 3.33 (s, 3H), MS (m/z): 444.8 (M+H).

[0655] 단계 2. 3-플루오로-4-(2-(4-(메틸술포닐)페닐)티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)벤젠아민 (49)

[0656] 니트로 화합물 (48) (97 mg, 2 mmol)을 THF (7 mL) 및 MeOH (15 mL)의 혼합물에 용해시키고; NiCl₂ · x 6H₂O (130 mg, 0.5 mmol)을 첨가하고, 용액을 0°C로 냉각시켰다. 냉각된 혼합물에 NaBH₄ (42 mg, 1.1 mmol)를 일부 분씩 첨가하였다. 반응물을 20분간 교반시키고, 2 M HCl로 퀸칭시켰다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔류물을 농축된 수산화 암모늄 용액 (pH 10)으로 처리하고, EtOAc로 추출하였다. 유기 추출물을 무수 황산 나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 증발시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (용리액 EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물 49 (46.7 mg, 51% 수율)을 백색 고형물로서 수득하였다. ¹H NMR (DMSO) δ (ppm): 8.52 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.15 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 8.03 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.63-7.58 (m, 2H), 7.56-7.52 (m, 2H), 7.13 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.61 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.56 (dd, *J* = 10 Hz, 1H), 6.46 (dd, *J* = 5.7 Hz, 1H), 5.57 (s, 2H), 3.29 (s, 3H), MS (m/z): 414.8 (M+H).

[0657] 단계 3. N-(3-플루오로-4-(2-(4-(메틸술포닐)페닐)티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시) 페닐카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드 (50)

[0658] 무수 THF (5 mL) 중의 화합물 49 (46.7 mg, 0.1mmol)의 용액에 2-페닐아세틸 이소티오시아네이트 (40 mg, 0.2 mmol)를 첨가하고, 반응물을 30분간 교반시켰다. THF를 감압하에서 제거하고, 생성물을 실리카겔상에서의 컬럼 크로마토그래피 (용리액 헥산/EtOAc (1:1))에 의해 정제하여 표제 화합물 50을 수득하였다 (35.4 mg, 53% 수율). ¹HNMR (DMSO) δ (ppm): 12.49 (s, 1H), 11.85 (s, 1H), 8.57 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.17 (d, *J* = 8.4Hz, 2H), 8.02 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.63-7.52 (m, 5H), 7.34 (d, *J* = 4.1 Hz, 2H), 6.71 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 3.82 (brs, 2H), 3.27 (s, 3H) MS (m/z) 592.0 (M+).

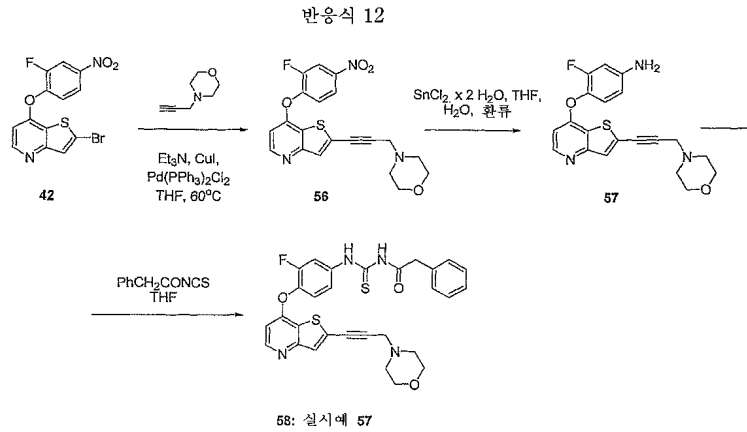


[0659]

[0660] 실시예 56

[0661] 1-(3-플루오로-4-(2-(4-(모르폴리노메틸)페닐)티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)페닐)-3-(2-페닐아세틸)티오우레아 (55)

- [0662] 단계 1. (4-(7-(2-플루오로-4-니트로페녹시)티에노[3,2-b]피리딘-2-일)페닐)메탄올 (51)
- [0663] 무수 DME (20 ml) 중의 화합물 42 (1.0 g, 2.71 mmol)의 용액에 4-(히드록시메틸)페닐붕소산 (823 mg, 5.4 mmol), NaHCO₃ (682 mg, 8.13 mmol), CsF (820 mg, 5.4 mmol) 및 물 (10 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 질소 하에서 2시간 동안 환류시켰다. 실온으로 냉각시킨 후, DME를 감압하에서 제거하고, 잔류물을 EtOAc에 용해시키고, 유기 용액을 물로 세척하고, 무수 황산 나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 증발시켰다. 생성된 고형물을 Et₂O로 분쇄시켜서, 표제 화합물 51을 백색 고형물로서 수득하였다 (880 mg, 82% 수율). MS (m/z): 397.1 (M+H).
- [0664] 단계 2. 2-(4-(클로로메틸)페닐)-7-(2-플루오로-4-니트로페녹시)티에노[3,2-b]피리딘 (52)
- [0665] 알코올 (51) (880 mg, 2.22 mmol)을 SOCl₂ (10 ml)에 현탁시키고, 반응 혼합물을 1시간 동안 환류시키고, 냉각시키고, 조심스럽게 얼음/물상으로 부었다. 침전물이 형성되었고, 이를 여과에 의해 수집하고, 추가의 냉수로 세척하고, 진공하에서 건조시켜서 표제 화합물 52를 수득하고 (919 mg, 100% 수율), 이를 추가 정제없이 사용하였다. MS (m/z): 415.1(100%) (M+H), 417.1 (36%) (M+H).
- [0666] 단계 3. 7-(2-플루오로-4-니트로페녹시)-2-(4-(모르폴리노메틸)페닐)티에노[3,2-b]피리딘 (53)
- [0667] DMF (10 ml) 중의 화합물 52 (823 mg, 1.82 mmol)의 용액에 모르폴린 (317 mg, 3.65 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 60°C에서 4시간 동안 가열하고, 용매를 감압하에서 제거하고, 잔류 고형물을 EtOAc로 분쇄시키고, 여과에 의해 수집하였다. 이를 여액에서 색이 관찰되지 않을 때까지 EtOAc로 추가로 세척하여 표제 화합물 53을 형성시키고 (800 mg, 94% 수율), 이를 추가 정제없이 사용하였다. ¹H NMR (DMSO) δ (ppm): 8.57 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.46 (dd, J = 2.7 and 10.4 Hz, 1H), 8.18 (m, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.83 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 7.71 (t, J = 8.02 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 3.56 (m, 4H), 3.51 (m, 2H), 3.33 (m, 2H), 2.50 (m, 2H).
- [0668] 단계 4. 1-(3-플루오로-4-(2-(4-(모르폴리노메틸)페닐)티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)페닐)-3-(2-페닐아세틸)티오우레아 (55)
- [0669] 0°C에서 MeOH (20 mL) 및 THF (20 mL) 중의 화합물 53 (1.1 g, 2.37 mmol)의 용액에 NiCl₂ x 6H₂O (1.12 g, 4.73 mmol) 및 NaBH₄ (350 mg, 9.48 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 교반시키고, 용매를 감압하에서 제거하고, 생성된 고형 잔류물을 1 M HCl에 용해시켰다. 이러한 용액을 농축된 수산화 암모늄을 사용하여 염기성이 되게 하고, EtOAc로 추출하였다. 유기상을 수집하고, 무수 황산 나트륨으로 건조시키고, 여과시켰다. 여액을 감압하에서 증발시키고, 생성된 고형물을 Et₂O로 분쇄시켜서 아민 (54)을 백색 고형물로서 수득하고 (1.02 g, 100% 수율), 이를 추가 정제없이 다음 단계에서 사용하였다.
- [0670] THF (10 mL) 중의 아민 (54) (1.02 g, 2.34 mmol)의 현탁액에 2-페닐아세틸 이소티오시아네이트 (622 mg, 3.52 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반시키고, 감압하에서 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피 (용리액 EtOAc:MeOH, 95:5)에 의해 정제하여 표제 화합물 55를 황색 분말로서 수득하였다 (288 mg, 12% 수율). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 12.48 (s, 1H), 11.84 (s, 1H), 8.63 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.01 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.75 (m, 2H), 7.57 (s, 2H), 7.33 (m, 4H), 6.80 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 3.83 (s, 5H), 3.37 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 3.12 (m, 2H). MS (m/z) 613.3 (M+H).



[0671]

[0672] 실시예 57

[0673] 1-(3-플루오로-4-(2-(3-모르폴리노프로프-1-이닐)티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)페닐)-3-(2-페닐아세틸)티오우레아 (58)

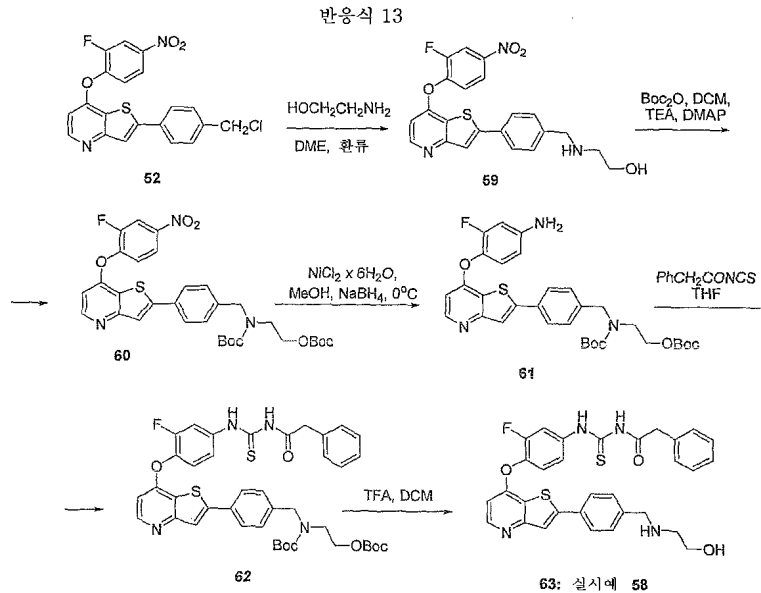
[0674] 단계 1. 7-(2-플루오로-4-니트로페녹시)-2-(3-모르폴리노프로프-1-이닐)티에노[3,2-b]피리딘 (56)

[0675] THF (5 ml) 중의 브로마이드 (42) (100 mg, 0.27 mmol)의 용액에 4-(프로프-2-이닐)모르폴린 (68 mg, 0.54 mmol) [H-W. Tsou, et. al. *J. Med. Chem.*, 2001, 44, 2719-2734], 트리에틸아민 (68 mg, 0.67mmol), CuI (5 mg, 0.03 mmol) 및 Pd(PPh₃)₂Cl₂ (5.3 mg, 7.56 μmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소를 사용하여 탈기시키고, 2시간 동안 환류시키고, 실온으로 냉각시키고, 실리카상에 흡착시켰다. 컬럼 크로마토그래피 (용리액 EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물 56을 베이지색 고형물로서 수득하였다 (88 mg, 79%). MS (m/z): 397.1 (M+H).

[0676] 단계 2-3. 1-(3-플루오로-4-(2-(3-모르폴리노프로프-1-이닐)티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)페닐)-3-(2-페닐아세틸)티오우레아 (58)

[0677] THF (10 mL) 및 NH₄Cl (6 mL) 중의 니트로 화합물 (56) (300 mg, 0.724 mmol)의 용액에 SnCl₂ x 2H₂O (489 mg, 2.17 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 3시간 동안 환류시켰다. 냉각시킨 후, 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 농축된 수성 수산화 암모늄으로 세척하였다. EtOAc상을 분리하고, 수성상을 DCM으로 추출하였다. EtOAc상 및 DCM 추출물 둘 모두를 합치고, 무수 황산 나트륨으로 건조시키고, 여과시켰다. 여액을 증발 건조시켜서 아민 (57)을 수득하고 (277 mg, 100% 수율), 이를 추가 정제없이 사용하였다.

[0678] THF (10 mL) 중의 아민 57 (270 mg, 0.74 mmol)의 용액에 2-페닐아세틸 이소티오시아네이트 (188 mg, 1.06 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 1시간 동안 교반시키고, 감압하에서 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피 (용리액 EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물 58 (37 mg, 10% 수율)을 백색 고형물로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 12.47 (s, 1H), 11.82 (s, 1H), 8.55 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.33 (m, 4H), 7.28 (m, 1H), 6.72 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.61 (m, 5H), 2.51 (m, 4H). MS (m/z): 561.3 (M+H).



[0679]

[0680] 실시예 58

[0681] 2-((4-(7-(2-플루오로-4-니트로페녹시)티에노[3,2-b]피리딘-2-일)페닐)메틸아미노) 에탄올 (63)

[0682] 단계 1. 2-{4-[7-(2-플루오로-4-니트로-페녹시)-티에노[3,2-b]피리딘-2-일]-벤질아미노}-에탄올 (59)

[0683] DME (10 mL) 중의 클로라이드 (52) (500 mg, 1.1 mmol)의 현탁액에 에탄올아민 (336 mg, 5.5 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 환류시키고, 용매를 감압하에서 제거하고; 잔류물을 EtOAc에 용해시키고, 물로 세척하였다. 유기상을 수집하고, 황산 나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 증발시켰다. 잔류 고형물을 Et₂O로 분쇄시켜서 표제 화합물 59를 황색 고형물로서 수득하였다 (200 mg, 41% 수율). ¹H NMR (DMSO) δ (ppm): 8.57 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.47 (dd, J = 2.7 and 10.4 Hz, 1H), 8.21 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.71 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.48 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.45 (q, J = 5.6 Hz, 2H), 3.33 (m, 1H), 3.15 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 2.56 (t, J = 5.7 Hz, 2H).

[0684] 단계 2. 탄산 2-(3차-부톡시카르보닐)-(4-[7-(2-플루오로-4-니트로-페녹시)-티에노[3,2-b]피리딘-2-일]-벤질)-아미노)-에틸 에스테르 3차-부틸 에스테르 (60)

[0685] 실온에서 DCM (7 mL) 중의 화합물 59 (200 mg, 0.45 mmol)의 용액에 트리에틸아민 (188 mg, 1.82 mmol), DMAP (cat) 및 Boc₂O (355 mg, 1.82 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반시키고, DCM을 감압하에서 제거하고, 잔류물을 EtOAc에 용해시키고, 묽은 HCl 용액, 포화 NaHCO₃ 및 염수로 순차적으로 세척하고, 무수 황산 나트륨으로 건조시키고, 여과시켰다. 여액을 증발시키고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (용리액 EtOAc: 헥산, 3:7)에 의해 정제하여 표제 화합물 60 (200 mg, 69% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR (DMSO) δ (ppm): 8.58 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.47 (dd, J = 2.7 and 10.3 Hz, 1H), 8.21 (m, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.87 (m, 2H), 7.72 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.91 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.07 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.40 (m, 2H), 1.36 (m, 18H).

[0686] 단계 3-4. 탄산 2-[3차-부톡시카르보닐-(4-{7-[2-플루오로-4-(3-페닐아세틸-티오우레이도)-페녹시]-티에노[3,2-b]피리딘-2-일]-벤질)-아미노)-에틸 에스테르 3차-부틸 에스테르 (62)

[0687] 0°C에서 MeOH (10 mL) 중의 화합물 60 (500 mg, 1.1 mmol)의 용액에 NiCl₂ x 6H₂O (148 mg, 0.63 mmol) 및 NaBH₄ (46 mg, 1.24 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 교반시키고, 농축하여 건조시키고, 생성된 고형물을 1 M HCl에 용해시켰다. 그 후, 산성 용액을 농축된 수산화 암모늄 용액을 사용하여 염기성이 되게 하고, EtOAc로 추출하였다. 유기상을 수집하고, 무수 황산 나트륨으로 건조시키고, 여과시켰다. 여액을 감압하에서 증발시키고, 생성된 고형물을 Et₂O로 분쇄시켜서 미정제 아민 (61)을 백색 고형물로서 수득하고 (190 mg,

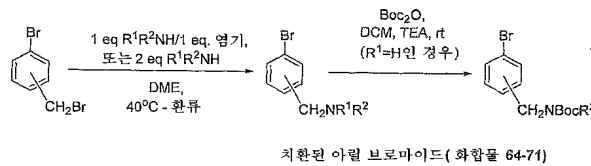
100% 수율), 이를 특성화 및 추가 정제없이 다음 단계를 위해 사용하였다.

[0688] THF (7 mL) 중의 아민 (61) (190 g, 0.31 mmol)의 현탁액에 2-페닐아세틸 이소티오시아네이트 (118 mg, 0.62 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반시키고, 감압하에서 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피 (용리액 EtOAc-MeOH, 6:4)에 의해 정제하여 표제 화합물 62를 황색 분말로서 수득하였다 (190 mg, 77% 수율). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 12.48 (s, 1H), 11.83 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.01 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.52 (m, 2H), 7.34 (m, 6H), 7.32 (m, 1H), 6.64 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.07 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.44 (m, 2H), 1.37 (m, 18H).

[0689] 단계 5. 1-(3-플루오로-4-(2-(4-((2-히드록시에틸아미노)메틸)페닐)티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)페닐)-3-(2-페닐아세틸)티오우레아 (63)

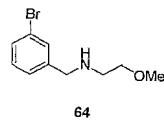
[0690] DCM 중의 화합물 62 (190 mg, 0.24 mmol)의 용액에 실온에서 TFA (과량)를 첨가하고, 반응 혼합물을 3시간 동안 교반시키고, 감압하에서 증발시키고, 잔류 고형물을 Et₂O로 분쇄시켜서 표제 화합물 63을 디-TFA 염으로서 수득하였다 (100 mg, 51% 수율). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 12.49 (s, 1H), 11.84 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.53 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.01 (m, 1H), 7.62 (dd, J = 2.5 and 7.7 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 7.33 (m, 4H), 7.28 (m, 1H), 6.67 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.64 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 4.22 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.63 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 2.98 (m, 1H). MS (m/z) 587.0 (M+H).

반응식 14



[0691]

[0692] N-(3-브로모벤질)-2-메톡시에탄아민 (64)

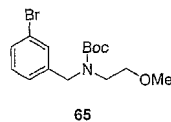


[0693]

[0694] DME (15 mL) 중의 2-메톡시에탄아민 (900 mg, 12 mmol)의 용액에 3-브로모벤질브로마이드 (2.5 g, 10 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 40°C에서 교반시켰다 (반응식 14). 30분 후, Et₃N (1.01 g, 10 mmol)을 첨가하고, 반응물을 10분 더 교반시키고, 여과시키고, 여액을 농축시켜서 브로마이드 (64)를 무색 오일로서 수득하였다 (2.0 g, 80% 수율). MS (m/z): 244.1 / 246.1 (M+H).

[0695]

3차-부틸 3-브로모벤질(2-메톡시에틸)카르바메이트 (65)



[0696]

[0697] CH₂Cl₂ (12 mL) 중의 화합물 64 (997 mg, 4 mmol)의 용액에, 디-3차-부틸카보네이트 (1.8 g, 8 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 3시간 동안 교반시켰다 (반응식 14). DMAP (cat.)을 용액에 첨가하고, 반응 혼합물을 76시간 더 교반시켰다. 용매를 감압하에서 제거하고, 미정제 생성물을 컬럼 크로마토그래피 (용리액 EtOAc/헥산 (1:10))에 의해 정제하여 표제 화합물 65 (778 mg, 56% 수율)를 무색 오일로서 수득하였다. MS (m/z): 368.1 / 370.1 (M+Na).

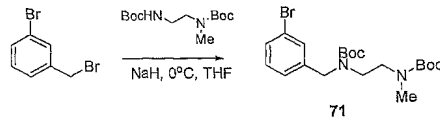
[0698]

표 8

[0699] 반응식 14에 따라 제조된 아릴 브로마이드 66-70

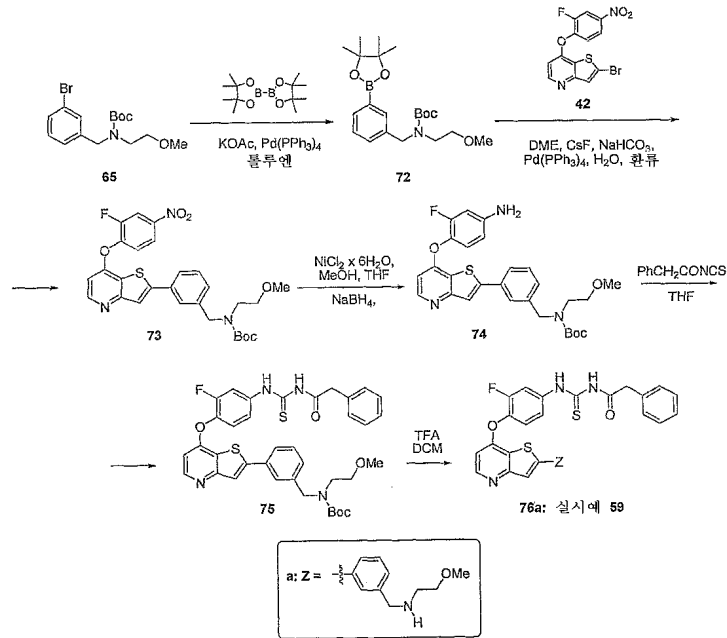
Cpd	아릴 브로마이드	화학명	특성화 MS (m/z)	아릴 브로마이드를 수득하기 위해 사용된 아민 시약
66		3차-부틸 3-브로모벤질 (2-모르폴리노에틸)카르바메이트	399.1 / 401.1 (M+H)	
67		3차-부틸 4-브로모벤질 (2-메톡시에틸)카르바메이트	344.1 / 346.1 (M+H)	
68		3차-부틸 2-브로모벤질 (2-메톡시에틸)카르바메이트	365.9 / 367.9 (M+Na)	
69		1-(4-브로모벤질)-1H-테트라졸	238.9 / 240.9 (M+H)	
70		3차-부틸 4-브로모벤질 ((테트라히드로푸란-2-일)메틸)카르바메이트	370.1 / 372.1 (M+H)	

[0700]
 [0701] 비스-3차-부틸 2-(3-브로모벤질아미노)에틸 (메틸)카르바메이트 (71)



[0702]
 [0703] 0°C에서 무수 THF (5 mL) 중의 3차-부틸 2-3차-부틸옥시카르보닐아미노에틸(메틸)카르바메이트 (600 mg, 2.2 mmol)의 용액에, NaH (91 mg, 3.8 mmol)를 첨가하고, 반응물을 30분간 교반시키고, 3-브로모벤질브로마이드를 첨가하고, 반응물을 3시간 동안 환류시키고, 실온으로 냉각시키고, MeOH내로 부었다. 용매를 감압하에서 제거하고, 생성물을 EtOAc 및 물 사이에 분배시켰다. 유기상을 수집하고, 무수 황산 나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 증발시켰다. 미정제 생성물을 실리카겔상에서의 컬럼 크로마토그래피 (용리액 EtOAc/헥산 (1:5))에 의해 정제하여 표제 화합물 71 (672 mg, 80% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다. MS (m/z): 343.0/345.0 (M-Boc).

반응식 15



[0704]

[0705] 실시예 59

[0706] N-(3-플루오로-4-(2-(3-((2-메톡시에틸아미노)메틸)페닐)티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)페닐)카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드 (76a)

[0707] 단계 1. 3차-부틸 2-메톡시에틸(3-(피나콜라토보로란-2-일)벤질)카르바메이트 (72)

[0708] 무수 톨루엔 (12 mL) 중의 브로마이드 (65) (778 mg, 2.3 mmol)의 용액에, 비스(피나콜라토)디보론 (872 mg, 3.4 mmol), KOAc (677 mg, 6.9 mmol) 및 Pd(PPh₃)₄ (80 mg, 69 μmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소로 퍼징하고, 2시간 동안 환류시키고, 실온으로 냉각시켰다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔류물을 DCM 및 물 (30mL/30mL) 사이에 분배시켰다. 유기상을 수집하고, 무수 황산 나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 증발시켰다. 잔류 고형물을 컬럼 크로마토그래피 (용리액 EtOAc/헥산 (1:10))에 의해 정제하여 표제 화합물 72 (577 mg, 64% 수율)를 무색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR (DMSO) δ (ppm): 7.54-7.52 (m, 2H), 7.33-7.31 (m, 2H), 4.39 (s, 2H), 3.40-3.35 (m, 2H), 3.33-3.25 (m, 2H), 3.20 (s, 3H), 1.43-1.32 (m, 9H), 1.28 (s, 12H).

[0709] 단계 2. 3차-부틸 3-(7-(2-플루오로-4-니트로페녹시)티에노[3,2-b]피리딘-2-일)벤질(2-메톡시에틸)카르바메이트 (73)

[0710] DME (4mL) 중의 브로모-니트로 화합물 (42) (272 mg, 0.7 mmol)의 용액에, 물 (2mL)에 사전 용해시킨 피나콜레이트 (72) (578 mg, 1.5 mmol), CsF (226 mg, 2.2 mmol), Pd(PPh₃)₄ (43 mg, 37 μmol) 및 NaHCO₃ (186 mg, 2.2 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소로 퍼징하고, 1시간 동안 환류시키고, 실온으로 냉각시키고, 용매를 감압하에서 제거하였다. 잔류물을 EtOAc로 추출하고, 추출물을 무수 황산 나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜서, 갈색 오일을 수득하고, 이를 실리카겔상에서의 크로마토그래피 (용리액 EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물 73 (347 mg, 85% 수율)을 백색 고형물로서 수득하였다. ¹H NMR (DMSO) δ (ppm): 8.60 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.47 (d-d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.80 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.73-7.69 (m, 2H), 7.48 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.50 (q, J = 2.2 Hz, 4H), 1.44-1.33 (m, 9H), MS (m/z): 554.0 (M+H).

[0711] 단계 3. 3차-부틸 3-(7-(4-아미노-2-플루오로페녹시)티에노[3,2-b]피리딘-2-일)벤질(2-메톡시에틸)카르바메이트 (74)

[0712] THF (4 mL) 및 MeOH (2 mL) 중의 화합물 (73) (347 mg, 0.6 mmol)의 용액에, NiCl₂ (372 mg, 1.6 mmol)을 첨가하고, 용액을 0°C로 냉각시켰다. NaBH₄ (95 mg, 2.5 mmol)를 일부분씩 첨가하였다. 20분 후, 반응물을 2 M HCl로 처리하고, 용매를 감압하에서 제거하였다. 농축된 혼합물을 수산화 암모늄 용액을 사용하여 pH 10으로

염기성화시키고, 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 추출물을 무수 황산 나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 증발시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (용리액 EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물 74 (235 mg, 72% 수율)를 백색 고형물로서 수득하였다. ¹H NMR (DMSO) δ (ppm): 8.47 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.77 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.48 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.56-6.51 (m, 2H), 6.44 (dd, *J* = 6.3 Hz, 1H), 5.54 (s, 2H), 4.84 (s, 2H), 3.43 (s, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.50 (q, *J* = 2.2 Hz, 4H), 1.46-1.35 (m, 9H).

[0713] 단계 4. 3차-부틸 3-(7-(2-플루오로-4-(3-(2-페닐아세틸)티오우레이도)페녹시)티에노[3,2-b]피리딘-2-일)벤질 (2-메톡시에틸)카르바메이트 (75)

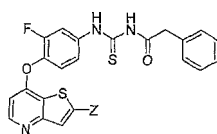
[0714] 무수 THF (5 mL) 중의 화합물 74 (235 mg, 0.5 mmol)의 용액에, 2-페닐아세틸 이소티오시아네이트 (159 mg, 0.9 mmol)를 첨가하고, 반응물을 30분간 교반시켰다. 용매를 감압하에서 제거하고, 생성물을 EtOAc/헥산 (1:1)을 용리 시스템으로서 사용하는 실리카겔상에서의 크로마토그래피에 의해 정제하여 요망되는 생성물 (440 mg, 90%)을 백색 고형물로서 수득하였다. ¹H NMR (DMSO) δ (ppm): 8.52 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 8.01 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 7.79 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.53-7.52 (m, 2H), 7.47 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 4.5 Hz, 4H), 7.30-7.24 (m, 2H), 6.67 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.42 (s, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.50 (q, *J* = 2.2 Hz, 4H), 1.45-1.33 (m, 9H).

[0715] 단계 5. *N*-(3-플루오로-4-(2-(3-((2-메톡시에틸아미노)메틸)페닐)티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)페닐카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드 (76a)

[0716] DCM (10 mL) 중의 화합물 75 (440 mg, 0.6 mmol)의 용액에, TFA (145 μl, 1.9 mmol)를 첨가하고, 반응물을 12 시간 동안 교반시키고, 감압하에서 농축시키고, 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피 (용리액 MeOH/EtOAc (1:1 0))에 의해 정제하여, 표제 화합물 76a (227 mg, 63% 수율)을 연황색 고형물로서 수득하였다. ¹H NMR (DMSO) δ (ppm): 8.54 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.02-8.0 (m, 2H), 7.93 (d-t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.55-7.53 (m, 4H), 7.34-7.32 (m, 4H), 7.29-7.26 (m, 1H), 6.68 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 4.19 (s, 2H), 3.81 (s, 1H), 3.57 (t, *J* = 4.9 Hz, 2H), 3.33 (s, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.08 (t, *J* = 4.9 Hz, 2H), 2.84 (q, *J* = 2.2 Hz, 4H).

[0717] 실시예 60-65

[0718] 화합물 76b-g (실시예 60-65)는 브로마이드 (66-69 및 71)를 출발 물질로 하여 반응식 14-15에 따른 화합물 76a (실시예 59)와 유사하게 제조하였다. 화합물 76b-g의 특성화는 표 8a에 제공된다.



76b-g: 실시예 60-65

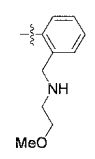
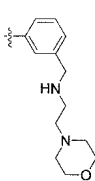

표 8a

[0719]

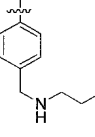
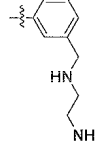
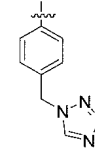
[0720]

[0721]

화합물 76b-g (실시예 60-65)의 특성화

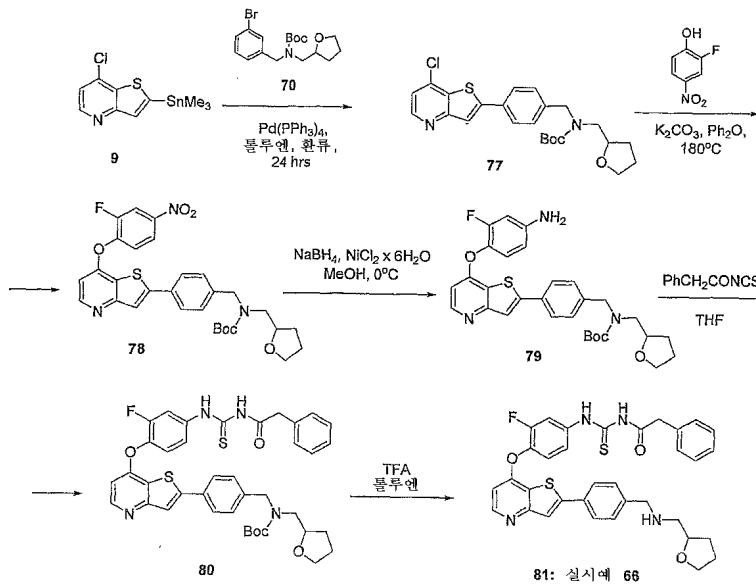
Cp d	Ex	Z	화학명	특성화
76b	60		1-(3-플루오로-4-(2-(2-((2-메톡시에틸아미노)에틸)페닐)티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)페닐)-3-(2-페닐아세틸)티오우레아	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm): 12.50 (s, 1H), 11.83 (s, 1H), 8.57 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.03-8.00 (m, 1H), 7.76-7.74 (m, 2H), 7.61-7.50 (m, 5H), 7.36-7.25 (m, 5H), 6.70 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.32 (s, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.52 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.16 (s, 3H), 3.08 (t, J = 4.7 Hz, 2H), MS (m/z): 601.0 (M+H).
76c	61		1-(3-플루오로-4-(2-(3-((2-모르폴리노에틸아미노)에틸)페닐)티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)페닐)-3-(2-페닐아세틸)티오우레아	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm): 12.49 (s, 1H), 11.85 (s, 1H), 8.56 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.09-7.98 (m, 5H), 7.61-7.55 (m, 5H), 7.33 (s, 1H), 7.27 (brs, 2H), 6.70 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.30 (brs, 2H), 3.82 (brs, 2H), 3.73 (brs, 4H), MS (m/z) 656.2 (M+H).
76d	62		N-(3-플루오로-4-(2-(4-((2-메틸아미노)에틸아미노)에틸)페닐)티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)페닐카르바모티오일-2-페닐아세트아미드	¹ H NMR (DMSO): 12.49 (s, 1H), 11.84 (s, 1H), 8.51 (d, J=5.5 Hz), 8.04-7.99 (m, 2H), 7.87 (d, J=7.6 Hz, 2H), 7.54-7.53 (m, 2H), 7.34-7.33 (m, 5H), 7.29-7.22 (m, 2H), 6.64 (d, J=5.5 Hz, 1H), 4.42-4.39 (m, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.29 (brs, 2H), 3.23 (brs, 3H), 2.78-2.76 (m, 2H), MS: 계산치 599.74, 실측치 800.1 (M+H).

[0722]

76c	63		1-(3-플루오로-4-(2-(4-((2-메톡시에틸아미노)에틸)페닐)티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)페닐)-3-(2-페닐아세틸)티오우레아	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm): 12.48 (s, 1H), 11.83 (s, 1H), 9.02 (s, 2H), 8.54 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.02 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.53 (m, 2H), 7.33 (m, 4H), 7.28 (m, 2H), 6.67 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.22 (m, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.59 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.12 (m, 2H), MS (m/z): 601.2 (M+H).
76f	64		1-(3-플루오로-4-(2-(3-((2-메틸아미노)에틸아미노)에틸)페닐)티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)페닐)-3-(2-페닐아세틸)티오우레아	¹ H NMR (DMSO) δ (ppm): 12.49 (s, 1H), 11.85 (s, 1H), 8.55 (d, J = 5.09 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.04 (brs, 1H), 8.00-7.97 (m, 2H), 7.62-7.53 (m, 4H), 7.36-7.32 (m, 4H), 7.29-7.26 (m, 1H), 6.69 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.31 (brs, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.31-3.27 (m, 4H), 2.63 (s, 3H), MS (m/z) 600.2 (M+H).
76g	65		1-(4-(2-(4-((1H-테트라졸-1-일)메틸)페닐)티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)-3-플루오로페닐)-3-(2-페닐아세틸)티오우레아	¹ H NMR (DMSO) δ (ppm): 12.46 (s, 1H), 11.82 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 8.51 (dd, J = 1.1 and 5.09 Hz, 1H), 8.1 (s, 1H), 7.96 (d, J = 23.3 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 7.53 (m, 2H), 7.43 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.32 (m, 4H), 7.26 (m, 1H), 6.65 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 5.78 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), MS (m/z) 596.1 (M+H).

[0723]

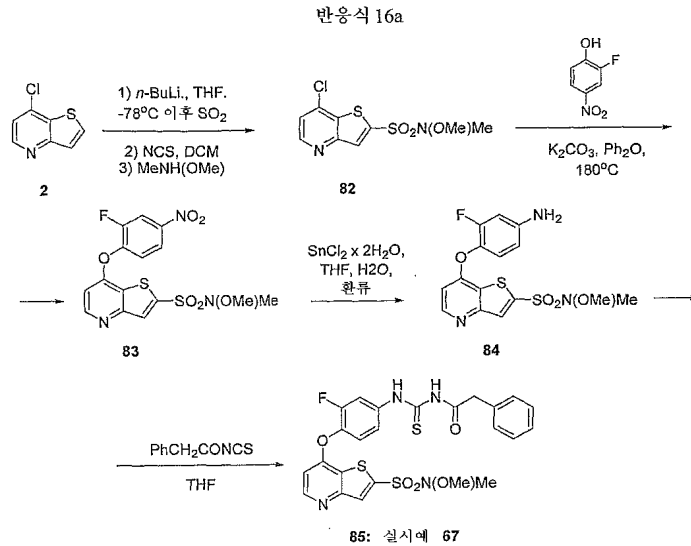
반응식 16



- [0724]
- [0725] 실시예 66
- [0726] 1-(3-플루오로-4-(2-(4-(((테트라히드로푸란-2-일)메틸아미노)메틸)페닐)티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)페닐)-3-(2-페닐아세틸)티오우레아 (81)
- [0727] 단계 1. 3차-부틸(4-(7-클로로티에노[3,2-b]피리딘-2-일)페닐)메틸((테트라히드로푸란-2-일) 메틸) 카르바메이트 (77)
- [0728] 무수 톨루엔 (50 ml) 중의 트리메틸틴 화합물 (9) (1.4 g, 3.06 mmol) (반응식 2) 및 브로마이드 (70) (2.25g, 6.11 mmol) (반응식 14, 표 8)의 용액에 Pd(PPh₃)₄ (176 mg, 0.153 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 환류시키고, 실온으로 냉각시키고, 용매를 감압하에서 제거하였다. 생성된 고형물을 헥산/에테르로 분쇄시킨 후, 컬럼 크로마토그래피 (용리액 EtOAc/헥산 1:9, 이어서 EtOAc:헥산 4:6)에 의해 정제하여 표제 화합물 77을 백색 고형물로서 수득하였다 (1.2 g, 86% 수율). MS (m/z): 459.2 / 461.2 (M+H).
- [0729] 단계 2. 3차-부틸 (4-(7-(2-플루오로-4-니트로페녹시)티에노[3,2-b]피리딘-2-일)페닐)메틸((테트라히드로푸란-2-일)메틸)카르바메이트 (78)
- [0730] Ph₂O (10 ml) 중의 화합물 77 (1.0 g, 2.18 mmol)의 용액에 2-플루오로-4-니트로페놀 (856 mg, 5.45 mmol) 및 탄산 칼륨 (904 mg, 6.55 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 180°C에서 4시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시키고, DCM로 희석시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (용리액 EtOAc:헥산 8:2)에 의해 정제하여, 표제 화합물 78을 수득하였다 (250 mg, 20% 수율). MS (m/z): 580.3 (M+H).
- [0731] 단계 3-4. 3차-부틸 (4-(7-(2-플루오로-4-(3-(2-페닐아세틸)티오우레이도)페녹시)티에노[3,2-b]피리딘-2-일)페닐)메틸((테트라히드로푸란-2-일)메틸)카르바메이트 (80)
- [0732] 0°C에서 MeOH (10 mL) 중의 화합물 78 (250 mg, 0.431 mmol)의 용액에, NiCl₂ x 6H₂O (205 mg, 0.86 mmol) 및 NaBH₄ (64 mg, 1.72 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 교반시키고, 농축하여 건조시키고, 생성된 고형물을 2 M HCl에 용해시켰다. 그 후, 이러한 용액을 농축된 수성 수산화 암모늄을 사용하여 염기성이 되게 하고, DCM으로 추출하였다. DCM 추출물을 무수 황산 나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 증발시켜서, 아민 (79)을 수득하고 (236 mg, 100% 수율), 이를 특성화 및 추가 정제없이 사용하였다.
- [0733] THF (10 mL) 중의 아민 (79) (236 mg, 0.43 mmol)의 용액에 2-페닐아세틸 이소티오시아네이트 (114 mg, 6.44 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 교반시키고, 농축시키고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (용리액 - EtOAc:헥산 1:1으로부터 EtOAc로의 구배)에 의해 정제하여, 표제 화합물 80 (200 mg, 64 % 수율)을 백색 고형물로서 수득하였다. MS (m/z): 725.5 (M+H).
- [0734] 단계 5. 1-(3-플루오로-4-(2-(4-(((테트라히드로푸란-2-일)메틸아미노)메틸)페닐)티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥

시)페닐)-3-(2-페닐아세틸)티오우레아 (81)

[0735] 톨루엔 (5 mL) 중의 화합물 80 (200 mg, 0.28 mmol)의 용액에, TFA (과량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 교반시키고, 용매를 감압하에서 제거하고, 잔류 고형물을 디에틸 에테르로 분쇄시켜서, 표제 화합물 81을 디-TFA 염으로서 수득하였다 (130 mg, 57% 수율). ¹H NMR (DMSO) δ (ppm): 12.47 (s, 1H), 11.83 (s, 1H), 9.06 (s, 2H), 8.53 (dd, *J* = 2.0 and 5.5 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.0 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.63 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.53 (m, 2H), 7.32 (m, 4H), 7.27 (m, 1H), 6.68 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 4.23 (m, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.78 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.11 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 2.0 (m, 1H), 1.98 (m, 2H), 1.56 (m, 1H). MS (*m/z*) 627.3 (M+H).



[0736]

실시예 67

[0737]

[0738] 7-[2-플루오로-4-(3-페닐아세틸-티오우레이도)-페녹시]-티에노[3,2-*b*]피리딘-2-술폰산 메톡시-메틸-아미드 (85)

[0739]

단계 1. 7-클로로-*N*-메톡시-*N*-메틸티에노[3,2-*b*]피리딘-2-술폰아미드 (82)

[0740]

THF (20 mL) 중의 클로라이드 (2) (반응식 1) (700 mg, 4.14 mmol)의 용액에 -78°C에서 *n*-BuLi (2 mL, 4.97 mmol, 헥산 중의 2.5 M 용액)을 첨가하고, 반응 혼합물을 20분간 교반시켰다. SO₂-가스를 동일한 온도에서 3시간 동안 용액의 표면위로 통과시킨 후, 0°C에서 1시간 더 통과시켰다. 반응 혼합물을 증발시켰다. DCM (20 mL) 및 NCS (605 mg, 4.55 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 1.5 시간 동안 교반시키고, 셀라이트 패드를 통해 여과시키고, 농축시켜서, 분홍색 고형물을 생성시켰다. 이러한 고형물을 아세톤 (20 mL)에 용해시키고; MeNH(OMe) 히드로클로라이드 (608 mg, 6.21 mmol) 및 트리에틸아민 (627 mg, 6.21 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반시켰다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔류물을 EtOAc에 용해시켰다. EtOAc 용액을 물로 세척하고, 무수 황산 나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 증발시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (용리액 EtOAc:헥산, 1:1)에 의해 정제하여, 표제 화합물 82 (485 mg, 40% 수율)를 분홍색 고형물로서 수득하였다. MS (*m/z*) 561.1 (M+H).

[0741]

단계 2. 7-(2-플루오로-4-니트로페녹시)-*N*-메톡시-*N*-메틸티에노[3,2-*b*]피리딘-2-술폰아미드 (83)

[0742]

화합물 82 (400 mg, 1.37 mmol), 2-플루오로-4-니트로페놀 (321 mg, 2.05 mmol) 및 K₂CO₃ (756 mg, 5.48 mmol)의 혼합물을 디페닐 에테르 (55 mL) 중에서 3시간 동안 190°C로 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, DCM으로 희석시키고, 여과시켰다. 여액을 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피 (용리액 EtOAc:헥산, 1:1)에 의해 정제하여, 표제 화합물 83을 수득하였다 (225 mg, 40% 수율). MS (*m/z*) 414.0 (M+H).

[0743]

단계 3-4. 7-[2-플루오로-4-(3-페닐아세틸-티오우레이도)-페녹시]-티에노[3,2-*b*]피리딘-2-술폰산 메톡시-메틸-아미드 (85)

[0744]

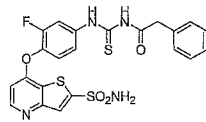
THF (5 mL) 및 물 (2 mL) 중의 니트로 화합물 (83) (225 mg, 0.54 mmol)의 용액에 SnCl₂ x 2H₂O (742 mg, 3.3 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 3시간 동안 환류시키고, EtOAc로 희석시키고, 수성 수산화 암모늄으로 세

적하였다. 세척물을 합치고, DCM로 추출하였다. EtOAc-상 및 DCM-상 둘 모두를 합치고, 무수 황산 나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 증발시켜서, 아민 (84) (168 mg, 81% 수율)을 생성시키고, 이를 특성화 및 추가 정제 없이 사용하였다.

[0745] THF (8 ml) 중의 아민 (84) (225 mg, 0.59 mmol)의 용액에 페닐-아세틸 이소티오시아네이트 (208 mg, 1.18 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 교반시키고, 감압하에서 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피 (용리액 EtOAc)에 의해 정제하여, 화합물 (85) (323 mg, 98% 수율)를 백색 고형물로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 12.52 (s, 1H), 11.86 (s, 1H), 8.74 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.07 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 7.61 (m, 2H), 7.36 (m, 4H), 7.29 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.84 (s, 2H), 2.96 (s, 3H). MS (m/z): 561.3 (M+H).

[0746] 실시예 68

[0747] 7-[2-플루오로-4-(3-페닐아세틸-티오우레이도)-페녹시]-티에노[3,2-b]피리딘-2-술폰산 아마이드 (86)



86: 실시예 68

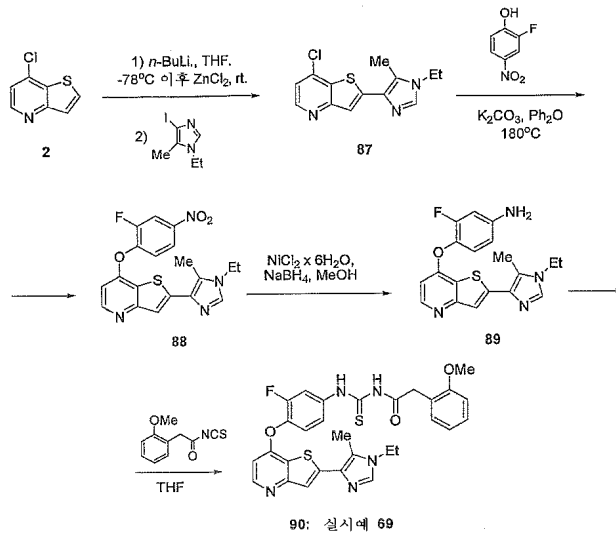
[0748]

[0749] 표제 화합물 86을 첫 번째 단계에서 암모니아를 *O*-메틸 히드록실아민 대신 사용하는 것을 제외하고는 화합물 85 (실시예 67, 반응식 16)에 대해 설명된 절차에 따라 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 13.82 (s, 1H), 13.15 (s, 1H), 9.98 (m, 1H), 9.4-9.2 (m, 4H), 8.87 (s, 2H), 8.64 (m, 5H), 8.15 (s, 1H), 3.82 (s, 2H). MS (m/z): 517.3 (M+H).

[0750]

반응식 17

반응식 17



90: 실시예 69

[0751]

[0752] 실시예 69

[0753] 1-(4-(2-(1-에틸-5-메틸-1H-이미다졸-4-일)티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)-3-플루오로페닐)-3-(2-(2-메톡시페닐)아세틸)티오우레아 (90)

[0754] 단계 1. 7-클로로-2-(1-에틸-5-메틸-1H-이미다졸-4-일)-티에노[3,2-b]피리딘 (87)

[0755] THF (60 ml) 중의 화합물 (2) (1.14 g, 6.76 mmol)의 용액에 -78°C에서 *n*-BuLi (3.38 ml, 헥산 중의 2.5 M 용액)을 첨가하고, 반응 혼합물을 동일한 온도에서 10분간 교반시켰다. ZnCl₂ (16.9 ml, 2.5 ml, THF 중의 0.5 M)의 용액을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온으로 가온시켰다. 그 후, THF (15 ml) 중의 1-에틸-4-요오도-5-메틸

-1*H*-이미다졸 (800 mg, 3.38 mmol) (Pyne, S.G and Cliff, M.D. *Synthesis* 1994, 681) 및 Pd(PPh₃)₄ (390 mg, 0.34 mmol)의 용액을 첨가하고, 반응 혼합물을 3시간 동안 환류시키고, 실온으로 냉각시키고, 농축된 수산화 암모늄 용액으로 켄칭시키고, 농축된 수성 HCl로 중성이 되게 하였다. 중성 용액을 EtOAc로 추출하고, 추출물을 수집하고, 무수 황산 나트륨으로 건조시키고, 여과시켰다. 여액을 증발시키고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (용리액 MeOH:EtOAc, 1:9)에 의해 정제하여, 표제 화합물 87 (1.1g, 100% 수율)을 갈색 오일로서 수득하였다. MS (m/z) 278.0 / 280.0 (M+H).

[0756] 단계 2. 2-(1-에틸-5-메틸-1*H*-이미다졸-4-일)-7-(2-플루오로-4-니트로-페녹시)-티에노[3,2-*b*]피리딘 (88)

[0757] 화합물 87 (650 mg, 2.35 mmol), 탄산 칼륨 (970 mg, 7.04 mmol) 및 2-플루오로-4-니트로페놀 (738 mg, 4.7 mmol)의 현탁액을 디페닐 에테르 (15 ml) 중에서 3시간 동안 190°C에서 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, DCM으로 희석시키고, 여과시켰다. 여액을 농축시키고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (용리액 EtOAc, 이어서 MeOH:EtOAc, 1:9)에 의해 정제하여, 표제 화합물 88 (600 mg, 64%)을 황색 고형물로서 수득하였다. MS (m/z) 399.0 (M+H).

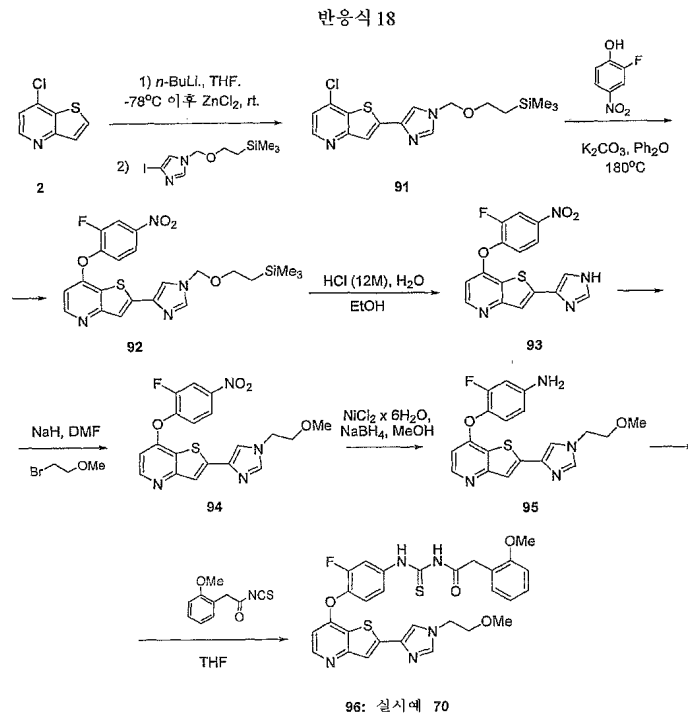
[0758] 단계 3-4. 1-(4-(2-(1-에틸-5-메틸-1*H*-이미다졸-4-일)티에노[3,2-*b*]피리딘-7-일옥시)-3-플루오로페닐)-3-(2-(2-메톡시페닐)아세틸)티오우레아 (90)

[0759] 0°C에서 MeOH (8 ml) 및 THF (2 ml) 중의 화합물 88 (200 mg, 0.5 mmol)의 용액에 NiCl₂ x 6H₂O (237 mg, 1 mmol) 및 NaBH₄ (74 mg, 2 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 교반시키고, 농축하여 건조시키고, 생성된 고형물을 1 M HCl에 용해시켰다. 그 후, 이러한 산성 용액을 농축된 수성 수산화 암모늄으로 염기성이 되게 하고, EtOAc로 추출하였다. 유기상을 수집하고, 무수 황산 나트륨으로 건조시키고, 여과시켰다. 용매를 감압하에서 증발시키고, 잔류물을 Et₂O로 분쇄시켜서, 미정제 아민 (89)을 수득하고 (184 mg, 100% 수율), 이를 다음 단계에서 바로 사용하였다 [특성화없이].

