



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2014년11월19일
 (11) 등록번호 10-1461680
 (24) 등록일자 2014년11월07일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 417/06 (2006.01) *C07D 267/10* (2006.01)
C07D 413/06 (2006.01) *A61K 31/40* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
 (21) 출원번호 10-2008-7016135
 (22) 출원일자(국제) 2006년12월01일
 심사청구일자 2011년11월30일
 (85) 번역문제출일자 2008년07월02일
 (65) 공개번호 10-2008-0075903
 (43) 공개일자 2008년08월19일
 (86) 국제출원번호 PCT/US2006/046081
 (87) 국제공개번호 WO 2007/064931
 국제공개일자 2007년06월07일
 (30) 우선권주장
 60/741,691 2005년12월02일 미국(US)
 (56) 선행기술조사문헌
 WO2005121147 A1
 WO2000071129 A1
 전체 청구항 수 : 총 7 항

(73) 특허권자
바이엘 헬스케어 엘엘씨
 미국 뉴저지주 07981 윌패니 피오 박스 915 바이엘 불러바드 100
 (72) 발명자
덕슨, 줄리
 미국 06524 코네티컷주 베다니 릿지우드 로드 40
필립스, 바르튼
 미국 06511 코네티컷주 뉴 해븐 아파트먼트 3디 휘트니 애비뉴498
 (뒷면에 계속)
 (74) 대리인
양영준, 위혜숙

심사관 : 성선영

(54) 발명의 명칭 **과다-증식성 장애 및 맥관형성과 관련된 질환의 치료에유용한 치환된 4-아미노-피롤로트리아진 유도체**

(57) 요약

본 발명은 신규 피롤로트리아진 화합물, 상기 화합물을 함유하는 제약 조성물, 및 과다-증식성 및/또는 맥관형성 장애를 치료하기 위한, 단독 제제로서 또는 여타 활성 성분들과의 조합물로서의 상기 화합물 또는 조성물의 용도에 관한 것이다.

(72) 발명자

아케베, 후라히

미국 06516 코네티컷주 웨스트 해븐 우드랜드 스트리트 10

클루엔더, 해롤드

미국 53029 위스콘신주 하틀랜드 호손 레인 788

뉴콤, 제이슨

미국 06472 코네티컷주 노스포드 우드발레 드라이브 70

파르셀라, 카일

미국 06492 코네티컷주 윌링포드 애나 드라이브 20

오코너, 스테판 제이.

미국 06437 코네티컷주 길포드 리틀 메도우 로드 977

매그너슨, 스티븐

미국 06492 코네티컷주 윌링포드 킬른 로드 12

홍, 첸큐

미국 06461 코네티컷주 밀포드 매그놀리아 로드 77

장, 종후아

미국 06418 코네티컷주 더비 코모도르 홀 드라이브 20

리우, 쟁

미국 06403 코네티컷주 비콘 필스 쿡 레인 107

키레, 우다이

미국 06477 코네티컷주 오렌지 리지 로드 411

왕, 레이

미국 06460 코네티컷주 밀포드 씨-8 메르윈 애비뉴 330

미헬스, 마르틴

미국 06410 코네티컷주 체셔 체리우드 서클 4

챌들러, 브렌트

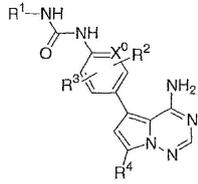
미국 08540 뉴저지주 프린스턴 킹 스트리트 225디

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

<화학식 I>



상기 식에서,

X⁰은 C를 나타내고;

R¹은

1.1) 하기 기들로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기를 보유하는 페닐을 나타내거나

- 1.1.a) 메틸;
- 1.1.b) 트리플루오로메틸;
- 1.1.c) 할로젠; 및
- 1.1.d) 3개 이하의 할로젠을 임의로 보유할 수 있는 -C(O)-(C₁-C₄)알킬;

또는, R¹은

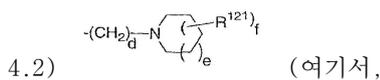
1.2) 이미다졸, 티아졸, 옥사졸, 피리딘, 피라졸, 피리미딘, 이속사졸, 이소티아졸, 티오펜, 및 푸란으로부터 선택된 5 내지 6원 방향족 헤테로사이클을 나타내고, 상기 R¹ 헤테로사이클은 하기 기들로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 4개 이하의 치환기를 임의로 보유하며

- 1.2.a) 메틸;
- 1.2.b) 트리플루오로메틸;
- 1.2.c) 할로젠; 및
- 1.2.d) 3개 이하의 할로젠을 임의로 보유할 수 있는 -C(O)-(C₁-C₄)알킬;

R²는 할로젠을 나타내고;

R³은 수소 또는 할로젠을 나타내고;

R⁴는

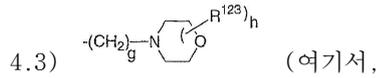


R¹²¹은 -(C₁-C₃)알킬을 나타내고, 상기 알킬은 할로젠 또는 -O-(C₁-C₃)알킬을 임의로 보유할 수 있고;

d는 1, 2, 또는 3을 나타내고;

e는 0 또는 1을 나타내고;

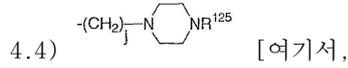
f는 0, 1, 또는 2를 나타냄);



R¹²³은 -(C₁-C₃)알킬을 나타내고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있고;

g는 1, 2, 또는 3을 나타내고;

h는 0, 1, 또는 2를 나타냄);



R¹²⁵는 하기 기들을 나타내고

4.4.a) H;

4.4.b) -(C₁-C₃)알킬 (여기서, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있음);

4.4.d) -C(O)R¹²⁹ (여기서, R¹²⁹는 하기 기들을 나타냄:

4.4.d1) 비치환된 페닐, 또는

할로젠; 알킬; 알콕시; CN; 시클로알킬; 헤테로아릴; 헤테로시클릴; 아미노; 알킬아미노; 아실아미노; CN; NO₂; 알키닐; 알케닐; C(O)NH₂; C(O)NH(C₁-C₃)알킬; C(O)N((C₁-C₃)알킬)₂; C(O)NH-페닐; -NHC(O)NH₂; 알킬아미노술포닐; 알킬술포닐아미노; 및 알콕시카르보닐아미노 (이들 기 중에서, 알킬 및 페닐기는 할로젠으로 추가로 치환될 수 있음)에서 독립적으로 선택된 기를 하나 이상 (그러나 전형적으로는 3개 이하) 갖는 페닐,

4.4.d2) -(C₁-C₃)알킬 (상기 알킬은 하기 기들로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환기를 임의로 보유할 수 있음:

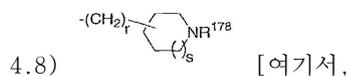
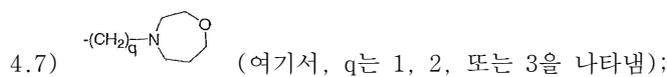
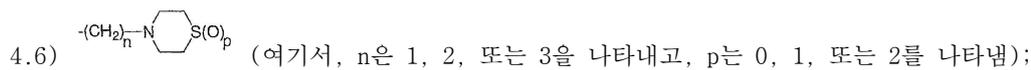
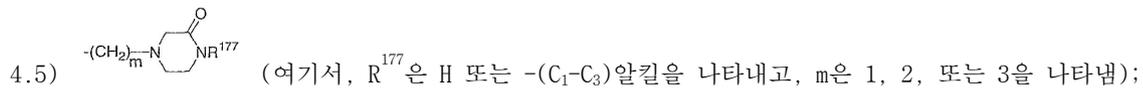
4.4.d2.1) 할로젠; 및

4.4.d2.4) -OR¹³⁰ (여기서, R¹³⁰은 H 또는 (C₁-C₃)알킬을 나타내고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있음));

4.4.d3) -OR¹³⁴ (여기서, R¹³⁴는 (C₁-C₃)알킬을 나타냄); 또는

4.4.d4) NR¹³⁵R¹³⁶ (여기서, R¹³⁵ 및 R¹³⁶은 독립적으로 H 또는 -(C₁-C₃)알킬이고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있음));

j는 1, 2, 또는 3을 나타냄];



R¹⁷⁸은 하기 기들을 나타내고

4.8.a) H;

4.8.b) $-(C_1-C_3)$ 알킬 (여기서, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있음);

4.8.d) $-C(O)R^{182}$ (여기서, R^{182} 는 비치환된 페닐을 나타내거나, 또는 할로젠; 알킬; 알콕시; CN; 시클로알킬; 헤테로아릴; 헤테로시클릴; 아미노; 알킬아미노; 아실아미노; CN; NO_2 ; 알킬닐; 알케닐; $C(O)NH_2$; $C(O)NH(C_1-C_3)$ 알킬; $C(O)N((C_1-C_3)알킬)_2$; $C(O)NH$ -페닐; $-NHC(O)NH_2$; 알킬아미노술폰닐; 알킬술폰닐아미노; 및 알콕시카르보닐아미노 (이들 기 중에서, 알킬 및 페닐기는 할로젠으로 추가로 치환될 수 있음)에서 독립적으로 선택된 기를 하나 이상 (그러나 전형적으로는 3개 이하) 갖는 페닐을 나타내거나 또는 $-(C_1-C_3)$ 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 하기 기들로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환기를 임의로 보유할 수 있음:

4.8.d1) 할로젠; 및

4.8.d4) OR^{183} (여기서, R^{183} 은 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있음);

4.8.e) $-C(O)OR^{187}$ (여기서, R^{187} 은 (C_1-C_3) 알킬을 나타냄); 또는

4.8.f) $-C(O)-NR^{188}R^{189}$ (여기서, R^{188} 및 R^{189} 는 각각 독립적으로 H 또는 $-(C_1-C_3)$ 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있음);

r은 0, 1, 또는 2를 나타내고;

s는 0 또는 1을 나타냄]

를 나타낸다.

청구항 2

하기 화학식을 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:

N -{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

N -{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]페닐}-N'-(3-tert-부틸이속사졸-5-일)우레아;

N -{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]페닐}-N'-[4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]우레아;

N -{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]페닐}-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

N -{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]페닐}-N'-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

N -{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]페닐}-N'-[4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

N -{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2,6-디플루오로페닐}-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

N -{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-N'-[4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]우레아;

N -{5-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]피리딘-2-일}-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

N -{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-N'-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

오로메틸)페닐]우레아;

N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-3-플루오로페닐}-N'-[4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]우레아;

N-[5-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]피리딘-2-일]-N'-[4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]우레아;

N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2,5-디플루오로페닐}-N'-[4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]우레아;

N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2,6-디플루오로페닐}-N'-[4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]우레아;

N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2,5-디플루오로페닐}-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-3-플루오로페닐}-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-3-플루오로페닐}-N'-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

N-{5-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]피리딘-2-일}-N'-[4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

N-{5-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]피리딘-2-일}-N'-[4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

N-{5-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]피리딘-2-일}-N'-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

N-{5-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]피리딘-2-일}-N'-[2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

N-{5-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]피리딘-2-일}-N'-[3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2,5-디플루오로페닐}-N'-[4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2,5-디플루오로페닐}-N'-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-메틸페닐}-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-메틸페닐}-N'-[4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]우레아;

N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-메틸페닐}-N'-[4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-메틸페닐}-N'-[3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-3-메틸페닐}-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-메톡시페닐}-N'-(3-tert-부틸이속사졸-5-일)우레아;

N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-메톡시페닐}-N'-[4-(트리플루오

로메틸)피리딘-2-일]우레아;

N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-메톡시페닐}-N'-[4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-메톡시페닐}-N'-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]우레아;

N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-메톡시페닐}-N'-[4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-메톡시페닐}-N'-[2-클로로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-메톡시페닐}-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-3-메톡시페닐}-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-3-메톡시페닐}-N'-[4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]우레아;

N-(4-{4-아미노-7-[(3-옥소피페라진-1-일)메틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일}페닐)-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

N-(4-{4-아미노-7-[(3-옥소피페라진-1-일)메틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일}-2-플루오로페닐)-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

N-(4-{4-아미노-7-[(3-옥소피페라진-1-일)메틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일}페닐)-N'-[4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]우레아;

N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2,5-디플루오로페닐}-N'-[2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-메톡시페닐}-N'-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]우레아;

N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]페닐}-N'-(5-tert-부틸-2-메톡시페닐)우레아;

N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]페닐}-N'-(2,5-디메틸페닐)우레아;

N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]페닐}-N'-(2-플루오로-5-메틸페닐)우레아;

N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]페닐}-N'-(5-메틸피리딘-2-일)우레아;

N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]페닐}-N'-(3-메틸페닐)우레아 히드로클로라이드;

N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]페닐}-N'-(2-tert-부틸페닐)우레아;

N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]페닐}-N'-(3-에틸페닐)우레아;

N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]페닐}-N'-[3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]페닐}-N'-[2-클로로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]페닐}-N'-(4-tert-부틸피리딘-2-

일)우레아;

N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]페닐}-N'-[4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]페닐}-N'-(5-플루오로피리딘-2-일)우레아;

N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]페닐}-N'-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)우레아;

N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]페닐}-N'-(6-메틸피리딘-2-일)우레아;

N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]페닐}-N'-[2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

N-(3-아세틸페닐)-N'-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]페닐}우레아 트리플루오로아세테이트;

N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]페닐}-N'-(3,4-디메틸페닐)우레아 트리플루오로아세테이트;

N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]페닐}-N'-(3,5-디메틸페닐)우레아 트리플루오로아세테이트;

N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]페닐}-N'-(3-클로로-4-메틸페닐)우레아 트리플루오로아세테이트;

N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]페닐}-N'-(5-클로로피리딘-2-일)우레아;

N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-N'-(3-메틸페닐)우레아;

N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-N'-[2-클로로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-N'-(3-클로로페닐)우레아;

N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-N'-(3-브로모페닐)우레아;

N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]페닐}-N'-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]우레아;

N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]페닐}-N'-(6-브로모피리딘-2-일)우레아;

N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]페닐}-N'-(6-메톡시피리딘-2-일)우레아;

N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]페닐}-N'-(6-에틸피리딘-2-일)우레아;

N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-N'-(6-메톡시피리딘-2-일)우레아;

N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-N'-(6-브로모피리딘-2-일)우레아;

N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]페닐}-N'-(3-페녹시페닐)우레아;

N-(4-{4-아미노-7-[(1,1-디옥시도티오모르폴린-4-일)메틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일}-2-플루오로페닐)-N'-(3-에틸페닐)우레아;

N-(4-{4-아미노-7-[(1,1-디옥시도티오모르폴린-4-일)메틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일}-2-플루오로페닐)-N'-(3-메틸페닐)우레아;

N-(4-{4-아미노-7-[(1,1-디옥시도티오모르폴린-4-일)메틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일}-2-플루오로페닐)-N'-(3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;

N-(4-{4-아미노-7-[(1,1-디옥시도티오모르폴린-4-일)메틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일}-2-플루오로페닐)-N'-(4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)우레아;

N-(4-{4-아미노-7-[(1,1-디옥시도티오모르폴린-4-일)메틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일}-2-플루오로페닐)-N'-(2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;

tert-부틸 4-[(4-아미노-5-{4-[(2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)아미노]카르보닐)아미노]페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)메틸]피페라진-1-카르복실레이트;

N-{4-[4-아미노-7-(피페라진-1-일메틸)]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]페닐}-N'-(2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;

tert-부틸 4-[(4-아미노-5-{3-플루오로-4-[(2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)아미노]카르보닐)아미노]페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)메틸]피페라진-1-카르복실레이트;

N-[4-(4-아미노-7-{4-(메틸술포닐)피페라진-1-일}메틸)]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]페닐]-N'-(2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;

N-[4-(4-아미노-7-{4-(에틸술포닐)피페라진-1-일}메틸)]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]페닐]-N'-(2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;

N-[4-(4-아미노-7-{4-(이소프로필술포닐)피페라진-1-일}메틸)]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]페닐]-N'-(2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;

N-{4-[4-아미노-7-{4-[(2,2,2-트리플루오로에틸)술포닐]피페라진-1-일}메틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]페닐}-N'-(2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;

N-(4-{7-[(4-아세틸피페라진-1-일)메틸]-4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일}페닐)-N'-(2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;

N-(5-{7-[(4-아세틸피페라진-1-일)메틸]-4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일}피리딘-2-일)-N'-(2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;

N-(4-{7-[(4-아세틸피페라진-1-일)메틸]-4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일}-2-플루오로페닐)-N'-(2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;

tert-부틸 4-[(4-아미노-5-{4-[(6-브로모피리딘-2-일)아미노]카르보닐)아미노]페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)메틸]피페라진-1-카르복실레이트;

N-{4-[4-아미노-7-(피페라진-1-일메틸)]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]페닐}-N'-(6-브로모피리딘-2-일)우레아;

N-(4-{4-아미노-7-(4-이소프로필피페라진-1-일)메틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일}페닐)-N'-(6-브로모피리딘-2-일)우레아;

N-(4-{7-[(4-아세틸피페라진-1-일)메틸]-4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일}페닐)-N'-(6-브로모피리딘-2-일)우레아;

N-[4-(4-아미노-7-{4-(메틸술포닐)피페라진-1-일}메틸)]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]페닐]-N'-(6-브로모피리딘-2-일)우레아;

N-[4-(4-아미노-7-{4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일}메틸)]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]페닐]-N'-(6-브로모피리딘-2-일)우레아;

4-아미노-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-5-{4-[(6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노]카르보닐}아미노}페닐}피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-카르복스아미드;

4-아미노-N-(tert-부틸)-5-{4-[(6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노]카르보닐}아미노}페닐}피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-카르복스아미드;

N-[4-(7-아세틸-4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일)페닐]-N'-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]우레아;

N-[4-(7-아세틸-4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일)페닐]-N'-(6-브로모피리딘-2-일)우레아;

N-[4-(7-아세틸-4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일)페닐]-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

N-{4-[4-아미노-7-(1-히드록시에틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]페닐}-N'-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]우레아;

N-{4-[4-아미노-7-(1-히드록시에틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]페닐}-N'-(6-브로모피리딘-2-일)우레아;

N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일아세틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]페닐}-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

N-{4-[4-아미노-7-(1-히드록시-1-메틸에틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]페닐}-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

N-{4-[4-아미노-7-(히드록시메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]페닐}-N'-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]우레아;

N-[4-(4-아미노-7-[(2,2,2-트리플루오로에틸)아미노]메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]페닐]-N'-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]우레아;

N-{4-[4-아미노-7-(3-모르폴린-4-일프로필)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]페닐}-N'-[4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]우레아;

N-{4-[4-아미노-7-(3-모르폴린-4-일프로필)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]페닐}-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

N-{4-[4-아미노-7-(3-모르폴린-4-일프로필)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

tert-부틸 4-(4-아미노-5-{3-플루오로-4-[(2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)아미노]카르보닐}아미노}페닐}피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)피페리딘-1-카르복실레이트;

N-[4-(4-아미노-7-피페리딘-4-일피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일)-2-플루오로페닐]-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

N-(4-{4-아미노-7-[1-(트리플루오로아세틸)피페리딘-4-일]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일}-2-플루오로페닐)-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

N-{4-[4-아미노-7-(1-메틸피페리딘-4-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

N-{4-[4-아미노-7-(1-글리콜로일피페리딘-4-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

N-(4-{4-아미노-7-[1-(모르폴린-4-일아세틸)피페리딘-4-일]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일}-2-플루오로페닐)-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

N-(4-{4-아미노-7-[1-(2-히드록시에틸)피페리딘-4-일]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일}-2-플루오로페닐)-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

N-{4-[7-(1-알릴피페리딘-4-일)-4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-N'-[2-플루오로

-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

에틸 [4-(4-아미노-5-{3-플루오로-4-[(2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)아미노]카르보닐)아미노]페닐}피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)피페리딘-1-일]아세테이트;

[4-(4-아미노-5-{3-플루오로-4-[(2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)아미노]카르보닐)아미노]페닐}피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)피페리딘-1-일]아세트산;

2-[4-(4-아미노-5-{3-플루오로-4-[(2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)아미노]카르보닐)아미노]페닐}피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)피페리딘-1-일]-N-메틸아세트아미드;

N-(4-{4-아미노-7-[1-(2,3-디히드록시프로필)피페리딘-4-일]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일}-2-플루오로페닐)-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

N-(4-{4-아미노-7-[1-(2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-4-일]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일}-2-플루오로페닐)-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

4-{4-아미노-5-[3-플루오로-4-[(4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)카르바모일]아미노]페닐}피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일}-N-에틸피페리딘-1-카르복스아미드;

4-{4-아미노-5-[3-플루오로-4-[(4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)카르바모일]아미노]페닐}피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일}-N-tert-부틸피페리딘-1-카르복스아미드;

4-{4-아미노-5-[3-플루오로-4-[(4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)카르바모일]아미노]페닐}피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일}-N-이소프로필피페리딘-1-카르복스아미드;

N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-클로로페닐}-N'-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-클로로페닐}-N'-(4-tert-부틸피리딘-2-일)우레아;

N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-클로로페닐}-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-클로로페닐}-N'-[4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]우레아;

N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-클로로페닐}-N'-(3-브로모페닐)우레아;

N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-클로로페닐}-N'-(3-클로로페닐)우레아;

N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-클로로페닐}-N'-(3-메톡시페닐)우레아;

N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-클로로페닐}-N'-(4-메틸피리딘-2-일)우레아;

N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-클로로페닐}-N'-(3-메틸페닐)우레아;

N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-클로로페닐}-N'-(2-플루오로-5-메틸페닐)우레아;

N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로-5-메틸페닐}-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

N-(4-{4-아미노-7-[(1,1-디옥시도티오모르폴린-4-일)메틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일}-2-플루오로페닐)-N'-(3-클로로페닐)우레아;

N-(4-{4-아미노-7-[(1,1-디옥시도티오모르폴린-4-일)메틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일}-2-플루오로페닐)

-N'-[2-클로로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

N-(4-{4-아미노-7-[(1,1-디옥시도티오모르폴린-4-일)메틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일}-2-플루오로페닐)-N'-(4-tert-부틸피리딘-2-일)우레아;

N-(4-{4-아미노-7-[(1,1-디옥시도티오모르폴린-4-일)메틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일}-2-플루오로페닐)-N'-(4-메틸피리딘-2-일)우레아;

N-(4-{4-아미노-7-[(1,1-디옥시도티오모르폴린-4-일)메틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일}-2-플루오로페닐)-N'-(2-플루오로-5-메틸페닐)우레아;

N-(4-{4-아미노-7-[(1,1-디옥시도티오모르폴린-4-일)메틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일}-2-플루오로페닐)-N'-(3,4-디클로로페닐)우레아;

N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2,5-디플루오로페닐}-N'-(3-클로로페닐)우레아;

N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2,5-디플루오로페닐}-N'-[2-클로로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2,5-디플루오로페닐}-N'-(2-플루오로-5-메틸페닐)우레아;

N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로-5-메틸페닐}-N'-(2-플루오로-5-메틸페닐)우레아;

N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로-5-메틸페닐}-N'-[2-클로로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로-5-메틸페닐}-N'-(3-메틸페닐)우레아;

N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-N'-(2-플루오로-5-메틸페닐)우레아;

N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-N'-[4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-N'-(4-tert-부틸피리딘-2-일)우레아;

N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2,5-디플루오로페닐}-N'-(3,4-디클로로페닐)우레아;

N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2,5-디플루오로페닐}-N'-(4-tert-부틸피리딘-2-일)우레아;

N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2,5-디플루오로페닐}-N'-(3-tert-부틸페닐)우레아;

N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2,5-디플루오로페닐}-N'-(3-에틸페닐)우레아;

N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-N'-(3-에틸페닐)우레아;

N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2,5-디플루오로페닐}-N'-[4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-N'-(3,4-디클로로페닐)우레아;

N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-N'-(3,5-디메틸

페닐)우레아;

N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-N'-[3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

N-(4-{4-아미노-7-[(4-메틸피페라진-1-일)카르보닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일}-2-플루오로페닐)-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

N-(4-{4-아미노-7-[(3-옥소피페라진-1-일)메틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일}-2-플루오로페닐)-N'-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

N-(4-{4-아미노-7-[(3-옥소피페라진-1-일)메틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일}-2-플루오로페닐)-N'-[4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]우레아;

N-(4-{4-아미노-7-[(3-옥소피페라진-1-일)메틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일}-2,5-디플루오로페닐)-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

N-(4-{4-아미노-7-[(3-옥소피페라진-1-일)메틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일}-2-메틸페닐)-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

N-(4-{4-아미노-7-[(3-옥소피페라진-1-일)메틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일}-2-플루오로페닐)-N'-[2-플루오로-5-메틸페닐]우레아;

N-{4-[4-아미노-7-(1,4-옥사제판-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]페닐}-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

N-{4-[4-아미노-7-(1,4-옥사제판-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2,5-디플루오로페닐}-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

N-{4-[4-아미노-7-(1,4-옥사제판-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-N'-(4-tert-부틸피리딘-2-일)우레아;

N-{4-[4-아미노-7-(1,4-옥사제판-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2,5-디플루오로페닐}-N'-(4-tert-부틸피리딘-2-일)우레아;

N-{4-[4-아미노-7-(1,4-옥사제판-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-N'-[2-클로로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

N-{4-[4-아미노-7-(1,4-옥사제판-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-클로로페닐}-N'-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

N-{4-[4-아미노-7-(1-글리콜로일피페리딘-4-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-클로로페닐}-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

N-{4-[4-아미노-7-(1,4-옥사제판-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-N'-(4-플루오로-3-메틸페닐)우레아;

N-{4-[4-아미노-7-(1,4-옥사제판-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-N'-(3-에틸페닐)우레아;

N-{4-[4-아미노-7-(1,4-옥사제판-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]페닐}-N'-[4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]우레아;

N-{4-[4-아미노-7-(1,4-옥사제판-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

N-{4-[4-아미노-7-(1,4-옥사제판-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-N'-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

N-{4-[4-아미노-7-(1,4-옥사제판-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-N'-[4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]우레아;

1-{4-[4-아미노-7-(1,4-옥사제판-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-메틸페닐}-3-[4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]우레아;

오로메틸)피리딘-2-일]우레아;

N-{4-[4-아미노-7-(1,4-옥사제판-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-메틸페닐}-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

1-{4-[4-아미노-7-(1,4-옥사제판-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2,5-디플루오로페닐}-3-(2-플루오로-5-메틸페닐)우레아;

1-{4-[4-아미노-7-(1,4-옥사제판-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]페닐}-3-(2-플루오로-5-메틸페닐)우레아;

N-[4-(4-아미노-7-{3-[(2S)-2-(메톡시메틸)피롤리딘-1-일]프로필}피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일)-2-플루오로페닐]-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

N-[4-(4-아미노-7-{3-[(2S)-2-(메톡시메틸)피롤리딘-1-일]프로필}피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일)-2,5-디플루오로페닐]-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

N-{4-[4-아미노-7-(3-피롤리딘-1-일프로필)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

N-(4-{4-아미노-7-[3-(4-메틸피페라진-1-일)프로필]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일}-2-플루오로페닐)-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

N-(4-{7-[3-(4-아세틸피페라진-1-일)프로필]-4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일}-2-플루오로페닐)-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

N-(4-{4-아미노-7-[3-(1,1-디옥시도티오모르폴린-4-일)프로필]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일}-2-플루오로페닐)-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

N-{4-[4-아미노-7-(3-모르폴린-4-일프로필)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2,5-디플루오로페닐}-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

N-{4-[4-아미노-7-(3-모르폴린-4-일프로필)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-N'-[4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]우레아;

1-{4-[4-아미노-7-(3-히드록시프로필)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-3-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

N-(4-{4-아미노-7-[3-(1,4-옥사제판-4-일)프로필]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일}-2-플루오로페닐)-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

N-(4-{4-아미노-7-[3-(디메틸아미노)프로필]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일}-2-플루오로페닐)-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

N-(4-{4-아미노-7-[3-(3-옥소피페라진-1-일)프로필]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일}-2-플루오로페닐)-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

N-{4-[4-아미노-7-(3-티오모르폴린-4-일프로필)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

N-[4-(4-아미노-7-{3-[에틸(2-히드록시에틸)아미노]프로필}피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일)-2-플루오로페닐]-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

tert-부틸 3-{4-아미노-5-[3-플루오로-4-({[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]카르바모일}아미노)페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일}피롤리딘-1-카르복실레이트;

tert-부틸 3-{4-아미노-5-[4-({[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]카르바모일}아미노)페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일}피롤리딘-1-카르복실레이트;

1-[4-(4-아미노-7-피롤리딘-3-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐]-3-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

1-(4-{4-아미노-7-[1-(메틸술포닐)피롤리딘-3-일]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일}-2-플루오로페닐)-3-

[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

1-{4-[7-(1-아세틸피롤리딘-3-일)-4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-3-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

3-{4-아미노-5-[3-플루오로-4-({[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]카르바모일)아미노]페닐}피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일}-N,N-디메틸피롤리딘-1-카르복스아미드;

1-{4-[4-아미노-7-(1-글리콜로일피롤리딘-3-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-3-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

1-{4-[7-(1-아세틸피롤리딘-3-일)-4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-3-[4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]우레아;

1-[4-(4-아미노-7-피롤리딘-3-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]페닐]-3-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

1-{4-[7-(1-아세틸피롤리딘-3-일)-4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]페닐}-3-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

tert-부틸 3-{4-아미노-5-[3-플루오로-4-({[4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]카르바모일)아미노]페닐}피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일}피롤리딘-1-카르복실레이트;

4-{4-아미노-5-[3-플루오로-4-({[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]카르바모일)아미노]페닐}피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일}-N-메틸피페리딘-1-카르복스아미드;

4-{4-아미노-5-[3-플루오로-4-({[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]카르바모일)아미노]페닐}피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일}-N,N-디메틸피페리딘-1-카르복스아미드;

N-{4-[4-아미노-7-(2-모르폴린-4-일)에틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2,5-디플루오로페닐}-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

N-{4-[4-아미노-7-(2-모르폴린-4-일)에틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

N-(4-{4-아미노-7-[2-(디메틸아미노)에틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

N-(4-{4-아미노-7-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

N-[4-(4-아미노-7-{2-[2-(메톡시메틸)피롤리딘-1-일]에틸}피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일)-2-플루오로페닐]-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

N-{4-[4-아미노-7-(2-피롤리딘-1-일)에틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

N-{4-[4-아미노-7-(3-모르폴린-4-일)프로필]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-N'-[2-클로로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

N-{4-[4-아미노-7-(3-모르폴린-4-일)프로필]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-N'-(2-플루오로-5-메틸페닐)우레아;

N-{4-[7-(1-아세틸피페리딘-4-일)-4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-클로로페닐}-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

N-{4-[4-아미노-7-(2-히드록시에틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

N-{4-[4-아미노-7-(3-모르폴린-4-일)프로필]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-메틸페닐}-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

N-{4-[4-아미노-7-(3-모르폴린-4-일)프로필]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-N'-(3-메틸

페닐)우레아;

N-{4-[4-아미노-7-(3-모르폴린-4-일프로필)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-N'-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

N-{4-[4-아미노-7-(4-모르폴린-4-일부틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

N-{4-[4-아미노-7-(3-모르폴린-4-일프로필)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-클로로페닐}-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

N-(4-{4-아미노-7-[2-(1,4-옥사제관-4-일)에틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐)-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

N-(4-{4-아미노-7-[3-옥소피페라진-1-일]메틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐)-N'-[2-클로로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

N-{4-[4-아미노-7-(2-모르폴린-4-일에틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-N'-(4-tert-부틸피리딘-2-일)우레아;

N-{4-[4-아미노-7-(1-락토일피페리딘-4-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-클로로페닐}-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

N-(4-{4-아미노-7-[1-(시클로프로필카르보닐)피페리딘-4-일]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-클로로페닐)-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

N-(4-{4-아미노-7-[1-(모르폴린-4-일아세틸)피페리딘-4-일]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-클로로페닐)-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

N-(4-{4-아미노-7-[1-(메틸술포닐)피페리딘-4-일]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-클로로페닐)-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

N-{4-[4-아미노-7-(1-글리콜로일피페리딘-4-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2,5-디플루오로페닐}-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

N-[4-(4-아미노-7-글리콜로일피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일)-2-플루오로페닐]-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

N-{4-[4-아미노-7-(1-시클로프로필피페리딘-4-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-N'-[4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]우레아;

N-{4-[4-아미노-7-(1-글리콜로일피페리딘-4-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-N'-[4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]우레아;

N-{4-[7-(1-아세틸피페리딘-4-일)-4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-N'-[4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]우레아;

N-(4-{4-아미노-7-[1-(시클로프로필카르보닐)피페리딘-4-일]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐)-N'-[4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]우레아;

N-(4-{4-아미노-7-[1-(메틸술포닐)피페리딘-4-일]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐)-N'-[4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]우레아;

N-(4-{4-아미노-7-[1-(N,N-디메틸글리실)피페리딘-4-일]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-클로로페닐)-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

N-(4-{4-아미노-7-[1-(2-메톡시에틸)피페리딘-4-일]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-클로로페닐)-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

N-[4-(4-아미노-7-피페리딘-4-일피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일)페닐]-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

N-(4-{4-아미노-7-[1-(2-에톡시에틸)피페리딘-4-일]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-클로로페닐)-N'-

[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

N-(4-{4-아미노-7-[1-(2-에톡시에틸)피페리딘-4-일]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일}페닐)-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

N-(4-{4-아미노-7-[1-(2,2-디플루오로에틸)피페리딘-4-일]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일}페닐)-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

N-{4-[4-아미노-7-(1-글리콜로일피페리딘-4-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]페닐}-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

4-(4-아미노-5-{4-[(2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)아미노]카르보닐}아미노)페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-N,N-디메틸피페리딘-1-카르복사미드;

N-{4-[4-아미노-7-(1-시클로프로필피페리딘-4-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]페닐}-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

1-{4-[4-아미노-7-(2-모르폴린-4-일에틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]페닐}-3-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

1-{4-[4-아미노-7-(2-모르폴린-4-일에틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-3-[4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]우레아;

N-{4-[4-아미노-7-(1-히드록시프로프-2-엔-1-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

N-{4-[4-아미노-7-(1-히드록시에틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

N-[4-(7-아세틸-4-아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐)-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

N-{4-[4-아미노-7-(1,2-디히드록시에틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

N-{4-[4-아미노-7-(1,2,3-트리히드록시프로필)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

2-(4-아미노-5-{3-플루오로-4-[(2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)아미노]카르보닐}아미노)페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-2-옥소에틸 아세테이트;

N-{4-[4-아미노-7-(브로모아세틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

N-(4-{4-아미노-7-[3-모르폴린-4-일프로폭시]아세틸}피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일)-2-플루오로페닐)-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

N-[4-(7-아세틸-4-아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐)-N'-[4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]우레아;

N-(4-{4-아미노-7-[(2-모르폴린-4-일에톡시)아세틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일}-2-플루오로페닐)-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

N-(4-{4-아미노-7-[1-(2,2-디플루오로에틸)피페리딘-4-일]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일}-2,5-디플루오로페닐)-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

N-{4-[4-아미노-7-(1-시클로프로필피페리딘-4-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2,5-디플루오로페닐}-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

N-(4-{4-아미노-7-[1-(2,2-디플루오로에틸)피페리딘-4-일]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-클로로페닐)-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

N-{4-[4-아미노-7-(1-시클로프로필피페리딘-4-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-클로로페닐}-N'-[2-

플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

tert-부틸 4-(4-아미노-5-{3-클로로-4-[(2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)아미노]카르보닐)아미노}페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)피페리딘-1-카르복실레이트;

N-[4-(4-아미노-7-피페리딘-4-일피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일)-2-클로로페닐]-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

N-[4-(4-아미노-7-포르밀피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일)-2-플루오로페닐]-N'-[4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]우레아;

N-[4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-(트리플루오로메틸)페닐]-N'-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

tert-부틸-4-(4-아미노-5-{3-플루오로-4-[(4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노]카르보닐)아미노}페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)피페리딘-1-카르복실레이트;

N-[4-(4-아미노-7-피페리딘-4-일피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일)-2-플루오로페닐]-N'-[4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]우레아;

tert-부틸-4-(4-아미노-5-{4-[(2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)아미노]카르보닐)아미노}페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)피페리딘-1-카르복실레이트;

N-{4-[4-아미노-7-(1,3-옥사졸-5-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-N'-[4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]우레아;

tert-부틸-4-(4-아미노-5-{2,5-디플루오로-4-[(2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)아미노]카르보닐)아미노}페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)피페리딘-1-카르복실레이트;

N-[4-(4-아미노-7-피페리딘-4-일피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일)-2,5-디플루오로페닐]-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-2-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

N-[4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-(트리플루오로메톡시)페닐]-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-메틸페닐}-N'-(4-tert-부틸피리딘-2-일)우레아;

N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-메틸페닐}-N'-(2-플루오로-5-메틸페닐)우레아;

N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-메틸페닐}-N'-[2-클로로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-메틸페닐}-N'-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

tert-부틸-2-({[(4-아미노-5-{3-플루오로-4-[(2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)아미노]카르보닐)아미노}페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)카르보닐)아미노}메틸)모르폴린-4-카르복실레이트;

4-아미노-5-{3-플루오로-4-[(2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)아미노]카르보닐)아미노}페닐}-N-(모르폴린-2-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-카르복스아미드;

N-[4-(4-아미노-7-{2-(메톡시메틸)피롤리딘-1-일}카르보닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일)-2-플루오로페닐]-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

N-[4-(4-아미노-7-{2-(메톡시메틸)피롤리딘-1-일}카르보닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일)-2-메틸페닐]-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

N-[4-(4-아미노-7-{2-(메톡시메틸)피롤리딘-1-일}카르보닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일)-2-플루오로페

닐]-N'-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-N'-[1-옥시도-4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]우레아;

N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]페닐}-N'-[1-옥시도-4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]우레아;

N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-2-일카르보닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

N-(4-{4-아미노-7-[(4-메틸피페라진-1-일)카르보닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일}페닐)-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

N-(4-{4-아미노-7-[(4-메틸피페라진-1-일)카르보닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일}-2-플루오로페닐)-N'-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

4-아미노-5-{4-[(2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)아미노]카르보닐}아미노]페닐}-N-(모르폴린-2-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-카르복스아미드;

4-아미노-5-{3-플루오로-4-[(3-(트리플루오로메틸)페닐)아미노]카르보닐}아미노]페닐}-N-(모르폴린-2-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-카르복스아미드;

4-아미노-5-{4-[(2-클로로-5-(트리플루오로메틸)페닐)아미노]카르보닐}아미노]페닐}-N-(모르폴린-2-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-카르복스아미드;

4-아미노-5-{2,5-디플루오로-4-[(2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)아미노]카르보닐}아미노]페닐}-N-(모르폴린-2-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-카르복스아미드;

1-{4-[4-아미노-7-(1,4-옥사제판-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-3-[1-옥시도-4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]우레아;

N-(4-{4-아미노-7-[(4-메틸피페라진-1-일)카르보닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일}-2-플루오로페닐)-N'-[4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]우레아;

1-{4-[4-아미노-7-(1,4-옥사제판-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]페닐}-3-[1-옥시도-4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]우레아;

N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-메틸페닐}-N'-[1-옥시도-4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]우레아;

N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-2-일카르보닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-N'-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-2-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-N'-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아.