[0760] THF (10 ml) 중의 아민 (89) (180 mg, 0.49 mmol)의 용액에 (2-메톡시-페닐)-아세틸 이소티오시아네이트 (200 mg, 0.98 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 10분간 교반시키고, 농축시키고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (용리액 EtOAc, 이어서 MeOH-EtOAc, 1:9)에 의해 정제하여, 표제 화합물 90 (84 mg, 30% 수율)을 황색 고형물로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 12.56 (s, 1H), 11.73 (s, 1H), 8.43 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.51 (m, 4H), 7.25 (m, 2H), 6.97 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.92 (t, *J* = 7.2Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.92 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.56 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.0 (q, *J* = 3.2 Hz, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 1.31 (t, *J* = 3.2 Hz, 2H). MS (m/z) 576.1 (M+H).

[0761]

반응식 18



[0762]

[0763] 실시예 70

[0764] N-(3-플루오로-4-(2-(1-(2-메톡시에틸)-1H-이미다졸-4-일)티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)페닐카르바모티오일)-2-(2-메톡시페닐)아세트아미드 (96)

[0765] 단계 1. 7-클로로-2-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-이미다졸-4-일)티에노[3,2-b]피리딘 (91)

[0766] -78°C에서 THF (150 ml) 중의 화합물 2 (9.4 g, 56.0 mmol)의 용액에 *n*-BuLi (28 ml, 70.0 mmol, 헥산 중의 2.5 M 용액)을 첨가하고, 반응 혼합물을 -78°C에서 45분간 교반시켰다. ZnCl₂ (140 ml, 70.0 mmol, THF 중의 0.5M)의 용액을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온으로 가온시켰다. 가온된 혼합물에, THF (50 ml) 중의 4-요오도-1-(2-트리메틸실라닐-에톡시)메틸)-1H-이미다졸 [Carl J. Lovey et al, *Tetrahedron Lett.*, 2004, 45(28), 5529-5532] (9.0 g, 28.0 mmol) 및 Pd(PPh₃)₄ (2.5 g, 2.1 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 3시간 동안 가열 환류시키고, 실온으로 냉각시키고, 수성 수산화 암모늄으로 켄칭시키고, 수성 HCl로 중성이 되게 하였다. 중성 용액을 EtOAc로 추출하고, 유기상을 수집하고, 무수 황산 나트륨으로 건조시키고, 여과시켰다. 여액을 감압하에서 증발시키고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (용리액 MeOH-EtOAc, 1:20)에 의해 정제하여, 표제 화합물 91 (7.5 g, 73% 수율)을 갈색 오일로서 수득하였다. MS (m/z) 366.0/368.0 (M+H).

[0767] 단계 2. 7-(2-플루오로-4-니트로페녹시)-2-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-이미다졸-4-일)티에노[3,2-b]피리딘 (92)

[0768] 화합물 91 (4.2 g, 11.5 mmol), 탄산 칼륨 (7.95 g, 57.5 mmol) 및 2-플루오로-4-니트로페놀 (4.97 g, 31.6 mmol)의 현탁액을 디페닐 에테르 (15 ml) 중에서 4.5시간 동안 190°C에서 가열하고, 실온으로 냉각시키고, DCM으로 희석시키고, 여과시켰다. 여액을 감압하에서 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피 (용리액 헥산 및 아세톤/헥산, 45:55)에 의해 정제하여, 표제 화합물 92 (3.4 mg, 61% 수율)를 황색 고형물로서 수득하였다 MS (m/z) 487.0 (M+H).

[0769] 단계 3. 7-(2-플루오로-4-니트로페녹시)-2-(1H-이미다졸-4-일)티에노[3,2-b]피리딘 (93)

[0770] EtOH (8 ml) 중의 화합물 92 (3.3 g, 6.8 mmol)의 현탁액에 농축된 HCl (7 ml) 및 증류수 (4 ml)를 첨가하였다. 혼합물을 80-90°C에서 2.5시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 EtOH와 함께 공비 증류시킨 후, 포화 수성 NaHCO₃로 중화시켰다. 침전된 고형물을 여과시키고, 물로 세척하고, 여액을 EtOAc로 추출하였다. 고형물 및 EtOAc 추출물을 합치고, 감압하에서 증발시키고, 잔류물을 수

집하고, 건조시켜서, 표제 화합물 93 (2.4 g, 100% 수율)을 황색 고형물로서 수득하였다. MS (m/z) 357.0 (M+H).

[0771] 단계 4. 7-(2-플루오로-4-니트로페녹시)-2-(1-(2-메톡시에틸)-1H-이미다졸-4-일)티에노[3,2-b]피리딘 (94)

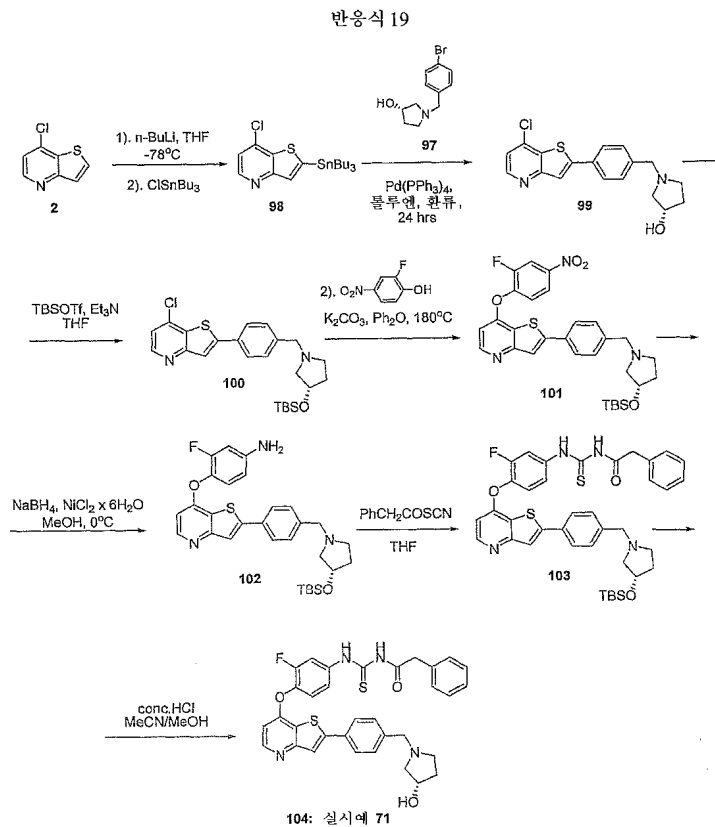
[0772] 0℃에서 무수 DMF (3 ml) 중의 화합물 93 (300 mg, 0.84 mmol)의 용액에 NaH (40 mg, 오일 중의 60 % 분산액, 1.0 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 0.5시간에 걸쳐 실온으로 가온시킨 후, 0℃로 재냉각시켰다. 브로모에틸메틸 에테르 (123 mg, 0.88 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 20시간에 걸쳐 실온으로 가온시키고, 농축시키고, EtOAc 및 물 사이에 분배시켰다. EtOAc상을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과시키고, 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피 (용리액 헥산 및 아세톤/헥산 75:25)에 의해 정제하여, 표제 화합물 94 (126 mg, 36% 수율)를 옅은 황색 고형물로서 수득하였다. MS (m/z) 415.1.0 (M+H).

[0773] 단계 5. 3-플루오로-4-(2-(1-(2-메톡시에틸)-1H-이미다졸-4-일)티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)벤젠아민 (95)

[0774] 니트로 화합물 (88)을 니트로 화합물 (94)로 대체하는 것을 제외하고는 화합물 89 (반응식 17)에 대해 상기 설명된 절차에 따라, 표제 화합물 95를 베이지색 고형물로서 수득하였다 (23 mg, 100% 수율). MS (m/z) 385.2 (M+H).

[0775] 단계 6. N-(3-플루오로-4-(2-(1-(2-메톡시에틸)-1H-이미다졸-4-일)티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)페닐카르바모티오일)-2-(2-메톡시페닐)아세트아미드 (96)

[0776] 아민 (89)를 아민 (95)로 대체하고, 2-페닐아세틸 이소티오시아네이트를 2-(2-메톡시페닐)아세틸 이소티오시아네이트 대신 사용하는 것을 제외하고는 화합물 90 (반응식 17)에 대해 상기 설명된 절차에 따라, 표제 화합물 96을 베이지색 고형물로서 수득하였다 (6 mg, 17% 수율). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 12.57 (1H, s), 11.77 (1H, s), 8.53 (1H, d, J=5.48 Hz), 8.08 (1H, d, J=12.03 Hz), 8.02 (1H, s), 7.91 (1H, s), 7.76 (1H, s), 7.59-7.52 (2H, m), 7.28-7.21 (2H, m), 6.98 (1H, d, J=8.22 Hz), 6.91 (1H, d, J=7.44 Hz), 6.71 (1H, d, J=5.67 Hz), 4.21 (2H, t, J=4.89 Hz), 3.80 (2H, s), 3.77 (3H, s), 3.65 (2H, t, J=4.89 Hz), 3.26 (3H, s). MS (m/z) 592.1 (M+H).



[0777]

[0778] 실시예 71

- [0779] (S)-N-(3-플루오로-4-(2-(4-((3-히드록시피롤리딘-1-일)메틸)페닐)티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)페닐카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드 (104)
- [0780] 단계 1. (S)-1-(4-브로모벤질)피롤리딘-3-올 (97)
- [0781] (S)-피롤리딘-3-올을 3-브로모벤질브로마이드와 반응시킴으로써 반응식 14에 따라 표제 화합물 97을 백색 고형물로서 수득하였다 (1.3g 63% 수율). LRMS 256.1/258.1 (M+1).
- [0782] 단계 2. 7-클로로-2-(트리부틸스테인)티에노[3,2-b]피리딘 (98)
- [0783] -78℃에서 THF (200 mL) 중의 클로라이드 (2) (18.72 g, 110 mmol)의 용액에 *n*-BuLi (51 mL, 127 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 약 30분간 교반시켰다. 트리부틸클로로스테인(tributylchlorostannane) (25.4 mL, 93 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 -78℃에서 60분 더 교반시키고, 물로 켄칭시키고 [동일한 온도에서], 실온으로 가온시켰다. 가온된 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 추출물을 무수 황산 나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 감압하에서 증발시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (용리액 EtOAc-헥산 (15:85), 이어서 EtOAc-헥산 (25:75))에 의해 정제하여, 표제 화합물 98 (30.2 g, 77% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다. LRMS (M+1) 459.1 (100%).
- [0784] 단계 3. (S)-1-(4-(7-클로로티에노[3,2-b]피리딘-2-일)벤질)피롤리딘-3-올 (99)
- [0785] 무수 톨루엔 (30 mL) 중의 화합물 98 (2.44 g, 5.30 mmol) 및 브로마이드 (97) (1.3g, 5.07 mmol)의 용액에 Pd(PPh₃)₄ (290 mg, 0.25 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 1.5시간 동안 가열 환류시키고, 실온으로 냉각시키고, 용매를 감압하에서 제거하였다. 생성된 고형물을 컬럼 크로마토그래피 (용리액 EtOAc-헥산 (1:1) 이어서 MeOH/EtOAc (20:80))에 의해 정제하여, 표제 화합물 99 (1.24 g, 71% 수율)를 백색 고형물로서 수득하였다. MS (m/z): 345.1/347.1 (M+H).
- [0786] 단계 4. (S)-2-(4-((3-(3차-부틸디메틸실릴옥시)피롤리딘-1-일)메틸)페닐)-7-클로로티에노[3,2-b]피리딘 (100)
- [0787] 0℃에서 무수 THF (7 mL) 중의 화합물 99 (0.5 g, 1.45 mmol)의 현탁액에 TBDMSOTf (0.5 mL, 2.2 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 20분간 교반시켰다. Et₃N (0.61 mL, 4.4 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 동일한 조건에서 1시간 더 교반시키고, 물(~2 mL)을 첨가하여 켄칭시키고, 농축하여 건조시켰다. 잔류 고형물을 EtOAc 및 물 사이에 분배시켰다. 유기상을 수집하고, 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (용리액 EtOAc/헥산 (1:1) 이어서 MeOH/EtOAc (5:95))에 의해 정제하여, 표제 화합물 100 (637 mg, 96% 수율)을 백색 고형물로서 수득하였다. MS (m/z): 459.2/461.2 (M+H).
- [0788] 단계 5. (S)-2-(4-((3-(3차-부틸디메틸실릴옥시)피롤리딘-1-일)메틸)페닐)-7-(2-플루오로-4-니트로페녹시)티에노[3,2-b]피리딘 (101)
- [0789] Ph₂O (4 mL) 중의 화합물 100 (250.0 mg, 0.54 mmol)의 용액에 2-플루오로-4-니트로페놀 (171 mg, 1.1 mmol) 및 탄산 칼륨 (304 mg, 2.2 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 3시간 동안 195℃로 가열하고, 실온으로 냉각시키고, DCM으로 희석시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (용리액 EtOAc, 이어서 MeOH/EtOAc (20-80))에 의해 정제하여, 표제 화합물 101 (94 mg, 30% 수율)을 백색 고형물로서 수득하였다. MS (m/z): 580.3 (M+H).
- [0790] 단계 6. (S)-N-(4-(2-(4-((3-(3차-부틸디메틸실릴옥시)피롤리딘-1-일)메틸)페닐)티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)-3-플루오로페닐카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드 (103)
- [0791] 0℃에서 MeOH (4 mL) 중의 니트로 화합물 (101) (90 mg, 0.16 mmol)의 용액에 NiCl₂ x 6H₂O (74 mg, 0.31 mmol) 및 NaBH₄ (23 mg, 0.62 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 교반시키고, 농축하여 건조시키고, 생성된 고형물을 2 M HCl에 용해시켰다. 그 후, 산성 용액을 수상 수산화 암모늄 용액으로 염기성이 되게 하고, EtOAc로 추출하였다. 유기 추출물을 무수 황산 나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 증발시켜서, 아민 (102) (80 mg, 95% 수율)을 형성시키고, 이를 추가 정제 및 특성화없이 사용하였다.
- [0792] THF (2 mL) 중의 아민 (102) (80 mg, 0.15 mmol)의 용액에 2-페닐아세틸 이소티오시아네이트 (64 mg, 0.36 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 교반시키고, 농축시키고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (용리액 EtOAc:헥산 (1:1), 이어서 EtOAc)에 의해 정제하여, 표제 화합물 103 (34 mg, 30% 수율)을 백색 고형물로서

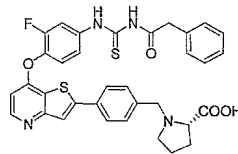
서 수득하였다. MS (m/z): 727.5 (M+H).

[0793] 단계 7. (S)-N-(3-플루오로-4-(2-(4-((3-히드록시피롤리딘-1-일)메틸)페닐)티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)페닐 카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드 (104)

[0794] CH₃CN/MeOH (0.5 mL/2.0 mL) 중의 화합물 103 (34 mg, 0.047 mmol)의 용액에, 농축된 HCl (8 방울)을 첨가하고, 반응물을 2시간 동안 교반시켰다. 용매를 감압하에서 제거하고, 생성된 고형물을 디에틸 에테르로 분쇄시킨 후, 길슨 HPLC 제조 시스템 (컬럼 애퀴실(Aquasil) C18 (물 중의 25% MeOH 내지 100% MeOH))에 의해 정제하여, 표제 화합물 104 (2.5 mg, 9% 수율)를 백색 고형물로서 수득하였다. ¹H NMR (DMSO) δ (ppm): 11.82 (1H, s), 8.51 (1H, d, J=5.28 Hz), 8.23 (1H, s), 8.02-7.98 (2H, m), 7.82 (2H, d, J=7.83 Hz), 7.52 (2H, br), 7.41 (2H, d, J=7.83 Hz), 7.33-7.25 (5H, m), 6.64 (1H, d, J=5.09 Hz), 4.20 (1H, br), 3.83 (2H, s), 3.38 (2H, s), 2.34-2.32 (2H, m), 2.03-1.96 (2H, m), 1.56 (2H, br). MS (m/z) 613.3 (M+H).

[0795] 실시예 72

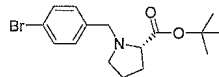
[0796] (S)-1-(4-(7-(2-플루오로-4-(3-(2-페닐아세틸)티오우레이도)페녹시)티에노[3,2-b]피리딘-2-일)벤질)피롤리딘-2-카르복실산 (106)



106: 실시예 72

[0797]

[0798] 단계 1. (S)-3차-부틸 1-(4-브로모벤질)피롤리딘-2-카르복실레이트 (105)



105

[0799]

[0800] (S)-3차-부틸 피롤리딘-2-카르복실레이트를 3-브로모벤질브로마이드와 반응시킴으로써 반응식 14에 따라 표제 화합물 105를 백색 고형물로서 수득하였다 (1.62g, 94% 수율). LRMS 340.1/342.1 (M+1).

[0801] (S)-1-(4-(7-(2-플루오로-4-(3-(2-페닐아세틸)티오우레이도)페녹시)티에노[3,2-b]피리딘-2-일)벤질)피롤리딘-2-카르복실산 (106)

[0802] 두 번째 단계에서 브로마이드 (97)을 브로마이드 (105)로 대체하고, 단계 4 (TBS-보호)를 건너뛰고, 최종 단계에서 3차-부틸 에스테르 탈보호를 위해 TFA/DCM 혼합물을 사용함으로써, 표제 화합물 106을 화합물 104 (실시예 71, 반응식 19)의 합성에 대해 상기 설명된 절차와 유사한 절차에 따라 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.47 (1H, s), 11.82 (1H, s), 8.53 (1H, br), 8.13 (1H, s), 8.01 (1H, d, J=12.91 Hz), 7.96 (2H, d, J=7.02 Hz), 7.60 (2H, d, J=7.63 Hz), 7.54 (2H, br), 7.34-7.27 (5H, m), 6.67 (1H, d, J=5.09 Hz), 4.40 (1H, br), 4.23 (1H, br), 3.83 (2H, s), 3.38 (2H, s), 2.38 (1H, br), 2.00 (2H, br), 1.85 (1H, br). MS (m/z) 641.3 (M+H).

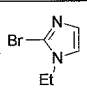
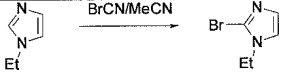
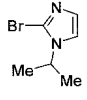
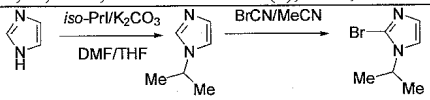
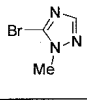
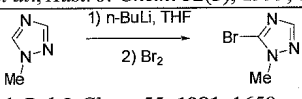

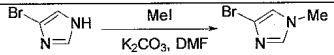

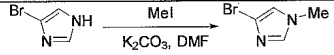

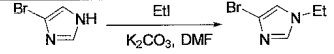
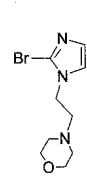
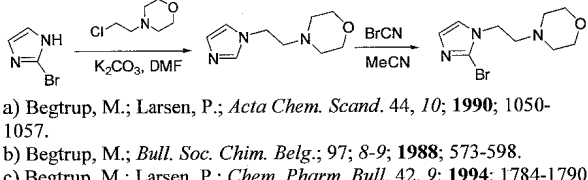
[0803] 실시예 73-82 (화합물 13i-13r)

[0804] 단계 1에서 트리부틸틴 클로라이드를 트리메틸틴 클로라이드 대신 사용하고 단계 2에서 표 9에 도시된 헤테로아릴 브로마이드를 2-브로모티아졸 대신 사용하는 것을 제외하고는 화합물 13a (실시예 12, 반응식 2)의 합성에 대해 상기 설명된 절차에 따라, 표제 화합물 13i-13r을 합성하였다. 화합물 13i-13r (실시예 73-82)의 특성화는 하기 표 10에 제공된다.

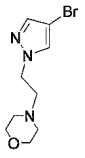
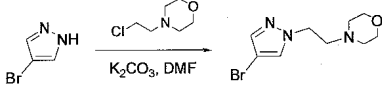

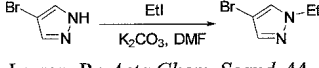

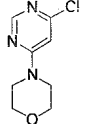
[0805] 표 9

[0806]

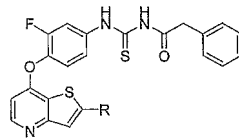
화합물 13i-13r (실시예 73-82)의 합성에 사용되는 헤테로아릴 브로마이드

헤테로아릴 브로마이드	재법
	 <p>McCullum, P., <i>et al.</i>, <i>Aust. J. Chem.</i> 52(3), 1999, 159-166</p>
	 <p>McCullum, P., <i>et al.</i>, <i>Aust. J. Chem.</i> 52(3), 1999, 159-166</p>
	 <p>Borai, M. El <i>et al.</i> <i>Pol J. Chem.</i> 55, 1981, 1659</p>
	 <p>a) Begtrup, M.; Larsen, P.; <i>Acta Chem. Scand.</i> 44, 10; 1990; 1050-1057. b) Begtrup, M.; <i>Bull. Soc. Chim. Belg.</i>; 97; 8-9; 1988; 573-598. c) Begtrup, M.; Larsen, P.; <i>Chem. Pharm. Bull.</i> 42, 9; 1994; 1784-1790.</p>
	 <p>a) Begtrup, M.; Larsen, P.; <i>Acta Chem. Scand.</i> 44, 10; 1990; 1050-1057. b) Begtrup, M.; <i>Bull. Soc. Chim. Belg.</i>; 97; 8-9; 1988; 573-598. c) Begtrup, M.; Larsen, P.; <i>Chem. Pharm. Bull.</i> 42, 9; 1994; 1784-1790.</p>
	 <p>a) Begtrup, M.; Larsen, P.; <i>Acta Chem. Scand.</i> 44, 10; 1990; 1050-1057. b) Begtrup, M.; <i>Bull. Soc. Chim. Belg.</i>; 97; 8-9; 1988; 573-598. c) Begtrup, M.; Larsen, P.; <i>Chem. Pharm. Bull.</i> 42, 9; 1994; 1784-1790.</p>
	 <p>a) Begtrup, M.; Larsen, P.; <i>Acta Chem. Scand.</i> 44, 10; 1990; 1050-1057. b) Begtrup, M.; <i>Bull. Soc. Chim. Belg.</i>; 97; 8-9; 1988; 573-598. c) Begtrup, M.; Larsen, P.; <i>Chem. Pharm. Bull.</i> 42, 9; 1994; 1784-1790. d) Reference where BrCN is being used for such a purpose</p>

[0807]

헤테로아릴 브로마이드	제법
	 <p>a) Begtrup, M.; Larsen, P.; <i>Acta Chem. Scand.</i> 44, 10; 1990; 1050-1057. b) Begtrup, M.; <i>Bull. Soc. Chim. Belg.</i>; 97; 8-9; 1988; 573-598. c) Begtrup, M.; Larsen, P.; <i>Chem. Pharm. Bull.</i> 42, 9; 1994; 1784-1790.</p>
	 <p>a) Begtrup, M.; Larsen, P.; <i>Acta Chem. Scand.</i> 44, 10; 1990; 1050-1057. b) Begtrup, M.; <i>Bull. Soc. Chim. Belg.</i>; 97; 8-9; 1988; 573-598. c) Begtrup, M.; Larsen, P.; <i>Chem. Pharm. Bull.</i> 42, 9; 1994; 1784-1790.</p>
	<p>시판 제품</p>
	<p>시판 제품</p>

[0808]



13i-13r: 실시예 73-82

[0809]

[0810]

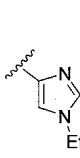
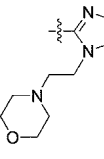
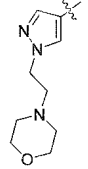
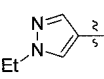
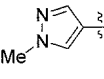
표 10

[0811]

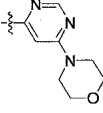
화합물 13i-13r (실시예 73-82)의 특성화

Cpd	Ex	R	명칭	특성화
13i	73		N-(4-(2-(1-에틸-1H-이미다졸-2-일)티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)-3-플루오로페닐카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드	¹ H NMR (400 MHz,DMSO-d ₆) δ ppm 12.48 (1H, s), 11.81 (1H, s), 8.52 (1H, d, J=5.09 Hz), 8.02 (1H, d, J=12.13 Hz), 7.82 (1H, s), 7.53-7.46 (3H, m), 7.34-7.28 (5H, m), 7.06 (1H, s), 6.68 (1H, d, J=5.48 Hz), 4.37 (2H, q, J=6.85 Hz), 3.83 (2H, s), 1.43 (3H, t, J=7.24 Hz) MS (m/z) 532.3 (M+H)
13j	74		N-(3-플루오로-4-(2-(1-이소프로필-1H-이미다졸-2-일)티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)페닐카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드	¹ H nmr (400 MHz,DMSO-d ₆) δ ppm 12.48 (1H, s), 11.82 (1H, s), 8.53 (1H, d, J=5.38 Hz), 8.02 (1H, d, J=12.13 Hz), 7.81 (1H, s), 7.60 (1H, s), 7.53 (2H, d, J=5.28 Hz), 7.34-7.26 (5H, m), 7.09 (1H, s), 6.68 (1H, d, J=5.28 Hz), 4.98 (1H, quintet, J=6.46 Hz), 3.83 (2H, s), 1.49 (6H, d, J=6.46 Hz) MS (m/z) 546.3 (M+H)
13k	75		N-(3-플루오로-4-(2-(4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)페닐카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드	¹ H nmr (400 MHz,DMSO-d ₆) δ ppm 12.45 (1H, s), 11.78 (1H, s), 8.56 (1H, d, J=5.28 Hz), 8.16 (1H, s), 8.02 (s, 1H), 7.98 (1H, s), 7.52 (2H, s), 7.30-7.21 (5H, m), 6.72 (1H, d, J=5.09), 4.16 (3H, s), 3.78 (2H, s) . MS (m/z) 519.2 (M+H)
13l	76		N-(3-플루오로-4-(2-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)페닐카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드	¹ H nmr (400 MHz,DMSO-d ₆) δ ppm 44 (1H, d, J=5.67 Hz), 8.01 (1H, d, J=12.13 Hz), 7.85 (1H, s), 7.71 (1H, s), 7.68 (1H, s), 7.51-7.50 (2H, m), 7.33-7.27 (5H, m), 6.57 (1H, d, J=5.48 Hz), 3.83 (2H, s), 3.72 (3H, s) . MS (m/z) 518.2 (M+H)

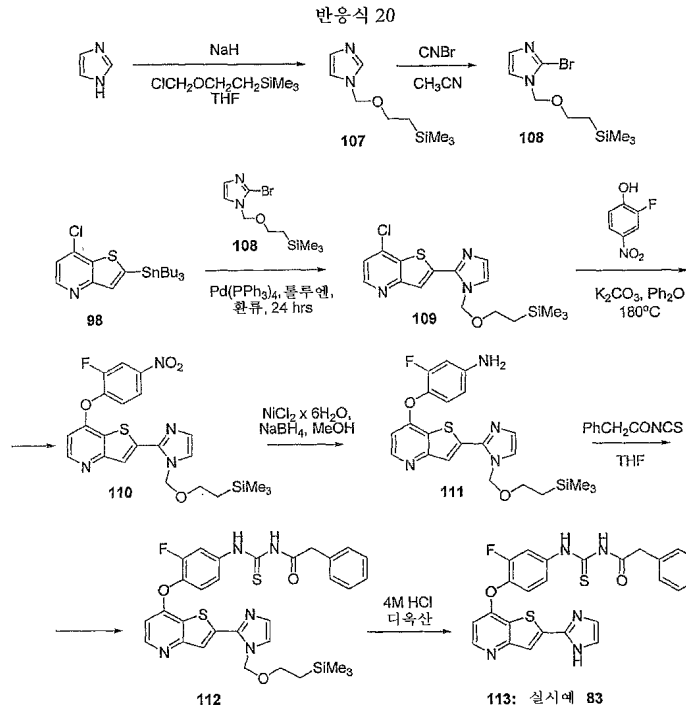
[0812]

13m	77		<p>N-(4-(2-(1-에틸-1H-이미다졸-4-일)티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)-3-플루오로페닐카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드</p>	<p>¹H nmr (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.50 (1H, s), 11.84 (1H, s), 8.56 (1H, d, J=5.87 Hz), 8.14 (1H, s), 8.11-8.04 (2H, m), 7.78 (1H, s), 7.57-7.56 (2H, m), 7.35-7.56 (5H, m), 6.76 (1H, d, J=5.48 Hz), 4.10 (2H, q, J=7.24 Hz), 3.84 (2H, s), 1.44 (3H, t, J=7.24 Hz). MS (m/z) 532.2 (M+H)</p>
13n	78		<p>N-(3-플루오로-4-(2-(1-(2-모르폴리노에틸)-1H-이미다졸-2-일)티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)페닐카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드</p>	<p>¹H nmr (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.49 (1H, s), 11.82 (1H, s), 8.52 (1H, d, J=5.09 Hz), 8.02 (1H, d, J=11.93 Hz), 7.90 (1H, s), 7.54-7.48 (3H, m), 7.33-7.24 (5H, m), 7.06 (1H, s), 6.69 (1H, d, J=4.90 Hz), 4.44 (2H, s), 3.83 (2H, s), 3.55-3.51 (4H, m), 2.71 (2H, s), 2.50 (2H, s). MS (m/z) 617.3 (M+H)</p>
13o	79		<p>N-(3-플루오로-4-(2-(1-(2-모르폴리노에틸)-1H-피라졸-4-일)티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)페닐카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드</p>	<p>¹H NMR (DMSO) δ (ppm): 12.46 (1H, s), 11.81 (1H, s), 8.45 (1H, d, J=5.48 Hz), 8.33 (1H, s), 8.01-7.99 (2H, m), 7.69 (1H, s), 7.51-7.49 (2H, m), 7.34-7.24 (5H, m), 6.59 (1H, d, J=5.48 Hz), 4.26 (2H, t, J=6.46 Hz), 3.82 (2H, s), 3.54 (4H, t, J=4.40 Hz), 2.74 (2H, t, J=6.46 Hz), 2.42 (4H, br). MS (m/z) 617.3 (M+H).</p>
13p	80		<p>N-(4-(2-(1-에틸-1H-피라졸-4-일)티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)-3-플루오로페닐카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 12.49(s, 1H), 11.84(s, 1H), 8.47(d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.36(s, 1H), 8.02-7.99(m, 2H), 7.70(s, 1H), 7.58-7.51(m, 2H), 7.39-7.32(m, 4H), 7.31-7.25(m, 1H), 6.60(d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.18(q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.83(s, 2H), 1.41(t, J = 7.2 Hz, 3H).</p>
13q	81		<p>N-(3-플루오로-4-(2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)페닐카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 12.50(s, 1H), 11.85(s, 1H), 8.47(d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.31(s, 1H), 8.02(d, J = 12.0 Hz, 1H), 7.99(s, 1H), 7.70(s, 1H), 7.55-7.52(m, 2H), 7.38-7.32(m, 4H), 7.31-7.28(m, 1H), 6.60(d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.89(s, 3H), 3.83(s, 2H).</p>

[0813]

13r	82		<p>N-(3-플루오로-4-(2-(6-모르폴리노피리미딘-4-일)티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)페닐카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 12.48(s, 1H), 11.82(s, 1H), 8.60(s, 1H), 8.56(d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.55(s, 1H), 8.03(d, J = 12.0 Hz, 1H), 7.66(s, 1H), 7.58-7.52(m, 2H), 7.37-7.31(m, 4H), 7.31-7.24(m, 1H), 6.70(d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.82(s, 2H), 3.78-3.68(m, 8H).</p>
-----	----	---	--	---

[0814]



[0815]

[0816] 실시예 83

[0817] N-(4-(2-(1H-이미다졸-2-일)티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)-3-플루오로페닐카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드 (113)

[0818] 단계 1. 1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-이미다졸 (107)

[0819] 0°C에서 NaH (오일 중의 60% 분산액, 0.65 g, 16.2 mmol)의 교반 현탁액에 THF (14 mL) 중의 이미다졸 (1 g, 14.7 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 30분에 걸쳐 실온으로 가온시킨 후, 0°C로 재냉각시킨 다음, (2-(클로로메톡시)에틸)트리메틸실란 (2.73 ml, 15.4 mmol)을 첨가하였다. 합쳐진 혼합물을 1시간에 걸쳐 실온으로 가온시키고, 포화 수성 염화 암모늄으로 켄칭시키고, 농축하여 건조시키고, 물 및 EtOAc 사이에 분배시켰다. 유기상을 수집하고, 무수 황산 나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 증발시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (용리액 EtOAc, 이어서 MeOH/EtOAc 20:80)에 의해 정제하여, 표제 화합물 (2.04 g, 70% 수율)을 백색 고형물로서 수득하였다. MS (m/z) 199.3 (M+H).

[0820] 단계 2. 2-브로모-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-이미다졸 (108)

[0821] 실온에서 아세토니트릴 (1 mL) 중의 화합물 107 (100 mg, 0.50 mmol)의 용액에 시아노겐 브로마이드 (107 mg, 1.0 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반시키고, 농축하여 건조시키고, EtOAc 및 물 사이에 분배시켰다. 유기상을 수집하고, 무수 황산 나트륨으로 건조시키고, 농축하여 건조시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (용리액 EtOAc/헥산 25:75, 이어서 EtOAc)에 의해 정제하여, 표제 화합물 108 (45 mg, 32% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다. MS (m/z) 277.0/279.0 (M+H).

[0822] 단계 3. 7-클로로-2-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-이미다졸-2-일)티에노[3,2-b]피리딘 (109)

[0823] 화합물 98 (반응식 19)을 출발 물질로 하여, 단계 2에서 브로마이드 (108)를 2-브로모티아졸 대신 사용하는 것을 제외하고는 화합물 10 (실시예 12, 반응식 2)의 합성에 대해 상기 설명된 절차에 따라, 표제 화합물 109를 백색 고형물로서 수득하였다 (22 mg, 41% 수율). MS (m/z) 366.1/368.1 (M+H).

[0824] 단계 4. 7-(2-플루오로-4-니트로페녹시)-2-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-이미다졸-2-일)티에노[3,2-b]피리딘 (110)

[0825] 화합물 109를 화합물 10 대신 사용하는 것을 제외하고는 화합물 11 (실시예 12, 단계 3, 반응식 2)의 합성에 대해 상기 설명된 절차에 따라, 표제 화합물 110을 황색 고형물로서 수득하였다 (104 mg, 50% 수율). MS (m/z)

487.3 (M+H).

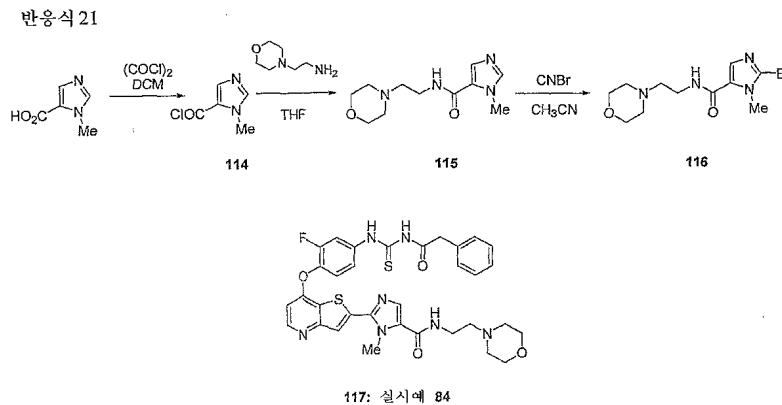
[0826] 단계 5-6. N-(3-플루오로-4-(2-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1*H*-이미다졸-2-일)티에노[3,2-*b*]피리딘-7-일옥시)페닐카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드 (112)

[0827] 화합물 110을 화합물 11 대신 사용하고 중간체 아민 (111) (아민 (12) 대신)을 사용하는 것을 제외하고는 화합물 13a (실시예 12, 단계 4-5, 반응식 2)의 합성에 대해 상기 설명된 절차에 따라, 표제 화합물 112를 베이지색 고형물로서 수득하였다 (48 mg, 33% 수율). MS (m/z) 634.3 (M+H).

[0828] 단계 7. N-(4-(2-(1*H*-이미다졸-2-일)티에노[3,2-*b*]피리딘-7-일옥시)-3-플루오로페닐카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드 (113)

[0829] 디옥산 (3.5 mL) 중의 4N HCl 중의 화합물 112 (21 mg, 0.033 mmol)의 용액을 55°C에서 1시간 동안 교반시켰다. 그 후, 혼합물을 냉각시키고, 용매를 감압하에서 제거하였다. 생성된 검을 에테르로 수 회 분쇄시켜서, 고형 물질을 형성시키고, 이를 고진공하에서 건조시켜서 생성물 113을 베이지색 고형물로서 수득하였다 (5 mg, 28% 수율). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12.50 (1H, s), 11.84 (1H, s), 8.66 (1H, d, J=5.67 Hz), 8.39 (1H, s), 8.06 (1H, d, J=12.72 Hz), 7.68 (2H, s), 7.59-7.58 (2H, m), 7.36-7.30 (5H, m), 6.86 (1H, d, J=5.48 Hz), 3.83 (2H, s). MS (m/z) 504.1 (M+H).

[0830] 반응식 21



[0831]

[0832] 실시예 84

[0833] 2-(7-(2-플루오로-4-(3-(2-페닐아세틸)티오우레이도)페녹시)티에노[3,2-*b*]피리딘-2-일)-1-메틸-N-(2-모르폴리노에틸)-1*H*-이미다졸-5-카르복사미드 (117)

[0834] 단계 1. 1-메틸-N-(2-모르폴리노에틸)-1*H*-이미다졸-5-카르복사미드 (115)

[0835] 디클로로메탄 (10 mL) 중의 1-메틸-1*H*-이미다졸-5-카르복실산 (0.92 g, 7.3 mmol) [Rapoport, H.; et al.; *Synthesis* 1988; 767.]의 현탁액에 옥살릴 클로라이드 (2.6 mL, 29.2 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 1시간 동안 가열 환류시키고, 냉각시키고, 농축하여 건조시켜서, 산 클로라이드 (114)를 형성시키고 (1.05 g, 100%), 이를 특성화 및 추가 정제없이 사용하였다.

[0836] THF (10 mL) 중의 산 클로라이드 114 (1.05 g, 7.3 mmol)의 현탁액에 2-모르폴리노에탄아민 (2.38 g, 18.5 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반시키고, 농축하여 건조시키고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (용리액 클로로포름/MeOH/수산화 암모늄, 100:2:0.5)에 의해 정제하여, 표제 화합물 115 (551 mg, 32% 수율)를 백색 고형물로서 수득하였다. MS (m/z) 239.1 (M+H).

[0837] 단계 2. 2-브로모-1-메틸-N-(2-모르폴리노에틸)-1*H*-이미다졸-5-카르복사미드 (116)

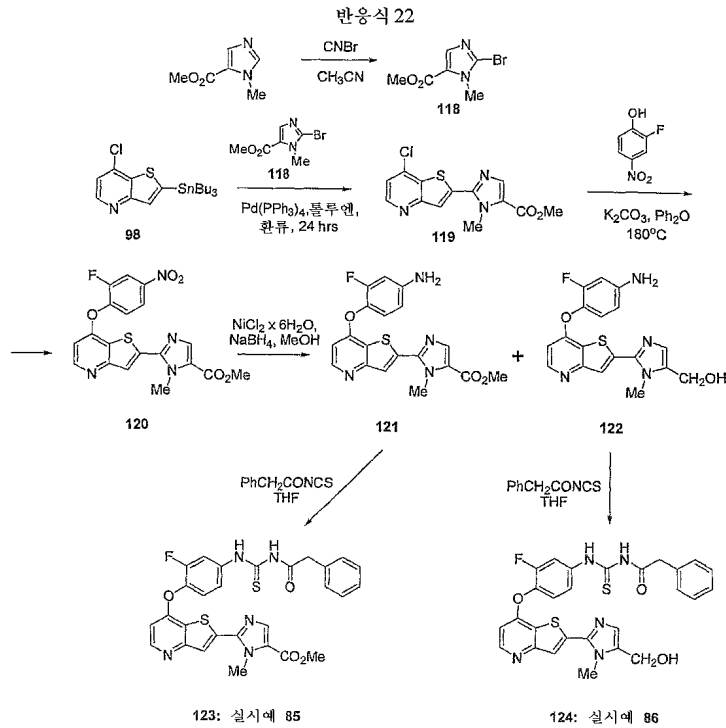
[0838] 아세트니트릴 (5 mL) 중의 화합물 115 (550 mg, 2.31 mmol)의 용액에 시아노젠 브로마이드 (489 mg, 4.6 mmol)를 첨가하였다. 반응 플라스크를 알루미늄 호일로 덮고, 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반시켰다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (용리액 100% EtOAc 내지 30%MeOH/EtOAc)에 의해 정제하여, 표제 화합물 116을 베이지색 고형물로서 수득하였다 (230 mg (31%)). MS (m/z) 317.1/319.1 (M+H).

[0839] 단계 3. 2-(7-(2-플루오로-4-(3-(2-페닐아세틸)티오우레이도)페녹시)티에노[3,2-*b*]피리딘-2-일)-1-메틸-N-(2-모

르폴리노에틸)-1*H*-이미다졸-5-카르복사미드 (117)

[0840] 단계 1에서 트리부틸틴 클로라이드를 트리메틸틴 클로라이드 대신 사용하고 단계 2에서 브로마이드 (116)를 2-브로모티아졸 대신 사용하는 것을 제외하고는 화합물 13a (실시예 12, 반응식 2)의 합성에 대해 상기 설명된 절차에 따라, 표제 화합물 117을 합성하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.55 (1H, d, J=5.28 Hz), 8.47 (1H, br), 8.04 (1H, s), 7.97 (1H, d, J=12.52 Hz), 7.67 (1H, s), 7.49 (2H, br), 7.33-7.32 (4H, m), 7.26 (1H, m), 6.70 (1H, d, J=5.09 Hz), 4.18 (3H, s), 3.84 (2H, s), 3.57 (4H, br), 2.47-2.33 (8H, m). MS (m/z) 674.3 (M+H).

[0841] 반응식 22



[0842] 실시예 85 및 86

[0844] 메틸 2-(7-(2-(4-플루오로-4-(3-(2-페닐아세틸)티오우레이도)페녹시)티에노[3,2-*b*]피리딘-2-일)-1-메틸-1*H*-이미다졸-5-카르복실레이트 (123), 및

[0845] *N*-(3-플루오로-4-(2-(5-(히드록시메틸)-1-메틸-1*H*-이미다졸-2-일)티에노[3,2-*b*]피리딘-7-일옥시)페닐)카르바미도-2-페닐아세트아미드 (124)

[0846] 단계 1. 메틸 2-브로모-1-메틸-1*H*-이미다졸-5-카르복실레이트 (118)

[0847] 화합물 115를 메틸 1-메틸-1*H*-이미다졸-5-카르복실레이트로 대체하는 것을 제외하고는 화합물 116 (반응식 21)에 대해 상기 설명된 절차에 따라, 표제 화합물 118을 베이지색 고형물로서 수득하였다 (373 mg, 49% 수율). MS (m/z) 219.1/221.1 (M+H).

[0848] 단계 2. 메틸 2-(7-(2-클로로티에노[3,2-*b*]피리딘-2-일)-1-메틸-1*H*-이미다졸-5-카르복실레이트 (119)

[0849] 화합물 98 (반응식 19)을 출발 물질로 하여, 단계 2에서 브로마이드 (118)을 2-브로모티아졸 대신 사용하는 것을 제외하고는 화합물 10 (실시예 12, 반응식 2)의 합성에 대해 상기 설명된 절차에 따라, 표제 화합물 119를 백색 고형물로서 수득하였다 (580 mg, 100% 수율). MS (m/z) 308.1/310.0 (M+H).

[0850] 단계 3. 메틸 2-(7-(2-(4-플루오로-4-니트로페녹시)티에노[3,2-*b*]피리딘-2-일)-1-메틸-1*H*-이미다졸-5-카르복실레이트 (120)

[0851] 화합물 119를 화합물 10 대신 사용하는 것을 제외하고는 화합물 11 (실시예 12, 단계 3, 반응식 2)의 합성에 대해 상기 설명된 절차에 따라, 표제 화합물 120을 황색 고형물로서 수득하였다 (254 mg, 31% 수율). MS (m/z)

429.1 (M+H).

[0852] 단계 4. 메틸 2-(7-(4-아미노-2-플루오로페녹시)티에노[3,2-b]피리딘-2-일)-1-메틸-1*H*-이미다졸-5-카르복실레이트 (121) 및 2-(7-(4-아미노-2-플루오로페녹시)티에노[3,2-b]피리딘-2-일)-1-메틸-1*H*-이미다졸-5-일)메탄올 (122)

[0853] 화합물 120을 화합물 11 대신 사용하는 것을 제외하고는 화합물 12 (실시예 12, 단계 4, 반응식 2)의 합성에 대해 상기 설명된 절차에 따라, 표제 화합물 121 및 122를 백색 고형물로서 수득하였다 (39 mg, 21% 수율 및 56 mg, 32% 수율). 각각 MS (m/z) 399.1 (M+H) 및 MS (m/z) 371.1 (M+H).

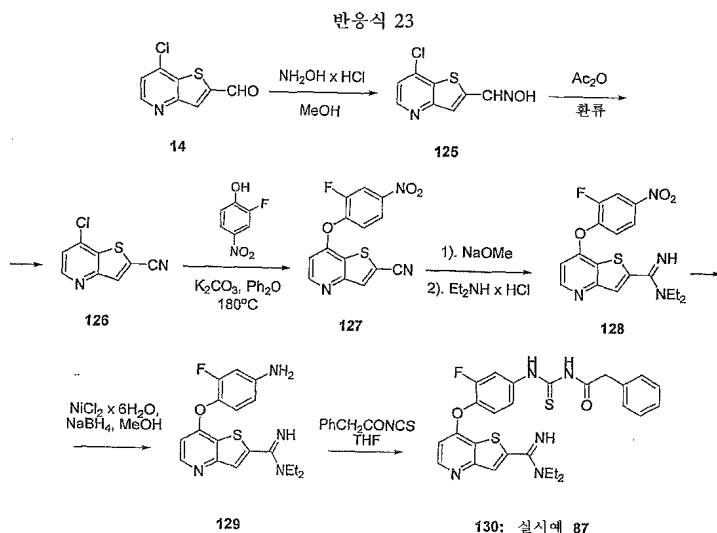
[0854] 단계 5. 메틸 2-(7-(2-플루오로-4-(3-(2-페닐아세틸)티오우레이도)페녹시)티에노[3,2-b]피리딘-2-일)-1-메틸-1*H*-이미다졸-5-카르복실레이트 (123)

[0855] 화합물 121을 화합물 12 대신 사용하는 것을 제외하고는 화합물 13a (실시예 12, 단계 3, 반응식 2)의 합성에 대해 상기 설명된 절차에 따라, 표제 화합물 123을 베이지색 고형물로서 수득하였다 (35 mg, 63% 수율). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.48 (1H, s), 11.82 (1H, s), 8.58 (1H, dd, 5.48, 0.98 Hz), 8.13 (1H, d, J=0.98 Hz), 8.03 (1H, d, J=12.52 Hz), 7.81 (1H, d, J=1.17 Hz), 7.55-7.54 (2H, m), 7.36-7.31 (4H, m), 7.27 (1H, m), 6.74 (1H, d, J=5.48 Hz), 4.21 (3H, s), 3.83 (3H, s), 3.83 (2H, s). MS (m/z) 576.2 (M+H).

[0856] 단계 5a. *N*-(3-플루오로-4-(2-(5-(히드록시메틸)-1-메틸-1*H*-이미다졸-2-일)티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)페닐 카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드 (124)

[0857] 화합물 122를 화합물 12 대신 사용하는 것을 제외하고는 화합물 13a (실시예 12, 단계 3, 반응식 2)의 합성에 대해 상기 설명된 절차에 따라, 표제 화합물 124를 베이지색 고형물로서 수득하였다 (32 mg, 39% 수율). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.48 (1H, s), 11.82 (1H, s), 8.58 (1H, dd, 5.48, 0.98 Hz), 8.13 (1H, d, J=0.98 Hz), 8.03 (1H, d, J=12.52 Hz), 7.81 (1H, d, J=1.17 Hz), 7.55-7.54 (2H, m), 7.36-7.31 (4H, m), 7.27 (1H, m), 6.74 (1H, d, J=5.48 Hz), 4.21 (3H, s), 3.83 (3H, s), 3.83 (2H, s). MS (m/z) 576.2 (M+H).

[0858] 반응식 23



[0859]

[0860] 실시예 87

[0861] *N*-(4-(2-(*N,N*-디에틸카르바미도일)티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)-3-플루오로페닐카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드 (130)

[0862] 단계 1. 7-클로로티에노[3,2-b]피리딘-2-카르브알데히드 옥심 (125)

[0863] MeOH 중의 알데히드 (14) (반응식 3)의 용액에 물 (0.5 mL) 중의 NH₂OH x HCl (227 mg, 3.26 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 0.5시간 동안 교반시켰다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔류물을 EtOAc 및 물 사이에 분배시켰다. 유기상을 무수 황산 나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 증발 건조시켜서, 표제 화합물

125 (458 mg, 85% 수율)를 백색 고형물로서 수득하였다. MS (m/z) 213.1/215.1 (M+H).

[0864] 단계 2. 7-클로로티에노[3,2-b]피리딘-2-카르보닐트릴 (126)

[0865] 아세트산 무수물 (2 ml) 중의 옥심 125 (100 mg, 0.47 mmol)의 용액을 3시간 동안 환류되도록 한 후, 90°C에서 48시간 동안 환류되도록 하였다. 아세트산 무수물을 감압하에서 제거하고, 잔류물을 차가운 K₂CO₃ 수용액 및 EtOAc 사이에 분배시켰다. 유기상을 무수 황산 나트륨으로 건조시키고, 농축하여 건조시키고, 잔류 고형물을 컬럼 크로마토그래피 (용리액 25% EtOAc/헥산 (25:75), 이어서 100% EtOAc)에 의해 정제하여, 표제 화합물 126을 수득하였다 (65 mg, 71% 수율). MS (m/z) 195.1/197.1 (M+H).

[0866] 단계 3. 7-(2-플루오로-4-니트로페녹시)티에노[3,2-b]피리딘-2-카르보닐트릴 (127)

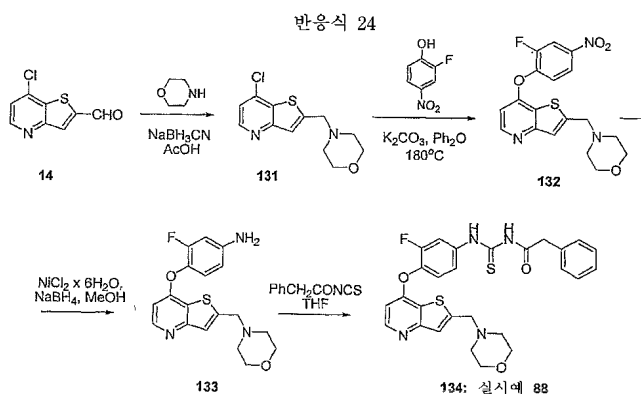
[0867] 화합물 126을 화합물 10 대신 사용하는 것을 제외하고는 화합물 11 (실시예 12, 단계 3, 반응식 2)의 합성에 대해 상기 설명된 절차에 따라, 표제 화합물 127을 황색 고형물로서 수득하였다 (114 mg, 60% 수율). MS (m/z) 316.0 (M+H).