청구항 3

제2항에 있어서, 하기 화학식을 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:

N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]페닐}-N'-[4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]우레아;

N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]페닐}-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-N'-[4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]우레아;

N-{5-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]피리딘-2-일}-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-N'-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2,5-디플루오로페닐}-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-메틸페닐}-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-메틸페닐}-N'-[4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]우레아;

N-(4-{4-아미노-7-[(3-옥소피페라진-1-일)메틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일}-2-플루오로페닐)-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-N'-[2-클로로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

N-(4-{4-아미노-7-[(1,1-디옥시도티오모르폴린-4-일)메틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일}-2-플루오로페닐)-N'-[4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]우레아;

N-(4-{4-아미노-7-[(1,1-디옥시도티오모르폴린-4-일)메틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일}-2-플루오로페닐)-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

N-(4-{7-[(4-아세틸피페라진-1-일)메틸]-4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일}-2-플루오로페닐)-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

N-{4-[4-아미노-7-(3-모르폴린-4-일프로필)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]페닐}-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

N-{4-[4-아미노-7-(3-모르폴린-4-일프로필)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

N-{4-[4-아미노-7-(1-글리콜로일피페리딘-4-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

[4-(4-아미노-5-{3-플루오로-4-[(2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)아미노]카르보닐)아미노]페닐}피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)피페리딘-1-일]아세트산;

2-[4-(4-아미노-5-{3-플루오로-4-[(2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)아미노]카르보닐)아미노]페닐}피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)피페리딘-1-일]-N-메틸아세트아미드;

N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-클로로페닐}-N'-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-클로로페닐}-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-클로로페닐}-N'-[4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]우레아;

N-(4-{4-아미노-7-[(1,1-디옥시도티오모르폴린-4-일)메틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일}-2-플루오로페닐)-N'-[2-플루오로-5-메틸페닐]우레아;

N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2,5-디플루오로페닐}-N'-[2-플루오로-5-메틸페닐]우레아;

N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-N'-[2-플루오로-5-메틸페닐]우레아;

- N-(4-{4-아미노-7-[(3-옥소피페라진-1-일)메틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일}-2-플루오로페닐)-N'-[4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]우레아;
- N-(4-{4-아미노-7-[(3-옥소피페라진-1-일)메틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일}-2,5-디플루오로페닐)-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- N-(4-[4-아미노-7-(1,4-옥사제판-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]페닐)-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- N-(4-[4-아미노-7-(1,4-옥사제판-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2,5-디플루오로페닐)-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- N-(4-[4-아미노-7-(1-글리콜로일피페리딘-4-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-클로로페닐)-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- N-(4-[4-아미노-7-(1,4-옥사제판-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐)-N'-(4-플루오로-3-메틸페닐)우레아;
- N-(4-[4-아미노-7-(1,4-옥사제판-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐)-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- N-(4-[4-아미노-7-(1,4-옥사제판-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐)-N'-[4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]우레아;
- N-[4-(4-아미노-7-{3-[(2S)-2-(메톡시메틸)피롤리딘-1-일]프로필}피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일)-2-플루오로페닐)-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- N-(4-[4-아미노-7-(3-모르폴린-4-일프로필)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2,5-디플루오로페닐)-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- N-(4-[4-아미노-7-(3-모르폴린-4-일프로필)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐)-N'-[4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]우레아;
- 1-{4-[4-아미노-7-(1-글리콜로일피롤리딘-3-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-3-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- 1-{4-[7-(1-아세틸피롤리딘-3-일)-4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-3-[4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]우레아;
- 4-{4-아미노-5-[3-플루오로-4-({2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐}카르바모일)아미노]페닐}피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일}-N-메틸피페리딘-1-카르복스아미드;
- N-(4-[4-아미노-7-(2-모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐)-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- N-(4-[4-아미노-7-(1-글리콜로일피페리딘-4-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2,5-디플루오로페닐)-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- N-(4-[4-아미노-7-(1-글리콜로일피페리딘-4-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐)-N'-[4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]우레아;
- N-(4-[7-(1-아세틸피페리딘-4-일)-4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐)-N'-[4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]우레아;
- N-(4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐)-N'-[1-옥시도-4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]우레아.

청구항 4

제1항에서 정의한 화합물을 포함하는, 포유동물에서 종양 증식을 억제하기 위한 제약 조성물.

청구항 5

제1항에서 정의한 화합물을 포함하는, 포유동물에서 암을 치료하기 위한 제약 조성물.

청구항 6

제5항에 있어서, 상기 포유동물이 인간인 제약 조성물.

청구항 7

제1항에서 정의한 화합물을 포함하는, 유방암의 치료를 위한 제약 조성물.

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 신규 피롤로트리아진 화합물, 상기 화합물을 함유하는 제약 조성물, 및 과다-증식성 및/또는 맥관형성 장애를 치료하기 위한, 단독 제제로서 또는 여타 활성 성분들과의 조합물로서의 상기 화합물 또는 조성물의 용도에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 암은 조직의 비정상적 성장으로부터 유발되는 질환이다. 특정 암은 국소 조직으로 침범할 가능성이 있고, 또한 멀리 떨어진 기관으로 전이될 가능성이 있다. 상기 질환은 광범위한 다양한 기관, 조직 및 세포 유형에서 발달할 수 있다. 이에 따라, 용어 "암"은 수많은 다양한 질환의 집합을 나타낸다.

[0003] 2002년에 전세계적으로 440만명이 넘는 사람들이 유방, 결장, 난소, 폐 또는 전립선 암으로 진단되었고, 250만 명이 넘는 사람들이 이 파괴적인 질환으로 사망했다 (글로벌칸(Globocan) 2002년 보고서). 2005년에는 미국에서만 125만건이 넘는 신규 케이스가, 그리고 50만건이 넘는 암에 의한 사망이 예견되었다. 이들 신규 케이스의 대부분은 결장암 (약 100,000건), 폐암 (약 170,000건), 유방암 (약 210,000건) 및 전립선암 (약 230,000건)으로 예상되었다. 암의 발병률 및 유병률 모두 향후 10년에 걸쳐 1.4%의 평균 성장률을 나타내면서 대략 15%가 증가될 것으로 예견되었다 (문헌 [American Cancer Society, Cancer Facts and Figures 2005]).

[0004] 암 치료는 두가지 주요 유형, 즉 치료적인 것 또는 완화시키는 것이 있다. 암에 대한 주요 치료적 요법은 수술 및 방사선 요법이다. 이러한 선택은 암이 초기 국소화 단계에서 발견되었을 경우에만 일반적으로 성공적이다 (문헌 [Gibbs JB, 2000]). 일단 질환이 국소 진행성 암 또는 전이성 암으로 진단되면, 상기 요법은 덜 효과적이며, 징후의 완화 및 삶의 질을 좋게 유지하는 것에 목표를 둔다. 상기 치료 방식 중 가장 널리 행해지는 치료 프로토콜은 수술, 방사선 요법 및/또는 화학요법의 조합을 수반한다.

- [0005] 세포독성 약물 (세포감축제로도 공지됨)은 치료적 처치로, 또는 삶의 연장 또는 징후의 완화를 목적으로 암의 치료에 사용된다. 세포독성 약물은 신-보조 치료 (종양을 감소시키기 위한 초기 화학요법, 이에 의해 국소 요법, 예컨대 수술 및 방사선 요법이 보다 효과적이 됨) 또는 보조 화학요법 (수술 및/또는 국소화 요법과 함께 또는 이후에 사용됨)으로서 방사선요법 및/또는 수술과 병용될 수 있다. 다양한 약물들의 조합은 종종 단일 약물들보다 더 효과적이며, 이는 특정 종양에서 증진된 반응, 약물 내성 발달의 감소 및/또는 증가된 생존률의 이점을 제공할 수 있다. 수많은 암의 치료에 있어서 조합된 세포독성 요법의 사용이 매우 흔한 것은 이러한 이유 때문이다.
- [0006] 현재 사용되는 세포독성제는 증식을 차단하고 세포 사멸을 유도하기 위해 다양한 메카니즘을 이용한다. 이들은 일반적으로 이들의 작용 메카니즘을 기반으로 하기 군들로 분류될 수 있다: 미세관(microtubule)의 중합 또는 탈중합을 방해하는 미세관 조절자 (예를 들어, 도세탁셀, 파클리탁셀, 빈블라스틴, 비노렐빈); 뉴클레오시드 유사체 및 핵심 세포 대사 경로의 여타 억제제를 비롯한 항-대사물질 (예를 들어, 카페시타빈, 젬시타빈, 메토트렉세이트); DNA와 직접 상호작용하는 제제 (예를 들어, 카르보플라틴, 시클로포스파미드); DNA 폴리머라제 및 토포이소머라제 II를 방해하는 안트라시클린 DNA 인터칼레이터(interchelator) (예를 들어, 독소루비신, 에피루비신); 및 토포이소머라제 II 및 I 효소 활성의 비-안트라시클린 억제제 (예를 들어, 토포테칸, 이리노테칸 및 에토포시드). 다양한 세포독성 약물이 다양한 작용 메카니즘을 통해 작용하기는 하지만, 일반적으로 각각은 적어도 종양의 일시적인 감소를 유도한다.
- [0007] 세포독성제는 암과 싸우는데 사용하기 위한 종양학자의 전략에 있어서 여전히 중요한 요소이다. II 상 후기 및 III 상 임상 시험을 현재 받고 있는 약물의 대부분은 공지된 작용 메카니즘 (튜블린 결합제, 항-대사물질, DNA 프로세싱), 및 공지된 약물 군 (예를 들어, 타산 또는 캄프토테신)의 증가된 개선에 중점을 둔다. 신규 메카니즘에 기반한 소수의 세포독성 약물이 최근에 나타났다. 이들 세포독성제에 대한 작용 방식으로는 DNA 변형과 관련된 효소 (예를 들어, 히스톤 탈아세틸화제 (HDAC))의 억제, 미세관 운동 및 세포 주기 진행에 관여하는 단백질 (예를 들어, 키네신, 오로라(aurora) 키나제)의 억제, 및 아폽토시스(apoptosis) 경로의 신규 유도인자 (예를 들어 bcl-2 억제제)가 있다.
- [0008] 시험관내 종양 세포 증식 분석에서의 활성과 임상적 환경에서의 항-종양 활성 사이의 연관성은 당업계에서 잘 확립되어 있다. 예를 들어, 탁솔 (문헌 [Silvestrini et al. Stem Cells 1993, 11(6), 528-35]), 탁소테르 (문헌 [Bissery et al. Anti Cancer Drugs 1995, 6(3), 339]), 및 토포이소머라제 억제제 (문헌 [Edelman et al. Cancer Chemother.])의 치료 유용성을 확인하였다.
- [0009] 세포는 크로마틴이라는 보다 고차원의 복합체를 취함으로써 그들의 DNA를 보호한다. 크로마틴 탈응축이 복제, 복구, 재조합 및 전사에 필요한 반면, 크로마틴 응축은 아폽토시스에 의해 유도되는 세포사멸 및 유사분열 동안에 나타난다는 것은 자명하다. 히스톤은 DNA 응축의 조절에 관여하는 DNA-결합 단백질의 일부이고; 히스톤 꼬리의 번역-후 변형은 세포 주기 동안 일어나는 역동적인 응축/탈응축에 중요한 역할을 한다. 히스톤 H3 꼬리의 인산화는 전사 및 세포 분열 모두에 관여한다 (문헌 [Prigent et al. J. Cell Science 2003, 116, 3677]). 수많은 단백질 키나제가 히스톤 H3을 인산화시키고, 이들 키나제는 신호 전달 및 유사분열 키나제 둘 다로서 기능하는 것으로 보고되었다.
- [0010] 진행성 충실성 종양을 갖는 환자를 치료하기 위한 중심적 접근법으로 비록 세포독성제가 남아있기는 하지만, 그들의 제한된 효능 및 협소한 치료 지표는 상당한 부작용을 유발할 수 있다. 또한, 암에 대한 기초 연구는 종양 진행에 중심적인 특정 메카니즘에 기반한 보다 덜 독성 요법의 연구로 이어졌다. 상기 연구들로 암 환자에 대한 삶의 질의 향상을 수반하는 효과적인 요법이 얻어질 수 있었다. 따라서, 세포증식억제제로 지칭되는 새로운 부류의 치료제가 나타났다. 세포증식억제제는 종양 안정화에 대한 그의 작용을 지시하고, 일반적으로 보다 더 제한적이고 덜 악화된 부작용 프로파일과 관련이 있다. 그들의 발달은 암 진행에 관여하는 특정 유전적 변화의 동정 및 암에서 활성화되는 단백질, 예컨대 티로신 키나제 및 세린/트레오닌 키나제의 이해로부터 기인한다.
- [0011] 종양 세포 표적의 직접적 억제 이외에도, 세포증식억제 약물은 종양 맥관형성의 과정을 차단하도록 개발되었다. 상기 과정은 영양물을 계속 보충하기 위해 존재하는 새로운 혈관을 종양에 공급하여, 이에 따라 종양 성장의 축진을 돕는다. 혈관 내피세포 성장 인자 수용체 2 (VEGFR2), 섬유모세포 성장 인자 1 (FGFR1) 및 Tie2를 비롯한 핵심 티로신 키나제 수용체는 맥관형성을 조절하는 것으로 밝혀졌고, 매우 매력적인 약물 표적으로 나타났다.
- [0012] 1 내지 2 mm³ 크기가 넘는 종양 성장 진행을 지원하기 위하여, 종양 세포는 섬유모세포, 평활근 세포, 내피 세포, 세포외 간질 단백질 및 가용성 인자로 이루어진 지지 구조체인 기능성 기질(stroma)을 필요로 하는 것으로

인지되어 왔다 (문헌 [Folkman, J., *Semin Oncol*, 2002, 29(6 Suppl 16), 15-8]). 종양은 가용성 성장 인자, 예컨대 PDGF 및 형질전환 성장 인자-베타 (TGF-베타)의 분비를 통하여 기질 조직의 형성을 유도하고, 이들 인자는 다시 숙주 세포, 예컨대 섬유모세포 성장 인자 (FGF), 상피세포 성장 인자 (EGF) 및 혈관 내피세포 성장 인자 (VEGF)에 의한 보체 인자의 분비를 자극한다. 이들 자극성 인자는 새로운 혈관의 형성, 또는 맥관형성을 유도하여, 종양으로 산소 및 영양분을 가져와서 종양 세포를 성장하게 하고, 전이 경로를 제공한다. 기질 형성을 억제하도록 하는 일부 요법은 매우 다양한 조직학적 유형으로부터 내피세포 종양의 성장을 억제할 것으로 여겨진다 (문헌 [George, D. *Semin Oncol*, 2001, 28(5 Suppl 17), 27-33]; 문헌 [Shaheen, R. M., et al., *Cancer Res*, 2001, 61(4), 1464-8]; 문헌 [Shaheen, R. M., et al. *Cancer Res*, 1999, 59(21), 5412-6]). 그러나, 맥관형성 과정 및 종양 진행에 관여하는 복합체의 성질 및 다중 성장 인자 때문에, 단일 경로를 표적화하는 제제는 제한된 효능을 가질 수 있다. 종양이 숙주 기질 내에서 맥관형성을 유도하는데 이용하는 여러 핵심 신호 전달 경로에 반하는 치료법을 제공하는 것이 바람직하다. 이들로는 기질 형성의 강력한 자극제인 PDGF (문헌 [Ostman, A. and C. H. Heldin, *Adv Cancer Res*, 2001, 80, 1-38]), 섬유모세포 및 내피 세포에 대한 화학주성-유인물질 및 미토겐인 FGF, 및 혈관신생의 강력한 조절자인 VEGF가 있다.

[0013] 배아 발생 및 일부 맥관형성-의존성 질환 모두에서 맥관형성 및 혈관신생의 주요 조절자는 혈관 내피세포 성장 인자 (VEGF; 또한 혈관 투과성 인자, VPF라고 칭함)이다. VEGF는 별도의 RNA 스플라이싱에 기인한 동종이합체 성 형태로 존재하는 미토겐의 이소형 군을 나타낸다. VEGF 이소형은 혈관 내피 세포에 매우 특이적인 것으로 보고되었다 (문헌 [Farrara et al. *Endocr. Rev.* 1992, 13, 18]; 문헌 [Neufeld et al. *FASEB J.* 1999, 13, 9] 참조).

[0014] VEGF 발현은 다양한 사이토카인 및 성장인자, 예컨대 인터루킨-1, 인터루킨-6, 상피세포 성장 인자 및 형질전환 성장 인자 뿐만 아니라, 저산소증에 의해 유도되는 것으로 보고되었다 (문헌 [Shweiki et al. *Nature* 1992, 359, 843]). 현재까지, VEGF 및 VEGF 군의 구성원은 하나 이상의 3종의 막횡단 수용체 티로신 키나제 (문헌 [Mustonen et al. *J. Cell Biol.*, 1995, 129, 895]), VEGF 수용체-1 (또한 flt-1 (fms-유사 티로신 키나제-1)로도 공지됨), VEGFR-2 (또한 키나제 삽입 도메인 함유 수용체 (KDR)로도 공지되었고; KDR의 무연 유사체는 태아 간 키나제-1 (flk-1)로 공지됨) 및 VEGFR-3 (또한 flt-4로도 공지됨)에 결합하는 것으로 보고되었다. KDR 및 flt-1은 상이한 신호 전달 특성을 갖는 것으로 밝혀졌다 (문헌 [Waltenberger et al. *J. Biol. Chem.* 1994, 269, 26988]; 문헌 [Park et al. *Oncogene* 1995, 10, 135]). 따라서, KDR은 무손상 세포에서 강한 리간드-의존성 티로신 인산화를 겪는 반면, flt-1은 약하게 반응한다. 따라서, KDR에의 결합은 전체 범위의 VEGF-매개된 생물학적 반응을 유도하는데 반드시 필요한 것으로 여겨진다.

[0015] 생체 내에서, VEGF는 혈관형성에서 중추적인 역할을 하고, 맥관형성 및 혈관 투과화를 유도한다. 탈조절된 VEGF 발현은 비정상적 맥관형성 및/또는 과다투과성 과정을 특징으로 하는 수많은 질환 발생에 기여한다. 일부 작용제에 의한 VEGF-매개된 신호 전달 캐스케이드의 조절은 비정상적 맥관형성 및/또는 과다투과성 과정의 조절에 유용한 방식을 제공할 수 있는 것으로 여겨진다.

[0016] 혈관 내피세포 성장 인자 (VEGF, VEGF-C, VEGF-D) 및 그들의 수용체 (VEGFR2, VEGFR3)는 종양 맥관형성 뿐만 아니라 림프관형성의 핵심 조절자이다. VEGF, VEGF-C 및 VEGF-D는 대부분의 종양에서, 주로 종양 성장 기간 동안, 종종 실질적으로 증가된 수준으로 발현된다. VEGF 발현은 저산소증, 사이토카인, 종양유전자, 예컨대 ras에 의해, 또는 종양 억제 유전자의 불활성화에 의해 자극된다 (문헌 [McMahon, G. *Oncologist* 2000, 5(Suppl. 1), 3-10]; 문헌 [McDonald, N. Q.; Hendrickson, W. A. *Cell* 1993, 73, 421-424]).

[0017] VEGF의 생물학적 활성은 그들의 수용체에의 결합을 통해 매개된다. VEGFR3 (또한 Flt-4로 칭함)은 정상 성인 조직에서 림프관 내피 상에서 주로 발현된다. VEGFR3 기능은 기존에 존재하는 림프관의 유지를 위해서가 아니라, 신규 림프관의 형성에 필요하다. VEGFR3은 또한 종양에서의 혈관 내피 상에서 상향조절된다. 최근에 VEGFR3에 대한 리간드인 VEGF-C 및 VEGF-D가 포유동물에서 림프관형성의 조절자로서 확인되었다. 종양-관련 림프관형성 인자에 의해 유도된 림프관형성은 종양으로의 새로운 혈관의 성장을 촉진시켜, 종양 세포가 체순환에 접근할 수 있도록 한다. 림프관을 침범하는 세포는 흉관을 통해 혈류로 진입할 수 있다. 종양 발현 연구에서는 VEGF-C, VEGF-D 및 VEGFR3 발현을, 1차 종양이 퍼질 수 있는 능력과 직접적으로 연관된 임상병리학적 인자 (예를 들어, 림프절 관련, 림프관 침범, 2차 전이 및 무질환 생존)와 직접 비교해 왔다. 여러 예에서, 이들 연구는 림프관형성 인자의 발현과 1차 충실성 종양의 전이 능력 간의 통계학적 상관관계를 입증한다 (문헌 [Skobe, M. et al. *Nature Med.* 2001, 7(2), 192-198]; 문헌 [Stacker, S. A. et al. *Nature Med.* 2001, 7(2), 186-191]; 문헌 [Makinen, T. et al. *Nature Med.* 2001, 7(2), 199-205]; 문헌 [Mandriota, S. J. et al. *EMBO J.* 2001, 20(4), 672-82]; 문헌 [Karpanen, T. et al. *Cancer Res.* 2001, 61(5), 1786-90]; 문헌

[Kubo, H. et al. Blood 2000, 96(2), 546-53]).

- [0018] 저산소증은 악성 세포에서 VEGF 생산을 위한 중요한 자극제인 것으로 나타났다. p38 MAP 키나제의 활성화는 저산소증에 반응하는 종양 세포에 의한 VEGF 유도를 필요로 한다 (문헌 [Blaschke, F. et al. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2002, 296, 890-896]; 문헌 [Shemirani, B. et al. Oral Oncology 2002, 38, 251-257]). VEGF 분비의 조절을 통한 맥관형성에서의 관련성 이외에도, p38 MAP 키나제는 악성 세포 침입, 및 콜라게나제 활성화 및 유로키나제 플라스미노겐 활성화제 발현의 조절을 통한 다양한 종양 유형의 이동을 촉진한다 (문헌 [Laferrriere, J. et al. J. Biol. Chem. 2001, 276, 33762-33772]; 문헌 [Westermarck, J. et al. Cancer Res. 2000, 60, 7156-7162]; 문헌 [Huang, S. et al. J. Biol. Chem. 2000, 275, 12266-12272]; 문헌 [Simon, C. et al. Exp. Cell Res. 2001, 271, 344-355]). 또한, VEGF는 인간 배꼽 정맥 내피 세포 (HUVEC)에서 세포 외 신호-조절 단백질 키나제 (ERK)를 활성화한다 (문헌 [Yu, Y.; Sato, D. J. Cell Physiol 1999, 178, 235-246]).
- [0019] VEGF-VEGFR2 신호전달 경로는 맥관형성의 중요한 조절자로서의 폭넓은 특징을 갖는다. VEGFR2 (Fik-1) 결핍 마우스는 거의 완전하게 맥관계가 결핍되었고, 매우 적은 내피 세포를 갖는다 (문헌 [Shalaby et al., Nature, 1995, 376, 62-66]).
- [0020] VEGF는 내피 세포에 대한 강력한 미토겐이고, 맥관형성의 개시를 촉진하고, 혈관 투과도를 증가시킨다 (문헌 [Yancopoulos et al. Nature 2000, 407, 242] 참조). 가용성 VEGFR2의 투여는 매우 다양한 종양의 성장을 억제한다 (문헌 [Shirakawa et al. Int J Cancer, 2002, 99, 244], 문헌 [Bruns et al. Cancer, 2000, 89, 495], 문헌 [Millauer et al., Nature 1994, 367, 576]). 유사하게, VEGF에 대한 중화 항체 (문헌 [Kim et al., Nature, 1993, 262, 841]) 또는 VEGFR2 (문헌 [Prewett et al., Cancer Res 1999, 59, 5209]), 및 VEGF 안티센스(antisense) (문헌 [Saleh et al. Cancer Res 1996, 56, 393])는 생체내에서 종양 성장을 억제한다. 또한, VEGFR2의 소분자 억제제는 전임상 이중이식 모델에서 종양 성장을 억제하는 것으로 밝혀졌고 (문헌 [Shepherd and Sridhar, Lung Cancer, 2003, 41, S63] 참조), 임상 시험이 진행 중이다. VEGF에 대한 모노클로날 항체 (아바스틴, 상표명)는 진행성 결장암의 치료를 위한 여타 항암 약물과 함께 사용하도록 최근에 승인되었다.
- [0021] Ang-Tie2 신호 전달 경로는 또한 혈관 형성, 특히 혈관의 리모델링 및 안정화에 관하여 핵심 역할을 수행한다. Tie2에 대한 주요 리간드인 안지오포이에틴-1 및 안지오포이에틴-2 (Ang1 및 Ang2)는 구별되는 활성을 갖는다. Ang1이 혈관 성숙 및 안정성을 촉진시키는 Tie2 효능제인 반면, Ang2는 조직 및 성장 인자 상황에 따라 다양한 활성을 갖는 부분적 Tie2 효능제/길항제이다 (문헌 [Yancopoulos et al. Nature, 2000, 407, 242]). VEGF의 국소 농도가 낮은 경우, Ang2는 혈관 퇴행을 촉진하는 반면, VEGF 농도가 높은 영역에서는, Ang2가 혈관 불안정화 및 분지화를 유도한다 (문헌 [Holash et al. Oncogene, 1999, 18, 5356]). 상기 후자의 상황은 아마도 활성인 종양 맥관형성 동안의 경우일 것이다. Ang1은 내피 세포 생존 (문헌 [Kwak et al. FEBS, 1999, 448, 249], 문헌 [Bussolati et al. FEBS, 2003, 9, 1159]) 및 이동 (문헌 [Witzenbichler et al. J. Biol Chem, 1998, 373, 18514])을 조절하는 것으로 밝혀졌다. 종양 맥관형성에서의 Ang-Tie2 신호전달의 역할은 가용성 Tie2의 투여를 포함하는 수많은 이중이식 종양 연구에 의해 지지된다. 가용성 Tie2에 의한 종양 성장의 유의한 억제가 WIBC-9 및 MC-5 인간 유방 종양 (문헌 [Shirakawa et al. Int J Cancer, 2002, 99, 344]), C26 결장 및 TS/A 유방 종양, R3230AC 유방 종양 (문헌 [Lin et al. J Clin Invest, 1997, 100, 2072]), A375v 흑색종 (문헌 [Siemeister et al. Cancer Res, 1999, 59, 3185]), 및 4T1 무린 유방 및 B16F10.9 무린 흑색종 종양에서 관측되었다.
- [0022] 맥관형성에서의 FGF-FGFR1 신호 전달 경로의 중추적 역할은 잘 확립되어 있다. FGF 군은 다양한 유전자로부터 발현되고 구별되는 특징을 갖는 22개의 구성원을 포함한다 (문헌 [Ornitz and Itoh, Genome Biology, 2001, 2, reviews 3005]). 포유동물의 발달 동안에, FGF1 및 FGF2는 혈관화가 일어나는 조직에서 형태형성 (morphogenesis)을 분지화하는 것을 조절한다. FGF의 투여는 허혈성 조직에서 혈관신생을 촉진할 수 있다 (문헌 [Yanagisawa-Miwa et al., Science, 1992, 257, 1401], 문헌 [Tabata et al Cardiovasc Res, 1997, 35, 470.]). FGFR1은 FGF1 및 FGF2와 유사한 친화도로 결합한다 (문헌 [Dionne et al., EMBO J, 1990, 9, 2685]). FGF-FGFR1 경로는 또한 다양한 종양 유형에서의 맥관형성과 관련이 있다. FGF2는 전립선암 (문헌 [Doll et al. Prostate, 2001, 49, 293]) 및 흑색종 (문헌 [Straume and Akslen Am J Pathol, 2002, 160, 1009])에서의 맥관형성의 핵심 조절자이다. 또한, FGFR1의 안티센스 표적화 (문헌 [Wang and Becker Nat Med, 1997, 3, 887]) 또는 항-FGF2 항체 (문헌 [Rofstad and Halsor Cancer Res, 2000, 60, 4932])는 인간 흑색종에서 종양 성장 및 맥관형성을 억제한다. 유사하게, 가용성 FGFR의 발현은 마우스에서의 자발성(spontaneous) 췌장 종양 (문헌

[Compagni et al. Cancer Res, 2000, 60, 7163]), 및 이중이식된 췌장 종양 (문헌 [Wagner et al. Gastroenterology, 1998, 114, 798])의 성장을 감소시킨다. 인간 유방 종양 (문헌 [Jacquemier et al. Int J Cancer, 1994, 59, 373]) 및 방광암 (문헌 [Simon et al. Cancer Res, 2001, 61, 4514])에서의 *FGFR1* 유전자의 과다발현 및 증폭이 보고된 반면, 활성화된 키메라 키나제를 유도하는 *FGFR1*의 전위는 림프종을 수반하는 골수 증식성 장애 (문헌 [Gausch et al. Mol Cell Biol 2001, 21, 8129]) 및 만성 골수성 백혈병 (CML, 문헌 [Demiroglu et al., Blood, 2001, 98, 3778])에서 확인되었다.

[0023] FGF에 의한 *FGFR1*의 활성화는 MAPK/ERK 및 PI3K/Akt 경로 모두를 유도한다. 미토겐이 아닌 Ang1과는 대조적으로, FGF는 MAPK/ERK 경로를 통해 세포 증식을 자극한다 (문헌 [Bikfalvi et al., Endocr Rev, 1997, 18, 26]). *FGFR1*의 활성화는, RAS의 활성화를 유도하는 원형질막에 SOS를 동원하는 아답터(adaptor) 단백질 FRS2 및 GRB2의 동원을 유도한다 (문헌 [Kouhara et al., Cell, 1997, 89, 693]). RAF, MEK, 이후에 ERK를 후속적으로 활성화하는 활성화된 RAS는 세포 증식을 유도한다. p38 MAPK의 활성화는 또한 FGF-유도된 세포 증식에 관여하는 것으로 보고되었다 (문헌 [Maher, J Biol Chem, 1999, 274, 17491]). 활성화된 *FGFR1*로의 GRB2의 동원은 또한 PI3K/Akt 경로를 유도하는 Gab1을 동원하고 (문헌 [Ong et al., Mol Cell Biol, 2000, 20, 979]), 세포 생존을 촉진한다. 세포 생존에 대한 Akt의 이러한 효과는 mTOR 및 p70^{S6K}를 통해 부분적으로 매개된다 (문헌 [Gausch et al., Mol Cell Biol, 2001, 21, 8129]). 세포 이동에 대한 FGF의 효과는 ERK 활성화 및 c-Fes에 의해 부분적으로 매개된다는 것이 밝혀졌다 (문헌 [Javerzat et al., Trends in Molecular Medicine, 2002, 5, 483] 참조).

[0024] PDGF는 측분비 방식으로 여러 종양에 의해 분비되는 기질 형성의 또다른 핵심 조절자이고, 섬유모세포, 평활근 및 내피 세포의 성장을 촉진시켜 기질 형성 및 맥관형성을 촉진시키는 것으로 여겨진다. PDGF는 원래 원숭이 육종 바이러스의 v-시스 종양유전자 생성물로서 확인되었다 (문헌 [Heldin, C. H., et al., J Cell Sci Suppl, 1985, 3, 65-76]). 상기 성장 인자는 1차 아미노산 서열에서 60%의 상동성을 공유하는 A 또는 B 사슬로서 지칭되는 2개의 펩티드 사슬로 이루어진다. 상기 사슬은 디설피드 교차 결합으로 연결되어 AA, BB 또는 AB 동형- 또는 이형이합체로 구성된 30 kDa 성숙 단백질을 형성한다. PDGF는 혈소판 내에서 높은 수준으로 발견되고, 내피 세포 및 혈관 평활근 세포에 의해 발현된다. 또한, PDGF의 생성은 거의 혈관화되지 않은 종양 조직에서 발견된 것과 같은 저산소 조건 하에서 상향 조절된다 (문헌 [Kourembanas, S., et al., Kidney Int, 1997, 51(2), 438-43]). PDGF는 PDGF 수용체, 1106개 아미노산의 124 kDa 막횡단 티로신 키나제 수용체에 높은 친화도로 결합한다 (문헌 [Heldin, C.H., A. Ostman, and L. Ronnstrand, Biochim Biophys Acta, 1998, 1378(1), 79-113]). PDGFR은 그들의 아미노산 서열 전체에서 30%의 상동성, 및 그들의 키나제 도메인 간에 64%의 상동성을 갖는 동형- 또는 이형이합체 사슬로서 발견된다 (문헌 [Heldin, C. H., et al., Embo J, 1988, 7(5), 1387-93]). PDGFR은 VEGFR2 (KDR), VEGFR3 (Flt4), c-Kit 및 FLT3을 포함하는 분리 키나제 도메인을 갖는 티로신 키나제 수용체 군의 구성원이다. PDGF 수용체는 주로 섬유모세포, 평활근 세포 및 혈관주위세포 상에서 발현되고, 신경세포, 신장 혈관사이 세포, 레이디히(Leydig) 세포 및 중추신경계의 쉬만 세포 상에서는 보다 적은 정도로 발현된다. 수용체에 결합시, PDGF는 수용체 이합체화를 유도하고, 수용체의 키나제 활성을 증가시키는 티로신 잔기의 자가- 및 트랜스-인산화를 겪고, SH2 단백질 결합 도메인의 활성화를 통해 하류 이펙터의 동원을 촉진한다. 수많은 신호전달 분자는 PI-3-키나제, 포스포리파제 C-감마, src 및 GAP (p21-ras에 대한 GTPase 활성화 단백질을 비롯한 활성화된 PDGFR과 복합체를 형성한다 (문헌 [Soskic, V., et al. Biochemistry, 1999, 38(6), 1757-64]). PI-3-키나제의 활성화를 통해, PDGF는 세포 운동 및 이동을 유도하는 Rho 신호전달 경로를 활성화시키고, GAP의 활성화를 통해, p21-ras 및 MAPK 신호전달 경로의 활성화를 통해 세포분열형성을 유도한다.

[0025] 성인에서, PDGF의 주요 기능은 상처 치유를 용이하게 하고 치유 속도를 증가시키며, 혈관 항상성을 유지시키는 것으로 여겨진다 (문헌 [Baker, E.A. and D.J. Leaper, Wound Repair Regen, 2000, 8(5), 392-8]; 문헌 [Yu, J., A. Moon, and H.R. Kim, Biochem Biophys Res Commun, 2001, 282(3), 697-700]). PDGF는 혈소판에서 고농도로 발견되고, 섬유모세포, 평활근 세포, 호중구 및 대식세포에 대한 강력한 화학유인물질이다. 상처 치유에서의 역할 이외에도, PDGF는 혈관 항상성 유지를 돕는 것으로 공지되어 있다. 새로운 혈관의 발생 동안, PDGF는 혈관의 구조적 통합에 필요한 혈관주위세포 및 평활근 세포를 동원한다. PDGF는 종양 혈관신생 동안 유사한 역할을 하는 것으로 간주된다. 맥관형성에서의 역할의 일부로서, PDGF는 간질액 압력을 제어하여, 연결 조직 세포와 세포의 매트릭스 간의 상호작용의 조절을 통해 혈관의 투과도를 조절한다. PDGFR 활성을 억제하는 것은 간질 압력을 낮추고, 세포독성제가 종양으로 유입하는 것을 용이하게 하여 이들 제제의 항-종양 효능을 증진시킬 수 있다 (문헌 [Pietras, K., et al. Cancer Res, 2002, 62(19), 5476-84]; 문헌 [Pietras, K., et

al. Cancer Res, 2001. 61(7), 2929-34)).

[0026] PDGF는 기질 세포 또는 종양 세포 상의 PDGFR 수용체의 측분비 또는 자가분비 자극을 통해 직접적으로, 또는 상기 수용체의 증폭 또는 재조합에 의한 상기 수용체의 활성화를 통해 종양 성장을 촉진할 수 있다. 과다발현된 PDGF는 아마도 혈관신생의 기질 형성 및 맥관형성의 유도에 대한 PDGF의 직접적인 효과에 의해, PDGF 수용체를 발현하지 않는 두가지 세포 유형인 인간 흑색종 세포 및 각질세포를 형질전환시킬 수 있다 (문헌 [Forsberg, K., et al. Proc Natl Acad Sci U S A., 1993. 90(2), 393-7]; 문헌 [Skobe, M. and N.E. Fusenig, Proc Natl Acad Sci U S A, 1998. 95(3), 1050-5]). 이러한 종양 기질의 측분비 자극은 또한, 수용체가 아닌 PDGF를 발현하는 종양인 결장, 폐, 유방 및 전립선의 암종에서 관측된다 (문헌 [Bhardwaj, B., et al. Clin Cancer Res, 1996, 2(4), 773-82]; 문헌 [Nakanishi, K., et al. Mod Pathol, 1997, 10(4), 341-7]; 문헌 [Sundberg, C., et al. Am J Pathol, 1997, 151(2), 479-92]; 문헌 [Lindmark, G., et al. Lab Invest, 1993, 69(6), 682-9]; 문헌 [Vignaud, J. M., et al. Cancer Res, 1994, 54(20), 5455-63]). 분석된 종양의 많은 부분이 리간드 PDGF 및 수용체 둘다를 발현시키는 종양 세포 성장의 자가분비 자극이, 교모세포종 (문헌 [Fleming, T. P., et al. Cancer Res, 1992, 52(16), 4550-3]), 연조직 육종 (문헌 [Wang, J., M.D. Coltrera, and A.M. Gown, Cancer Res, 1994, 54(2), 560-4]) 및 난소암 (문헌 [Henriksen, R., et al. Cancer Res, 1993, 53(19), 4550-4]), 전립선암 (문헌 [Fudge, K., C.Y. Wang, and M.E. Stearns, Mod Pathol, 1994, 7(5), 549-54]), 췌장암 (문헌 [Funa, K., et al. Cancer Res, 1990, 50(3), 748-53]) 및 폐암 (문헌 [Antoniades, H.N., et al., Proc Natl Acad Sci U S A, 1992, 89(9), 3942-6])에서 보고되었다. 상기 수용체의 리간드 비의존성 활성화는 보다 적게 발견되었으나, 염색체 전위가 Ets-유사 전사 인자 TEL과 PDGF 수용체 간의 융합 단백질을 형성하는 만성 골수단핵구 백혈병 (CMML)에서 보고되었다. 또한, PDGFR에서의 돌연변이의 활성화는 c-Kit 활성화가 관여되지 않은 위장관 기질 종양에서 발견되었다 (문헌 [Heinrich, M.C., et al., Science, 2003, 9, 9]).

[0027] 특정 PDGFR 억제제는 종양 기질 발달을 방해할 것이고, 종양 성장 및 전이를 억제하는 것으로 여겨진다.

[0028] 다양한 분자 표적에 관한 여러 신규 약물이 지난 몇년에 걸쳐 암의 치료에 승인되었다. 이마티닙은 Abl 티로신 키나제의 억제제이고, 만성 골수성 백혈병 (CML)의 치료에 대해 승인된 첫번째 소분자 티로신 키나제 억제제였다. 위장관 기질 종양 (GIST), c-KIT에서 활성화되는 수용체 티로신 키나제에 대한 이마티닙의 추가적인 활성화에 기반하여, 이마티닙은 후속적으로 진행성 GIST의 치료에 승인되었다. EGFR의 소분자 억제제인 엘로티닙은 2004년 말에 비-소세포 폐 암종 (NSCLC)의 치료에 승인되었다. c-Raf 및 VEGFR2를 비롯한 다중 키나제 억제제인 소라페닙은 2005년 12월에 진행성 신세포 암종 (RCC)의 치료에 승인되었다. 최근 2006년 1월에 다중-키나제 억제제인 수니티닙은 불응성- 또는 내성-GIST 및 진행성 RCC의 치료에 승인되었다. 상기 소분자 억제제들로, 표적화 접근법이 다양한 유형의 암의 치료에 성공적이라는 것이 입증되었다.

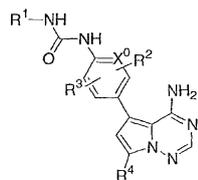
[0029] 당업계의 진보에도 불구하고, 암 치료 및 항암 화합물에 대한 요구가 아직 남아있다.

[0030] 염, 대사물질, 용매화물, 염의 용매화물, 수화물, 전구약물, 에컨대 에스테르, 다형체 및 입체이성질체 형태를 비롯한 본원에 기재된 화합물 및 조성물은 항-증식성 및 항-맥관형성 활성을 나타내고, 따라서 과다-증식 및 맥관형성과 관련된 장애를 예방하거나 치료하는데 유용하다.