[0868] 단계 4. N,N-디에틸-7-(2-플루오로-4-니트로페녹시)티에노[3,2-b]피리딘-2-카르복스이미드아미드 (128)

[0869] MeOH (3 mL) 중의 니트릴 (127) (116 mg, 0.37 mmol)의 용액에 NaOMe (MeOH 중의 25%, 0.09 ml, 0.39 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반시켰다. 그 후, Et₂NH x HCl (1.01 g, 9.25 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 12시간 동안 가열 환류시키고, 실온으로 냉각시키고, 용매를 감압하에서 제거하였다. 잔류물을 EtOAc 및 포화 수성 염화 암모늄 사이에 분배시키고, 유기상을 무수 황산 나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 농축하여 건조시켰다. 잔류 고형물을 컬럼 크로마토그래피 (용리액 EtOAc 이어서 CHCl₃/MeOH/NH₄OH 44:5:0.5)에 의해 정제하여, 표제 화합물 128 (30 mg, 21% 수율)을 백색 고형물로서 수득하였다. MS (m/z) 389.2 (M+H).

[0870] 단계 4-5. N-(4-(2-(N,N-디에틸카르바미도일)티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)-3-플루오로페닐카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드 (130)

[0871] 화합물 128을 화합물 11 대신 사용하고 중간체 아민 (129) (아민 (12) 대신)를 사용하는 것을 제외하고는 화합물 13a (실시예 12, 단계 4-5, 반응식 2)의 합성에 대해 상기 설명된 절차에 따라, 표제 화합물 130을 베이지색 고형물로서 수득하였다 (5 mg, 13% 수율). ¹H NMR (DMSO) δ (ppm): 8.58 (1H, d, J=5.48 Hz), 8.29 (1H, s), 8.02 (1H, d, J=11.35 Hz), 7.81 (1H, d, J=2.54 Hz), 7.53 (2H, br), 7.34-7.33 (5H, m), 6.74 (1H, d, J=5.28 Hz), 3.83 (2H, s), 3.40 (4H, q, J=6.91 Hz), 1.16 (6H, t, J=6.95 Hz). MS (m/z) 536.2 (M+H).



[0872] 실시예 88

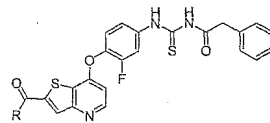
[0874] N-(3-플루오로-4-(2-(모르폴리노메틸)티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)페닐카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드 (134)

[0875] 단계 1. 4-((7-클로로티에노[3,2-b]피리딘-2-일)메틸)모르폴린 (131)

[0876] MeOH (20 mL) 중의 알데히드 (14) (반응식 3) (316 mg, 1.6 mmol) 및 모르폴린 (0.15 ml, 1.52 mmol)의 용액에 아세트산 (0.88 ml, 15 mmol)을 첨가한 후, 소듐 시아노보로하이드라이드 (105 mg, 1.67 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 18시간 동안 교반시키고, 포화 탄산 칼륨 수용액 (5 mL)으로 켄칭시키고, 감압하에서 증발시키고, 잔여물을 EtOAc 및 물 사이에 분배시켰다. 유기상을 무수 황산 나트륨으로 건조시키고, 농축하여 건조시키고

고, 잔류 고형물을 컬럼 크로마토그래피 (용리액 EtOAc/헥산 (30:70), 이어서 MeOH/EtOAc (1:99))에 의해 정제하여, 표제 화합물 131을 수득하였다 (120 mg, 29% 수율). MS (m/z) 269.0/271.0 (M+H).

- [0877] 단계 2. 4-((7-(2-플루오로-4-니트로페녹시)티에노[3,2-b]피리딘-2-일)메틸)모르폴린 (132)
- [0878] 화합물 131을 화합물 10 대신 사용하는 것을 제외하고는 화합물 11 (실시예 12, 단계 3, 반응식 2)의 합성에 대해 상기 설명된 절차에 따라, 표제 화합물 132를 황색 고형물로서 수득하였다 (110 mg, 69% 수율). MS (m/z) 390.1 (M+H).
- [0879] 단계 3-4. *N*-(3-플루오로-4-(2-(모르폴리노메틸)티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)페닐카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드 (134)
- [0880] 화합물 132를 화합물 11 대신 사용하고 중간체 아민 (133) (아민 (12) 대신)을 사용하는 것을 제외하고는 화합물 13a (실시예 12, 단계 4-5, 반응식 2)의 합성에 대해 상기 설명된 절차에 따라, 표제 화합물 134를 백색 고형물로서 수득하였다 (38 mg, 27% 수율). ¹H NMR (DMSO) δ (ppm): 12.89 (1H, s), 12.24 (1H, s), 8.87 (1H, d, J=4.71 Hz), 8.42 (1H, d, J=12.13 Hz), 7.95-7.88 (3H, m), 7.76-7.68 (5H, m), 7.00 (1H, d, J=5.28 Hz), 4.26-4.25 (4H, m), 4.02 (4H, br), 3.76 (2H, s), 2.90 (2H, s). MS (m/z) 537.2 (M+H).
- [0881] 실시예 89-92
- [0882] (S)-3차-부틸 1-(7-(2-플루오로-4-(3-(2-페닐아세틸)티오우레이도)페녹시)티에노[3,2-b]피리딘-2-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실레이트 (135a),
- [0883] (R)-3차-부틸 3-((7-(2-플루오로-4-(3-(2-페닐아세틸)티오우레이도)페녹시)티에노[3,2-b]피리딘-2-카르복스아미도)메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트 (135b),
- [0884] (R)-*N*-(4-(2-(3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-카르보닐)티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)-3-플루오로페닐카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드 (135c), 및
- [0885] *N*-(3-플루오로-4-(2-(피페리딘-1-카르보닐)티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)페닐카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드 (135d)
- [0886] 화합물 135a-d (실시예 89-92)을 화합물 8a (실시예 1, 반응식 1)의 합성에 대해 상기 설명된 절차에 따라 수득하였다. 화합물 135a-d의 특성화는 하기 표 11에 제공된다.



135 a-d: 실시예 89-92

[0887]

[0888]

표 11

카르복실산 히드록로라이드 (136c)

[0899] 화합물 135a (실시예 89, 표 11)를 화합물 135d (실시예 92, 표 11) 대신

사용하는 것을 제외하고는 화합물 136a (실시예 93)의 합성에 대해 상기 설명된 절차에 따라, 표제 화합물 136c를 수득하였다. 이러한 물질의 특성화는 하기 표 12에 제공된다.

[0900] 실시예 96

[0901] N-(4-(2-(아제판-1-카르보닐)티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)-3-플루오로페닐카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드 히드록로라이드 (136d)

[0902] 화합물 136a (실시예 93, 표 12)의 합성에 대해 상기 설명된 절차에 따라, 표제 화합물 136d를 수득하였다. 화합물 136d의 특성화는 하기 표 12에 제공된다.



136 a-d: 실시예 93-96

표 12

화합물 136a-d (실시예 93-96)의 특성화

[0903]

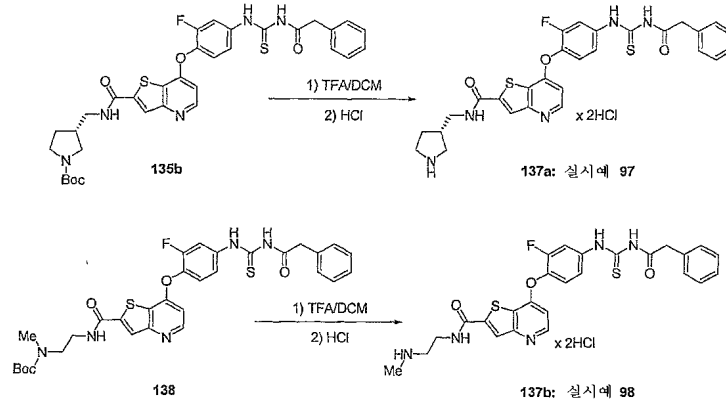
[0904]

[0905]

Cpd	Ex	R	명칭	특성화
136a	93		N-(3-플루오로-4-(2-(피페리딘-1-카르보닐)티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)페닐카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드 히드록로라이드	¹ H NMR (400 MHzDMSO-d ₆) δ ppm: 12.49 (s, 1H), 11.83 (s, 1H), 8.65 (d, 1H, J=5.7 Hz), 8.05 (d, 1H, J=11.3 Hz), 7.82 (s, 1H), 7.56-7.55 (m, 2H), 7.34-7.26 (m, 5H), 6.84 (d, 1H, J=5.7 Hz), 3.83 (s, 2H), 3.61-3.58 (m, 4H), 1.65-1.09 (m, 6H).
136b	94		N-(3-플루오로-4-(2-(피롤리딘-1-카르보닐)티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)페닐카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드 히드록로라이드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 12.49(s, 1H), 11.82(s, 1H), 8.64 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.08-8.01(m, 1H), 8.05(s, 1H), 7.58-7.53(m, 1H), 7.36-7.31(m, 4H), 7.30-7.24(m, 1H), 6.82 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.85(t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.82(s, 2H), 3.54(t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.97(quin, J = 6.4 Hz, 2H), 1.89 (quin, J = 6.4 Hz, 2H).
136c	95		(S)-1-(7-(2-플루오로-4-(3-(2-페닐아세틸)티오우레이도)페녹시)티에노[3,2-b]피리딘-2-카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산 히드록로라이드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 12.49(s, 1H), 11.82(s, 1H), 8.67 (d, J = 5.6 Hz, 0.7H), 8.63(d, J = 5.6 Hz, 0.3H), 8.12(s, 0.7H), 8.05(d, J = 21.0 Hz, 1H), 7.88(s, 0.3H), 7.58-7.54 (m, 2H), 7.37-7.10(m, 4H), 7.30-7.24 (m, 1H), 6.85(d, J = 5.6 Hz, 0.7H), 6.81(d, J = 5.6 Hz, 0.3H), 5.03-4.99 (m, 0.3H), 4.48(dd, J = 4.4 and 8.0 Hz, 0.7H), 3.98(t, J = 7.2 Hz, 1.4 H), 3.82(s, 2H), 3.68-3.60(m, 0.6H), 2.32-2.25(m, 1H), 2.08-1.90(m, 3H).
136d	96		N-(4-(2-(아제판-1-카르보닐)티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)-3-플루오로페닐카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드 히드록로라이드	¹ H NMR (400 MHzDMSO-d ₆) δ ppm: 12.49 (s, 1H), 11.83 (s, 1H), 8.64 (d, 1H, J=5.7 Hz), 8.04 (d, 1H, J=11.5 Hz), 7.85 (s, 1H), 7.56-7.55 (m, 2H), 7.34-7.26 (m, 5H), 6.81 (d, 1H, J=5.5 Hz), 3.83 (s, 2H), 3.67-3.56 (m, 4H), 1.76-1.57 (m, 8H).

[0906]

반응식 25



[0907]

[0908] 실시예 97

[0909] (S)-7-(2-플루오로-4-(3-(2-페닐아세틸)티오우레이도)페녹시)-N-(피롤리딘-3-일메틸)티에노[3,2-b]피리딘-2-카르복사미드 히드로클로라이드 (137a)

[0910] CH₂Cl₂ (15 mL) 중의 화합물 135b (표 11) (16 mg, 0.028 mmol)의 용액에 TFA (1 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 반응이 완결될 때까지 실온에서 교반시킨 후, 반응 혼합물을 포화 중탄산 나트륨 용액으로 켄칭시키고, DCM으로 추출하였다. 추출물을 농축시키고, 잔류물을 DCM (15 mL)에 용해시키고, 염화 수소 (에테르 중의 0.5M, 46 μL, 0.046 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 교반시키고, 용매를 감압하에서 부분적으로 증발시켜서, 침전물을 형성하고, 이를 여과에 의해 수집하여, 표제 화합물 137a (10 mg, 87% 수율)를 백색 고형물로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 12.48(s, 1H), 11.82(s, 1H), 9.49-9.43(m, 1H), 9.24(bs, 1H), 8.74(bs, 1H), 8.62(d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.38(s, 1H), 8.03(d, J = 12.0 Hz, 1H), 7.58-7.5(m, 2H), 7.3-7.30(m, 4H), 7.30-7.24(m, 1H), 6.79(d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.80-3.54(m, 3H), 3.30-3.20(m, 1H), 3.20-3.10(m, 1H), 2.12-2.02(m, 1H), 2.00-1.95(m, 2H), 1.74-1.63(m, 1H).

[0911] 실시예 98

[0912] 7-(2-플루오로-4-(3-(2-페닐아세틸)티오우레이도)페녹시)-N-(2-(메틸아미노)에틸) 티에노[3,2-b]피리딘-2-카르복사미드 히드로클로라이드 (137b)

[0913] 단계 1-7. 3차-부틸 2-(7-(2-플루오로-4-(3-(2-페닐아세틸)티오우레이도)페녹시)티에노[3,2-b]피리딘-2-카르복스아미도)에틸(메틸)카르바메이트 (138)

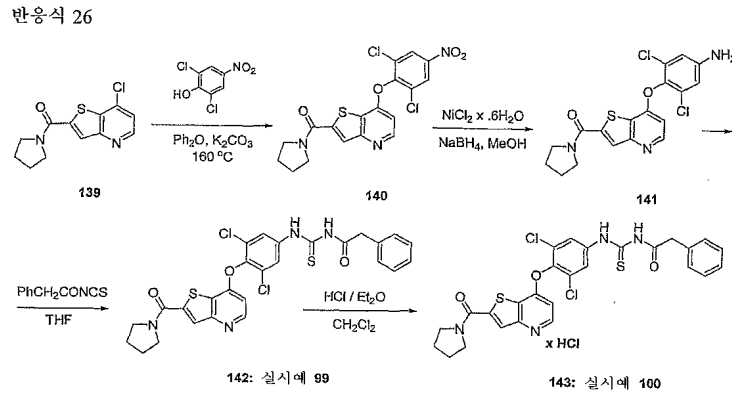
[0914] 디메틸 아민을 3차-부틸 2-아미노에틸(메틸)카르바메이트로 대체하는 것을 제외하고는 화합물 8a (실시예 1, 반응식 1)의 합성에 대해 상기 설명된 절차에 따라, 표제 화합물 138을 수득하였다 (13%). LRMS (M+1) 638.2 (100%).

[0915] 단계 8. 7-(2-플루오로-4-(3-(2-페닐아세틸)티오우레이도)페녹시)-N-(2-(메틸아미노)에틸) 티에노[3,2-b]피리딘-2-카르복사미드 히드로클로라이드 (137b)

[0916] 화합물 135b를 화합물 138로 대체하는 것을 제외하고는 화합물 137a의 합성에 대해 상기 설명된 절차에 따라, 표제 화합물 137b를 65% 수율로 HCl 염으로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 12.49(s, 1H), 11.83(s, 1H), 9.39(t, J = 5.2Hz, 1H), 8.80(bs, 1H), 8.62(d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.39(s, 1H), 8.04(d, J = 11.6 Hz, 1H), 7.97(bs, 1H), 7.58-7.50(m, 2H), 7.37-7.31(m, 4H), 7.31-7.24(m, 1H), 6.80(d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.78-3.71(m, 0.5H), 3.61(q, J = 6.0 Hz, 1H), 3.21-3.24(m, 0.5H), 3.18-3.04(m, 2H), 2.60(t, J = 4.8 Hz, 2H).

[0917]

반응식 26



[0918]

[0919] 실시예 99 및 100

[0920] N-(3,5-디클로로-4-(2-(피롤리딘-1-카르보닐)티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)페닐카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드 (142) 및

[0921] 7-(2,6-디클로로-4-(3-(2-페닐아세틸)티오우레이도)페녹시)-2-(피롤리딘-1-카르보닐)티에노[3,2-b]피리딘-4-이움 클로라이드 (143)

[0922] 단계 1-4. (7-클로로티에노[3,2-b]피리딘-2-일)(피롤리딘-1-일)메탄온 (139)

[0923] 단계 4에서 피롤리딘을 디메틸 아민 대신 사용하는 것을 제외하고는 화합물 5 (반응식 1, 실시예 1)의 합성에 대해 상기 설명된 절차에 따라, 표제 화합물 139를 수득하였다. LRMS (M+1) 267.1 (100%).

[0924] 단계 5. (7-(2,6-디클로로-4-니트로페녹시)티에노[3,2-b]피리딘-2-일)(피롤리딘-1-일)메탄온 (140)

[0925] 화합물 139를 출발 물질로 하여, 2-플루오로-4-니트로페놀을 2,6-디클로로-4-니트로페놀로 대체하는 것을 제외하고는 화합물 6 (반응식 1, 실시예 1)의 합성에 대해 상기 설명된 절차에 따라, 표제 화합물 140을 69% 수율로 수득하였다. LRMS (M+1) 438.0 (100%), 439.1 (20%), 440.1 (70%).

[0926] 단계 6-7. N-(3,5-디클로로-4-(2-(피롤리딘-1-카르보닐)티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)페닐카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드 (142)

[0927] 니트로 화합물 (140)을 출발 물질로 하여, 화합물 8a (단계 6-7, 반응식 1, 실시예 1)의 합성에 대해 상기 설명된 절차에 따라, 표제 화합물 142를 49% 수율로 수득하였다. LRMS (M+1) 585.3 (100%), 586.2 (34%), 587.3 (72%).

[0928] 7-(2,6-디클로로-4-(3-(2-페닐아세틸)티오우레이도)페녹시)-2-(피롤리딘-1-카르보닐)티에노[3,2-b]피리딘-4-이움 클로라이드 (143)

[0929] 화합물 135d를 화합물 142로 대체하는 것을 제외하고는 화합물 136a (표 12, 실시예 93)의 합성에 대해 상기 설명된 절차에 따라, 표제 화합물 143을 42% 수율로 수득하였다. 화합물 143의 특성화는 하기 표 13에 제공된다.

[0930] 실시예 101 및 102

[0931] N-(3-클로로-4-(2-(피롤리딘-1-카르보닐)티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)페닐카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드 히드로클로라이드 (144) 및

[0932] N-(3-메틸-4-(2-(피롤리딘-1-카르보닐)티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)페닐카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드 히드로클로라이드 (145)

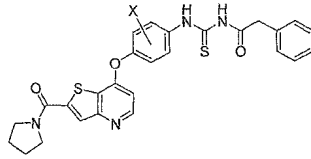
[0933] 화합물 143 (실시예 100)의 합성에 대해 상기 설명된 절차에 따라, 화합물 144-145 (실시예 101-102)를 수득하였다. 화합물 144-145의 특성화는 하기 표 13에 제공된다.

[0934] 실시예 103 및 104

[0935] 2-페닐-N-(4-(2-(피롤리딘-1-카르보닐)티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)페닐카르바모티오일)아세트아미드 (146) 및

[0936] N-(3-(디메틸아미노)-4-(2-(피롤리딘-1-카르보닐)티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)페닐카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드 (147)

[0937] 화합물 142 (실시예 99)의 합성에 대해 상기 설명된 절차에 따라, 화합물 146-147 (실시예 103-104)을 수득하였다. 화합물 145-147의 특성화는 하기 표 13에 제공된다.



143-147: 실시예 100-104

[0938]

[0939]

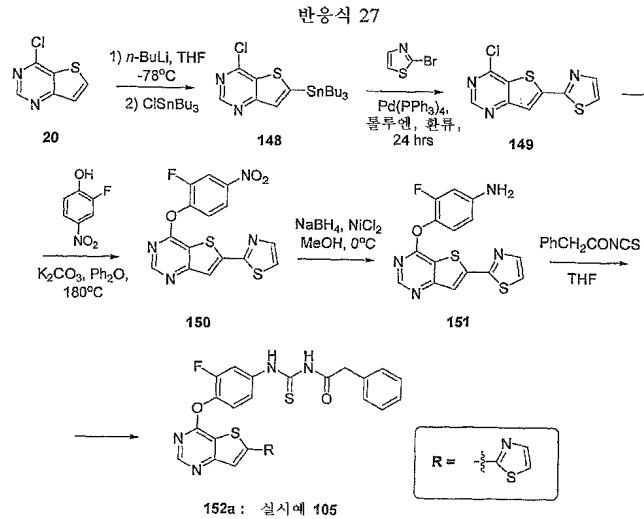
[0940]

표 13

화합물 143-146 (실시예 99-103)의 특성화

Cpd	Ex	Ar	명칭	특성화
143	100		N-(3,5-디클로로-4-(2-(피롤리딘-1-카르보닐)티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)페닐카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드 히드로클로라이드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 12.44 (s, 1H), 11.91 (s, 1H), 8.61 (d, 1H, J=5.5 Hz), 8.10 (s, 2H), 8.06 (s, 1H), 7.34-7.27 (m, 5H), 6.68 (d, 1H, J=5.5 Hz), 3.88-3.83 (m, 4H), 3.70-3.40 (m, 2H), 1.99-1.18 (m, 4H).
144	101		N-(3-클로로-4-(2-(피롤리딘-1-카르보닐)티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)페닐카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드 히드로클로라이드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 12.43 (s, 1H), 11.83 (s, 1H), 8.65 (d, 1H, J=5.7 Hz), 8.14 (d, 1H, J=2.3 Hz), 8.06 (s, 1H), 7.70 (dd, 1H, J=8.8/2.5 Hz), 7.55 (d, 1H, J=8.8 Hz), 7.34-7.26 (m, 5H), 6.74 (d, 1H, J=5.7 Hz), 3.87-3.83 (m, 4H), 3.56-3.53 (m, 2H), 1.99-1.88 (m, 4H).
145	102		N-(3-메틸-4-(2-(피롤리딘-1-카르보닐)티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)페닐카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드 히드로클로라이드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 12.43 (s, 1H), 11.74 (s, 1H), 8.62 (d, 1H, J=5.7 Hz), 8.04 (s, 1H), 7.69-7.65 (m, 2H), 7.43-7.26 (m, 6H), 6.67 (d, 1H, J=5.7 Hz), 3.87-3.82 (m, 4H), 3.67-3.38 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.99-1.18 (m, 4H).
146	103		2-페닐-N-(4-(2-(피롤리딘-1-카르보닐)티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)페닐카르바모티오일)아세트아미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 12.41(s, 1H), 11.75(s, 1H), 8.68(d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.77(d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.36(d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.34-7.31 (m, 4H), 7.30-7.24(m, 1H), 6.85 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.84(t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.82(s, 2H), 3.54(t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.97(quin, J = 6.4 Hz, 2H), 1.89(quin, J = 6.4 Hz, 2H).
147	104		N-(3-(디메틸아미노)-4-(2-(피롤리딘-1-카르보닐)티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)페닐카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8.48 (d, 1H, J=6.1 Hz), 8.27 (s, 1H), 7.56 (m, 8H), 6.67 (m, 1H), 3.91 (t, 2H, J=6.8 Hz), 3.78 (s, 2H), 3.74 (t, 2H, J=6.8 Hz), 2.73 (s, 6H), 2.19-2.01 (m, 4H).

[0941]



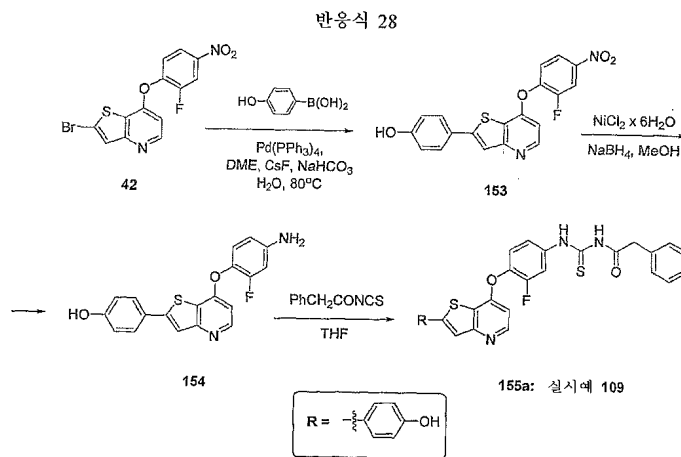
- [0942] 실시예 105
- [0943] 실시예 105
- [0944] N-(3-플루오로-4-(6-(티아졸-2-일)티에노[3,2-d]피리미딘-4-일옥시)페닐카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드 (152a)
- [0945] 단계 1. 4-클로로-6-(트리부틸스테인)티에노[3,2-d]피리미딘 (148)
- [0946] 4-클로로-티에노[3,2-d]피리미딘 (20, 반응식 4)을 출발 물질로 하여, 트리부틸틴 화합물 98 (반응식 19)의 합성에 대해 상기 설명된 절차에 따라, 표제 화합물 148을 79% 수율로 수득하였다. LRMS (M+1) 461.1 (100%).
- [0947] 단계 2. 4-클로로-6-(티아졸-2-일)티에노[3,2-d]피리미딘 (149)
- [0948] 트리부틸틴 화합물 (148)을 출발 물질로 하여, 화합물 10 (반응식 2, 실시예 12)의 합성에 대해 상기 설명된 절차에 따라, 표제 화합물 149를 81% 수율로 수득하였다. LRMS (M+1) 254.0 (100%).
- [0949] 단계 3. 4-(2-플루오로-4-니트로페녹시)-6-(티아졸-2-일)티에노[3,2-d]피리미딘 (150)
- [0950] 비스-아릴 화합물 (149)을 출발 물질로 하여, 화합물 11 (반응식 2, 실시예 12)의 합성에 대해 상기 설명된 절차에 따라, 표제 화합물 150을 65% 수율로 수득하였다. LRMS (M+1) 375.0 (100%).
- [0951] 단계 4-5. N-(3-플루오로-4-(6-(티아졸-2-일)티에노[3,2-d]피리미딘-4-일옥시)페닐카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드 (152a)
- [0952] 니트로 화합물 (150)을 출발 물질로 하여, 화합물 13a (중간체 아민 (12)를 통해, 반응식 2, 실시예 12)의 합성에 대해 상기 설명된 절차에 따라, 표제 화합물 152a를 [중간체 3-플루오로-4-(6-(티아졸-2-일)티에노[3,2-d]피리미딘-4-일옥시)벤젠아민 (151)을 통해] 7% 수율로 수득하였다. 화합물 152a의 특성화는 하기 표 14에 제공된다.
- [0953] 실시예 106-108
- [0954] N-(3-플루오로-4-(6-(피리딘-2-일)티에노[3,2-d]피리미딘-4-일옥시)페닐카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드 (152b),
- [0955] N-(3-플루오로-4-(6-(티오펜-2-일)티에노[3,2-d]피리미딘-4-일옥시)페닐카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드 (152c), 및
- [0956] N-(3-플루오로-4-(6-(티오펜-2-일)티에노[3,2-d]피리미딘-4-일옥시)페닐카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드 (152d)
- [0957] 화합물 152b-d (실시예 106-108)를 화합물 152a (실시예 105)와 유사하게 반응식 27에 따라 합성하였다. 화합물 152b-d의 특성화는 하기 표 14에 제공된다.
- [0958] 표 14

[0959]

화합물 152a-d (실시예 105-108)의 특성화

Cpd	Ex	R	명칭	특성화
152a	105		<i>N</i> -(3-플루오로-4-(6-(티아졸-2-일)티에노[3,2- <i>d</i>]피리미딘-4-일옥시)페닐카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm: 8.75(s, 1H), 8.32(s, 1H), 8.05(d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 8.03(d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 7.96-7.88(m, 1H), 7.58-7.50(m, 1H), 7.50-7.43(m, 1H), 7.36-7.30(m, 4H), 7.30-7.23(m, 1H), 3.83(s, 2H).
152b	106		<i>N</i> -(3-플루오로-4-(6-(피리딘-2-일)티에노[3,2- <i>d</i>]피리미딘-4-일옥시)페닐카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm: 12.44(s, 1H), 11.80(s, 1H), 8.73(s, 1H), 8.70-8.64(m, 1H), 8.47(s, 1H), 8.38(m, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.00(td, <i>J</i> = 2.0 and 8.0 Hz, 1H), 7.92(dd, <i>J</i> = 2.0 and 12.0 Hz, 1H), 7.55(t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.53-7.46(m, 2H), 7.36-7.31(m, 4H), 7.30-7.24(m, 1H), 3.82(s, 2H).
152c	107		<i>N</i> -(3-플루오로-4-(6-(티오펜-2-일)티에노[3,2- <i>d</i>]피리미딘-4-일옥시)페닐카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm: 12.42(s, 1H), 11.80(s, 1H), 8.69(s, 1H), 7.92(dd, <i>J</i> = 2.4 and 10.4 Hz, 1H), 7.91(s, 1H), 7.82(dd, <i>J</i> = 1.2 and 4.8 Hz, 1H), 7.79(dd, <i>J</i> = 1.2 and 3.6 Hz, 1H), 7.54(t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.47(dd, <i>J</i> = 2.4 and 8.8 Hz, 1H), 7.36-7.30(m, 4H), 7.30-7.25(m, 1H), 7.24(dd, <i>J</i> = 3.6 and 4.8 Hz, 1H), 3.82(s, 2H).
152d	108		<i>N</i> -(3-플루오로-4-(6-(피리딘-2-일)티에노[3,2- <i>d</i>]피리미딘-4-일옥시)페닐카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm: 12.44(s, 1H), 11.80(s, 1H), 9.00(s, 1H), 8.98(s, 1H), 8.77(s, 1H), 8.37(s, 1H), 7.94(dd, <i>J</i> = 2.4 and 12.0 Hz), 7.61(t, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.57(t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.49(dd, <i>J</i> = 2.4 and 8.8 Hz, 1H), 7.38-7.31(m, 4H), 7.30-7.25(m, 1H), 3.83(s, 2H).

[0960]



[0961]

[0962] 실시예 109

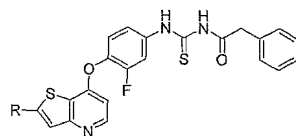
[0963] *N*-(3-플루오로-4-(2-(4-히드록시페닐)티에노[3,2-*b*]피리딘-7-일옥시)페닐카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드 (155a)

[0964] 단계 1. 4-(7-(2-플루오로-4-니트로페녹시)티에노[3,2-*b*]피리딘-2-일)페놀 (153)

[0965] 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르 (18 mL) 중의 2-브로모-7-(2-플루오로-4-니트로페녹시)티에노[3,2-*b*]피리딘 (42, 반응식 8) (650 mg, 1.76 mmol)의 용액에 4-히드록시페닐붕소산 (486 mg, 3.52 mmol), 테트라키스-트리페닐포스핀 팔라듐(0) (203 mg, 0.18 mmol), 세슘 플루오라이드 (802 mg, 5.28 mmol) 및 물 (1 mL) 중의 중탄산 나트

륨의 용액 (444 mg, 5.28 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소로 퍼징하고, 80℃에서 4시간 동안 가열하고, 포화 수성 염화 암모늄으로 켄칭시키고, EtOAc로 추출하였다. 추출물을 물 및 염수로 세척하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 여과시키고, 감압하에서 증발시켰다. 잔류물을 메탄올 및 에테르로 분쇄시킴으로써 정제하여, 표제 화합물 153 (418 mg, 62% 수율)을 황색 고형물로서 수득하였다. LRMS (M+1) 383.1 (100%).

- [0966] 단계 2. 4-(7-(4-아미노-2-플루오로페녹시)티에노[3,2-b]피리딘-2-일)페놀 (154)
- [0967] 니트로 화합물 (153)을 니트로 화합물 (48) 대신 사용하는 것을 제외하고는 아민 (49) (반응식 10, 실시예 55)의 합성에 대해 상기 설명된 절차에 따라, 표제 화합물 154를 99% 수율로 수득하였다 (미정제 물질, 다음 단계에서 추가 정제없이 사용됨). LRMS (M+1) 353.1 (100%).
- [0968] 단계 3. N-(3-플루오로-4-(2-(4-히드록시페닐)티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)페닐카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드 (155a)
- [0969] 아민 (154)을 아민 (49) 대신 사용하는 것을 제외하고는 화합물 50 (반응식 10, 실시예 55)의 합성에 대해 상기 설명된 절차에 따라, 표제 화합물 155a를 3% 수율로 수득하였다. 화합물 155a의 특성화는 표 14a에 제공된다.
- [0970] 실시예 110-118
- [0971] N-(3-플루오로-4-(2-(4-메톡시페닐)티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)페닐카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드 (155b),
- [0972] N-(3-플루오로-4-(2-(3-메톡시페닐)티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)페닐카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드 (155c),
- [0973] N-(3-플루오로-4-(2-(3-플루오로-4-메톡시페닐)티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)페닐카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드 (155d),
- [0974] N-(3-플루오로-4-(2-(4-모르폴리노페닐)티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)페닐카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드 (155e),
- [0975] N-(3-플루오로-4-(2-페닐티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)페닐카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드 (155f),
- [0976] N-(3-플루오로-4-(2-(2-모르폴리노피리미딘-5-일)티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)페닐카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드 (155g),
- [0977] N-(3-플루오로-4-(2-(2-(2-모르폴리노에톡시)피리미딘-5-일)티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)페닐카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드 (155h),
- [0978] N-(3-플루오로-4-(2-(2-메톡시페닐)티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)페닐카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드 (155i), 및
- [0979] N-(3-플루오로-4-(2-(4-히드록시-3-메톡시페닐)티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)페닐카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드 (155j)
- [0980] 화합물 155b-j (실시예 110-118)를 화합물 155a (실시예 109, 반응식 28)와 유사하게 제조하였다. 화합물 155b-j의 특성화는 표 14a에 제공된다.



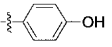
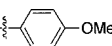
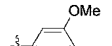
155a-j: 실시예 109-118

- [0981]
- [0982]

표 14a

[0983]

화합물 152a-j (실시예 109-118)의 특성화

Cpd	Ex	R	명칭	특성화
155a	109		N-(3-플루오로-4-(2-(4-히드록시페닐)티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)페닐카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 12.46 (s, 1H), 11.82 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 8.46 (d, 1H, J=5.3 Hz), 7.99 (d, 1H, J=13.1 Hz), 7.83 (s, 1H), 7.70 (d, 2H, J=13.1 Hz), 7.52-7.51 (m, 2H), 7.34-7.27 (m, 5H), 6.86 (d, 2H, J=8.6 Hz), 6.59 (d, 1H, J=5.5 Hz), 3.83 (s, 2H).
155b	110		N-(3-플루오로-4-(2-(4-메톡시페닐)티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)페닐카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 12.46 (s, 1H), 11.82 (s, 1H), 8.48 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.66-7.60 (m, 2H), 7.37-7.31 (m, 4H), 7.31-7.24 (m, 1H), 7.05 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.61 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H).
155c	111		N-(3-플루오로-4-(2-(3-메톡시페닐)티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)페닐카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 12.46 (s, 1H), 11.82 (s, 1H), 8.52 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.01 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 7.56-7.51 (m, 2H), 7.46-7.37 (m, 3H), 7.37-7.31 (m, 4H), 7.31-7.24 (m, 1H), 7.05-7.00 (m, 1H), 6.65 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.82 (s, 2H).

[0984]

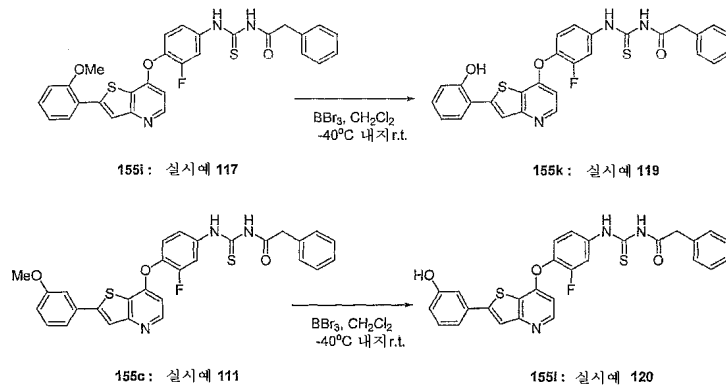
155d	112		N-(3-플루오로-4-(2-(3-플루오로-4-메톡시페닐)티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)페닐카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 12.46(s, 1H), 11.82(s, H), 8.49(d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.2-7.76(m, 1H), 7.84 (dd, J = 2.4 and 12.0 Hz, 1H), 7.66-7.61(m, 1H), 7.55-7.51(m, 2H), 7.38-7.10(m, 6H), 6.63(d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.90(s, 3H), 3.82 (s, 2H).
155e	113		N-(3-플루오로-4-(2-(4-모르폴리노페닐)티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)페닐카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 12.49(s, 1H), 11.85(s, 1H), 8.63(d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.03(d, J = 11.6 Hz, 1H), 7.89(s, 1H), 7.79(d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.63-7.56(m, 2H), 7.36-7.31(m, 4H), 7.31-7.25(m, 1H), 7.05(d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.87(d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.83(s, 2H), 3.78-3.73 (m, 4H), 3.30-3.24(m, 4H).
155f	114		N-(3-플루오로-4-(2-페닐티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)페닐카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 12.46(s, H), 11.82(s, 1H), 8.52(d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.06(s, 1H), 8.01(d, J = 12.4 hz, 1H), 7.88(d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.58-7.41(m, 5H), 7.38-7.31(m, 4H), 7.31-7.24(m, 1H), 6.65(d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.82(s, 2H).
155g	115		N-(3-플루오로-4-(2-(2-모르폴리노피리미딘-5-일)티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)페닐카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 12.46(s, 1H), 11.82(s, 1H), 8.89(s, 2H), 8.49(d, J = 5.6 hz, 1H), 8.00(d, J = 12.0 Hz, 1H), 7.98(s, 1H), 7.56-7.51(m, 2H), 7.37-7.31(m, 4H), 7.31-7.24 (m, 1H), 6.61(d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.82(s, 2H), 3.82-3.76(m, 4H), 3.70-3.66(m, 4H).
155h	116		N-(3-플루오로-4-(2-(2-(2-모르폴리노에톡시)피리미딘-5-일)티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)페닐카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 12.49(s, 1H), 11.85(s, 1H), 9.13(s, 2H), 8.56(d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.18(s, 1H), 8.03(d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.60-7.54(m, 2H), 7.39-7.32(m, 4H), 7.32-7.25(m, 1H), 6.68(d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.50(t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.83(s, 2H), 3.57(t, J = 4.4 Hz, 4H), 2.73 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.51-2.44(m, 4H).

[0985]

155i	117		N-(3-플루오로-4-(2-(2-메톡시페닐)티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)페닐카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 12.51 (s, 1H), 11.84 (s, 1H), 8.67 (d, 1H, J=6.1 Hz), 8.13 (s, 1H), 8.08 (d, 1H, J=13.1 Hz), 8.02 (dd, 1H, J=7.7 / 1.5 Hz), 7.61-7.60 (m, 2H), 7.50 (td, 1H, J=7.8 / 1.7 Hz), 7.35-7.32 (m, 4H), 7.29-7.26 (m, 2H), 7.13 (td, 1H, J=7.6 / 1.1 Hz), 6.88 (d, 1H, J=6.1 Hz), 4.00 (s, 3H), 3.83 (s, 2H).
155j	118		N-(3-플루오로-4-(2-(4-히드록시-3-메톡시페닐)티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)페닐카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 12.49 (s, 1H), 11.85 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 8.49 (d, 1H, J=5.5 Hz), 8.01 (d, 1H, J=13.5 Hz), 7.94 (s, 1H), 7.54-7.53 (m, 2H), 7.44 (d, 1H, J=2.3 Hz), 7.38-7.27 (m, 6H), 6.88 (d, 1H, J=8.2 Hz), 6.61 (d, 1H, J=4.9 Hz), 3.89 (s, 3H), 3.83 (s, 2H).

[0986]

반응식 29



[0987]

[0988]

[0989]

[0990]

[0991]

[0992]

[0993]

실시예 119

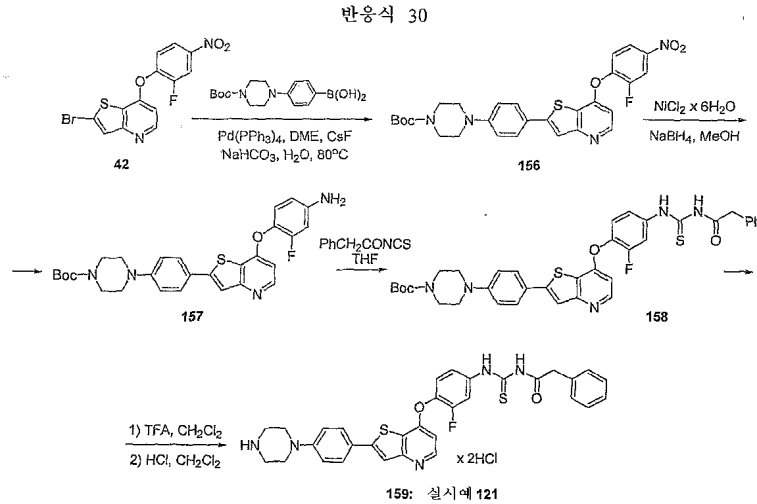
N-(3-플루오로-4-(2-(2-히드록시페닐)티에노[3,2-*b*]피리딘-7-일옥시)페닐카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드 (155k)

DCM (3 mL) 중의 화합물 155i (80 mg, 0.15 mmol)의 차가운 (-40°C) 용액에 트리브로모보란 (DCM 중의 1M, 0.60 mL, 0.60 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반시켰다. 물 및 메탄올을 첨가하고, 혼합물을 20분 더 교반시켰다. 유기상을 분리하고, 수성층을 EtOAc로 추출하였다. 유기상 둘 모두를 합치고, 물 및 염수로 세척하고, 무수 황산 나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 감압하에서 증발시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (용리액 MeOH-DCM, 2:98)에 의해 정제한 후, 메탄올로 분쇄시켜서, 표제 화합물 155k (6 mg, 7% 수율)를 연황색 고형물로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 12.47 (d, 1H, J=0.4 Hz), 11.82 (s, 1H), 10.65 (s, 1H), 8.48 (d, 1H, J=5.5 Hz), 8.07 (s, 1H), 8.01 (d, 1H, J=11.5 Hz), 7.84 (d, 1H, J=7.8 Hz), 7.53-7.49 (m, 2H), 7.38-7.23 (m, 6H), 7.01 (d, 1H, J=8.2 Hz), 6.93 (t, 1H, J=7.4 Hz), 6.58 (d, 1H, J=5.5 Hz), 3.83 (s, 2H). LRMS (M+1) 530.2 (100%).

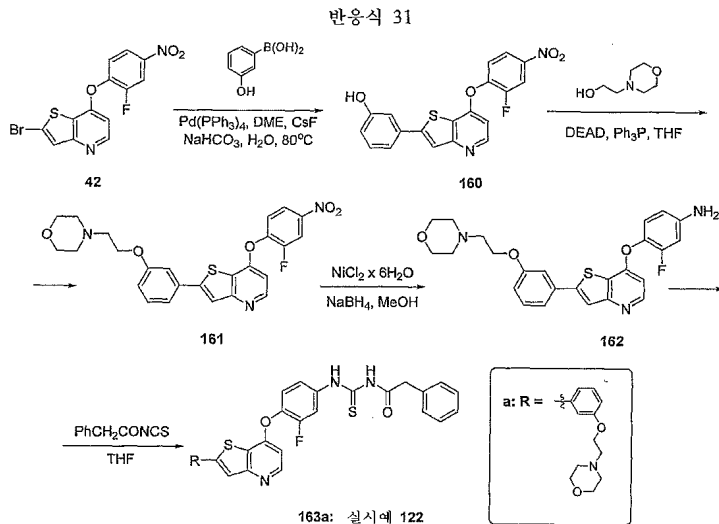
실시예 120

N-(3-플루오로-4-(2-(3-히드록시페닐)티에노[3,2-*b*]피리딘-7-일옥시)페닐카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드 (155l)

메톡시-화합물 (155c)을 메톡시-화합물 (155i) 대신 사용하는 것을 제외하고는 화합물 155k (실시예 119, 반응식 29)의 합성에 대해 상기 설명된 절차에 따라, 표제 화합물 155l을 62% 수율로 제조하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 12.49(s, 1H), 11.84(s, 1H), 8.68(d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.07(d, J = 12.0 Hz, 1H), 7.99(s, 1H), 7.64-7.56(m, 2H), 7.38-7.24(m, 8H), 6.96-6.88(m, 2H), 3.83(s, 2H).



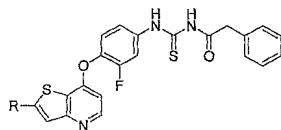
- [0994]
- [0995] 실시예 121
- [0996] *N*-(3-플루오로-4-(2-(4-(피페라진-1-일)페닐)티에노[3,2-*b*]피리딘-7-일옥시)페닐카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드 디-히드로클로라이드 (159)
- [0997] 단계 1. 3차-부틸 4-(4-(7-(2-플루오로-4-니트로페녹시)티에노[3,2-*b*]피리딘-2-일)페닐)피페라진-1-카르복실레이트 (156)
- [0998] 니트로-브로모 화합물 (42)을 출발 물질로 하여, 4-(4-(3차-부톡시카르보닐)피페라진-1-일)페닐붕소산을 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4-(메틸술포닐)페닐)-1,3,2-디옥사보롤란 대신 사용하는 것을 제외하고는 화합물 48 (반응식 10, 실시예 55)의 합성에 대해 상기 설명된 절차에 따라, 표제 화합물 156을 70% 수율로 수득하였다. LRMS (M+1) 550.6 (100%).
- [0999] 단계 2. 3차-부틸 4-(4-(7-(4-아미노-2-플루오로페녹시)티에노[3,2-*b*]피리딘-2-일)페닐)피페라진-1-카르복실레이트 (157)
- [1000] 니트로 화합물 (156)을 니트로 화합물 (48) 대신 사용하는 것을 제외하고는 아민 (49) (반응식 10, 실시예 55)의 합성에 대해 상기 설명된 절차에 따라, 표제 화합물 157을 99% 수율로 수득하였다 (미정제 물질, 다음 단계에서 추가 정제없이 사용됨). LRMS (M+1) 520.2 (100%).
- [1001] 단계 3. 3차-부틸 4-(4-(7-(2-플루오로-4-(3-(2-페닐아세틸)티오우레이도)페녹시)티에노[3,2-*b*]피리딘-2-일)페닐)피페라진-1-카르복실레이트 (158)
- [1002] 아민 (157)을 아민 (49) 대신 사용하는 것을 제외하고는 화합물 50 (반응식 10, 실시예 55)의 합성에 대해 상기 설명된 절차에 따라, 표제 화합물 158을 41% 수율로 수득하였다. LRMS (M+1) 697.2 (100%).
- [1003] 단계 4. *N*-(3-플루오로-4-(2-(4-(피페라진-1-일)페닐)티에노[3,2-*b*]피리딘-7-일옥시)페닐카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드 디-히드로클로라이드 (159)
- [1004] 화합물 158을 화합물 135b 대신 사용하는 것을 제외하고는 화합물 137a (반응식 25, 실시예 97)의 합성에 대해 상기 설명된 절차에 따라, 표제 화합물 159을 21% 수율로 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 12.48(s, 1H), 11.84(s, 1H), 9.26(bs, 1H), 8.62(d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.05(d, J = 12.0 Hz, 1H), 7.94(s, 1H), 7.81(d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.62-7.55(m, 2H), 7.37-7.31(m, 4H), 7.31-7.24(m, 1H), 7.10(d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.85(d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.83(s, 2H), 3.58-3.51(m, 4H), 3.26-3.18(m, 4H). LRMS (M+1) 597.2 (100%).



- [1005]
- [1006] 실시예 122
- [1007] *N*-(3-플루오로-4-(2-(3-(2-모르폴리노에톡시)페닐)티에노[3,2-*b*]피리딘-7-일옥시)페닐카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드 (163a)
- [1008] 단계 1. 3-(7-(2-플루오로-4-니트로페녹시)티에노[3,2-*b*]피리딘-2-일)페놀 (160)
- [1009] 니트로브로모 화합물 (42)을 출발 물질로 하여, 3-히드록시페닐붕소산을 4-히드록시페닐붕소산 대신 사용하는 것을 제외하고는 화합물 153 (반응식 28, 실시예 109)의 합성에 대해 상기 설명된 절차에 따라, 표제 화합물 160을 회색 고형물로서 66% 수율로 수득하였다. LRMS (M+1) 383.1 (100%).
- [1010] 단계 2. 4-(2-(3-(7-(2-플루오로-4-니트로페녹시)티에노[3,2-*b*]피리딘-2-일)페녹시)에틸)모르폴린 (161)
- [1011] 디에틸아조디카복실레이트 (0.6 mL, 3.84 mmol)를 테트라히드로푸란 (27 mL) 중의 화합물 160 (1.05 g, 2.75 mmol), 2-모르폴리노에탄올 (0.5 mL, 3.84 mmol) 및 트리페닐포스핀 (1.01 g, 3.84 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 반응이 완결될 때까지 교반시키고, 포화 염화 암모늄으로 켄칭시키고, EtOAc로 추출하였다. 유기상을 물 및 염수로 세척하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 여과시키고, 감압하에서 증발시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (용리액 MeOH-DCM (2:98))에 의해 정제하여, 표제 화합물 161 (906 mg, 66% 수율)을 연황색 고형물로서 수득하였다. LRMS (M+1) 496.3 (100%).
- [1012] 단계 3. 3-플루오로-4-(2-(3-(2-모르폴리노에톡시)페닐)티에노[3,2-*b*]피리딘-7-일옥시)벤젠아민 (162)
- [1013] 니트로 화합물 (161)을 니트로 화합물 (48) 대신 사용하는 것을 제외하고는 아민 (49) (반응식 10, 실시예 55)의 합성에 대해 상기 설명된 절차에 따라, 표제 화합물 162를 91% 수율로 수득하였다 (미정제 물질, 다음 단계에서 추가 정제없이 사용됨). LRMS (M+1) 466.2 (100%).
- [1014] 단계 4. *N*-(3-플루오로-4-(2-(3-(2-모르폴리노에톡시)페닐)티에노[3,2-*b*]피리딘-7-일옥시)페닐카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드 (163a)
- [1015] 아민 (162)을 아민 (49) 대신 사용하는 것을 제외하고는 화합물 50 (반응식 10, 실시예 55)의 합성에 대해 상기 설명된 절차에 따라, 표제 화합물 163a를 29% 수율로 수득하였다. 화합물 163a의 특성화는 하기 표 15에 제공된다. [LRMS (M+1) 643.3 (100%).
- [1016] 실시예 123-127
- [1017] *N*-(3-플루오로-4-(2-(4-(2-모르폴리노에톡시)페닐)티에노[3,2-*b*]피리딘-7-일옥시)페닐카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드 (163b)
- [1018] *N*-(3-플루오로-4-(2-(4-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)페닐)티에노[3,2-*b*]피리딘-7-일옥시)페닐카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드 (163c)
- [1019] *N*-(3-플루오로-4-(2-(4-(2-(피리딘-2-일)에톡시)페닐)티에노[3,2-*b*]피리딘-7-일옥시)페닐카르바모티오일)-2-페

닐아세트아미드 히드로클로라이드 (163d)

- [1020] N-(3-플루오로-4-(2-(4-(3-모르폴리노프로폭시)페닐)티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)페닐카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드 (163e)
- [1021] 3차-부틸 2-(4-(7-(2-플루오로-4-(3-(2-페닐아세틸)티오우레이도)페녹시)티에노[3,2-b]피리딘-2-일)페녹시)에틸(메틸)카르바메이트 (163f)
- [1022] 페놀 (153) (반응식 28, 실시예 109)을 출발 물질로 하여, 화합물 163a (반응식 31, 실시예 122)의 합성에 대해 상기 설명된 절차에 따라, 표제 화합물 163b-f을 수득하였다. 화합물 163b-f의 특성화는 하기 표 15에 제공된다.
- [1023] 실시예 128-129
- [1024] N-(3-플루오로-4-(2-(3-메톡시-4-(2-모르폴리노에톡시)페닐)티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)페닐카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드 (163g)
- [1025] N-(3-플루오로-4-(2-(2-(2-모르폴리노에톡시)페닐)티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)페닐카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드 히드로클로라이드 (163h)
- [1026] 첫 번째 단계에서 3-히드록시페닐 붕소산을 4-히드록시-3-메톡시페닐붕소산 또는 2-히드록시페닐붕소산으로 대체하는 것을 제외하고는 화합물 163a (반응식 31, 실시예 122)의 합성에 대해 상기 설명된 절차에 따라, 표제 화합물 163g-h를 수득하였다. 화합물 163g-h의 특성화는 하기 표 15에 제공된다.