발명의 상세한 설명

[0031] 한 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

화학식 I



[0032]

[0033] 상기 식에서,

[0034] X⁰은 C 또는 N을 나타내고;

[0035] R¹은

- [0036] 1.1) 하기 기들로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 4개 이하의 치환기를 임의로 보유할 수 있는, 페닐, 또는 하나 이상의 고리가 방향족인 9 내지 10 고리원의 비시클릭 카르보사이클을 나타내거나
- [0037] 1.1.a) 하기 기들로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환기를 임의로 보유할 수 있는 (C₁-C₄)알킬:
- [0038] 1.1.a1) 할로젠,
- [0039] 1.1.a2) OR⁵ (여기서, R⁵는 H 또는 (C₁-C₃)알킬을 나타내고, 상기 알킬은 할로젠 또는 -(C₁-C₃)모노- 또는 디-알킬아미노를 임의로 보유할 수 있음),
- [0040] 1.1.a3) -NR⁶R⁷ (여기서, R⁶ 및 R⁷은 독립적으로 H 또는 -(C₁-C₃)알킬이고, 상기 알킬은 할로젠 또는 OR^{7a} (여기서, R^{7a}는 H 또는 (C₁-C₃)알킬을 나타냄)를 임의로 보유할 수 있거나, 또는 R⁶ 및 R⁷은 연결되어 그들이 부착된 N 원자와 함께 5 내지 6원 고리를 형성할 수 있고, 상기 고리는 O, S, 및 NR⁸ (여기서, R⁸은 H 또는 (C₁-C₃)알킬을 나타냄)로부터 선택된 고리원을 임의로 함유할 수 있음), 및
- [0041] 1.1.a4) O, S, 및 N으로부터 선택된 2개 이하의 헤테로원자를 함유하는 5 내지 6원 헤테로방향족;
- [0042] 1.1.b) 하기 기들로부터 독립적으로 선택된 2개 이하의 치환기를 임의로 보유할 수 있는 -(C₃-C₆)시클로알킬:
- [0043] 1.1.b1) 할로젠, 및
- [0044] 1.1.b2) OR⁹ (여기서, R⁹는 H 또는 (C₁-C₃)알킬을 나타내고, 상기 알킬은 할로젠 또는 (C₁-C₃)모노- 또는 디-알킬아미노를 임의로 보유할 수 있음);
- [0045] 1.1.c) OR¹⁰ [여기서, R¹⁰은 H; 페닐; 벤질; (C₃-C₆)시클로알킬; 또는 (C₁-C₄)알킬을 나타내고, 상기 알킬은 하기 기들로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환기를 임의로 보유할 수 있음:
- [0046] 1.1.c1) 할로젠,
- [0047] 1.1.c2) OR¹¹ (여기서, R¹¹은 H 또는 (C₁-C₃)알킬을 나타내고, 상기 알킬은 (C₁-C₃)모노- 또는 디-알킬아미노를 임의로 보유할 수 있음), 및
- [0048] 1.1.c3) NR¹²R¹³ (여기서, R¹² 및 R¹³은 독립적으로 H 또는 -(C₁-C₃)알킬이고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있거나, 또는 R¹² 및 R¹³은 연결되어 그들이 부착된 N 원자와 함께 5 내지 6원 고리를 형성할 수 있고, 상기 고리는 O, S, 및 NR¹⁴ (여기서, R¹⁴는 H 또는 (C₁-C₃)알킬을 나타냄)로부터 선택된 고리원을 임의로 함유할 수 있음)];
- [0049] 1.1.d) -C(O)-OR¹⁵ (여기서, R¹⁵는 H 또는 -(C₁-C₄)알킬을 나타내고, 상기 알킬은 3개 이하의 할로젠을 임의로 보유할 수 있음);
- [0050] 1.1.e) -C(O)-NR^{16,17} [여기서,
- [0051] R¹⁶은 H 또는 (C₁-C₃)알킬을 나타내고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있고,
- [0052] R¹⁷은 H 또는 -(C₁-C₄)알킬을 나타내고, 상기 알킬은 하기 기들로 임의로 치환됨:
- [0053] 1.1.e1) 할로젠,
- [0054] 1.1.e2) O, S, 및 N으로부터 선택된 2개 이하의 헤테로원자를 함유하는 5 내지 6원 헤테로방향족,

- [0055] 1.1.e3) 페닐,
- [0056] 1.1.e4) $-\text{SO}_2\text{CH}_3$,
- [0057] 1.1.e5) $-\text{OR}^{18}$ (여기서, R^{18} 은 H 또는 $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있음), 또는
- [0058] 1.1.e6) $-\text{NR}^{19}\text{R}^{20}$ (여기서, R^{19} 및 R^{20} 은 독립적으로 H 또는 $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ 알킬이고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있거나, 또는 R^{19} 및 R^{20} 은 연결되어 그들이 부착된 N 원자와 함께 5 내지 6원 고리를 형성할 수 있고, 상기 고리는 O, S, 및 NR^{21} (여기서, R^{21} 은 H 또는 $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ 알킬을 나타냄)으로부터 선택된 고리원을 임의로 함유할 수 있음);
- [0059] 1.1.f) $-\text{N}(\text{R}^{22})-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{23}$ [여기서,
- [0060] R^{22} 는 H 또는 $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ 알킬을 나타내고,
- [0061] R^{23} 은 임의로 치환된 페닐, 또는 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 하기 기들로 임의로 치환됨:
- [0062] 1.1.f1) 임의로 치환된 페닐,
- [0063] 1.1.f2) OR^{24} (여기서, R^{24} 는 H 또는 $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ 알킬을 나타냄), 또는
- [0064] 1.1.f3) $\text{NR}^{25}\text{R}^{26}$ (여기서, R^{25} 및 R^{26} 은 독립적으로 H 또는 $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ 알킬이고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있거나, 또는 R^{25} 및 R^{26} 은 연결되어 그들이 부착된 N 원자와 함께 5 내지 6원 고리를 형성할 수 있고, 상기 고리는 O, S, 및 NR^{27} (여기서, R^{27} 은 H 또는 $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ 알킬을 나타냄)로부터 선택된 고리원을 임의로 함유할 수 있음);
- [0065] 1.1.g) $-\text{SO}_2\text{NR}^{28}\text{R}^{29}$ [여기서,
- [0066] R^{28} 은 H 또는 $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있고,
- [0067] R^{29} 는 H 또는 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 하기 기들로 임의로 치환됨:
- [0068] 1.1.g1) 할로젠,
- [0069] 1.1.g2) O, S, 및 N으로부터 선택된 2개 이하의 헤테로원자를 함유하는 5 내지 6원 헤테로방향족,
- [0070] 1.1.g3) 페닐,
- [0071] 1.1.g4) $-\text{SO}_2\text{CH}_3$,
- [0072] 1.1.g5) $-\text{OR}^{30}$ (여기서, R^{30} 은 H 또는 $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있음), 또는
- [0073] 1.1.g6) $-\text{NR}^{31}\text{R}^{32}$ (여기서, R^{31} 및 R^{32} 는 독립적으로 H 또는 $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ 알킬이고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있거나, 또는 R^{31} 및 R^{32} 는 연결되어 그들이 부착된 N 원자와 함께 5 내지 6원 고리를 형성할 수 있고, 상기 고리는 O, S, 및 NR^{33} (여기서, R^{33} 은 H 또는 $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ 알킬을 나타냄)으로부터 선택된 고리원을 임의로 함유할 수 있음);

- [0074] 1.1.h) $-N(R^{34})-SO_2-R^{35}$ [여기서,
- [0075] R^{34} 는 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타내고,
- [0076] R^{35} 는 임의로 치환된 페닐, 또는 (C_1-C_4) 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 하기 기들로 임의로 치환됨:
- [0077] 1.1.h1) 할로젠,
- [0078] 1.1.h2) 임의로 치환된 페닐,
- [0079] 1.1.h3) OR^{36} (여기서, R^{36} 은 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타냄), 또는
- [0080] 1.1.h4) $NR^{37}R^{38}$ (여기서, R^{37} 및 R^{38} 은 독립적으로 H 또는 $-(C_1-C_3)$ 알킬이고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있거나, 또는 R^{37} 및 R^{38} 은 연결되어 그들이 부착된 N 원자와 함께 5 내지 6원 고리를 형성할 수 있고, 상기 고리는 O, S, 및 NR^{39} (여기서, R^{39} 는 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타냄)로부터 선택된 고리원을 임의로 함유할 수 있음);
- [0081] 1.1.i) $-NR^{40}R^{41}$ (여기서, R^{40} 및 R^{41} 은 독립적으로 H 또는 $-(C_1-C_3)$ 알킬이고, 상기 알킬은 할로젠 또는 OR^{42} (여기서, R^{42} 는 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타냄)을 임의로 보유할 수 있거나, 또는 R^{40} 및 R^{41} 은 연결되어 그들이 부착된 N 원자와 함께 5 내지 6원 고리를 형성할 수 있고, 상기 고리는 O, S, 및 NR^{43} (여기서, R^{43} 은 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타냄)으로부터 선택된 고리원을 임의로 함유할 수 있음);
- [0082] 1.1.j) 할로젠;
- [0083] 1.1.k) 임의로 치환된 페닐;
- [0084] 1.1.l) NO_2 ;
- [0085] 1.1.m) CN;
- [0086] 1.1.n) O, S, 및 N으로부터 선택된 2개 이하의 헤테로원자를 함유하는 5 내지 6원 헤테로방향족; 및
- [0087] 1.1.o) $-C(O)-R^{209}$ (여기서, R^{209} 는 H 또는 $-(C_1-C_4)$ 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 3개 이하의 할로젠을 임의로 보유할 수 있음);
- [0088] 또는, R^1 은
- [0089] 1.2) N, O, 및 S로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 헤테로원자를 함유하는 5 내지 6원 방향족 헤테로사이클; 또는 하나 이상의 고리가 방향족이며 N, N→O, O, 및 S로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 잔기를 함유하는, 8 내지 10 고리원의 비시클릭 헤테로사이클을 나타내고, 여기서, 상기 비시클릭 헤테로사이클의 비-방향족 고리는 O, S, S(O), S(O)₂, 및 NR^{44} (여기서, R^{44} 는 H 또는 $-(C_1-C_3)$ 알킬을 나타냄)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 잔기를 임의로 함유하고, 상기 R^1 헤테로사이클은 하기 기들로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 4개 이하의 치환기를 임의로 보유하며
- [0090] 1.2.a) 하기 기들로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환기를 임의로 보유할 수 있는 (C_1-C_4) 알킬:
- [0091] 1.2.a1) 할로젠,
- [0092] 1.2.a2) OR^{45} (여기서, R^{45} 는 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 할로젠 또는 $-(C_1-C_3)$ 모노- 또는 디-알킬아미노를 임의로 보유할 수 있음),

- [0093] 1.2.a3) $-NR^{46}R^{47}$ (여기서, R^{46} 및 R^{47} 은 독립적으로 H 또는 $-(C_1-C_3)$ 알킬이고, 상기 알킬은 할로젠 또는 OR^{47a} (여기서, R^{47a} 는 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타냄)를 임의로 보유할 수 있거나, 또는 R^{46} 및 R^{47} 은 연결되어 그들이 부착된 N 원자와 함께 5 내지 6원 고리를 형성할 수 있고, 상기 고리는 O, S, 및 NR^{48} (여기서, R^{48} 은 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타냄)로부터 선택된 고리원을 임의로 함유할 수 있음), 및
- [0094] 1.2.a4) O, S, 및 N으로부터 선택된 2개 이하의 헤테로원자를 함유하는 5 내지 6원 헤테로방향족;
- [0095] 1.2.b) 하기 기들로부터 독립적으로 선택된 2개 이하의 치환기를 임의로 보유할 수 있는 $-(C_3-C_6)$ 시클로알킬:
- [0096] 1.2.b1) 할로젠, 및
- [0097] 1.2.b2) OR^{49} (여기서, R^{49} 는 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 할로젠 또는 $-(C_1-C_3)$ 모노- 또는 디-알킬아미노를 임의로 보유할 수 있음);
- [0098] 1.2.c) OR^{50} [여기서, R^{50} 은 H; 페닐; 벤질; $-(C_3-C_6)$ 시클로알킬; 또는 $-(C_1-C_4)$ 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 하기 기들로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환기를 임의로 보유할 수 있음:
- [0099] 1.2.c1) 할로젠,
- [0100] 1.2.c2) OR^{51} (여기서, R^{51} 은 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 $-(C_1-C_3)$ 모노- 또는 디-알킬아미노를 임의로 보유할 수 있음), 및
- [0101] 1.2.c3) $-NR^{52}R^{53}$ (여기서, R^{52} 및 R^{53} 은 독립적으로 H 또는 $-(C_1-C_3)$ 알킬이고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있거나, 또는 R^{52} 및 R^{53} 은 연결되어 그들이 부착된 N 원자와 함께 5 내지 6원 고리를 형성할 수 있고, 상기 고리는 O, S, 및 NR^{54} (여기서, R^{54} 는 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타냄)로부터 선택된 고리원을 임의로 함유할 수 있음];
- [0102] 1.2.d) $-C(O)-OR^{55}$ (여기서, R^{55} 는 H 또는 $-(C_1-C_4)$ 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 3개 이하의 할로젠을 임의로 보유할 수 있음);
- [0103] 1.2.e) $-C(O)-NR^{56}R^{57}$ [여기서,
- [0104] R^{56} 은 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있고,
- [0105] R^{57} 은 H 또는 $-(C_1-C_4)$ 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 하기 기들로 임의로 치환됨:
- [0106] 1.2.e1) 할로젠,
- [0107] 1.2.e2) O, S, 및 N으로부터 선택된 2개 이하의 헤테로원자를 함유하는 5 내지 6원 헤테로방향족,
- [0108] 1.2.e3) 페닐,
- [0109] 1.2.e4) $-SO_2CH_3$,
- [0110] 1.2.e5) $-OR^{58}$ (여기서, R^{58} 은 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있음), 또는
- [0111] 1.2.e6) $-NR^{59}R^{60}$ (여기서, R^{59} 및 R^{60} 은 독립적으로 H 또는 $-(C_1-C_3)$ 알킬이고, 상기 알킬은 할로

겐을 임의로 보유할 수 있거나, 또는 R⁵⁹ 및 R⁶⁰은 연결되어 그들이 부착된 N 원자와 함께 5 내지 6원 고리를 형성할 수 있고, 상기 고리는 O, S, 및 NR⁶¹ (여기서, R⁶¹은 H 또는 (C₁-C₃)알킬을 나타냄)으로부터 선택된 고리원을 임의로 함유할 수 있음];

[0112]

1.2.f) -N(R⁶²)-C(O)-R⁶³ [여기서,

[0113]

R⁶²는 H 또는 (C₁-C₃)알킬을 나타내고,

[0114]

R⁶³은 임의로 치환된 페닐, 또는 (C₁-C₄)알킬을 나타내고, 상기 알킬은 하기 기들로 임의로 치환됨:

[0115]

1.2.f1) 임의로 치환된 페닐,

[0116]

1.2.f2) OR⁶⁴ (여기서, R⁶⁴는 H 또는 (C₁-C₃)알킬을 나타냄), 또는

[0117]

1.2.f3) NR^{65,66} (여기서, R⁶⁵ 및 R⁶⁶은 독립적으로 H 또는 -(C₁-C₃)알킬이고, 상기 알킬은 할로겐을 임의로 보유할 수 있거나, 또는 R⁶⁵ 및 R⁶⁶은 연결되어 그들이 부착된 N 원자와 함께 5 내지 6원 고리를 형성할 수 있고, 상기 고리는 O, S, 및 NR⁶⁷ (여기서, R⁶⁷은 H 또는 (C₁-C₃)알킬을 나타냄)로부터 선택된 고리원을 임의로 함유할 수 있음];

[0118]

1.2.g) -SO₂NR^{68,69} [여기서,

[0119]

R⁶⁸은 H 또는 (C₁-C₃)알킬을 나타내고, 상기 알킬은 할로겐을 임의로 보유할 수 있고,

[0120]

R⁶⁹은 H 또는 -(C₁-C₄)알킬을 나타내고, 상기 알킬은 하기 기들로 임의로 치환됨:

[0121]

1.2.g1) 할로젠,

[0122]

1.2.g2) O, S, 및 N으로부터 선택된 2개 이하의 헤테로원자를 함유하는 5 내지 6원 헤테로방향족,

[0123]

1.2.g3) 페닐,

[0124]

1.2.g4) -SO₂CH₃,

[0125]

1.2.g5) -OR⁷⁰ (여기서, R⁷⁰은 H 또는 (C₁-C₃)알킬을 나타내고, 상기 알킬은 할로겐을 임의로 보유할 수 있음), 또는

[0126]

1.2.g6) -NR^{71,72} (여기서, R⁷¹ 및 R⁷²는 독립적으로 H 또는 -(C₁-C₃)알킬이고, 상기 알킬은 할로겐을 임의로 보유할 수 있거나, 또는 R⁷¹ 및 R⁷²는 연결되어 그들이 부착된 N 원자와 함께 5 내지 6원 고리를 형성할 수 있고, 상기 고리는 O, S, 및 NR⁷³ (여기서, R⁷³은 H 또는 (C₁-C₃)알킬을 나타냄)으로부터 선택된 고리원을 임의로 함유할 수 있음];

[0127]

1.2.h) -N(R⁷⁴)-SO₂-R⁷⁵ [여기서,

[0128]

R⁷⁴는 H 또는 (C₁-C₃)알킬을 나타내고,

[0129]

R⁷⁵는 임의로 치환된 페닐, 또는 (C₁-C₄)알킬을 나타내고, 상기 알킬은 하기 기들로 임의로 치환됨:

[0130]

1.2.h1) 할로젠,

[0131]

1.2.h2) 임의로 치환된 페닐,

- [0132] 1.2.h3) OR^{76} (여기서, R^{76} 은 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타냄), 또는
- [0133] 1.2.h4) $NR^{77}R^{78}$ (여기서, R^{77} 및 R^{78} 은 독립적으로 H 또는 $-(C_1-C_3)$ 알킬이고, 상기 알킬은 할로겐을 임의로 보유할 수 있거나, 또는 R^{77} 및 R^{78} 는 연결되어 그들이 부착된 N 원자와 함께 5 내지 6원 고리를 형성할 수 있고, 상기 고리는 O, S, 및 NR^{79} (여기서, R^{79} 는 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타냄)로부터 선택된 고리원을 임의로 함유할 수 있음);
- [0134] 1.2.i) $-NR^{80}R^{81}$ (여기서, R^{80} 및 R^{81} 은 독립적으로 H 또는 $-(C_1-C_3)$ 알킬이고, 상기 알킬은 할로겐 또는 OR^{81a} (여기서, R^{81a} 는 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타냄)을 임의로 보유할 수 있거나, 또는 R^{80} 및 R^{81} 은 연결되어 그들이 부착된 N 원자와 함께 5 내지 6원 고리를 형성할 수 있고, 상기 고리는 O, S, 및 NR^{82} (여기서, R^{82} 은 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타냄)으로부터 선택된 고리원을 임의로 함유할 수 있음);
- [0135] 1.2.j) 할로젠;
- [0136] 1.2.k) 임의로 치환된 페닐;
- [0137] 1.2.l) NO_2 ;
- [0138] 1.2.m) CN;
- [0139] 1.2.n) O, S, 및 N으로부터 선택된 2개 이하의 헤테로원자를 함유하는 5 내지 6원 헤테로방향족; 및
- [0140] 1.2.o) $-C(O)-R^{210}$ (여기서, R^{210} 은 H 또는 $-(C_1-C_4)$ 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 3개 이하의 할로젠을 임의로 보유할 수 있음);
- [0141] R^2 는 수소; 할로젠; 할로젠을 임의로 보유할 수 있는 $-(C_1-C_5)$ 알킬; 또는 할로젠을 임의로 보유할 수 있는 $-O(C_1-C_3)$ 알킬을 나타내고;
- [0142] R^3 은 수소; 할로젠; 할로젠을 임의로 보유할 수 있는 $-(C_1-C_5)$ 알킬; 또는 할로젠을 임의로 보유할 수 있는 $-O(C_1-C_3)$ 알킬을 나타내고;
- [0143] R^4 는
- [0144] 4.1) $-(C_1-C_5)$ 알킬 [여기서, 상기 알킬은 하기 기들로 임의로 치환됨:
- [0145] 4.1.a) $-(C_3-C_5)$ 시클로알킬 (이는 할로젠 또는 OR^{109} 를 임의로 보유할 수 있고, R^{109} 는 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타냄);
- [0146] 4.1.b) -할로젠;
- [0147] 4.1.c) $-OR^{110}$ (여기서, R^{110} 은 H 또는 $-(C_1-C_3)$ 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 하기 기들로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환기를 임의로 보유할 수 있음:
- [0148] 4.1.c1) 할로젠;
- [0149] 4.1.c2) 페닐;
- [0150] 4.1.c3) $-S(O)_2CH_3$;
- [0151] 4.1.c4) OR^{111} (여기서, R^{111} 은 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있음); 및

[0152] 4.1.c5) $-NR^{112}R^{113}$ (여기서, R^{112} 및 R^{113} 은 독립적으로 H 또는 $-(C_1-C_3)$ 알킬이고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있거나, 또는 R^{112} 및 R^{113} 은 연결되어 그들이 부착된 N 원자와 함께 5 내지 6원 고리를 형성할 수 있고, 상기 고리는 O, S, 및 NR^{114} (여기서, R^{114} 는 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타냄)로부터 선택된 고리원을 임의로 함유할 수 있음);

[0153] 4.1.d) $-NR^{115}R^{116}$ (여기서,

[0154] R^{115} 는 H 또는 $-(C_1-C_3)$ 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있고,

[0155] R^{116} 은 H, 임의로 치환된 페닐, 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 하기 기들로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환기를 임의로 보유할 수 있음:

[0156] 4.1.d1) 할로젠;

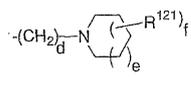
[0157] 4.1.d2) $-S(O)_2CH_3$;

[0158] 4.1.d3) OR^{117} (여기서, R^{117} 은 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있음); 및

[0159] 4.1.d4) $-NR^{118}R^{119}$ (여기서, R^{118} 및 R^{119} 은 독립적으로 H 또는 $-(C_1-C_3)$ 알킬이고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있거나, 또는 R^{118} 및 R^{119} 은 연결되어 그들이 부착된 N 원자와 함께 5 내지 6원 고리를 형성할 수 있고, 상기 고리는 O, S, 및 NR^{120} (여기서, R^{120} 은 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타냄)로부터 선택된 고리원을 임의로 함유할 수 있음);

[0160] 4.1.e) 임의로 치환된 페닐; 또는

[0161] 4.1.f) O, S, 및 N으로부터 선택된 2개 이하의 헤테로원자를 함유하는 5 내지 6원 방향족 헤테로사이클];

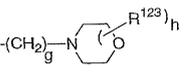
[0162] 4.2)  (여기서,

[0163] R^{121} 은 $-(C_1-C_3)$ 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 할로젠 또는 $-OR^{122}$ 를 임의로 보유할 수 있고, R^{122} 는 H 또는 $-(C_1-C_3)$ 알킬을 나타내고;

[0164] d는 1, 2, 또는 3을 나타내고;

[0165] e는 0 또는 1을 나타내고;

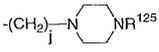
[0166] f는 0, 1, 또는 2를 나타냄);

[0167] 4.3)  (여기서,

[0168] R^{123} 은 $-(C_1-C_3)$ 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 할로젠 또는 $-OR^{124}$ 를 임의로 보유할 수 있고, R^{124} 는 H 또는 $-(C_1-C_3)$ 알킬을 나타내고;

[0169] g는 1, 2, 또는 3을 나타내고;

[0170] h는 0, 1, 또는 2를 나타냄);

[0171] 4.4)  [여기서,

[0172] R¹²⁵는 하기 기들을 나타내고

[0173] 4.4.a) H;

[0174] 4.4.b) -(C₁-C₃)알킬 (여기서, 상기 알킬은 할로젠 또는 -OR¹²⁶을 임의로 보유할 수 있고, R¹²⁶은 H 또는 -(C₁-C₃)알킬 (이는 다시 할로젠으로 임의로 치환됨)을 나타냄);

[0175] 4.4.c) -SO₂R¹²⁷ (여기서, R¹²⁷은 임의로 치환된 페닐, 또는 -(C₁-C₃)알킬을 나타내고, 상기 알킬은 할로젠 또는 OR¹²⁸을 임의로 보유할 수 있고, R¹²⁸은 H 또는 (C₁-C₃)알킬을 나타냄);

[0176] 4.4.d) -C(O)R¹²⁹ (여기서, R¹²⁹는 하기 기들을 나타냄:

[0177] 4.4.d1) 임의로 치환된 페닐,

[0178] 4.4.d2) -(C₁-C₃)알킬 (상기 알킬은 하기 기들로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환기를 임의로 보유할 수 있음):

[0179] 4.4.d2.1) 할로젠;

[0180] 4.4.d2.2) 임의로 치환된 페닐;

[0181] 4.4.d2.3) 할로젠을 임의로 보유할 수 있는 -S(O)₂-(C₁-C₄)알킬;

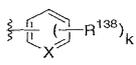
[0182] 4.4.d2.4) -OR¹³⁰ (여기서, R¹³⁰은 H 또는 (C₁-C₄)알킬을 나타내고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있음); 및

[0183] 4.4.d2.5) -NR¹³¹R¹³² (여기서, R¹³¹ 및 R¹³²는 독립적으로 H 또는 -(C₁-C₃)알킬이고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있거나, 또는 R¹³¹ 및 R¹³²는 연결되어 그들이 부착된 N 원자와 함께 5 내지 6 원 고리를 형성할 수 있고, 상기 고리는 O, S, 및 NR¹³³ (여기서, R¹³³은 H 또는 (C₁-C₃)알킬을 나타냄)으로부터 선택된 고리원을 임의로 함유할 수 있음));

[0184] 4.4.d3) -OR¹³⁴ (여기서, R¹³⁴는 H 또는 (C₁-C₃)알킬을 나타내고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있음); 또는

[0185] 4.4.d4) NR¹³⁵R¹³⁶ (여기서, R¹³⁵ 및 R¹³⁶은 독립적으로 H 또는 -(C₁-C₃)알킬이고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있거나, 또는 R¹³⁵ 및 R¹³⁶은 연결되어 그들이 부착된 N 원자와 함께 5 내지 6원 고리를 형성할 수 있고, 상기 고리는 O, S, 및 NR¹³⁷ (여기서, R¹³⁷은 H 또는 (C₁-C₃)알킬을 나타냄)로부터 선택된 고리원을 임의로 함유할 수 있음));

[0186] j는 1, 2, 또는 3을 나타냄);

[0187] 4.5)  [여기서,

[0188] X는 C 또는 N을 나타내고;

[0189] R¹³⁸은 하기 기들을 나타내고

[0190] 4.5.a) (C₁-C₄)알킬 (여기서, 상기 알킬은 하기 기들로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환기를 임

의로 보유할 수 있음:

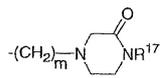
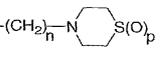
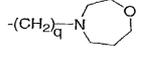
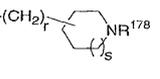
- [0191] 4.5.a1) 할로젠;
- [0192] 4.5.a2) OR^{139} (여기서, R^{139} 는 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 할로젠 또는 $-(C_1-C_3)$ 모노- 또는 디-알킬아미노를 임의로 보유할 수 있음);
- [0193] 4.5.a3) $-NR^{140}R^{141}$ (여기서, R^{140} 및 R^{141} 은 독립적으로 H 또는 $-(C_1-C_3)$ 알킬이고, 상기 알킬은 할로젠 또는 OR^{141a} (여기서, R^{141a} 는 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타냄)를 임의로 보유할 수 있거나, 또는 R^{140} 및 R^{141} 은 연결되어 그들이 부착된 N 원자와 함께 5 내지 6원 고리를 형성할 수 있고, 상기 고리는 O, S, 및 NR^{142} (여기서, R^{142} 는 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타냄)로부터 선택된 고리원을 임의로 함유할 수 있음); 및
- [0194] 4.5.a4) O, S, 및 N으로부터 선택된 2개 이하의 헤테로원자를 함유하는 5 내지 6원 헤테로방향족);
- [0195] 4.5.b) $-(C_3-C_6)$ 시클로알킬 (이는 하기 기들로부터 독립적으로 선택된 2개 이하의 치환기를 임의로 보유할 수 있음:

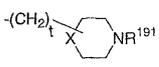
 - [0196] 4.5.b1) 할로젠; 및
 - [0197] 4.5.b2) OR^{143} (여기서, R^{143} 은 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있음));
 - [0198] 4.5.c) OR^{144} (여기서, R^{144} 는 H; 페닐; 벤질; (C_3-C_6) 시클로알킬; 또는 (C_1-C_4) 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 하기 기들로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환기를 임의로 보유할 수 있음:

 - [0199] 4.5.c1) 할로젠;
 - [0200] 4.5.c2) OR^{145} (여기서, R^{145} 는 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 (C_1-C_3) 모노- 또는 디-알킬아미노를 임의로 보유할 수 있음); 및
 - [0201] 4.5.c3) $NR^{146}R^{147}$ (여기서, R^{146} 및 R^{147} 은 독립적으로 H 또는 $-(C_1-C_3)$ 알킬이고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있거나, 또는 R^{146} 및 R^{147} 은 연결되어 그들이 부착된 N 원자와 함께 5 내지 6원 고리를 형성할 수 있고, 상기 고리는 O, S, 및 NR^{148} (여기서, R^{148} 은 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타냄)로부터 선택된 고리원을 임의로 함유할 수 있음));
 - [0202] 4.5.d) $-C(O)-OR^{149}$ (여기서, R^{149} 는 H 또는 $-(C_1-C_4)$ 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 3개 이하의 할로젠을 임의로 보유할 수 있음);
 - [0203] 4.5.e) $-C(O)-NR^{150}R^{151}$ (여기서,
 - [0204] R^{150} 은 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있고,
 - [0205] R^{151} 은 H 또는 $-(C_1-C_4)$ 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 하기 기들로 임의로 치환됨:

 - [0206] 4.5.e1) 할로젠;
 - [0207] 4.5.e2) O, S, 및 N으로부터 선택된 2개 이하의 헤테로원자를 함유하는 5 내지 6원 헤테로방향족;
 - [0208] 4.5.e3) 페닐;

- [0209] 4.5.e4) $-\text{SO}_2\text{CH}_3$;
- [0210] 4.5.e5) $-\text{OR}^{152}$ (여기서, R^{152} 는 H 또는 $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있음); 또는
- [0211] 4.5.e6) $-\text{NR}^{153}\text{R}^{154}$ (여기서, R^{153} 및 R^{154} 는 독립적으로 H 또는 $-(\text{C}_1\text{-C}_3)$ 알킬이고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있거나, 또는 R^{153} 및 R^{154} 는 연결되어 그들이 부착된 N 원자와 함께 5 내지 6원 고리를 형성할 수 있고, 상기 고리는 O, S, 및 NR^{155} (여기서, R^{155} 는 H 또는 $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ 알킬을 나타냄)로부터 선택된 고리원을 임의로 함유할 수 있음);
- [0212] 4.5.f) $-\text{N}(\text{R}^{156})-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{157}$ (여기서,
- [0213] R^{156} 은 H 또는 $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ 알킬을 나타내고;
- [0214] R^{157} 은 H, 임의로 치환된 페닐, 또는 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 하기 기들로 임의로 치환됨:
- [0215] 4.5.f1) 임의로 치환된 페닐,
- [0216] 4.5.f2) OR^{158} (여기서, R^{158} 은 H 또는 $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ 알킬을 나타냄), 또는
- [0217] 4.5.f3) $\text{NR}^{159}\text{R}^{160}$ (여기서, R^{159} 및 R^{160} 은 독립적으로 H 또는 $-(\text{C}_1\text{-C}_3)$ 알킬이고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있거나, 또는 R^{159} 및 R^{160} 은 연결되어 그들이 부착된 N 원자와 함께 5 내지 6원 고리를 형성할 수 있고, 상기 고리는 O, S, 및 NR^{161} (여기서, R^{161} 은 H 또는 $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ 알킬을 나타냄)로부터 선택된 고리원을 임의로 함유할 수 있음);
- [0218] 4.5.g) $-\text{SO}_2\text{NR}^{162}\text{R}^{163}$ (여기서,
- [0219] R^{162} 는 H 또는 $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있고,
- [0220] R^{163} 은 H 또는 $-(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 하기 기들로 임의로 치환됨:
- [0221] 4.5.g1) 할로젠;
- [0222] 4.5.g2) O, S, 및 N으로부터 선택된 2개 이하의 헤테로원자를 함유하는 5 내지 6원 헤테로방향족;
- [0223] 4.5.g3) 페닐;
- [0224] 4.5.g4) $-\text{SO}_2\text{CH}_3$;
- [0225] 4.5.g5) $-\text{OR}^{164}$ (여기서, R^{164} 는 H 또는 $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있음); 또는
- [0226] 4.5.g6) $-\text{NR}^{165}\text{R}^{166}$ (여기서, R^{165} 및 R^{166} 는 독립적으로 H 또는 $-(\text{C}_1\text{-C}_3)$ 알킬이고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있거나, 또는 R^{165} 및 R^{166} 는 연결되어 그들이 부착된 N 원자와 함께 5 내지 6원 고리를 형성할 수 있고, 상기 고리는 O, S, 및 NR^{167} (여기서, R^{167} 는 H 또는 $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ 알킬을 나타냄)로부터 선택된 고리원을 임의로 함유할 수 있음);
- [0227] 4.5.h) $-\text{N}(\text{R}^{168})-\text{SO}_2-\text{R}^{169}$ (여기서,

- [0228] R^{168} 은 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타내고;
- [0229] R^{169} 은 H, 임의로 치환된 페닐, 또는 (C_1-C_4) 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 하기 기들로 임의로 치환됨:
- [0230] 4.5.h1) 할로젠,
- [0231] 4.5.h2) 임의로 치환된 페닐,
- [0232] 4.5.h3) OR^{170} (여기서, R^{170} 은 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있음), 또는
- [0233] 4.5.h4) $NR^{171}R^{172}$ (여기서, R^{171} 및 R^{172} 은 독립적으로 H 또는 $-(C_1-C_3)$ 알킬이고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있거나, 또는 R^{171} 및 R^{172} 은 연결되어 그들이 부착된 N 원자와 함께 5 내지 6원 고리를 형성할 수 있고, 상기 고리는 O, S, 및 NR^{173} (여기서, R^{173} 은 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타냄)로부터 선택된 고리원을 임의로 함유할 수 있음);
- [0234] 4.5.i) $-NR^{174}R^{175}$ (여기서, R^{174} 및 R^{175} 은 독립적으로 H 또는 $-(C_1-C_3)$ 알킬이고, 상기 알킬은 할로젠 또는 OR^{175a} (여기서, R^{175a} 는 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타냄)를 임의로 보유할 수 있거나, 또는 R^{174} 및 R^{175} 은 연결되어 그들이 부착된 N 원자와 함께 5 내지 6원 고리를 형성할 수 있고, 상기 고리는 O, S, 및 NR^{176} (여기서, R^{176} 는 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타냄)로부터 선택된 고리원을 임의로 함유할 수 있음);
- [0235] 4.5.j) 할로젠;
- [0236] 4.5.k) 임의로 치환된 페닐;
- [0237] 4.5.l) NO_2 ;
- [0238] 4.5.m) CN; 또는
- [0239] 4.5.n) O, S, 및 N으로부터 선택된 2개 이하의 헤테로원자를 함유하는 5 내지 6원 헤테로방향족;
- [0240] k는 0, 1, 또는 2를 나타냄);
- [0241] 4.6)  (여기서, R^{177} 은 H 또는 $-(C_1-C_3)$ 알킬을 나타내고, m은 1, 2, 또는 3을 나타냄);
- [0242] 4.7)  (여기서, n은 1, 2, 또는 3을 나타내고, p는 0, 1, 또는 2를 나타냄);
- [0243] 4.8)  (여기서, q는 1, 2, 또는 3을 나타냄);
- [0244] 4.9)  [여기서,
- [0245] R^{178} 은 하기 기들을 나타내고
- [0246] 4.9.a) H;
- [0247] 4.9.b) $-(C_1-C_3)$ 알킬 (여기서, 상기 알킬은 할로젠 또는 $-OR^{179}$ 를 임의로 보유할 수 있고, R^{179} 는 H, 또는 할로젠으로 임의로 치환된 (C_1-C_3) 알킬을 나타냄);
- [0248] 4.9.c) 할로젠을 임의로 보유할 수 있는 $-(C_3-C_7)$ 시클로알킬;

- [0249] 4.9.d) 할로젠을 임의로 보유할 수 있는 $-(C_2-C_5)$ 알케닐;
- [0250] 4.9.e) $-SO_2R^{180}$ (여기서, R^{180} 은 임의로 치환된 페닐, 또는 $-(C_1-C_3)$ 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 할로젠 또는 $-OR^{181}$ 로 치환될 수 있고, R^{181} 은 H, 또는 할로젠을 임의로 보유할 수 있는 (C_1-C_3) 알킬을 나타냄);
- [0251] 4.9.f) $-C(O)R^{182}$ (여기서, R^{182} 은 임의로 치환된 페닐 또는 $-(C_1-C_3)$ 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 하기 기들로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환기를 임의로 보유할 수 있음:
- [0252] 4.9.f1) 할로젠;
- [0253] 4.9.f2) 임의로 치환된 페닐;
- [0254] 4.9.f3) $-S(O)_2CH_3$;
- [0255] 4.9.f4) OR^{183} (여기서, R^{183} 은 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있음); 및
- [0256] 4.9.f5) $-NR^{184}R^{185}$ (여기서, R^{184} 및 R^{185} 은 독립적으로 H 또는 $-(C_1-C_3)$ 알킬이고, 상기 알킬은 할로젠 또는 OR^{185a} (여기서, R^{185a} 는 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타냄)를 임의로 보유할 수 있거나, 또는 R^{184} 및 R^{185} 는 연결되어 그들이 부착된 N 원자와 함께 5 내지 6원 고리를 형성할 수 있고, 상기 고리는 O, S, 및 NR^{186} (여기서, R^{186} 는 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타냄)로부터 선택된 고리원을 임의로 함유할 수 있음);
- [0257] 4.9.g) $-C(O)OR^{187}$ (여기서, R^{187} 은 (C_1-C_4) 알킬을 나타냄); 또는
- [0258] 4.9.h) $-C(O)-NR^{188}R^{189}$ (여기서, R^{188} 및 R^{189} 는 각각 독립적으로 H 또는 $-(C_1-C_4)$ 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있거나, 또는 R^{188} 및 R^{189} 는 연결되어 그들이 부착된 N 원자와 함께 5 내지 6원 고리를 형성할 수 있고, 상기 고리는 O, S, 및 NR^{190} (여기서, R^{190} 는 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타냄)로부터 선택된 고리원을 임의로 함유할 수 있음);
- [0259] r은 0, 1, 또는 2를 나타내고;
- [0260] s는 0 또는 1을 나타냄];
- [0261] 4.10)  [여기서,
- [0262] R^{191} 은 하기 기들을 나타내고
- [0263] 4.10.a) H;
- [0264] 4.10.b) $-(C_1-C_3)$ 알킬 (여기서, 상기 알킬은 할로젠 또는 $-OR^{192}$ 를 임의로 보유할 수 있고, R^{192} 는 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타냄);
- [0265] 4.10.c) $-SO_2R^{193}$ (여기서, R^{193} 은 페닐 또는 $-(C_1-C_3)$ 알킬을 나타내고, 이들 둘은 할로젠 또는 $-(C_1-C_3)$ 알킬로 치환될 수 있음);
- [0266] 4.10.d) $-C(O)R^{194}$ (여기서, R^{194} 는 (C_1-C_3) 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 하기 기들로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환기를 임의로 보유할 수 있음:
- [0267] 4.10.d1) 할로젠;

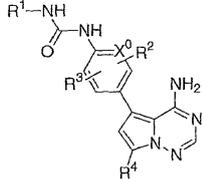
- [0268] 4.10.d2) 페닐;
- [0269] 4.10.d3) $-\text{SO}_2\text{CH}_3$;
- [0270] 4.10.d4) OR^{195} (여기서, R^{195} 는 H 또는 $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있음); 및
- [0271] 4.10.d5) $-\text{NR}^{196}\text{R}^{197}$ (여기서, R^{196} 및 R^{197} 은 독립적으로 H 또는 $-(\text{C}_1\text{-C}_3)$ 알킬이고, 상기 알킬은 할로젠 또는 OR^{197a} (여기서, R^{197a} 는 H 또는 $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ 알킬을 나타냄)를 임의로 보유할 수 있거나, 또는 R^{196} 및 R^{197} 은 연결되어 그들이 부착된 N 원자와 함께 5 내지 6원 고리를 형성할 수 있고, 상기 고리는 O, S, 및 NR^{198} (여기서, R^{198} 는 H 또는 $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ 알킬을 나타냄)로부터 선택된 고리원을 임의로 함유할 수 있음);
- [0272] 4.10.e) $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{199}$ (여기서, R^{199} 는 $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ 알킬을 나타냄); 또는
- [0273] 4.10.f) $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{200}\text{R}^{201}$ (여기서, R^{200} 및 R^{201} 은 각각 독립적으로 H 또는 $-(\text{C}_1\text{-C}_3)$ 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있거나, 또는 R^{200} 및 R^{201} 은 연결되어 그들이 부착된 N 원자와 함께 5 내지 6원 고리를 형성할 수 있고, 상기 고리는 O, S 및 NR^{202} (여기서, R^{202} 는 H 또는 $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ 알킬을 나타냄)로부터 선택된 고리원을 임의로 함유할 수 있음);
- [0274] X는 O, S, $\text{S}(\text{O})$, $\text{S}(\text{O})_2$, 또는 NR^{203} 을 나타내고, R^{203} 은 H 또는 $-(\text{C}_1\text{-C}_3)$ 알킬을 나타내고;
- [0275] t는 0, 1, 또는 2를 나타냄];
- [0276] 4.11) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{204}$ [여기서, R^{204} 는 임의로 치환된 페닐 또는 $-(\text{C}_1\text{-C}_3)$ 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 하기 기들로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환기를 임의로 보유할 수 있음:
- [0277] 4.11.a) 할로젠;
- [0278] 4.11.b) 임의로 치환된 페닐;
- [0279] 4.11.c) OR^{205} (여기서, R^{205} 는 H 또는 $-(\text{C}_1\text{-C}_3)$ 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있음); 및
- [0280] 4.11.d) ];
- [0281] 4.12) $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{206}\text{R}^{207}$ [여기서, R^{206} 및 R^{207} 은 각각 독립적으로 H 또는 $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ 알킬을 나타내거나, 또는 R^{206} 및 R^{207} 은 연결되어 그들이 부착된 N 원자와 함께 5 내지 6원 고리를 형성할 수 있고, 상기 고리는 O 및 S로부터 선택된 고리원을 임의로 함유할 수 있고, 상기 알킬 또는 고리는 하기 기들로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환기를 임의로 보유함:
- [0282] 4.12.a) 할로젠;
- [0283] 4.12.b) 임의로 치환된 페닐;
- [0284] 4.12.c) OR^{208} (여기서, R^{208} 은 H 또는 $-(\text{C}_1\text{-C}_3)$ 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있음); 및
- [0285] 4.12.d) ];

[0286] 4.13) 할로젠; 또는

[0287] 4.14) CN을 나타낸다.

[0288] 바람직한 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

[0289] <화학식 I>



[0290]

[0291] 상기 식에서,

[0292] X⁰은 C 또는 N을 나타내고;

[0293] R¹은

[0294] 1.1) 하기 기들로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 4개 이하의 치환기를 임의로 보유할 수 있는 페닐을 나타내거나

[0295] 1.1.a) 하기 기들로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환기를 임의로 보유할 수 있는 (C₁-C₄)알킬:

[0296] 1.1.a1) 할로젠,

[0297] 1.1.a2) OR⁵ (여기서, R⁵는 H 또는 (C₁-C₃)알킬을 나타내고, 상기 알킬은 할로젠 또는 -(C₁-C₃)모노- 또는 디-알킬아미노를 임의로 보유할 수 있음),

[0298] 1.1.a3) -NR⁶R⁷ (여기서, R⁶ 및 R⁷은 독립적으로 H 또는 -(C₁-C₃)알킬이고, 상기 알킬은 할로젠 또는 OR^{7a} (여기서, R^{7a}는 H 또는 (C₁-C₃)알킬을 나타냄)를 임의로 보유할 수 있거나, 또는 R⁶ 및 R⁷은 연결되어 그들이 부착된 N 원자와 함께 5 내지 6원 고리를 형성할 수 있고, 상기 고리는 O, S, 및 NR⁸ (여기서, R⁸은 H 또는 (C₁-C₃)알킬을 나타냄)로부터 선택된 고리원을 임의로 함유할 수 있음), 및

[0299] 1.1.a4) O, S, 및 N으로부터 선택된 2개 이하의 헤테로원자를 함유하는 5 내지 6원 헤테로방향족;

[0300] 1.1.b) 하기 기로부터 독립적으로 선택된 2개 이하의 치환기를 임의로 보유할 수 있는 -(C₃-C₆)시클로알킬:

[0301] 1.1.b1) 할로젠;

[0302] 1.1.c) OR¹⁰ [여기서, R¹⁰은 H; 페닐; 벤질; (C₃-C₆)시클로알킬; 또는 (C₁-C₄)알킬을 나타내고, 상기 알킬은 하기 기들로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환기를 임의로 보유할 수 있음:

[0303] 1.1.c1) 할로젠,

[0304] 1.1.c2) OR¹¹ (여기서, R¹¹은 H 또는 (C₁-C₃)알킬을 나타내고, 상기 알킬은 (C₁-C₃)모노- 또는 디-알킬아미노를 임의로 보유할 수 있음), 및

[0305] 1.1.c3) NR¹²R¹³ (여기서, R¹² 및 R¹³은 독립적으로 H 또는 -(C₁-C₃)알킬이고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있거나, 또는 R¹² 및 R¹³은 연결되어 그들이 부착된 N 원자와 함께 5 내지 6원 고리를 형성할 수 있고, 상기 고리는 O, S, 및 NR¹⁴ (여기서, R¹⁴는 H 또는 (C₁-C₃)알킬을 나타냄)로부터 선택된 고리원을

임의로 함유할 수 있음]);

- [0306] 1.1.e) $-C(O)-NR^{16}R^{17}$ [여기서,
- [0307] R^{16} 은 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있고,
- [0308] R^{17} 은 H 또는 $-(C_1-C_4)$ 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 하기 기들로 임의로 치환됨:
- [0309] 1.1.e1) 할로젠,
- [0310] 1.1.e3) 페닐,
- [0311] 1.1.e4) $-SO_2CH_3$,
- [0312] 1.1.e5) $-OR^{18}$ (여기서, R^{18} 은 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있음), 또는
- [0313] 1.1.e6) $-NR^{19}R^{20}$ (여기서, R^{19} 및 R^{20} 은 독립적으로 H 또는 $-(C_1-C_3)$ 알킬이고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있거나, 또는 R^{19} 및 R^{20} 은 연결되어 그들이 부착된 N 원자와 함께 5 내지 6원 고리를 형성할 수 있고, 상기 고리는 O, S, 및 NR^{21} (여기서, R^{21} 은 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타냄)으로부터 선택된 고리원을 임의로 함유할 수 있음)];
- [0314] 1.1.f) $-N(R^{22})-C(O)-R^{23}$ [여기서,
- [0315] R^{22} 은 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타내고,
- [0316] R^{23} 은 임의로 치환된 페닐, 또는 (C_1-C_4) 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 하기 기들로 임의로 치환됨:
- [0317] 1.1.f1) 임의로 치환된 페닐,
- [0318] 1.1.f2) OR^{24} (여기서, R^{24} 은 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타냄), 또는
- [0319] 1.1.f3) $NR^{25}R^{26}$ (여기서, R^{25} 및 R^{26} 은 독립적으로 H 또는 $-(C_1-C_3)$ 알킬이고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있거나, 또는 R^{25} 및 R^{26} 은 연결되어 그들이 부착된 N 원자와 함께 5 내지 6원 고리를 형성할 수 있고, 상기 고리는 O, S, 및 NR^{27} (여기서, R^{27} 은 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타냄)로부터 선택된 고리원을 임의로 함유할 수 있음)];
- [0320] 1.1.g) $-SO_2NR^{28}R^{29}$ [여기서,
- [0321] R^{28} 은 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있고,
- [0322] R^{29} 은 H 또는 $-(C_1-C_4)$ 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 하기 기들로 임의로 치환됨:
- [0323] 1.1.g1) 할로젠,
- [0324] 1.1.g3) 페닐,
- [0325] 1.1.g4) $-SO_2CH_3$,
- [0326] 1.1.g5) $-OR^{30}$ (여기서, R^{30} 은 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있음), 또는

- [0327] 1.1.g6) $-NR^{31}R^{32}$ (여기서, R^{31} 및 R^{32} 는 독립적으로 H 또는 $-(C_1-C_3)$ 알킬이고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있거나, 또는 R^{31} 및 R^{32} 는 연결되어 그들이 부착된 N 원자와 함께 5 내지 6원 고리를 형성할 수 있고, 상기 고리는 O, S, 및 NR^{33} (여기서, R^{33} 은 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타냄)으로부터 선택된 고리원을 임의로 함유할 수 있음)];
- [0328] 1.1.h) $-N(R^{34})-SO_2-R^{35}$ [여기서,
- [0329] R^{34} 는 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타내고,
- [0330] R^{35} 는 임의로 치환된 페닐, 또는 (C_1-C_4) 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 하기 기들로 임의로 치환됨:
- [0331] 1.1.h1) 할로젠,
- [0332] 1.1.h2) 임의로 치환된 페닐,
- [0333] 1.1.h3) OR^{36} (여기서, R^{36} 은 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타냄), 또는
- [0334] 1.1.h4) $NR^{37}R^{38}$ (여기서, R^{37} 및 R^{38} 은 독립적으로 H 또는 $-(C_1-C_3)$ 알킬이고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있거나, 또는 R^{37} 및 R^{38} 는 연결되어 그들이 부착된 N 원자와 함께 5 내지 6원 고리를 형성할 수 있고, 상기 고리는 O, S, 및 NR^{39} (여기서, R^{39} 는 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타냄)로부터 선택된 고리원을 임의로 함유할 수 있음)];
- [0335] 1.1.i) $-NR^{40}R^{41}$ (여기서, R^{40} 및 R^{41} 은 독립적으로 H 또는 $-(C_1-C_3)$ 알킬이고, 상기 알킬은 할로젠 또는 OR^{42} (여기서, R^{42} 는 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타냄)을 임의로 보유할 수 있거나, 또는 R^{40} 및 R^{41} 은 연결되어 그들이 부착된 N 원자와 함께 5 내지 6원 고리를 형성할 수 있고, 상기 고리는 O, S, 및 NR^{43} (여기서, R^{43} 은 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타냄)으로부터 선택된 고리원을 임의로 함유할 수 있음);
- [0336] 1.1.j) 할로젠;
- [0337] 1.1.l) NO_2 ;
- [0338] 1.1.m) CN;
- [0339] 1.1.n) O, S, 및 N으로부터 선택된 2개 이하의 헤테로원자를 함유하는 5 내지 6원 헤테로방향족; 및
- [0340] 1.1.o) $-C(O)-R^{209}$ (여기서, R^{209} 는 H 또는 $-(C_1-C_4)$ 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 3개 이하의 할로젠을 임의로 보유할 수 있음);
- [0341] 또는, R^1 은
- [0342] 1.2) N, O, 및 S로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 헤테로원자를 함유하는 5 내지 6원 방향족 헤테로사이클을 나타내고, 상기 R^1 헤테로사이클은 하기 기들로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 4개 이하의 치환기를 임의로 보유하며
- [0343] 1.2.a) 하기 기들로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환기를 임의로 보유할 수 있는 (C_1-C_4) 알킬:
- [0344] 1.2.a1) 할로젠,
- [0345] 1.2.a2) OR^{45} (여기서, R^{45} 는 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 할로젠 또는 $-(C_1-C_3)$ 모노- 또는 디-알킬아미노를 임의로 보유할 수 있음),

- [0346] 1.2.a3) $-NR^{46}R^{47}$ (여기서, R^{46} 및 R^{47} 은 독립적으로 H 또는 $-(C_1-C_3)$ 알킬이고, 상기 알킬은 할로젠 또는 OR^{47a} (여기서, R^{47a} 는 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타냄)를 임의로 보유할 수 있거나, 또는 R^{46} 및 R^{47} 은 연결되어 그들이 부착된 N 원자와 함께 5 내지 6원 고리를 형성할 수 있고, 상기 고리는 O, S, 및 NR^{48} (여기서, R^{48} 은 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타냄)로부터 선택된 고리원을 임의로 함유할 수 있음), 및
- [0347] 1.2.a4) O, S, 및 N으로부터 선택된 2개 이하의 헤테로원자를 함유하는 5 내지 6원 헤테로방향족;
- [0348] 1.2.b) 하기 기로부터 독립적으로 선택된 2개 이하의 치환기를 임의로 보유할 수 있는 $-(C_3-C_6)$ 시클로알킬:
- [0349] 1.2.b1) 할로젠;
- [0350] 1.2.c) OR^{50} [여기서, R^{50} 은 H; 페닐; 벤질; $-(C_3-C_6)$ 시클로알킬; 또는 $-(C_1-C_4)$ 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 하기 기들로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환기를 임의로 보유할 수 있음:
- [0351] 1.2.c1) 할로젠,
- [0352] 1.2.c2) OR^{51} (여기서, R^{51} 은 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 $-(C_1-C_3)$ 모노- 또는 디-알킬아미노를 임의로 보유할 수 있음), 및
- [0353] 1.2.c3) $-NR^{52}R^{53}$ (여기서, R^{52} 및 R^{53} 은 독립적으로 H 또는 $-(C_1-C_3)$ 알킬이고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있거나, 또는 R^{52} 및 R^{53} 은 연결되어 그들이 부착된 N 원자와 함께 5 내지 6원 고리를 형성할 수 있고, 상기 고리는 O, S, 및 NR^{54} (여기서, R^{54} 는 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타냄)로부터 선택된 고리원을 임의로 함유할 수 있음];
- [0354] 1.2.e) $-C(O)-NR^{56}R^{57}$ [여기서,
- [0355] R^{56} 은 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있고,
- [0356] R^{57} 은 H 또는 $-(C_1-C_4)$ 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 하기 기들로 임의로 치환됨:
- [0357] 1.2.e1) 할로젠,
- [0358] 1.2.e3) 페닐,
- [0359] 1.2.e4) $-SO_2CH_3$,
- [0360] 1.2.e5) $-OR^{58}$ (여기서, R^{58} 은 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있음), 또는
- [0361] 1.2.e6) $-NR^{59}R^{60}$ (여기서, R^{59} 및 R^{60} 은 독립적으로 H 또는 $-(C_1-C_3)$ 알킬이고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있거나, 또는 R^{59} 및 R^{60} 은 연결되어 그들이 부착된 N 원자와 함께 5 내지 6원 고리를 형성할 수 있고, 상기 고리는 O, S, 및 NR^{61} (여기서, R^{61} 은 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타냄)으로부터 선택된 고리원을 임의로 함유할 수 있음)];
- [0362] 1.2.f) $-N(R^{62})-C(O)-R^{63}$ [여기서,
- [0363] R^{62} 는 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타내고,

- [0364] R^{63} 은 임의로 치환된 페닐, 또는 (C_1-C_4) 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 하기 기들로 임의로 치환됨:
- [0365] 1.2.f1) 임의로 치환된 페닐,
- [0366] 1.2.f2) OR^{64} (여기서, R^{64} 는 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타냄), 또는
- [0367] 1.2.f3) $NR^{65}R^{66}$ (여기서, R^{65} 및 R^{66} 은 독립적으로 H 또는 $-(C_1-C_3)$ 알킬이고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있거나, 또는 R^{65} 및 R^{66} 은 연결되어 그들이 부착된 N 원자와 함께 5 내지 6원 고리를 형성할 수 있고, 상기 고리는 O, S, 및 NR^{67} (여기서, R^{67} 은 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타냄)로부터 선택된 고리원을 임의로 함유할 수 있음);
- [0368] 1.2.g) $-SO_2NR^{68}R^{69}$ [여기서,
- [0369] R^{68} 은 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있고,
- [0370] R^{69} 는 H 또는 $-(C_1-C_4)$ 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 하기 기들로 임의로 치환됨:
- [0371] 1.2.g1) 할로젠,
- [0372] 1.2.g3) 페닐,
- [0373] 1.2.g4) $-SO_2CH_3$,
- [0374] 1.2.g5) $-OR^{70}$ (여기서, R^{70} 은 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있음), 또는
- [0375] 1.2.g6) $-NR^{71}R^{72}$ (여기서, R^{71} 및 R^{72} 는 독립적으로 H 또는 $-(C_1-C_3)$ 알킬이고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있거나, 또는 R^{71} 및 R^{72} 는 연결되어 그들이 부착된 N 원자와 함께 5 내지 6원 고리를 형성할 수 있고, 상기 고리는 O, S, 및 NR^{73} (여기서, R^{73} 은 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타냄)으로부터 선택된 고리원을 임의로 함유할 수 있음);
- [0376] 1.2.h) $-N(R^{74})-SO_2-R^{75}$ [여기서,
- [0377] R^{74} 는 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타내고,
- [0378] R^{75} 는 임의로 치환된 페닐, 또는 (C_1-C_4) 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 하기 기들로 임의로 치환됨:
- [0379] 1.2.h1) 할로젠,
- [0380] 1.2.h2) 임의로 치환된 페닐,
- [0381] 1.2.h3) OR^{76} (여기서, R^{76} 은 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타냄), 또는
- [0382] 1.2.h4) $NR^{77}R^{78}$ (여기서, R^{77} 및 R^{78} 은 독립적으로 H 또는 $-(C_1-C_3)$ 알킬이고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있거나, 또는 R^{77} 및 R^{78} 은 연결되어 그들이 부착된 N 원자와 함께 5 내지 6원 고리를 형성할 수 있고, 상기 고리는 O, S, 및 NR^{79} (여기서, R^{79} 는 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타냄)로부터 선택된 고리원을 임의로 함유할 수 있음);
- [0383] 1.2.i) $-NR^{80}R^{81}$ (여기서, R^{80} 및 R^{81} 은 독립적으로 H 또는 $-(C_1-C_3)$ 알킬이고, 상기 알킬은 할로젠 또는

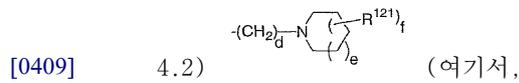
OR^{81a} (여기서, R^{81a}는 H 또는 (C₁-C₃)알킬을 나타냄)을 임의로 보유할 수 있거나, 또는 R⁸⁰ 및 R⁸¹은 연결되어 그들이 부착된 N 원자와 함께 5 내지 6원 고리를 형성할 수 있고, 상기 고리는 O, S, 및 NR⁸² (여기서, R⁸²은 H 또는 (C₁-C₃)알킬을 나타냄)으로부터 선택된 고리원을 임의로 함유할 수 있음);

- [0384] 1.2.j) 할로젠;
- [0385] 1.2.k) 임의로 치환된 페닐;
- [0386] 1.2.l) NO₂;
- [0387] 1.2.m) CN;
- [0388] 1.2.n) O, S, 및 N으로부터 선택된 2개 이하의 헤테로원자를 함유하는 5 내지 6원 헤테로방향족; 및
- [0389] 1.2.o) -C(O)-R²¹⁰ (여기서, R²¹⁰은 H 또는 -(C₁-C₄)알킬을 나타내고, 상기 알킬은 3개 이하의 할로젠을 임의로 보유할 수 있음);
- [0390] R²는 할로젠; 할로젠을 임의로 보유할 수 있는 -(C₁-C₅)알킬; 또는 할로젠을 임의로 보유할 수 있는 -O(C₁-C₃)알킬을 나타내고;
- [0391] R³은 수소; 할로젠; 할로젠을 임의로 보유할 수 있는 -(C₁-C₅)알킬; 또는 할로젠을 임의로 보유할 수 있는 -O(C₁-C₃)알킬을 나타내고;
- [0392] R⁴는
- [0393] 4.1) -(C₁-C₅)알킬 [여기서, 상기 알킬은 하기 기들로 임의로 치환됨:
 - [0394] 4.1.a) -(C₃-C₅)시클로알킬 (이는 할로젠 또는 OR¹⁰⁹를 임의로 보유할 수 있고, R¹⁰⁹는 H 또는 (C₁-C₃)알킬을 나타냄);
 - [0395] 4.1.b) -할로젠;
 - [0396] 4.1.c) -OR¹¹⁰ (여기서, R¹¹⁰은 H 또는 -(C₁-C₃)알킬을 나타내고, 상기 알킬은 하기 기들로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환기를 임의로 보유할 수 있음:
 - [0397] 4.1.c1) 할로젠;
 - [0398] 4.1.c2) 페닐;
 - [0399] 4.1.c4) OR¹¹¹ (여기서, R¹¹¹은 H 또는 (C₁-C₃)알킬을 나타내고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있음); 및
 - [0400] 4.1.c5) -NR¹¹²R¹¹³ (여기서, R¹¹² 및 R¹¹³은 독립적으로 H 또는 -(C₁-C₃)알킬이고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있거나, 또는 R¹¹² 및 R¹¹³은 연결되어 그들이 부착된 N 원자와 함께 5 내지 6원 고리를 형성할 수 있고, 상기 고리는 O, S, 및 NR¹¹⁴ (여기서, R¹¹⁴는 H 또는 (C₁-C₃)알킬을 나타냄)로부터 선택된 고리원을 임의로 함유할 수 있음));
- [0401] 4.1.d) -NR¹¹⁵R¹¹⁶ (여기서,
- [0402] R¹¹⁵는 H 또는 -(C₁-C₃)알킬을 나타내고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있고,
- [0403] R¹¹⁶은 H, 임의로 치환된 페닐, 또는 -(C₁-C₅)알킬을 나타내고, 상기 알킬은 하기 기들로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환기를 임의로 보유할 수 있음:

[0404] 4.1.d1) 할로젠;
 [0405] 4.1.d2) $-S(O)_2CH_3$;
 [0406] 4.1.d3) OR^{117} (여기서, R^{117} 은 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있음); 및

[0407] 4.1.d4) $-NR^{118}R^{119}$ (여기서, R^{118} 및 R^{119} 는 독립적으로 H 또는 $-(C_1-C_3)$ 알킬이고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있거나, 또는 R^{118} 및 R^{119} 는 연결되어 그들이 부착된 N 원자와 함께 5 내지 6원 고리를 형성할 수 있고, 상기 고리는 O, S, 및 NR^{120} (여기서, R^{120} 은 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타냄)로부터 선택된 고리원을 임의로 함유할 수 있음); 또는

[0408] 4.1.f) O, S, 및 N으로부터 선택된 2개 이하의 헤테로원자를 함유하는 5 내지 6원 방향족 헤테로사이클;

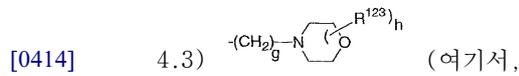


[0410] R^{121} 은 $-(C_1-C_3)$ 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 할로젠 또는 $-OR^{122}$ 를 임의로 보유할 수 있고, R^{122} 는 H 또는 $-(C_1-C_3)$ 알킬을 나타내고;

[0411] d는 1, 2, 또는 3을 나타내고;

[0412] e는 0 또는 1을 나타내고;

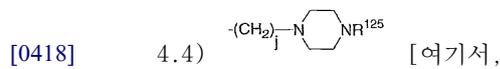
[0413] f는 0, 1, 또는 2를 나타냄);



[0415] R^{123} 은 $-(C_1-C_3)$ 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 할로젠 또는 $-OR^{124}$ 를 임의로 보유할 수 있고, R^{124} 는 H 또는 $-(C_1-C_3)$ 알킬을 나타내고;

[0416] g는 1, 2, 또는 3을 나타내고;

[0417] h는 0, 1, 또는 2를 나타냄);



[0419] R^{125} 는 하기 기들을 나타내고

[0420] 4.4.a) H;

[0421] 4.4.b) $-(C_1-C_3)$ 알킬 (여기서, 상기 알킬은 할로젠 또는 $-OR^{126}$ 을 임의로 보유할 수 있고, R^{126} 은 H 또는 $-(C_1-C_3)$ 알킬 (이는 다시 할로젠으로 임의로 치환됨)을 나타냄);

[0422] 4.4.c) $-SO_2R^{127}$ (여기서, R^{127} 은 임의로 치환된 페닐, 또는 $-(C_1-C_3)$ 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 할로젠 또는 OR^{128} 을 임의로 보유할 수 있고, R^{128} 은 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타냄);

[0423] 4.4.d) $-C(O)R^{129}$ (여기서, R^{129} 는 하기 기들을 나타냄:

[0424] 4.4.d1) 임의로 치환된 페닐,

[0425] 4.4.d2) $-(C_1-C_3)$ 알킬 (상기 알킬은 하기 기들로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환기를 임의로 보유할 수 있음:

[0426] 4.4.d2.1) 할로젠;

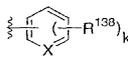
[0427] 4.4.d2.4) $-OR^{130}$ (여기서, R^{130} 은 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있음); 및

[0428] 4.4.d2.5) $-NR^{131}R^{132}$ (여기서, R^{131} 및 R^{132} 는 독립적으로 H 또는 $-(C_1-C_3)$ 알킬이고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있거나, 또는 R^{131} 및 R^{132} 는 연결되어 그들이 부착된 N 원자와 함께 5 내지 6원 고리를 형성할 수 있고, 상기 고리는 O, S, 및 NR^{133} (여기서, R^{133} 은 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타냄)으로부터 선택된 고리원을 임의로 함유할 수 있음));

[0429] 4.4.d3) $-OR^{134}$ (여기서, R^{134} 는 (C_1-C_3) 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있음); 또는

[0430] 4.4.d4) $NR^{135}R^{136}$ (여기서, R^{135} 및 R^{136} 은 독립적으로 H 또는 $-(C_1-C_3)$ 알킬이고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있거나, 또는 R^{135} 및 R^{136} 은 연결되어 그들이 부착된 N 원자와 함께 5 내지 6원 고리를 형성할 수 있고, 상기 고리는 O, S, 및 NR^{137} (여기서, R^{137} 은 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타냄)로부터 선택된 고리원을 임의로 함유할 수 있음));

[0431] j는 1, 2, 또는 3을 나타냄];

[0432] 4.5)  [여기서,

[0433] X는 C 또는 N을 나타내고;

[0434] R^{138} 은 하기 기들을 나타내고

[0435] 4.5.a) (C_1-C_4) 알킬 (여기서, 상기 알킬은 하기 기들로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환기를 임의로 보유할 수 있음:

[0436] 4.5.a1) 할로젠;

[0437] 4.5.a2) OR^{139} (여기서, R^{139} 는 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 할로젠 또는 $-(C_1-C_3)$ 모노- 또는 디-알킬아미노를 임의로 보유할 수 있음);

[0438] 4.5.a3) $-NR^{140}R^{141}$ (여기서, R^{140} 및 R^{141} 은 독립적으로 H 또는 $-(C_1-C_3)$ 알킬이고, 상기 알킬은 할로젠 또는 OR^{141a} (여기서, R^{141a} 는 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타냄)를 임의로 보유할 수 있거나, 또는 R^{140} 및 R^{141} 는 연결되어 그들이 부착된 N 원자와 함께 5 내지 6원 고리를 형성할 수 있고, 상기 고리는 O, S, 및 NR^{142} (여기서, R^{142} 는 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타냄)로부터 선택된 고리원을 임의로 함유할 수 있음); 및

[0439] 4.5.a4) O, S, 및 N으로부터 선택된 2개 이하의 헤테로원자를 함유하는 5 내지 6원 헤테로방향족);

[0440] 4.5.b) $-(C_3-C_6)$ 시클로알킬 (이는 하기 기로부터 독립적으로 선택된 2개 이하의 치환기를 임의로 보유할 수 있음:

[0441] 4.5.b1) 할로젠);

[0442] 4.5.c) OR^{144} (여기서, R^{144} 는 H; 페닐; 벤질; (C_3-C_6) 시클로알킬; 또는 (C_1-C_4) 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 하기 기들로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환기를 임의로 보유할 수 있음):

[0443] 4.5.c1) 할로젠;

[0444] 4.5.c2) OR^{145} (여기서, R^{145} 는 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 (C_1-C_3) 모노- 또는 디-알킬아미노를 임의로 보유할 수 있음); 및

[0445] 4.5.c3) $NR^{146,147}$ (여기서, R^{146} 및 R^{147} 은 독립적으로 H 또는 $-(C_1-C_3)$ 알킬이고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있거나, 또는 R^{146} 및 R^{147} 은 연결되어 그들이 부착된 N 원자와 함께 5 내지 6원 고리를 형성할 수 있고, 상기 고리는 O, S, 및 NR^{148} (여기서, R^{148} 은 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타냄)로부터 선택된 고리원을 임의로 함유할 수 있음));

[0446] 4.5.e) $-C(O)-NR^{150,151}$ (여기서,

[0447] R^{150} 은 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있고,

[0448] R^{151} 은 H 또는 $-(C_1-C_4)$ 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 하기 기들로 임의로 치환됨:

[0449] 4.5.e1) 할로젠;

[0450] 4.5.e3) 페닐;

[0451] 4.5.e4) $-SO_2CH_3$;

[0452] 4.5.e5) $-OR^{152}$ (여기서, R^{152} 는 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있음); 또는

[0453] 4.5.e6) $-NR^{153,154}$ (여기서, R^{153} 및 R^{154} 는 독립적으로 H 또는 $-(C_1-C_3)$ 알킬이고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있거나, 또는 R^{153} 및 R^{154} 는 연결되어 그들이 부착된 N 원자와 함께 5 내지 6원 고리를 형성할 수 있고, 상기 고리는 O, S, 및 NR^{155} (여기서, R^{155} 는 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타냄)로부터 선택된 고리원을 임의로 함유할 수 있음));

[0454] 4.5.f) $-N(R^{156})-C(O)-R^{157}$ (여기서,

[0455] R^{156} 은 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타내고;

[0456] R^{157} 은 H, 임의로 치환된 페닐, 또는 (C_1-C_4) 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 하기 기들로 임의로 치환됨:

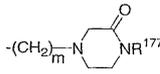
[0457] 4.5.f1) 임의로 치환된 페닐,

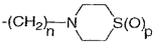
[0458] 4.5.f2) OR^{158} (여기서, R^{158} 은 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타냄), 또는

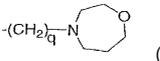
[0459] 4.5.f3) $NR^{159,160}$ (여기서, R^{159} 및 R^{160} 은 독립적으로 H 또는 $-(C_1-C_3)$ 알킬이고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있거나, 또는 R^{159} 및 R^{160} 은 연결되어 그들이 부착된 N 원자와 함께 5 내지 6원 고리를 형성할 수 있고, 상기 고리는 O, S, 및 NR^{161} (여기서, R^{161} 은 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타냄)로부터 선택된 고리원을 임의로 함유할 수 있음));

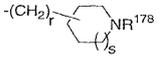
[0460] 4.5.g) $-SO_2NR^{162,163}$ (여기서,

- [0461] R^{162} 는 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있고,
- [0462] R^{163} 은 H 또는 $-(C_1-C_4)$ 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 하기 기들로 임의로 치환됨:
- [0463] 4.5.g1) 할로젠;
- [0464] 4.5.g3) 페닐;
- [0465] 4.5.g4) $-SO_2CH_3$;
- [0466] 4.5.g5) $-OR^{164}$ (여기서, R^{164} 는 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있음); 또는
- [0467] 4.5.g6) $-NR^{165}R^{166}$ (여기서, R^{165} 및 R^{166} 는 독립적으로 H 또는 $-(C_1-C_3)$ 알킬이고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있거나, 또는 R^{165} 및 R^{166} 는 연결되어 그들이 부착된 N 원자와 함께 5 내지 6원 고리를 형성할 수 있고, 상기 고리는 O, S, 및 NR^{167} (여기서, R^{167} 는 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타냄)로부터 선택된 고리원을 임의로 함유할 수 있음));
- [0468] 4.5.h) $-N(R^{168})-SO_2-R^{169}$ (여기서,
- [0469] R^{168} 은 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타내고;
- [0470] R^{169} 은 H, 임의로 치환된 페닐, 또는 (C_1-C_4) 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 하기 기들로 임의로 치환됨:
- [0471] 4.5.h1) 할로젠,
- [0472] 4.5.h2) 임의로 치환된 페닐,
- [0473] 4.5.h3) OR^{170} (여기서, R^{170} 은 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있음), 또는
- [0474] 4.5.h4) $NR^{171}R^{172}$ (여기서, R^{171} 및 R^{172} 은 독립적으로 H 또는 $-(C_1-C_3)$ 알킬이고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있거나, 또는 R^{171} 및 R^{172} 은 연결되어 그들이 부착된 N 원자와 함께 5 내지 6원 고리를 형성할 수 있고, 상기 고리는 O, S, 및 NR^{173} (여기서, R^{173} 은 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타냄)로부터 선택된 고리원을 임의로 함유할 수 있음));
- [0475] 4.5.i) $-NR^{174}R^{175}$ (여기서, R^{174} 및 R^{175} 은 독립적으로 H 또는 $-(C_1-C_3)$ 알킬이고, 상기 알킬은 할로젠 또는 OR^{175a} (여기서, R^{175a} 는 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타냄)를 임의로 보유할 수 있거나, 또는 R^{174} 및 R^{175} 는 연결되어 그들이 부착된 N 원자와 함께 5 내지 6원 고리를 형성할 수 있고, 상기 고리는 O, S, 및 NR^{176} (여기서, R^{176} 는 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타냄)로부터 선택된 고리원을 임의로 함유할 수 있음);
- [0476] 4.5.j) 할로젠;
- [0477] 4.5.l) NO_2 ;
- [0478] 4.5.m) CN; 또는
- [0479] 4.5.n) O, S, 및 N으로부터 선택된 2개 이하의 헤테로원자를 함유하는 5 내지 6원 헤테로방향족;
- [0480] k는 0, 1, 또는 2를 나타냄);

[0481] 4.6)  (여기서, R¹⁷⁷은 H 또는 -(C₁-C₃)알킬을 나타내고, m은 1, 2, 또는 3을 나타냄);

[0482] 4.7)  (여기서, n은 1, 2, 또는 3을 나타내고, p는 0, 1, 또는 2를 나타냄);

[0483] 4.8)  (여기서, q는 1, 2, 또는 3을 나타냄);

[0484] 4.9)  [여기서,

[0485] R¹⁷⁸은 하기 기들을 나타내고

[0486] 4.9.a) H;

[0487] 4.9.b) -(C₁-C₃)알킬 (여기서, 상기 알킬은 할로젠 또는 -OR¹⁷⁹를 임의로 보유할 수 있고, R¹⁷⁹는 H, 또는 할로젠으로 임의로 치환된 (C₁-C₃)알킬을 나타냄);

[0488] 4.9.c) 할로젠을 임의로 보유할 수 있는 -(C₃-C₇)시클로알킬;

[0489] 4.9.d) 할로젠을 임의로 보유할 수 있는 -(C₂-C₅)알케닐;

[0490] 4.9.e) -SO₂R¹⁸⁰ (여기서, R¹⁸⁰은 임의로 치환된 페닐, 또는 -(C₁-C₃)알킬을 나타내고, 상기 알킬은 할로젠 또는 -OR¹⁸¹로 치환될 수 있고, R¹⁸¹은 H, 또는 할로젠을 임의로 보유할 수 있는 (C₁-C₃)알킬을 나타냄);

[0491] 4.9.f) -C(O)R¹⁸² (여기서, R¹⁸²는 임의로 치환된 페닐 또는 -(C₁-C₃)알킬을 나타내고, 상기 알킬은 하기 기들로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환기를 임의로 보유할 수 있음:

[0492] 4.9.f1) 할로젠;

[0493] 4.9.f2) 임의로 치환된 페닐;

[0494] 4.9.f3) -S(O)₂CH₃;

[0495] 4.9.f4) OR¹⁸³ (여기서, R¹⁸³은 H 또는 (C₁-C₃)알킬을 나타내고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있음); 및

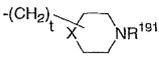
[0496] 4.9.f5) -NR¹⁸⁴R¹⁸⁵ (여기서, R¹⁸⁴ 및 R¹⁸⁵은 독립적으로 H 또는 -(C₁-C₃)알킬이고, 상기 알킬은 할로젠 또는 OR^{185a} (여기서, R^{185a}는 H 또는 (C₁-C₃)알킬을 나타냄)를 임의로 보유할 수 있거나, 또는 R¹⁸⁴ 및 R¹⁸⁵는 연결되어 그들이 부착된 N 원자와 함께 5 내지 6원 고리를 형성할 수 있고, 상기 고리는 O, S, 및 NR¹⁸⁶ (여기서, R¹⁸⁶는 H 또는 (C₁-C₃)알킬을 나타냄)로부터 선택된 고리원을 임의로 함유할 수 있음));

[0497] 4.9.g) -C(O)OR¹⁸⁷ (여기서, R¹⁸⁷은 (C₁-C₄)알킬을 나타냄); 또는

[0498] 4.9.h) -C(O)-NR¹⁸⁸R¹⁸⁹ (여기서, R¹⁸⁸ 및 R¹⁸⁹는 각각 독립적으로 H 또는 -(C₁-C₄)알킬을 나타내고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있거나, 또는 R¹⁸⁸ 및 R¹⁸⁹는 연결되어 그들이 부착된 N 원자와 함께 5 내지 6원 고리를 형성할 수 있고, 상기 고리는 O, S, 및 NR¹⁹⁰ (여기서, R¹⁹⁰는 H 또는 (C₁-C₃)알킬을 나타냄)로부터 선택된 고리원을 임의로 함유할 수 있음);

[0499] r은 0, 1, 또는 2를 나타내고;

[0500] s는 0 또는 1을 나타냄];

[0501] 4.10)  [여기서,

[0502] R¹⁹¹은 하기 기들을 나타내고

[0503] 4.10.a) H;

[0504] 4.10.b) -(C₁-C₃)알킬 (여기서, 상기 알킬은 할로젠 또는 -OR¹⁹²를 임의로 보유할 수 있고, R¹⁹²는 H 또는 (C₁-C₃)알킬을 나타냄);

[0505] 4.10.c) -SO₂R¹⁹³ (여기서, R¹⁹³은 페닐 또는 -(C₁-C₃)알킬을 나타내고, 이들 둘은 할로젠 또는 -(C₁-C₃)알킬로 치환될 수 있음);

[0506] 4.10.d) -C(O)R¹⁹⁴ (여기서, R¹⁹⁴는 (C₁-C₃)알킬을 나타내고, 상기 알킬은 하기 기들로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환기를 임의로 보유할 수 있음:

[0507] 4.10.d1) 할로젠;

[0508] 4.10.d2) 페닐;

[0509] 4.10.d4) OR¹⁹⁵ (여기서, R¹⁹⁵는 H 또는 (C₁-C₃)알킬을 나타내고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있음); 및

[0510] 4.10.d5) -NR¹⁹⁶R¹⁹⁷ (여기서, R¹⁹⁶ 및 R¹⁹⁷은 독립적으로 H 또는 -(C₁-C₃)알킬이고, 상기 알킬은 할로젠 또는 OR^{197a} (여기서, R^{197a}는 H 또는 (C₁-C₃)알킬을 나타냄)를 임의로 보유할 수 있거나, 또는 R¹⁹⁶ 및 R¹⁹⁷은 연결되어 그들이 부착된 N 원자와 함께 5 내지 6원 고리를 형성할 수 있고, 상기 고리는 O, S, 및 NR¹⁹⁸ (여기서, R¹⁹⁸는 H 또는 (C₁-C₃)알킬을 나타냄)로부터 선택된 고리원을 임의로 함유할 수 있음));

[0511] 4.10.e) -C(O)OR¹⁹⁹ (여기서, R¹⁹⁹는 (C₁-C₃)알킬을 나타냄); 또는

[0512] 4.10.f) -C(O)-NR²⁰⁰R²⁰¹ (여기서, R²⁰⁰ 및 R²⁰¹은 각각 독립적으로 H 또는 -(C₁-C₃)알킬을 나타내고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있거나, 또는 R²⁰⁰ 및 R²⁰¹은 연결되어 그들이 부착된 N 원자와 함께 5 내지 6원 고리를 형성할 수 있고, 상기 고리는 O, S 및 NR²⁰² (여기서, R²⁰²는 H 또는 (C₁-C₃)알킬을 나타냄)로부터 선택된 고리원을 임의로 함유할 수 있음);

[0513] X는 O, S, S(O)₂, 또는 NR²⁰³을 나타내고, R²⁰³은 H 또는 -(C₁-C₃)알킬을 나타내고;

[0514] t는 0, 1, 또는 2를 나타냄];

[0515] 4.11) -C(O)R²⁰⁴ [여기서, R²⁰⁴는 임의로 치환된 페닐 또는 -(C₁-C₃)알킬을 나타내고, 상기 알킬은 하기 기들로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환기를 임의로 보유할 수 있음:

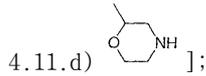
[0516] 4.11.a) 할로젠;

[0517] 4.11.b) 임의로 치환된 페닐;

[0518] 4.11.c) OR²⁰⁵ (여기서, R²⁰⁵는 H 또는 -(C₁-C₃)알킬을 나타내고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수

있음); 및

[0519]



[0520]

4.12) $-C(O)-NR^{206}R^{207}$ [여기서, R^{206} 및 R^{207} 은 각각 독립적으로 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타내거나, 또는 R^{206} 및 R^{207} 은 연결되어 그들이 부착된 N 원자와 함께 5 내지 6원 고리를 형성할 수 있고, 상기 고리는 O 및 S로부터 선택된 고리원을 임의로 함유할 수 있고, 상기 알킬 또는 고리는 하기 기들로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환기를 임의로 보유함:

[0521]

4.12.a) 할로젠;

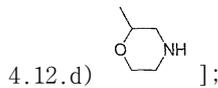
[0522]

4.12.b) 임의로 치환된 페닐;

[0523]

4.12.c) OR^{208} (여기서, R^{208} 은 H 또는 $-(C_1-C_3)$ 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있음); 및

[0524]



[0525]

4.13) 할로젠; 또는

[0526]

4.14) CN을 나타낸다.