163a-h: 실시예 122-128

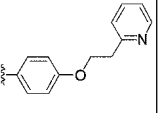
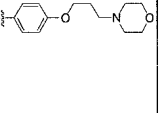
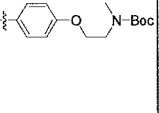
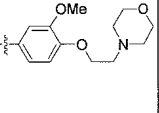
표 15

화합물 163a-h (실시예 122-128)의 특성화

- [1027]
- [1028]
- [1029]

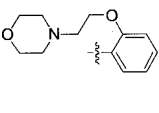
Cpd	Ex	R	명칭	특성화
163a	122		N-(3-플루오로-4-(2-(3-(2-모르폴리노에톡시)페닐)티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)페닐카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 12.47 (s, 1H), 11.82 (s, 1H), 8.52 (d, 1H, J=5.5 Hz), 8.12 (s, 1H), 8.01 (d, 1H, J=12.1 Hz), 7.54-7.52 (m, 2H), 7.45-7.26 (m, 8H), 7.04-7.01 (m, 1H), 6.65 (d, 1H, J=5.3 Hz), 4.20 (t, 2H, J=5.8 Hz), 3.83 (s, 2H), 3.57 (t, 4H, J=4.6 Hz), 2.73 (t, 2H, J=5.6 Hz), 2.51-2.49 (m, 4H).
163b	123		N-(3-플루오로-4-(2-(4-(2-모르폴리노에톡시)페닐)티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)페닐카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 12.46(s, 1H), 11.82(s, 1H), 8.49(s, J = 5.6 Hz, 1H), 8.00(d, J = 12.0 Hz, 1H), 7.94(s, 1H), 7.90-7.78 (m, 2H), 7.56-7.38(m, 2H), 7.39-7.22(m, 5H), 7.16-7.02(m, 2H), 6.62 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.34-3.90(m, 3H), 3.82(s, 2H), 3.76-2.40(m, 9H).
163c	124		N-(3-플루오로-4-(2-(4-(2-피페리딘-1-일)에톡시)페닐)티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)페닐카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 8.52(bs, 1H), 8.38(d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.0(dd, J = 2.0 and 12.0 Hz, 1H), 7.75(d, J = 8.4Hz, 2H), 7.64(s, 1H), 7.44-7.40(m, 1H), 7.38-7.29(m, 5H), 7.29-7.24(m, 1H), 7.07 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.60(d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.39-4.31(m, 2H), 3.75(s, 2H), 3.39-3.33(m, 2H), 3.20-3.05 (m, 4H), 1.89-1.79(m, 4H), 1.70-1.60(m, 2H).

- [1030]

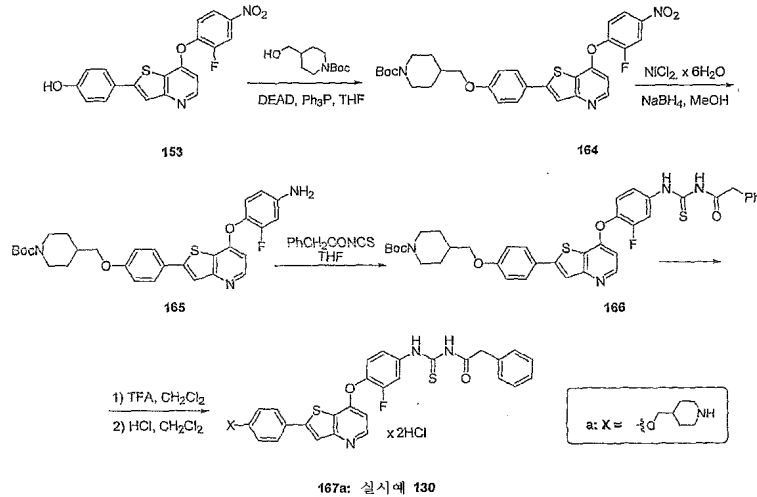
163d	125		<p>N-(3-플루오로-4-(2-(4-(2-(피리딘-2-일)에톡시)페닐)에톡시)페닐)카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드 히드로클로라이드</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 12.48(s, 1H), 11.84(s, 1H), 8.81(d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.61(d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.44(t, J = 7.6 Hz, 1H), 8.35-7.98(m, 2H), 7.97(s, 1H), 7.86(d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.61-7.55(m, 2H), 7.38-7.31(m, 4H), 7.31-7.24(m, 1H), 7.07(d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.82(d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.51(t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.83(s, 2H), 3.52(t, J = 6.0 Hz, 2H).</p>
163e	126		<p>N-(3-플루오로-4-(2-(4-(3-모르폴리노프로필)시)페닐)에톡시)피리딘-3-일옥시)페닐카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 12.46 (s, 1H), 11.82 (s, 1H), 8.48 (d, 1H, J=5.3 Hz), 8.00 (d, 1H, J=12.5 Hz), 7.91 (s, 1H), 7.80 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.53 (m, 2H), 7.34-7.22 (m, 5H), 7.04 (d, 2H, J=8.6 Hz), 6.61 (d, 1H, J=5.7 Hz), 4.10-4.07 (m, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.59-3.55 (m, 4H), 2.50-2.41 (m, 6H), 1.92 (m, 2H)</p>
163f	127		<p>3차-부틸 2-(4-(7-(2-플루오로-4-(3-(2-페닐아세틸)티오우레이도)페녹시)티에노[3,2-b]피리딘-2-일)페녹시)에틸(메틸)카르바메이트</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 12.50 (s, 1H), 11.85 (s, 1H), 8.50 (d, 1H, J=5.5 Hz), 8.02 (d, 1H, J=13.3 Hz), 7.94 (s, 1H), 7.83 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.55-7.54 (m, 2H), 7.38-7.26 (m, 5H), 7.08 (d, 2H, J=8.8 Hz), 6.63 (d, 1H, J=5.3 Hz), 4.17 (br s, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.56 (m, 2H), 2.90-2.86 (m, 3H), 1.40-1.36 (m, 9H).</p>
163g	128		<p>N-(3-플루오로-4-(2-(3-메톡시-4-(2-모르폴리노에톡시)페닐)에톡시)페닐)티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)페닐카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 8.51 (d, 1H, J=5.5 Hz), 8.03-8.01 (m, 2H), 7.55-7.53 (m, 2H), 7.47 (d, 1H, J=2.2Hz), 7.39-7.24 (m, 6H), 7.10 (d, 1H, J=8.6 Hz), 6.63 (d, 1H, J=5.5 Hz), 4.14 (t, 2H, J=5.9 Hz), 3.88 (s, 3H), 3.83 (s, 2H), 3.58 (t, 4H, J=4.6 Hz), 2.71 (t, 2H, J=5.9 Hz), 2.46-2.43 (m, 4H).</p>

[1031]

[1032]

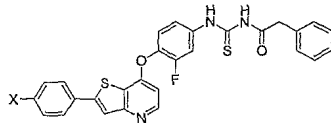
163h	129		<p>N-(3-플루오로-4-(2-(2-모르폴리노에톡시)페닐)에톡시)피리딘-3-일옥시)페닐카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드 히드로클로라이드</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 12.50 (s, 1H), 11.86 (s, 1H), 11.66-11.50 (br s, 1H), 8.79-8.76 (m, 1H), 8.37 (d, 1H, J=5.9 Hz), 8.08 (dd, 1H, J=11.3/2.0 Hz), 7.93 (dd, 1H, J=7.6/1.6 Hz), 7.63-7.52 (m, 3H), 7.35-7.16 (m, 7H), 6.99 (t, 1H, J=4.8 Hz), 4.71 (br s, 2H), 3.93-3.91 (m, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.80-3.77 (m, 4H), 3.53-3.50 (m, 2H), 3.36-3.33 (m, 2H).</p>
------	-----	---	---	--

반응식 32



- [1033]
- [1034] 실시예 130
- [1035] N-(3-플루오로-4-(2-(4-(피페리딘-4-일메톡시)페닐)티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)페닐카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드 (167a)
- [1036] 단계 1. 3차-부틸-4-((4-(7-(2-플루오로-4-니트로페녹시)티에노[3,2-b]피리딘-2-일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (164)
- [1037] 화합물 153 (반응식 28에 도시되어 있음)을 출발 물질로 하여, 화합물 161 (단계 2, 반응식 31, 실시예 122)의 합성에 대해 상기 설명된 절차에 따라, 표제 화합물 164를 69% 수율로 수득하였다. LRMS (M+1) 579.2 (100%).
- [1038] 단계 2. 3차-부틸 4-((4-(7-(4-아미노-2-플루오로페녹시)티에노[3,2-b]피리딘-2-일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (165)
- [1039] 니트로 화합물 (164)을 니트로 화합물 (156) 대신 사용하는 것을 제외하고는 아민 (157) (반응식 30, 실시예 121)의 합성에 대해 상기 설명된 절차에 따라, 표제 화합물 165를 99% 수율로 수득하였다 (미정제 물질, 다음 단계에서 추가 정제없이 사용됨). LRMS (M+1) 549.2 (100%).
- [1040] 단계 3. 3차-부틸-4-((4-(7-(2-플루오로-4-(3-(2-페닐아세틸)티오우레이도)페녹시)티에노[3,2-b]피리딘-2-일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (166)
- [1041] 아미노 화합물 (165)을 아미노 화합물 (157) 대신 사용하는 것을 제외하고는 화합물 158 (반응식 30, 실시예 121)의 합성에 대해 상기 설명된 절차에 따라, 표제 화합물 166을 31% 수율로 수득하였다. LRMS (M+1) 726.2 (100%).
- [1042] 단계 4. N-(3-플루오로-4-(2-(4-(피페리딘-4-일메톡시)페닐)티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)페닐카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드 디-히드로클로라이드 (167a)
- [1043] Boc-보호된 아미노 화합물 (166)을 Boc-보호된 아미노 화합물 (158) 대신 사용하는 것을 제외하고는 화합물 159 (반응식 30, 실시예 121)의 합성에 대해 상기 설명된 절차에 따라, 표제 화합물 167a (아마도 디-히드로클로라이드 염으로서)를 15% 수율로 수득하였다. 화합물 167a의 특성화는 하기 표 16에 제공된다. LRMS (M+1) 626.2 (100%).
- [1044] 실시예 131-132
- [1045] (S)-N-(3-플루오로-4-(2-(4-(피롤리딘-2-일메톡시)페닐)티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)페닐카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드 (167b) 및
- [1046] N-(4-(2-(4-(4-아미노부톡시)페닐)티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)-3-플루오로페닐카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드 (167c)
- [1047] 첫 번째 단계에서 3차-부틸 4-(히드록시메틸)피페리딘-1-카르복실레이트를 (S)-3차-부틸 2-(히드록시메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트 또는 3차-부틸 4-히드록시부틸카르바메이트로 대체하는 것을 제외하고는 화합물 167a

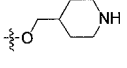
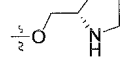
(반응식 32, 실시예 130)의 합성에 대해 상기 설명된 절차에 따라, 표제 화합물 167b-c를 수득하였다. 화합물 167b-c의 특성화는 하기 표 16에 제공된다.



167a-c: 실시예 130-132

표 16

화합물 167a-c (실시예 130-132)의 특성화

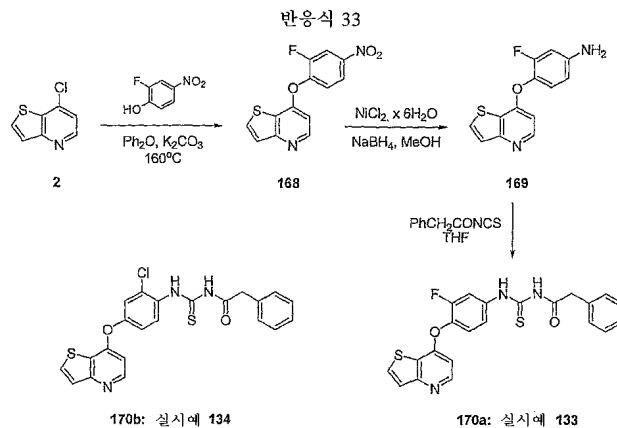
Cpd	Ex	X	명칭	특성화
167a	130		N-(3-플루오로-4-(2-(4-(피페리딘-4-일메톡시)페닐)티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)페닐 카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드 디-히드로클로라이드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 8.41(d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.06(dd, J = 3.2 and 12.4 Hz, 1H), 7.75(d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.65(s, 1H), 7.37-7.43(m, 1H), 7.39(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.37-7.33(m, 4H), 7.33-7.25(m, 1H), 7.04(d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.64(d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.98(d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.76(s, 2H), 3.50-3.42(m, 2H), 3.12-3.01(m, 2H), 2.25-2.16(m, 1H), 2.162.06(m, 2H), 1.92-1.58(m, 2H).
167b	131		(S)-N-(3-플루오로-4-(2-(4-(피롤리딘-2-일메톡시)페닐)티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)페닐 카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드 디-히드로클로라이드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 12.46(s, 1H), 11.82(s, 1H), 8.49(d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.04-7.88(m, 1H), 7.96(s, 1H), 7.86(d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.56-7.51(m, 2H), 7.36-7.31(m, 4H), 7.31-7.24(m, 1H), 7.11(d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.63(d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.34(dd, J = 4.4 and 10.8 Hz, 1H), 4.20-4.12(m, 1H), 4.00-3.90(m, 1H), 3.82(s, 2H), 3.28-3.18(m, 2H), 2.20-2.10(m, 1H), 2.05-1.88(m, 2H), 1.82-1.70(m, 1H).
167c	132	-O(CH ₂) ₄ NH ₂	N-(4-(2-(4-(4-아미노부톡시)페닐)티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)-3-플루오로페닐 카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드 디-히드로클로라이드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 8.40(d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.05(dd, J = 3.2 and 12.0 Hz, 1H), 7.75(d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.64(s, 1H), 7.48-7.43(m, 1H), 7.39(d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.37-7.31(m, 4H), 7.31-7.24(m, 1H), 7.03(d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.64(d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.11(t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.76(s, 2H), 3.03(t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.99-1.83(m, 4H).

[1048]

[1049]

[1050]

[1051]



[1052]

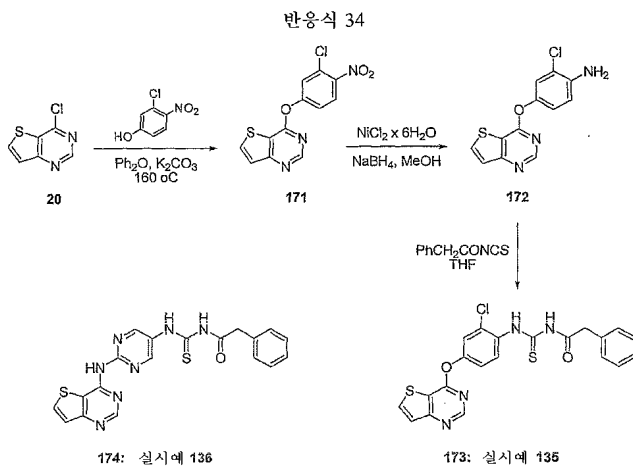
[1053]

[1054]

실시예 133

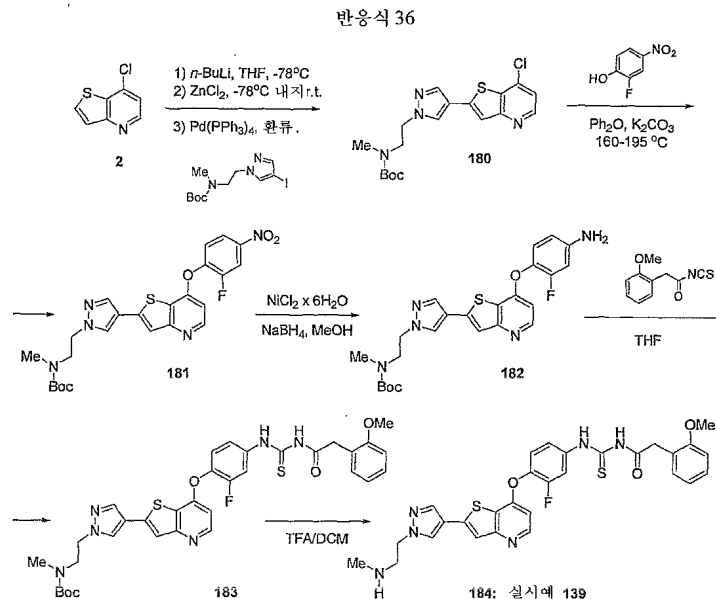
N-(3-플루오로-4-(티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)페닐 카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드 (170a)

- [1055] 단계 1. 7-(2-플루오로-4-니트로페녹시)티에노[3,2-*b*]피리딘 (168)
- [1056] 클로라이드 2 (반응식 1)를 출발 물질로 하여, 화합물 6 (반응식 1, 실시예 1)의 합성에 대해 상기 설명된 절차에 따라, 표제 화합물 168을 45% 수율로 수득하였다. LRMS (M+1) 290.3 (100%).
- [1057] 단계 2. 3-플루오로-4-(티에노[3,2-*b*]피리딘-7-일옥시)벤젠아민 (169)
- [1058] 니트로 화합물 (168)을 출발 물질로 하여, 아민 49 (반응식 10, 실시예 55)의 합성에 대해 상기 설명된 절차에 따라, 표제 화합물 169를 41% 수율로 수득하였다. LRMS (M+1) 260.3 (100%).
- [1059] 단계 3. *N*-(3-플루오로-4-(티에노[3,2-*b*]피리딘-7-일옥시)페닐카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드 (170a)
- [1060] 아민 (169)을 출발 물질로 하여, 화합물 50 (반응식 10, 실시예 55)의 합성에 대해 상기 설명된 절차에 따라, 표제 화합물 170a를 29% 수율로 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 12.46(s, 1H), 11.81(s, 1H), 8.52(d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.17(d, J = 5.2Hz, 1H), 8.01(dd, J = 2.0 and 11.2 Hz, 1H), 7.60(d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.58-7.48(m, 2H), 7.36-7.30(m, 4H), 7.30-7.22(m, 1H), 6.64(d, J = 5.2Hz, 1H), 3.82(s, 2H). LRMS (M+1) 437.5 (100%).
- [1061] 실시예 134
- [1062] *N*-(2-클로로-4-(티에노[3,2-*b*]피리딘-7-일옥시)페닐카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드 (170b)
- [1063] 표제 화합물 170b (실시예 134)를 클로라이드 (2)를 출발 물질로 하여, [단계 1에서] 2-플루오로-4-니트로페놀을 3-클로로-4-니트로페놀로 대체함으로써 3-단계 합성을 통해 반응식 33에 따라 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 12.36(s, H), 11.88(s, 1H), 8.55(d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.15(d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.08(d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.61(d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.60(d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.36-7.30(m, 4H), 7.32(m, J = 2.8 Hz, 1H), 7.30-7.24(m, 1H), 6.73(d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.84(s, 2H).



- [1064]
- [1065] 실시예 135
- [1066] *N*-(2-클로로-4-(티에노[3,2-*d*]피리미딘-4-일옥시)페닐카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드 (173)
- [1067] 단계 1. 4-(3-클로로-4-니트로페녹시)티에노[3,2-*d*]피리미딘 (171)
- [1068] 클로라이드 (20) (반응식 4)을 출발 물질로 하여, 2-플루오로-4-니트로페놀을 3-클로로-4-니트로페놀로 대체함으로써 화합물 24 (반응식 4, 실시예 22)의 합성에 대해 상기 설명된 절차에 따라, 표제 화합물 171을 72% 수율로 수득하였다. LRMS (M+1) 307.7 (100%).
- [1069] 단계 2. 2-클로로-4-(티에노[3,2-*d*]피리미딘-4-일옥시)벤젠아민 (172)
- [1070] 니트로 화합물 (171)을 출발 물질로 하여 아민 (25) (반응식 4, 실시예 22)의 합성에 대해 상기 설명된 절차에 따라, 표제 화합물 172를 80% 수율로 수득하였다. LRMS (M+1) 277.7 (100%).
- [1071] 단계 3. *N*-(2-클로로-4-(티에노[3,2-*d*]피리미딘-4-일옥시)페닐카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드 (173)

- [1082] 단계 2. 7-(2-플루오로-4-니트로페녹시)-2-(1-메틸-1*H*-이미다졸-4-일)티에노[3,2-*b*]피리딘 (176)
- [1083] 클로라이드 (175)를 출발 물질로 하여, 화합물 11 (반응식 2, 실시예 12)의 합성에 대해 상기 설명된 절차에 따라, 표제 화합물 176을 47% 수율로 수득하였다. LRMS (M+1) 371.0 (100%).
- [1084] 단계 3. 3-플루오로-4-(2-(1-메틸-1*H*-이미다졸-4-일)티에노[3,2-*b*]피리딘-7-일옥시)벤젠아민 (177)
- [1085] 니트로 화합물 (176)을 출발 물질로 하여, 아민 (49) (반응식 10, 실시예 55)의 합성에 대해 상기 설명된 절차에 따라, 표제 화합물 177을 74% 수율로 수득하였다. LRMS (M+1) 341.0 (100%).
- [1086] 단계 4. *N*-(3-플루오로-4-(2-(1-메틸-1*H*-이미다졸-4-일)티에노[3,2-*b*]피리딘-7-일옥시)페닐카르바모티오일)-2-(2-플루오로페닐)아세트아미드 (178)
- [1087] 아민 (177)을 출발 물질로 하여, 2-페닐아세틸 이소티오시아네이트를 2-(2-플루오로페닐)아세틸 이소티오시아네이트로 대체하는 것을 제외하고는 화합물 50 (반응식 10, 실시예 55)의 합성에 대해 상기 설명된 절차에 따라, 표제 화합물 178을 24% 수율로 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 12.44 (s, 1H), 11.88 (s, 1H), 8.46 (d, 1H, J=5.5 Hz), 8.34 (dd, 1H, J=12.3/2.2 Hz), 7.87 (d, 1H, J=1.2 Hz), 7.72 (d, 1H, J=1.2Hz), 7.69 (s, 1H), 7.57-7.49 (m, 2H), 7.43-7.31 (m, 2H), 7.23-7.15 (m, 2H), 6.59 (d, 1H, J=5.5 Hz), 3.94 (s, 2H), 3.73 (s, 3H). LRMS (M+1) 536.1 (100%).
- [1088] 실시예 138
- [1089] *N*-(3-플루오로-4-(2-(1-메틸-1*H*-이미다졸-4-일)티에노[3,2-*b*]피리딘-7-일옥시)페닐카르바모티오일)-2-(2-메톡시페닐)아세트아미드 (179)
- [1090] 아민 (177)을 출발 물질로 하여, 2-페닐아세틸 이소티오시아네이트를 2-(2-메톡시페닐)아세틸 이소티오시아네이트로 대체하는 것을 제외하고는 화합물 50 (반응식 10, 실시예 55)의 합성에 대해 상기 설명된 절차에 따라, 표제 화합물 179를 52% 수율로 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 12.58 (s, 1H), 11.75 (s, 1H), 8.46 (d, 1H, J=5.5 Hz), 8.72 (dd, 1H, J=12.3/2.2 Hz), 7.86 (d, 1H, J=1.2 Hz), 7.72 (d, 1H, J=0.8 Hz), 7.70 (s, 1H), 7.57-7.49 (m, 2H), 7.30-7.23 (m, 2H), 7.00 (d, 1H, J=7.8 Hz), 6.92 (dt, 1H, J=7.3/0.9 Hz), 6.58 (d, 1H, J=5.1 Hz), 3.82 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.72 (s, 3H).



- [1091] 실시예 139
- [1092] 실시예 139
- [1093] *N*-(3-플루오로-4-(2-(1-(2-(메틸아미노)에틸)-1*H*-피라졸-4-일)티에노[3,2-*b*]피리딘-7-일옥시)페닐카르바모티오일)-2-(2-메톡시페닐)아세트아미드 (184)
- [1094] 단계 1. 3차-부틸 2-(4-(7-클로로티에노[3,2-*b*]피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-1-일)에틸(메틸)카르바메이트 (180)

[1095] 클로라이드 (2)를 출발 물질로 하여, 4-요오도-1-메틸-1*H*-이미다졸을 3차-부틸 2-(4-요오도-1*H*-피라졸-1-일)에틸(메틸)카르바메이트로 대체하는 것을 제외하고는 화합물 175 (반응식 35, 실시예 138)의 합성에 대해 상기 설명된 절차에 따라, 표제 화합물 180을 75% 수율로 수득하였다. LRMS (M+1) 393.1 (100%).

[1096] 단계 2. 3차-부틸 2-(4-(7-(2-플루오로-4-니트로페녹시)티에노[3,2-*b*]피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-1-일)에틸(메틸)카르바메이트 (181)

[1097] 클로라이드 (180)을 출발 물질로 하여, 화합물 11 (반응식 2, 실시예 12)의 합성에 대해 상기 설명된 절차에 따라, 표제 화합물 181을 37% 수율로 수득하였다. LRMS (M+1) 514.1 (100%).

[1098] 단계 3. 3차-부틸 2-(4-(7-(4-아미노-2-플루오로페녹시)티에노[3,2-*b*]피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-1-일)에틸(메틸)카르바메이트 (182)

[1099] 니트로 화합물 (181)을 출발 물질로 하여, 아민 (49) (반응식 10, 실시예 55)의 합성에 대해 상기 설명된 절차에 따라, 표제 화합물 182를 22% 수율로 수득하였다. LRMS (M+1) 484.2 (100%).

[1100] 단계 4. 3차-부틸 2-(4-(7-(2-플루오로-4-(3-(2-(2-메톡시페닐)아세틸)티오우레이도)페녹시)티에노[3,2-*b*]피리딘-2-일)-1*H*-피라졸-1-일)에틸(메틸)카르바메이트 (183)

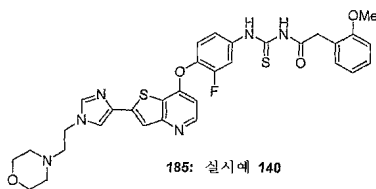
[1101] 아민 (182)를 출발 물질로 하여, 2-페닐아세틸 이소티오시아네이트를 2-(2-메톡시페닐)아세틸 이소티오시아네이트로 대체하는 것을 제외하고는 화합물 50 (반응식 10, 실시예 55)의 합성에 대해 상기 설명된 절차에 따라, 표제 화합물 183을 90% 수율로 수득하였다. LRMS (M+1) 691.2 (100%).

[1102] 단계 5. *N*-(3-플루오로-4-(2-(1-(2-(메틸아미노)에틸)-1*H*-피라졸-4-일)티에노[3,2-*b*]피리딘-7-일옥시)페닐)카르바모티오일)-2-(2-메톡시페닐)아세트아미드 (184)

[1103] 화합물 183을 출발 물질로 하여, 화합물 159 (반응식 30, 단계 4, 실시예 121)의 합성에 대해 상기 설명된 절차에 따라, 표제 화합물 184를 66% 수율로 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8.45(d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.33(s, 1H), 8.00(s, 1H), 7.85-7.75(m, 1H), 7.69(s, 1H), 7.39(t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.35-7.28(m, 1H), 7.28-7.22(m, 1H), 7.22(d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.97(d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.89(t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.57(d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.19(t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.82(s, 2H), 3.77(s, 3H), 2.88(t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.28(s, 3H).

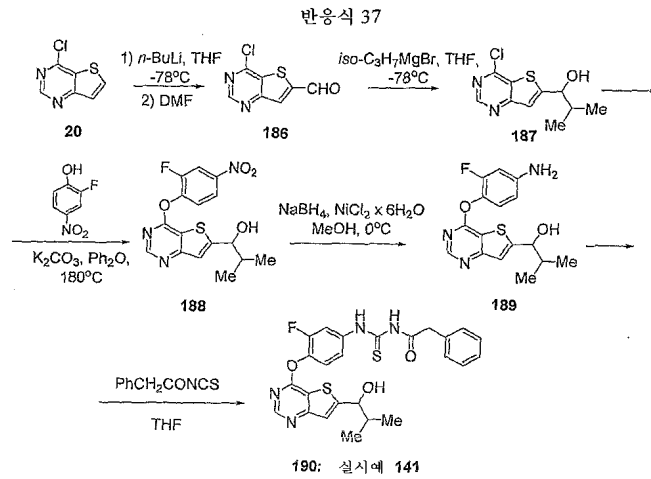
[1104] 실시예 140

[1105] *N*-(3-플루오로-4-(2-(1-(2-모르폴리노에틸)-1*H*-이미다졸-4-일)티에노[3,2-*b*]피리딘-7-일옥시)페닐)카르바모티오일)-2-(2-메톡시페닐)아세트아미드 (185)



[1106]

[1107] 클로라이드 (2)를 출발 물질로 하여, [단계 1에서] 3차-부틸 2-(4-요오도-1*H*-피라졸-1-일)에틸(메틸)카르바메이트를 4-(2-(4-요오도-1*H*-이미다졸-1-일)에틸)모르폴린 [*Tet. Lett.* 2004, 45, 5529]으로 대체함으로써 4-단계 합성을 통해 화합물 183 [반응식 36에 따름]에 대해 상기 설명된 절차에 따라, 표제 화합물 185 (실시예 140)를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 12.56(s, 1H), 11.75(s, 1H), 8.55(d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.50-8.20(m, 1H), 7.93(d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.78(s, 1H), 7.60-7.55(m, 2H), 7.35(d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.32-7.25(m, 1H), 7.23(dd, J = 1.6 and 7.2 Hz, 1H), 7.00(d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.92(td, J = 0.8 and 7.6 Hz, 1H), 6.69(d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.35(t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.81(s, 2H), 3.78(s, 3H), 3.48(t, J = 4.4 Hz, 4H), 2.59(t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.35(t, J = 4.4 Hz, 4H).

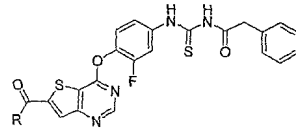


- [1108]
- [1109] 실시예 141
- [1110] *N*-(3-플루오로-4-(6-(1-히드록시-2-메틸프로필)티에노[3,2-d]피리미딘-4-일옥시)페닐카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드 (190)
- [1111] 단계 1. 4-클로로-티에노[3,2-d]피리미딘-6-카르보알데히드 (186)
- [1112] 4-클로로-티에노[3,2-d]피리미딘 (20, 반응식 4)을 출발 물질로 하여, 알데히드 (14) (반응식 3, 단계 1, 실시예 20)의 합성에 대해 상기 설명된 절차에 따라, 표제 화합물 186을 84% 수율로 수득하였다. LRMS (M+1) 199.0 (100%).
- [1113] 단계 2-3. 1-[4-(2-플루오로-4-니트로-페녹시)-티에노[3,2-d]피리미딘-6-일]-에탄올 (188)
- [1114] 알데히드 (186)을 출발 물질로 하여, 니트로 화합물 (16) (반응식 3, 단계 2-3, 실시예 20)의 합성에 대해 상기 설명된 절차에 따라, 표제 화합물 188을 [중간체 알코올 (187)을 통해] 25% 수율로 수득하였다. LRMS (M+1) 336.0 (100%).
- [1115] 단계 3-4. *N*-(3-플루오로-4-(6-(1-히드록시-2-메틸프로필)티에노[3,2-d]피리미딘-4-일옥시)페닐카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드 (190)
- [1116] 니트로 화합물 (188)을 출발 물질로 하여, 화합물 18a (반응식 3, 단계 4-5, 실시예 20)의 합성에 대해 상기 설명된 절차에 따라, 표제 화합물 190을 [중간체 아미노 알코올 (189)을 통해] 24% 수율로 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 12.42(s, 1H), 11.80(s, 1H), 8.64(s, 1H), 7.90(dd, J = 2.0 and 12.0 Hz, 1H), 7.52(t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.48(d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.46(dd, J = 2.0 and 8.4 Hz, 1H), 7.36-7.31(m, 4H), 7.31-7.24(m, 1H), 6.15(d, 4.8 Hz, 1H), 4.82(td, J = 0.8 and 5.2 Hz, 1H), 3.82(s, 2H), 2.10-1.98(m, 1H), 0.93(d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.90(d, J = 6.8 Hz, 3H).
- [1117] 실시예 142-148
- [1118] *N*-(3-플루오로-4-(6-(피롤리딘-1-카르보닐)티에노[3,2-d]피리미딘-4-일옥시)페닐카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드 (26f)
- [1119] *N*-(4-(2-(아제티딘-1-카르보닐)티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)-3-플루오로페닐카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드 히드록로라이드 (26g)
- [1120] 1-(4-(6-(*N*-에틸-*N*-메틸카르바모일)티에노[3,2-d]피리미딘-4-일옥시)-3-플루오로페닐)-3-(2-페닐아세틸)티오우레아 (26h)
- [1121] *N,N*-디에틸-4-(2-플루오로-4-(3-(2-페닐아세틸)티오우레이도)페녹시)티에노[3,2-d]피리미딘-6-카르복사미드 (26i)
- [1122] (R)-*N*-(3-플루오로-4-(6-(2-(히드록시메틸)피롤리딘-1-카르보닐)티에노[3,2-d]피리미딘-4-일옥시)페닐카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드 (26j)

[1123] (S)-N-(4-(6-(3-(3차-부틸디메틸실릴옥시)피롤리딘-1-카르보닐)티에노[3,2-d]피리미딘-4-일옥시)-3-플루오로페닐카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드 (26k)

[1124] 3차-부틸 1-(4-(2-플루오로-4-(3-(2-페닐아세틸)티오우레이도)페녹시)티에노[3,2-d]피리미딘-6-카르보닐)피롤리딘-3-일카르바메이트 (26l)

[1125] 화합물 26f-1 (실시에 142-148)을 화합물 26a (실시에 22, 반응식 4)에 대해 상기 설명된 절차에 따라 수득하였다. 화합물 26f-1의 특성화는 하기 표 17에 제공된다.



26f-1: 실시에 142-148

[1126]

[1127]

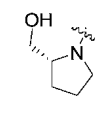
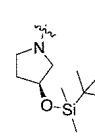
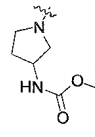
표 17

[1128]

화합물 26f-1 (실시에 142-148)의 특성화

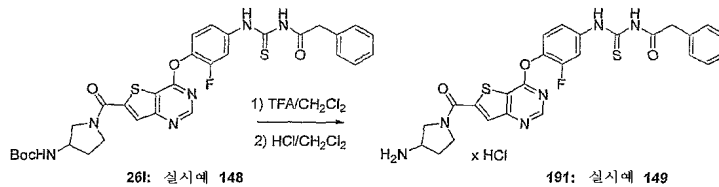
Cp d	Ex	R	명칭	특성화
26f	142		N-(3-플루오로-4-(6-(피롤리딘-1-카르보닐)티에노[3,2-d]피리미딘-4-일옥시)페닐카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm): 12.42(s, 1H), 11.79(s, 1H), 8.77(s, 1H), 8.11(s, 1H), 7.92(dd, J = 2.0 and 11.6 Hz, 1H), 7.54(t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.47(dd, J = 2.0 and 8.4 Hz, 1H), 7.36-7.31(m, 4H), 7.30-7.32(m, 1H), 3.85(t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.82(s, 2H), 3.55(t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.96(quin, J = 6.4 Hz, 2H), 1.89(quin, J = 6.4 Hz, 2H).
26g	143		N-(4-(2-(아세틸)피롤리딘-1-카르보닐)티에노[3,2-b]피리미딘-7-일옥시)-3-플루오로페닐카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드 히드로클로라이드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm): 12.48(s, 1H), 11.82(s, 1H), 8.64(d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.03(db, J = 12.8 Hz, 1H), 7.91(s, 1H), 7.58-7.52(m, 2H), 7.37-7.31(m, 4H), 7.30-7.24(m, 1H), 6.82(d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.62(t, J = 7.2 Hz, 2H), 4.11(t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.82(s, 2H), 2.35(quin, J = 7.2 Hz, 2H).
26h	144		1-(4-(6-(N-에틸-N-메틸카르바모일)티에노[3,2-d]피리미딘-4-일옥시)-3-플루오로페닐)-3-(2-페닐아세틸)티오우레아	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm): 12.44 (s, 1H), 11.81 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.03 (s, 1/2H), 7.93 (dd, 1H, J=11.9/2.3 Hz), 7.89 (s, 1/2H), 7.54 (t, 1H, J=8.5 Hz), 7.48 (dd, 1H, J=8.8/2.2 Hz), 7.38-7.32 (m, 4H), 7.30-7.25 (m, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.52 (m, 2H), 3.23 (s, 3/2H), 3.04 (s, 3/2H), 1.19 (m, 3H).
26i	145		N,N-디에틸-4-(2-플루오로-4-(3-(2-페닐아세틸)티오우레이도)페녹시)티에노[3,2-d]피리미딘-6-카르복사미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm): 12.44 (s, 1H), 11.80 (s, 1H), 8.77 (s, 1/3H), 8.77 (s, 2/3H), 7.93 (dd, 1H, J=2.2/11.9 Hz), 7.89 (s, 1/3H), 7.89 (s, 2/3H), 7.54 (t, 1H, J=8.5 Hz), 7.48 (dd, 1H, J=1.8/8.3 Hz), 7.34-7.33 (m, 4H), 7.29-7.26 (m, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.53-3.48 (m, 4H), 1.21 (m, 6H).

[1129]

26j	146		<p>Ⓢ-N-(3-플루오로-4-(6-(2-(히드록시메틸)피롤리딘-1-카르보닐)티에노[3,2-d]피리미딘-4-일옥시)페닐카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 12.41 (s, 1H); 11.80 (s, 1H); 8.77 (s, 1H); 8.08 (s, 1H); 7.92 (d, J=11.6 Hz, 1H); 7.54 (t, J= 8.8 Hz, 1H); 7.49-7.45 (m, 1H); 7.34-7.26 (m, 5H); 4.84 (t, J= 4.4Hz, 1H); 4.23-4.19 (m, 1H); 3.91-3.78 (m, 2H); 3.82 (s, 2H); 3.62-3.51 (m, 2H); 2.07-1.87 (m, 4H).</p>
26k	147		<p>(S)-N-(4-(6-(3-(3차-부틸디메틸실릴옥시)피롤리딘-1-카르보닐)티에노[3,2-d]피리미딘-4-일옥시)-3-플루오로페닐카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드</p> <p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 12.5 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.66 (d, 1H, J=0.4 Hz), 8.03-7.91 (m, 2H), 7.52-7.21 (m, 6H), 4.60-4.52 (m, 1H), 4.07-3.67 (m, 4H), 2.13-1.97 (m, 2H), 1.28-1.26 (m, 2H), 0.93-0.89 (m, 9H), 0.14-0.09 (m, 6H).</p>
26l	148		<p>3차-부틸 1-(4-(2-플루오로-4-(3-(2-페닐아세틸티오우레아이드)페녹시)티에노[3,2-d]피리미딘-6-카르보닐)피롤리딘-3-일카르바메이트</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8.77(s, 1H), 8.09(s, 0.5H), 8.05 (s, 0.5H), 7.96-7.93(m, 0.5H), 7.93-7.90 (m, 0.5H), 7.58-7.50(m, 1H), 7.50-7.46 (m, 1H), 7.38-7.31(m, 4H), 7.31-7.24 (m, 1H), 3.82(s, 2H), 4.15-1.20(m, 7H).</p>

[1130]

반응식 38



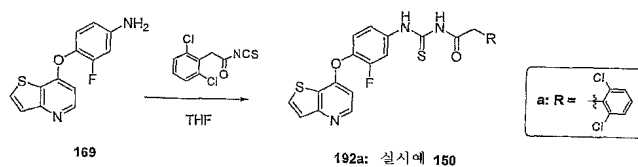
[1131]

[1132] 실시예 149

[1133] N-(4-(6-(3-아미노피롤리딘-1-카르보닐)티에노[3,2-d]피리미딘-4-일옥시)-3-플루오로페닐카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드 히드로클로라이드(191)

[1134] Boc-보호된 아미노 화합물 (261)을 Boc-보호된 아미노 화합물 (158) 대신 사용하는 것을 제외하고는 화합물 159 (반응식 30, 실시예 121)의 합성에 대해 상기 설명된 절차에 따라, 표제 화합물 191을 40% 수율로 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8.77(s, 1H), 8.12(s, 0.5H), 8.06(s, 0.5H), 7.92(dd, J = 2.4 and 12.0 Hz, 1H), 7.54(t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.48(dd, J = 2.4 and 8.4 Hz, 1H), 7.36-7.31(m, 4H), 7.30-7.25(m, 1H), 4.2-3.80(m, 1H), 3.08(s, 2H), 3.80-3.50(m, 4H), 2.10-1.98(m, 1H), 1.82-1.64(m, 1H). LRMS (M+1) 550.6 (100%).

반응식 39



[1135]

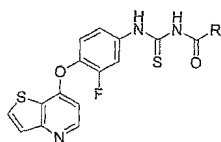
[1136] 실시예 150

[1137] 2-(2,6-디클로로페닐)-N-(3-플루오로-4-(티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)페닐카르바모티오일)아세트아미드 (192a)

[1138] 아민 (169) (반응식 33)를 출발 물질로 하여, 2-페닐아세틸 이소티오시아네이트를 2-(2,6-디클로로페닐)아세틸

이소티오시아네이트로 대체하는 것을 제외하고는 화합물 170a (실시예 133)의 합성에 대해 상기 설명된 절차에 따라, 표제 화합물 192a를 7% 수율로 수득하였다. 화합물 192a의 특성화는 하기 표 18에 제공된다.

- [1139] 실시예 151
- [1140] *N*-(3-플루오로-4-(티에노[3,2-*b*]피리딘-7-일옥시)페닐카르바모티오일)-2-(티오펜-2-일)아세트아미드 (192b)
- [1141] 아민 (169) (반응식 33)를 출발 물질로 하여, 2-페닐아세틸 이소티오시아네이트를 2-(티오펜-2-일)아세틸 이소티오시아네이트로 대체하는 것을 제외하고는 화합물 170a (실시예 133)의 합성에 대해 상기 설명된 절차에 따라, 표제 화합물 192b를 9% 수율로 수득하였다. 화합물 192b의 특성화는 하기 표 18에 제공된다.
- [1142] 실시예 152
- [1143] 2-(2,6-디플루오로페닐)-*N*-(3-플루오로-4-(티에노[3,2-*b*]피리딘-7-일옥시)페닐카르바모티오일)아세트아미드 (192c)
- [1144] 아민 (169) (반응식 33)을 출발 물질로 하여, 2-페닐아세틸 이소티오시아네이트를 2-(2,6-디플루오로페닐)아세틸 이소티오시아네이트로 대체하는 것을 제외하고는 화합물 170a (실시예 133)의 합성에 대해 상기 설명된 절차에 따라, 표제 화합물 192c를 23% 수율로 수득하였다. 화합물 192c의 특성화는 하기 표 18에 제공된다.
- [1145] 실시예 153
- [1146] *N*-(3-플루오로-4-(티에노[3,2-*b*]피리딘-7-일옥시)페닐카르바모티오일)-1-페닐시클로프로판카르복사미드 (192d)
- [1147] 아민 (169) (반응식 33)를 출발 물질로 하여, 2-페닐아세틸 이소티오시아네이트를 1-페닐시클로프로판카르보닐 이소티오시아네이트로 대체하는 것을 제외하고는 화합물 170a (실시예 133)의 합성에 대해 상기 설명된 절차에 따라, 표제 화합물 192d를 41% 수율로 수득하였다. 화합물 192d의 특성화는 하기 표 18에 제공된다.
- [1148] 실시예 154
- [1149] *N*-(3-플루오로-4-(티에노[3,2-*b*]피리딘-7-일옥시)페닐카르바모티오일)-2-페닐프로판아미드 (192e)
- [1150] 아민 169 (반응식 33)을 출발 물질로 하여, 2-페닐아세틸 이소티오시아네이트를 3-메틸-2-페닐부타노일 이소티오시아네이트로 대체하는 것을 제외하고는 화합물 170a (실시예 133)의 합성에 대해 상기 설명된 절차에 따라, 표제 화합물 192e를 49% 수율로 수득하였다. 화합물 192e의 특성화는 하기 표 18에 제공된다.
- [1151] 실시예 155
- [1152] *N*-(3-플루오로-4-(티에노[3,2-*b*]피리딘-7-일옥시)페닐카르바모티오일)-3-페닐프로판아미드 (192f)
- [1153] 아민 (169) (반응식 33)를 출발 물질로 하여, 2-페닐아세틸 이소티오시아네이트를 3-페닐프로판노일 이소티오시아네이트로 대체하는 것을 제외하고는 화합물 170a (실시예 133)의 합성에 대해 설명된 절차에 따라, 표제 화합물 192f를 59% 수율로 수득하였다. 화합물 192f의 특성화는 하기 표 18에 제공된다.



192a-f: 실시예 150-155

표 18

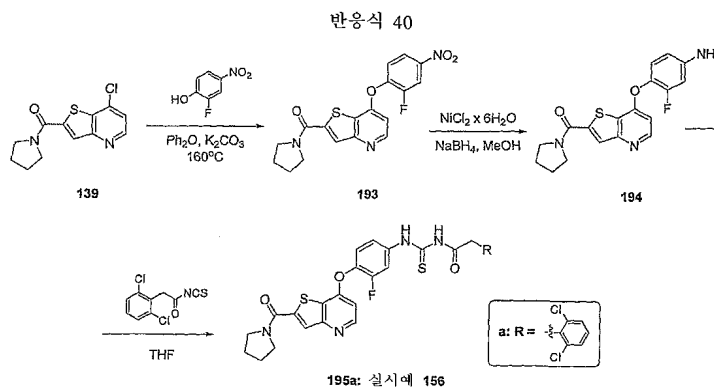
화합물 192a-f (실시예 150-155)의 특성화

Cpd	Ex	R	명칭	특성화
192a	150		2-(2,6-디클로로페닐)- <i>N</i> -(3-플루오로-4-(티에노[3,2- <i>b</i>]피리딘-7-일옥시)페닐카르바모티오일)아세트아미드	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ (ppm): 12.27(s, 1H), 12.01(s, 1H), 8.52(d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 8.35-8.00(m, <i>J</i> = 12.0 Hz, 1H), 7.59(d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.58-7.47(m, 4H), 7.36(t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.64(d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 4.21(s, 2H).

[1157]

192b	151		N-(3-플루오로-4-(티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)페닐카르바모티오일)-2-(티오피엔-2-일)아세트아미드 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm): 12.37(s, 1H), 11.80(s, 1H), 8.52(d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.17(d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.98(d, J = 12.4 Hz, 1H), 7.60(d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.54-7.46(m, 2H), 7.42(dd, J= 1.6 and 5.2 Hz, H), 7.20-6.97(m, 2H), 6.64(d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.07(s, 2H).
192c	152		2-(2,6-디플루오로페닐)-N-(3-플루오로-4-(티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)페닐카르바모티오일)아세트아미드 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm): 12.28(s, H), 11.93(s, 1H), 8.52(d, J = 5.6 Hz, H), 8.17(d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.03-7.98(m, 1H), 7.60(d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.57-7.48(m, 2H), 7.46-7.37(m, 1H), 7.12(t, J = 7.6 Hz, 2H), 6.65(d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.96(s, 2H).
192d	153		N-(3-(3-플루오로-4-(티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)페닐카르바모티오일)-1-페닐시클로프로판카르복사미드 ¹ H NMR (DMSO) δ (ppm): 12.31 (1H, s), 9.26 (1H, s), 8.52 (1H, d, J=5.28 Hz), 8.17 (1H, d, J=5.28 Hz), 7.96 (1H, d, J=11.93 Hz), 7.60 (1H, d, J=5.28 Hz), 7.52-7.31 (7H, m), 6.64 (1H, d, J=5.09 Hz), 1.62 (2H, brd, J=1.96 Hz), 1.33 (2H, brd, J=2.35 Hz). MS (m/z) 464.2 (M+H).
192e	154		N-(3-(1-플루오로-4-(티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)페닐카르바모티오일)-2-페닐프로판아미드 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.50 (1H, s), 11.77 (1H, s), 8.52 (1H, d, J=5.28 Hz), 8.16 (1H, d, J=5.48 Hz), 8.00 (1H, d, J=11.74), 7.60 (1H, d, J=5.48 Hz), 7.55-7.48 (2H, m), 7.41-7.33 (5H, m), 6.63 (d, J=5.48 Hz), 4.10 (1H, q, J=6.85 Hz), 1.44 (3H, d, J=6.85 Hz). MS (m/z) 452.1 (M+H)
192f	155		N-(3-(3-플루오로-4-(티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)페닐카르바모티오일)-3-페닐프로판아미드 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.58 (2, 1H), 11.62 (s, 1H), 8.53 (1H, d, J=5.48 Hz), 8.17 (1H, d, J=5.28 Hz), 8.03 (1H, d, J=11.35 Hz), 7.60 (1H, d, J=5.48 Hz), 7.53-7.52 (2H, br), 7.31-7.21 (5H, m), 6.66 (1H, d, J=5.28 Hz), 2.92-2.87 (2H, m), 2.83-2.79 (2H, m). MS (m/z) 452.1 (M+H)

[1158]



[1159]

[1160]

실시예 156

[1161]

2-(2,6-디클로로페닐)-N-(3-플루오로-4-(2-(피롤리딘-1-카르보닐)티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)페닐카르바모티오일)아세트아미드 (195a)

[1162]

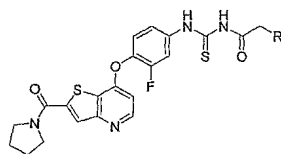
단계 1. (7-(2-플루오로-4-니트로페녹시)티에노[3,2-b]피리딘-2-일)(피롤리딘-1-일)메탄온 (193)

[1163]

(7-클로로티에노[3,2-b]피리딘-2-일)(피롤리딘-1-일)메탄온 (139, 반응식 26)을 출발 물질로 하여, 화학식 6 (반응식 1, 실시예 1)의 합성에 대해 상기 설명된 절차에 따라, 표제 화합물 193을 수득하였다 (93% 수율).

LRMS (M+1) 387.4 (100%).

- [1164] 단계 2. (7-(4-아미노-2-플루오로페녹시)티에노[3,2-*b*]피리딘-2-일)(피롤리딘-1-일)메탄온 (194)
- [1165] 니트로 화합물 (193)을 출발 물질로 하여, 아민 (7) (반응식 1, 실시예1)의 합성에 대해 상기 설명된 절차에 따라, 표제 화합물 194를 92% 수율로 수득하였다. LRMS (M+1) 357.4 (100%).
- [1166] 단계 3. 2-(2,6-디클로로페닐)-*N*-(3-플루오로-4-(2-(피롤리딘-1-카르보닐)티에노[3,2-*b*]피리딘-7-일옥시)페닐카르바모티오일)아세트아미드 (195a)
- [1167] 아민 (194)를 출발 물질로 하여, 화합물 50 (반응식 10), 화합물 170a (반응식 33) 또는 화합물 192a-f (반응식 39)의 합성에 대해 상기 설명된 절차에 따라, 표제 화합물 195a를 70% 수율로 수득하였다. 화합물 195a의 특성화는 하기 표 19에 제공된다.
- [1168] 실시예 157-181 (화합물 195b-q)
- [1169] 아민 (194)을 출발 물질로 하여, 2-(2,6-디플루오로페닐)아세틸 이소티오시아네이트를 적절하게 치환된 동족체로 대체함으로써 화합물 195a의 합성에 대해 상기 설명된 절차에 따라, 화합물 195b-q (실시예 157-181)을 수득하였다. 화합물 195b-q의 특성화는 하기 표 19에 제공된다.