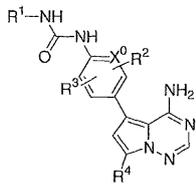
[0527]

또다른 바람직한 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

[0528]

<화학식 I>

[0529]



[0530]

상기 식에서,

[0531]

X^0 은 C를 나타내고;

[0532]

R^1 은

[0533]

1.1) 하기 기들로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 4개 이하의 치환기를 임의로 보유할 수 있는 페닐을 나타내거나

[0534]

1.1.a) 하기 기들로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환기를 임의로 보유할 수 있는 (C_1-C_4) 알킬:

[0535]

1.1.a1) 할로젠,

[0536]

1.1.a2) OR^5 (여기서, R^5 는 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있음),

[0537]

1.1.a3) $-NR^6R^7$ (여기서, R^6 및 R^7 은 독립적으로 H 또는 $-(C_1-C_3)$ 알킬이고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있거나, 또는 R^6 및 R^7 은 연결되어 그들이 부착된 N 원자와 함께 5 내지 6원 고리를 형성할 수 있고, 상기 고리는 O, S, 및 NR^8 (여기서, R^8 은 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타냄)로부터 선택된 고리원을 임의로 함유할 수 있음), 및

- [0538] 1.1.a4) 이미다졸, 티아졸, 옥사졸, 피리딘, 피라졸, 피리미딘, 이속사졸, 이소티아졸, 티오펜, 또는 푸란;
- [0539] 1.1.b) 하기 기로부터 독립적으로 선택된 2개 이하의 치환기를 임의로 보유할 수 있는 $-(C_3-C_6)$ 시클로알킬:
- [0540] 1.1.b1) 할로젠;
- [0541] 1.1.c) OR^{10} [여기서, R^{10} 은 H; 페닐; 벤질; (C_3-C_6) 시클로알킬; 또는 (C_1-C_4) 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 하기 기들로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환기를 임의로 보유할 수 있음];
- [0542] 1.1.c1) 할로젠,
- [0543] 1.1.c2) OR^{11} (여기서, R^{11} 은 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타냄), 및
- [0544] 1.1.c3) $NR^{12}R^{13}$ (여기서, R^{12} 및 R^{13} 은 독립적으로 H 또는 $-(C_1-C_3)$ 알킬이고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있거나, 또는 R^{12} 및 R^{13} 은 연결되어 그들이 부착된 N 원자와 함께 5 내지 6원 고리를 형성할 수 있고, 상기 고리는 O, S, 및 NR^{14} (여기서, R^{14} 는 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타냄)로부터 선택된 고리원을 임의로 함유할 수 있음)];
- [0545] 1.1.e) $-C(O)-NR^{16}R^{17}$ [여기서,
- [0546] R^{16} 은 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있고,
- [0547] R^{17} 은 H 또는 $-(C_1-C_4)$ 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 하기 기들로 임의로 치환됨:
- [0548] 1.1.e1) 할로젠,
- [0549] 1.1.e5) $-OR^{18}$ (여기서, R^{18} 은 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있음), 또는
- [0550] 1.1.e6) $-NR^{19}R^{20}$ (여기서, R^{19} 및 R^{20} 은 독립적으로 H 또는 $-(C_1-C_3)$ 알킬이고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있거나, 또는 R^{19} 및 R^{20} 은 연결되어 그들이 부착된 N 원자와 함께 5 내지 6원 고리를 형성할 수 있고, 상기 고리는 O, S, 및 NR^{21} (여기서, R^{21} 은 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타냄)으로부터 선택된 고리원을 임의로 함유할 수 있음)];
- [0551] 1.1.f) $-N(R^{22})-C(O)-R^{23}$ (여기서,
- [0552] R^{22} 는 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타내고,
- [0553] R^{23} 은 임의로 치환된 페닐, 또는 (C_1-C_4) 알킬을 나타냄);
- [0554] 1.1.g) $-SO_2NR^{28}R^{29}$ [여기서,
- [0555] R^{28} 은 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있고,
- [0556] R^{29} 는 H 또는 $-(C_1-C_4)$ 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 하기 기들로 임의로 치환됨:
- [0557] 1.1.g1) 할로젠,
- [0558] 1.1.g4) $-SO_2CH_3$,

- [0559] 1.1.g5) $-OR^{30}$ (여기서, R^{30} 은 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있음), 또는
- [0560] 1.1.g6) $-NR^{31}R^{32}$ (여기서, R^{31} 및 R^{32} 는 독립적으로 H 또는 $-(C_1-C_3)$ 알킬이고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있거나, 또는 R^{31} 및 R^{32} 는 연결되어 그들이 부착된 N 원자와 함께 5 내지 6원 고리를 형성할 수 있고, 상기 고리는 O, S, 및 NR^{33} (여기서, R^{33} 은 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타냄)으로부터 선택된 고리원을 임의로 함유할 수 있음)];
- [0561] 1.1.h) $-N(R^{34})-SO_2-R^{35}$ (여기서,
- [0562] R^{34} 는 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타내고,
- [0563] R^{35} 는 임의로 치환된 페닐, 또는 (C_1-C_4) 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 하기 기로 임의로 치환됨:
- [0564] 1.1.h1) 할로젠);
- [0565] 1.1.i) $-NR^{40}R^{41}$ (여기서, R^{40} 및 R^{41} 은 독립적으로 H 또는 $-(C_1-C_3)$ 알킬이고, 상기 알킬은 할로젠 또는 OR^{42} (여기서, R^{42} 는 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타냄)을 임의로 보유할 수 있거나, 또는 R^{40} 및 R^{41} 은 연결되어 그들이 부착된 N 원자와 함께 5 내지 6원 고리를 형성할 수 있고, 상기 고리는 O, S, 및 NR^{43} (여기서, R^{43} 은 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타냄)으로부터 선택된 고리원을 임의로 함유할 수 있음);
- [0566] 1.1.j) 할로젠;
- [0567] 1.1.l) NO_2 ;
- [0568] 1.1.m) CN;
- [0569] 1.1.n) 이미다졸, 티아졸, 옥사졸, 피리딘, 피라졸, 피리미딘, 이속사졸, 이소티아졸, 티오펜, 또는 푸란; 및
- [0570] 1.1.o) $-C(O)-R^{209}$ (여기서, R^{209} 은 H 또는 $-(C_1-C_4)$ 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 3개 이하의 할로젠을 임의로 보유할 수 있음);
- [0571] 또는, R^1 은
- [0572] 1.2) 이미다졸, 티아졸, 옥사졸, 피리딘, 피라졸, 피리미딘, 이속사졸, 이소티아졸, 티오펜, 및 푸란으로부터 선택된 5 내지 6원 방향족 헤테로사이클을 나타내고, 상기 R^1 헤테로사이클은 하기 기들로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 4개 이하의 치환기를 임의로 보유하며
- [0573] 1.2.a) 하기 기들로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환기를 임의로 보유할 수 있는 (C_1-C_4) 알킬:
- [0574] 1.2.a1) 할로젠,
- [0575] 1.2.a2) OR^{45} (여기서, R^{45} 는 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있음),
- [0576] 1.2.a3) $-NR^{46}R^{47}$ (여기서, R^{46} 및 R^{47} 은 독립적으로 H 또는 $-(C_1-C_3)$ 알킬이고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있거나, 또는 R^{46} 및 R^{47} 은 연결되어 그들이 부착된 N 원자와 함께 5 내지 6원 고리를 형성할 수 있고, 상기 고리는 O, S, 및 NR^{48} (여기서, R^{48} 은 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타냄)로부터 선택된 고리원을 임의로 함유할 수 있음), 및

- [0577] 1.2.a4) 이미다졸, 티아졸, 옥사졸, 피리딘, 피라졸, 피리미딘, 이속사졸, 이소티아졸, 티오펜, 또는 푸란;
- [0578] 1.2.b) 하기 기로부터 독립적으로 선택된 2개 이하의 치환기를 임의로 보유할 수 있는 $-(C_3-C_6)$ 시클로알킬:
- [0579] 1.2.b1) 할로젠;
- [0580] 1.2.c) OR^{50} (여기서, R^{50} 은 H; 페닐; 벤질; $-(C_3-C_6)$ 시클로알킬; 또는 $-(C_1-C_4)$ 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 하기 기로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환기를 임의로 보유할 수 있음);
- [0581] 1.2.c1) 할로젠);
- [0582] 1.2.e) $-C(O)-NR^{56}R^{57}$ [여기서,
- [0583] R^{56} 은 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있고,
- [0584] R^{57} 은 H 또는 $-(C_1-C_4)$ 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 하기 기들로 임의로 치환됨:
- [0585] 1.2.e1) 할로젠, 또는
- [0586] 1.2.e5) $-OR^{58}$ (여기서, R^{58} 은 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있음)];
- [0587] 1.2.f) $-N(R^{62})-C(O)-R^{63}$ (여기서,
- [0588] R^{62} 는 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타내고,
- [0589] R^{63} 은 임의로 치환된 페닐, 또는 (C_1-C_4) 알킬을 나타냄);
- [0590] 1.2.g) $-SO_2NR^{68}R^{69}$ [여기서,
- [0591] R^{68} 은 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있고,
- [0592] R^{69} 는 H 또는 $-(C_1-C_4)$ 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 하기 기들로 임의로 치환됨:
- [0593] 1.2.g1) 할로젠, 또는
- [0594] 1.2.g5) $-OR^{70}$ (여기서, R^{70} 은 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있음)];
- [0595] 1.2.h) $-N(R^{74})-SO_2-R^{75}$ (여기서,
- [0596] R^{74} 는 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타내고,
- [0597] R^{75} 는 임의로 치환된 페닐, 또는 (C_1-C_4) 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 하기 기로 임의로 치환됨:
- [0598] 1.2.h1) 할로젠);
- [0599] 1.2.i) $-NR^{80}R^{81}$ (여기서, R^{80} 및 R^{81} 은 독립적으로 H 또는 $-(C_1-C_3)$ 알킬이고, 상기 알킬은 할로젠 또는 OR^{81a} (여기서, R^{81a} 는 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타냄)을 임의로 보유할 수 있거나, 또는 R^{80} 및 R^{81} 은 연결되어 그들이 부착된 N 원자와 함께 5 내지 6원 고리를 형성할 수 있고, 상기 고리는 O, S, 및 NR^{82} (여기서, R^{82} 은 H 또

는 (C₁-C₃)알킬을 나타냄)으로부터 선택된 고리원을 임의로 함유할 수 있음);

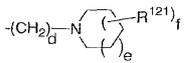
- [0600] 1.2.j) 할로젠;
- [0601] 1.2.k) 임의로 치환된 페닐;
- [0602] 1.2.l) NO₂;
- [0603] 1.2.m) CN;
- [0604] 1.2.n) 이미다졸, 티아졸, 옥사졸, 피리딘, 피라졸, 피리미딘, 이속사졸, 이소티아졸, 티오펜, 또는 푸란; 및
- [0605] 1.2.o) -C(O)-R²¹⁰ (여기서, R²¹⁰은 H 또는 -(C₁-C₄)알킬을 나타내고, 상기 알킬은 3개 이하의 할로젠을 임의로 보유할 수 있음);
- [0606] R²는 할로젠; 할로젠을 임의로 보유할 수 있는 -(C₁-C₅)알킬; 또는 할로젠을 임의로 보유할 수 있는 -O(C₁-C₃)알킬을 나타내고;
- [0607] R³은 수소; 할로젠; 할로젠을 임의로 보유할 수 있는 -(C₁-C₅)알킬; 또는 할로젠을 임의로 보유할 수 있는 -O(C₁-C₃)알킬을 나타내고;
- [0608] R⁴는
- [0609] 4.1) -(C₁-C₅)알킬 [여기서, 상기 알킬은 하기 기들로 임의로 치환됨:
 - [0610] 4.1.a) -(C₃-C₅)시클로알킬 (이는 할로젠 또는 OR¹⁰⁹를 임의로 보유할 수 있고, R¹⁰⁹는 H 또는 (C₁-C₃)알킬을 나타냄);
 - [0611] 4.1.b) -할로젠;
 - [0612] 4.1.c) -OR¹¹⁰ (여기서, R¹¹⁰은 H 또는 -(C₁-C₃)알킬을 나타내고, 상기 알킬은 하기 기들로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환기를 임의로 보유할 수 있음:
 - [0613] 4.1.c1) 할로젠;
 - [0614] 4.1.c2) 페닐;
 - [0615] 4.1.c4) OR¹¹¹ (여기서, R¹¹¹은 H 또는 (C₁-C₃)알킬을 나타내고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있음); 및
 - [0616] 4.1.c5) -NR^{112,113} (여기서, R¹¹² 및 R¹¹³은 독립적으로 H 또는 -(C₁-C₃)알킬이고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있거나, 또는 R¹¹² 및 R¹¹³은 연결되어 그들이 부착된 N 원자와 함께 5 내지 6원 고리를 형성할 수 있고, 상기 고리는 O, S, 및 NR¹¹⁴ (여기서, R¹¹⁴는 H 또는 (C₁-C₃)알킬을 나타냄)로부터 선택된 고리원을 임의로 함유할 수 있음);
- [0617] 4.1.d) -NR^{115,116} (여기서,
 - [0618] R¹¹⁵는 H 또는 -(C₁-C₃)알킬을 나타내고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있고,
 - [0619] R¹¹⁶은 H, 임의로 치환된 페닐, 또는 -(C₁-C₅)알킬을 나타내고, 상기 알킬은 하기 기들로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환기를 임의로 보유할 수 있음:
 - [0620] 4.1.d1) 할로젠;

[0621] 4.1.d2) $-S(O)_2CH_3$;

[0622] 4.1.d3) OR^{117} (여기서, R^{117} 은 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있음); 및

[0623] 4.1.d4) $-NR^{118}R^{119}$ (여기서, R^{118} 및 R^{119} 는 독립적으로 H 또는 $-(C_1-C_3)$ 알킬이고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있거나, 또는 R^{118} 및 R^{119} 는 연결되어 그들이 부착된 N 원자와 함께 5 내지 6원 고리를 형성할 수 있고, 상기 고리는 O, S, 및 NR^{120} (여기서, R^{120} 은 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타냄)로부터 선택된 고리원을 임의로 함유할 수 있음); 또는

[0624] 4.1.f) O, S, 및 N으로부터 선택된 2개 이하의 헤테로원자를 함유하는 5 내지 6원 방향족 헤테로사이클];

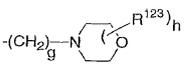
[0625] 4.2)  (여기서,

[0626] R^{121} 은 $-(C_1-C_3)$ 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 할로젠 또는 $-OR^{122}$ 를 임의로 보유할 수 있고, R^{122} 는 H 또는 $-(C_1-C_3)$ 알킬을 나타내고;

[0627] d는 1, 2, 또는 3을 나타내고;

[0628] e는 0 또는 1을 나타내고;

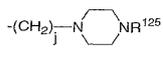
[0629] f는 0, 1, 또는 2를 나타냄);

[0630] 4.3)  (여기서,

[0631] R^{123} 은 $-(C_1-C_3)$ 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 할로젠 또는 $-OR^{124}$ 를 임의로 보유할 수 있고, R^{124} 는 H 또는 $-(C_1-C_3)$ 알킬을 나타내고;

[0632] g는 1, 2, 또는 3을 나타내고;

[0633] h는 0, 1, 또는 2를 나타냄);

[0634] 4.4)  [여기서,

[0635] R^{125} 는 하기 기들을 나타내고

[0636] 4.4.a) H;

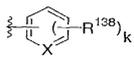
[0637] 4.4.b) $-(C_1-C_3)$ 알킬 (여기서, 상기 알킬은 할로젠 또는 $-OR^{126}$ 을 임의로 보유할 수 있고, R^{126} 은 H 또는 $-(C_1-C_3)$ 알킬 (이는 다시 할로젠으로 임의로 치환됨)을 나타냄);

[0638] 4.4.c) $-SO_2R^{127}$ (여기서, R^{127} 은 임의로 치환된 페닐, 또는 $-(C_1-C_3)$ 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 할로젠 또는 OR^{128} 을 임의로 보유할 수 있고, R^{128} 은 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타냄);

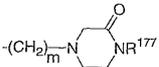
[0639] 4.4.d) $-C(O)R^{129}$ (여기서, R^{129} 는 하기 기들을 나타냄:

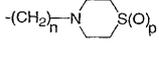
[0640] 4.4.d1) 임의로 치환된 페닐,

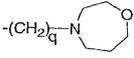
[0641] 4.4.d2) $-(C_1-C_3)$ 알킬 (상기 알킬은 하기 기들로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환기를 임의로 보유할 수 있음:

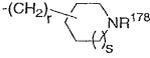
- [0642] 4.4.d2.1) 할로젠;
- [0643] 4.4.d2.4) $-OR^{130}$ (여기서, R^{130} 은 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있음); 및
- [0644] 4.4.d2.5) $-NR^{131}R^{132}$ (여기서, R^{131} 및 R^{132} 는 독립적으로 H 또는 $-(C_1-C_3)$ 알킬이고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있거나, 또는 R^{131} 및 R^{132} 는 연결되어 그들이 부착된 N 원자와 함께 5 내지 6원 고리를 형성할 수 있고, 상기 고리는 O, S, 및 NR^{133} (여기서, R^{133} 은 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타냄)으로부터 선택된 고리원을 임의로 함유할 수 있음));
- [0645] 4.4.d3) $-OR^{134}$ (여기서, R^{134} 는 (C_1-C_3) 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있음); 또는
- [0646] 4.4.d4) $NR^{135}R^{136}$ (여기서, R^{135} 및 R^{136} 은 독립적으로 H 또는 $-(C_1-C_3)$ 알킬이고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있거나, 또는 R^{135} 및 R^{136} 은 연결되어 그들이 부착된 N 원자와 함께 5 내지 6원 고리를 형성할 수 있고, 상기 고리는 O, S, 및 NR^{137} (여기서, R^{137} 은 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타냄)로부터 선택된 고리원을 임의로 함유할 수 있음));
- [0647] j는 1, 2, 또는 3을 나타냄];
- [0648] 4.5)  [여기서,
[0649] X는 C 또는 N을 나타내고;
[0650] R^{138} 은 하기 기들을 나타내고
- [0651] 4.5.a) (C_1-C_4) 알킬 (여기서, 상기 알킬은 하기 기들로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환기를 임의로 보유할 수 있음:
- [0652] 4.5.a1) 할로젠;
- [0653] 4.5.a2) OR^{139} (여기서, R^{139} 는 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 할로젠 또는 $-(C_1-C_3)$ 모노- 또는 디-알킬아미노를 임의로 보유할 수 있음);
- [0654] 4.5.a3) $-NR^{140}R^{141}$ (여기서, R^{140} 및 R^{141} 은 독립적으로 H 또는 $-(C_1-C_3)$ 알킬이고, 상기 알킬은 할로젠 또는 OR^{141a} (여기서, R^{141a} 는 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타냄)를 임의로 보유할 수 있거나, 또는 R^{140} 및 R^{141} 는 연결되어 그들이 부착된 N 원자와 함께 5 내지 6원 고리를 형성할 수 있고, 상기 고리는 O, S, 및 NR^{142} (여기서, R^{142} 는 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타냄)로부터 선택된 고리원을 임의로 함유할 수 있음); 및
- [0655] 4.5.a4) O, S, 및 N으로부터 선택된 2개 이하의 헤테로원자를 함유하는 5 내지 6원 헤테로방향족);
- [0656] 4.5.b) $-(C_3-C_6)$ 시클로알킬 (이는 하기 기로부터 독립적으로 선택된 2개 이하의 치환기를 임의로 보유할 수 있음:
- [0657] 4.5.b1) 할로젠);
- [0658] 4.5.c) OR^{144} (여기서, R^{144} 는 H; 페닐; 벤질; (C_3-C_6) 시클로알킬; 또는 (C_1-C_4) 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 하기 기들로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환기를 임의로 보유할 수 있음:

- [0659] 4.5.c1) 할로젠;
- [0660] 4.5.c2) OR^{145} (여기서, R^{145} 는 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 (C_1-C_3) 모노- 또는 디-알킬아미노를 임의로 보유할 수 있음); 및
- [0661] 4.5.c3) $NR^{146}R^{147}$ (여기서, R^{146} 및 R^{147} 은 독립적으로 H 또는 $-(C_1-C_3)$ 알킬이고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있거나, 또는 R^{146} 및 R^{147} 은 연결되어 그들이 부착된 N 원자와 함께 5 내지 6원 고리를 형성할 수 있고, 상기 고리는 O, S, 및 NR^{148} (여기서, R^{148} 은 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타냄)로부터 선택된 고리원을 임의로 함유할 수 있음));
- [0662] 4.5.e) $-C(O)-NR^{150}R^{151}$ (여기서,
- [0663] R^{150} 은 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있고,
- [0664] R^{151} 은 H 또는 $-(C_1-C_4)$ 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 하기 기들로 임의로 치환됨:
- [0665] 4.5.e1) 할로젠;
- [0666] 4.5.e3) 페닐;
- [0667] 4.5.e4) $-SO_2CH_3$;
- [0668] 4.5.e5) $-OR^{152}$ (여기서, R^{152} 는 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있음); 또는
- [0669] 4.5.e6) $-NR^{153}R^{154}$ (여기서, R^{153} 및 R^{154} 는 독립적으로 H 또는 $-(C_1-C_3)$ 알킬이고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있거나, 또는 R^{153} 및 R^{154} 는 연결되어 그들이 부착된 N 원자와 함께 5 내지 6원 고리를 형성할 수 있고, 상기 고리는 O, S, 및 NR^{155} (여기서, R^{155} 는 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타냄)로부터 선택된 고리원을 임의로 함유할 수 있음));
- [0670] 4.5.f) $-N(R^{156})-C(O)-R^{157}$ (여기서,
- [0671] R^{156} 은 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타내고;
- [0672] R^{157} 은 H, 임의로 치환된 페닐, 또는 (C_1-C_4) 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 하기 기들로 임의로 치환됨:
- [0673] 4.5.f1) 임의로 치환된 페닐,
- [0674] 4.5.f2) OR^{158} (여기서, R^{158} 은 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타냄), 또는
- [0675] 4.5.f3) $NR^{159}R^{160}$ (여기서, R^{159} 및 R^{160} 은 독립적으로 H 또는 $-(C_1-C_3)$ 알킬이고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있거나, 또는 R^{159} 및 R^{160} 은 연결되어 그들이 부착된 N 원자와 함께 5 내지 6원 고리를 형성할 수 있고, 상기 고리는 O, S, 및 NR^{161} (여기서, R^{161} 은 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타냄)로부터 선택된 고리원을 임의로 함유할 수 있음));
- [0676] 4.5.g) $-SO_2NR^{162}R^{163}$ (여기서,
- [0677] R^{162} 는 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있고,

- [0678] R^{163} 은 H 또는 $-(C_1-C_4)$ 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 하기 기들로 임의로 치환됨:
- [0679] 4.5.g1) 할로젠;
- [0680] 4.5.g3) 페닐;
- [0681] 4.5.g4) $-SO_2CH_3$;
- [0682] 4.5.g5) $-OR^{164}$ (여기서, R^{164} 는 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있음); 또는
- [0683] 4.5.g6) $-NR^{165}R^{166}$ (여기서, R^{165} 및 R^{166} 는 독립적으로 H 또는 $-(C_1-C_3)$ 알킬이고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있거나, 또는 R^{165} 및 R^{166} 는 연결되어 그들이 부착된 N 원자와 함께 5 내지 6원 고리를 형성할 수 있고, 상기 고리는 O, S, 및 NR^{167} (여기서, R^{167} 는 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타냄)로부터 선택된 고리원을 임의로 함유할 수 있음);
- [0684] 4.5.h) $-N(R^{168})-SO_2-R^{169}$ (여기서,
- [0685] R^{168} 은 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타내고;
- [0686] R^{169} 은 H, 임의로 치환된 페닐, 또는 (C_1-C_4) 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 하기 기들로 임의로 치환됨:
- [0687] 4.5.h1) 할로젠,
- [0688] 4.5.h2) 임의로 치환된 페닐,
- [0689] 4.5.h3) OR^{170} (여기서, R^{170} 은 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있음), 또는
- [0690] 4.5.h4) $NR^{171}R^{172}$ (여기서, R^{171} 및 R^{172} 은 독립적으로 H 또는 $-(C_1-C_3)$ 알킬이고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있거나, 또는 R^{171} 및 R^{172} 은 연결되어 그들이 부착된 N 원자와 함께 5 내지 6원 고리를 형성할 수 있고, 상기 고리는 O, S, 및 NR^{173} (여기서, R^{173} 은 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타냄)로부터 선택된 고리원을 임의로 함유할 수 있음);
- [0691] 4.5.i) $-NR^{174}R^{175}$ (여기서, R^{174} 및 R^{175} 은 독립적으로 H 또는 $-(C_1-C_3)$ 알킬이고, 상기 알킬은 할로젠 또는 OR^{175a} (여기서, R^{175a} 는 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타냄)를 임의로 보유할 수 있거나, 또는 R^{174} 및 R^{175} 는 연결되어 그들이 부착된 N 원자와 함께 5 내지 6원 고리를 형성할 수 있고, 상기 고리는 O, S, 및 NR^{176} (여기서, R^{176} 는 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타냄)로부터 선택된 고리원을 임의로 함유할 수 있음);
- [0692] 4.5.j) 할로젠;
- [0693] 4.5.l) NO_2 ;
- [0694] 4.5.m) CN; 또는
- [0695] 4.5.n) O, S, 및 N으로부터 선택된 2개 이하의 헤테로원자를 함유하는 5 내지 6원 헤테로방향족;
- [0696] k는 0, 1, 또는 2를 나타냄];
- [0697] 4.6)  (여기서, R^{177} 은 H 또는 $-(C_1-C_3)$ 알킬을 나타내고, m은 1, 2, 또는 3을 나타냄);

[0698] 4.7)  (여기서, n은 1, 2, 또는 3을 나타내고, p는 0, 1, 또는 2를 나타냄);

[0699] 4.8)  (여기서, q는 1, 2, 또는 3을 나타냄);

[0700] 4.9)  [여기서,

[0701] R¹⁷⁸은 하기 기들을 나타내고

[0702] 4.9.a) H;

[0703] 4.9.b) -(C₁-C₃)알킬 (여기서, 상기 알킬은 할로젠 또는 -OR¹⁷⁹를 임의로 보유할 수 있고, R¹⁷⁹는 H, 또는 할로젠으로 임의로 치환된 (C₁-C₃)알킬을 나타냄);

[0704] 4.9.c) 할로젠을 임의로 보유할 수 있는 -(C₃-C₇)시클로알킬;

[0705] 4.9.d) 할로젠을 임의로 보유할 수 있는 -(C₂-C₅)알케닐;

[0706] 4.9.e) -SO₂R¹⁸⁰ (여기서, R¹⁸⁰은 임의로 치환된 페닐, 또는 -(C₁-C₃)알킬을 나타내고, 상기 알킬은 할로젠 또는 -OR¹⁸¹로 치환될 수 있고, R¹⁸¹은 H, 또는 할로젠을 임의로 보유할 수 있는 (C₁-C₃)알킬을 나타냄);

[0707] 4.9.f) -C(O)R¹⁸² (여기서, R¹⁸²는 임의로 치환된 페닐 또는 -(C₁-C₃)알킬을 나타내고, 상기 알킬은 하기 기들로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환기를 임의로 보유할 수 있음:

[0708] 4.9.f1) 할로젠;

[0709] 4.9.f2) 임의로 치환된 페닐;

[0710] 4.9.f3) -S(O)₂CH₃;

[0711] 4.9.f4) OR¹⁸³ (여기서, R¹⁸³은 H 또는 (C₁-C₃)알킬을 나타내고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있음); 및

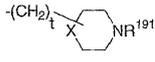
[0712] 4.9.f5) -NR¹⁸⁴R¹⁸⁵ (여기서, R¹⁸⁴ 및 R¹⁸⁵은 독립적으로 H 또는 -(C₁-C₃)알킬이고, 상기 알킬은 할로젠 또는 OR^{185a} (여기서, R^{185a}는 H 또는 (C₁-C₃)알킬을 나타냄)를 임의로 보유할 수 있거나, 또는 R¹⁸⁴ 및 R¹⁸⁵는 연결되어 그들이 부착된 N 원자와 함께 5 내지 6원 고리를 형성할 수 있고, 상기 고리는 O, S, 및 NR¹⁸⁶ (여기서, R¹⁸⁶는 H 또는 (C₁-C₃)알킬을 나타냄)로부터 선택된 고리원을 임의로 함유할 수 있음));

[0713] 4.9.g) -C(O)OR¹⁸⁷ (여기서, R¹⁸⁷은 (C₁-C₄)알킬을 나타냄); 또는

[0714] 4.9.h) -C(O)-NR¹⁸⁸R¹⁸⁹ (여기서, R¹⁸⁸ 및 R¹⁸⁹는 각각 독립적으로 H 또는 -(C₁-C₄)알킬을 나타내고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있거나, 또는 R¹⁸⁸ 및 R¹⁸⁹는 연결되어 그들이 부착된 N 원자와 함께 5 내지 6원 고리를 형성할 수 있고, 상기 고리는 O, S, 및 NR¹⁹⁰ (여기서, R¹⁹⁰는 H 또는 (C₁-C₃)알킬을 나타냄)로부터 선택된 고리원을 임의로 함유할 수 있음);

[0715] r은 0, 1, 또는 2를 나타내고;

[0716] s는 0 또는 1을 나타냄];



[0717] 4.10) [여기서,

[0718] R¹⁹¹은 하기 기들을 나타내고

[0719] 4.10.a) H;

[0720] 4.10.b) -(C₁-C₃)알킬 (여기서, 상기 알킬은 할로젠 또는 -OR¹⁹²를 임의로 보유할 수 있고, R¹⁹²는 H 또는 (C₁-C₃)알킬을 나타냄);

[0721] 4.10.c) -SO₂R¹⁹³ (여기서, R¹⁹³은 페닐 또는 -(C₁-C₃)알킬을 나타내고, 이들 둘은 할로젠 또는 -(C₁-C₃)알킬로 치환될 수 있음);

[0722] 4.10.d) -C(O)R¹⁹⁴ (여기서, R¹⁹⁴는 (C₁-C₃)알킬을 나타내고, 상기 알킬은 하기 기들로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환기를 임의로 보유할 수 있음:

[0723] 4.10.d1) 할로젠;

[0724] 4.10.d2) 페닐;

[0725] 4.10.d4) OR¹⁹⁵ (여기서, R¹⁹⁵는 H 또는 (C₁-C₃)알킬을 나타내고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있음); 및

[0726] 4.10.d5) -NR¹⁹⁶R¹⁹⁷ (여기서, R¹⁹⁶ 및 R¹⁹⁷은 독립적으로 H 또는 -(C₁-C₃)알킬이고, 상기 알킬은 할로젠 또는 OR^{197a} (여기서, R^{197a}는 H 또는 (C₁-C₃)알킬을 나타냄)를 임의로 보유할 수 있거나, 또는 R¹⁹⁶ 및 R¹⁹⁷은 연결되어 그들이 부착된 N 원자와 함께 5 내지 6원 고리를 형성할 수 있고, 상기 고리는 O, S, 및 NR¹⁹⁸ (여기서, R¹⁹⁸는 H 또는 (C₁-C₃)알킬을 나타냄)로부터 선택된 고리원을 임의로 함유할 수 있음);

[0727] 4.10.e) -C(O)OR¹⁹⁹ (여기서, R¹⁹⁹는 (C₁-C₃)알킬을 나타냄); 또는

[0728] 4.10.f) -C(O)-NR²⁰⁰R²⁰¹ (여기서, R²⁰⁰ 및 R²⁰¹은 각각 독립적으로 H 또는 -(C₁-C₃)알킬을 나타내고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있거나, 또는 R²⁰⁰ 및 R²⁰¹은 연결되어 그들이 부착된 N 원자와 함께 5 내지 6원 고리를 형성할 수 있고, 상기 고리는 O, S 및 NR²⁰² (여기서, R²⁰²는 H 또는 (C₁-C₃)알킬을 나타냄)로부터 선택된 고리원을 임의로 함유할 수 있음);

[0729] X는 O, S, S(O)₂, 또는 NR²⁰³을 나타내고, R²⁰³은 H 또는 -(C₁-C₃)알킬을 나타내고;

[0730] t는 0, 1, 또는 2를 나타냄);

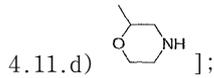
[0731] 4.11) -C(O)R²⁰⁴ [여기서, R²⁰⁴는 임의로 치환된 페닐 또는 -(C₁-C₃)알킬을 나타내고, 상기 알킬은 하기 기들로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환기를 임의로 보유할 수 있음:

[0732] 4.11.a) 할로젠;

[0733] 4.11.b) 임의로 치환된 페닐;

[0734] 4.11.c) OR²⁰⁵ (여기서, R²⁰⁵는 H 또는 -(C₁-C₃)알킬을 나타내고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있음); 및

[0735]



[0736]

4.12) $-C(O)-NR^{206}R^{207}$ [여기서, R^{206} 및 R^{207} 은 각각 독립적으로 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타내거나, 또는 R^{206} 및 R^{207} 은 연결되어 그들이 부착된 N 원자와 함께 5 내지 6원 고리를 형성할 수 있고, 상기 고리는 O 및 S로부터 선택된 고리원을 임의로 함유할 수 있고, 상기 알킬 또는 고리는 하기 기들로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환기를 임의로 보유함:

[0737]

4.12.a) 할로젠;

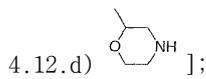
[0738]

4.12.b) 임의로 치환된 페닐;

[0739]

4.12.c) OR^{208} (여기서, R^{208} 은 H 또는 $-(C_1-C_3)$ 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있음); 및

[0740]



[0741]

4.13) 할로젠; 또는

[0742]

4.14) CN을 나타낸다.