195a-q: 실시예 156-181

표 19



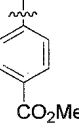


화합물 195a-q (실시예 156-181)의 특성화

Cp d	Ex	R	명칭	특성화
195 a	156		2-(2,6-디클로로페닐)- <i>N</i> -(3-플루오로-4-(2-(피롤리딘-1-카르보닐)티에노[3,2- <i>b</i>]피리딘-7-일옥시)페닐카르바모티오일)아세트아미드 히드로클로라이드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 12.29(s, 1H), 12.02(s, 1H), 8.63(d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.08-8.02(m, 1H), 8.04(s, 1H), 7.62(m, 4H), 7.36(dd, J = 7.2 and 8.4 Hz, 1H), 6.80(d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.21(s, 2H), 3.85(t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.54(t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.97(quint, J = 6.4 Hz, 2H), 1.88 (quint, J = 6.4 Hz, 2H).
195 b	157		2-(2,6-디플루오로페닐)- <i>N</i> -(3-플루오로-4-(2-(피롤리딘-1-카르보닐)티에노[3,2- <i>b</i>]피리딘-7-일옥시)페닐카르바모티오일)아세트아미드 히드로클로라이드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 12.29(s, 1H), 11.94(s, 1H), 8.63(d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.07-8.01(m, 1H), 8.05(s, 1H), 7.60-7.51(m, 2H), 7.46-7.37(m, 1H), 7.18-7.09(m, 2H), 6.80(d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.97(s, 2H), 3.85(t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.54(t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.97(quin, J = 6.4 Hz, 2H), 1.89(quin, J = 6.4 Hz, 2H).
195 c	158		2-시클로헥실- <i>N</i> -(3-플루오로-4-(2-(피롤리딘-1-카르보닐)티에노[3,2- <i>b</i>]피리딘-7-일옥시)페닐카르바모티오일)아세트아미드 히드로클로라이드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 12.67(s, 1H), 11.55(s, 1H), 8.65(d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.12-8.06(m, 1H), 8.06(s, 1H), 7.60-7.53(m, 2H), 6.82(d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.86(t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.54(t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.37(d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.97(quin, J = 6.4 Hz, 2H), 1.89(quin, J = 6.4 Hz, 2H), 1.71-1.58(m, 6H), 1.30-1.08(m, 3H), 1.07-0.92(m, 2H).



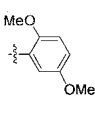
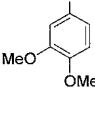
[1173]

195 d	159		<p>N-(3-플루오로-4-(2-(피롤리딘-1-카르보닐)티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)페닐카르바모티오일)-2-(4-메톡시페닐)아세트아미드 히드로클로라이드</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 12.50(s, 1H), 11.77(s, 1H), 8.64(d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.07-8.01(m, 1H), 8.05(s, 1H), 7.58-7.53(m, 2H), 7.28-7.22(m, 2H), 6.94-6.88(m, 2H), 6.81(d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.85(t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.73(s, 2H), 3.73(s, 3H), 3.54(t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.97(quin, J = 6.4 Hz, 2H), 1.89(quin, J = 6.4 Hz, 2H).</p>
195 e	160		<p>2-(3-클로로페닐)-N-(3-플루오로-4-(2-(피롤리딘-1-카르보닐)티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)페닐카르바모티오일)아세트아미드 히드로클로라이드</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 12.42(s, 1H), 11.83(s, 1H), 8.65(d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.07-8.01(m, 1H), 8.05(s, 1H), 7.59-7.52(m, 2H), 7.44-7.26(m, 4H), 6.82(d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.86(s, 2H), 3.85(t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.54(t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.97(quin, J = 6.4 Hz, 2H), 1.89(quin, J = 6.4 Hz, 2H).</p>
195 f	161		<p>N-(3-플루오로-4-(2-(피롤리딘-1-카르보닐)티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)페닐카르바모티오일)-2-(티오펜-2-일)아세트아미드 히드로클로라이드</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 12.39(s, 1H), 11.82(s, 1H), 8.65(d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.08-8.00(m, 1H), 8.05(s, 1H), 7.60-7.55(m, 2H), 7.46-7.42(m, 1H), 7.04-6.98(m, 2H), 6.83(d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.06(s, 2H), 3.85(t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.54(t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.98(quin, J = 6.4 Hz, 2H), 1.89(quin, J = 6.4 Hz, 2H).</p>
195 g	162		<p>2-(2-클로로-6-플루오로페닐)-N-(3-플루오로-4-(2-(피롤리딘-1-카르보닐)티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)페닐카르바모티오일)아세트아미드 히드로클로라이드</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 12.30(s, 1H), 11.99(s, 1H), 8.63(d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.08-8.01(m, 1H), 8.05(s, 1H), 7.60-7.51(m, 2H), 7.44-7.36(m, 2H), 7.30-7.24(m, 1H), 6.80(d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.07(s, 2H), 3.85(t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.54(t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.95(quin, J = 6.4 Hz, 2H), 1.89(quin, J = 6.4 Hz, 2H).</p>
195 h	163		<p>1-(2-아다만탄-1-일-아세틸)-3-(3-플루오로-4-(2-(피롤리딘-1-카르보닐)티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)-페닐)-티오우레아</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 12.75(s, 1H), 11.45(s, 1H), 8.67(d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.12(d, J = 12.4 Hz, 1H), 8.06(s, 1H), 7.62-7.53(m, 2H), 6.86(d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.85(t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.54(t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.26(s, 2H), 2.02-1.92(m, 5H), 1.89(quin, J = 6.4 Hz, 2H), 1.70-1.57(m, 12H).</p>

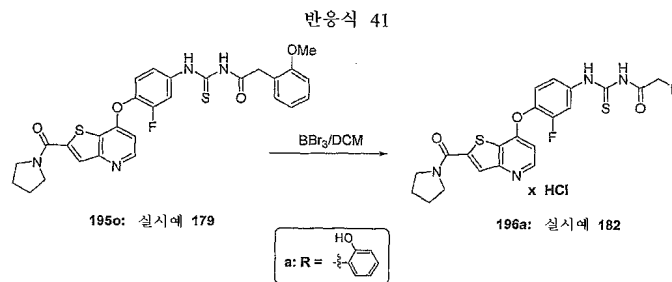
[1174]

<p>195 i</p>	<p>164</p>		<p>2-시클로펜틸-N-(3-플루오로-4-(2-(피롤리딘-1-카르보닐)티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)페닐카르바모티오일)아세트아미드 히드로클로라이드</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 12.66(s, 1H), 11.55(s, 1H), 8.65(d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.10-8.03(m, 2H), 7.59-7.54(m, 2H), 6.82(d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.86(t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.54(t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.20(quin, J = 7.6 Hz, 1H), 1.97(quin, J = 6.4 Hz, 2H), 1.89(quin, J = 6.4 Hz, 2H), 1.83-1.71(m, 2H), 1.68-1.47(m, 4H), 1.26-1.12(m, 2H).</p>
<p>195 j</p>	<p>165</p>		<p>N-(3-플루오로-4-(2-(피롤리딘-1-카르보닐)티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)페닐카르바모티오일)-2-(3,4,5-트리메톡시페닐)아세트아미드 히드로클로라이드</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 12.49(s, 1H), 11.76(s, 1H), 8.60(d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.07-8.01(m, 2H), 7.58-7.54(m, 2H), 6.77(d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.65(s, 2H), 3.86(t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.76(s, 6H), 3.74(s, 2H), 3.63(s, 3H), 3.54(t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.97(quin, J = 6.4 Hz, 2H), 1.89(quin, J = 6.4 Hz, 2).</p>
<p>195 k</p>	<p>166</p>		<p>메틸 4-(2-(3-(4-(2-(피롤리딘-1-카르보닐)티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)페닐)티오우레아이드)-2-옥소에틸)벤조에이트 히드로클로라이드</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 12.41(s, 1H), 11.86(s, 1H), 8.60(d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.04(s, 1H), 8.04-8.00(m, 1H), 7.93(d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.58-7.50(m, 2H), 7.47(d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.76(d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.94(s, 2H), 3.86(t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.84(s, 3H), 3.54(t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.97(quin, J = 6.4 Hz, 2H), 1.89(quin, J = 64 Hz, 2H).</p>
<p>195 l</p>	<p>167</p>		<p>(R)-2-(2,2-디메틸-5-옥소-1,3-디옥솔란-4-일)-N-(3-플루오로-4-(2-(피롤리딘-1-카르보닐)티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)페닐카르바모일)에탄티오아미드 히드로클로라이드</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 12.32(s, 1H), 11.73(s, 1H), 8.64(d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.05(s, 1H), 8.04-8.00(m, 1H), 7.60-7.54(m, 2H), 6.81(d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.93(t, J = 4.4 Hz, 1H), 3.86(t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.54(t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.16(dd, J = 4.4 and 16.8 Hz, 1H), 2.99(dd, J = 5.0 and 16.8 Hz, 1H), 1.97(quin, J = 6.4 Hz, 2H), 1.89(quin, J = 6.4 Hz, 2H).</p>
<p>195 m</p>	<p>168</p>		<p>N-(3-플루오로-4-(2-(피롤리딘-1-카르보닐)티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)페닐카르바모티오일)-2-(2-플루오로페닐)아세트아미드 히드로클로라이드</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 12.42(s, 1H), 11.88(s, 1H), 8.67(d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.08-8.02(m, 1H), 8.06(s, 1H), 7.60-7.52(m, 2H), 7.43-7.30(m, 2H), 7.24-7.16(m, 2H), 6.85(d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.989s, 2H), 3.85(t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.54(t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.97(quin, J = 6.4 Hz, 2H), 1.89(quin, J = 6.4 Hz, 2H).</p>

[1175]

195 n	169		N-(3-플루오로-4-(2-(피롤리딘-1-카르보닐)티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)페닐카르바모티오일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일)아세트아미드 히드로클로라이드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm): 12.63(s, 1H), 11.59(s, 1H), 8.66(d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.11-8.02(m, 1H), 8.06(s, 1H), 7.60-7.54(m, 2H), 6.84(d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.85(t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.85-3.79(m, 2H), 3.54(t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.30(t, J = 12.0 Hz, 2H), 2.43(d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.20-1.95(m, 1H), 1.97(quin, J = 6.8 Hz, 2H), 1.89(quin, J = 6.8 Hz, 2H), 1.61(d, J = 12.8 Hz, 2H), 1.25(qd, J = 4.0 and 12.0 Hz, 2H).
195 o	179		N-(3-플루오로-4-(2-(피롤리딘-1-카르보닐)티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)페닐카르바모티오일)-2-(2-메톡시페닐)아세트아미드 히드로클로라이드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm): 12.55(s, 1H), 11.73(s, 1H), 8.63(d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.10-8.04(m, 2H), 7.60-7.51(m, 2H), 7.26(td, J = 1.6 and 8.0 Hz, 1H), 7.21(dd, J = 1.6 and 7.6 Hz, 1H), 6.99(d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.90(ts, J = 1.2 and 7.6 Hz, 1H), 6.80(d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.86(t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.81(s, 2H), 3.78(s, 3H), 3.54(t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.97(quin, J = 6.4 Hz, 2H), 1.89(quin, J = 6.4 Hz, 2H).
195 p	180		2-(2,5-디메톡시페닐)-N-(3-플루오로-4-(2-(피롤리딘-1-카르보닐)티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)페닐카르바모티오일)아세트아미드 히드로클로라이드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm): 12.53(s, 1H), 11.71(s, 1H), 6.64(d, J = 5.6 Hz, 1H) < 8.10-8.04(m, 1H), 8.05(s, 1H), 7.60-7.52(m, 2H), 6.93-6.78(m, 4H), 3.85(t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.78(s, 2H), 3.72(s, 3H), 3.69(s, 3H), 3.54(t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.97(quin, J = 6.4 Hz, 2H), 1.89(quin, J = 6.4 Hz, 2H).
195 q	181		2-(3,4-디메톡시페닐)-N-(3-플루오로-4-(2-(피롤리딘-1-카르보닐)티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)페닐카르바모티오일)아세트아미드 히드로클로라이드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm): 12.51(s, 1H), 11.76(s, 1H), 8.69(d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.08-8.02(m, 1H), 8.07(s, 1H), 7.61-7.54(m, 2H), 6.98-6.82(m, 4H), 3.85(t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.78-3.70(m, 8H), 3.54(t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.97(quin, J = 6.4 Hz, 2H), 1.89(quin, J = 6.4 Hz, 2H).

[1176]



[1177]

[1178] 실시예 182

[1179] N-(3-플루오로-4-(2-(피롤리딘-1-카르보닐)티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)페닐카르바모티오일)-2-(2-히드록시페닐)아세트아미드 히드로클로라이드 (196a)

[1180] 화합물 195o를 출발 물질로 하여, 화합물 155k (반응식 29, 실시예 119)의 합성에 대해 상기 설명된 절차에 따라, 표제 화합물 196a를 62% 수율로 수득하였다. 화합물 196a의 특성화는 표 20에 제공된다.

[1181] 실시예 183

[1182] 2-(2,5-디히드록시페닐)-N-(3-플루오로-4-(2-(피롤리딘-1-카르보닐)티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)페닐카르바모티오일)아세트아미드 히드로클로라이드 (196b)

[1183] 화합물 195p를 출발 물질로 하여, 화합물 196a의 합성에 대해 상기 설명된 절차에 따라, 표제 화합물 196b를 83% 수율로 수득하였다. 화합물 196b의 특성화는 하기 표 20에 제공된다.

[1184] 실시예 184

[1185] 2-(3,4-디히드록시페닐)-N-(3-플루오로-4-(2-(피롤리딘-1-카르보닐)티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)페닐카르바모티오일)아세트아미드 (196c)

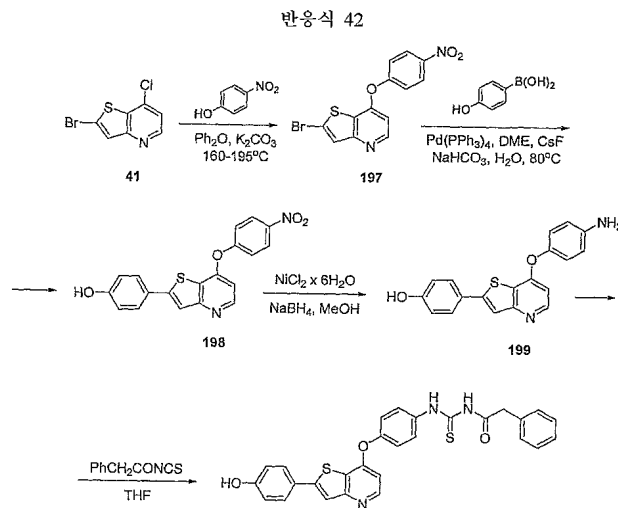
[1186] 화합물 195q를 출발 물질로 하여, 화합물 196a의 합성에 대해 상기 설명된 절차에 따라, 표제 화합물 196c를 25% 수율로 수득하였다. 화합물 196c의 특성화는 하기 표 20에 제공된다.

[1187] 표 20

[1188] 화합물 196a-c (실시예 182-184)의 특성화

Cpd	Ex	R	명칭	특성화
196a	182		N-(3-플루오로-4-(2-(피롤리딘-1-카르보닐)티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)페닐카르바모티오일)-2-(2-히드록시페닐)아세트아미드 히드로클로라이드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm): 12.60(s, 1H), 11.67(s, 1H), 9.63(bs, 1H), 8.63(d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.09-8.00(m, H), 8.05(s, 1H), 7.60-7.50(m, 2H), 7.13(d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.08(t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.83-6.77(m, 2H), 6.74(t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.85(t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.76(s, 2H), 3.54(t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.97(quin, J = 6.4 Hz, 2H), 1.89(quin, J = 6.4 Hz, 2H).
196b	183		2-(2,5-디히드록시페닐)-N-(3-플루오로-4-(2-(피롤리딘-1-카르보닐)티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)페닐카르바모티오일)아세트아미드 히드로클로라이드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm): 12.59(s, 1H), 11.59(s, 1H), 8.60(d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.08-8.03(m, 1H), 8.04(s, 1H), 7.58-7.52(m, 2H), 6.77(d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.60(d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.57(d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.49(dd, J = 2.8 and 8.4 Hz, 1H), 3.86(t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.54(t, j = 6.54 Hz, 2H), 1.97(quin, J = 6.4 Hz, 2H), 1.89(quin, J = 6.4 Hz, 2H).
196c	184		2-(3,4-디히드록시페닐)-N-(3-플루오로-4-(2-(피롤리딘-1-카르보닐)티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)페닐카르바모티오일)아세트아미드	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm): 8.53(d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.07(dd, J = 2.4 and 12.0 Hz, 1H), 7.94(s, 1H), 7.50-7.44(m, 1H), 7.40(t, J = 8.4 Hz, 1H), 6.82-6.71(m, 3H), 6.65(dd, J = 2.4 and 8.4 Hz, 1H), 3.92(t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.67(t, J = 6.4 Hz, 1H), 3.59(s, 2H), 2.09(quin, J = 6.4 Hz, 2H), 2.02(quin, J = 6.4 Hz, 2H).

[1189]



200: 실시예 185

[1190] 실시예 185

[1191] 실시예 185

[1192] N-(4-(2-(4-히드록시페닐)티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)페닐카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드 (200)

[1193] 단계 1. 2-브로모-7-(4-니트로페녹시)티에노[3,2-*b*]피리딘 (197)

[1194] 화합물 41 (반응식 8)을 출발 물질로 하여, 4-니트로페놀을 2-플루오로-4-니트로페놀 대신 사용하는 것을 제외하고는 화합물 42 (반응식 8)의 합성에 대해 상기 설명된 절차에 따라, 표제 화합물 197을 48% 수율로 수득하였다. LRMS (M+1) 350.9 (100%). 352.9 (100%).

[1195] 단계 2. 4-(7-(4-니트로페녹시)티에노[3,2-*b*]피리딘-2-일)페놀 (198)

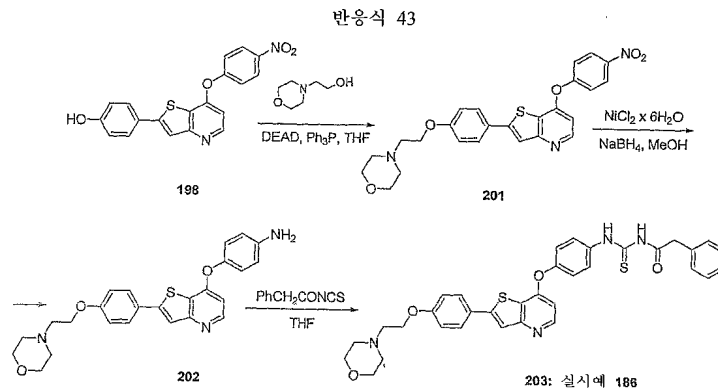
[1196] 화합물 197을 출발 물질로 하여, 화합물 153 (반응식 28)의 합성에 대해 상기 설명된 절차에 따라, 표제 화합물 198을 81% 수율로 수득하였다. LRMS (M+1) 365.0 (100%).

[1197] 단계 3. 4-(7-(4-아미노페녹시)티에노[3,2-*b*]피리딘-2-일)페놀 (199)

[1198] 화합물 198을 출발 물질로 하여, 화합물 154 (반응식 28)의 합성에 대해 상기 설명된 절차에 따라, 표제 화합물 199를 83% 수율로 수득하였다. LRMS (M+1) 335.0 (100%).

[1199] 단계 4. *N*-(4-(2-(4-히드록시페닐)티에노[3,2-*b*]피리딘-7-일옥시)페닐카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드 (200)

[1200] 화합물 199를 출발 물질로 하여, 화합물 155a (반응식 28, 실시예 109)에 대해 상기 설명된 절차에 따라, 표제 화합물 200을 3% 수율로 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) (s, 1H), 11.74 (s, 1H), 9.94 (s, 1H), 8.46 (d, 1H, J=5.3 Hz), 7.81 (s, 1H), 7.72 (d, 2H, J=9.0 Hz), 7.69 (dd, 2H, J=6.7/1.8 Hz), 7.34-7.27 (m, 7H), 6.86 (dd, 2H, J=6.7/1.8 Hz), 6.61 (d, 1H, J=5.5 Hz), 3.82 (s, 2H). LRMS (M+1) 512.1 (100%).



[1201]

[1202] 실시예 186

[1203] *N*-(4-(2-(4-(2-모르폴리노에톡시)페닐)티에노[3,2-*b*]피리딘-7-일옥시)페닐카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드 (203)

[1204] 단계 1. 4-(2-(4-(7-(4-니트로페녹시)티에노[3,2-*b*]피리딘-2-일)페녹시)에틸)모르폴린 (201)

[1205] 화합물 198 (반응식 42)을 출발 물질로 하여, 화합물 161 (반응식 31)에 대해 상기 설명된 절차에 따라, 표제 화합물 201을 69% 수율로 수득하였다. LRMS (M+1) 478.1 (100%).

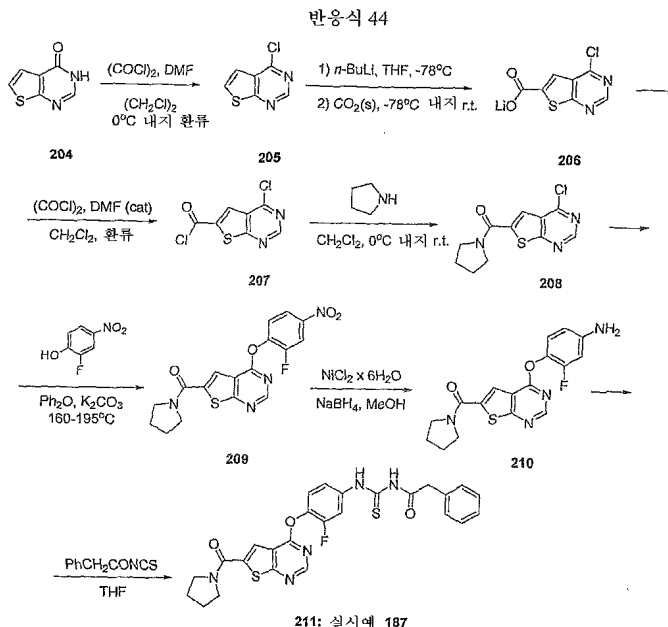
[1206] 단계 2. 4-(2-(4-(2-모르폴리노에톡시)페닐)티에노[3,2-*b*]피리딘-7-일옥시)벤젠아민 (202)

[1207] 화합물 201을 출발 물질로 하여, 화합물 162 (반응식 31)에 대해 상기 설명된 절차에 따라, 표제 화합물 202를 69% 수율로 수득하였다. LRMS (M+1) 448.2 (100%).

[1208] 단계 3. *N*-(4-(2-(4-(2-모르폴리노에톡시)페닐)티에노[3,2-*b*]피리딘-7-일옥시)페닐카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드 (203)

[1209] 화합물 202를 출발 물질로 하여, 화합물 163a (반응식 31)에 대해 상기 설명된 절차에 따라, 표제 화합물 203을 30% 수율로 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 12.38 (s, 1H), 11.73 (s, 1H), 8.47 (d, 1H, J=5.5 Hz), 7.90 (s, 1H), 7.79 (s, 2H, J=9.0), 7.36 (d, 2H, J=9.0 Hz), 7.43-7.27 (m, 7H), 7.05 (d, 2H, J=9.0 Hz), 6.63 (d, 1H, J=5.3 Hz), 4.15 (t, 2H, J=5.6 Hz), 3.82 (s, 2H), 3.58 (t, 4H, J=4.6 Hz), 2.71

(t, 2H, J=5.7 Hz), 2.51-2.46 (m, 4H). LRMS (M+1) 625.2 (100%).



[1210]

실시예 187

[1211]

N-(3-플루오로-4-(6-(피롤리딘-1-카르보닐)티에노[2,3-*d*]피리미딘-4-일옥시)페닐카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드 (211)

[1212]

단계 1. 4-클로로티에노[2,3-*d*]피리미딘 (205)

[1213]

티에노[2,3-*d*]피리미딘-4(3H)-온 (204) [*J. Med. Chem.*, 1999, 42, 26, 5437-5447, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1975, 587-591]을 출발 물질로 하여, 화합물 20 (반응식 4, 실시예 22)의 합성에 대해 상기 설명된 절차에 따라, 표제 화합물 205를 93% 수율로 수득하였다. LRMS (M+1) 169.1 (100%), 171.1 (32%).

[1214]

단계 2-4. (4-클로로티에노[2,3-*d*]피리미딘-6-일)(피롤리딘-1-일)메탄온 (208)

[1215]

화합물 205를 출발 물질로 하여, 아미드 (5) (반응식 1, 단계 2-4, 실시예 1)의 합성에 대해 상기 설명된 절차에 따라, 표제 화합물 208을 [중간체 206 및 207을 통해] 암갈색 오일로서 76% 수율로 수득하였다 (미정제 물질, 다음 단계에서 추가 정제없이 사용됨). LRMS (M+1) 268.2 (100%).

[1216]

단계 5. (4-(2-플루오로-4-니트로페녹시)티에노[2,3-*d*]피리미딘-6-일)(피롤리딘-1-일)메탄온 (209)

[1217]

화합물 208을 출발 물질로 하여, 니트로 화합물 (6) (반응식 1, 단계 5, 실시예 1)의 합성에 대해 상기 설명된 절차에 따라, 표제 화합물 209를 24% 수율로 수득하였다. LRMS (M+1) 389.1 (100%).

[1218]

단계 6. (4-(4-아미노-2-플루오로페녹시)티에노[2,3-*d*]피리미딘-6-일)(피롤리딘-1-일)메탄온 (210)

[1219]

화합물 209를 출발 물질로 하여, 아민 (7) (반응식 1, 단계 6, 실시예 1)의 합성에 대해 상기 설명된 절차에 따라, 미정제 표제 화합물 210을 수득하였다. 이를 플래시 크로마토그래피 (용리액 DCM 이어서 DCM-MeOH-Et₃N (97.75:2:0.25))에 의해 정제하여, 표제 화합물 210을 54% 수율로 황색 고형물로서 수득하였다. LRMS (M+1) 359.1 (100%).

[1220]

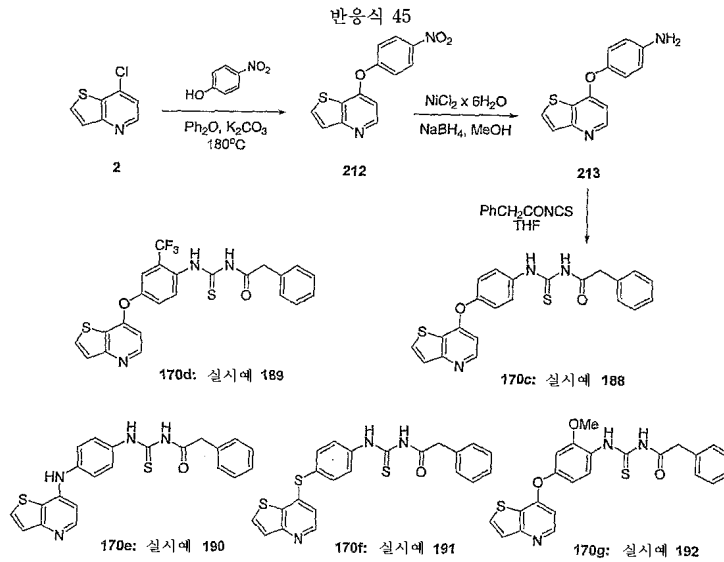
단계 7. *N*-(3-플루오로-4-(6-(피롤리딘-1-카르보닐)티에노[2,3-*d*]피리미딘-4-일옥시)페닐카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드 (211)

[1221]

화합물 210을 출발 물질로 하여, 화합물 8a (반응식 1, 단계 7, 실시예 1)의 합성에 대해 상기 설명된 절차에 따라, 미정제 표제 화합물 211을 수득하였다. 이를 플래시 크로마토그래피 (용리액 DCM 및 DCM-MeOH-Et₃N (97.75:2:0.25))에 의해 정제한 후, MeOH-EtOAc의 혼합물로 분쇄시켜서, 표제 화합물 211을 황색 고형물로서 17% 수율로 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 12.43 (s, 1H), 11.80 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.93 (d, 1H, J=11.7/2.3 Hz), 7.53-7.47 (m, 2H), 7.34-7.26 (m, 5H), 3.90 (t, 2H, J=6.7

[1222]

Hz), 3.83 (s, 2H), 3.55 (t, 2H, J=6.7 Hz), 1.99-1.85 (m, 4H). LRMS (M+1) 536.2 (100%).



- [1223]
- [1224] 실시예 188
- [1225] 2-페닐-N-(4-(티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)페닐카르바모티오일)아세트아미드 (170c)
- [1226] 단계 1. 7-(4-니트로페녹시)티에노[3,2-b]피리딘 (212)
- [1227] 클로라이드 (2)를 출발 물질로 하여, 2-플루오로-4-니트로페놀을 4-니트로페놀 대신 사용하는 것을 제외하고는 화합물 6 (반응식 1, 실시예 1)의 합성에 대해 상기 설명된 절차에 따라, 표제 화합물 212를 89% 수율로 수득하였다. MS (m/z) 273.0 (M+H).
- [1228] 단계 2. 4-(티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)벤젠아민 (213)
- [1229] 니트로 화합물 (212)를 출발 물질로 하여, 아민 (49) (반응식 10, 실시예 55)의 합성에 대해 상기 설명된 절차에 따라 표제 화합물 213을 90% 수율로 수득하였다. MS (m/z) 243.1 (M+H).
- [1230] 단계 3. 2-페닐-N-(4-(티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)페닐카르바모티오일)아세트아미드 (170c)
- [1231] 아민 (213)을 출발 물질로 하여, 화합물 50 (반응식 10, 실시예 55)의 합성에 대해 상기 설명된 절차에 따라, 표제 화합물 170c를 34% 수율로 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.35 (1H, s), 11.69 (1H, s), 8.47 (1H, d, J=5.28 Hz), 8.10 (1H, d, J=5.28 Hz), 7.70 (1H, s), 7.68 (1H, s), 7.54 (1H, d, J=5.28 Hz), 7.30-7.22 (7H, m), 6.61 (1H, d, J=5.28 Hz), 3.78 (2H, s). MS (m/z) 420.0 (M+H).
- [1232] 실시예 189
- [1233] 2-페닐-N-(4-(티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)-2-(트리플루오로메틸)페닐카르바모티오일)아세트아미드 (170d)
- [1234] 클로라이드 (2)를 출발 물질로 하여, [첫 번째 단계에서] 4-니트로페놀을 4-니트로-3-(트리플루오로메틸)페놀로 대체함으로써 3-단계 합성을 통해 반응식 45에 따라, 표제 화합물 170d를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 12.29 (s, 1H), 11.99 (s, 1H), 8.56 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.34 (m, 4H), 7.26 (m, 2H), 6.75 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 3.85 (s, 1H). MS (m/z): 488.3 (M+H).
- [1235] 실시예 190
- [1236] 2-페닐-N-(4-(티에노[3,2-b]피리딘-7-일아미노)페닐카르바모티오일)아세트아미드 (170e)
- [1237] 클로라이드 (2)를 출발 물질로 하여, [첫 번째 단계에서] 4-니트로페놀을 4-니트로벤젠아민으로 대체함으로써 3-단계 합성을 통해 반응식 45에 따라 표제 화합물 170e를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 12.39 (s, 1H), 11.72 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.35 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.64

(d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.49 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.38 (m, 4H), 7.32 (d, $J = 8.4$ Hz, 3H), 6.94 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 3.87 (s, 1H). MS (m/z): 419.2 (M+H).

[1238]

실시예 191

[1239]

2-페닐-*N*-(4-(티에노[3,2-*b*]피리딘-7-일티오)페닐카르바모티오일)아세트아미드 (170f)

[1240]

클로라이드 (2)를 출발 물질로 하여, [첫 번째 단계에서] 4-니트로페놀을 4-니트로벤젠티올로 대체함으로써 3-단계 합성을 통해 반응식 45에 따라 표제 화합물 170f를 획득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12.65 (1H, s), 11.91 (1H, s), 8.62 (1H, d, $J=4.70$ Hz), 8.28 (1H, d, $J=5.28$ Hz), 8.01-7.90 (2H, m), 7.79-7.68 (5H, m), 7.23 (1H, m), 3.95 (2H, m). MS (m/z) 436.0 (M+H)

[1241]

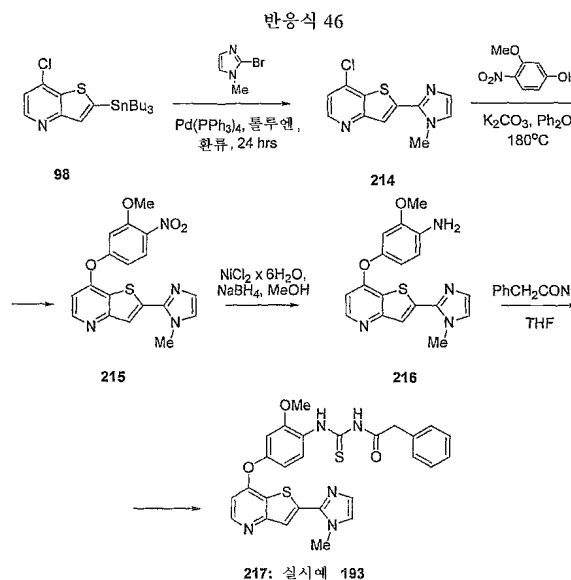
실시예 192

[1242]

N-(2-메톡시-4-(티에노[3,2-*b*]피리딘-7-일옥시)페닐카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드 (170g)

[1243]

클로라이드 (2)를 출발 물질로 하여, [첫 번째 단계에서] 4-니트로페놀을 3-메톡시-4-니트로페놀 (Hodgson, C., *J. Chem. Soc.*, 1929, 2778)로 대체함으로써 3-단계 합성을 통해 반응식 45에 따라 표제 화합물 170g를 획득하였다. ^1H NMR (DMSO) δ (ppm): 12.70 (1H, s), 11.71 (1H, s), 8.63 (1H, d, $J=8.80$ Hz), 8.51 (1H, d, $J=5.28$ Hz), 8.14 (1H, d, $J=5.48$ Hz), 7.50 (1H, dd, $J=5.48, 0.78$ Hz), 7.36-7.25 (5H, m), 7.13 (1H, d, $J=2.54$ Hz), 6.89 (1H, dd, $J=8.80, 2.54$ Hz), 6.69 (1H, d, $J=5.48$ Hz), 3.82 (5H, s). MS (m/z) 449.55 (M+H).



[1244]

실시예 193

[1245]

N-(2-메톡시-4-(2-(1-메틸-1*H*이미다졸-2-일)티에노[3,2-*b*]피리딘-7-일옥시)페닐카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드 (217)

[1247]

단계 1. 7-클로로-2-(1-메틸-1*H*이미다졸-2-일)티에노[3,2-*b*]피리딘 (214)

[1248]

트리부틸틴 화합물 (98) (반응식 19)을 출발 물질로 하여, 2-브로모티아졸을 2-브로모-1-메틸-1*H*이미다졸로 대체하는 것을 제외하고는 화합물 10 (반응식 2, 단계 2, 실시예 12)의 합성에 대해 설명된 절차에 따라, 표제 화합물 214를 95% 수율로 획득하였다. MS (m/z) 250.1 (100%), 252.1 (37%), (M+H).

[1249]

단계 2. 7-(3-메톡시-4-니트로페녹시)-2-(1-메틸-1*H*이미다졸-2-일)티에노[3,2-*b*]피리딘 (215)

[1250]

화합물 214를 출발 물질로 하여, 2-플루오로-4-니트로페놀을 3-메톡시-4-니트로페놀 [Hodgson, C., *J. Chem. Soc.*, 1929, 2778]로 대체하는 것을 제외하고는 화합물 11 (반응식 2, 단계 3, 실시예 12)의 합성에 대해 상기 설명된 절차에 따라, 표제 화합물 215를 9% 수율로 획득하였다. MS (m/z) 383.1 (M+H).

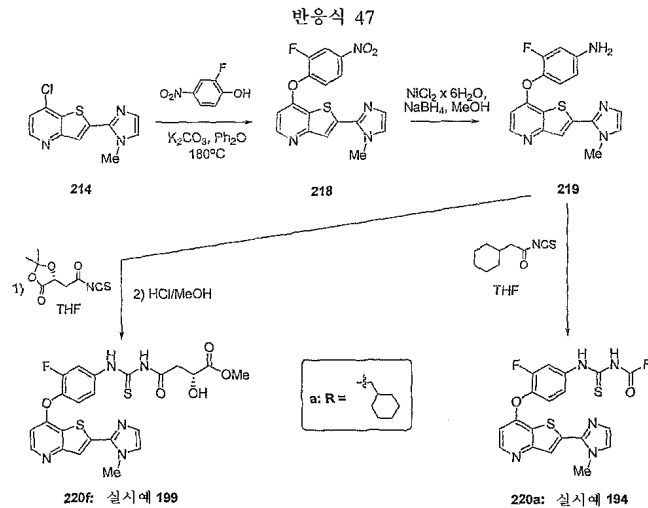
[1251]

단계 3. 2-메톡시-4-(2-(1-메틸-1*H*이미다졸-2-일)티에노[3,2-*b*]피리딘-7-일옥시)벤젠아민 (216)

[1252] 화합물 215를 출발 물질로 하여, 화합물 12 (반응식 2, 단계 4, 실시예 12)의 합성에 대해 상기 설명된 절차에 따라, 표제 화합물 216을 100% 수율로 수득하였다. MS (m/z) 353.1 (M+H).

[1253] 단계 4. *N*-(2-메톡시-4-(2-(1-메틸-1*H*-이미다졸-2-일)티에노[3,2-*b*]피리딘-7-일옥시)페닐카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드 (217)

[1254] 화합물 216을 출발 물질로 하여, 화합물 13a (반응식 2, 단계 5, 실시예 12)의 합성에 대해 상기 설명된 절차에 따라, 표제 화합물 217을 48% 수율로 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12.07 (1H, s), 11.59 (1H, s), 8.45 (1H, d, J=5.48 Hz), 7.91 (1H, d, J=8.80 Hz), 7.85 (1H, s), 7.41 (1H, s), 7.24-6.98 (8H, m), 6.66 (1H, d, J=5.67 Hz), 3.99 (3H, s), 3.78 (3H, s), 3.59 (2H, s). MS (m/z) 530.2 (M+H).



[1255]

[1256] 실시예 194

[1257] 2-시클로헥실-*N*-(3-플루오로-4-(2-(1-메틸-1*H*-이미다졸-2-일)티에노[3,2-*b*]피리딘-7-일옥시)페닐카르바모티오일)아세트아미드 (220a)

[1258] 단계 1. 7-(2-플루오로-4-니트로페녹시)-2-(1-메틸-1*H*-이미다졸-2-일)티에노[3,2-*b*]피리딘 (218)

[1259] 화합물 214 (반응식 46)를 출발 물질로 하여, 화합물 11 (반응식 2, 단계 3, 실시예 12)의 합성에 대해 상기 설명된 절차에 따라, 표제 화합물 218을 45% 수율로 수득하였다. MS (m/z) 371.1 (M+H).

[1260] 단계 2. 3-플루오로-4-(2-(1-메틸-1*H*-이미다졸-2-일)티에노[3,2-*b*]피리딘-7-일옥시)벤젠아민 (219)

[1261] 화합물 218을 출발 물질로 하여, 화합물 12 (반응식 2, 단계 4, 실시예 12)의 합성에 대해 상기 설명된 절차에 따라, 표제 화합물 219를 86% 수율로 수득하였다. MS (m/z) 341.1 (M+H).

[1262] 단계 3: 2-시클로헥실-*N*-(3-플루오로-4-(2-(1-메틸-1*H*-이미다졸-2-일)티에노[3,2-*b*]피리딘-7-일옥시)페닐카르바모티오일)아세트아미드 (220a)

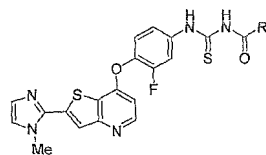
[1263] THF (1.5 mL) 중의 화합물 219 (50 mg, 0.145 mmol)의 현탁액에 2-시클로헥실아세틸 이소티오시아네이트 (40 mg, 0.22 mmol) [P. A. S. Smith and R. O. Kan. *J. Org. Chem.*, 1964, 2261]를 첨가하고, 반응 혼합물을 3시간 동안 교반시키고, 플래시 크로마토그래피 컬럼으로 옮기고, EtOAc-MeOH 혼합물 (19:1)로 용리시켜서, 표제 화합물 220a (27.5 mg, 31% 수율)을 연황색 고형물로서 수득하였다. 화합물 220a의 특성화는 하기 표 21에 제공된다.

[1264] 실시예 195

[1265] 2-시클로헥틸-*N*-(3-플루오로-4-(2-(1-메틸-1*H*-이미다졸-2-일)티에노[3,2-*b*]피리딘-7-일옥시)페닐카르바모티오일)아세트아미드 (220b)

[1266] 표제 화합물 220b를 아민 (219) 및 2-시클로헥틸아세틸 이소티오시아네이트 [P. A. S. Smith and R. O. Kan. *J. Org. Chem.*, 1964, 2261]로부터 화합물 220a와 유사하게 47% 수율로 수득하였다. 화합물 220b의 특성화는 하기 표 21에 제공된다.

- [1267] 실시예 196
- [1268] *N*-(3-플루오로-4-(2-(1-메틸-1*H*-이미다졸-2-일)티에노[3,2-*b*]피리딘-7-일옥시)페닐카르바모티오일)-2-(2-옥소피롤리딘-1-일)아세트아미드 (220c)
- [1269] 표제 화합물 220c를 아민 (219) 및 2-(2-옥소피롤리딘-1-일)아세틸 이소티오시아네이트 [참조문헌 (P. A. S. Smith and R. O. Kan. *J. Org. Chem.*, 1964, 2261)에 따라 제조됨]으로부터 화합물 220a와 유사하게 18% 수율로 수득하였다. 화합물 220c의 특성화는 하기 표 21에 제공된다.
- [1270] 실시예 197
- [1271] *N*-(3-플루오로-4-(2-(1-메틸-1*H*-이미다졸-2-일)티에노[3,2-*b*]피리딘-7-일옥시)페닐카르바모티오일)-2-(테트라히드로-2*H*-피란-4-일)아세트아미드 (220d)
- [1272] 표제 화합물 220d를 아민 (219) 및 2-(테트라히드로-2*H*-피란-4-일)아세틸 이소티오시아네이트 [참조문헌 (P. A. S. Smith and R. O. Kan. *J. Org. Chem.*, 1964, 2261)에 따라 제조됨]로부터 화합물 220a와 유사하게 15% 수율로 수득하였다. 화합물 220d의 특성화는 하기 표 21에 제공된다.
- [1273] 실시예 198
- [1274] *N*-(3-플루오로-4-(2-(1-메틸-1*H*-이미다졸-2-일)티에노[3,2-*b*]피리딘-7-일옥시)페닐카르바모티오일)아세트아미드 (220e)
- [1275] 표제 화합물 220f를 아민 (219) 및 아세틸 이소티오시아네이트로부터 화합물 220a와 유사하게 28% 수율로 수득하였다. 화합물 220f의 특성화는 하기 표 21에 제공된다.
- [1276] 실시예 199
- [1277] (*R*)-메틸 4-(3-(3-플루오로-4-(2-(1-메틸-1*H*-이미다졸-2-일)티에노[3,2-*b*]피리딘-7-일옥시)페닐)티오우레이도)-2-히드록시-4-옥소부타노에이트 (220f)
- [1278] THF (1.9 mL) 중의 화합물 219 (60 mg, 0.186 mmol)의 현탁액에 (*R*)-2-(2,2-디메틸-5-옥소-1,3-디옥솔란-4-일)아세틸 이소티오시아네이트 (60 mg, 0.28 mmol) [P. A. S. Smith and R. O. Kan. *J. Org. Chem.*, 1964, 2261]을 첨가하였다. 반응 혼합물을 3시간 동안 교반시키고, 농축시키고, 플래시 크로마토그래피 (용리액 EtOAc-MeOH (19:1))에 의해 정제하여, 고형 물질 (29.5 mg)을 수득하고, 이를 MeOH에 용해시키고, HCl (Et₂O 중의 1*N*, 0.1 mL)로 처리하고, 혼합물을 실온에서 10분간 교반시켰다. 용액을 농축시키고, 잔류물을 제조 HPLC (애퀴실 C18 컬럼, 구배: 물 중의 30% MeOH 내지 95% MeOH, 45분)에 의해 정제하여, 표제 화합물 220f (15 mg, 13% 수율)를 백색 고형물로서 수득하였다. 화합물 220f의 특성화는 하기 표 21에 제공된다.



220a-f: 실시예 194-199

- [1279]
- [1280]

표 21

[1281]

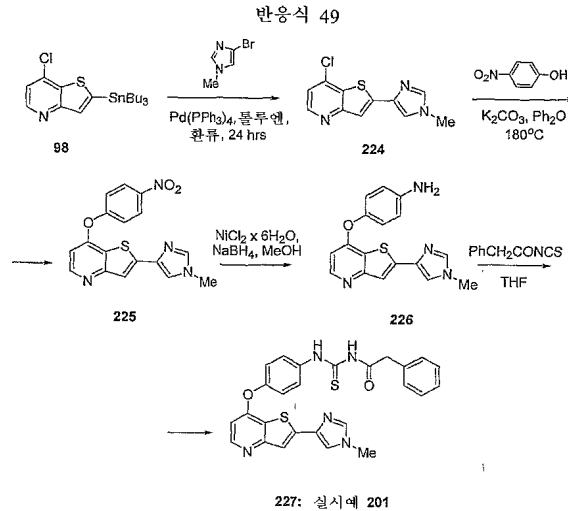
화합물 220a-f (실시예 194-199)의 특성화

Cpd	Ex	R	명칭	특성화
220a	194		2-시클로헥실-N-(3-플루오로-4-(2-(1-메틸-1H-이미다졸-2-일)티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)페닐 카르바모티오일)아세트아미드	¹ H NMR: (DMSO-d ₆) δ (ppm): 12.68 (s, 1H), 11.57 (s, 1H), 8.72 (d, 5.5 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.1 (m, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.61 (m, 2H), 6.90 (d, J=5.5Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.37 (d, J=6.8Hz, 1H), 1.79-1.60 (m, 6H), 1.28-1.12 (m, 3H), 1.02-0.94 (m, 2H). MS (m/z): 524.3(M+1).
220b	195		2-시클로펜틸-N-(3-플루오로-4-(2-(1-메틸-1H-이미다졸-2-일)티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)페닐 카르바모티오일)아세트아미드	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ (ppm): 12.66 (s, 1H), 11.55 (s, 1H), 8.5 (m, 1H), 8.06 (d, J=12.5Hz, 1H), 7.9 (s, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.69 (m, 1H), 4.0 (s, 3H), 2.5 (m, 2H), 2.2 (m, 1H), 1.78 (m, 2H), 1.61-1.52 (m, 4H), 1.18 (m, 2H). MS (m/z): 510.2 (M+1)
220c	196		N-(3-플루오로-4-(2-(1-메틸-1H-이미다졸-2-일)티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)페닐 카르바모티오일)-2-(2-옥소피롤리딘-1-일)아세트아미드	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ (ppm): 8.52 (d, J=5.4Hz, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.04 (m, 1H), 6.68 (d, J=5.3Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.37 (m, 2H), 2.27 (m, 2H), 2.0 (m, 2H). MS (m/z): 525.3 (M+1).
220d	197		N-(3-플루오로-4-(2-(1-메틸-1H-이미다졸-2-일)티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)페닐 카르바모티오일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일)아세트아미드	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ (ppm): 8.53 (d, J=5.3Hz, 1H), 8.03 (d, J=12.5Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.41 (m, 1H), 7.04 (m, 1H), 6.69 (d, J=5.4Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.82 (m, 2H), 3.59 (m, 1H), 3.3 (m, 2H), 2.43 (m, 2H), 1.76 (m, 2H), 1.25 (m, 2H). MS (m/z): 526.2 (M+1).
220e	198	CH ₃	N-(3-플루오로-4-(2-(1-메틸-1H-이미다졸-2-일)티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)페닐 카르바모티오일)아세트아미드	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ (ppm): 12.55 (br, 1H), 11.52 (br, 1H), 8.53 (m, 1H), 8.03 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.69 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.18 (s, 2H). MS (m/z): 442.1 (M+1).

[1282]

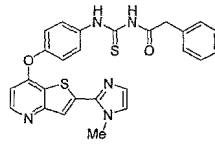
220f	199		(R)-메틸 4-(3-(3-플루오로-4-(2-(1-메틸-1H-이미다졸-2-일)티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)페닐)티오우레이도)-2-히드록시-4-옥소부타노에이트	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ (ppm): 8.55 (d, J=5.5Hz, 1H), 8.04 (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.43 (d, J=1Hz, 1H), 7.06 (d, J=1Hz, 1H), 6.70 (dd, J=5.5Hz, J=1Hz, 1H), 4.48 (dd, J=5.2Hz, J=7.2Hz, 1H), 4.0 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 2.92 (dd, J=5.2Hz, J=15.5Hz, 1H), 2.86 (dd, J=7.4Hz, J=15.5Hz, 1H). MS (m/z): 530.2 (M+1)
------	-----	--	---	--

[1283]



- [1294]
- [1295] 실시예 201
- [1296] *N*-(4-(2-(1-메틸-1*H*-이미다졸-4-일)티에노[3,2-*b*]피리딘-7-일옥시)페닐카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드 (227)
- [1297] 단계 1: 7-클로로-2-(1-메틸-1*H*-이미다졸-4-일)티에노[3,2-*b*]피리딘 (224)
- [1298] 화합물 98 (반응식 19)을 출발 물질로 하여, 2-브로모티아졸을 4-브로모-1-메틸-1*H*-이미다졸로 대체하는 것을 제외하고는 화합물 10 (반응식 2, 단계 2, 실시예 12)의 합성에 대해 상기 설명된 절차에 따라, 표제 화합물 224를 29% 수율로 수득하였다. MS (m/z): 250.1 (100%), 252.1 (37%) (M+1).
- [1299] 단계 2: 2-(1-메틸-1*H*-이미다졸-4-일)-7-(4-니트로페녹시)티에노[3,2-*b*]피리딘 (225)
- [1300] 화합물 224 (950mg, 3.81 mmol), 4-니트로페놀 (795 mg, 5.72 mmol), K₂CO₃ (1.05 g, 7.62 mmol) 및 Ph₂O (5 mL)의 혼합물을 밀봉 튜브에서 190°C에서 2시간 동안 교반시키고, 냉각시키고, 추가량의 4-니트로페놀 (795 mg, 5.72 mmol)로 처리하였다. 혼합물을 동일한 조건하에서 1시간 더 교반시키고, 실온으로 냉각시키고, DCM으로 희석시켰다. DCM 용액을 2N HCl로 추출하고; 수성상을 수집하고, 농축된 수산화 암모늄 용액으로 염기성화시키고 (pH~11), EtOAc로 추출하였다. 추출물을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 감압하에서 농축시켜서, 화합물 225 (860 mg, 64% 수율)를 오렌지색 고형물로서 수득하였다. MS (m/z): 353.1(M+1).
- [1301] 단계 3: 4-(2-(1-메틸-1*H*-이미다졸-4-일)티에노[3,2-*b*]피리딘-7-일옥시)벤젠아민 (226)
- [1302] MeOH/THF (49/81 mL) 중의 화합물 225 (860 mg, 2.44 mmol) 및 NiCl₂ x 6H₂O (1.16 mg, 4.88 mmol)의 용액에 NaBH₄ (278 mg, 7.32 mmol)를 조심스럽게 첨가하였다. 반응 혼합물을 10분간 교반시키고, 감압하에서 농축시키고, 잔류물을 10% HCl 중에 현탁시켰다. 현탁액을 농축된 NH₄OH 용액으로 염기성화시키고 (pH ~11), EtOAc로 추출하였다.
- [1303] 추출물을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 감압하에서 농축시켜서, 고형 물질을 생성시켰다. 수성상 (현탁액)을 여과시키고; 침전물을 수집하고, MeOH로 세척하고, 감압하에서 건조시켰다.
- [1304] 유기상으로부터 수득된 고형물 및 침전물 둘 모두를 합쳐서, 표제 화합물 226 (947.4 mg, 미정제)을 갈색 고형물로서 수득하였고, 이를 다음 단계에서 추가 정제없이 사용하였다. MS (m/z): 323.1 (M+1).
- [1305] 단계 4: *N*-(4-(2-(1-메틸-1*H*-이미다졸-4-일)티에노[3,2-*b*]피리딘-7-일옥시)페닐카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드 (227)
- [1306] THF (10 mL) 중의 화합물 226 (385 mg, ~0.99 mmol)의 현탁액에 2-페닐아세틸 이소티오시아네이트 (263 mg, 1.49 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 교반시키고, 크로마토그래피 컬럼상으로 옮기고, EtOAc/MeOH (9:1)로 용리시켜서, 고형 물질을 생성시키고, 이를 MeCN으로부터 재결정화하여, 표제 화합물 227

(74.3 mg, 15% 수율)을 백색 고형물로서 수득하였다. ¹HNMR: (DMSO-d₆) δ (ppm): 12.39 (s, 1H), 11.73 (s, 1H), 8.43 (d, J=5.3Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.72 (m, 3H), 7.66 (s, 1H), 7.34-7.27 (m, 7H), 6.69 (d, J=5.3Hz, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.72 (s, 3H). MS (m/z): 500.1 (M+1).



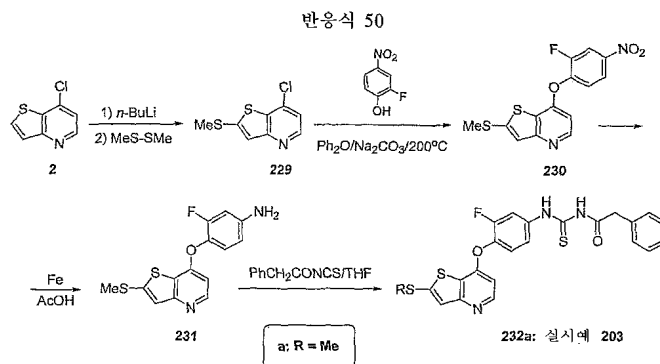
228: 실시예 202

[1307]

[1308] 실시예 202

[1309] N-(4-(2-(1-메틸-1H-이미다졸-2-일)티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)페닐카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드 (228)

[1310] 화합물 214 (반응식 46)을 출발 물질로 하여, 화합물 227 (반응식 49, 실시예 201)의 합성에 대해 상기 설명된 절차에 따라, 표제 화합물 228을 수득하였다. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 12.42 (s, 1H), 11.77 (s, 1H), 8.74 (m, 1H), 8.37 (m, 1H), 7.87-7.78 (m, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.42-7.20 (m, 7H), 6.90 (m, 1H), 4.05 (d, J=1Hz, 3H), 3.83 (s, 2H). MS (m/z): 500.3.



[1311]

[1312] 실시예 203

[1313] 1-(4-(2-(메틸티오)티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)-3-플루오로페닐)-3-(2-페닐아세틸)티오우레아 (232a)

[1314] 단계 1: 7-클로로-2-(메틸티오)티에노[3,2-b]피리딘 (229)

[1315] 78°C에서 무수 THF (11ml) 중의 화합물 2 (200 mg, 1.18 mmol)의 용액에 n-BuLi (0.57 mL, 헥산상의 2.5M 용액, 1.41 mmol)을 첨가하고, 생성된 갈색 침전물을 10분간 교반시켰다. 메틸 디설파이드 (0.16ml, 1.77mmol)를 서서히 첨가하고, 혼합물을 -78°C에서 3시간 동안 교반시키고, DCM 및 물 사이에 분배시켰다. 유기상을 분리하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과시키고, 감압하에서 농축시켜서, 표제 화합물 229 (0.240g, 94% 수율, 미정제)를 황색 고형물로서 수득하였다. MS (m/z): 216.1 (100%), 218.1 (39%) (M+1).

[1316] 단계 2: 7-(2-플루오로-4-니트로페닐)-2-(메틸티오)티에노[3,2-b]피리딘 (230)

[1317] 디페닐 에테르 (4 mL) 중의 화합물 229 (100 mg, 0.463 mmol)의 현탁액에 2-플루오로-4-니트로페놀 (109 mg, 0.695 mmol) 및 탄산나트륨 (147 mg, 1.39 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 200°C에서 밤새 가열하고, 실온으로 냉각시키고, 플래시 크로마토그래피 컬럼상으로 로딩시키고, EtOAc/헥산 (1:1)으로 용리시켜서, 표제 화합물 230 (0.135 mg, 86% 수율)을 황색 고형물로서 수득하였다. MS (m/z): 337.0 (M+1).

[1318] 단계 3: 4-(2-(메틸티오)티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)-3-플루오로벤젠아민 (231)

[1319] 100°C에서 아세트산 (5 mL) 중의 화합물 230 (84 mg, 0.250 mmol)의 용액에 철 분말 (0.069g, 1.249mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 5분간 교반시키고, 셀라이트 패드를 통해 여과시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (용리액 DCM/MeOH (50:1))에 의해 정제하여, 표제 화합물 231 (61 mg, 80% 수율)을

황색 오일로서 수득하였다. MS (m/z): 307.1 (M+1).

[1320] 단계 4: 1-(4-(2-(메틸티오)티에노[3,2-*b*]피리딘-7-일옥시)-3-플루오로페닐)-3-(2-페닐아세틸)티오우레아 (232a)

[1321] THF (2 mL) 중의 화합물 231 (61 mg)의 현탁액에 2-페닐아세틸 이소티오시아네이트 (42 mg, 0.199 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 3시간 동안 교반시키고, 감압하에서 농축시키고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (용리액 EtOAc/헥산 (35:65))에 의해 정제하여, 황색 오일을 생성시켰다. 이러한 물질을 제조 HPLC (컬럼 C-18 애퀴실, 구배: 60% MeOH 내지 95% MeOH)에 의해 정제하여, 표제 화합물 232a (25 mg, 26% 수율)을 크림색 고형물로서 수득하였다. 화합물 232a의 특성화는 하기 표 22에 제공된다.

[1322] 실시예 204

[1323] 1-(4-(2-(부틸티오)티에노[3,2-*b*]피리딘-7-일옥시)-3-플루오로페닐)-3-(2-페닐아세틸)티오우레아 (232b)

[1324] 화합물 2를 출발 물질로 하여, 단계 1에서 메틸 디숄파이드를 *n*-부틸 디숄파이드로 대체하는 것을 제외하고는 화합물 232a (실시예 203, 반응식 50)의 합성에 대해 상기 설명된 절차에 따라, 표제 화합물 232b를 합성하였다. 화합물 232b의 특성화는 하기 표 22에 제공된다.

[1325] 실시예 205

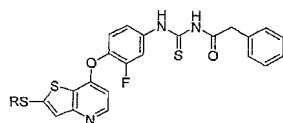
[1326] 1-(4-(2-(벤질티오)티에노[3,2-*b*]피리딘-7-일옥시)-3-플루오로페닐)-3-(2-페닐아세틸)티오우레아 (232c)

[1327] 화합물 2를 출발 물질로 하여, 단계 1에서 메틸 디숄파이드를 벤질 디숄파이드로 대체하는 것을 제외하고는 화합물 232a (실시예 203, 반응식 50)의 합성에 대해 상기 설명된 절차에 따라, 표제 화합물 232c를 합성하였다. 화합물 232c의 특성화는 하기 표 22에 제공된다.

[1328] 실시예 206

[1329] 1-(4-(2-(피리딘-2-일티오)티에노[3,2-*b*]피리딘-7-일옥시)-3-플루오로페닐)-3-(2-페닐아세틸)티오우레아 (232d)

[1330] 화합물 2를 출발 물질로 하여, 단계 1에서 메틸 디숄파이드를 2-피리딜 디숄파이드로 대체하는 것을 제외하고는 화합물 232a (실시예 203, 반응식 50)의 합성에 대해 상기 설명된 절차에 따라, 표제 화합물 232d를 합성하였다. 화합물 232d의 특성화는 하기 표 22에 제공된다.



232a-d: 실시예 203-206

Table 22

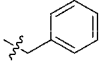

[1331]

[1332]

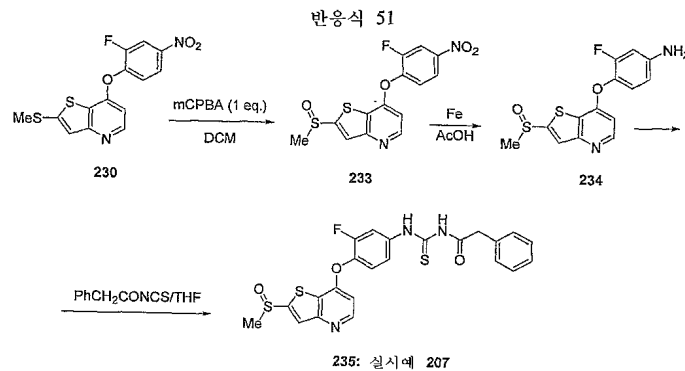
표 22

[1333]

화합물 232a-d (실시예 203-206)의 특성화

Cpd	Ex	R	명칭	특성화
232a	203	Me	1-(4-(2-(메틸티오)티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)-3-플루오로페닐)-3-(2-페닐아세틸)티오우레아	¹ H NMR: (DMSO-d ₆) δ (ppm): 12.46 (s, 1H), 11.81 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.99 (d, J=12.5, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.34-7.30 (m, 2H), 7.30-7.27 (m, 3H), 6.61 (d, J=5.5 Hz, 1H), 3.82 (s, 2H), 2.71 (s, 3H). MS (m/z): 484.1.
232b	204	n-Bu	1-(4-(2-(부틸티오)티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)-3-플루오로페닐)-3-(2-페닐아세틸)티오우레아	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ (ppm): 12.46 (s, 1H), 11.81 (s, 1H), 8.46 (d, J=5.5 Hz, 1H), 7.98 (d, J=12.44 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.53-7.47 (m, 2H), 7.35-7.31 (m, 4H), 7.31-7.24 (m, 1H), 6.60 (d, J=5.5 Hz, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.13 (t, J=7.24 Hz, 2H), 1.64 (q, J=7.43 Hz, 2H), 1.42 (sextuplet, J=7.43 Hz, 2H), 0.90 (t, J=7.24 Hz, 3H). MS (m/z): 526.2
232c	205		1-(4-(2-(벤질티오)티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)-3-플루오로페닐)-3-(2-페닐아세틸)티오우레아	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ (ppm): 12.46 (s, 1H), 11.81 (s, 1H), 8.44 (d, J=5.5 Hz, 1H), 7.98 (d, J=11.83 Hz, 1H), 7.52-7.45 (m, 3H), 7.38-7.22 (m, 10H), 6.60 (d, J=5.5 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.82 (s, 2H). MS (m/z): 560.2
232d	206		1-(4-(2-(2-피리딘-2-일티오)티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)-3-플루오로페닐)-3-(2-페닐아세틸)티오우레아	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ (ppm): 8.55 (d, J=5.3 Hz, 1H), 8.45 (d, J=3.91 Hz, 1H), 8.00-7.95 (m, 2H), 7.74 (td, J=7.83 Hz; 1.76 Hz, 1H), 7.50 (s, 2H), 7.35-7.23 (m, 8H), 6.70 (d, J=5.3 Hz, 1H), 3.82 (s, 2H), 1.23 (s, 1H). MS (m/z): 547.2

[1334]



[1335]

[1336]

실시예 207

[1337]

1-(4-(2-(메틸술폰피닐)티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)-3-플루오로페닐)-3-(2-페닐아세틸)티오우레아 (207)

[1338]

단계 1: 7-(2-플루오로-4-니트로페녹시)-2-(메틸술폰피닐)티에노[3,2-b]피리딘 (233)

[1339]

0°C에서 DCM (12 mL) 중의 화합물 230 (400 mg, 1.189mmol, 반응식 50)의 용액에 m-CPBA (77%, 272 mg, 1.189mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 30분간 교반시키고, 물을 첨가하고, 상들을 분리하였다. 유기상을 수집하고, 1% 수산화 나트륨 용액으로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (용리액 DCM/MeOH (20:1))에 의해 정제하여, 표제 화합물 233을 수득하고 (414 mg, 90% 수율, 미정제), 이를 다음 단계에서 추가 정제없이 사용하였다. MS (m/z): 353.0 (M+1).

[1340]

단계 2: 4-(2-(메틸술폰피닐)티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)-3-플루오로벤젠아민 (234)

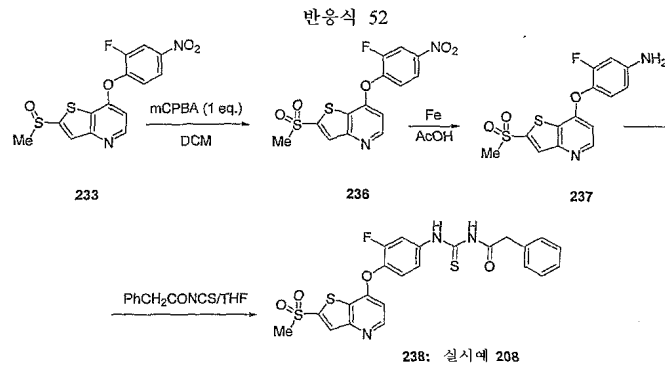
[1341]

100°C에서 아세트산 (10 mL) 중의 화합물 233 (400 mg, 1.135mmol)의 용액에 철 분말 (317 mg, 5.675mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 5분간 교반시키고, 셀라이트 패드를 통해 여과시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (용리액 EtOAc/헥산 (4:1))에 의해 정제하여, 표제 화합물 234 (0.285g, 69% 수

을)을 황색 고형물로서 수득하였다. MS (m/z): 323.0 (M+1).

[1342] 단계 3: 1-(4-(2-(메틸술폰닐)티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)-3-플루오로페닐)-3-(2-페닐아세틸)티오우레아 (235)

[1343] THF (8mL) 중의 화합물 234 (280 mg, 0.868mmol)의 현탁액에 2-페닐 아세틸 이소티오시아네이트 (185 mg, 1.04 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 3시간 동안 교반시키고, 농축시키고; 고형 잔류물을 Et₂O에 의해 세척하고 건조시켜서, 표제 화합물 235 (229 mg, 53% 수율)를 백장미색 고형물로서 수득하였다. ¹HNMR: (DMSO-d₆) δ (ppm):12.41(s,1H), 11.75(s,1H), 8.54(d, J=5.3 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.96(d, J=13.5Hz, 1H), 7.48(d, J=5.0Hz, 2H), 7.30-7.26(m, 2H), 7.26-7.18(m, 3H), 6.69(d, J=5.5Hz,1H), 3.25(s, 2H), 2.98(s, 3H). MS (m/z): 500.1 (M+1).



[1344]

실시예 208

[1345]

[1346] 1-(4-(2-(메틸술폰닐)티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)-3-플루오로페닐)-3-(2-페닐아세틸)티오우레아 (238)

[1347]

단계 1: 7-(2-플루오로-4-니트로페녹시)-2-(메틸술폰닐)티에노[3,2-b]피리딘 (236)

[1348]

DCM (2mL) 중의 화합물 233 (50 mg, 0.142mmol)의 용액에 0°C에서 mCPBA (77%, 33 mg, 0.142 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 0°C에서 1시간 동안 교반시키고, 물을 첨가하고, 상들을 분리하였다. 유기층을 수집하고, 1% 수산화 나트륨 용액으로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 감압하에서 농축시켜서, 표제 화합물 236 (46 mg, 88% 수율, 미정제)을 황색 고형물로서 수득하고, 이를 다음 단계에서 추가 정제없이 사용하였다. MS (m/z): 369.0 (M+1).

[1349]

단계 2: 4-(2-(메틸술폰닐)티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)-3-플루오로벤젠아민 (237)

[1350]

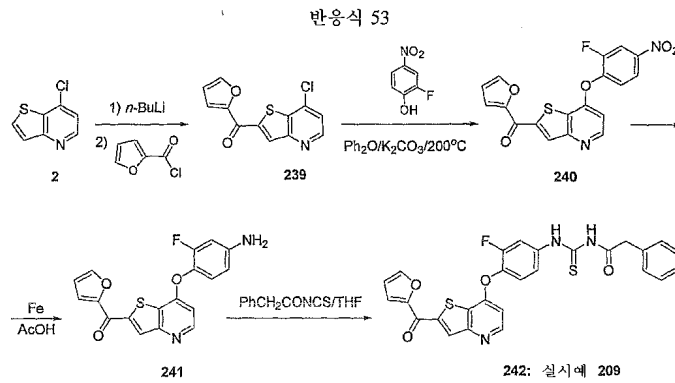
100°C에서 아세트산 (4 mL) 중의 화합물 236 (45 mg, 0.122 mmol)의 용액에 철 분말 (34 mg, 0.611 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 5분간 교반시키고, 셀라이트 패드를 통해 여과시키고, 감압하에서 농축시켜서, 표제 화합물 237 (20 mg, 48% 수율, 미정제)을 황색 오일로서 수득하고, 이를 추가 정제없이 다음 단계에서 사용하였다. MS (m/z): 339.0 (M+1).

[1351]

단계 3: 1-(4-(2-(메틸술폰닐)티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)-3-플루오로페닐)-3-(2-페닐아세틸)티오우레아 (238)

[1352]

THF (10 mL) 중의 화합물 237 (20 mg, 0.059mmol)의 현탁액에 2-페닐아세틸 이소티오시아네이트 (26 mg, 0.146 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 교반시키고, 감압하에서 농축시키고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (용리액 EtOAc/MeOH (19:1))에 의해 정제하여, 고형 물질을 수득하고, 이를 최소 MeOH 중에 용해시키고, 헥산을 사용하여 침전시켜서, 표제 화합물 238 (9.6 mg, 31%)을 백색 고형물로서 수득하였다. ¹HNMR: (DMSO-d₆) δ (ppm):12.48(s,1H), 11.81(s,1H), 8.69(d, J=5.5 Hz, 1H), 8.36(s,1H), 8.03(d, J=12.13Hz, 1H), 7.55(s,2H), 7.36-7.30(m, 2H), 7.30-7.24(m, 3H), 6.86(d, J=5.5Hz,1H), 3.83(s,2H), 3.54(s,3H). MS (m/z): 516.2.



[1353]

[1354] 실시예 209

[1355] *N*-(3-플루오로-4-(2-(푸란-2-카르보닐)티에노[3,2-*b*]피리딘-7-일옥시)페닐카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드 (242)

[1356] 단계 1: (7-클로로티에노[3,2-*b*]피리딘-2-일)(푸란-2-일)메탄온 (239)

[1357] -78°C에서 THF (6mL) 중의 화합물 2 (100 mg, 0.589 mmol)의 용액에 *n*-BuLi (헥산 중의 2.5 M, 0.259 mL, 8.84 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 15분간 교반시켰다. 2-푸로일 클로라이드 (0.087 mL, 0.884 mmol)를 적가하고; 혼합물을 2시간 더 교반시키고, DCM 및 물 사이에 분배시켰다. 유기층을 분리하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 감압하에서 농축시켜서, 표제 화합물 239 (35 mg, 23% 수율, 미정제)를 황색 고형물로서 수득하고, 이를 다음 단계에서 추가 정제없이 사용하였다. MS (m/z): 264.0 (100%), 266.0 (40%) (M+1).

[1358] 단계 2: (7-(2-플루오로-4-니트로벤질)티에노[3,2-*b*]피리딘-2-일)(푸란-2-일)메탄온 (240)

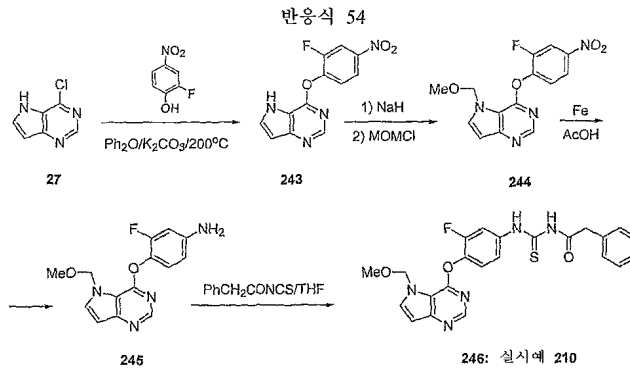
[1359] Ph₂O (2 mL) 중의 화합물 239 (35 mg, 0.133mmol)의 현탁액에 2-플루오로-4-니트로페놀 (42 mg, 0.265 mmol) 및 K₂CO₃ (73 mg, 0.530 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 밀봉 플라스크에서 180°C에서 60분간 가열하고, 실온으로 냉각시키고, 플래시 크로마토그래피 컬럼상으로 로딩시키고, EtOAc/헥산 혼합물 (1:1)로 용리시켜서, 표제 화합물 240 (20 mg 39% 수율)을 황색 고형물로서 수득하였다. MS (m/z): 385.1 (M+1).

[1360] 단계 3: (7-(4-아미노-2-플루오로벤질)티에노[3,2-*b*]피리딘-2-일)(푸란-2-일)메탄온 (241)

[1361] 100°C에서 아세트산 (2 mL) 중의 화합물 240 (20 mg, 0.052 mmol)의 용액에 철 분말 (15 mg, 0.260 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 3분간 교반시키고, 셀라이트 패드를 통해 여과시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (용리액 EtOAc/헥산 (3:7))에 의해 정제하여, 표제 화합물 241 (3.3 mg, 18% 수율)을 황색 고형물로서 수득하였다. MS (m/z): 355.1 (M+1).

[1362] 단계 4: *N*-(3-플루오로-4-(2-(푸란-2-카르보닐)티에노[3,2-*b*]피리딘-7-일옥시)페닐카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드 (242)

[1363] THF (1 mL) 중의 화합물 241 (3.3 mg, 0.0093mmol)의 용액에 2-페닐아세틸 이소티오시아네이트 (2 mg, 0.011 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 3시간 동안 교반시키고, 감압하에서 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피 (용리액 EtOAc/헥산 (20:80))로 정제한 후에, 아세톤/헥산 혼합물로부터의 침전에 의해 정제하였다. 그 결과, 표제 화합물 242가 황색 고형물로서 수득되었다 (2.2 mg, 44% 수율). ¹HNMR: (DMSO-d₆) δ (ppm): 12.49(s, 1H), 11.82(s, 1H), 8.67(d, J=5.5 Hz, 1H), 8.63(s, 1H), 8.22(s, 1H), 8.03(d, J=13.1 Hz, 1H), 7.79(d, J=3.7 Hz, 1H), 7.60-7.55(m, 2H), 7.55-7.25(m, 5H), 6.89-6.87(m, 1H), 6.83(d, J=5.5Hz, 1H), 3.82(s, 2H). MS (m/z): 532.1 (M+1).



[1364]

[1365] 실시예 210

[1366] *N*-(3-플루오로-4-(5-(메톡시메틸)-5*H*-피롤로[3,2-*d*]피리미딘-4-일옥시)페닐카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드 (246)

[1367] 단계 1. 4-(2-플루오로-4-니트로페녹시)-5*H*-피롤로[3,2-*d*]피리미딘 (243)

[1368] 디페닐에테르 (25ml) 중의 화합물 27 (0.400g, 2.60mmol) [G.B. Evans, R.H. Furneaux, et.al *J. Org. Chem.*, 2001, 66, 17, 5723-5730]의 현탁액에 2-플루오로-4-니트로페놀 (614 mg, 3.90mmol) 및 HCl (Et₂O 중의 2*N*) (0.19 ml, 3.90mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 120°C에서 4시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시키고, 감압하에서 농축시켜서, 표제 화합물 243 (610 mg, 86% 수율)을 흑색 고형물로서 수득하였다. MS (m/z): 274.1 (M+1).

[1369] 단계 2: 4-(2-플루오로-4-니트로페녹시)-5-(메톡시메틸)-5*H*-피롤로[3,2-*d*]피리미딘 (244)

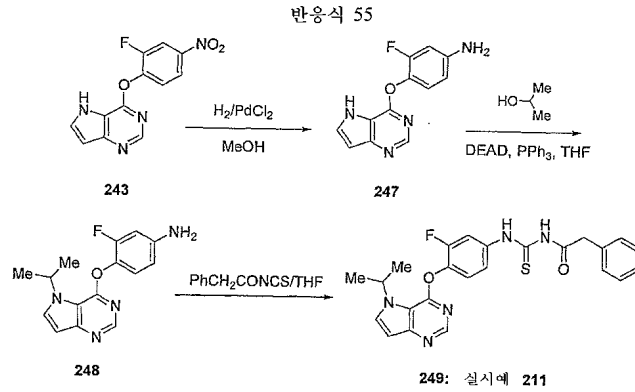
[1370] DMF (6 mL) 중의 화합물 243 (150 mg, 0.547 mmol)의 현탁액에 NaH (66 mg, 1.64 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 0°C에서 1시간 동안 교반시켰다. 클로로메틸 메틸 에스테르 (132 mg, 1.641 mmol)를 적가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반시켰다. MeOH (2 mL)를 첨가하고, 혼합물을 1시간 더 교반시키고, EtOAc 및 물 사이에 분배시켰다. 유기상을 수집하고, 무수 황산 나트륨으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켜서, 표제 화합물 244 (86 mg, 49% 수율, 미정제)를 오렌지색 고형물로서 수득하였다. MS (m/z): 319.1 (M+1).

[1371] 단계 3: 3-플루오로-4-(5-(메톡시메틸)-5*H*-피롤로[3,2-*d*]피리미딘-4-일옥시)벤젠아민 (245)

[1372] 100°C에서 아세트산 (8 mL) 중의 화합물 244 (85 mg, 0.267 mmol)의 용액에 철 분말 (75 mg, 1.34 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 5분간 교반시키고, 셀라이트 패드를 통해 여과시키고, 농축하여 건조시키고; 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (용리액 DCM/MeOH (30:1))에 의해 정제하여, 표제 화합물 245 (18 mg, 23% 수율)를 오렌지색 고형물로서 수득하였다. MS (m/z): 289.1 (M+1).

[1373] 단계 4: *N*-(3-플루오로-4-(5-(메톡시메틸)-5*H*-피롤로[3,2-*d*]피리미딘-4-일옥시)페닐카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드 (246)

[1374] THF (1 mL) 중의 화합물 245 (18 mg, 0.062 mmol)의 현탁액에 2-페닐아세틸 이소티오시아네이트 (12 mg, 0.069 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 3시간 동안 교반시키고, 감압하에서 농축시키고, 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (용리액 헥산/EtOAc (3:2))에 이은 재결정화 (MeCN/물), 및 제조 HPLC (애퀴실 C-18, 구배: 물 중의 60% MeOH 내지 95% MeOH)에 의해 정제하여, 표제 화합물 246 (9.2 mg, 33% 수율)을 백색 고형물로서 수득하였다. ¹HNMR: (CD₃OD) δ (ppm): 8.35(s, 1H), 8.03 (d, J=12.4Hz, 1H), 7.96(d, J=3.13Hz, 1H), 7.44-7.26(m, 6H), 6.69 (d, J=3.13Hz, 1H), 5.29 (quintuplet, J=6.65Hz, 1H), 3.75(s, 2H), 3.60 (d, J=10.96Hz, 3H), 1.63(d, J=6.65Hz, 6H). MS (m/z): 464.16 (M+1).



[1375]

실시예 211

[1376]

[1377] *N*-(3-플루오로-4-(5-이소프로필-5*H*-피롤로[3,2-*d*]피리미딘-4-일옥시)페닐카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드 (249)

[1378] 단계 1: 4-(5*H*-피롤로[3,2-*d*]피리미딘-4-일옥시)-3-플루오로벤젠아민 (247)

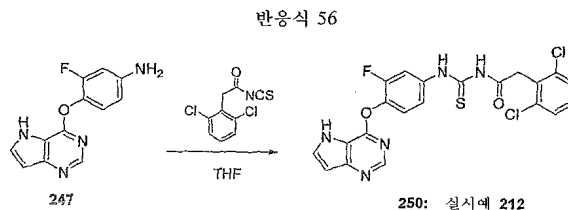
[1379] MeOH (10mL) 및 PdCl₂ (1.8 mg, 0.01 mmol) 중의 화합물 243 (263 mg, 0.966 mmol, 반응식 54)의 용액을 수소 분위기에서 60시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 여과시키고, 여액을 감압하에서 농축시켰다. 물을 잔류물에 첨가하고, 수용액을 DCM으로 추출하였다. 추출물을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 감압하에서 농축시켜서, 표제 화합물 247 (170 mg, 72% 수율, 미정제)을 회색 고형물로서 수득하였다. MS (m/z): 243.08 (M+1).

[1380] 단계 2: 3-플루오로-4-(5-이소프로필-5*H*-피롤로[3,2-*d*]피리미딘-4-일옥시)벤젠아민 (248)

[1381] THF (4 mL) 중의 화합물 247 (80 mg, 0.327mmol)의 현탁액에 PPh₃ (258 mg, 0.983 mmol), DEAD (0.155ml, 0.983mmol) 및 이소프로판올 (0.075ml, 0.983 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 48시간 동안 교반시켰다. 3N HCl 용액 (1.0 mL)을 첨가하고, 혼합물을 DCM으로 추출하였다. 수성상을 수집하고, NaOH 10% (pH ~11)로 중화시키고, DCM으로 추출하였다. 유기상을 수집하고, 무수 황산 나트륨으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (용리액 EtOAc/헥산 (3:7) 및 MeOH/DCM (1:20))에 의해 2회 정제하여, 표제 화합물 248 (19 mg, 31% 수율)을 황색 고형물로서 수득하였다. MS (m/z): 287.1 (M+1).

[1382] 단계 3: *N*-(3-플루오로-4-(5-이소프로필-5*H*-피롤로[3,2-*d*]피리미딘-4-일옥시)페닐카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드 (249)

[1383] THF (1 mL) 중의 화합물 248 (10 mg, 0.035mmol)의 현탁액에 2-페닐아세틸 이소티오시아네이트 (0.007 mL, 0.038mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 3시간 동안 교반시키고, 감압하에서 농축시키고, 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (용리액 EtOAc/헥산 (1:1)) 및 제조 HPLC (C-18 에퀴실 컬럼, 구배: 물 중의 60% 내지 95% MeOH, 45분)에 의해 정제하여, 표제 화합물 249 (4 mg, 26% 수율)를 백색 고형물로서 수득하였다. ¹HNMR: (CD₃OD) δ (ppm): 8.35(s, 1H), 8.03 (d, J=12.4Hz, 1H), 7.96(d, J=3.13Hz, 1H), 7.44-7.26(m, 6H), 6.69 (d, J=3.13Hz, 1H), 5.29 (quintuplet, J=6.65Hz, 1H), 3.75(s, 2H), 3.60 (d, J=10.96Hz, 3H), 1.63(d, J=6.65Hz, 6H). MS (m/z): 464.2 (M+1).



[1384]

실시예 212

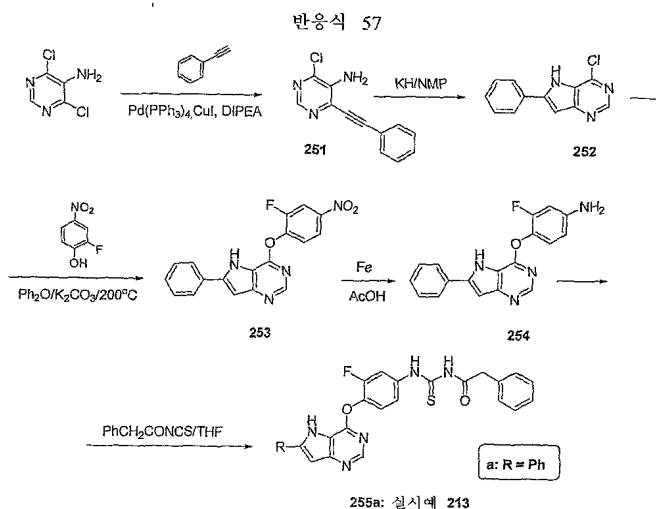
[1385]

[1386] *N*-(4-(5*H*-피롤로[3,2-*d*]피리미딘-4-일옥시)-3-플루오로페닐카르바모티오일)-2-(2,6-디클로로페닐)아세트아미드

(250)

[1387] 단계 1: *N*-(4-(5*H*-피콜로[3,2-*d*]피리미딘-4-일옥시)-3-플루오로페닐카르바모티오일)-2-(2,6-디클로로페닐)아세트아미드 (250)

[1388] THF (8.2 mL) 중의 화합물 247 (200 mg, 0.819 mmol, 반응식 55)의 용액에 2-(2,6-디클로로페닐)아세트아미드 이소티오시아네이트 (302 mg, 1.33 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반시키고, 플래시 크로마토그래피 컬럼상으로 옮기고, EtOAc/헥산 (1:1)으로 용리시켰다. 수득된 고형 물질을 디에틸 에테르로 분쇄시키고, 여과시키고, 감압하에서 건조시켜서, 표제 화합물 250 (200 mg, 0.408, 50% 수율)을 연갈색 고형물로서 수득하였다. ¹HNMR: (DMSO-*d*₆) δ (ppm) 12.69 (s, 1H), 12.26 (s, 1H), 12.04 (s, 1H), 7.94 (m, 2H), 7.53 (m, 4H), 7.39 (m, 1H), 6.72 (m, 1H), 4.22 (s, 2H). MS (m/z): 490.1 (100%, 492.1 (77%) (M+1).



[1389]

실시예 213

[1390]

[1391] *N*-(3-플루오로-4-(6-페닐-5*H*-피콜로[3,2-*d*]피리미딘-4-일옥시)페닐카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드 (255a)

[1392]

단계 1: 4-클로로-6-(페닐에틸닐)피리미딘-5-아민 (251)

[1393]

에틸닐벤젠 (0.092 mL, 0.92 mmol)을 DME (6.1 mL) 중의 4,6-디클로로피리미딘-5-아민 (100 mg, 0.61 mmol), Pd(PPh₃)₄ (140 mg, 0.12 mmol), CuI (116 mg, 0.61 mmol) 및 DIPEA (0.5 mL, 3.05 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 암실에서 실온에서 밤새 교반시키고, DCM으로 희석시키고, 묽은 수성 시트르산 및 물로 순차적으로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (용리액 EtOAc/헥산 (1:3))에 의해 정제하여, 표제 화합물 251 (30.8 mg, 22% 수율)을 황색 고형물로서 수득하였다. MS (m/z): 230.1 (100.0%), 232.1 (33%) (M+1).

[1394]

단계 2: 4-클로로-6-페닐-5*H*-피콜로[3,2-*d*]피리미딘 (252)

[1395]

NMP (1.4 mL) 중의 화합물 251 (30.8 mg, 0.134 mmol)의 용액에 광유 (35%, 31 mL, 0.268 mmol) 중의 KH의 현탁액을 한꺼번에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반시키고, EtOAc 및 물 사이에 분배시켰다. 유기상을 수집하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (용리액 EtOAc/헥산 (1:2))에 의해 정제하여, 표제 화합물 252를 수득하였다 (22.7 mg, 74% 수율). MS (m/z): 230.1 (100%) 232.1 (33%) (M+1).

[1396]

단계 3: 4-(2-플루오로-4-니트로페녹시)-6-페닐-5*H*-피콜로[3,2-*d*]피리미딘 (253)

[1397]

화합물 252 (47.9mg, 0.21 mmol), 4-니트로페놀 (50 mg, 0.32 mmol), K₂CO₃ (58 mg, 0.42 mmol) 및 Ph₂O (4 mL)의 혼합물을 밀봉 튜브에서 190°C에서 밤새 교반시켰다. 혼합물을 냉각시키고, 4-니트로페놀 (50 mg, 0.32 mmol)을 더 첨가하고, 혼합물을 190°C에서 8시간 더 교반시켰다. 혼합물을 재냉각시키고, 크로마토그래피 컬럼 상으로 옮기고, EtOAc/헥산 (1:10) 및 EtOAc/헥산 (1:3)으로 순차적으로 용리시켜서, 표제 화합물 253 (71.4

mg, 97% 수율)을 백색 포움으로서 수득하였다. MS (m/z): 351.1 (M+1).

[1398] 단계 4: 3-플루오로-4-(6-페닐-5H-피콜로[3,2-d]피리미딘-4-일옥시)벤젠아민 (254)

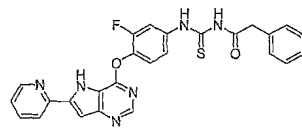
[1399] 100°C에서 아세트산 (2.1 mL) 중의 화합물 253 (71.4 mg, 0.21 mmol)의 용액에 철 분말 (59 mg, 1.05 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 5분간 교반시키고, 셀라이트 패드를 통해 여과시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (용리액 EtOAc/헥산 (2:1))에 의해 정제하여, 표제 화합물 254을 수득하였다 (27.9 mg, 40% 수율). MS (m/z): 321.1 (M+1).

[1400] 단계 5: N-(3-플루오로-4-(6-페닐-5H-피콜로[3,2-d]피리미딘-4-일옥시)페닐카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드 (255a)

[1401] THF (1.6 ml) 중의 화합물 254 (26.8 mg, 0.04 mmol)의 현탁액에 2-페닐아세틸 이소티오시아네이트 (23 mg, 0.13 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 교반시키고, 크로마토그래피 컬럼상으로 옮기고, EtOAc/MeOH (9:1) 및 EtOAc/헥산 (1:1)으로 순차적으로 용리시켜서, 표제 화합물 255a (30 mg, 72% 수율)을 백색 고형물로서 수득하였다. ¹HNMR: (DMSO-d₆) δ (ppm): 12.65 (s, 1H), 12.43 (s, 1H), 11.79 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.06 (d, J=7.6Hz, 2H), 7.91 (m, 1H), 7.52 (m, 4H), 7.43 (m, 1H), 7.34 (m, 4H), 7.27 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 3.83 (s, 2H). MS (m/z): 498.2 (M+1).

[1402] 실시예 214

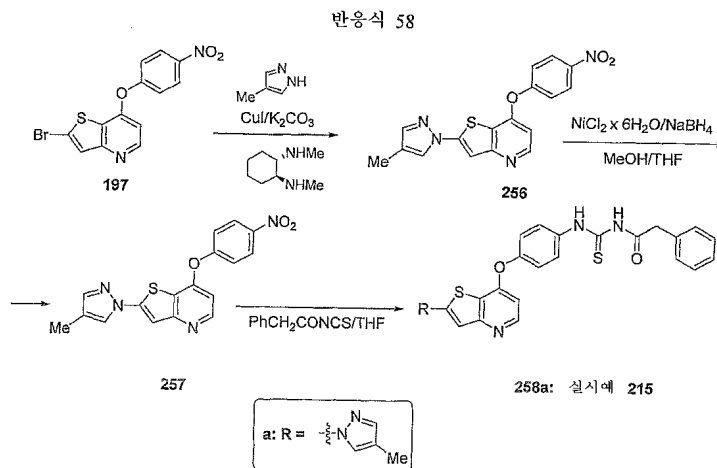
[1403] N-(3-플루오로-4-(6-(피리딘-2-일)-5H-피콜로[3,2-d]피리미딘-4-일옥시)페닐카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드 (255b)



255b: 실시예 214

[1404]

[1405] 단계 1에서 에틸닐벤젠을 2-에틸닐피리딘으로 대체하는 것을 제외하고는 화합물 255a (실시예 213, 반응식 57)의 합성에 대해 상기 설명된 절차에 따라, 표제 화합물 255b를 수득하였다. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 12.85 (br, 1H), 12.65 (br, 1H), 11.75 (br, 1H), 8.71 (m, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.21 (d, J=8Hz, 1H), 7.96 (m, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.52-7.42 (m, 3H), 7.34-7.32 (m, 5H), 7.28 (m, 1H), 3.83 (s, 2H). MS (m/z): 499.2 (M+1).



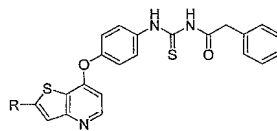
[1406]

[1407] 실시예 215

[1408] N-(4-(2-(4-메틸-1H-피라졸-1-일)티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)페닐카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드 (258a)

[1409] 단계 1: 2-(4-메틸-1H-피라졸-1-일)-7-(4-니트로페녹시)티에노[3,2-b]피리딘 (256)

- [1410] 툴루엔 (1.7 mL) 중의 화합물 197 (300 mg, 0.86 mmol, 반응식 42), 4-메틸-1*H*-피라졸 (69 mg, 0.86 mmol), CuI (16.4 mg, 0.086 mmol), 트랜스-*N*¹,*N*²-디메틸시클로헥산-1,2-디아민 (24.4 mg, 0.172 mmol) [J.C. Antilla, A. Klapers, et. al. *JACS*, 2002, 124, 11684-1688] 및 K₂CO₃ (238 mg, 1.72 mmol)의 혼합물을 실온에서 질소 분위기에서 밤새 교반시키고, EtOAc (100 mL)로 희석시키고, 셀라이트 패드를 통해 여과시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc/헥산 (1:1) 내지 EtOAc/헥산 (2:1)의 구배 용리를 사용하는 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여, 표제 화합물 256 (88.8 mg, 37% 수율)을 백색 고형물로서 수득하였다. MS (m/z): 352.06 (M+1).
- [1411] 단계 2: 4-(2-(4-메틸-1*H*-피라졸-1-일)티에노[3,2-*b*]피리딘-7-일옥시)벤젠아민 (257)
- [1412] MeOH/THF (10/10 mL) 중의 화합물 256 (168.4 mg, 0.478 mmol) 및 NiCl₂ x 6H₂O (226 mg, 0.956 mmol)의 용액에 NaBH₄ (72 mg, 1.92 mmol)를 조심스럽게 첨가하였다. 반응 혼합물을 10분간 교반시키고, 농축하여 건조시키고, 생성된 고형물을 10% HCl 중에 현탁시켰다. 수용액을 농축된 수성 NH₄OH로 염기성화시키고 (pH ~11), EtOAc로 추출하였다. 유기 추출물을 수집하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 감압하에서 농축시켜서, 표제 화합물 257 (134.6 mg, 87% 수율)을 백색 고형물로서 수득하였다. MS (m/z): 322.09 (M+1).
- [1413] 단계 3: *N*-(4-(2-(4-메틸-1*H*-피라졸-1-일)티에노[3,2-*b*]피리딘-7-일옥시)페닐카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드 (258a)
- [1414] THF (4.2 mL) 중의 화합물 257 (134.6 mg, 0.418 mmol)의 현탁액에 2-페닐아세틸 이소티오시아네이트 (111 mg, 0.627 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반시키고, 크로마토그래피 컬럼상으로 옮기고, 1:1로부터 2:1로의 EtOAc/헥산의 구배로 용리시켜서, 베이지색 고형물을 제공하고, 이를 디에틸 에테르로 분쇄시켜서, 표제 화합물 258a (31 mg, 15% 수율)를 백색 고형물로서 수득하였다. 화합물 258a의 특성화는 하기 표 23에 제공된다.
- [1415] 실시예 216
- [1416] *N*-(4-(2-(1*H*-피라졸-1-일)티에노[3,2-*b*]피리딘-7-일옥시)페닐카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드 (258b)
- [1417] 단계 1에서 4-메틸-1*H*-피라졸을 1*H*-피라졸로 대체하는 것을 제외하고는 화합물 258a (실시예 215, 반응식 58)의 합성에 대해 상기 설명된 절차에 따라, 표제 화합물 258b를 수득하였다. 화합물 258b의 특성화는 하기 표 23에 제공된다.
- [1418] 실시예 217
- [1419] *N*-(4-(2-(3,5-디메틸-1*H*-피라졸-1-일)티에노[3,2-*b*]피리딘-7-일옥시)페닐카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드 (258c)
- [1420] 단계 1에서 4-메틸-1*H*-피라졸을 3,5-디메틸-1*H*-피라졸로 대체하는 것을 제외하고는 화합물 258a (실시예 215, 반응식 58)의 합성에 대해 상기 설명된 절차에 따라, 표제 화합물 258c를 수득하였다. 화합물 258c의 특성화는 하기 표 23에 제공된다.



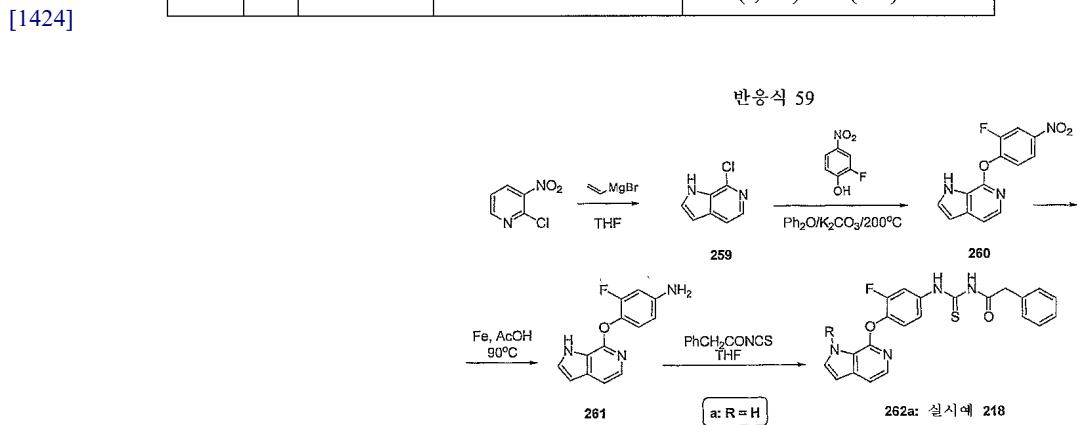
258a-c: 실시예 215-217

- [1421]
[1422]

표 23

[1423] 화합물 258a-c (실시예 215-217)의 특성화

Cpd	Ex	R	명칭	특성화
258a	215		<i>N</i> -(4-(2-(4-메틸-1 <i>H</i> -피라졸-1-일)티에노[3,2- <i>b</i>]피리딘-7-일옥시)페닐카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드	¹ H NMR: (DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 12.42 (br, 1H), 11.76 (br, 1H), 8.5 (m, 2H), 7.75 (m, 2H), 7.65 (s, 2H), 7.32 (m, 7H), 6.65 (m, 1H), 3.83 (s, 2H), 2.12 (s, 3H). MS (m/z): 500.0 (M+1).
258b	216		<i>N</i> -(4-(2-(1 <i>H</i> -피라졸-1-일)티에노[3,2- <i>b</i>]피리딘-7-일옥시)페닐카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 12.4 (s, 1H), 11.73 (s, 1H), 8.74 (d, J=2.5Hz, 1H), 8.45 (d, J=5.7Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.74 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.34-7.31 (m, 7H), 6.66 (m, 2H), 3.82 (s, 2H). MS (m/z): 486.1
258c	217		<i>N</i> -(4-(2-(3,5-디메틸-1 <i>H</i> -피라졸-1-일)티에노[3,2- <i>b</i>]피리딘-7-일옥시)페닐카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 12.44 (s, 1H), 11.77 (s, 1H), 8.6 (d, J=5.8, 1H), 7.78 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.38-7.28 (m, 7H), 6.80 (d, J=5.8Hz, 2H), 6.27 (s, 1H), 3.83 (s, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.21 (s, 3H). MS (m/z): 514.1



[1425] 실시예 218

[1426] *N*-(4-(1*H*-피롤로[2,3-*c*]피리딘-7-일옥시)-3-플루오로페닐카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드 (262a)

[1427] 단계 1. 7-클로로-1*H*-피롤로[2,3-*c*]피리딘 (259)

[1429] -78°C에서 THF (200mL) 중의 2-클로로-3-니트로피리딘 (5g, 31.5mmol)의 용액에 비닐마그네슘 브로마이드 (100mL, THF 중의 1.0M)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 -20°C에서 8시간 동안 교반시키고, NH₄Cl 용액 (20%, 150mL)으로 퀀칭시키고, EtOAc로 추출하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (용리액 EtOAc/헥산 (1:5))에 의해 정제하여, 표제 화합물 259 (1.23g, 26% 수율)를 백색 고형물로서 수득하였다 [Z. Zhang, et al., *J. Org. Chem.*, 2002, 67, 2345-2347]. MS (m/z): 153.1(M+H) (실측치).

[1430] 단계 2. 7-(2-플루오로-4-니트로페녹시)-1*H*-피롤로[2,3-*c*]피리딘 (260)

[1431] Ph₂O (15 mL) 중의 화합물 259 (420mg, 2.76mmol), 2-플루오로-4-니트로페놀 (651mg, 4.14mmol) 및 K₂CO₃(1.14g, 8.28mmol)의 혼합물을 200°C에서 6시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시키고, EtOAc 및 물 사이에 분배시켰다. 유기상을 수집하고, 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 헥산으로부터 헥산/EtOAc (3:1)로의 구배 용리를 사용하는 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 표제 화합물 260 (333 mg, 44% 수율)을 황색을 띠는 고형물로서 수득하였다. MS (m/z): 274.1(M+H) (실측치).

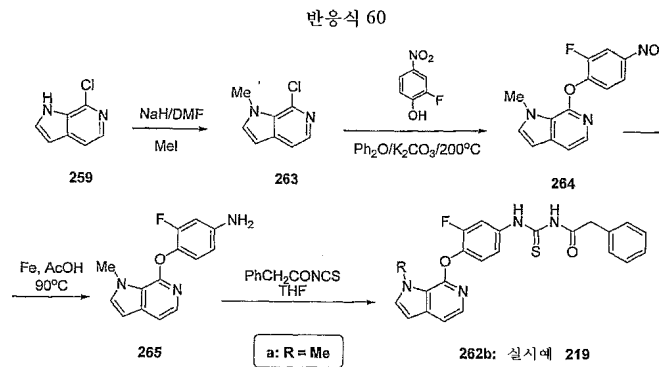
[1432] 단계 3. 4-(1*H*-피롤로[2,3-*c*]피리딘-7-일옥시)-3-플루오로벤젠아민 (261)

[1433] 90°C에서 AcOH (4 mL) 중의 화합물 260 (100mg, 0.36mmol)의 용액에 철 분말 (102mg, 2.1mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 10분간 격렬히 교반시키고, 냉각시키고, 셀라이트 패드를 통해 여과시키고, 농축시켰다. 잔류물

을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (용리액 EtOAc/헥산 (1:1))에 의해 정제하여, 표제 화합물 261 (87mg, 99% 수율)을 오프-화이트 고형물로서 수득하였다. MS (m/z): 244.1(M+H) (실측치).