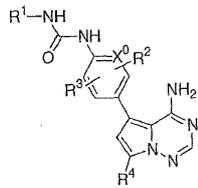
[0743]

또다른 바람직한 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

[0744]

<화학식 I>

[0745]



[0746]

상기 식에서,

[0747]

X^0 은 C를 나타내고;

[0748]

R^1 은

[0749]

1.1) 하기 기들로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 4개 이하의 치환기를 임의로 보유할 수 있는 페닐을 나타내거나

[0750]

1.1.a) 하기 기들로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환기를 임의로 보유할 수 있는 (C_1-C_4) 알킬:

[0751]

1.1.a1) 할로젠,

[0752]

1.1.a2) OR^5 (여기서, R^5 는 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있음),

[0753]

1.1.a3) $-NR^6R^7$ (여기서, R^6 및 R^7 은 독립적으로 H 또는 $-(C_1-C_3)$ 알킬이고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있거나, 또는 R^6 및 R^7 은 연결되어 그들이 부착된 N 원자와 함께 5 내지 6원 고리를 형성할 수 있고, 상기 고리는 O, S, 및 NR^8 (여기서, R^8 은 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타냄)로부터 선택된 고리원을 임의로 함유할 수 있음), 및

[0754]

1.1.a4) 이미다졸, 티아졸, 옥사졸, 피리딘, 피라졸, 피리미딘, 이속사졸, 이소티아졸, 티오펜, 또는 푸란;

- [0755] 1.1.b) 하기 기로부터 독립적으로 선택된 2개 이하의 치환기를 임의로 보유할 수 있는 $-(C_3-C_6)$ 시클로알킬:
- [0756] 1.1.b1) 할로젠;
- [0757] 1.1.c) OR^{10} [여기서, R^{10} 은 H; 페닐; 벤질; (C_3-C_6) 시클로알킬; 또는 (C_1-C_4) 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 하기 기들로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환기를 임의로 보유할 수 있음];
- [0758] 1.1.c1) 할로젠,
- [0759] 1.1.c2) OR^{11} (여기서, R^{11} 은 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타냄), 및
- [0760] 1.1.c3) $NR^{12}R^{13}$ (여기서, R^{12} 및 R^{13} 은 독립적으로 H 또는 $-(C_1-C_3)$ 알킬이고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있거나, 또는 R^{12} 및 R^{13} 은 연결되어 그들이 부착된 N 원자와 함께 5 내지 6원 고리를 형성할 수 있고, 상기 고리는 O, S, 및 NR^{14} (여기서, R^{14} 는 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타냄)로부터 선택된 고리원을 임의로 함유할 수 있음];
- [0761] 1.1.e) $-C(O)-NR^{16}R^{17}$ [여기서,
- [0762] R^{16} 은 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있고,
- [0763] R^{17} 은 H 또는 $-(C_1-C_4)$ 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 하기 기들로 임의로 치환됨:
- [0764] 1.1.e1) 할로젠,
- [0765] 1.1.e5) $-OR^{18}$ (여기서, R^{18} 은 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있음), 또는
- [0766] 1.1.e6) $-NR^{19}R^{20}$ (여기서, R^{19} 및 R^{20} 은 독립적으로 H 또는 $-(C_1-C_3)$ 알킬이고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있거나, 또는 R^{19} 및 R^{20} 은 연결되어 그들이 부착된 N 원자와 함께 5 내지 6원 고리를 형성할 수 있고, 상기 고리는 O, S, 및 NR^{21} (여기서, R^{21} 은 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타냄)으로부터 선택된 고리원을 임의로 함유할 수 있음)];
- [0767] 1.1.f) $-N(R^{22})-C(O)-R^{23}$ (여기서,
- [0768] R^{22} 는 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타내고,
- [0769] R^{23} 은 임의로 치환된 페닐, 또는 (C_1-C_4) 알킬을 나타냄);
- [0770] 1.1.g) $-SO_2NR^{28}R^{29}$ [여기서,
- [0771] R^{28} 은 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있고,
- [0772] R^{29} 는 H 또는 $-(C_1-C_4)$ 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 하기 기들로 임의로 치환됨:
- [0773] 1.1.g1) 할로젠,
- [0774] 1.1.g4) $-SO_2CH_3$,
- [0775] 1.1.g5) $-OR^{30}$ (여기서, R^{30} 은 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보

유할 수 있음), 또는

[0776] 1.1.g6) $-NR^{31}R^{32}$ (여기서, R^{31} 및 R^{32} 는 독립적으로 H 또는 $-(C_1-C_3)$ 알킬이고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있거나, 또는 R^{31} 및 R^{32} 는 연결되어 그들이 부착된 N 원자와 함께 5 내지 6원 고리를 형성할 수 있고, 상기 고리는 O, S, 및 NR^{33} (여기서, R^{33} 은 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타냄)으로부터 선택된 고리원을 임의로 함유할 수 있음);

[0777] 1.1.h) $-N(R^{34})-SO_2-R^{35}$ (여기서,

[0778] R^{34} 는 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타내고,

[0779] R^{35} 는 임의로 치환된 페닐, 또는 (C_1-C_4) 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 하기 기로 임의로 치환됨:

[0780] 1.1.h1) 할로젠);

[0781] 1.1.i) $-NR^{40}R^{41}$ (여기서, R^{40} 및 R^{41} 은 독립적으로 H 또는 $-(C_1-C_3)$ 알킬이고, 상기 알킬은 할로젠 또는 OR^{42} (여기서, R^{42} 는 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타냄)을 임의로 보유할 수 있거나, 또는 R^{40} 및 R^{41} 은 연결되어 그들이 부착된 N 원자와 함께 5 내지 6원 고리를 형성할 수 있고, 상기 고리는 O, S, 및 NR^{43} (여기서, R^{43} 은 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타냄)으로부터 선택된 고리원을 임의로 함유할 수 있음);

[0782] 1.1.j) 할로젠;

[0783] 1.1.l) NO_2 ;

[0784] 1.1.m) CN;

[0785] 1.1.n) 이미다졸, 티아졸, 옥사졸, 피리딘, 피라졸, 피리미딘, 이속사졸, 이소티아졸, 티오펜, 또는 푸란; 및

[0786] 1.1.o) $-C(O)-R^{209}$ (여기서, R^{209} 는 H 또는 $-(C_1-C_4)$ 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 3개 이하의 할로젠을 임의로 보유할 수 있음);

[0787] 또는, R^1 은

[0788] 1.2) 이미다졸, 티아졸, 옥사졸, 피리딘, 피라졸, 피리미딘, 이속사졸, 이소티아졸, 티오펜, 및 푸란으로부터 선택된 5 내지 6원 방향족 헤테로사이클을 나타내고, 상기 R^1 헤테로사이클은 하기 기들로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 4개 이하의 치환기를 임의로 보유하며

[0789] 1.2.a) 하기 기들로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환기를 임의로 보유할 수 있는 (C_1-C_4) 알킬:

[0790] 1.2.a1) 할로젠,

[0791] 1.2.a2) OR^{45} (여기서, R^{45} 는 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있음),

[0792] 1.2.a3) $-NR^{46}R^{47}$ (여기서, R^{46} 및 R^{47} 은 독립적으로 H 또는 $-(C_1-C_3)$ 알킬이고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있거나, 또는 R^{46} 및 R^{47} 은 연결되어 그들이 부착된 N 원자와 함께 5 내지 6원 고리를 형성할 수 있고, 상기 고리는 O, S, 및 NR^{48} (여기서, R^{48} 은 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타냄)로부터 선택된 고리원을 임의로 함유할 수 있음), 및

[0793] 1.2.a4) 이미다졸, 티아졸, 옥사졸, 피리딘, 피라졸, 피리미딘, 이속사졸, 이소티아졸,

티오펜, 또는 푸란;

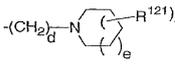
- [0794] 1.2.b) 하기 기로부터 독립적으로 선택된 2개 이하의 치환기를 임의로 보유할 수 있는 $-(C_3-C_6)$ 시클로알킬:
- [0795] 1.2.b1) 할로젠;
- [0796] 1.2.c) OR^{50} (여기서, R^{50} 은 H; 페닐; 벤질; $-(C_3-C_6)$ 시클로알킬; 또는 $-(C_1-C_4)$ 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 하기 기로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환기를 임의로 보유할 수 있음);
- [0797] 1.2.c1) 할로젠);
- [0798] 1.2.e) $-C(O)-NR^{56}R^{57}$ [여기서,
- [0799] R^{56} 은 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있고,
- [0800] R^{57} 은 H 또는 $-(C_1-C_4)$ 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 하기 기들로 임의로 치환됨:
- [0801] 1.2.e1) 할로젠, 또는
- [0802] 1.2.e5) $-OR^{58}$ (여기서, R^{58} 은 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있음)];
- [0803] 1.2.f) $-N(R^{62})-C(O)-R^{63}$ (여기서,
- [0804] R^{62} 는 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타내고,
- [0805] R^{63} 은 임의로 치환된 페닐, 또는 (C_1-C_4) 알킬을 나타냄);
- [0806] 1.2.g) $-SO_2NR^{68}R^{69}$ [여기서,
- [0807] R^{68} 은 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있고,
- [0808] R^{69} 는 H 또는 $-(C_1-C_4)$ 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 하기 기들로 임의로 치환됨:
- [0809] 1.2.g1) 할로젠, 또는
- [0810] 1.2.g5) $-OR^{70}$ (여기서, R^{70} 은 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있음)];
- [0811] 1.2.h) $-N(R^{74})-SO_2-R^{75}$ (여기서,
- [0812] R^{74} 는 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타내고,
- [0813] R^{75} 는 임의로 치환된 페닐, 또는 (C_1-C_4) 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 하기 기로 임의로 치환됨:
- [0814] 1.2.h1) 할로젠);
- [0815] 1.2.i) $-NR^{80}R^{81}$ (여기서, R^{80} 및 R^{81} 은 독립적으로 H 또는 $-(C_1-C_3)$ 알킬이고, 상기 알킬은 할로젠 또는 OR^{81a} (여기서, R^{81a} 는 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타냄)을 임의로 보유할 수 있거나, 또는 R^{80} 및 R^{81} 은 연결되어 그들이 부착된 N 원자와 함께 5 내지 6원 고리를 형성할 수 있고, 상기 고리는 O, S, 및 NR^{82} (여기서, R^{82} 은 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타냄)으로부터 선택된 고리원을 임의로 함유할 수 있음);

- [0816] 1.2.j) 할로젠;
- [0817] 1.2.k) 임의로 치환된 페닐;
- [0818] 1.2.l) NO₂;
- [0819] 1.2.m) CN;
- [0820] 1.2.n) 이미다졸, 티아졸, 옥사졸, 피리딘, 피라졸, 피리미딘, 이속사졸, 이소티아졸, 티오펜, 또는 푸란; 및
- [0821] 1.2.o) -C(O)-R²¹⁰ (여기서, R²¹⁰은 H 또는 -(C₁-C₄)알킬을 나타내고, 상기 알킬은 3개 이하의 할로젠을 임의로 보유할 수 있음);
- [0822] R²는 할로젠; 할로젠을 임의로 보유할 수 있는 -(C₁-C₅)알킬; 또는 할로젠을 임의로 보유할 수 있는 -O(C₁-C₃)알킬을 나타내고;
- [0823] R³은 수소; 할로젠; 할로젠을 임의로 보유할 수 있는 -(C₁-C₅)알킬; 또는 할로젠을 임의로 보유할 수 있는 -O(C₁-C₃)알킬을 나타내고;
- [0824] R⁴는
- [0825] 4.1) -(C₁-C₅)알킬 [여기서, 상기 알킬은 하기 기들로 임의로 치환됨:
 - [0826] 4.1.a) -(C₃-C₅)시클로알킬 (이는 할로젠 또는 OR¹⁰⁹를 임의로 보유할 수 있고, R¹⁰⁹는 H 또는 (C₁-C₃)알킬을 나타냄);
 - [0827] 4.1.b) -할로젠;
 - [0828] 4.1.c) -OR¹¹⁰ (여기서, R¹¹⁰은 H 또는 -(C₁-C₃)알킬을 나타내고, 상기 알킬은 하기 기들로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환기를 임의로 보유할 수 있음:
 - [0829] 4.1.c1) 할로젠;
 - [0830] 4.1.c2) 페닐;
 - [0831] 4.1.c4) OR¹¹¹ (여기서, R¹¹¹은 H 또는 (C₁-C₃)알킬을 나타내고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있음); 및
 - [0832] 4.1.c5) -NR¹¹²R¹¹³ (여기서, R¹¹² 및 R¹¹³은 독립적으로 H 또는 -(C₁-C₃)알킬이고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있거나, 또는 R¹¹² 및 R¹¹³은 연결되어 그들이 부착된 N 원자와 함께 5 내지 6원 고리를 형성할 수 있고, 상기 고리는 O, S, 및 NR¹¹⁴ (여기서, R¹¹⁴는 H 또는 (C₁-C₃)알킬을 나타냄)로부터 선택된 고리원을 임의로 함유할 수 있음));
 - [0833] 4.1.d) -NR¹¹⁵R¹¹⁶ (여기서,
 - [0834] R¹¹⁵는 H 또는 -(C₁-C₃)알킬을 나타내고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있고,
 - [0835] R¹¹⁶은 H, 임의로 치환된 페닐, 또는 -(C₁-C₅)알킬을 나타내고, 상기 알킬은 하기 기들로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환기를 임의로 보유할 수 있음:
 - [0836] 4.1.d1) 할로젠;
 - [0837] 4.1.d2) -S(O)₂CH₃;

[0838] 4.1.d3) OR^{117} (여기서, R^{117} 은 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있음); 및

[0839] 4.1.d4) $-NR^{118}R^{119}$ (여기서, R^{118} 및 R^{119} 는 독립적으로 H 또는 $-(C_1-C_3)$ 알킬이고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있거나, 또는 R^{118} 및 R^{119} 는 연결되어 그들이 부착된 N 원자와 함께 5 내지 6원 고리를 형성할 수 있고, 상기 고리는 O, S, 및 NR^{120} (여기서, R^{120} 은 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타냄)로부터 선택된 고리원을 임의로 함유할 수 있음); 또는

[0840] 4.1.f) O, S, 및 N으로부터 선택된 2개 이하의 헤테로원자를 함유하는 5 내지 6원 방향족 헤테로사이클];

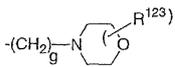
[0841] 4.2)  (여기서,

[0842] R^{121} 은 $-(C_1-C_3)$ 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 할로젠 또는 $-OR^{122}$ 를 임의로 보유할 수 있고, R^{122} 는 H 또는 $-(C_1-C_3)$ 알킬을 나타내고;

[0843] d는 1, 2, 또는 3을 나타내고;

[0844] e는 0 또는 1을 나타내고;

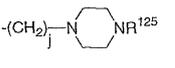
[0845] f는 0, 1, 또는 2를 나타냄);

[0846] 4.3)  (여기서,

[0847] R^{123} 은 $-(C_1-C_3)$ 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 할로젠 또는 $-OR^{124}$ 를 임의로 보유할 수 있고, R^{124} 는 H 또는 $-(C_1-C_3)$ 알킬을 나타내고;

[0848] g는 1, 2, 또는 3을 나타내고;

[0849] h는 0, 1, 또는 2를 나타냄);

[0850] 4.4)  [여기서,

[0851] R^{125} 는 하기 기들을 나타내고

[0852] 4.4.a) H;

[0853] 4.4.b) $-(C_1-C_3)$ 알킬 (여기서, 상기 알킬은 할로젠 또는 $-OR^{126}$ 을 임의로 보유할 수 있고, R^{126} 은 H 또는 $-(C_1-C_3)$ 알킬 (이는 다시 할로젠으로 임의로 치환됨)을 나타냄);

[0854] 4.4.c) $-SO_2R^{127}$ (여기서, R^{127} 은 임의로 치환된 페닐, 또는 $-(C_1-C_3)$ 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 할로젠 또는 OR^{128} 을 임의로 보유할 수 있고, R^{128} 은 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타냄);

[0855] 4.4.d) $-C(O)R^{129}$ (여기서, R^{129} 는 하기 기들을 나타냄:

[0856] 4.4.d1) 임의로 치환된 페닐,

[0857] 4.4.d2) $-(C_1-C_3)$ 알킬 (상기 알킬은 하기 기들로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환기를 임의로 보유할 수 있음:

[0858] 4.4.d2.1) 할로젠;

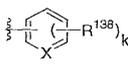
[0859] 4.4.d2.4) $-OR^{130}$ (여기서, R^{130} 은 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있음); 및

[0860] 4.4.d2.5) $-NR^{131}R^{132}$ (여기서, R^{131} 및 R^{132} 는 독립적으로 H 또는 $-(C_1-C_3)$ 알킬이고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있거나, 또는 R^{131} 및 R^{132} 는 연결되어 그들이 부착된 N 원자와 함께 5 내지 6원 고리를 형성할 수 있고, 상기 고리는 O, S, 및 NR^{133} (여기서, R^{133} 은 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타냄)으로부터 선택된 고리원을 임의로 함유할 수 있음));

[0861] 4.4.d3) $-OR^{134}$ (여기서, R^{134} 는 (C_1-C_3) 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있음); 또는

[0862] 4.4.d4) $NR^{135}R^{136}$ (여기서, R^{135} 및 R^{136} 은 독립적으로 H 또는 $-(C_1-C_3)$ 알킬이고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있거나, 또는 R^{135} 및 R^{136} 은 연결되어 그들이 부착된 N 원자와 함께 5 내지 6원 고리를 형성할 수 있고, 상기 고리는 O, S, 및 NR^{137} (여기서, R^{137} 은 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타냄)로부터 선택된 고리원을 임의로 함유할 수 있음));

[0863] j는 1, 2, 또는 3을 나타냄];

[0864] 4.5)  [여기서,

[0865] X는 C 또는 N을 나타내고;

[0866] R^{138} 은 하기 기들을 나타내고

[0867] 4.5.a) (C_1-C_4) 알킬 (여기서, 상기 알킬은 하기 기들로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환기를 임의로 보유할 수 있음:

[0868] 4.5.a1) 할로젠;

[0869] 4.5.a2) OR^{139} (여기서, R^{139} 는 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 할로젠 또는 $-(C_1-C_3)$ 모노- 또는 디-알킬아미노를 임의로 보유할 수 있음);

[0870] 4.5.a3) $-NR^{140}R^{141}$ (여기서, R^{140} 및 R^{141} 은 독립적으로 H 또는 $-(C_1-C_3)$ 알킬이고, 상기 알킬은 할로젠 또는 OR^{141a} (여기서, R^{141a} 는 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타냄)를 임의로 보유할 수 있거나, 또는 R^{140} 및 R^{141} 는 연결되어 그들이 부착된 N 원자와 함께 5 내지 6원 고리를 형성할 수 있고, 상기 고리는 O, S, 및 NR^{142} (여기서, R^{142} 는 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타냄)로부터 선택된 고리원을 임의로 함유할 수 있음); 및

[0871] 4.5.a4) O, S, 및 N으로부터 선택된 2개 이하의 헤테로원자를 함유하는 5 내지 6원 헤테로방향족);

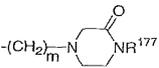
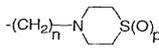
[0872] 4.5.b) $-(C_3-C_6)$ 시클로알킬 (이는 하기 기로부터 독립적으로 선택된 2개 이하의 치환기를 임의로 보유할 수 있음:

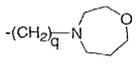
[0873] 4.5.b1) 할로젠);

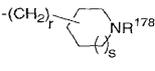
[0874] 4.5.c) OR^{144} (여기서, R^{144} 는 H; 페닐; 벤질; (C_3-C_6) 시클로알킬; 또는 (C_1-C_4) 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 하기 기들로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환기를 임의로 보유할 수 있음:

[0875] 4.5.c1) 할로젠;

- [0876] 4.5.c2) OR^{145} (여기서, R^{145} 는 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 (C_1-C_3) 모노- 또는 디-알킬아미노를 임의로 보유할 수 있음); 및
- [0877] 4.5.c3) $NR^{146}R^{147}$ (여기서, R^{146} 및 R^{147} 은 독립적으로 H 또는 $-(C_1-C_3)$ 알킬이고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있거나, 또는 R^{146} 및 R^{147} 은 연결되어 그들이 부착된 N 원자와 함께 5 내지 6원 고리를 형성할 수 있고, 상기 고리는 O, S, 및 NR^{148} (여기서, R^{148} 은 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타냄)로부터 선택된 고리원을 임의로 함유할 수 있음));
- [0878] 4.5.e) $-C(O)-NR^{150}R^{151}$ (여기서,
- [0879] R^{150} 은 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있고,
- [0880] R^{151} 은 H 또는 $-(C_1-C_4)$ 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 하기 기들로 임의로 치환됨:
- [0881] 4.5.e1) 할로젠;
- [0882] 4.5.e3) 페닐;
- [0883] 4.5.e4) $-SO_2CH_3$;
- [0884] 4.5.e5) $-OR^{152}$ (여기서, R^{152} 는 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있음); 또는
- [0885] 4.5.e6) $-NR^{153}R^{154}$ (여기서, R^{153} 및 R^{154} 은 독립적으로 H 또는 $-(C_1-C_3)$ 알킬이고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있거나, 또는 R^{153} 및 R^{154} 은 연결되어 그들이 부착된 N 원자와 함께 5 내지 6원 고리를 형성할 수 있고, 상기 고리는 O, S, 및 NR^{155} (여기서, R^{155} 는 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타냄)로부터 선택된 고리원을 임의로 함유할 수 있음));
- [0886] 4.5.f) $-N(R^{156})-C(O)-R^{157}$ (여기서,
- [0887] R^{156} 은 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타내고;
- [0888] R^{157} 은 H, 임의로 치환된 페닐, 또는 (C_1-C_4) 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 하기 기들로 임의로 치환됨:
- [0889] 4.5.f1) 임의로 치환된 페닐,
- [0890] 4.5.f2) OR^{158} (여기서, R^{158} 은 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타냄), 또는
- [0891] 4.5.f3) $NR^{159}R^{160}$ (여기서, R^{159} 및 R^{160} 은 독립적으로 H 또는 $-(C_1-C_3)$ 알킬이고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있거나, 또는 R^{159} 및 R^{160} 은 연결되어 그들이 부착된 N 원자와 함께 5 내지 6원 고리를 형성할 수 있고, 상기 고리는 O, S, 및 NR^{161} (여기서, R^{161} 은 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타냄)로부터 선택된 고리원을 임의로 함유할 수 있음));
- [0892] 4.5.g) $-SO_2NR^{162}R^{163}$ (여기서,
- [0893] R^{162} 는 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있고,
- [0894] R^{163} 은 H 또는 $-(C_1-C_4)$ 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 하기 기들로 임의로 치환됨:

- [0895] 4.5.g1) 할로젠;
- [0896] 4.5.g3) 페닐;
- [0897] 4.5.g4) $-\text{SO}_2\text{CH}_3$;
- [0898] 4.5.g5) $-\text{OR}^{164}$ (여기서, R^{164} 는 H 또는 $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있음); 또는
- [0899] 4.5.g6) $-\text{NR}^{165}\text{R}^{166}$ (여기서, R^{165} 및 R^{166} 는 독립적으로 H 또는 $-(\text{C}_1\text{-C}_3)$ 알킬이고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있거나, 또는 R^{165} 및 R^{166} 는 연결되어 그들이 부착된 N 원자와 함께 5 내지 6원 고리를 형성할 수 있고, 상기 고리는 O, S, 및 NR^{167} (여기서, R^{167} 는 H 또는 $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ 알킬을 나타냄)로부터 선택된 고리원을 임의로 함유할 수 있음));
- [0900] 4.5.h) $-\text{N}(\text{R}^{168})-\text{SO}_2-\text{R}^{169}$ (여기서,
- [0901] R^{168} 은 H 또는 $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ 알킬을 나타내고;
- [0902] R^{169} 은 H, 임의로 치환된 페닐, 또는 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 하기 기들로 임의로 치환됨:
- [0903] 4.5.h1) 할로젠,
- [0904] 4.5.h2) 임의로 치환된 페닐,
- [0905] 4.5.h3) OR^{170} (여기서, R^{170} 은 H 또는 $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있음), 또는
- [0906] 4.5.h4) $\text{NR}^{171}\text{R}^{172}$ (여기서, R^{171} 및 R^{172} 은 독립적으로 H 또는 $-(\text{C}_1\text{-C}_3)$ 알킬이고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있거나, 또는 R^{171} 및 R^{172} 은 연결되어 그들이 부착된 N 원자와 함께 5 내지 6원 고리를 형성할 수 있고, 상기 고리는 O, S, 및 NR^{173} (여기서, R^{173} 은 H 또는 $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ 알킬을 나타냄)로부터 선택된 고리원을 임의로 함유할 수 있음));
- [0907] 4.5.i) $-\text{NR}^{174}\text{R}^{175}$ (여기서, R^{174} 및 R^{175} 은 독립적으로 H 또는 $-(\text{C}_1\text{-C}_3)$ 알킬이고, 상기 알킬은 할로젠 또는 OR^{175a} (여기서, R^{175a} 는 H 또는 $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ 알킬을 나타냄)를 임의로 보유할 수 있거나, 또는 R^{174} 및 R^{175} 는 연결되어 그들이 부착된 N 원자와 함께 5 내지 6원 고리를 형성할 수 있고, 상기 고리는 O, S, 및 NR^{176} (여기서, R^{176} 는 H 또는 $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ 알킬을 나타냄)로부터 선택된 고리원을 임의로 함유할 수 있음);
- [0908] 4.5.j) 할로젠;
- [0909] 4.5.l) NO_2 ;
- [0910] 4.5.m) CN; 또는
- [0911] 4.5.n) O, S, 및 N으로부터 선택된 2개 이하의 헤테로원자를 함유하는 5 내지 6원 헤테로방향족;
- [0912] k는 0, 1, 또는 2를 나타냄];
- [0913] 4.6)  (여기서, R^{177} 은 H 또는 $-(\text{C}_1\text{-C}_3)$ 알킬을 나타내고, m은 1, 2, 또는 3을 나타냄);
- [0914] 4.7)  (여기서, n은 1, 2, 또는 3을 나타내고, p는 0, 1, 또는 2를 나타냄);

[0915] 4.8)  (여기서, q는 1, 2, 또는 3을 나타냄);

[0916] 4.9)  [여기서,

[0917] R¹⁷⁸은 하기 기들을 나타내고

[0918] 4.9.a) H;

[0919] 4.9.b) -(C₁-C₃)알킬 (여기서, 상기 알킬은 할로젠 또는 -OR¹⁷⁹를 임의로 보유할 수 있고, R¹⁷⁹는 H, 또는 할로젠으로 임의로 치환된 (C₁-C₃)알킬을 나타냄);

[0920] 4.9.c) 할로젠을 임의로 보유할 수 있는 -(C₃-C₇)시클로알킬;

[0921] 4.9.d) 할로젠을 임의로 보유할 수 있는 -(C₂-C₅)알케닐;

[0922] 4.9.e) -SO₂R¹⁸⁰ (여기서, R¹⁸⁰은 임의로 치환된 페닐, 또는 -(C₁-C₃)알킬을 나타내고, 상기 알킬은 할로젠 또는 -OR¹⁸¹로 치환될 수 있고, R¹⁸¹은 H, 또는 할로젠을 임의로 보유할 수 있는 (C₁-C₃)알킬을 나타냄);

[0923] 4.9.f) -C(O)R¹⁸² (여기서, R¹⁸²는 임의로 치환된 페닐 또는 -(C₁-C₃)알킬을 나타내고, 상기 알킬은 하기 기들로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환기를 임의로 보유할 수 있음:

[0924] 4.9.f1) 할로젠;

[0925] 4.9.f2) 임의로 치환된 페닐;

[0926] 4.9.f3) -S(O)₂CH₃;

[0927] 4.9.f4) OR¹⁸³ (여기서, R¹⁸³은 H 또는 (C₁-C₃)알킬을 나타내고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있음); 및

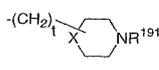
[0928] 4.9.f5) -NR¹⁸⁴R¹⁸⁵ (여기서, R¹⁸⁴ 및 R¹⁸⁵은 독립적으로 H 또는 -(C₁-C₃)알킬이고, 상기 알킬은 할로젠 또는 OR^{185a} (여기서, R^{185a}는 H 또는 (C₁-C₃)알킬을 나타냄)를 임의로 보유할 수 있거나, 또는 R¹⁸⁴ 및 R¹⁸⁵는 연결되어 그들이 부착된 N 원자와 함께 5 내지 6원 고리를 형성할 수 있고, 상기 고리는 O, S, 및 NR¹⁸⁶ (여기서, R¹⁸⁶는 H 또는 (C₁-C₃)알킬을 나타냄)로부터 선택된 고리원을 임의로 함유할 수 있음);

[0929] 4.9.g) -C(O)OR¹⁸⁷ (여기서, R¹⁸⁷은 (C₁-C₄)알킬을 나타냄); 또는

[0930] 4.9.h) -C(O)-NR¹⁸⁸R¹⁸⁹ (여기서, R¹⁸⁸ 및 R¹⁸⁹는 각각 독립적으로 H 또는 -(C₁-C₄)알킬을 나타내고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있거나, 또는 R¹⁸⁸ 및 R¹⁸⁹는 연결되어 그들이 부착된 N 원자와 함께 5 내지 6원 고리를 형성할 수 있고, 상기 고리는 O, S, 및 NR¹⁹⁰ (여기서, R¹⁹⁰는 H 또는 (C₁-C₃)알킬을 나타냄)로부터 선택된 고리원을 임의로 함유할 수 있음);

[0931] r은 0, 1, 또는 2를 나타내고;

[0932] s는 0 또는 1을 나타냄];

[0933] 4.10)  [여기서,

- [0934] R¹⁹¹은 하기 기들을 나타내고
- [0935] 4.10.a) H;
- [0936] 4.10.b) -(C₁-C₃)알킬 (여기서, 상기 알킬은 할로젠 또는 -OR¹⁹²를 임의로 보유할 수 있고, R¹⁹²는 H 또는 (C₁-C₃)알킬을 나타냄);
- [0937] 4.10.c) -SO₂R¹⁹³ (여기서, R¹⁹³은 페닐 또는 -(C₁-C₃)알킬을 나타내고, 이들 둘은 할로젠 또는 -(C₁-C₃)알킬로 치환될 수 있음);
- [0938] 4.10.d) -C(O)R¹⁹⁴ (여기서, R¹⁹⁴는 (C₁-C₃)알킬을 나타내고, 상기 알킬은 하기 기들로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환기를 임의로 보유할 수 있음:
- [0939] 4.10.d1) 할로젠;
- [0940] 4.10.d2) 페닐;
- [0941] 4.10.d4) OR¹⁹⁵ (여기서, R¹⁹⁵는 H 또는 (C₁-C₃)알킬을 나타내고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있음); 및
- [0942] 4.10.d5) -NR¹⁹⁶R¹⁹⁷ (여기서, R¹⁹⁶ 및 R¹⁹⁷은 독립적으로 H 또는 -(C₁-C₃)알킬이고, 상기 알킬은 할로젠 또는 OR^{197a} (여기서, R^{197a}는 H 또는 (C₁-C₃)알킬을 나타냄)를 임의로 보유할 수 있거나, 또는 R¹⁹⁶ 및 R¹⁹⁷은 연결되어 그들이 부착된 N 원자와 함께 5 내지 6원 고리를 형성할 수 있고, 상기 고리는 O, S, 및 NR¹⁹⁸ (여기서, R¹⁹⁸는 H 또는 (C₁-C₃)알킬을 나타냄)로부터 선택된 고리원을 임의로 함유할 수 있음));
- [0943] 4.10.e) -C(O)OR¹⁹⁹ (여기서, R¹⁹⁹는 (C₁-C₃)알킬을 나타냄); 또는
- [0944] 4.10.f) -C(O)-NR²⁰⁰R²⁰¹ (여기서, R²⁰⁰ 및 R²⁰¹은 각각 독립적으로 H 또는 -(C₁-C₃)알킬을 나타내고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있거나, 또는 R²⁰⁰ 및 R²⁰¹은 연결되어 그들이 부착된 N 원자와 함께 5 내지 6원 고리를 형성할 수 있고, 상기 고리는 O, S 및 NR²⁰² (여기서, R²⁰²는 H 또는 (C₁-C₃)알킬을 나타냄)로부터 선택된 고리원을 임의로 함유할 수 있음);
- [0945] X는 O, S, S(O)₂, 또는 NR²⁰³을 나타내고, R²⁰³은 H 또는 -(C₁-C₃)알킬을 나타내고;
- [0946] t는 0, 1, 또는 2를 나타냄];
- [0947] 4.11) -C(O)R²⁰⁴ [여기서, R²⁰⁴는 임의로 치환된 페닐 또는 -(C₁-C₃)알킬을 나타내고, 상기 알킬은 하기 기들로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환기를 임의로 보유할 수 있음:
- [0948] 4.11.a) 할로젠;
- [0949] 4.11.b) 임의로 치환된 페닐;
- [0950] 4.11.c) OR²⁰⁵ (여기서, R²⁰⁵는 H 또는 -(C₁-C₃)알킬을 나타내고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있음); 및
- [0951] 4.11.d) ];
- [0952] 4.12) -C(O)-NR²⁰⁶R²⁰⁷ [여기서, R²⁰⁶ 및 R²⁰⁷은 각각 독립적으로 H 또는 (C₁-C₃)알킬을 나타내거나, 또는 R²⁰⁶ 및

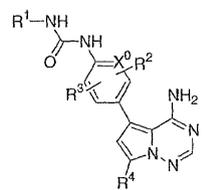
R²⁰⁷은 연결되어 그들이 부착된 N 원자와 함께 5 내지 6원 고리를 형성할 수 있고, 상기 고리는 O 및 S로부터 선택된 고리원을 임의로 함유할 수 있고, 상기 알킬 또는 고리는 하기 기들로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환기를 임의로 보유함:

- [0953] 4.12.a) 할로젠;
- [0954] 4.12.b) 임의로 치환된 페닐;
- [0955] 4.12.c) OR²⁰⁸ (여기서, R²⁰⁸은 H 또는 -(C₁-C₃)알킬을 나타내고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있음); 및



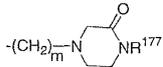
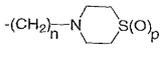
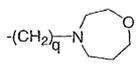
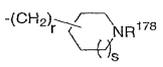
- [0957] 4.13) 할로젠; 또는
 - [0958] 4.14) CN을 나타낸다.
- [0959] 또다른 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

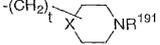
[0960] <화학식 I>



- [0961] 상기 식에서,
- [0962] X⁰은 C 또는 N을 나타내고;
- [0964] R¹은
 - [0965] 1.1) 하기 기들로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 4개 이하의 치환기를 임의로 보유할 수 있는 페닐을 나타내거나
 - [0966] 1.1.a) 3개 이하의 할로젠 치환기를 임의로 보유할 수 있는 (C₁-C₄)알킬;
 - [0967] 1.1.b) OR¹⁰ (여기서, R¹⁰은 H; 페닐; 벤질; (C₃-C₆)시클로알킬; 또는 (C₁-C₄)알킬을 나타내고, 상기 알킬은 3개 이하의 할로젠 치환기를 임의로 보유할 수 있음);
 - [0968] 1.1.c) 할로젠; 및
 - [0969] 1.1.d) -C(O)-R²⁰⁹ (여기서, R²⁰⁹은 H 또는 -(C₁-C₄)알킬을 나타내고, 상기 알킬은 3개 이하의 할로젠을 임의로 보유할 수 있음);
- [0970] 또는, R¹은
- [0971] 1.2) 이미다졸, 티아졸, 옥사졸, 피리딘, 피라졸, 피리미딘, 이속사졸, 이소티아졸, 티오펜, 및 푸란으로부터 선택된 5 내지 6원 방향족 헤테로사이클을 나타내고, 상기 R¹ 헤테로사이클은 하기 기들로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 4개 이하의 치환기를 임의로 보유하며
 - [0972] 1.2.a) 3개 이하의 할로젠 치환기를 임의로 보유할 수 있는 (C₁-C₄)알킬;
 - [0973] 1.2.b) OR⁵⁰ (여기서, R⁵⁰은 H; 페닐; 벤질; -(C₃-C₆)시클로알킬; 또는 -(C₁-C₄)알킬을 나타내고, 상기 알킬은 3개 이하의 할로젠 치환기를 임의로 보유할 수 있음);

- [0974] 1.2.c) 할로젠; 및
- [0975] 1.2.d) $-C(O)-R^{210}$ (여기서, R^{210} 은 H 또는 $-(C_1-C_4)$ 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 3개 이하의 할로젠을 임의로 보유할 수 있음);
- [0976] R^2 는 할로젠; 할로젠을 임의로 보유할 수 있는 $-(C_1-C_5)$ 알킬; 또는 할로젠을 임의로 보유할 수 있는 $-O(C_1-C_3)$ 알킬을 나타내고;
- [0977] R^3 은 수소; 할로젠; 할로젠을 임의로 보유할 수 있는 $-(C_1-C_5)$ 알킬; 또는 할로젠을 임의로 보유할 수 있는 $-O(C_1-C_3)$ 알킬을 나타내고;
- [0978] R^4 는
- [0979] 4.1) $-(C_1-C_6)$ 알킬 [여기서, 상기 알킬은 하기 기들로 임의로 치환됨:
- [0980] 4.1.a) -할로젠;
- [0981] 4.1.b) $-OR^{110}$ (여기서, R^{110} 은 H 또는 $-(C_1-C_3)$ 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 3개 이하의 할로젠 치환기를 임의로 보유할 수 있음);
- [0982] 4.1.c) $-NR^{115}R^{116}$ (여기서,
- [0983] R^{115} 는 H 또는 $-(C_1-C_3)$ 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있고,
- [0984] R^{116} 은 H, 임의로 치환된 페닐, 또는 $-(C_1-C_6)$ 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 하기 기들로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환기를 임의로 보유할 수 있음:
- [0985] 4.1.c1) 할로젠; 및
- [0986] 4.1.c2) OR^{117} (여기서, R^{117} 은 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있음));
- [0987] 4.2) $-(CH_2)_d-N\begin{matrix} \diagup & R^{121} \\ | & \\ \diagdown & \end{matrix}_e$ (여기서,
- [0988] R^{121} 은 $-(C_1-C_3)$ 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 할로젠 또는 $-O(C_1-C_3)$ 알킬을 임의로 보유할 수 있고;
- [0989] d는 1, 2, 또는 3을 나타내고;
- [0990] e는 0 또는 1을 나타내고;
- [0991] f는 0, 1, 또는 2를 나타냄);
- [0992] 4.3) $-(CH_2)_g-N\begin{matrix} \diagup & R^{123} \\ | & \\ \diagdown & O \end{matrix}_h$ (여기서,
- [0993] R^{123} 은 $-(C_1-C_3)$ 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있고;
- [0994] g는 1, 2, 또는 3을 나타내고;
- [0995] h는 0, 1, 또는 2를 나타냄);
- [0996] 4.4) $-(CH_2)_j-N\begin{matrix} \diagup & \\ | & \\ \diagdown & NR^{125} \end{matrix}$ [여기서,
- [0997] R^{125} 는 하기 기들을 나타내고

- [0998] 4.4.a) H;
- [0999] 4.4.b) $-(C_1-C_3)$ 알킬 (여기서, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있음);
- [1000] 4.4.c) $-SO_2R^{127}$ (여기서, R^{127} 은 임의로 치환된 페닐, 또는 $-(C_1-C_3)$ 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있음);
- [1001] 4.4.d) $-C(O)R^{129}$ (여기서, R^{129} 는 하기 기들을 나타냄:
- [1002] 4.4.d1) 임의로 치환된 페닐,
- [1003] 4.4.d2) $-(C_1-C_3)$ 알킬 (상기 알킬은 하기 기들로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환기를 임의로 보유할 수 있음:
- [1004] 4.4.d2.1) 할로젠; 및
- [1005] 4.4.d2.4) $-OR^{130}$ (여기서, R^{130} 은 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있음));
- [1006] 4.4.d3) $-OR^{134}$ (여기서, R^{134} 는 (C_1-C_3) 알킬을 나타냄); 또는
- [1007] 4.4.d4) $NR^{135}R^{136}$ (여기서, R^{135} 및 R^{136} 은 독립적으로 H 또는 $-(C_1-C_3)$ 알킬이고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있음));
- [1008] j는 1, 2, 또는 3을 나타냄];
- [1009] 4.5)  (여기서, R^{177} 은 H 또는 $-(C_1-C_3)$ 알킬을 나타내고, m은 1, 2, 또는 3을 나타냄);
- [1010] 4.6)  (여기서, n은 1, 2, 또는 3을 나타내고, p는 0, 1, 또는 2를 나타냄);
- [1011] 4.7)  (여기서, q는 1, 2, 또는 3을 나타냄);
- [1012] 4.8)  [여기서,
- [1013] R^{178} 은 하기 기들을 나타내고
- [1014] 4.8.a) H;
- [1015] 4.8.b) $-(C_1-C_3)$ 알킬 (여기서, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있음);
- [1016] 4.8.c) $-SO_2R^{180}$ (여기서, R^{180} 은 임의로 치환된 페닐, 또는 $-(C_1-C_3)$ 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 할로젠으로 치환될 수 있음);
- [1017] 4.8.d) $-C(O)R^{182}$ (여기서, R^{182} 는 임의로 치환된 페닐 또는 $-(C_1-C_3)$ 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 하기 기들로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환기를 임의로 보유할 수 있음:
- [1018] 4.8.d1) 할로젠; 및
- [1019] 4.8.d4) OR^{183} (여기서, R^{183} 은 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있음));

- [1020] 4.8.e) $-C(O)OR^{187}$ (여기서, R^{187} 은 (C_1-C_3) 알킬을 나타냄); 또는
- [1021] 4.8.f) $-C(O)-NR^{188}R^{189}$ (여기서, R^{188} 및 R^{189} 는 각각 독립적으로 H 또는 $-(C_1-C_3)$ 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있음);
- [1022] r은 0, 1, 또는 2를 나타내고;
- [1023] s는 0 또는 1을 나타냄];
- [1024] 4.9)  [여기서,
- [1025] R^{191} 은 하기 기들을 나타내고
- [1026] 4.9.a) H;
- [1027] 4.9.b) $-(C_1-C_3)$ 알킬 (여기서, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있음);
- [1028] 4.9.c) $-SO_2R^{193}$ (여기서, R^{193} 은 페닐 또는 $-(C_1-C_3)$ 알킬을 나타내고, 이들 둘은 할로젠으로 치환될 수 있음);
- [1029] 4.9.d) $-C(O)R^{194}$ (여기서, R^{194} 는 (C_1-C_3) 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 하기 기들로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환기를 임의로 보유할 수 있음:
- [1030] 4.9.d1) 할로젠;
- [1031] 4.9.d2) 페닐; 및
- [1032] 4.9.d4) OR^{195} (여기서, R^{195} 는 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있음));
- [1033] 4.9.e) $-C(O)OR^{199}$ (여기서, R^{199} 는 (C_1-C_3) 알킬을 나타냄); 또는
- [1034] 4.9.f) $-C(O)-NR^{200}R^{201}$ (여기서, R^{200} 및 R^{201} 은 각각 독립적으로 H 또는 $-(C_1-C_3)$ 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있음);
- [1035] X는 O, S, $S(O)_2$, 또는 NR^{203} 을 나타내고, R^{203} 은 H 또는 $-(C_1-C_3)$ 알킬을 나타내고;
- [1036] t는 0, 1, 또는 2를 나타냄];
- [1037] 4.10) $-C(O)R^{204}$ [여기서, R^{204} 는 임의로 치환된 페닐 또는 $-(C_1-C_3)$ 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 하기 기들로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환기를 임의로 보유할 수 있음:
- [1038] 4.10.a) 할로젠;
- [1039] 4.10.b) 임의로 치환된 페닐;
- [1040] 4.10.c) OR^{205} (여기서, R^{205} 는 H 또는 $-(C_1-C_3)$ 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있음); 및
- [1041] 4.10.d) ];
- [1042] 4.11) $-C(O)-NR^{206}R^{207}$ [여기서, R^{206} 및 R^{207} 은 각각 독립적으로 H 또는 (C_1-C_3) 알킬을 나타내거나, 또는 R^{206} 및 R^{207} 은 연결되어 그들이 부착된 N 원자와 함께 5 내지 6원 고리를 형성할 수 있고, 상기 고리는 O 및 S로부터 선택

택된 고리원을 임의로 함유할 수 있고, 상기 알킬 또는 고리는 하기 기들로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환기를 임의로 보유함

[1043] 4.11.a) 할로젠;

[1044] 4.11.b) 임의로 치환된 페닐;

[1045] 4.11.c) OR^{208} (여기서, R^{208} 은 H 또는 $-(C_1-C_3)$ 알킬을 나타내고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있음); 및

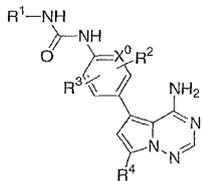
[1046] 4.11.d) ];

[1047] 4.12) 할로젠; 또는

[1048] 4.13) CN을 나타낸다.