[1434] 단계 4. *N*-(4-(1*H*-피롤로[2,3-*c*]피리딘-7-일옥시)-3-플루오로페닐카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드 (262a)

[1435] THF (2 mL) 중의 화합물 261 (44mg, 0.18mmol) 및 2-페닐아세틸 이소티오시아네이트 (36 mL, 0.19 mmol)의 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반시키고, 농축시켰다. 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (용리액 EtOAc/헥산 (1:1))에 의해 정제하여, 표제 화합물 262a (30mg, 40%)를 오프-화이트 고형물로서 수득하였다. ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 12.41(s, 1H), 12.07(s, 1H), 11.77(s, 1H), 7.84(dd, 1H, *J*₁= 10.95Hz, *J*₂=2.0Hz), 7.58(t, 1H, *J*₁=*J*₂=2.7Hz), 7.51(d, 1H, *J*=5.7Hz), 7.43-7.39(m, 2H), 7.37-7.33(m, 4H), 7.31-7.26(m, 2H), 6.55(dd, 1H, *J*₁= 1.76Hz, *J*₂=2.9Hz), 3.84(s, 2H), MS (m/z): 421.1(M+H) (실측치).



[1436]

[1437] 실시예 219

[1438] *N*-(3-플루오로-4-(1-메틸-1*H*-피롤로[2,3-*c*]피리딘-7-일옥시)페닐카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드 (262b)

[1439] 단계 1. 7-클로로-1-메틸-1*H*-피롤로[2,3-*c*]피리딘 (263)

[1440] 0°C에서 DMF (16mL) 중의 화합물 259 (250mg, 1.64mmol)의 용액에 NaH (197mg, 4.92 mmol, 광유 중의 60%)을 첨가하고, 혼합물을 30분간 교반시킨 후, MeI (112 mL, 1.80mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반시킨 후, 아세트산 (1mL)을 첨가하였다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔류물을 물 및 EtOAc 사이에 분배시켰다. 유기상을 수집하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (용리액 EtOAc/헥산 (1:1))에 의해 정제하여, 표제 화합물 263 (200mg, 92% 수율)을 오프-화이트 고형물로서 수득하였다. MS (m/z): 167.1(M+H) (실측치).

[1441] 단계 2. 7-(2-플루오로-4-니트로페녹시)-1-메틸-1*H*-피롤로[2,3-*c*]피리딘 (264)

[1442] 화합물 263을 출발 물질로 하여, 니트로 화합물 (260) (반응식 59, 단계 2, 실시예 218)의 합성에 대해 상기 설명된 절차에 따라, 표제 화합물 264를 91% 수율로 황색 고형물로서 수득하였다. MS (m/z): 288.1(M+H) (실측치).

[1443] 단계 3.-플루오로-4-(1-메틸-1*H*-피롤로[2,3-*c*]피리딘-7-일옥시)벤젠아민(265)

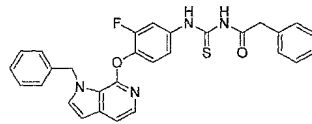
[1444] 화합물 264를 출발 물질로 하여, 아민 (261) (반응식 59, 단계 3, 실시예 218)의 합성에 대해 상기 설명된 절차에 따라, 표제 화합물 265를 89% 수율로 오프-화이트 고형물로서 수득하였다. MS (m/z): 258.1(M+H) (실측치).

[1445] 단계 4. *N*-(3-플루오로-4-(1-메틸-1*H*-피롤로[2,3-*c*]피리딘-7-일옥시)페닐카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드 (262b)

[1446] 화합물 265를 출발 물질로 하여, 화합물 262a (반응식 59, 단계 4, 실시예 218)의 합성에 대해 상기 설명된 절차에 따라, 표제 화합물 262b를 87% 수율로 오프-화이트 고형물로서 수득하였다. ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 12.40(s, 1H), 11.78(s, 1H), 7.83(dd, 1H, *J*₁= 10.95Hz, *J*₂=1.9Hz), 7.56(d, 1H, 2.7Hz), 7.49(d, 1H, *J*=5.5Hz), 7.43-7.39(m, 2H), 7.37-7.33(m, 4H), 7.31-7.26(m, 2H), 6.52(d, 1H, *J*₂=2.9Hz), 4.11(s, 3H),

3.84(s, 2H), MS (m/z): 435.1(M+H) (실측치).

[1447] 실시예 220



262c: 실시예 220

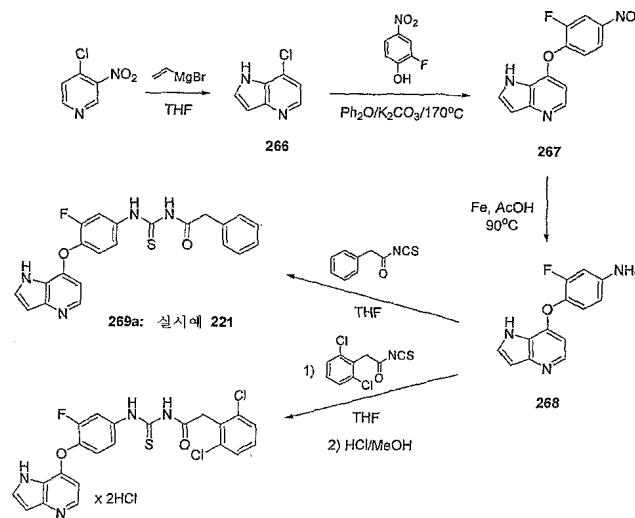
[1448]

[1449] N-(4-(1-벤질-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-7-일옥시)-3-플루오로페닐카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드 (262c)

[1450]

화합물 259를 출발 물질로 하여, 단계 1에서 메틸 요오다이드 대신 벤질 브로마이드를 사용하는 것을 제외하고는 화합물 262b (반응식 60, 단계 4, 실시예 219)의 합성에 대해 상기 설명된 절차에 따라, 표제 화합물 262c를 수득하였다. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 12.36 (s, 1H), 11.76(s, 1H), 7.78(m, 1H), 7.58(t, 1H, J₁=J₂=2.7Hz), 7.50(d, 1H, J=5.7Hz), 7.34(m, 5H), 7.30-7.221(m, 5H), 7.15(dd, 1H, J₁= 8.1Hz, J₂=0.4Hz), 7.10(t, 1H), 6.60(d, 1H, J=2.9Hz), 5.68(s, 2H), 3.82(s, 2H). MS (m/z): 511.2(M+H) (실측치).

반응식 61



269b: 실시예 222

[1451]

[1452] 실시예 221

[1453] N-(4-(1H-피롤로[3,2-b]피리딘-7-일옥시)-3-플루오로페닐카르바모티오일)-2-페닐 아세트아미드 (269a)

[1454]

단계 1. 7-클로로-1H-피롤로[3,2-b]피리딘 (266)

[1455]

-78°C에서 THF (80mL) 중의 2-클로로-3-니트로피리딘 (2.0g, 12.6mmol) [C. Almansa, et al., *J. Med. Chem.*, 2001, 44, 350-361]의 용액에, 비닐마그네슘 브로마이드 (80mL, THF 중의 1.0M)를 첨가하고, 반응 혼합물을 -20°C에서 8시간 동안 교반시키고, NH₄Cl 용액 (20%, 100mL)으로 켄칭시키고, EtOAc로 추출하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (용리액 EtOAc/헥산 (1:1))에 의해 정제하여, 표제 화합물 266 (240mg, 11%)을 황색 결정으로 수득하였다. MS (m/z): 153.1(M+H) (실측치).

[1456]

단계 2. 7-(2-플루오로-4-니트로페녹시)-1H-피롤로[3,2-b]피리딘(267)

[1457]

Ph₂O(4mL) 중의 화합물 266 (180mg, 1.18mmol), 2-플루오로-4-니트로페놀 (558mg, 3.55mmol) 및 K₂CO₃(981mg, 7.10mmol)의 혼합물을 170°C에서 8시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시키고, EtOAc 및 물 사이에 분배시켰다. 유기상을 수집하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 헥산으로부터 헥산/EtOAc (1:1)로의 구배 용리를 사용하는 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 표제 화합물 267 (84 mg, 26% 수율)을 황색을 띠는 고형물로서 수득하였다. MS (m/z): 274.1(M+H) (실측치).

[1458] 단계 3. 4-(1*H*-피롤로[3,2-*b*]피리딘-7-일옥시)-3-플루오로벤젠아민 (268)

[1459] 90°C에서 AcOH (1mL) 중의 화합물 267 (35mg, 0.13mmol)의 용액에 철 분말 (36mg, 0.65mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 10분간 격렬하게 교반시키고, 냉각시키고, 셀라이트 패드를 통해 여과시키고, 농축시켰다. 잔류물을 DCM 및 NaHCO₃ 포화 용액 사이에 분배시켰다. 상들을 분리시키고; 수성상을 AcOH로 중화시키고, DCM으로 추출하였다. 1차 유기상 및 추출물을 합치고, 농축시켜서, 표제 화합물 268 (31mg, 99%)을 오프-화이트 고형물로서 수득하였다. MS (m/z): 244.1(M+H) (실측치).

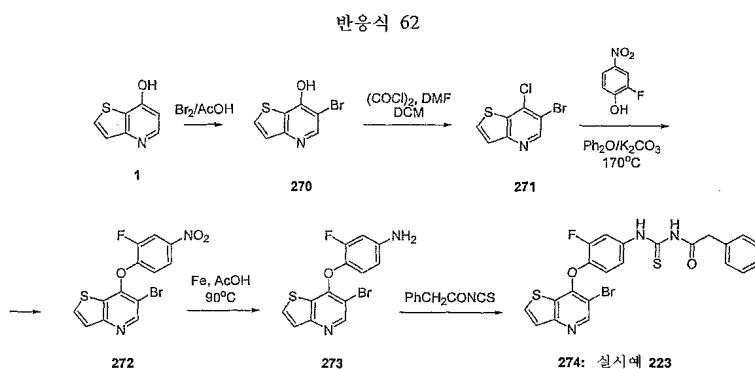
[1460] 단계 4. *N*-(4-(1*H*-피롤로[3,2-*b*]피리딘-7-일옥시)-3-플루오로페닐카르바모티오일)-2-페닐 아세트아미드 (269a)

[1461] THF (1 mL) 중의 화합물 268 (20mg, 0.08mmol) 및 2-페닐아세틸 이소티오시아네이트 (16 mL, 0.08mmol)의 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반시키고, 농축시켰다. 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (용리액 EtOAc)에 이은 제조 HPLC (컬럼 애퀴실 C18, 물 중의 60-95% MeOH의 구배 용리, 45분)에 의해 정제하여, 표제 화합물 269a (13mg, 40% 수율)를 오프-화이트 고형물로서 수득하였다. ¹H NMR (CD₃OD) δ (ppm): 8.41(s, 1H), 8.16(d, 1H, J= 5.6Hz), 8.02(dd, 1H, J₁=2.3Hz, J₂=12.2Hz), 7.62(d, 1H, J=3.3Hz), 7.44(m, 1H), 7.37-7.33(m, 4H) 7.31-7.26(m, 1H), 6.65(d, 1H, J=3.1Hz), 6.52(d, 1H, J=5.7Hz), 3.76(s, 2H), MS (m/z): 421.1(M+H) (실측치).

[1462] 실시예 222

[1463] *N*-(4-(1*H*-피롤로[3,2-*b*]피리딘-7-일옥시)-3-플루오로페닐카르바모티오일)-2-(2,6-디클로로페닐)아세트아미드 디히드로클로라이드 (269b)

[1464] 화합물 268을 출발 물질로 하여, 2-페닐아세틸 이소티오시아네이트를 2-(2,6-디클로로페닐)아세틸 이소티오시아네이트로 대체하는 것을 제외하고는 화합물 269a (실시예 221)의 합성에 대해 상기 설명된 절차에 따라, 백색 고형물을 수득하였다. 이러한 물질을 MeOH에 용해시키고, HCl (1mL, 에테르 중의 1.0M)으로 처리하였다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔류물을 동결건조시켜서, 표제 화합물 269b (48% 수율)를 황색을 띠는 고형물로서 수득하였다. ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 13.29(s, 1H), 12.32(s, 1H), 12.05(s, 1H), 8.52(d, 1H,), 8.14(m, 2H), 7.64(m, 2H), 7.51(d, 1H), 7.37(dd, 1H), 6.86(m, 1H), 6.81(dd, 1H), 4.22(s, 2H), MS (m/z): 489.1(M+H) (실측치).



[1465]

[1466] 실시예 223

[1467] *N*-(4-(6-브로모티에노[3,2-*b*]피리딘-7-일옥시)-3-플루오로페닐카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드 (274)

[1468] 단계 1. 6-브로모티에노[3,2-*b*]피리딘-7-올 (270)

[1469] 아세트산 (50mL) 중의 티에노[3,2-*b*]피리딘-7-올 (1, 2.55g, 16.87 mmol)의 용액에 브롬 (1.7 mL, 32.72 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 110°C에서 1시간 동안 가열하고, 냉각시키고, 생성된 침전물을 여과에 의해 분리하여, 표제 화합물 270 (4.47g, 미정제)을 암갈색 분말로서 수득하고, 이를 다음 단계에서 추가 정제없이 사용하였다. M/S (m/z): 231.9(M+H) (실측치).

[1470] 단계 2. 6-브로모-7-클로로티에노[3,2-*b*]피리딘 (271)

[1471] [0544] DMF (0.72mL)을 0℃에서 DCE 중의 (COCl)₂의 용액에 서서히 첨가하고, 혼합물을 30분간 교반시킨 후, 화합물 270 (미정제, 상기 단계로부터의 것)을 첨가하였다. 합쳐진 혼합물을 동일한 조건하에서 10분간 교반시키고, 3시간 동안 가열 환류시켰다. 냉각시킨 후, 혼합물을 농축시키고, DCM 및 물 사이에 분배시켰다. 유기상을 수집하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (용리액 EtOAc)에 의해 정제하여, 표제 화합물 271 (0.66g, 화합물 1을 기준으로 하여 70% 수율)을 황색을 띠는 고형물로서 수득하였다. MS (m/z): 249.0(M+H) (실측치).

[1472] 단계 3. 6-브로모-7-(2-플루오로-4-니트로페녹시)티에노[3,2-b]피리딘 (272)

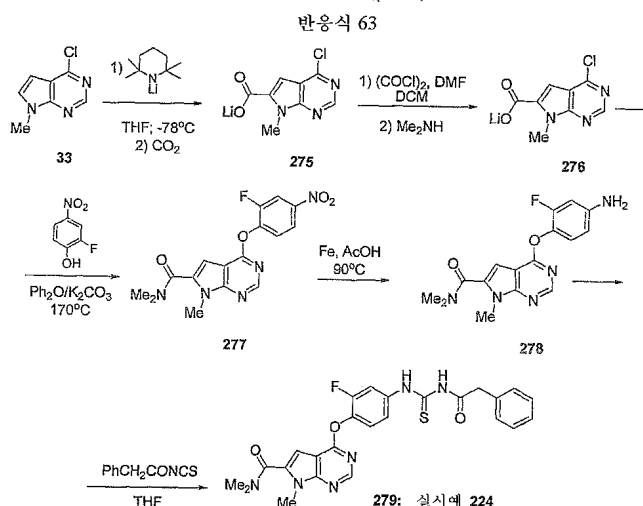
[1473] 화합물 271을 출발 물질로 하여, 화합물 260 (반응식 59, 실시예 218, 단계 2)의 합성에 대해 상기 설명된 절차에 따라, 표제 화합물 272를 61% 수율로 오프-화이트 고형물로서 수득하였다. MS (m/z): 368.9(M+H).

[1474] 단계 4. 4-(6-브로모티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)-3-플루오로벤젠아민 (273)

[1475] 화합물 272를 출발 물질로 하여, 화합물 261 (반응식 59, 실시예 218, 단계 3)의 합성에 대해 상기 설명된 절차에 따라, 표제 화합물 273을 92% 수율로 연갈색 고형물로서 수득하였다. MS (m/z): 340.0(M+H).

[1476] 단계 5. N-(4-(6-브로모티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)-3-플루오로페닐카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드 (274)

[1477] 화합물 273을 출발 물질로 하여, 화합물 262a (반응식 59, 실시예 218, 단계 4)의 합성에 대해 상기 설명된 절차에 따라, 표제 화합물 274를 99% 수율로 백색 고형물로서 수득하였다. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 12.44(s, 1H), 11.79(s, 1H), 8.82(s, 1H), 8.03(d, 1H), 7.99(dd, 1H), 7.54(d, 1H), 7.41(dd, 1H), 7.32-7.24(m, 6H), 3.80(s, 2H). MS (m/z): 517.0 (M+H) (실측치).



[1478]

[1479] 실시예 224

[1480] 4-(2-플루오로-4-(3-(2-페닐아세틸)티오우레이도)페녹시)-N,N,7-트리메틸-7H-피롤로 [2,3-d]피리미딘-6-카르복사미드 (279)

[1481] 단계 1. 리튬 4-클로로-7-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실레이트 (275)

[1482] -10℃에서 THF (4 mL) 중의 2,2,6,6-테트라메틸피페리딘 (92 μL, 0.54mmol)의 용액에, n-BuLi (338 μL, 헥산 중의 1.6M, 0.54mmol)을 적가하고, 반응 혼합물을 -10℃에서 10분간 교반시켰다. 화합물 33 (60mg, 0.36mmol) [G. B. Evans et al. J. Org. Chem., 2001, 66, 17, 5723-5730; 반응식 6에 도시되어 있음]을 적가하며 15분에 걸쳐 온도를 -70℃ 미만으로 유지시켰다. 건조된 CO₂-가스를 반응 혼합물을 통해 버블링시키고, 실온에서 밤새 교반시켰다. 이렇게 형성된 침전물을 여과에 의해 수집하고, 건조시켜서, 표제 화합물 275 (78mg, 100% 수율)를 황색 고형물로서 수득하였다. MS (m/z): 209.9 (RCOOH, M-H) (실측치).

[1483] 단계 2. 4-클로로-N,N,7-트리메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복사미드 (276)

[1484] 카르복실레이트 (275) (78mg, 0.36mmol), 옥살릴 클로라이드 (63 μ L, 0.72mmol) 및 DCM 중의 DMF 한 방울의 반응 혼합물을 2시간 동안 교반시켰다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔류물을 DCM (4mL)에 재용해시켰다. 이러한 용액에 THF 중의 Me₂NH (360 μ L, 0.72mmol, THF 중의 2M)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 4시간 교반시켰다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (용리액 EtOAc)에 의해 정제하여, 표제 화합물 276 (50mg, 58% 수율)을 황색을 띠는 고형물로서 수득하였다. MS (m/z): 239.1(M+H) (실측치).

[1485] 단계 3. 4-(2-플루오로-4-니트로페녹시)-N,N,7-트리메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복사미드 (277)

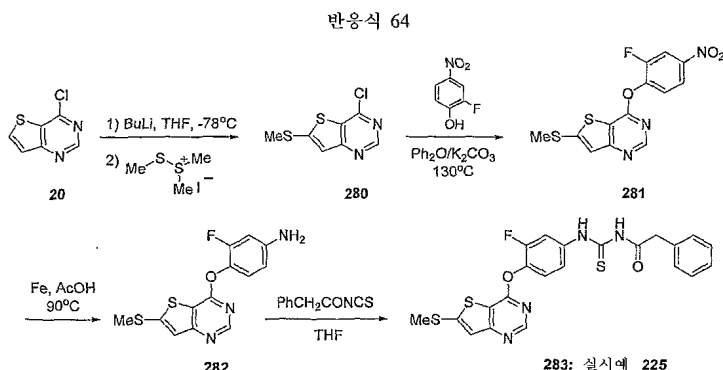
[1486] 화합물 276을 출발 물질로 하여, 화합물 260 (반응식 59, 실시예 218, 단계 2)의 합성에 대해 상기 설명된 절차에 따라, 표제 화합물 277을 77% 수율로 오프-화이트 고형물로서 수득하였다. MS (m/z): 360.1(M+H) (실측치).

[1487] 단계 4. 4-(4-아미노-2-플루오로페녹시)-N,N,7-트리메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복사미드 (278)

[1488] 화합물 277을 출발 물질로 하여, 화합물 261 (반응식 59, 실시예 218, 단계 3)의 합성에 대해 상기 설명된 절차에 따라, 표제 화합물 278을 72% 수율로 오프-화이트 고형물로서 수득하였다. MS (m/z): 330.1(M+H) (실측치).

[1489] 단계 5. 4-(2-플루오로-4-(3-(2-페닐아세틸)티오우레이도)페녹시)-N,N,7-트리메틸-7H-피롤로 [2,3-d]피리미딘-6-카르복사미드 (279)

[1490] 화합물 278을 출발 물질로 하여, 화합물 262a (반응식 59, 실시예 218, 단계 4)의 합성에 대해 상기 설명된 절차에 따라, 표제 화합물 279를 98% 수율로 오프-화이트 고형물로서 수득하였다. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 12.45(s, 1H), 11.81(s, 1H), 8.43(s, 1H), 7.89(m, 1H), 7.46(m, 2H), 7.34(m, 4H), 7.28(m, 1H), 6.93(m, 1H), 4.03(s, 3H), 3.82(s, 2H), 3.81(s, 3H), 3.14(s, 3H), 3.06(s, 3H). MS (m/z): 507.1(M+H) (실측치).



[1491] 실시예 225

[1492] N-(3-플루오로-4-(6-(메틸티오)티에노[3,2-d]피리미딘-4-일옥시)페닐카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드 (283)

[1493] 단계 1. 4-클로로-6-(메틸티오)티에노[3,2-d]피리미딘 (280)

[1494] THF (11 mL) 중의 화합물 20 (반응식 4에 도시되어 있음) (200mg, 1.18mmol)의 용액에 -78°C에서 *n*-BuLi (566 μ L, 1.42mmol, THF 중의 2.5M)를 매우 서서히 첨가하고, 혼합물을 동일한 조건하에서 15분간 교반시켰다. THF (1 mL) 중의 디메틸 디설파이드 (160 μ L, 1.77mmol) 및 MeI (110 μ L, 1.77mmol)의 용액을 적가하였다. 반응 혼합물을 -78°C에서 2시간 동안 교반시키고, 포화 수성 NH₄Cl 용액으로 쉐킷시키고, DCM으로 추출하였다. 추출물을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 농축시켜서, 표제 화합물 280 (210mg, 82% 수율)을 황색을 띠는 고형물로서 수득하였다. MS (m/z): 217.0(M+H) (실측치).

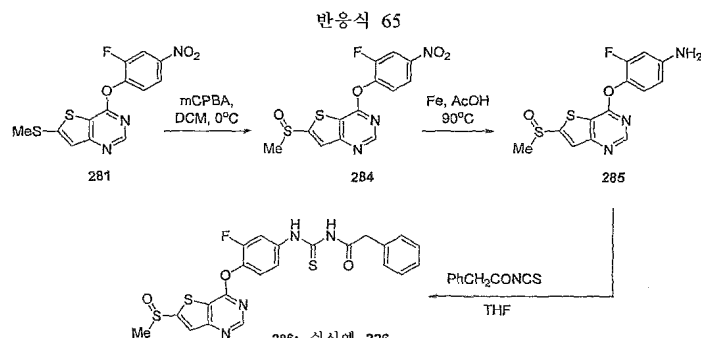
[1495] 단계 2. 4-(2-플루오로-4-니트로페녹시)-6-(메틸티오)티에노[3,2-d]피리미딘 (281)

[1496] Ph₂O (10mL) 중의 화합물 280 (210mg, 0.97mmol), 2-플루오로-4-니트로페놀 (278mg, 1.77mmol) 및 K₂CO₃ (560mg, 3.54mmol)의 혼합물을 130°C에서 60시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시키고, EtOAc 및 물 사이에 분배시켰다. 유기상을 수집하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과시키고, 농축시키고, 구배 용리 (헥산으로부터 헥산/EtOAc, 1:1)를 사용하는 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 표제 화합물 281 (288 mg, 88% 수율)을 황색을 띠는 고형물로서 수득하였다. MS (m/z): 338.1(M+H) (실측치).

[1498] 단계 3. 3-플루오로-4-(6-(메틸티오)티에노[3,2-*d*]피리미딘-4-일옥시)벤젠아민 (282)
 [1499] 90°C에서 AcOH (25mL) 중의 화합물 281 (288mg, 0.94mmol)의 용액에 철 분말(238mg, 4.25mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 90°C에서 10분간 격렬히 교반시키고, 냉각시키고, 셀라이트 패드를 통해 여과시키고, 농축시켰다. 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (용리액 EtOAc)에 의해 정제하여, 표제 화합물 282 (248mg, 95%)를 오프-화이트 고형물로서 수득하였다. MS (m/z): 308.1(M+H) (실측치).

[1500] 단계 4. *N*-(3-플루오로-4-(6-(메틸티오)티에노[3,2-*d*]피리미딘-4-일옥시)페닐카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드 (283)

[1501] THF (8 mL) 중의 화합물 282 (248mg, 0.80mmol) 및 2-페닐아세틸 이소티오시아네이트 (214mg, 1.20mmol)의 혼합물을 2시간 동안 교반시키고, 농축시켰다. 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (용리액 EtOAc/헥산 (3:7))에 의해 정제하여, 표제 화합물 283 (200mg, 52% 수율)을 오프-화이트 고형물로서 수득하였다. ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 12.42(s, 1H), 11.80(s, 1H), 8.63(s, 1H), 7.85(d, 1H), 7.54-7.44 (m, 3H), 7.35 (m, 4H), 7.30(m, 1H), 3.81(s, 2H), MS (m/z): 485.1(M+H) (실측치).



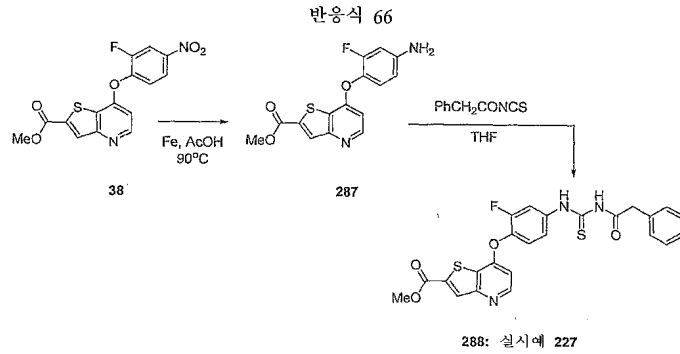
[1502] 실시예 226
 [1503] 실시예 226
 [1504] *N*-(3-플루오로-4-(6-(메틸술피닐)티에노[3,2-*d*]피리미딘-4-일옥시)페닐 카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드 (286)

[1505] 단계 1. 4-(2-플루오로-4-니트로페녹시)-6-(메틸술피닐)티에노[3,2-*d*]피리미딘 (284)
 [1506] 0°C에서 DCM 중의 화합물 281 (1.1g, 3.2mmol) 및 *m*-CPBA (77%, 890 mg, 12.8 mmol)의 혼합물을 2시간 동안 교반시키고, DCM으로 희석시키고, 빙수, NaHCO₃ 용액 및 물로 다시 세척하고; 건조시키고, 농축시켜서, 표제 화합물 284 (1.15 g, 정량분석)를 황색을 띠는 고형물로서 수득하였다. MS (m/z): 354.0(M+H) (실측치).

[1507] 단계 2. 4-(2-플루오로-4-니트로페녹시)-6-(메틸술피닐)티에노[3,2-*d*]피리미딘 (285)
 [1508] 화합물 284를 출발 물질로 하여, 화합물 282 (반응식 64, 단계 3, 실시예 225)의 합성에 대해 상기 설명된 절차에 따라, 표제 화합물 285를 34% 수율로 오프-화이트 고형물로서 수득하였다.. MS (m/z): 324.0 (M+H) (실측치).

[1509] 단계 3. *N*-(3-플루오로-4-(6-(메틸술피닐)티에노[3,2-*d*]피리미딘-4-일옥시)페닐 카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드 (286)

[1510] 화합물 285를 출발 물질로 하여, 화합물 283 (반응식 64, 단계 4, 실시예 225)의 합성에 대해 상기 설명된 절차에 따라, 표제 화합물 286을 36% 수율로 오프-화이트 고형물로서 수득하였다.. ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 12.45(s, 1H), 11.83(s, 1H), 8.80(s, 1H), 8.13(s, 1H), 7.93(dd, 1H, J₁=2.3Hz, J₂=10.9Hz), 7.55 (t, 1H, J=8.6Hz), 7.48 (m, 1H), 7.34-7.31(m, 4H), 7.28-7.25(m, 1H), 3.81(s, 2H), 3.08(s, 3H). MS (m/z): 501.0(M+H) (실측치).



[1511]

[1512]

실시예 227

[1513]

메틸 7-(2-플루오로-4-(3-(2-페닐아세틸)티오우레이도)페녹시)티에노[3,2-*b*]피리딘-2-카르복실레이트 히드로클로라이드 (288)

[1514]

단계 1. 메틸 7-(4-아미노-2-플루오로페녹시)티에노[3,2-*b*]피리딘-2-카르복실레이트 (287)

[1515]

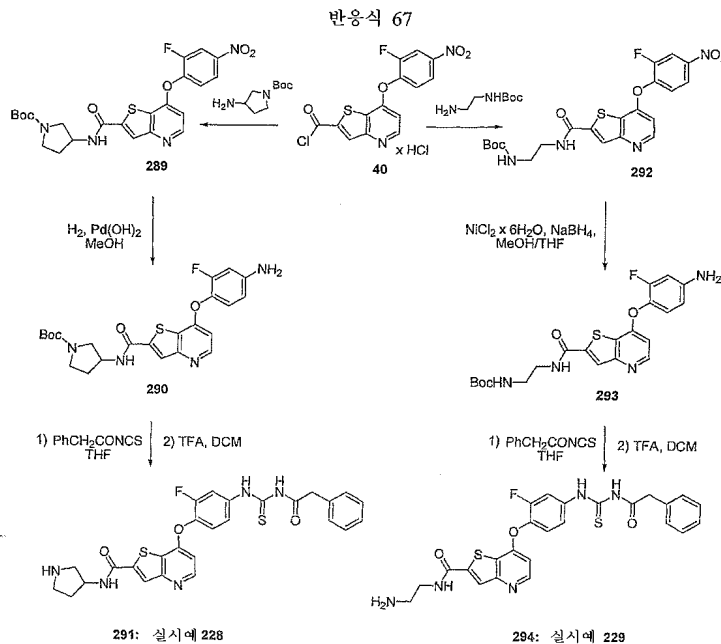
니트로 화합물 (38) (반응식 7에 도시되어 있음)을 출발 물질로 하여, 화합물 261 (반응식 59, 단계 3, 실시예 218)의 합성에 대해 상기 설명된 절차에 따라, 표제 화합물 287을 86% 수율로 오프-화이트 고형물로서 획득하였다. MS (m/z):319.0 (M+H) (실측치).

[1516]

단계 2. 메틸 7-(2-플루오로-4-(3-(2-페닐아세틸)티오우레이도)페녹시)티에노[3,2-*b*]피리딘-2-카르복실레이트 히드로클로라이드 (288)

[1517]

아민 (287)을 출발 물질로 하여, 2-(2,6-디클로로페닐)아세틸 이소티오시아네이트를 2-페닐아세틸 이소티오시아네이트로 대체하며 화합물 269b (반응식 561, 실시예 222)의 합성에 대해 상기 설명된 절차에 따라, 표제 화합물 288을 72% 수율로 황색을 띠는 고형물로서 획득하였다. ¹H NMR (d-DMSO) δ (ppm): 12.51(s, 1H), 11.84(s, 1H), 8.64(dd, 1H, J₁=5.1Hz, J₂=0.4Hz), 8.24(s, 1H, J=0.4Hz), 8.02(dd, 1H, J₁=1.8Hz, J₂=13.4Hz), 7.56-7.54(m, 2H), 7.36-7.31(m, 1H), 7.28-7.25(m, 1H), 6.81 (d, 1H, J = 5.5 Hz), 3.91 (s, 3H), 3.81 (s, 2H). MS (m/z):496.3 (M+H) (실측치).



[1518]

[1519]

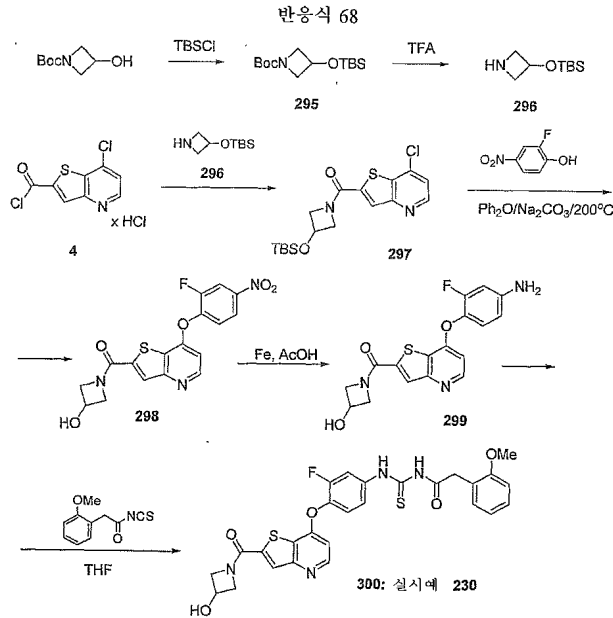
실시예 228

[1520]

7-(2-플루오로-4-(3-(2-페닐아세틸)티오우레이도)페녹시)-*N*-(피롤리딘-3-일)티에노[3,2-*b*]피리딘-2-카르복사미드 (291)

- [1521] 단계 1. 3차-부틸 3-(7-(2-플루오로-4-니트로페녹시)티에노[3,2-*b*]피리딘-2-카르복스아미도) 피롤리딘-1-카르복실레이트 (289)
- [1522] DCM (15 mL) 중의 화합물 40 (반응식 7에 도시되어 있음, 600 mg, 1.54 mmol), 3차-부틸 3-아미노피롤리딘-1-카르복실레이트 (369 mg, 2.0 mmol)의 용액을 실온에서 밤새 교반시켰다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (용리액 EtOAc 및 EtOAc/MeOH (10:1))에 의해 정제하여, 표제 화합물 289 (160mg, 20%)를 오프-화이트 고형물로서 수득하였다. MS (m/z): 503.3 (M+H) (실측치).
- [1523] 단계 2. 3차-부틸 3-(7-(4-아미노-2-플루오로페녹시)티에노[3,2-*b*]피리딘-2-카르복스아미도) 피롤리딘-1-카르복실레이트 (290)
- [1524] MeOH (2 mL) 중의 화합물 289 (90 mg, 0.18 mmol) 및 Pd(OH)₂의 혼합물을 1 atm에서 1시간 동안 수소화시켰다. 촉매를 여과시키고, 여액을 농축시켜서, 표제 화합물 290 (60mg, 70% 수율)을 황색을 띠는 고형물로서 수득하였다. MS (m/z): 473.2 (M+H) (실측치).
- [1525] 단계 3. 7-(2-플루오로-4-(3-(2-페닐아세틸)티오우레이도)페녹시)-*N*-(피롤리딘-3-일)티에노[3,2-*b*]피리딘-2-카르복사미드 (291)
- [1526] THF (2 mL) 중의 화합물 290 (40 mg, 0.084 mmol) 및 2-페닐아세틸 이소티오시아네이트 (22 mg, 0.126 mmol)의 용액을 30분간 교반시켰다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (용리액 EtOAc)에 의해 정제하여, 고형 물질을 수득하고, 이를 TFA/DCM (0.5 mL/0.5 mL) 혼합물에 용해시키고, 실온에서 2시간 동안 교반시켰다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔류물을 제조 HPLC (애퀴실 C18, 구배 용리, 물 중의 60-95% MeOH, 45분)에 의해 정제하여, 표제 화합물 291 (8mg, 80% 수율)을 오프-화이트 고형물로서 수득하였다. ¹H NMR (d-DMSO) δ (ppm): 9.27(d, 1H), 8.57(d, 1H), 8.37(s, 1H), 8.30(s, 1H), 8.01(d, 1H), 7.53(m, 2H), 7.33-7.31(m, 4H), 7.29-7.25(m, 1H), 6.74(d, 1H), 4.46(m, 1H), 3.82(s, 2H), 3.11-3.03(m, 2H), 2.18-2.09(m, 2H), 1.93-1.89(m, 2H). MS (m/z): 550.2(M+H) (실측치).
- [1527] 실시예 229
- [1528] *N*-(2-아미노에틸)-7-(2-플루오로-4-(3-(2-페닐아세틸)티오우레이도)페녹시)티에노[3,2-*b*]피리딘-2-카르복사미드 (294)
- [1529] 단계 1. 3차-부틸 2-(7-(2-플루오로-4-니트로페녹시)티에노[3,2-*b*]피리딘-2-카르복스아미도) 에틸카르바메이트 (292)
- [1530] DCM (2 mL) 중의 화합물 40 (반응식 7에 도시되어 있음, 100 mg, 0.26 mmol), *N*-Boc-*N*-메틸에틸렌디아민 히드로클로라이드 (50 mg, 0.26 mmol) 및 Et₃N (36 μL, 0.52 mmol)의 용액을 실온에서 4시간 동안 교반시키고, EtOAc (10mL)로 희석시켰다. 합쳐진 혼합물을 염수로 세척하고, 상들을 분리하였다. 수성상을 EtOAc로 추출하고, 추출물을 유기상과 합치고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 농축시켜서, 표제 화합물 292 (119 mg, 96%, 미정제)를 황색을 띠는 고형물로서 수득하였다. MS (m/z): 477.1 (M+H) (실측치).
- [1531] 단계 2. 3차-부틸 2-(7-(4-아미노-2-플루오로페녹시)티에노[3,2-*b*]피리딘-2-카르복스아미도) 에틸카르바메이트 (293)
- [1532] 0°C에서 MeOH/THF (1.7 mL/1.7 mL) 중의 화합물 292 (80mg, 0.17mmol)의 용액에, NiCl₂ x 6H₂O (85 mg, 0.35 mmol)에 이어 NaBH₄ (26 mg, 0.68 mmol)을 일부분씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 15분간 교반시키고, 2N 수성 HCl (2 mL)로 처리하고, 여과시키고; 여액을 수성 NH₄OH로 pH 7로 중화시키고, EtOAc 및 물 사이에 분배시켰다. 유기상을 수집하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물 (75 mg, 정량적 수율, 미정제)을 다음 단계에서 추가 정제 없이 바로 사용하였다. MS (m/z): 447.1(M+H) (실측치).
- [1533] 단계 3. *N*-(2-아미노에틸)-7-(2-플루오로-4-(3-(2-페닐아세틸)티오우레이도)페녹시)티에노[3,2-*b*]피리딘-2-카르복사미드 (294)
- [1534] 화합물 291 (실시예 228)의 합성에 대해 상기 설명된 절차에 따라, 표제 화합물을 3% 수율로 오프-화이트 고형물로서 수득하였다. ¹H NMR (d-DMSO) δ (ppm): 9.00(d, 1H), 8.50(m, 1H), 8.30(m, 1H), 8.20(d, 1H), 7.92(d, 1H), 7.44(m, 2H), 7.26-7.25(m, 3H), 7.21-7.18(m, 1H), 6.66(d, 1H), 3.75(s, 2H), 3.30-3.20(m,

6H). MS (m/z): 524.3(M+H).



[1535]

[1536] 실시예 230

[1537] *N*-(3-플루오로-4-(2-(3-히드록시아제티딘-1-카르보닐)티에노[3,2-*b*]피리딘-7-일옥시)페닐카르바모티오일)-2-(2-메톡시페닐)아세트아미드 (300)

[1538] 단계 1. 3차-부틸 3-(3차-부틸디메틸실릴옥시)아제티딘-1-카르복실레이트 (295)

[1539] DCM (11.5 mL) 중의 3차-부틸 3-히드록시아제티딘-1-카르복실레이트 (1 g, 5.77 mmol), TBSCl (6.35 mmol, 956 mg)의 용액을 실온에서 72시간 동안 교반시켰다. 용매를 감압하에서 제거하고, EtOAc를 잔류물에 첨가하고, 고형 물질을 여과에 의해 분리하였다. 여액을 감압하에서 농축시키고, 잔류물을 EtOAc/헥산 (9:1) 으로부터 EtOAc/헥산 (1:1)으로의 구배 용리를 사용하는 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여, 표제 화합물 295 (1.25 g, 75% 수율)을 시럽으로서 수득하였다. MS (m/z): 310.1 (M+23).

[1540] 단계 2: 3-(3차-부틸디메틸실릴옥시)아제티딘 (296)

[1541] 화합물 295 (200 mg, 0.696 mol), DCM (1 mL) 및 TFA (1mL)의 용액을 실온에서 1시간 동안 교반시키고, 감압하에서 농축시키고; NaOH (1M, 15 mL)를 잔류물에 첨가하고, 현탁액을 DCM으로 추출하고, 추출물을 건조시키고 (무수 Na₂SO₄), 농축시켜서, 표제 화합물 296 (90.4 mg, 69% 수율)을 시럽으로서 수득하였다. MS (m/z): 188.1 (M+1).

[1542] 단계 3: (3-(3차-부틸디메틸실릴옥시)아제티딘-1-일)(7-클로로티에노[3,2-*b*]피리딘-2-일)메탄온 (297)

[1543] 아실 클로라이드 (4) (반응식 1)를 출발 물질로 하여, 디메틸 아민을 아민 (296)로 대체하며 아미드 (5) (또한 반응식 1)의 합성에 대해 상기 설명된 절차에 따라, 표제 화합물 297을 64% 수율로 시럽으로서 수득하였다. MS (m/z): 383.0 (M+1).

[1544] 단계 4: (7-(2-플루오로-4-니트로페녹시)티에노[3,2-*b*]피리딘-2-일)(3-히드록시아제티딘-1-일)메탄온 (298)

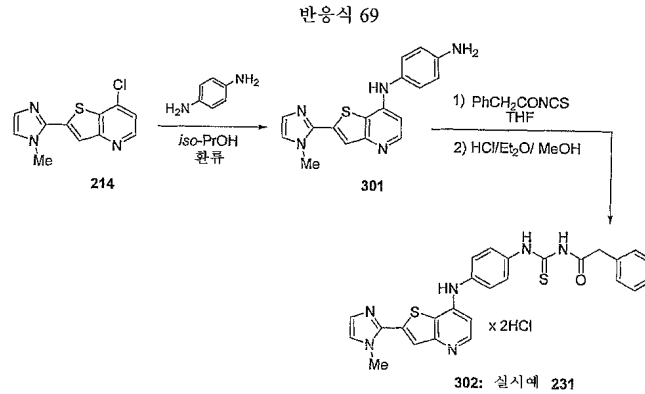
[1545] 아미드 (297)를 출발 물질로 하여, 화합물 230 (반응식 50, 실시예 203)의 합성에 대해 상기 설명된 절차에 따라, 표제 화합물 298을 39% 수율로 시럽으로서 수득하였다. MS (m/z): 389.05 (M+1).

[1546] 단계 5: (7-(4-아미노-2-플루오로페녹시)티에노[3,2-*b*]피리딘-2-일)(3-히드록시아제티딘-1-일)메탄온 (299)

[1547] 니트로 화합물 (298)을 출발 물질로 하여, 아민 (231) (반응식 50, 실시예 203)의 합성에 대해 상기 설명된 절차에 따라, 표제 화합물 299를 83% 수율로 수득하였다. MS (m/z): 359.07 (M+1).

[1548] 단계 6: *N*-(3-플루오로-4-(2-(3-히드록시아제티딘-1-카르보닐)티에노[3,2-*b*]피리딘-7-일옥시)페닐카르바모티오일)-2-(2-메톡시페닐)아세트아미드 (300)

[1549] 아민 (299)를 출발 물질로 하여, 2-페닐아세틸 이소티오시아네이트를 (2-메톡시-페닐)-아세틸 이소티오시아네이트로 대체하는 것을 제외하고는 화합물 232a (반응식 50, 실시예 203)의 합성에 대해 상기 설명된 절차에 따라, 표제 화합물 300을 39% 수율로 크림색 고형물로서 수득하였다. ¹HNMR: (CD₃OD) δ (ppm): 12.58 (s, 1H), 11.77 (s, 1H), 8.62 (m, 1H), 8.09 (d, J=12.3Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.26 (m, 2H), 7.00 (m, 1H), 6.92 (m, 1H), 6.77 (m, 1H), 6.50 (d, J=5.9Hz, 1H), 4.81 (m, 1H), 4.59 (m, 1H), 4.35 (m, 2H), 3.87-3.78 (m, 6H). MS (m/z): 567.0 (M+1).



[1550] 실시예 231

[1551] 실시예 231

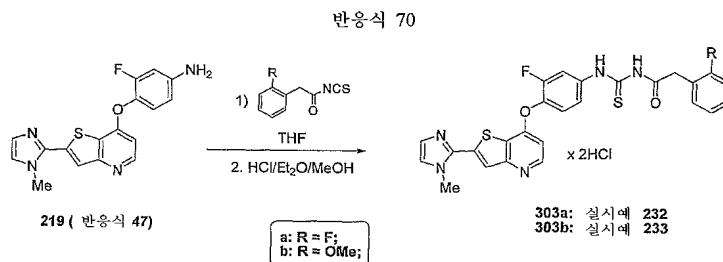
[1552] *N*-(4-(2-(1-메틸-1*H*-이미다졸-2-일)티에노[3,2-*b*]피리딘-7-일)아미노)페닐 카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드 (302)

[1553] 단계 1. *N*-(2-(1-메틸-1*H*-이미다졸-2-일)티에노[3,2-*b*]피리딘-7-일)벤젠-1,4-디아민 (301)

[1554] 이소-PrOH (15 mL) 중의 화합물 214 (500mg, 2.0mmol, 반응식 46) 및 벤젠-1,4-디아민 (500mg, 4.62 mmol)의 혼합물을 밤새 환류시키고, 실온으로 냉각시키고, 여과시켰다. 고형물을 수집하고, 이소-PrOH/H₂O 혼합물로 세척하여, 표제 화합물 301 (300mg, 44% 수율)을 황색을 띠는 고형물로서 수득하였다. MS (m/z): 322.1(M+H) (실측치).

[1555] 단계 2. *N*-(4-(2-(1-메틸-1*H*-이미다졸-2-일)티에노[3,2-*b*]피리딘-7-일)아미노)페닐 카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드 (302)

[1556] 화합물 301을 출발 물질로 하여, 2-(2,6-디클로로페닐)아세틸 이소티오시아네이트를 2-페닐아세틸 이소티오시아네이트로 대체하는 것을 제외하고는 화합물 269b (반응식 61, 실시예 222)의 합성에 대해 상기 설명된 절차에 따라, 표제 화합물 302를 12% 수율로 황색 고형물로서 수득하였다. ¹H NMR (d-DMSO) δ (ppm): 12.47(s, 1H), 11.76(s, 1H), 10.83(s, 1H), 8.41(d, 1H, J=6.9Hz), 7.84(s, 1H), 7.80(s, 1H), 7.78(s, 1H), 7.55(s, 1H), 7.46(s, 1H), 7.43(s, 1H), 7.32(m, 4H), 7.28-7.20(m, 1H), 7.20(s, 1H), 6.94(d, 1H, J=6.8Hz), 3.98(s, 3H), 3.81(s, 2H). MS (m/z): 499.1(M+H) (실측치).



[1557] 실시예 232

[1558] 실시예 232

[1559] *N*-(3-플루오로-4-(2-(1-메틸-1*H*-이미다졸-2-일)티에노[3,2-*b*]피리딘-7-일)옥시)페닐 카르바모티오일)-2-(2-플루오로페닐)아세트아미드 디-히드로클로라이드 (303a)

[1560] THF (3 mL) 중의 아닐린 (219) (100 mg, 0.29 mmol, 반응식 47) 및 2-(2-플루오로페닐)아세틸 이소티오시아네

이트 (115 mg, 0.58 mmol)의 혼합물을 1시간 동안 교반시키고, 실리카겔을 함유하는 컬럼상으로 로딩시키고, EtOAc 및 EtOAc/MeOH (100:1)로 순차적으로 용리시켜서, 백색 고형물을 생성시켰다. 이러한 물질을 MeOH (5 mL)에 현탁시키고, HCl (에테르 중의 1.0M, 1 mL)를 첨가하여, 투명한 용액을 형성시키고, 이를 증발 건조시켰다. 잔류물을 에테르로 세척하고, H₂O 중에 현탁시키고, 동결건조시켜서, 표제 화합물 (80mg, 45% 수율)을 황색을 띠는 고형물로서 수득하였다. ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 12.42(s, 1H), 11.88(s, 1H), 8.65(d, 1H, J=5.5Hz), 8.20(s, 1H), 8.05(d, 1H, J=1.7Hz), 7.74(s, 1H), 7.58-7.55(m, 3H) 7.39-7.32(m, 2H), 7.21-7.16(m, 2H), 6.82(d, 1H, J=5.5Hz), 4.02(s, 3H), 3.93(s, 2H), MS (m/z): 536.2(M+H) (실측치).

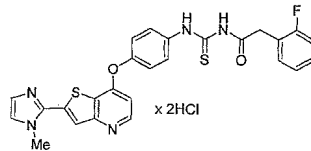
[1561] 실시예 233

[1562] *N*-(3-플루오로-4-(2-(1-메틸-1*H*-이미다졸-2-일)티에노[3,2-*b*]피리딘-7-일옥시)페닐카르바모티오일)-2-(2-메톡시페닐)아세트아미드 디-히드로클로라이드 (303b)

[1563] 화합물 219을 출발 물질로 하여, 2-(2-플루오로페닐)아세틸 이소티오시아네이트를 2-(2-메톡시페닐)아세틸 이소티오시아네이트로 대체하는 것을 제외하고는 화합물 303a (실시예 232)의 합성에 대해 상기 설명된 절차에 따라, 표제 화합물 303b를 44% 수율로 오프-화이트 고형물로서 수득하였다. ¹H NMR (d-DMSO) δ (ppm): 12.55 (s, 1H), 11.73(s, 1H), 8.62(m, 1H), 8.09(m, 1H), 7.65(s, 1H), 7.57(m, 1H), 7.43(s, 1H), 7.27-7.20(m, 1H), 6.98(d, 1H, J=8.2Hz), 6.90(dt, 1H, J₁=1.0Hz, J₂=7.4Hz), 6.79(m, 1H), 4.02(s, 3H), 3.81(s, 2H), 3.77(s, 3H). MS (m/z): 548.3(M+H) (실측치).

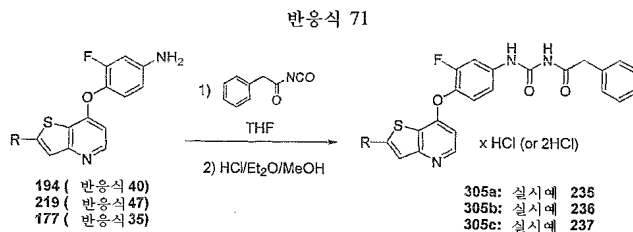
[1564] 실시예 234

[1565] 2-(2-플루오로페닐)-*N*-(4-(2-(1-메틸-1*H*-이미다졸-2-일)티에노[3,2-*b*]피리딘-7-일옥시) 페닐카르바모티오일)아세트아미드 디히드로클로라이드 (304)



[1566]

[1567] 화합물 214 (반응식 46)을 출발 물질로 하여, 화합물 228 (실시예 202) 및 303a (실시예 232)의 합성에 대해 상기 설명된 절차에 따라, 표제 화합물 234를 31% 수율로 오프-화이트 고형물로서 수득하였다. ¹H NMR (d-DMSO) δ (ppm): 12.34(s, 1H), 11.81(s, 1H), 8.68(m, 1H), 8.24(s, 1H), 7.79(m, 3H), 7.62(s, 1H), 7.40-7.13(m, 6H), 6.86(d, 1H), 4.02(s, 3H), 3.93(s, 2H). MS (m/z): 518.1(M+H) (실측치).