[1049] 또다른 바람직한 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

[1050] <화학식 I>



[1051]

[1052] 상기 식에서,

[1053] X^0 은 C를 나타내고;

[1054] R^1 은

[1055] 1.1) 하기 기들로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기를 보유하는 페닐을 나타내거나

[1056] 1.1.a) 메틸;

[1057] 1.1.b) 트리플루오로메틸;

[1058] 1.1.c) 할로젠; 및

[1059] 1.1.d) 3개 이하의 할로젠을 임의로 보유할 수 있는 $-C(O)-(C_1-C_4)$ 알킬;

[1060] 또는, R^1 은

[1061] 1.2) 이미다졸, 티아졸, 옥사졸, 피리딘, 피라졸, 피리미딘, 이속사졸, 이소티아졸, 티오펜, 및 푸란으로부터 선택된 5 내지 6원 방향족 헤테로사이클을 나타내고, 상기 R^1 헤테로사이클은 하기 기들로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 4개 이하의 치환기를 임의로 보유하며

[1062] 1.2.a) 메틸;

[1063] 1.2.b) 트리플루오로메틸;

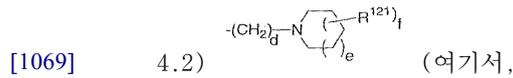
[1064] 1.2.c) 할로젠; 및

[1065] 1.2.d) 3개 이하의 할로젠을 임의로 보유할 수 있는 $-C(O)-(C_1-C_4)$ 알킬;

[1066] R^2 는 할로젠을 나타내고;

[1067] R^3 은 수소 또는 할로젠을 나타내고;

[1068] R⁴는

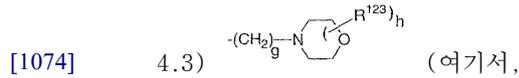


[1070] R¹²¹은 -(C₁-C₃)알킬을 나타내고, 상기 알킬은 할로겐 또는 -O-(C₁-C₃)알킬을 임의로 보유할 수 있고;

[1071] d는 1, 2, 또는 3을 나타내고;

[1072] e는 0 또는 1을 나타내고;

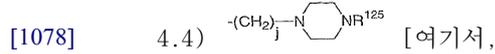
[1073] f는 0, 1, 또는 2를 나타냄);



[1075] R¹²³은 -(C₁-C₃)알킬을 나타내고, 상기 알킬은 할로겐을 임의로 보유할 수 있고;

[1076] g는 1, 2, 또는 3을 나타내고;

[1077] h는 0, 1, 또는 2를 나타냄);



[1079] R¹²⁵는 하기 기들을 나타내고

[1080] 4.4.a) H;

[1081] 4.4.b) -(C₁-C₃)알킬 (여기서, 상기 알킬은 할로겐을 임의로 보유할 수 있음);

[1082] 4.4.d) -C(O)R¹²⁹ (여기서, R¹²⁹는 하기 기들을 나타냄:

[1083] 4.4.d1) 임의로 치환된 페닐,

[1084] 4.4.d2) -(C₁-C₃)알킬 (상기 알킬은 하기 기들로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환기를 임의로 보유할 수 있음):

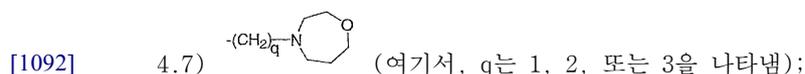
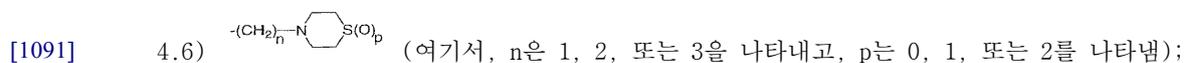
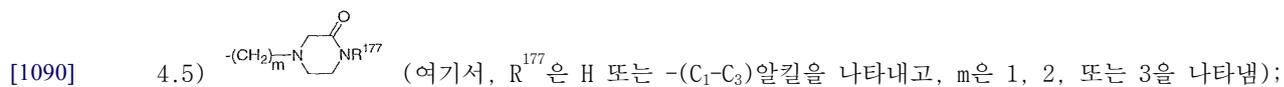
[1085] 4.4.d2.1) 할로겐; 및

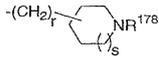
[1086] 4.4.d2.4) -OR¹³⁰ (여기서, R¹³⁰은 H 또는 (C₁-C₃)알킬을 나타내고, 상기 알킬은 할로겐을 임의로 보유할 수 있음));

[1087] 4.4.d3) -OR¹³⁴ (여기서, R¹³⁴는 (C₁-C₃)알킬을 나타냄); 또는

[1088] 4.4.d4) NR¹³⁵R¹³⁶ (여기서, R¹³⁵ 및 R¹³⁶은 독립적으로 H 또는 -(C₁-C₃)알킬이고, 상기 알킬은 할로겐을 임의로 보유할 수 있음));

[1089] j는 1, 2, 또는 3을 나타냄);





- [1093] 4.8) [여기서,
- [1094] R¹⁷⁸은 하기 기들을 나타내고
- [1095] 4.8.a) H;
- [1096] 4.8.b) -(C₁-C₃)알킬 (여기서, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있음);
- [1097] 4.8.d) -C(O)R¹⁸² (여기서, R¹⁸²는 임의로 치환된 페닐 또는 -(C₁-C₃)알킬을 나타내고, 상기 알킬은 하기 기들로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환기를 임의로 보유할 수 있음:
- [1098] 4.8.d1) 할로젠; 및
- [1099] 4.8.d4) OR¹⁸³ (여기서, R¹⁸³은 H 또는 (C₁-C₃)알킬을 나타내고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있음);
- [1100] 4.8.e) -C(O)OR¹⁸⁷ (여기서, R¹⁸⁷은 (C₁-C₃)알킬을 나타냄); 또는
- [1101] 4.8.f) -C(O)-NR^{188, 189} R¹⁸⁸ 및 R¹⁸⁹는 각각 독립적으로 H 또는 -(C₁-C₃)알킬을 나타내고, 상기 알킬은 할로젠을 임의로 보유할 수 있음;
- [1102] r은 0, 1, 또는 2를 나타내고;
- [1103] s는 0 또는 1을 나타냄]
- [1104] 를 나타낸다.
- [1105] 다른 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식을 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함한다;
- [1106] N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [1107] N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]페닐}-N'-(3-tert-부틸이속사졸-5-일)우레아;
- [1108] N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]페닐}-N'-[4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]우레아;
- [1109] N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]페닐}-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [1110] N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]페닐}-N'-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [1111] N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]페닐}-N'-[4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [1112] N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2,6-디플루오로페닐}-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [1113] N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-N'-[4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]우레아;
- [1114] N-{5-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]피리딘-2-일}-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [1115] N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-N'-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

- [1116] N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-3-플루오로페닐}-N'-[4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]우레아;
- [1117] N-[5-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]피리딘-2-일]-N'-[4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]우레아;
- [1118] N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2,5-디플루오로페닐}-N'-[4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]우레아;
- [1119] N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2,6-디플루오로페닐}-N'-[4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]우레아;
- [1120] N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2,5-디플루오로페닐}-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [1121] N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-3-플루오로페닐}-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [1122] N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-3-플루오로페닐}-N'-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [1123] N-{5-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]피리딘-2-일}-N'-[4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [1124] N-{5-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]피리딘-2-일}-N'-[4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [1125] N-{5-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]피리딘-2-일}-N'-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [1126] N-{5-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]피리딘-2-일}-N'-[2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [1127] N-{5-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]피리딘-2-일}-N'-[3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [1128] N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2,5-디플루오로페닐}-N'-[4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [1129] N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2,5-디플루오로페닐}-N'-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [1130] N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-메틸페닐}-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [1131] N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-메틸페닐}-N'-[4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]우레아;
- [1132] N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-메틸페닐}-N'-[4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [1133] N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-메틸페닐}-N'-[3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [1134] N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-3-메틸페닐}-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [1135] N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-메톡시페닐}-N'-[3-tert-부틸이속사졸-5-일]우레아;
- [1136] N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-메톡시페닐}-N'-[4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]우레아;

- [1137] N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-메톡시페닐}-N'-[4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [1138] N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-메톡시페닐}-N'-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]우레아;
- [1139] N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-메톡시페닐}-N'-[4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [1140] N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-메톡시페닐}-N'-[2-클로로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [1141] N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-메톡시페닐}-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [1142] N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-3-메톡시페닐}-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [1143] N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-3-메톡시페닐}-N'-[4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]우레아;
- [1144] N-(4-{4-아미노-7-[(3-옥소피페라진-1-일)메틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일}페닐)-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [1145] N-(4-{4-아미노-7-[(3-옥소피페라진-1-일)메틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일}-2-플루오로페닐)-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [1146] N-(4-{4-아미노-7-[(3-옥소피페라진-1-일)메틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일}페닐)-N'-[4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]우레아;
- [1147] N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2,5-디플루오로페닐}-N'-[2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [1148] N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-메톡시페닐}-N'-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]우레아;
- [1149] N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]페닐}-N'-(5-tert-부틸-2-메톡시페닐)우레아;
- [1150] N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]페닐}-N'-(2,5-디메틸페닐)우레아;
- [1151] N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]페닐}-N'-(2-플루오로-5-메틸페닐)우레아;
- [1152] N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]페닐}-N'-(5-메틸피리딘-2-일)우레아;
- [1153] N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]페닐}-N'-(3-메틸페닐)우레아 히드로클로라이드;
- [1154] N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]페닐}-N'-(2-tert-부틸페닐)우레아;
- [1155] N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]페닐}-N'-(3-에틸페닐)우레아;
- [1156] N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]페닐}-N'-[3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [1157] N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]페닐}-N'-[2-클로로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [1158] N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]페닐}-N'-(4-tert-부틸피리딘-2-일)우레아;

- [1159] N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]페닐}-N'-[4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [1160] N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]페닐}-N'-(5-플루오로피리딘-2-일)우레아;
- [1161] N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]페닐}-N'-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)우레아;
- [1162] N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]페닐}-N'-(6-메틸피리딘-2-일)우레아;
- [1163] N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]페닐}-N'-(2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;
- [1164] N-(3-아세틸페닐)-N'-(4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]페닐)우레아 트리플루오로아세테이트;
- [1165] N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]페닐}-N'-(3,4-디메틸페닐)우레아 트리플루오로아세테이트;
- [1166] N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]페닐}-N'-(3,5-디메틸페닐)우레아 트리플루오로아세테이트;
- [1167] N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]페닐}-N'-(3-클로로-4-메틸페닐)우레아 트리플루오로아세테이트;
- [1168] N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]페닐}-N'-(5-클로로피리딘-2-일)우레아;
- [1169] N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-N'-(3-메틸페닐)우레아;
- [1170] N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-N'-(2-클로로-5-(트리플루오로메틸)페닐)우레아;
- [1171] N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-N'-(3-클로로페닐)우레아;
- [1172] N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-N'-(3-브로모페닐)우레아;
- [1173] N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]페닐}-N'-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)우레아;
- [1174] N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]페닐}-N'-(6-브로모피리딘-2-일)우레아;
- [1175] N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]페닐}-N'-(6-메톡시피리딘-2-일)우레아;
- [1176] N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]페닐}-N'-(6-에틸피리딘-2-일)우레아;
- [1177] N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-N'-(6-메톡시피리딘-2-일)우레아;
- [1178] N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-N'-(6-브로모피리딘-2-일)우레아;
- [1179] N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]페닐}-N'-(3-페녹시페닐)우레아;
- [1180] N-(4-[4-아미노-7-[(1,1-디옥시도티오모르폴린-4-일)메틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐)

-N'-(3-에틸페닐)우레아;

- [1181] N-(4-{4-아미노-7-[(1,1-디옥시도티오모르폴린-4-일)메틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일}-2-플루오로페닐)-N'-(3-메틸페닐)우레아;
- [1182] N-(4-{4-아미노-7-[(1,1-디옥시도티오모르폴린-4-일)메틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일}-2-플루오로페닐)-N'-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [1183] N-(4-{4-아미노-7-[(1,1-디옥시도티오모르폴린-4-일)메틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일}-2-플루오로페닐)-N'-[4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]우레아;
- [1184] N-(4-{4-아미노-7-[(1,1-디옥시도티오모르폴린-4-일)메틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일}-2-플루오로페닐)-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [1185] tert-부틸 4-[(4-아미노-5-{4-[(2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)아미노]카르보닐)아미노]페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)메틸]피페라진-1-카르복실레이트;
- [1186] N-{4-[4-아미노-7-(피페라진-1-일)메틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일}페닐)-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [1187] tert-부틸 4-[(4-아미노-5-{3-플루오로-4-[(2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)아미노]카르보닐)아미노]페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)메틸]피페라진-1-카르복실레이트;
- [1188] N-[4-(4-아미노-7-{4-(메틸술폰)피페라진-1-일}메틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일)페닐]-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [1189] N-[4-(4-아미노-7-{4-(에틸술폰)피페라진-1-일}메틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일)페닐]-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [1190] N-[4-(4-아미노-7-{4-(이소프로필술폰)피페라진-1-일}메틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일)페닐]-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [1191] N-{4-[4-아미노-7-({4-[(2,2-트리플루오로에틸)술폰]피페라진-1-일}메틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일}페닐)-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [1192] N-(4-{7-[(4-아세틸피페라진-1-일)메틸]-4-아미노}피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일}페닐)-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [1193] N-(5-{7-[(4-아세틸피페라진-1-일)메틸]-4-아미노}피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일}피리딘-2-일)-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [1194] N-(4-{7-[(4-아세틸피페라진-1-일)메틸]-4-아미노}피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일}-2-플루오로페닐)-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [1195] tert-부틸 4-({4-아미노-5-[4-[(6-브로모피리딘-2-일)아미노]카르보닐]아미노}페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)메틸]피페라진-1-카르복실레이트;
- [1196] N-{4-[4-아미노-7-(피페라진-1-일)메틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일}페닐)-N'-(6-브로모피리딘-2-일)우레아;
- [1197] N-(4-{4-아미노-7-[(4-이소프로필피페라진-1-일)메틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일}페닐)-N'-(6-브로모피리딘-2-일)우레아;
- [1198] N-(4-{7-[(4-아세틸피페라진-1-일)메틸]-4-아미노}피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일}페닐)-N'-(6-브로모피리딘-2-일)우레아;
- [1199] N-[4-(4-아미노-7-{4-(메틸술폰)피페라진-1-일}메틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일)페닐]-N'-(6-브로모피리딘-2-일)우레아;
- [1200] N-[4-(4-아미노-7-{4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일}메틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일)페닐]-N'-(6-브로모피리딘-2-일)우레아;
- [1201] 4-아미노-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-5-{4-[(6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노]카르보닐}아미노]페

닐}피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-카르복스아미드;

- [1202] 4-아미노-N-(tert-부틸)-5-{4-([6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]아미노)카르보닐}아미노}페닐}피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-카르복스아미드;
- [1203] N-[4-(7-아세틸-4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일)페닐]-N'-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]우레아;
- [1204] N-[4-(7-아세틸-4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일)페닐]-N'-(6-브로모피리딘-2-일)우레아;
- [1205] N-[4-(7-아세틸-4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일)페닐]-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [1206] N-{4-[4-아미노-7-(1-히드록시에틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]페닐}-N'-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]우레아;
- [1207] N-{4-[4-아미노-7-(1-히드록시에틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]페닐}-N'-(6-브로모피리딘-2-일)우레아;
- [1208] N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일아세틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]페닐}-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [1209] N-{4-[4-아미노-7-(1-히드록시-1-메틸에틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]페닐}-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [1210] N-{4-[4-아미노-7-(히드록시메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]페닐}-N'-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]우레아;
- [1211] N-[4-(4-아미노-7-[(2,2,2-트리플루오로에틸)아미노]메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]페닐]-N'-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]우레아;
- [1212] N-{4-[4-아미노-7-(3-모르폴린-4-일프로필)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]페닐}-N'-[4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]우레아;
- [1213] N-{4-[4-아미노-7-(3-모르폴린-4-일프로필)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]페닐}-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [1214] N-{4-[4-아미노-7-(3-모르폴린-4-일프로필)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [1215] tert-부틸 4-(4-아미노-5-{3-플루오로-4-([2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]아미노)카르보닐}아미노}페닐}피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)피페리딘-1-카르복실레이트;
- [1216] N-[4-(4-아미노-7-피페리딘-4-일피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일)-2-플루오로페닐]-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [1217] N-(4-{4-아미노-7-[1-(트리플루오로아세틸)피페리딘-4-일]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일}-2-플루오로페닐)-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [1218] N-{4-[4-아미노-7-(1-메틸피페리딘-4-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [1219] N-{4-[4-아미노-7-(1-글리콜로일피페리딘-4-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [1220] N-(4-{4-아미노-7-[1-(모르폴린-4-일아세틸)피페리딘-4-일]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐)-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [1221] N-(4-{4-아미노-7-[1-(2-히드록시에틸)피페리딘-4-일]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐)-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [1222] N-{4-[7-(1-알릴피페리딘-4-일)-4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

- [1223] 에틸 [4-(4-아미노-5-{3-플루오로-4-[(2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)아미노]카르보닐)아미노}페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일]피페리딘-1-일]아세테이트;
- [1224] [4-(4-아미노-5-{3-플루오로-4-[(2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)아미노]카르보닐)아미노}페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일]피페리딘-1-일]아세트산;
- [1225] 2-[4-(4-아미노-5-{3-플루오로-4-[(2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)아미노]카르보닐)아미노}페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일]피페리딘-1-일]-N-메틸아세트아미드;
- [1226] N-(4-{4-아미노-7-[1-(2,3-디히드록시프로필)피페리딘-4-일]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일}-2-플루오로페닐)-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [1227] N-(4-{4-아미노-7-[1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-4-일]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일}-2-플루오로페닐)-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [1228] 4-{4-아미노-5-[3-플루오로-4-[(4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)카르바모일]아미노}페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일]-N-에틸피페리딘-1-카르복사미드;
- [1229] 4-{4-아미노-5-[3-플루오로-4-[(4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)카르바모일]아미노}페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일]-N-tert-부틸피페리딘-1-카르복사미드;
- [1230] 4-{4-아미노-5-[3-플루오로-4-[(4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)카르바모일]아미노}페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일]-N-이소프로필피페리딘-1-카르복사미드;
- [1231] N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-클로로페닐}-N'-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [1232] N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-클로로페닐}-N'-(4-tert-부틸피리딘-2-일)우레아;
- [1233] N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-클로로페닐}-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [1234] N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-클로로페닐}-N'-[4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]우레아;
- [1235] N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-클로로페닐}-N'-(3-브로모페닐)우레아;
- [1236] N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-클로로페닐}-N'-(3-클로로페닐)우레아;
- [1237] N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-클로로페닐}-N'-(3-메톡시페닐)우레아;
- [1238] N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-클로로페닐}-N'-(4-메틸피리딘-2-일)우레아;
- [1239] N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-클로로페닐}-N'-(3-메틸페닐)우레아;
- [1240] N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-클로로페닐}-N'-(2-플루오로-5-메틸페닐)우레아;
- [1241] N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로-5-메틸페닐}-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [1242] N-(4-{4-아미노-7-[(1,1-디옥시도티오모르폴린-4-일)메틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일}-2-플루오로페닐)-N'-(3-클로로페닐)우레아;
- [1243] N-(4-{4-아미노-7-[(1,1-디옥시도티오모르폴린-4-일)메틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일}-2-플루오로페닐)-N'-[2-클로로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

- [1244] N-(4-{4-아미노-7-[(1,1-디옥시도티오모르폴린-4-일)메틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일}-2-플루오로페닐)-N'-(4-tert-부틸피리딘-2-일)우레아;
- [1245] N-(4-{4-아미노-7-[(1,1-디옥시도티오모르폴린-4-일)메틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일}-2-플루오로페닐)-N'-(4-메틸피리딘-2-일)우레아;
- [1246] N-(4-{4-아미노-7-[(1,1-디옥시도티오모르폴린-4-일)메틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일}-2-플루오로페닐)-N'-(2-플루오로-5-메틸페닐)우레아;
- [1247] N-(4-{4-아미노-7-[(1,1-디옥시도티오모르폴린-4-일)메틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일}-2-플루오로페닐)-N'-(3,4-디클로로페닐)우레아;
- [1248] N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2,5-디플루오로페닐}-N'-(3-클로로페닐)우레아;
- [1249] N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2,5-디플루오로페닐}-N'-[2-클로로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [1250] N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2,5-디플루오로페닐}-N'-(2-플루오로-5-메틸페닐)우레아;
- [1251] N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로-5-메틸페닐}-N'-(2-플루오로-5-메틸페닐)우레아;
- [1252] N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로-5-메틸페닐}-N'-[2-클로로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [1253] N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로-5-메틸페닐}-N'-(3-메틸페닐)우레아;
- [1254] N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-N'-(2-플루오로-5-메틸페닐)우레아;
- [1255] N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-N'-[4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [1256] N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-N'-(4-tert-부틸피리딘-2-일)우레아;
- [1257] N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2,5-디플루오로페닐}-N'-(3,4-디클로로페닐)우레아;
- [1258] N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2,5-디플루오로페닐}-N'-(4-tert-부틸피리딘-2-일)우레아;
- [1259] N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2,5-디플루오로페닐}-N'-(3-tert-부틸페닐)우레아;
- [1260] N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2,5-디플루오로페닐}-N'-(3-에틸페닐)우레아;
- [1261] N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-N'-(3-에틸페닐)우레아;
- [1262] N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2,5-디플루오로페닐}-N'-[4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [1263] N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-N'-(3,4-디클로로페닐)우레아;
- [1264] N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-N'-(3,5-디메틸페닐)우레아;

- [1265] N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-N'-[3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [1266] N-(4-{4-아미노-7-[(4-메틸피페라진-1-일)카르보닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일}-2-플루오로페닐)-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [1267] N-(4-{4-아미노-7-[(3-옥소피페라진-1-일)메틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일}-2-플루오로페닐)-N'-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [1268] N-(4-{4-아미노-7-[(3-옥소피페라진-1-일)메틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일}-2-플루오로페닐)-N'-[4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]우레아;
- [1269] N-(4-{4-아미노-7-[(3-옥소피페라진-1-일)메틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일}-2,5-디플루오로페닐)-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [1270] N-(4-{4-아미노-7-[(3-옥소피페라진-1-일)메틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일}-2-메틸페닐)-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [1271] N-(4-{4-아미노-7-[(3-옥소피페라진-1-일)메틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일}-2-플루오로페닐)-N'-(2-플루오로-5-메틸페닐)우레아;
- [1272] N-{4-[4-아미노-7-(1,4-옥사제판-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]페닐}-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [1273] N-{4-[4-아미노-7-(1,4-옥사제판-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2,5-디플루오로페닐}-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [1274] N-{4-[4-아미노-7-(1,4-옥사제판-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-N'-(4-tert-부틸피리딘-2-일)우레아;
- [1275] N-{4-[4-아미노-7-(1,4-옥사제판-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2,5-디플루오로페닐}-N'-(4-tert-부틸피리딘-2-일)우레아;
- [1276] N-{4-[4-아미노-7-(1,4-옥사제판-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-N'-[2-클로로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [1277] N-{4-[4-아미노-7-(1,4-옥사제판-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-클로로페닐}-N'-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [1278] N-{4-[4-아미노-7-(1-글리콜로일피페리딘-4-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-클로로페닐}-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [1279] N-{4-[4-아미노-7-(1,4-옥사제판-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-N'-(4-플루오로-3-메틸페닐)우레아;
- [1280] N-{4-[4-아미노-7-(1,4-옥사제판-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-N'-(3-에틸페닐)우레아;
- [1281] N-{4-[4-아미노-7-(1,4-옥사제판-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]페닐}-N'-[4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]우레아;
- [1282] N-{4-[4-아미노-7-(1,4-옥사제판-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [1283] N-{4-[4-아미노-7-(1,4-옥사제판-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-N'-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [1284] N-{4-[4-아미노-7-(1,4-옥사제판-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-N'-[4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]우레아;
- [1285] 1-{4-[4-아미노-7-(1,4-옥사제판-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-메틸페닐}-3-[4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]우레아;

- [1286] N-{4-[4-아미노-7-(1,4-옥사제판-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-메틸페닐}-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [1287] 1-{4-[4-아미노-7-(1,4-옥사제판-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2,5-디플루오로페닐}-3-(2-플루오로-5-메틸페닐)우레아;
- [1288] 1-{4-[4-아미노-7-(1,4-옥사제판-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]페닐}-3-(2-플루오로-5-메틸페닐)우레아;
- [1289] N-[4-(4-아미노-7-{3-[(2S)-2-(메톡시메틸)피롤리딘-1-일]프로필}피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일)-2-플루오로페닐]-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [1290] N-[4-(4-아미노-7-{3-[(2S)-2-(메톡시메틸)피롤리딘-1-일]프로필}피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일)-2,5-디플루오로페닐]-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [1291] N-{4-[4-아미노-7-(3-피롤리딘-1-일프로필)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [1292] N-(4-{4-아미노-7-[3-(4-메틸피페라진-1-일)프로필]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일}-2-플루오로페닐)-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [1293] N-(4-{7-[3-(4-아세틸피페라진-1-일)프로필]-4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일}-2-플루오로페닐)-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [1294] N-(4-{4-아미노-7-[3-(1,1-디옥시도티오모르폴린-4-일)프로필]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일}-2-플루오로페닐)-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [1295] N-{4-[4-아미노-7-(3-모르폴린-4-일프로필)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2,5-디플루오로페닐}-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [1296] N-{4-[4-아미노-7-(3-모르폴린-4-일프로필)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-N'-[4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]우레아;
- [1297] 1-{4-[4-아미노-7-(3-히드록시프로필)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-3-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [1298] N-(4-{4-아미노-7-[3-(1,4-옥사제판-4-일)프로필]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일}-2-플루오로페닐)-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [1299] N-(4-{4-아미노-7-[3-(디메틸아미노)프로필]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일}-2-플루오로페닐)-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [1300] N-(4-{4-아미노-7-[3-(3-옥소피페라진-1-일)프로필]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일}-2-플루오로페닐)-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [1301] N-{4-[4-아미노-7-(3-티오모르폴린-4-일프로필)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [1302] N-[4-(4-아미노-7-{3-[에틸(2-히드록시에틸)아미노]프로필}피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일)-2-플루오로페닐]-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [1303] tert-부틸 3-{4-아미노-5-[3-플루오로-4-({2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)카르바모일}아미노)페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일}피롤리딘-1-카르복실레이트;
- [1304] tert-부틸 3-{4-아미노-5-[4-({2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)카르바모일}아미노)페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일}피롤리딘-1-카르복실레이트;
- [1305] 1-[4-(4-아미노-7-피롤리딘-3-일피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일)-2-플루오로페닐]-3-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [1306] 1-(4-{4-아미노-7-[1-(메틸술포닐)피롤리딘-3-일]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일}-2-플루오로페닐)-3-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

- [1307] 1-{4-[7-(1-아세틸피롤리딘-3-일)-4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-3-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [1308] 3-{4-아미노-5-[3-플루오로-4-({[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]카르바모일)아미노]페닐}피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일}-N,N-디메틸피롤리딘-1-카르복스아미드;
- [1309] 1-{4-[4-아미노-7-(1-글리콜로일피롤리딘-3-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-3-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [1310] 1-{4-[7-(1-아세틸피롤리딘-3-일)-4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-3-[4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]우레아;
- [1311] 1-[4-(4-아미노-7-피롤리딘-3-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]페닐]-3-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [1312] 1-{4-[7-(1-아세틸피롤리딘-3-일)-4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]페닐}-3-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [1313] tert-부틸 3-{4-아미노-5-[3-플루오로-4-({[4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]카르바모일)아미노]페닐}피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일}피롤리딘-1-카르복실레이트;
- [1314] 4-{4-아미노-5-[3-플루오로-4-({[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]카르바모일)아미노]페닐}피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일}-N-메틸피페리딘-1-카르복스아미드;
- [1315] 4-{4-아미노-5-[3-플루오로-4-({[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]카르바모일)아미노]페닐}피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일}-N,N-디메틸피페리딘-1-카르복스아미드;
- [1316] N-{4-[4-아미노-7-(2-모르폴린-4-일)에틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2,5-디플루오로페닐}-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [1317] N-{4-[4-아미노-7-(2-모르폴린-4-일)에틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [1318] N-(4-{4-아미노-7-[2-(디메틸아미노)에틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐)-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [1319] N-(4-{4-아미노-7-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐)-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [1320] N-[4-(4-아미노-7-(2-[2-(메톡시메틸)피롤리딘-1-일]에틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐)-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [1321] N-{4-[4-아미노-7-(2-피롤리딘-1-일)에틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [1322] N-{4-[4-아미노-7-(3-모르폴린-4-일)프로필]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-N'-[2-클로로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [1323] N-{4-[4-아미노-7-(3-모르폴린-4-일)프로필]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-N'-(2-플루오로-5-메틸페닐)우레아;
- [1324] N-{4-[7-(1-아세틸피페리딘-4-일)-4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-클로로페닐}-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [1325] N-{4-[4-아미노-7-(2-히드록시에틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [1326] N-{4-[4-아미노-7-(3-모르폴린-4-일)프로필]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-메틸페닐}-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [1327] N-{4-[4-아미노-7-(3-모르폴린-4-일)프로필]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-N'-(3-메틸페닐)우레아;

- [1328] N-{4-[4-아미노-7-(3-모르폴린-4-일프로필)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-N'-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [1329] N-{4-[4-아미노-7-(4-모르폴린-4-일부틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [1330] N-{4-[4-아미노-7-(3-모르폴린-4-일프로필)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-클로로페닐}-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [1331] N-(4-{4-아미노-7-[2-(1,4-옥사제관-4-일)에틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐)-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [1332] N-(4-{4-아미노-7-[(3-옥소피페라진-1-일)메틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐)-N'-[2-클로로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [1333] N-{4-[4-아미노-7-(2-모르폴린-4-일에틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-N'-(4-tert-부틸피리딘-2-일)우레아;
- [1334] N-{4-[4-아미노-7-(1-락토일피페리딘-4-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-클로로페닐}-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [1335] N-(4-{4-아미노-7-[1-(시클로프로필카르보닐)피페리딘-4-일]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-클로로페닐)-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [1336] N-(4-{4-아미노-7-[1-(모르폴린-4-일아세틸)피페리딘-4-일]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-클로로페닐)-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [1337] N-(4-{4-아미노-7-[1-(메틸술포닐)피페리딘-4-일]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-클로로페닐)-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [1338] N-{4-[4-아미노-7-(1-글리콜로일피페리딘-4-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2,5-디플루오로페닐}-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [1339] N-[4-(4-아미노-7-글리콜로일피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일)-2-플루오로페닐]-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [1340] N-{4-[4-아미노-7-(1-시클로프로필피페리딘-4-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-N'-[4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]우레아;
- [1341] N-{4-[4-아미노-7-(1-글리콜로일피페리딘-4-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-N'-[4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]우레아;
- [1342] N-{4-[7-(1-아세틸피페리딘-4-일)-4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-N'-[4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]우레아;
- [1343] N-(4-{4-아미노-7-[1-(시클로프로필카르보닐)피페리딘-4-일]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐)-N'-[4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]우레아;
- [1344] N-(4-{4-아미노-7-[1-(메틸술포닐)피페리딘-4-일]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐)-N'-[4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]우레아;
- [1345] N-(4-{4-아미노-7-[1-(N,N-디메틸글리실)피페리딘-4-일]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-클로로페닐)-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [1346] N-(4-{4-아미노-7-[1-(2-메톡시에틸)피페리딘-4-일]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-클로로페닐)-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [1347] N-[4-(4-아미노-7-피페리딘-4-일피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일)페닐]-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [1348] N-(4-{4-아미노-7-[1-(2-에톡시에틸)피페리딘-4-일]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-클로로페닐)-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

- [1349] N-(4-{4-아미노-7-[1-(2-에톡시에틸)피페리딘-4-일]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일}페닐)-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [1350] N-(4-{4-아미노-7-[1-(2,2-디플루오로에틸)피페리딘-4-일]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일}페닐)-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [1351] N-(4-{4-아미노-7-(1-글리콜로일피페리딘-4-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일}페닐)-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [1352] 4-(4-아미노-5-{4-[(2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)아미노]카르보닐)아미노}페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-N,N-디메틸피페리딘-1-카르복스아미드;
- [1353] N-(4-{4-아미노-7-(1-시클로프로필피페리딘-4-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일}페닐)-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [1354] 1-{4-[4-아미노-7-(2-모르폴린-4-일)에틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일}페닐}-3-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [1355] 1-{4-[4-아미노-7-(2-모르폴린-4-일)에틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-3-[4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]우레아;
- [1356] N-(4-{4-아미노-7-(1-히드록시프로프-2-엔-1-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐)-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [1357] N-(4-{4-아미노-7-(1-히드록시에틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐)-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [1358] N-[4-(7-아세틸-4-아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐)-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [1359] N-(4-{4-아미노-7-(1,2-디히드록시에틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐)-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [1360] N-(4-{4-아미노-7-(1,2,3-트리히드록시프로필)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐)-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [1361] 2-(4-아미노-5-{3-플루오로-4-[(2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)아미노]카르보닐)아미노}페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-2-옥소에틸 아세테이트;
- [1362] N-(4-{4-아미노-7-(브로모아세틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐)-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [1363] N-(4-{4-아미노-7-[(3-모르폴린-4-일)프로폭시]아세틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐)-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [1364] N-[4-(7-아세틸-4-아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐)-N'-[4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]우레아;
- [1365] N-(4-{4-아미노-7-[(2-모르폴린-4-일)에톡시]아세틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐)-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [1366] N-(4-{4-아미노-7-[1-(2,2-디플루오로에틸)피페리딘-4-일]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2,5-디플루오로페닐)-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [1367] N-(4-{4-아미노-7-(1-시클로프로필피페리딘-4-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2,5-디플루오로페닐)-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [1368] N-(4-{4-아미노-7-[1-(2,2-디플루오로에틸)피페리딘-4-일]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-클로로페닐)-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [1369] N-(4-{4-아미노-7-(1-시클로프로필피페리딘-4-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-클로로페닐)-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

- [1370] tert-부틸 4-(4-아미노-5-{3-클로로-4-[(2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)아미노}카르보닐)아미노}페닐}피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)피페리딘-1-카르복실레이트;
- [1371] N-[4-(4-아미노-7-피페리딘-4-일피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일)-2-클로로페닐]-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [1372] N-[4-(4-아미노-7-포르밀피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일)-2-플루오로페닐]-N'-[4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]우레아;
- [1373] N-[4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-(트리플루오로메틸)페닐]-N'-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [1374] tert-부틸-4-(4-아미노-5-{3-플루오로-4-[(4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노}카르보닐)아미노}페닐}피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)피페리딘-1-카르복실레이트;
- [1375] N-[4-(4-아미노-7-피페리딘-4-일피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일)-2-플루오로페닐]-N'-[4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]우레아;
- [1376] tert-부틸-4-(4-아미노-5-{4-[(2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)아미노}카르보닐)아미노}페닐}피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)피페리딘-1-카르복실레이트;
- [1377] N-{4-[4-아미노-7-(1,3-옥사졸-5-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-N'-[4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]우레아;
- [1378] tert-부틸-4-(4-아미노-5-{2,5-디플루오로-4-[(2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)아미노}카르보닐)아미노}페닐}피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)피페리딘-1-카르복실레이트;
- [1379] N-[4-(4-아미노-7-피페리딘-4-일피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일)-2,5-디플루오로페닐]-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [1380] N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-2-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [1381] N-[4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-(트리플루오로메톡시)페닐]-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [1382] N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-메틸페닐}-N'-(4-tert-부틸피리딘-2-일)우레아;
- [1383] N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-메틸페닐}-N'-(2-플루오로-5-메틸페닐)우레아;
- [1384] N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-메틸페닐}-N'-[2-클로로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [1385] N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-메틸페닐}-N'-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [1386] tert-부틸-2-({(4-아미노-5-{3-플루오로-4-[(2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)아미노}카르보닐)아미노}페닐}피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)카르보닐)아미노}메틸)모르폴린-4-카르복실레이트;
- [1387] 4-아미노-5-{3-플루오로-4-[(2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)아미노}카르보닐)아미노}페닐}-N-(모르폴린-2-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-카르복사미드;
- [1388] N-[4-(4-아미노-7-{2-(메톡시메틸)피롤리딘-1-일}카르보닐}피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일)-2-플루오로페닐]-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [1389] N-[4-(4-아미노-7-{2-(메톡시메틸)피롤리딘-1-일}카르보닐}피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일)-2-메틸페닐]-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [1390] N-[4-(4-아미노-7-{2-(메톡시메틸)피롤리딘-1-일}카르보닐}피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일)-2-플루오로페닐]-N'-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

- [1391] N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-N'-[1-옥시도-4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]우레아;
- [1392] N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]페닐}-N'-[1-옥시도-4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]우레아;
- [1393] N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-2-일카르보닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [1394] N-(4-{4-아미노-7-[(4-메틸피페라진-1-일)카르보닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일}페닐)-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [1395] N-(4-{4-아미노-7-[(4-메틸피페라진-1-일)카르보닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일}-2-플루오로페닐)-N'-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [1396] 4-아미노-5-{4-[(2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)아미노]카르보닐}아미노}페닐}-N-(모르폴린-2-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-카르복스아미드;
- [1397] 4-아미노-5-{3-플루오로-4-[(3-(트리플루오로메틸)페닐)아미노]카르보닐}아미노}페닐}-N-(모르폴린-2-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-카르복스아미드;
- [1398] 4-아미노-5-{4-[(2-클로로-5-(트리플루오로메틸)페닐)아미노]카르보닐}아미노}페닐}-N-(모르폴린-2-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-카르복스아미드;
- [1399] 4-아미노-5-{2,5-디플루오로-4-[(2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)아미노]카르보닐}아미노}페닐}-N-(모르폴린-2-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-카르복스아미드;
- [1400] 1-{4-[4-아미노-7-(1,4-옥사제판-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-3-[1-옥시도-4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]우레아;
- [1401] N-(4-{4-아미노-7-[(4-메틸피페라진-1-일)카르보닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일}-2-플루오로페닐)-N'-[4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]우레아;
- [1402] 1-{4-[4-아미노-7-(1,4-옥사제판-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]페닐}-3-[1-옥시도-4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]우레아;
- [1403] N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-메틸페닐}-N'-[1-옥시도-4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]우레아;
- [1404] N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-2-일카르보닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-N'-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [1405] N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-2-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-N'-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아.
- [1406] 또다른 바람직한 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식을 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다;
- [1407] N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [1408] N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]페닐}-N'-[4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]우레아;
- [1409] N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]페닐}-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [1410] N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-N'-[4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]우레아;
- [1411] N-{5-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]피리딘-2-일}-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;

- [1412] N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-N'-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [1413] N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2,5-디플루오로페닐}-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [1414] N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-메틸페닐}-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [1415] N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-메틸페닐}-N'-[4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]우레아;
- [1416] N-(4-{4-아미노-7-[(3-옥소피페라진-1-일)메틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일}-2-플루오로페닐)-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [1417] N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-N'-[2-클로로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [1418] N-(4-{4-아미노-7-[(1,1-디옥시도티오모르폴린-4-일)메틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일}-2-플루오로페닐)-N'-[4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]우레아;
- [1419] N-(4-{4-아미노-7-[(1,1-디옥시도티오모르폴린-4-일)메틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일}-2-플루오로페닐)-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [1420] N-(4-{7-[(4-아세틸피페라진-1-일)메틸]-4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일}-2-플루오로페닐)-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [1421] N-{4-[4-아미노-7-(3-모르폴린-4-일프로필)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]페닐}-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [1422] N-{4-[4-아미노-7-(3-모르폴린-4-일프로필)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [1423] N-{4-[4-아미노-7-(1-글리콜로일피페리딘-4-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [1424] [4-(4-아미노-5-{3-플루오로-4-[(2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)아미노]카르보닐)아미노]페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일]피페리딘-1-일]아세트산;
- [1425] 2-[4-(4-아미노-5-{3-플루오로-4-[(2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)아미노]카르보닐)아미노]페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일]피페리딘-1-일]-N-메틸아세트아미드;
- [1426] N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-클로로페닐}-N'-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [1427] N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-클로로페닐}-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [1428] N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-클로로페닐}-N'-[4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]우레아;
- [1429] N-(4-{4-아미노-7-[(1,1-디옥시도티오모르폴린-4-일)메틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일}-2-플루오로페닐)-N'-[2-플루오로-5-메틸페닐]우레아;
- [1430] N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2,5-디플루오로페닐}-N'-[2-플루오로-5-메틸페닐]우레아;
- [1431] N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-N'-[2-플루오로-5-메틸페닐]우레아;
- [1432] N-(4-{4-아미노-7-[(3-옥소피페라진-1-일)메틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일}-2-플루오로페닐)-N'-[4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]우레아;

- [1433] N-(4-{4-아미노-7-[(3-옥소피페라진-1-일)메틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일}-2,5-디플루오로페닐)-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [1434] N-{4-[4-아미노-7-(1,4-옥사제판-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]페닐}-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [1435] N-(4-[4-아미노-7-(1,4-옥사제판-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2,5-디플루오로페닐)-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [1436] N-(4-[4-아미노-7-(1-글리콜로일피페리딘-4-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-클로로페닐)-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [1437] N-(4-[4-아미노-7-(1,4-옥사제판-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐)-N'-(4-플루오로-3-메틸페닐)우레아;
- [1438] N-(4-[4-아미노-7-(1,4-옥사제판-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐)-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [1439] N-(4-[4-아미노-7-(1,4-옥사제판-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐)-N'-[4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]우레아;
- [1440] N-[4-(4-아미노-7-{3-[(2S)-2-(메톡시메틸)피롤리딘-1-일]프로필}피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일)-2-플루오로페닐]-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [1441] N-(4-[4-아미노-7-(3-모르폴린-4-일프로필)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2,5-디플루오로페닐)-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [1442] N-(4-[4-아미노-7-(3-모르폴린-4-일프로필)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐)-N'-[4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]우레아;
- [1443] 1-(4-[4-아미노-7-(1-글리콜로일피롤리딘-3-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐)-3-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [1444] 1-(4-[7-(1-아세틸피롤리딘-3-일)-4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐)-3-[4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]우레아;
- [1445] 4-(4-아미노-5-[3-플루오로-4-({2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐}카르바모일)아미노]페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일}-N-메틸피페리딘-1-카르복스아미드;
- [1446] N-(4-[4-아미노-7-(2-모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐)-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [1447] N-(4-[4-아미노-7-(1-글리콜로일피페리딘-4-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2,5-디플루오로페닐)-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아;
- [1448] N-(4-[4-아미노-7-(1-글리콜로일피페리딘-4-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐)-N'-[4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]우레아;
- [1449] N-(4-[7-(1-아세틸피페리딘-4-일)-4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐)-N'-[4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]우레아;
- [1450] N-(4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐)-N'-[1-옥시도-4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]우레아.