R	화합물 번호
	194 및 305a
	219 및 305b
	177 및 305c

[1568]

[1569] 실시예 235

[1570] *N*-(3-플루오로-4-(2-(피롤리딘-1-카르보닐)티에노[3,2-*b*]피리딘-7-일옥시)페닐카르바모일)-2-페닐아세트아미드

히드로클로라이드 (305a)

[1571] 화합물 194 (93 mg, 0.26 mmol, 반응식 40) 및 2-페닐아세틸 이소시아네이트 (83 mg, 0.62 mmol) [J. Hill, et al. JACS. 62; 1940; 1595]의 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반시키고, 플래시 크로마토그래피 컬럼상으로 직접 로딩시키고, EtOAc로 용리시켰다. 백색 고형물을 수득하고, 이를 MeOH 중에 현탁시키고, HCl (1 mL, Et₂O 중의 1.0M)로 처리하여, 투명한 용액을 형성시켰다. 용액을 농축시켜서, 침전물을 형성시키고, 이를 여과에 의해 수집하여, 표제 화합물 305a (48 mg, 33% 수율)를 백색 고형물로서 수득하였다. ¹H NMR (d-DMSO) δ (ppm): 11.05(s, 1H), 10.62(s, 1H), 8.57(d, 1H), 8.02(s, 1H), 7.81(d, 1H), 7.48-7.43(m, 2H), 7.33-7.25(m, 5H), 6.74(d, 1H), 3.85(t, 2H), 3.78(s, 2H), 3.51(t, 2H), 1.98-1.86(m, 2H). MS (m/z): 519.2(M+H) (실측치).

[1572] 실시예 236

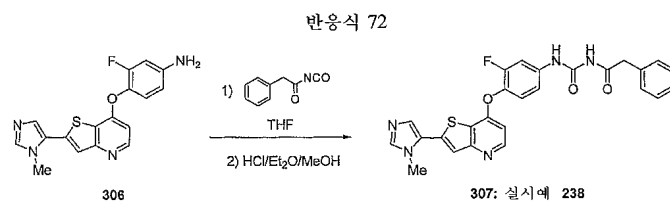
[1573] N-(3-플루오로-4-(2-(1-메틸-1H-이미다졸-2-일)티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)페닐 카르바모일)-2-페닐아세트아미드 디히드로클로라이드 (305b)

[1574] 화합물 219 (반응식 47)를 출발 물질로 하여, 화합물 305a의 합성에 대해 상기 설명된 절차에 따라, 표제 화합물 305b를 15% 수율로 백색 고형물로서 수득하였다. ¹H NMR (d-DMSO) δ (ppm): 11.07(s, 1H), 10.66(s, 1H), 8.67(d, 1H, J=5.5Hz), 8.27(s, 1H), 7.85-7.80(m, 2H), 7.65(s, 1H), 7.51(t, 1H, J=8.6Hz), 7.46(d, 1H), 7.34-7.28(m, 5H), 6.85(d, 1H, J=5.3Hz), 4.03(s, 3H), 3.74(s, 2H). MS (m/z): 502.2(M+H) (실측치).

[1575] 실시예 237

[1576] N-(3-플루오로-4-(2-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)페닐 카르바모일)-2-페닐아세트아미드 디히드로클로라이드 (305c)

[1577] 화합물 177 (반응식 35)을 출발 물질로 하여, 화합물 305a의 합성에 대해 상기 설명된 절차에 따라, 표제 화합물 305c를 54% 수율로 백색 고형물로서 수득하였다. ¹H NMR (d-DMSO) δ (ppm): 11.08(s, 1H), 10.67(s, 1H), 8.66 (d, 1H, J=6.2Hz), 8.26(s, 1H), 8.21(s, 1H), 7.93(s, 1H), 7.85(dd, 1H, J₁=12.9Hz, J₂=2.5Hz), 7.53(t, 1H, J=8.8Hz), 7.65(s, 1H), 7.48-7.45(m, 1H), 7.35-7.30(m, 4H), 7.28-7.24(m, 1H), 6.94(d, 1H, J=6.1Hz), 3.79(s, 3H), 3.75(s, 2H). MS (m/z): 502.1(M+H) (실측치).



[1578]

[1579] 실시예 238

[1580] N-(3-플루오로-4-(2-(1-메틸-1H-이미다졸-5-일)티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시) 페닐 카르바모일)-2-페닐아세트아미드 (307)

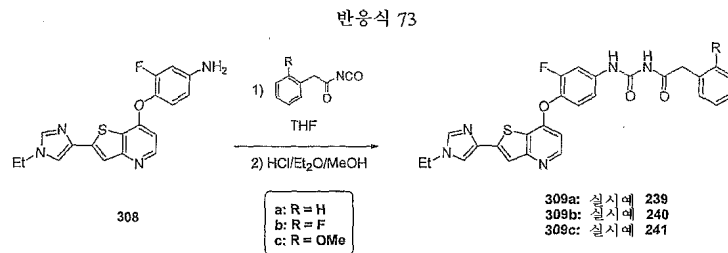
[1581] 3-플루오로-4-[2-(1-메틸-1H-이미다졸-5-일)-티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시]-페닐아민 (306)

[1582] 화합물 98 (반응식 19)을 출발 물질로 하여, 스틸(Stille) 커플링 단계에서 2-브로모티아졸을 5-브로모-1-메틸-1H-이미다졸 (표 9)로 대체하는 것을 제외하고는 화합물 12 (반응식 2, 단계 1-4)의 합성에 대해 상기 설명된 절차에 따라, 표제 화합물 306을 수득하였다. MS (m/z): 341.0(M+H) (실측치).

[1583] N-(3-플루오로-4-(2-(1-메틸-1H-이미다졸-5-일)티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시) 페닐 카르바모일)-2-페닐아세트아미드 (307)

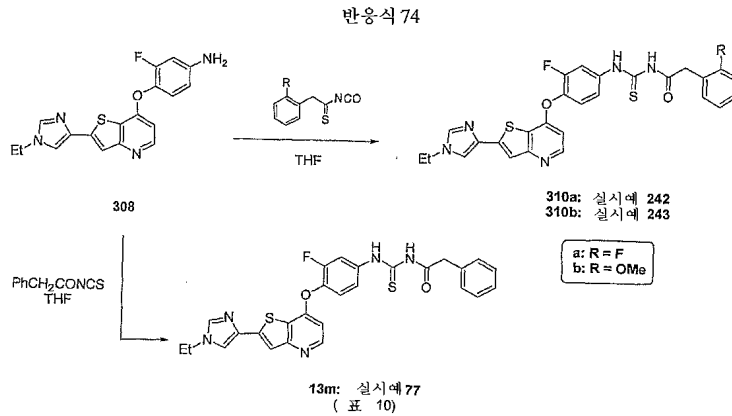
[1584] 화합물 306 (99mg, 0.29 mmol) 및 2-페닐아세틸 이소시아네이트 (97 mg, 0.60 mmol) [A. J. Hill, et al. JACS. 62; 1940; 1595]의 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반시키고, 플래시 크로마토그래피 컬럼상으로 직접

로딩시키고, EtOAc로부터 MeOH/EtOAc (10:90)로 구배 용리시켜서, 표제 화합물 307 (42% 수율)을 백색 고형물로서 수득하였다. ¹H NMR (d-DMSO) δ (ppm): 11.11(s, 1H), 10.68(s, 1H, J=5.5Hz), 8.49(d), 7.85(s, 1H), 7.82(dd, 1H, J₁=12.9Hz, J₂=2.4Hz), 7.76(s, 1H), 7.43(m, 2H), 7.40(s, 1H), 7.32(m, 4H), 7.28(m, 1H), 6.61(d, 1H, J=5.5Hz), 3.89(s, 3H), 3.74(s, 2H). MS (m/z):502.4 (M+H) (실측치).



- [1585]
- [1586] 실시예 239
- [1587] N-(4-(2-(1-에틸-1H-이미다졸-4-일)티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)-3-플루오로페닐 카르바모일)-2-페닐아세트아미드 (309a)
- [1588] 4-[2-(1-에틸-1H-이미다졸-4-일)-티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시]-3-플루오로-페닐아민 (308)
- [1589] 화합물 98 (반응식 19)을 출발 물질로 하여, 스틸 커플링 단계에서 2-브로모티아졸을 4-브로모-1-에틸-1H-이미다졸 (표 9)로 대체하는 것을 제외하고는 화합물 12 (반응식 2, 단계 1-4)의 합성에 대해 상기 설명된 절차에 따라, 표제 화합물 308을 수득하였다. MS (m/z): 355.1 (M+H) (실측치).
- [1590] N-(4-(2-(1-에틸-1H-이미다졸-4-일)티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)-3-플루오로페닐 카르바모일)-2-페닐아세트아미드 (309a)
- [1591] 화합물 308 (300mg, 0.85 mmol) 및 2-페닐아세틸 이소시아네이트 (164 mg, 1.02 mmol) [Arthur J. Hill, et al. JACS, 62; 1940; 1595]의 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반시키고, 플래시 크로마토그래피 컬럼상으로 직접 로딩시키고, EtOAc로부터 MeOH/EtOAc (20:80)로 구배 용리시켜서, 표제 화합물 309a (45% 수율)을 백색 고형물로서 수득하였다. ¹H NMR (d-DMSO) δ (ppm): 11.07(s, 1H), 10.63(s, 1H), 8.41(d, 1H, J=5.5Hz), 7.94(d, 1H, J=1.4Hz), 7.80(dd, 1H, J₁=13.1Hz, J₂=2.4Hz), 7.77(d, 1H, J=1.1Hz), 7.65(s, 1H), 7.46-7.39(m, 2H), 7.35-7.19(m, 4H), 7.28-7.24(m, 1H), 6.54(dd, 1H, J₁=5.5Hz, J₂=0.8Hz), 4.03(q, 2H), 3.73(s, 2H), 1.38(t, 3H). MS (m/z): 516.1(M+H) (실측치).
- [1592] 실시예 240
- [1593] N-(4-(2-(1-에틸-1H-이미다졸-4-일)티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)-3-플루오로페닐 카르바모일)-2-(2-플루오로페닐)아세트아미드 (309b)
- [1594] 화합물 308 (320 mg, 0.90 mmol) 및 (2-플루오로-페닐)-아세틸 이소시아네이트 (600 mg, 3.35 mmol) [A. J. Hill, et al. JACS, 62; 1940; 1595]의 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반시키고, 플래시 크로마토그래피 컬럼상으로 직접 로딩시키고, EtOAc로부터 MeOH/EtOAc(20:80)로 구배 용리시켜서, 표제 화합물 309b를 42% 수율로 백색 고형물로서 수득하였다. ¹H NMR (d-DMSO) δ (ppm): 11.10(s, 1H), 10.58(s, 1H), 8.42(d, 1H, J=5.5Hz), 7.94(d, 1H, J=1.1Hz), 7.82-7.77(m, 2H), 7.65(s, 1H), 7.45-7.30(m, 4H), 7.19-7.16(m, 2H), 6.54(dd, 1H, J₁=0.7Hz, J₂=5.4Hz), 4.04(q, 2H), 3.83(s, 2H), 1.38(t, 3H). MS (m/z): 534.1(M+H) (실측치).
- [1595] 실시예 241
- [1596] N-(4-(2-(1-에틸-1H-이미다졸-4-일)티에노[3,2-b]피리딘-7-일옥시)-3-플루오로페닐 카르바모일)-2-(2-메톡시페닐)아세트아미드 (309c)
- [1597] 화합물 308 (370 mg, 1.05 mmol) 및 (2-메톡시-페닐)-아세틸 이소시아네이트 (240 mg, 1.25 mmol) [A. J. Hill, et al. JACS, 62; 1940; 1595]의 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반시키고, 플래시 크로마토그래피 컬럼상으로 직접 로딩시키고, EtOAc로 용리시켜서, 표제 화합물 309c를 42% 수율로 백색 고형물로서 수득하였다. ¹H

NMR (d-DMSO) δ (ppm): 10.98(s, 1H), 10.69(s, 1H), 8.41(d, 1H, J=5.3Hz), 7.94(d, 1H, J=1.2Hz), 7.81(dd, 1H, J₁=13.1Hz, J₂=2.4Hz), 7.77(d, 1H, J=0.9Hz), 7.65(s, 1H), 7.45-7.40(m, 2H), 7.26-7.19(m, 2H), 6.97(d, 1H, J=8.0Hz), 6.89(dt, 1H, J₁=0.8Hz, J₂=8.2Hz), 6.54(d, 1H, J=5.5Hz), 4.04(q, 2H), 3.75(s, 3H), 3.70(s, 2H), 1.38(t, 3H). MS (m/z): 546.1(M+H) (실측치).



[1598]

[1599] 실시예 242

[1600] 1-{4-[2-(1-에틸-1*H*-이미다졸-4-일)-티에노[3,2-*b*]피리딘-7-일옥시]-3-플루오로-페닐}-3-[2-(2-플루오로-페닐)-아세틸]-티오우레아 (310a)

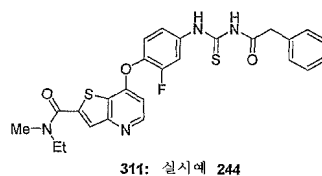
[1601] THF (10 mL) 중의 화합물 308 (385 mg, 0.99 mmol)의 현탁액에 2-(2-플루오로페닐)아세틸 이소티오시아네이트 (263 mg, 1.49 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 1시간 동안 교반시키고, 플래시 크로마토그래피 컬럼상으로 옮기고, EtOAc/MeOH 19:1로 용리시켜서, 표제 화합물 310a (366.9 mg, 67% 수율)을 크림색 고형물로서 수득하였다. ¹H NMR: (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 12.42 (s, 1H), 11.87 (s, 1H), 8.44 (d, J=5.5Hz, 1H), 8.02 (d, J=11.5Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.42 (m, 2H), 7.25 (m, 2H), 7.06 (d, J=5.5Hz, 1H), 4.04 (q, J=7.3Hz, 2H), 3.92 (s, 2H), 7.4 (t, J=7.3Hz, 3H). MS (m/z): 550.0 (M+1).

[1602] 실시예 243

[1603] 1-{4-[2-(1-에틸-1*H*-이미다졸-4-일)-티에노[3,2-*b*]피리딘-7-일옥시]-3-플루오로-페닐}-3-[2-(2-메톡시-페닐)-아세틸]-티오우레아 (310b)

[1604] 화합물 308을 출발 물질로 하여, 2-(2-플루오로페닐)아세틸 이소티오시아네이트를 (2-메톡시-페닐)-아세틸 이소티오시아네이트로 대체하는 것을 제외하고는 화합물 310a의 합성에 대해 상기 설명된 절차에 따라, 표제 화합물 310b를 82% 수율로 수득하였다. ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 12.57 (s, 1H), 11.76 (s, 1H), 8.45 (d, J=5.5Hz, 1H), 8.07 (m, 1H), 7.96 (d, J=1Hz, 1H), 7.79 (d, J=1Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.6 (m, 2H), 7.26 (m, 2H), 7.0 (d, J=7.4Hz, 1H), 6.92 (m, 1H), 6.59 (d, J=5.5Hz, 1H), 4.06 (q, J=7.5Hz, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 1.4 (t, J=7.4Hz, 3H). MS (m/z): 562.0 (M+1).

[1605] 실시예 244



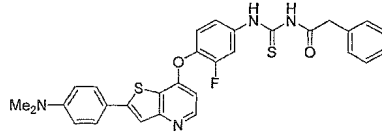
[1606]

[1607] *N*-에틸-7-(2-플루오로-4-(3-(2-페닐아세틸)티오우레이도)페녹시)-*N*-메틸티에노[3,2-*b*]피리딘-2-카르복사미드 (311)

[1608] 단계 4에서 디메틸아민을 *N*-메틸에탄아민으로 대체하는 것을 제외하고는 화합물 8a (반응식 1, 실시예 1)의 합

성에 대해 상기 설명된 절차에 따라, 표제 화합물 311을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) (ppm) 12.49 (s, 1H), 11.82 (s, 1H), 8.64 (d, *J* = 5.48 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H) 7.85 (m, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.32 (m, 4H), 7.24 (m, 1H), 6.82 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.53 (m, 2H), 3.38 (m, 2H), 3.05 (s, 1H), 1.10 m, 3H). MS (계산치) 522.1, 실측치 523.2 (M+H).

[1609] 실시예 245

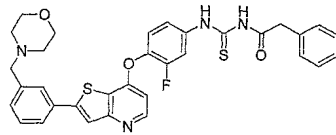


312: 실시예 245

[1611] *N*-(4-(2-(4-(디메틸아미노)페닐)티에노[3,2-*b*]피리딘-7-일옥시)-3-플루오로페닐카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드 (312)

[1612] 첫 번째 단계에서 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4-(메틸술포닐)페닐)-1,3,2-디옥사보롤란을 4-(디메틸아미노)페닐붕소산으로 대체하는 것을 제외하고는 화합물 50 (반응식 10, 실시예 55)의 합성에 대해 상기 설명된 절차에 따라, 표제 화합물 312를 수득하였다. ¹H NMR (DMSO): 12.48 (1H, s), 11.83 (1H, s), 8.44 (1H, d, *J*=5.48 Hz), 7.99 (1H, d, *J*=12.91 Hz), 7.77 (1H, s), 7.68 (2H, d, *J*=8.41 Hz), 7.51 (2H, br), 7.33-7.28 (5H, m), 6.77 (2H, d, *J*=8.22 Hz), 6.56 (1H, d, *J*=4.89 Hz), 3.81 (2H, s), 2.96 (6H, s). MS: 계산치: 556.7, 실측치: 556.9 (M+H).

[1613] 실시예 246

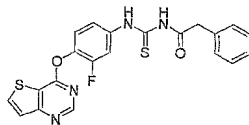


313: 실시예 246

[1615] *N*-(3-(3-(3-(모르폴리노메틸)페닐)티에노[3,2-*b*]피리딘-7-일옥시)페닐카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드 (313)

[1616] 3차-부틸 3-브로모벤질(2-메톡시에틸)카르바메이트 (65) 대신 4-(3-브로모벤질)모르폴린을 출발 물질로 하는 것을 제외하고는 화합물 75 (반응식 15)의 합성에 대해 상기 설명된 절차에 따라, 표제 화합물 313을 수득하였다. ¹H NMR (DMSO): 12.49 (1H, s), 11.84 (1H, s), 8.52 (1H, d, *J*=5.48 Hz), 8.05 (1H, s), 8.01 (1H, d, *J*=12.72 Hz), 7.79-7.78 (2H, m), 7.53 (2H, br), 7.46 (1H, t, *J*=7.63 Hz), 7.39 (1H, d, *J*=7.63 Hz), 7.34-7.26 (5H, m), 6.66 (1H, d, *J*=5.28 Hz), 3.82 (2H, s), 3.57 (4H, br), 3.32 (2H, s), 2.38 (4H, br). MS: 계산치: 612.7, 실측치: 613.3 (M+1).

[1617] 실시예 247



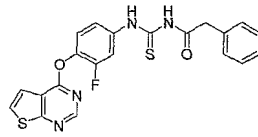
314: 실시예 247

[1619] *N*-(3-(3-(티에노[3,2-*d*]피리미딘-4-일옥시)페닐카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드 (314)

[1620] 단계 1에서 3-클로로-4-니트로페놀을 2-플루오로-4-니트로페놀로 대체하는 것을 제외하고는 화합물 173 (반응식 34, 실시예 135)의 합성에 대해 상기 설명된 절차에 따라, 표제 화합물 314를 수득하였다. ¹HNMR (DMSO-d₆) δ

(ppm): 12.42 (bs, 1H), 11.79 (bs, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.51 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 2.4 and 12.0 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 8.4 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 2.4 and 8.4 Hz, 1H), 7.38-7.30 (m, 4H), 7.30-7.27 (m, 1H), 3.82 (s, 2H). LRMS: 438.1(계산치) 439.1 (실측치).

[1621] 실시예 248

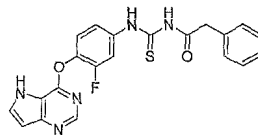


315: 실시예 248

[1622] *N*-(3-플루오로-4-(티에노[2,3-*d*]피리미딘-4-일옥시)페닐카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드 (315)

[1624] 화합물 205 (반응식 44)을 출발 물질로 하여, 화합물 314의 합성에 대해 상기 설명된 절차에 따라, 표제 화합물 315를 수득하였다. ¹HNMR (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 12.42 (s, 1H), 11.80 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.01 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 2.0 and 12.0 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 2.4 and 8.4 Hz, 1H), 7.36-7.30 (m, 4H), 7.30-7.24 (m, 1H), 3.82 (s, 2H). LRMS: 438.4 (계산치) 439.3 (실측치).

[1625] 실시예 249



316: 실시예 249

[1626] *N*-(4-(5*H*-피롤로[3,2-*d*]피리미딘-4-일옥시)-3-플루오로페닐카르바모티오일)-2-페닐아세트아미드 (316)

[1628] *N*-메틸화 단계를 건너뛰는 것을 제외하고는 화합물 31a (반응식 5, 실시예 28)의 합성에 대해 상기 설명된 절차에 따라, 표제 화합물 316을 수득하였다. ¹HNMR (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 12.41(s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.91 (d, J = 10 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.56-7.42 (m, 2H), 7.39-7.32 (m, 4H), 7.30-7.22 (m, 1H), 6.66 (s, 1H), 3.83 (s, 2H). LRMS: 421.1 (계산치) 422.1 (실측치).

[1629] 검정 실시예

[1630] 검정 실시예 1

[1631] c-met 및 VEGF 활성의 억제

[1632] 하기 프로토콜을 본 발명의 화합물을 검정하기 위해 사용하였다.

[1633] 시험관내 수용체 티로신 키나아제 검정 (c-Met/HGF 수용체 및 VEGF 수용체 KDR)

[1634] 이러한 실험은 재조합 인간 c-Met/HGF 수용체의 효소 활성 및 VEGF 수용체 효소 활성을 억제하는 화합물의 능력을 측정한다.

[1635] c-Met 또는 c-Met IC의 세포내 도메인에 상응하는 1.3-kb cDNA (Genbank 수탁 번호 NP000236-1 아미노산 1078 내지 1337)를 이러한 효소의 히스티딘-태깅된 변형체의 생성을 위해 pBlueBacHis2A 벡터 (Invitrogen)의 BamHI/XhoI 부위내로 클로닝시켰다. 이러한 작제물을 사용하여 제조업자의 지시 (Invitrogen)에 따라 Bac-N-Blue™ 시스템을 사용하여 재조합 바콜로바이러스를 생성시켰다.

[1636] c-Met IC 단백질은 재조합 바콜로바이러스 작제물에 의한 감염시 Hi-5 세포 (*Trichoplusia Ni*)에서 발현되었다. 요약하면, 현탁액에서 성장시키고 무혈청 배지 (겐타마이신이 보충된 Sf900 II)에서 약 2 X 10⁶ 세포/ml의 세포 밀도로 유지시킨 Hi-5 세포를 회전 진탕기상에서 120rpm에서 교반하며 27°C에서 72시간 동안 상기 언급된 바이러스를 사용하여 0.2의 감염 다중도(MOI)로 감염시켰다. 감염된 세포를 398g에서 15분간 원심분리시킴으로써

수거하였다. 세포 펠레트를 정제가 수행될 때까지 -80℃에서 동결시켰다.

- [1637] 세포 추출 및 정제에서 설명된 모든 단계는 4℃에서 수행하였다. C-Met IC 재조합 바칼로바이러스로 감염된 동결된 Hi-5 세포 펠레트를 해동시키고, 세포 그램 당 완충액 3 ml를 사용하여 완충액 A (20mM Tris pH 8.0, 10% 글리세롤, 1μg/ml 펩스타틴, 2μg/ml 아프로티닌 및 류펩틴, 50μg/ml PMSF, 50μg/ml TLCK 및 10 μM E64, 0.5mM DTT 및 1mM 레바미솔(Levamisole))에 천천히 재현탁시켰다. 현탁액을 다운스(Dounce) 균질화시킨 후, 이를 22500g에서 4℃에서 30분간 원심분리시켰다. 상층액 (세포 추출물)을 c-Met IC의 정제를 위한 출발 물질로서 사용하였다.
- [1638] 상층액을 0.05M NaCl이 보충된 완충액 B (20mM Tris pH 8.0, 10% 글리세롤)로 평형시킨 Q세파로오스FF 컬럼 (Amersham Biosciences)상으로 로딩시켰다. 평형 완충액으로 10 컬럼 부피 (CV) 세척을 수행한 후, 결합된 단백질을 완충액 B 중의 0.05로부터 1M NaCl로의 5 CV 선형 염 구배를 사용하여 용리시켰다. 전형적으로, 선택된 분획의 전도도는 6.5 내지 37 mS/cm 였다. 이러한 Q세파로오스 용리물은 0.33M의 추정 NaCl 농도를 지녔고, NaCl 농도를 0.5M로 증가시키기 위해 5M NaCl 용액으로 보충되고, 또한 15mM의 최종 이미다졸 농도를 달성하기 위해 5M 이미다졸 (pH 8.0) 용액으로 보충되었다. 이러한 물질을 15mM 이미다졸이 보충된 완충액 C (50mM NaPO₄ pH 8.0, 0.5M NaCl, 10% 글리세롤)로 평형시킨 HisTrap 친화성 컬럼 (GE Healthcare)상으로 로딩시켰다. 평형 완충액으로 10 CV 세척하고, 완충액 C + 40mM 이미다졸로 8 CV 세척한 후, 결합된 단백질을 완충액 C 중의 이미다졸의 8 CV 선형 구배 (15로부터 500mM)을 사용하여 용리시켰다. 이러한 크로마토그래피 단계로부터의 C-Met IC 풍부 분획을 SDS-PAGE 분석을 기초로 하여 풀링시켰다. 이러한 효소의 풀(pool)을 완충액 D (25mM HEPES pH 7.5, 0.1M NaCl, 10% 글리세롤 및 2mM β-메르캅토에탄올)에 대한 PD-10 컬럼 (GE Healthcare)을 사용하여 완충액 교환시켰다. 최종 C-Met IC 단백질 제제 농도는 약 0.5 mg/ml이고, 순도는 약 80% 이었다. 정제된 c-Met IC 단백질 저장액(stock)을 1mg/ml의 BSA로 보충시키고, 분액화하고, 효소 검정에서 사용할 때까지 -80℃에서 동결시켰다.
- [1639] VEGF 수용체 KDR의 경우, VEGFR2 또는 KDR의 촉매 도메인에 상응하는 1.6-kb cDNA (Genbank 수탁 번호 AF035121 아미노산 806 내지 1356)를 이러한 효소의 GST-태깅된 변형체의 생성을 위해 pDEST20 게이트웨이 (Gateway) 벡터 (Invitrogen)의 Pst I 부위내로 클로닝시켰다. 이러한 작제물을 사용하여 제조업자의 지시 (Invitrogen)에 따라 Bac-to-Bac™ 시스템을 사용하여 재조합 바칼로바이러스를 생성시켰다.
- [1640] GST-VEGFR2₈₀₆₋₁₃₅₆ 단백질은 재조합 바칼로바이러스 작제물에 의한 감염시 Sf9 세포 (*Spodoptera frugiperda*)에서 발현되었다. 요약하면, 현탁액에서 성장시키고 무혈청 배지 (겐타마이신이 보충된 Sf900 II)에서 약 2 X 10⁶ 세포/ml의 세포 밀도로 유지시킨 Sf9 세포를 회전 진탕기상에서 120rpm에서 교반하며 27℃에서 72시간 동안 상기 언급된 바이러스를 사용하여 0.1의 감염 다중도(MOI)로 감염시켰다. 감염된 세포를 398g에서 15분간 원심 분리시킴으로써 수거하였다. 세포 펠레트를 정제가 수행될 때까지 -80℃에서 동결시켰다.
- [1641] 세포 추출 및 정제에서 설명된 모든 단계는 4℃에서 수행하였다. GST-VEGFR2₈₀₆₋₁₃₅₆ 재조합 바칼로바이러스로 감염된 동결된 Sf9 세포 펠레트를 해동시키고, 세포 그램 당 완충액 3 ml를 사용하여 완충액 A (1μg/ml 펩스타틴, 2μg/ml 아프로티닌 및 류펩틴, 50μg/ml PMSF, 50μg/ml TLCK 및 10 μM E64 및 0.5mM DTT가 보충된 PBS pH 7.3)에 천천히 재현탁시켰다. 현탁액을 다운스 균질화시키고 이러한 균질물에 1% 트리톤 X-100을 첨가한 후, 이를 22500g에서 4℃에서 30분간 원심분리시켰다. 상층액 (세포 추출물)을 GST-VEGFR2₈₀₆₋₁₃₅₆의 정제를 위한 출발 물질로서 사용하였다.
- [1642] 상층액을 PBS pH 7.3으로 평형시킨 GST-아가로오스 컬럼 (Sigma) 상으로 로딩시켰다. PBS pH 7.3 + 1% 트리톤 X-100으로 4 컬럼 부피 (CV) 세척하고, 완충액 B (50mM Tris pH 8.0, 20% 글리세롤 및 100mM NaCl)로 4 CV 세척한 후, 결합된 단백질을 5mM DTT 및 15mM 글루타티온이 보충된 완충액 B의 5 CV로 단계 용리시켰다. 이러한 크로마토그래피 단계로부터의 GST-VEGFR2₈₀₆₋₁₃₅₆ 풍부 분획, 즉, 높은 O.D.₂₈₀을 지닌 분획을 U.V. 추적을 기초로 하여 풀링시켰다. 최종 GST-VEGFR2₈₀₆₋₁₃₅₆ 단백질 제제 농도는 약 0.7 mg/ml이고, 순도는 약 70% 이었다. 정제된 GST-VEGFR2₈₀₆₋₁₃₅₆ 단백질 저장액(stock)을 분액화하고, 효소 검정에서 사용할 때까지 -80℃에서 동결시켰다.
- [1643] c-Met/HGF 수용체 및 VEGFR/KDR의 억제제는 DELFIA™ 검정 (Perkin Elmer)에서 측정하였다. 기질 폴리(Glu₄, Tyr)을 흑색의 고결합성 폴리스티렌 96-웰 플레이트상으로 고정시켰다. 코팅된 플레이트를 세척하고, 4℃에서 저장하였다. 검정 동안, 효소를 폴리프로필렌 96-웰 플레이트에서 4분간 얼음상에서 억제제 및 Mg-ATP와 사전

인큐베이션시킨 후, 코팅된 플레이트로 옮겼다. 후속 키나아제 반응은 10 내지 30분간 30°C에서 일어났다. 검정에서 ATP 농도는 C-Met에 대해 10 μ M (5X K_m) 및 VEGFR/KDR에 대해 0.6 μ M (2X K_m)이었다. 효소 농도는 25 nM (C-Met) 또는 5 nM (VEGFR/KDR) 이었다. 인큐베이션 후, 키나아제 반응을 EDTA로 켄칭시키고, 플레이트를 세척하였다. 인산화된 생성물을 유로프-표지된 항-포스포티로신 MoAb와 인큐베이션시킴으로써 검출하였다. 플레이트를 세척한 후, 결합된 MoAb를 제미니 스펙트라맥스 (Gemini SpectraMax) 판독기 (Molecular Devices) 로 시간 분석 형광에 의해 검출하였다. 화합물을 농도 범위에 걸쳐 평가하고, IC₅₀ (효소 활성의 50% 억제를 나타내는 화합물의 농도)를 측정하였다.

[1644] C-Met 인산화 세포-기재 검정

[1645] 이러한 시험은 전세포 시스템에서 c-Met/HGF 수용체 자체의 HGF 자극된 자가인산화를 억제하는 화합물의 능력을 측정한다.

[1646] TPR-MEF 융합 단백질을 발현하는 MNNGHOS 세포주를 ATCC로부터 구입하였다. TPR-MET은 염색체 1상의 TPR 유전자좌를 이의 세포질 영역 촉매 도메인을 엔코딩하는 염색체 7상의 MET 유전자의 업스트림에 위치시키는 염색체 전좌의 산물이다. TPR 부분에 의해 엔코딩되는 류신 지퍼(zipper) 모티프를 통한 M_r 65,000 TPR-Met 종양단백질의 이량체화는 met 키나아제의 구성적 활성화를 초래한다. 이러한 잔기는 HGF 결합된 경우 수용체의 이량체 화시에 인산화되는 MET의 Tyr1230/1234/1235에 상동이다.

[1647] c-Met의 억제제는 DMSO 중의 30mM 저장액으로서 제형화하였다. MNNGHOS 처리를 위해, 세포, 화합물을 세포 용해 3시간 전에 지시된 용량으로 조직 배양 배지에 첨가하였다. 세포를 50 mM HEPES (pH 7.5), 150 mM NaCl, 1.5 mM MgCl₂, 10% 글리세롤, 1% 트리톤 X-100, 1mM 4-(2-아미노에틸)벤젠술포닐 플루오라이드 히드로클로라이드, 200 μ M 소듐 오르토타나테이트, 1mM 소듐 플루오라이드, 10 μ g/ml의 류페틴, 10 μ g/ml의 아프로티닌/ml, 1 μ g/ml의 켈스타틴 및 50 μ g/ml Na-p-Tosyl-L-리신 클로로메틸 케톤 히드로클로라이드를 함유하는 빙냉 용해 완충액에서 용해시켰다.

[1648] 용해물을 5-20% PAGE-SDS에서 분리하고, 제조업자의 취급 지시에 따라 임모빌론(Immobilon) P 폴리비닐리덴 디플루오라이드 막 (Amersham)을 사용하여 면역블롯을 수행하였다. 블롯을 0.1% 트윈 20 세정제 (TBST)가 함유된 트리스-완충 식염수에서 세척하였다. TPR-Met의 Tyr361/365/366을 티로신 인산화된 Met (Biosource International)에 대한 폴리클로날 토끼 항체로 검출하고, 화학형광 검정 (Amersham, ECL)에 의한 2차 항체 항-토끼-양고추냉이 퍼옥시다아제 (Sigma)를 제조업자의 지시에 따라 수행한 후, 필름 노출시켰다. 신호를 알파-이미저(Alpha-Imager)로 밀도측정에 의해 정량하였다. IC₅₀ 값을 최대 HGF 자극 인산화된 c-Met 수준의 50% 억제 수준을 수득하는데 필요한 용량으로서 규정하였다.

[1649] 생체내 고행 종양 질병 모델

[1650] 이러한 시험은 고행 종양 성장을 억제하는 화합물의 능력을 측정한다.

[1651] 종양 이종이식편을 1X10⁶ U87, A431 또는 SKLMS 세포/마우스의 피하 주입에 의해 암컷 무흉선 CD1 마우스 (Charles River Inc.)의 옆구리에서 확립하였다. 확립된 경우, 종양을 누드 마우스 숙주에서 연속적으로 피하 계대하였다. 이러한 숙주동물로부터의 종양 단편을 후속 화합물 평가 실험에서 사용하였다. 화합물 평가 실험을 위해, 약 20g 중량의 암컷 누드 마우스에 외과적 이식에 의해 도너(donor) 종양으로부터의 ~30 mg의 종양 단편을 피하 이식시켰다. 종양의 크기가 약 100 mm³ (이식 후, ~7 내지 10일)가 된 경우, 동물을 무작위화하고 처리군 및 대조군으로 분리하였다. 각각의 군에는 6 내지 8마리의 종양 함유 마우스가 있었고, 이들 각각은 귀에 태그를 하여 실험 내내 개별적으로 추적하였다.

[1652] 마우스를 칭량하고, 1일째에서 출발하여 종양 측정치를 캘리퍼에 의해 매주 3회 취하였다. 이러한 종양 측정치를 널리 공지된 식 $(L+W/4)^3 \cdot 4/3\pi$ 에 의해 종양 부피로 전환시켰다. 대조 종양이 약 1500 mm³의 크기에 도달하면 실험을 종료하였다. 이러한 모델에서, 화합물 처리 군의 평균 종양 부피의 변화/대조군 (비처리 또는 비히클 처리)의 평균 종양 부피의 변화 x 100 ($\Delta T/\Delta C$)을 100에서 공제하여, 각각의 시험 화합물에 대해 종양 성장 억제율 (%TGI)를 수득하였다. 종양 부피 이외에, 동물의 체중을 3주까지 매주 2회 모니터링하였다.

[1653] 다양한 검정에 의해 측정된 다수의 본 발명에 따른 화합물의 활성을 하기 표 24에 나타내었다. 하기 표에서, "a"는 50 나노몰 미만의 농도에서의 억제 활성을 나타내고, "b"는 50 나노몰 이상이고 250 나노몰 미만인 농도에서의 억제 활성을 나타내고, "c"는 250 나노몰 이상이고 500 나노몰 미만인 농도에서의 억제 활성을

나타내고, "d"는 500 나노몰 이상의 농도에서의 억제 활성을 나타내고, "e"는 그러한 검정에 의해 측정하여 활성이 없음을 나타낸다.

[1654]

표 24

실시예 번호	화합물 번호	C-Met (enz.) (IC ₅₀ , μM)	VEGF(enz.) (IC ₅₀ , μM)	C-Met 세포-기재 Y1230-34-35 tpr- met 억제 (IC ₅₀ , μM)
1	8a	b	a	a
2	8b	b	a	b
3	8c	b	c	b
5	8e	b	b	b
7	8g	b	c	b
9	8i	b	b	c
10	8j	b	b	b
11	8k	b	d	b
12	13a	b	a	a
13	13b	b	a	a
14	13c	b	b	b
15	13d	b	a	a
133	170a	b	b	b
16	13e	b	a	c
18	13g	b	b	b
20	18a	b	d	e
22	26a	b	b	a
23	26b	b	a	b
24	26c	b	c	d
25	26d	b	b	e
26	26e	b	b	e
27	26f	b	b	e
28	31a	b	d	e
29	31b	c	d	e
35	8m	b	b	a
36	8n	b	d	b
37	8o	b	a	a
40	8r	b	a	b
75	13k	b	a	a
142	26f	b	a	a
188	170c	c	d	d
221	269a	a	d	d

[1655]

[1656]

하기 표 25에서, "a"는 75 내지 100의 % TGI를 나타내고, "b"는 50 내지 74의 % TGI를 나타내고, "c"는 25 내지 49의 % TGI를 나타내고, "d"는 0 내지 24의 % TGI를 나타낸다. 투여 방식은 1일 1회였다.

실시예 (외함분)	투여량 mg/kg (1일 1회)	비하클	종양 유형	실험 기간 (일)	투여 경로	종양 성장 역계 (%)
1 (8a)	30	DMSO	A431	14	IP	d
	30	DMSO	A549	14	IP	b
	100	DMSO - 1% Tween-80	U87MG	14	PO	c
	15	DMSO	MKN74	10	IP	d
	30	DMSO	MKN74	10	IP	c
	15	DMSO	U87MG	10	IP	c
	30	DMSO	U87MG	7	IP	c
	30	DMSO	A431	14	IP	c
	30	DMSO	U87MG	14	IP	b
	30	DMSO	U87MG	14	IP	a*
7 (8b)	30	DMSO	SW48	14	IP	c
	30	DMSO	HCT116	14	IP	b
12 (13a)	30	DMSO	SW48	14	IP	b
	30	DMSO	U87MG	14	IP	b
	30	DMSO	HST116	14	IP	c
13 (13b)	30	DMSO	SW48	14	IP	d
	30	DMSO	A431	7	IP	b
	30	DMSO	SW48	14	IP	d
	30	DMSO	U87MG	14	IP	a
37 (8a)	30	DMSO	DU145	10	IP	d
	30	DMSO	DU145	10	IP	d
	30	DMSO	A431	14	IP	b
	30	DMSO	A549	14	IP	b
	15	DMSO	U87MG	10	IV	c
15 (13d)	30	식염수 중의 50/50 DMSO-40/60 PEG(0.2 N HCl	U87MG	10	IV	c
	30	DMSO	DU145	10	IP	b
	30	DMSO	SKLMS40	10	IP	b
	30	DMSO	A431	14	IP	b

[1657]

75 (13h)	15	DMSO	DUI45	10	IP	d
	30	DMSO	DUI45	10	IP	d
	15	DMSO	U87MG	10	IV	b
	30	식염수 중의 50/50 DMSO:40/60 PEG0.2 N HCl	U87MG	10	IV	b
	100	식염수 중의 50/50 DMSO:40/60 PEG0.2 N HCl	U87MG	14	PO	a
	30	물 중의 5% DMSO - 1% Tween-80	U87MG	14	IP	b
	75	물 중의 5% DMSO - 1% Tween-80	A549	12	PO	c
	50	물 중의 5% DMSO - 1% Tween-80	A549	11	PO	c
	75	물 중의 5% DMSO - 1% Tween-80	A549	10	PO	b
	15	DMSO	MKN74	10	IP	c
73 (13h)	30	DMSO	MKN74	10	IP	c
	15	DMSO	MKN74	10	IP	c
	30	DMSO	U87MG	10	IP	b
	15	DMSO	U87MG	10	IP	b
	30	DMSO	HCT116	10	IP	c
	15	DMSO	HCT116	10	IP	c
	30	DMSO	DUI45	10	IP	c
	15	DMSO	SKLMS40	10	IP	c
	100	물 중의 5% DMSO - 1% Tween-80	U87MG	14	PO	d
	15	DMSO	U87MG	10	IP	c
38 (9h)	30	DMSO	A431	14	IP	c
	30	DMSO	A549	14	IP	c
	30	DMSO	A549	14	IP	c
148 (2d)	30	DMSO	DUI45	14	IP	b
	30	DMSO	DUI45	10	IP	c
	30	DMSO	U87MG	10	IP	c
76 (13h)	75	식염수 중의 50/50 DMSO:40/60 PEG0.2 N HCl	A549	10	PO	b
	75	물 중의 5% DMSO - 1% Tween-80	DUI45	10	PO	c
	30	물 중의 5% DMSO - 1% Tween-80	A549	14	IP	b
	75	물 중의 5% DMSO - 1% Tween-80	A549	14	PO	c
	75	물 중의 5% DMSO - 1% Tween-80	A341	14	IP	c
157 (195h)	30	DMSO	A549	14	IP	c
	30	DMSO	A549	12	IP	c
	30	DMSO	A549	10	IP	c
63 (76h)	30	DMSO	A549	10	IP	b
	30	DMSO	DUI45	10	IP	c
	30	DMSO	DUI45	10	IP	c
77 (13h)	30	DMSO	A549	10	PO	b
	75	물 중의 5% DMSO - 1% Tween-80	A549	10	PO	b
	75	물 중의 5% DMSO - 1% Tween-80	U87MG	14	PO	b

201 (227)	75	물 중의 5% DMSO - 1% Tween-80	SKLMS40	6	PO	d
	30	DMSO	A549	10	IP	c
	75	물 중의 5% DMSO - 1% Tween-80	A549	10	PO	c
81 (13a)	75	물 중의 5% DMSO - 1% Tween-80	SKLMS40	14	PO	c
242 (310a)	75	물 중의 5% DMSO - 1% Tween-80	U87MG	14	PO	a
	75	물 중의 5% DMSO - 1% Tween-80	HCT116	14	PO	b
243 (310b)	75	물 중의 5% DMSO - 1% Tween-80	U87MG	14	PO	b
	75	물 중의 5% DMSO - 1% Tween-80	SKLMS40	11	PO	b
137 (178)	75	아세트산 완충액 (pH 4.0) 중의 0.5% CMC	MDA-MB-231	14	PO	b
138 (179)	75	아세트산 완충액 (pH 4.0) 중의 0.5% CMC	MDA-MB-231	14	PO	b

a* - 100%를 초과하는 중앙 성장 억제 (즉, 중앙 축소)

참고문헌

1. Fan, T. P. D.; Jaggar, R.; Bicknell, R. Controlling the vasculature: angiogenesis, anti-angiogenesis, and vascular targeting of gene therapy. *Trends Pharmacol. Sci.* **1995**, *16*, 57-66.
2. Folkman, J. Angiogenesis in cancer, vascular, rheumtoid and other disease. *Nat. Med.* **1995**, *1*, 27-31.
3. Jakeman, L. B.; Armanini, M.; Phillips, H. S.; Ferrara, N. Developmental expression of binding sites and messenger ribonucleic acid for vascular endothelial growth factor suggests a role for this protein in vasculogenesis and angiogenesis. *Endocrinology* **1993**, *133*, 848-859.
4. Connolly, D. T.; Olander, J. V.; Heuvelman, D.; Nelson, R.; Monsell, R.; Siegel, N.; Haymore, B. L.; Leimgruber, R.; Feder, J. Human vascular permeability factor. Isolation from U937 cells. *J. Biol. Chem.* **1989**, *264*, 20017-20024.
5. Plowman, G. D.; Ullrich, A.; Shawver, L. K. Receptor tyrosine kinases as targets for drug intervention. *Drug News Perspect.* **1994**, *7*, 334-339.
6. Straw, L. M.; Shawver, L. K. Tyrosine kinases in disease: overview of kinase inhibitors as therapeutic agents and current drugs in clinical trials. *Exp. Opin. Invest. Drugs* **1998**, *7*, 553-573.
7. Shawver, L. K.; Lipson, K. E.; Fong, T. A. T.; McMahon, G.; Plowman, G. D.; Strawn, L. M. Receptor tyrosine kinases as targets for inhibition of angiogenesis. *Drug Discov. Today* **1997**, *2*, 50-63.
8. De Vries, C.; Escobedo, J. A.; Ueno, H.; Houck, K.; Ferrara, N.; Williams, L. T. The fins-like tyrosine kinase, a receptor for vascular endothelial growth factor. *Science* **1992**, *255*, 989-991.
9. Terman, B. I.; Dougher-Vermazen, M.; Carrion, M. E.; Dimitrov, D.; Armellino, D. C.; Gospodarowicz, D.; Bohlen, P. Identification of the KDR tyrosine kinase as a receptor for vascular endothelial cell growth factor. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1992**, *187*, 1579-1586.

[1660]

10. Plate K. H., Breier G., Weich H. A., Mennel H. D., Risau W. Vascular endothelial growth factor and glioma angiogenesis: coordinate induction of VEGF receptors, distribution of VEGF protein and possible *in vivo* regulatory mechanisms. *Int. J. Cancer*, 59: 520-529, 1994.
11. Fuh G., Li B., Crowley C., Cunningham B., Wells J. A. Requirements for binding and signaling of the kinase domain receptor for vascular endothelial growth factor. *J. Biol. Chem.*, 273: 11197-11204, 1998.
12. Wheeler-Jones C., Abu-Ghazaleh R., Cospedal R., Houliston R. A., Martin J., Zachary I. Vascular endothelial growth factor stimulates prostacyclin production and activation of cytosolic phospholipase A₂ in endothelial cells via p42/p44 mitogen-activated protein kinase. *FEBS Lett.*, 420: 28-32, 1997.
13. Kim K. J., Li B., Winer J., Armanini M., Gillett N., Phillips H. S., Ferrara N. Inhibition of vascular endothelial growth factor-induced angiogenesis suppresses tumour growth *in vivo*. *Nature (Lond.)*, 362: 841-844, 1993.
14. Kanai T., Konno H., Tanaka T., Baba M., Matsumoto K., Nakamura S., Yukita A., Asano M., Suzuki H., Baba S. Anti-tumour and anti-metastatic effects of human-vascular-endothelial-growth-factor-neutralizing antibody on human colon and gastric carcinoma xenotransplanted orthotopically into nude mice. *Int. J. Cancer*, 77: 933-936, 1998.
15. Zhu Z., Rockwell P., Lu D., Kotanides H., Pytowski B., Hicklin D. J., Bohlen P., Witte L. Inhibition of vascular endothelial growth factor-induced receptor activation with anti-kinase insert domain-containing receptor single chain antibodies from a phage display library. *Cancer Res.*, 58: 3209-3214, 1998.
16. Siemeister G., Schirner M., Reusch P., Barleon B., Marme D., Martiny-Baron G. An antagonistic vascular endothelial growth factor (VEGF) variant inhibits VEGF-stimulated receptor autophosphorylation and proliferation of human endothelial cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 95: 4625-4629, 1998.
17. Lin P., Sankar S., Shan S., Dewhirst M. W., Polverini P. J., Quinn T. Q., Peters K. G. Inhibition of tumour growth by targeting tumour endothelium using a soluble vascular endothelial growth factor receptor. *Cell Growth Differ.*, 9: 49-58, 1998.

[1661]

18. Cheng S-Y., Huang H-J. S., Nagane M., Ji X-D., Wang D., Shih C. C-Y., Arap W., Huang C-M., Cavenee W. K. Suppression of glioblastoma angiogenicity and tumorigenicity by inhibition of endogenous expression of vascular endothelial growth factor. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 93: 8502-8507, 1996.
19. Millauer B., Longhi M. P., Plate K. H., Shawver L. K., Risau W., Ullrich A., Strawn L. M. Dominant-negative inhibition of Flk-1 suppresses the growth of many tumour types *in vivo*. *Cancer Res.*, 56: 1615-1620, 1996.
20. Pennacchietti S, Michieli P, Galluzzo M, Mazzone M, Giordano S, Comoglio PM. Hypoxia promotes invasive growth by transcriptional activation of the met protooncogene. *Cancer Cell*. 2003 Apr;3(4):347-61.
21. Camps JL, Chang SM, Hsu TC, et al Fibroblast-mediated acceleration of human epithelial tumor growth *in vivo*. *Proc Natl Acad Sci USA*, 87: 75-9, 1990.
22. Nakamura T, Matsumoto K, Kiritoshi A, Tano Y Induction of hepatocyte growth factor in fibroblasts by tumor-derived factors affects invasive growth of tumor cells: *in vitro* analysis of tumor-stromal interactions. *Cancer Res*, 57: 3305-13, 1997.
23. Nishimura K, Kitamura M, Takada S, et al Regulation of invasive potential of human prostate cancer cell lines by hepatocyte growth factor. *Int J Urol*, 5: 276-81, 1998.
24. Bae-Jump V, Segreti EM, Vandermolen D, Kauma S Hepatocyte growth factor (HGF) induces invasion of endometrial carcinoma cell lines *in vitro*. *Gynecol Oncol*, 73: 265-72, 1999.
25. Nakamura T, Nawa K, Ichihara A Partial purification and characterization of hepatocyte growth factor from serum of hepatectomized rats. *Biochem Biophys Res Commun*, 122: 1450-9, 1984.
26. Nakamura T, Nishizawa T, Hagiya M, et al Molecular cloning and expression of human hepatocyte growth factor. *Nature*, 342: 440-3, 1989.
27. Ebert M, Yokoyama M, Friess H, Buchler MW, Korc M Coexpression of the c-met proto-oncogene and hepatocyte growth factor in human pancreatic cancer. *Cancer Res*, 54: 5775-8, 1994.
28. Di Renzo MF, Narsimhan RP, Olivero M, et al Expression of the Met/HGF receptor in normal and neoplastic human tissues. *Oncogene*, 6: 1997-2003, 1991.
29. Di Renzo MF, Poulson R, Olivero M, Comoglio PM, Lemoine NR Expression of the Met/hepatocyte growth factor receptor in human pancreatic cancer. *Cancer Res*, 55: 1129-38, 1995.
30. Delehedde M, Sergeant N, Lyon M, Rudland PS, Fernig DG Hepatocyte growth factor/scatter factor stimulates migration of rat mammary fibroblasts through both mitogen-activated protein kinase and phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathways. *Eur J Biochem*, 268: 4423-9, 2001.
31. Bardelli A, Basile ML, Audero E, et al Concomitant activation of pathways downstream of Grb2 and PI 3-kinase is required for MET-mediated metastasis. *Oncogene*, 18: 1139-46, 1999.
32. Saucier C, Khoury H, Lai KM, Peschard P, Dankort D, Naujokas MA, Holash J, Yancopoulos GD, Muller WJ, Pawson T, Park M. The Shc adaptor protein is critical for VEGF induction by Met/HGF and ErbB2 receptors and for early onset of tumor angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004 Feb 24;101(8):2345-50.

[1662]

[1663]