[1451] **정의**

[1452] 단어 화합물, 염, 다형체, 수화물, 용매화물 등의 복수형이 본원에서 사용될 경우, 이것은 또한 단수형의 화합물, 염, 다형체, 이성질체, 수화물, 용매화물 등도 의미한다.

[1453] 본 발명의 화합물은 목적으로 하는 다양한 치환기의 위치 및 속성에 따라, 하나 이상의 비대칭 중심을 함유할 수 있다. 비대칭 탄소 원자는 (R) 또는 (S) 배열로 존재할 수 있어, 단일 비대칭 중심의 경우에는 라세미 화합물을, 다중 비대칭 중심의 경우에는 부분입체이성질체 혼합물을 생성할 수 있다. 특정 예에서, 비대칭은 또한

제시된 결합, 예를 들어 지정된 화합물의 2개의 치환된 방향족 고리를 연결하는 중심 결합에 대한 제한된 회전으로 인해 존재할 수 있다. 고리 상의 치환기는 또한 시스 또는 트랜스 형태로 존재할 수 있다. 그러한 모든 배열 (거울상이성질체 및 부분입체이성질체를 포함)은 본 발명의 범위에 속한다. 바람직한 화합물은 보다 바람직한 생물학적 활성을 야기하는 것이다. 본 발명의 분리된, 순수하거나 부분적으로 정제된 이성질체 및 입체이성질체 또는 라세미체 또는 부분입체이성질체 혼합물도 또한 본 발명의 범위에 속한다. 그러한 물질의 정제 및 분리하는 당업계에 공지된 표준 기술에 의해 수행될 수 있다.

[1454] 광학 이성질체는 통상의 방법에 따라, 예를 들면 광학적으로 활성인 산 또는 염기를 이용한 부분입체이성질체 염의 형성, 또는 공유 부분입체이성질체의 형성에 의해 라세미체 혼합물을 분해하여 수득할 수 있다. 적절한 유기산의 예에는 타르타르산, 디아세틸타르타르산, 디톨루오일타르타르산 및 캄포술포산이 있다. 부분입체이성질체의 혼합물은 그들의 물리적 및/또는 화학적 차이에 기초하여, 당업계에 공지된 방법에 의해, 예를 들면 크로마토그래피 또는 분별 결정에 의해, 그들의 개별 부분입체이성질체로 분리할 수 있다. 이어서, 광학적으로 활성인 염기 또는 산은 분리된 부분입체이성질체 염으로부터 유리된다. 광학 이성질체의 분리를 위한 다른 방법에는, 거울상이성질체의 분리를 최대화하기 위해 임의로 선택되는 통상의 유도체화를 포함하거나 또는 그렇지 않은, 키랄 크로마토그래피 (예를 들면, 키랄 HPLC 컬럼)의 사용이 포함된다. 적합한 키랄 HPLC 컬럼은 디아셀 (Diacel)사 제품, 예를 들면, 많은 제품들 중에서도 키라셀(Chiracel) OD 및 키라셀(Chiracel) OJ이고, 모두 일상적으로 선택가능하다. 유도체화를 포함하거나 또는 그렇지 않은 효소적 분리도 또한 유용하다. 본 발명의 광학적으로 활성인 화합물은 또한, 광학적으로 활성인 출발 물질을 사용한 키랄 합성에 의해 수득할 수도 있다.

[1455] 본 발명은 또한 본원에서 개시되는 화합물의 유용한 형태, 예컨대 제약상 허용되는 염, 공-침전물, 대사물질, 수화물, 용매화물 및 실시예의 모든 화합물의 전구약물에 관한 것이다. 용어 "제약상 허용되는 염"은 본 발명의 화합물의 비교적 무독성인, 무기 또는 유기산 부가염을 말한다. 예를 들면, 문헌 [S. M. Berge, et al. "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19]을 참조한다. 제약상 허용되는 염에는 염, 예를 들면 염산, 황산, 인산, 메탄 술포산, 캄포 술포산, 옥살산, 말레산, 숙신산 및 시트르산의 염을 형성하도록, 염기로서 기능하는 주 화합물을 무기 또는 유기산과 반응시켜 수득되는 것들이 포함된다. 제약상 허용되는 염에는 또한, 주 화합물이 산으로서 기능하고, 예를 들면, 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘, 암모늄, 및 코린 (chorine) 염을 형성하도록 적절한 염기와 반응시킨 것들도 포함된다. 당업자들은 청구된 화합물의 산 부가염이 화합물을 다수의 공지된 방법 중 임의의 방법으로 적절한 무기 또는 유기산과 반응시켜 제조할 수 있다는 것을 더욱 인식하게 될 것이다. 별법으로, 본 발명의 화합물을 다양한 공지의 방법으로 적절한 염기와 반응시키는 것에 의해 본 발명의 산성 화합물의 알칼리 및 알칼리 토금속 염이 제조된다.

[1456] 본 발명의 화합물의 대표적인 염에는 당업계에 널리 공지된 수단에 의해, 예를 들면 무기 또는 유기산 또는 염기로부터 형성된 통상의 무독성 염 및 4급 암모늄 염이 포함된다. 예를 들면, 그러한 산 부가염에는 아세테이트, 아디페이트, 알기네이트, 아스코르베이트, 아스파르테이트, 벤조에이트, 벤젠술포네이트, 바이술펜에이트, 부티레이트, 시트레이트, 캄포레이트, 캄포술포네이트, 신나메이트, 시클로펜탄프로피오네이트, 디글루쿠네이트, 도데실술펜에이트, 에탄술포네이트, 푸마레이트, 글루코헵타노에이트, 글리세로포스페이트, 헤미술펜에이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 염산염, 브롬화수소산염, 히드로요오드화물, 2-히드록시에탄술포네이트, 이타코네이트, 락테이트, 말레에이트, 만델레이트, 메탄술포네이트, 2-나프탈렌술포네이트, 니코티네이트, 질산염, 옥살레이트, 과모에이트, 펙티네이트, 피술레이트, 3-페닐프로피오네이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 숙시네이트, 술포네이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, 토실레이트, 및 운데카노에이트가 포함된다.

[1457] 염기 염에는 알칼리 금속 염, 예컨대 칼륨 및 나트륨 염, 알칼리 토금속 염, 예컨대 칼슘 및 마그네슘 염, 및 유기 염기에 의한 암모늄 염, 예컨대 디시클로헥실아민 및 N-메틸-D-글루카민이 포함된다. 부가적으로, 염기성 질소 함유기는 저급 알킬 할로젠화물, 예컨대 메틸, 에틸, 프로필, 및 부틸 염화물, 브롬화물 및 요오드화물; 디알킬 술펜에이트, 예컨대 디메틸, 디에틸, 및 디부틸 술펜에이트; 및 디아밀 술펜에이트, 장쇄 할로젠화물, 예컨대 데실, 라우릴, 미리스틸 및 스테아릴 염화물, 브롬화물 및 요오드화물, 아탈킬 할로젠화물, 예컨대 벤질 및 페네틸 브롬화물 등과 같은 작용제에 의해 4차화될 수 있다.

[1458] 본 발명의 목적상 용어 "용매화물"은 용매 분자와 배위결합하여 고체 또는 액체 상태의 착체를 형성하는 화합물의 형태이다. 수화물은 용매가 물인 용매화물의 특정 형태이다.

[1459] 용어 "알킬"은 일반적으로 1 내지 6, 1 내지 4, 또는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지형 포화 탄화수소 라디칼을 의미하며, 예시적으로 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, tert-부틸, n-펜틸 및 n-헥실을 나타낸다.

- [1460] 용어 "시클로알킬"은 포화 카르보시클릭기를 의미한다. 바람직한 시클로알킬기에는 C₃-C₆ 고리가 포함되며, 예시적으로 시클로프로필, 시클로펜틸, 및 시클로헥실을 나타낸다.
- [1461] 용어 "알콕시"는 1 내지 6, 1 내지 4, 또는 1 내지 3개의 탄소 원자를 가지고, 산소 원자를 통해 결합된 직쇄 또는 분지형 탄화수소 라디칼을 의미하며, 예시적으로 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, 부톡시, 이소부톡시, 펜톡시, 이소펜톡시, 헥속시, 이소헥속시를 나타낸다. 용어 "알콕시" 및 "알킬옥시"는 종종 동의어로 사용된다.
- [1462] 용어 "알킬아미노"는 1 또는 2개 (독립적으로 선택됨)의 알킬 치환기를 갖는 아미노 라디칼을 의미하고, 예시적으로 메틸아미노, 에틸아미노, n-프로필아미노, 이소프로필아미노, tert-부틸아미노, n-펜틸아미노, n-헥실아미노, N,N-디메틸아미노, N,N-디에틸아미노, N-에틸-N-메틸아미노, N-메틸-N-n-프로필아미노, N-이소프로필-N-n-프로필아미노, N-t-부틸-N-메틸아미노, N-에틸-N-n-펜틸아미노 및 N-n-헥실-N-메틸아미노를 나타낸다.
- [1463] 용어 "알킬아미노카르보닐"은 1 또는 2개 (독립적으로 선택됨)의 알킬 치환기를 갖는 알킬아미노카르보닐 라디칼을 의미하고, 예시적으로 메틸아미노카르보닐, 에틸아미노카르보닐, n-프로필아미노카르보닐, 이소프로필아미노카르보닐, tert-부틸아미노-카르보닐, n-펜틸아미노카르보닐, n-헥실아미노카르보닐, N,N-디메틸아미노카르보닐, N,N-디에틸아미노카르보닐, N-에틸-N-메틸아미노카르보닐, N-메틸-N-n-프로필아미노카르보닐, N-이소프로필-N-n-프로필아미노카르보닐, N-t-부틸-N-메틸아미노카르보닐, N-에틸-N-n-펜틸아미노-카르보닐 및 N-n-헥실-N-메틸아미노카르보닐을 나타낸다.
- [1464] 용어 "알킬아미노술폰"은 아미노 잔기 상에 1 또는 2개 (독립적으로 선택됨)의 알킬 치환기를 갖는 아미노술폰 라디칼을 의미하며, 예시적으로 메틸아미노술폰, 에틸아미노술폰, n-프로필아미노술폰, 이소프로필아미노술폰, tert-부틸아미노술폰, n-펜틸아미노술폰, n-헥실-아미노술폰, N,N-디메틸아미노술폰, N,N-디에틸아미노술폰, N-에틸-N-메틸아미노술폰, N-메틸-N-n-프로필아미노술폰, N-이소프로필-N-n-프로필아미노술폰, N-t-부틸-N-메틸아미노술폰, N-에틸-N-n-펜틸아미노술폰 및 N-n-헥실-N-메틸아미노술폰을 나타낸다.
- [1465] 용어 "알킬술폰아미노"는 술폰아미노 잔기 상에 알킬 치환기를 갖는 술폰아미노 라디칼을 의미하며, 예시적으로 메틸술폰아미노, 에틸술폰아미노, n-프로필술폰아미노, 이소프로필술폰아미노, tert-부틸-술폰아미노, n-펜틸술폰아미노 및 n-헥실술폰아미노를 나타낸다.
- [1466] 용어 "알콕시카르보닐"은 알콕시 라디칼로 치환된 카르보닐 라디칼을 의미하며, 예시적으로 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐, n-프로폭시카르보닐, 이소프로폭시카르보닐, tert-부톡시카르보닐, n-펜톡시카르보닐 및 n-헥속시카르보닐을 나타낸다.
- [1467] 용어 "알콕시카르보닐아미노"는 카르보닐 잔기 상에서 알콕시 라디칼로 치환된 카르보닐아미노 라디칼을 의미하며, 예시적으로 메톡시카르보닐아미노, 에톡시카르보닐아미노, n-프로폭시카르보닐아미노, 이소프로폭시카르보닐아미노, tert-부톡시-카르보닐아미노, n-펜톡시카르보닐아미노 및 n-헥속시카르보닐아미노를 나타낸다.
- [1468] 용어 "헤테로아릴"은 5 내지 10, 또는 5 또는 6개의 고리 원자, 및 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군에서 선택된 4개 이하의 헤테로 원자를 포함하는 모노- 또는 비시클릭 라디칼로서, 적어도 하나의 고리가 방향족인 것을 의미한다. 이것은 고리 탄소 원자 또는 고리 질소 원자를 통해 부착될 수 있다. 바이사이클로 존재하는 경우, 하나의 고리는 방향족이고 다른 하나는 그렇지 않으며, 어느 하나의 고리에 부착될 수 있다. 그러한 기의 예로는 티오펜, 푸란, 피롤, 티아졸, 옥사졸, 이미다졸, 피리딘, 피리미딘, 피리다진, 인돌, 인다졸, 벤조푸란, 벤조티오펜, 퀴놀린 및 이소퀴놀린기가 있다.
- [1469] N, O, 및 S로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 3개 이하의 헤테로원자를 함유하는 5 내지 6원 방향족 헤테로사이클이라는 표현은, 방향족 헤테로사이클, 예컨대 푸란, 티오펜, 피롤, 피라졸, 트리아졸, 이속사졸, 옥사졸, 티아졸, 이소티아졸, 이미다졸, 옥사디아졸, 1,3,2-디옥사졸, 1,2,5-옥사티아졸, 1,2-피론, 1,4-피론, 피리딘, 피리다진, 피리미딘, 피라진, 트리아진, o- 및 p- 이속옥사진, 1,2,5-옥사티아진, 1,2,4-옥사디아진 등을 의미한다.
- [1470] 비시클릭 헤테로사이클의 적어도 하나의 고리가 방향족이고, N, N→O, O, 및 S로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 3개 이하의 잔기를 함유하며, 임의의 비-방향족 고리가 O, S, S(O), S(O)₂, 및 NR로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 3개 이하의 잔기를 임의로 함유하는, 8 내지 10 고리원의 비시클릭 헤테로사이클이라는 표현은, 적어도 하나의 고리가 상기에서 논의한 바와 같은 5 내지 6원 방향족 헤테로사이클이고, 방향족 또는

비-방향족일 수 있는 두 번째 고리에 융합된 비시클릭 헤테로사이클을 의미한다. 이 두 번째 고리가 방향족인 경우, 이것 또한 N, N→O, O, 및 S로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 3개 이하의 잔기를 함유할 수 있고, 비-방향족인 경우에는 O, S, S(O), S(O)₂, 및 NR로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 3개 이하의 잔기를 임의로 함유할 수 있다.

- [1471] 용어 "헤테로시클릭"은 3 내지 8 또는 5 내지 6개의 고리 원자, 및 질소, 산소 및 황, CO, SO 및 SO₂로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자 또는 헤테로기를 함유하는, 포화 또는 부분적으로 불포화된 모노- 또는 비시클릭 헤테로시클릭 고리, 예컨대 테트라히드로푸란-2-일, 피롤리딘-2-일, 피롤리딘-3-일, 피롤리닐, 피페리디닐, 모르폴리닐, 또는 피히드로아제피닐을 의미한다. 이것은 고리 탄소 원자 또는 고리 질소 원자를 통해 부착될 수 있다.
- [1472] 용어 "할로" 및 "할로겐"은 불소, 염소, 브롬 또는 요오드를 의미한다.
- [1473] 적어도 하나의 고리가 방향족인 9 내지 10 고리원의 비시클릭 카르보사이클은, 예컨대 인텐, 이소인텐 및 테트라히드로나프탈렌과 같은 화합물이다.
- [1474] 알킬 또는 알콕시기가 할로젠을 보유할 수 있거나 할로젠에 의해 치환될 수 있다는 표현은, 상기 기가 하나 이상의 할로젠을 퍼할로(perhalo)까지 함유할 수 있음을 의미한다.
- [1475] 5 내지 6원 고리를 형성할 수 있고, 상기 고리는 -NR₂기 중에서, 두 개의 R기가 그들이 부착된 N 원자와 함께 O, S, 및 NR^x (여기서, R^x는 H 또는 (C₁-C₃)알킬을 나타냄)에서 선택된 고리원을 임의로 함유할 수 있다 라는 표현은, 예컨대 피롤리딘, 이미다졸리딘, 피페리딘, 피페라진, 모르폴린, 티오모르폴린 등과 같은 기의 형성을 나타낸다.
- [1476] 방향족 또는 비방향족 5 내지 6원 고리를 형성할 수 있고, 상기 고리는 3급 아미노 잔기의 2개의 치환기가 그들이 부착된 N과 함께 O, S, 및 NR에서 선택된 고리원을 임의로 함유할 수 있다 라는 표현은 5 내지 6원 N-함유 헤테로사이클, 예컨대 피롤, 피라졸, 피페라진, 모르폴린, 피페리딘, 이미다졸, 피롤리딘, 이미다졸리덴 등의 형성 가능성을 나타낸다.
- [1477] NR이 헤테로사이클의 일부로 나타내어지는 경우, 이것은 N 원자가 고리원이며, R이 치환기임을 의미한다.
- [1478] O, S, 및 N에서 선택된 2개 이하의 헤테로원자를 함유하는 5 내지 6원 헤테로방향족이라는 표현은, 예컨대 푸란, 티오펜, 피롤, 피라졸, 옥사졸, 이속사졸, 티아졸, 이소티아졸, 이미다졸, 피리딘, 피리다진, 피리미딘, 피라진, 이속사진 등과 같은 기를 의미한다.
- [1479] 용어 "아릴"은 일반적으로 6 내지 14개의 탄소 원자를 갖는, 적어도 하나의 고리가 방향족인, 모노- 내지 트리시클릭 카르보시클릭 라디칼을 의미하며, 예시적으로 페닐, 나프틸 및 페난트레닐을 나타낸다.
- [1480] 용어 "치환된 페닐"은 할로겐; 알킬, 예컨대 (C₁-C₃)알킬; 알콕시, 예컨대 O(C₁-C₃)알킬; CN; 시클로알킬; 헤테로아릴; 헤테로시클릭; 아미노; 알킬아미노, 예컨대 모노- 또는 디-(C₁-C₃)알킬아미노; 아실아미노 (여기서, 예를 들면 아실기는 -C(O)(C₁-C₃)알킬 또는 -C(O)페닐 알콕시카르보닐임); CN; NO₂; 알키닐; 알케닐; C(O)NH₂; C(O)NH(C₁-C₃)알킬; C(O)N((C₁-C₃)알킬)₂; C(O)NH-페닐; -NHC(O)NH₂; 알킬아미노술포닐; 알킬술포닐아미노; 및 알콕시카르보닐아미노 (이들 기 중에서, 알킬 및 페닐기는 할로젠으로 추가로 치환될 수 있음)에서 독립적으로 선택된 기를 하나 이상 (그러나 전형적으로는 3개 이하) 갖는 페닐 라디칼을 의미한다.
- [1481] 페닐이 할로젠으로 치환될 수 있다는 표현은, 페닐기가 불소, 염소, 브롬 및 요오드에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기를 최대 퍼할로까지, 그러나 전형적으로는 3개 이하로, 임의로 보유할 수 있음을 의미한다.
- [1482] 시클로알킬기가 할로겐 또는 알콕시를 보유할 수 있다는 표현은, 시클로알킬기가 하나 이상의 할로겐 치환기를 퍼할로까지 보유할 수 있음 및/또는 하나 이상의 알콕시기를 일반적으로 최대 3개 이하로 보유할 수 있음을 의미한다.
- [1483] 당업자는 두 개의 헤테로원자가 단일 지방족 탄소 원자에 부착된 경우, 생성된 물질이 통상적으로 안정하지 않음을 이해한다. 따라서, 본 발명에서, 지방족기가 두 개의 헤테로원자-함유 치환기 (예컨대 아미노 및 알콕시)를 보유하고, 상기 헤테로원자가 지방족기에 연결되어 있는 경우, 그러한 헤테로원자-함유 치환기는 일반적으로 지방족 물질의 다른 탄소 원자로 자리가동할 필요가 있을 것이다.

- [1484] 화학 구조 또는 관능기로부터 연장된 화학 결합을 가르키는 선의 말단에 걸친 물결모양의 선은, 상기 구조 또는 기가 그 결합을 통해 분자의 나머지와 부착되어 있음을 의미한다.
- [1485] 카르보닐기는 화학 구조 또는 하부구조에서 C=O로서 나타내어지고, 또는 인쇄된 화학식에서는 C(O)로 나타내어진다.
- [1486] 구성 단위를 열거하는 것에 의한 다단위 관능기의 명명법에서, 말단의 단위가 먼저 언급되고, 이어서 인접한 단위가 언급된다. 이러한 스타일의 학명의 예가 "알킬페닐"로, 이것은 페닐기 상에 위치한 알킬기를 의미하고, 페닐기는 분자의 나머지와 연결된다. 반대로, 용어 "페닐알킬"은 알킬기 상에 위치한 페닐기를 의미하며, 알킬기가 분자의 나머지에 연결된다. 또 다른 예로 "시클로알킬알킬"은 알킬기에 연결된 시클로알킬기를 의미하며, 알킬기가 분자의 나머지에 연결된다.
- [1487] 본 명세서 중에서는, 간편함을 위해, 치환기의 명칭을 일반적으로 (그러나 항상 그렇지는 않음) 치환기로서 그들의 상태를 나타내는 명명법을 사용하는 것 보다 모 화합물의 명칭으로 제시한다. 따라서, 예를 들면 본 발명의 화합물 중의 치환기가 피리딘 고리인 경우, 그것은 일반적으로 "피리딜" 기라고 칭하는 것보다 "피리딘" 치환기라고 칭할 것이다. 치환기로서의 상태를 나타내는 명명법을 채용하지 않고, 치환기를 그것의 모 화합물에 관하여 칭할 경우, 그것의 치환기로서의 상태는 문맥으로부터 분명해질 것이다.
- [1488] 본원에서 동정된 화합물의 염은 화합물을 염산염으로서 단리함으로써 수득할 수 있고, THF와 같은 적합한 용매 중에서 유리 염기를 무수 HCl로 처리하여 제조할 수 있다. 일반적으로, 본 발명의 화합물의 목적으로 하는 염은 당업계에 널리 공지된 방법에 의해 화합물을 최종 단리 및 정제하는 동안 동일계 내에서 제조할 수 있다. 또는, 유리 염기 형태의 정제된 화합물을 적합한 유기 또는 무기산과 개별적으로 반응시킨 후, 형성된 염을 단리함으로써 목적으로 하는 염을 제조할 수 있다. 이들 방법은 통상적인 것이고, 당업자에게 쉽게 분명해질 것이다.
- [1489] 활성 화합물로서 사용되는 경우, 본 발명에 따른 화합물은 다소 순수한 형태로, 즉 합성 절차에서 잔류물로부터 다소 유리되어 바람직하게 단리된다. 순도는 화학자나 약제학자에게 공지인 방법으로 판단할 수 있다 (특히 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed. 1990, Mack Publishing Group, Enolo] 참조). 바람직하게는 화합물은 99% 이상의 순수하며 (w/w), 필요에 따라 95%, 90% 또는 85% 이상의 순도를 채용할 수 있다.
- [1490] 명세서 전반에 걸쳐, 간편함을 위해 단수형 표현의 사용이 복수형 표현보다 우세할 것이나, 일반적으로 다른 언급이 없으면 복수형 표현을 포함하는 것으로 의미된다. 예를 들면, "제1항의 화합물의 유효량을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 환자의 질환을 치료하는 방법"이라는 표현은 하나 이상의 질환을 동시에 치료하는 것 뿐만 아니라, 제1항의 화합물을 하나 이상 투여하는 것을 포함하는 것으로 의미된다.
- [1491] 본 발명에 따른 화합물은 예측 불가능하고, 유용한 약리학적 및 약물 동태학적 활성 스펙트럼을 나타낸다. 따라서, 이들은 인간 및 동물의 장애의 치료 및/또는 예방을 위한 의약으로서 사용하는데 적합하다.
- [1492] **본 발명의 화합물의 제약 조성물**
- [1493] 본 발명은 또한 본 발명의 화합물을 하나 이상 함유하는 제약 조성물에 관한 것이다. 이들 조성물은 필요로 하는 환자에게 투여함으로써 목적으로 하는 약리학적 효과를 달성하는데 사용할 수 있다. 본 발명의 목적상 환자는, 특정 증상 또는 질환의 치료가 요구되는 인간을 포함한 포유동물이다. 따라서, 본 발명에는 제약상 허용되는 담체 및 제약상 유효량의 본 발명의 화합물, 또는 그의 염으로 구성된 제약 조성물이 포함된다. 제약상 허용되는 담체는 바람직하게는, 담체로부터 기인하는 임의의 부작용이 활성 성분의 유익한 효과를 손상시키지 않도록, 활성 성분의 유효 활성과 일치하는 농도에서 환자에게 비교적 무독성이고 무해한 담체이다. 화합물의 제약상 유효량은 바람직하게는 치료할 특정 증상에 대해 영향을 야기하거나 발휘하는 양이다. 본 발명의 화합물은 당업계에 널리 공지된 제약상-허용되는 담체와 함께, 즉시, 지연 및 지속 방출형 제제를 포함하는 임의의 효과적인 통상의 투여 단위 형태를 이용하여, 경구적으로, 비경구적으로, 국소적으로, 비강으로, 점안으로, 눈으로, 실하로, 직장으로, 질 등으로 투여할 수 있다.
- [1494] 경구 투여를 위해, 화합물은 고체 또는 액체 제제, 예컨대 캡슐제, 환제, 정제, 트로키제, 로젠지제, 용융물, 분말, 용액제, 현탁액제, 또는 에멀전으로 제형화될 수 있고, 제약 조성물의 제조를 위한 당업계 공지의 방법에 따라 제조할 수 있다. 고체 단위 투여 형태는, 예를 들면 계면활성제, 윤활제, 및 비활성 충전제 예컨대 락토스, 수크로스, 인산 칼슘, 및 옥수수 전분을 함유하는 통상적인 경질- 또는 연질-셀룰라틴 유형일 수 있는 캡슐제일 수 있다.

- [1495] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 통상의 정제 기재, 예컨대 락토스, 수크로스 및 옥수수 전분을, 결합제, 예컨대 아카시아, 옥수수 전분 또는 젤라틴; 투여 후 정제의 붕괴 및 용해를 돕기 위한 붕해제, 예컨대 감자 전분, 알긴산, 옥수수 전분, 구아 검, 트래거캔스 검, 또는 아카시아; 정제 과립의 유동성을 개선하고 정제 다이 및 펀치 표면으로의 정제 물질의 점착을 방지하기 위한 윤활제, 예를 들면 활석, 스테아르산, 또는 마그네슘, 칼슘 또는 아연 스테아레이트; 염료; 착색제; 및 정제의 미적 질감을 향상시키고, 환자에게 보다 잘 받아들여질 수 있도록 하는 풍미제, 예컨대 페퍼민트, 노루발풀 오일, 또는 체리향과 조합하는 것에 의해 정제화될 수 있다. 경구 액체 투여 형태에 사용하는데 적합한 부형제에는, 제약상 허용되는 계면활성제, 현탁제 또는 에멀전화제가 추가되거나 또는 그렇지 않은, 인산 2칼슘 및 희석제, 예컨대 물 및 알코올, 예를 들면, 에탄올, 벤질 알코올, 및 폴리에틸렌 알코올이 포함된다. 다양한 다른 물질들은 코팅으로서 존재할 수 있고, 또는 투여 단위의 물리적 형태를 개조할 수 있다. 예를 들면 정제, 환제 또는 캡슐제는 셀락, 당 또는 둘 다로 코팅될 수 있다.
- [1496] 분산 가능한 분말 및 과립은 수성 현탁액의 제조에 적합하다. 이들은 분산제 또는 습윤제, 현탁제 및 하나 이상의 보존제와 혼합된 활성 성분을 제공한다. 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁제로는 상기에서 이미 언급한 것을 들 수 있다. 추가의 부형제, 예를 들면 상기에 기재한 바와 같은 감미제, 풍미제 및 착색제도 또한 존재할 수 있다.
- [1497] 본 발명의 제약 조성물은 또한 수중유 에멀전의 형태일 수 있다. 오일 상은 식물성 오일, 예컨대 액체 파라핀 또는 식물성 오일의 혼합물일 수 있다. 적합한 에멀전화제는 (1) 천연 발생 검, 예컨대 아카시아 검 및 트래거캔스 검, (2) 천연 발생 인지질, 예컨대 대두 및 레시틴, (3) 에스테르 또는 부분적인 에스테르 유래 형태의 지방산 및 헥시톨 무수물, 예를 들면, 소르비탄 모노올레에이트, (4) 상기 부분적인 에스테르와 에틸렌 옥사이드의 축합 생성물, 예를 들면, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레에이트일 수 있다. 상기 에멀전은 또한 감미제 및 풍미제를 함유할 수 있다.
- [1498] 오일 현탁액은 활성 성분을 식물성 오일, 예컨대 아라키스 오일, 올리브 오일, 참깨 오일 또는 코코넛 오일 중에, 또는 광물성 오일, 예컨대 액체 파라핀 중에 현탁시킴으로써 제형화할 수 있다. 상기 오일 현탁액은 증점제, 예컨대 밀랍, 경질 파라핀, 또는 세틸 알코올을 함유할 수 있다. 또한, 상기 현탁액은 하나 이상의 보존제, 예를 들면, 에틸 또는 n-프로필 p-히드록시벤조에이트; 하나 이상의 착색제; 하나 이상의 풍미제; 및 하나 이상의 감미제, 예컨대 수크로스 또는 사카린을 함유할 수도 있다.
- [1499] 시럽 및 엘릭시르는 감미제, 예컨대 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 소르비톨 또는 수크로스와 함께 제형화될 수 있다. 그러한 제형은 또한 완화제, 및 보존제, 예컨대 메틸 및 프로필 파라벤 및 풍미제 및 착색제를 함유할 수 있다.
- [1500] 본 발명의 화합물은 또한 비경구적으로, 즉, 피하로, 정맥내로, 눈 안으로, 활액내로, 근육내로, 또는 복막 중으로, 바람직하게는 제약상 담체와 함께 생리학상 허용되는 희석제 중의 화합물의 주사가능한 투여량으로 투여될 수 있고, 여기서 상기 제약상 담체는 멸균 액체, 또는 액체들 (예컨대 물, 염수, 수성 텍스트로스 및 관련 당 용액, 알코올, 예컨대 에탄올, 이소프로판올, 또는 헥사데실 알코올, 글리콜 예컨대 프로필렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜, 글리세롤 케탈, 예컨대 2,2-디메틸-1,1-디옥솔란-4-메탄올, 에테르, 예컨대 폴리(에틸렌 글리콜) 400, 오일, 지방산, 지방산 에스테르, 또는 지방산 글리세리드, 또는 아세틸화된 지방산 글리세리드)의 혼합물일 수 있으며, 제약상 허용되는 계면 활성제, 예컨대 비누 또는 세제, 현탁제, 예컨대 펙틴, 카보머, 메틸셀룰로스, 히드록시프로필메틸셀룰로스, 또는 카르복시메틸셀룰로스, 또는 에멀전화제 및 다른 제약상 보조제가 추가되거나 또는 그렇지 않을 수 있다.
- [1501] 본 발명의 비경구적 제형에 사용할 수 있는 예시가 되는 오일에는 석유, 동물, 식물 또는 합성 유래의 것, 예를 들면, 땅콩 오일, 대두 오일, 참깨 오일, 면실 오일, 옥수수 오일, 올리브 오일, 페트롤라툼 및 광물성 오일이 있다. 적합한 지방산에는 올레산, 스테아르산, 이소스테아르산 및 미리스트산이 포함된다. 적합한 지방산 에스테르는, 예를 들면, 에틸 올레에이트 및 이소프로필 미리스테이트이다. 적합한 비누에는 지방산 알칼리 금속, 암모늄, 및 트리에탄올아민 염이 포함되고, 적합한 세제에는 양이온성 세제, 예를 들면 디메틸 디알킬 암모늄 할로겐화물, 알킬 피리디늄 할로겐화물, 및 알킬아민 아세테이트; 음이온성 세제, 예를 들면, 알킬, 아릴, 및 올레핀 술포네이트, 알킬, 올레핀, 에테르, 및 모노글리세리드 술포에이트, 및 술포숙시네이트; 비-이온성 세제, 예를 들면, 지방 아민 옥사이드, 지방산 알칸올아미드, 및 폴리(옥시에틸렌-옥시프로필렌) 또는 에틸렌 옥사이드 또는 프로필렌 옥사이드 공중합체; 및 양쪽성 세제, 예를 들면, 알킬-베타-아미노프로피오네이트, 및 2-알킬이미다졸린 4급 암모늄 염, 뿐만 아니라 혼합물도 포함된다.

- [1502] 본 발명의 비경구 조성물은 전형적으로는 용액 중에 활성 성분을 약 0.5 중량% 내지 약 25 중량% 함유할 것이다. 보존제 및 완충액이 또한 유익하게 사용될 수 있다. 주사 부위의 자극을 최소화하거나 제거하기 위해, 상기 조성물은 바람직하게는 약 12 내지 약 17의 친수성-친유성 균형(HLB)을 갖는 비-이온성 계면활성제를 함유할 수 있다. 상기 제형 중의 계면활성제의 양은 바람직하게는 약 5 중량% 내지 약 15 중량% 범위이다. 상기 계면활성제는 상기 HLB를 갖는 단일 성분일 수 있거나, 또는 목적으로 하는 HLB를 갖는 2 이상의 성분의 혼합물일 수 있다.
- [1503] 비경구 제제에 사용되는 계면활성제의 예에는 폴리에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르 계열, 예를 들면, 소르비탄 모노올레에이트, 및 프로필렌 옥사이드와 프로필렌 글리콜의 축합에 의해 형성되는, 소수성 염기에 의한 에틸렌 옥사이드의 고분자량 부산물이 있다.
- [1504] 제약 조성물은 멸균인 주사가 가능한 수성 현탁액의 형태일 수 있다. 그러한 현탁액은 공지된 방법에 따라, 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁제, 예컨대 나트륨 카르복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 히드록시프로필메틸-셀룰로스, 나트륨 알기네이트, 폴리비닐피롤리돈, 트래거캔스 검 및 아카시아 검을 이용하여 제형화할 수 있고; 분산제 또는 습윤제는 천연 발생 인지질, 예컨대 레시틴, 알킬렌 옥사이드와 지방산의 축합 생성물, 예를 들면, 폴리옥시에틸렌 스테아레이트, 에틸렌 옥사이드와 장쇄 지방족 알코올의 축합 생성물, 예를 들면, 헵타데카-에틸렌옥시세타놀, 에틸렌 옥사이드와 부분적인 에스테르 유래 형태의 지방산 및 헥시톨의 축합 생성물, 예컨대 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레에이트, 또는 에틸렌 옥사이드와 부분적인 에스테르 유래 형태의 지방산 및 헥시톨 무수물의 축합 생성물, 예를 들면 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레에이트일 수 있다.
- [1505] 또한, 멸균인 주사가 가능한 제제는 무독성의 비경구적으로 허용되는 희석제 또는 용매 중의 멸균인 주사가 가능한 용액 또는 현탁액일 수 있다. 채용될 수 있는 희석제 및 용매는, 예를 들면 물, 링거(Ringer) 용액, 등장성 염화나트륨 용액 및 등장성 글루코스 용액이다. 또한, 멸균인 불휘발성 오일이 용매 또는 현탁 매질로서 통상적으로 채용된다. 이러한 목적을 위해, 합성 모노- 또는 디글리세리드를 포함하여 임의의 자극이 적은, 불휘발성 오일을 채용할 수 있다. 또한, 지방산, 예컨대 올레산을 주사가 가능한 제제에 사용할 수도 있다.
- [1506] 본 발명의 조성물은 또한 약물의 직장 투여를 위해 좌제의 형태로 투여될 수 있다. 이들 조성물은, 일상 온도에서는 고체이지만 직장 온도에서는 액체이어서, 직장 내에서 용융되어 약물을 방출하는 적합한 비-자극성 부형제와 약물을 혼합하는 것에 의해 제조할 수 있다. 그러한 물질은, 예를 들면, 코코아 버터 및 폴리에틸렌 글리콜이다.
- [1507] 본 발명의 방법에서 채용되는 또 다른 제형은 경피 전달 수단 ("패치")을 채용한다. 상기 경피 패치는 본 발명의 화합물을 제어된 양으로 연속 또는 불연속적으로 주입하는데 사용될 수 있다. 약제의 전달을 위한 경피 패치의 구성 및 사용은 당업계에 잘 알려져 있다 (예를 들면, 미국 특허 제 5,023,252호, 1991년 6월 11일 발행을 참고, 본원에 참고문헌으로 도입됨). 그러한 패치는 약제의 연속적, 불연속적 또는 요구에 따른 전달을 위해 구성될 수 있다.
- [1508] 비경구 투여를 위한 제어 방출형 제형에는 당업계 공지의 리포솜성 중합체 마이크로스피어 및 중합체 겔 제형이 포함된다.
- [1509] 기계적인 전달 수단을 통해 환자에게 제약 조성물을 도입하는 것이 바람직하거나 또는 필요할 수 있다. 약제의 전달을 위한 기계적 전달 수단의 구성 및 용도는 당업계에 잘 알려져 있다. 예를 들면, 뇌에 직접적으로 약물을 투여하기 위한 직접법은 통상적으로 혈액-뇌 장벽을 우회하도록 약물 전달 카테터를 환자의 심실계에 위치시키는 것을 포함한다. 신체의 특정 해부학적 영역에 약제를 운반하는데 사용되는 그러한 이식가능한 전달계 중 하나가 미국 특허 제 5,011,472호 (1991년 4월 30일 발행)에 기재되어 있다.
- [1510] 본 발명의 조성물은 또한, 필요하거나 또는 목적으로 하는 경우에, 일반적으로 담체 또는 희석제라 불리는 다른 통상의 제약상 허용되는 혼합 성분을 함유할 수 있다. 상기 조성물을 적절한 투여 형태로 제조하는데 통상의 절차를 이용할 수 있다. 그러한 성분 및 절차에는 다음의 참고문헌에 기재된 것이 포함되고, 이들 각각은 본원에서 참고문헌으로 도입된다: 문헌 [Powell, M.F. et al, "Compendium of Excipients for Parenteral Formulations" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1998, 52(5), 238-311]; [Strickley, R.G "Parenteral Formulations of Small Molecule Therapeutics Marketed in the United States (1999)-Part-1" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1999, 53(6), 324-349]; 및 [Nema, S. et al, "Excipients and Their Use in Injectable Products" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1997, 51(4), 166-171].

- [1511] 의도하는 투여 경로로 조성물을 제형화하는데 적절하게 사용할 수 있는, 통상적으로 사용되는 제약 성분에는 다음과 같은 것이 포함된다:
- [1512] 산성화제 (그 예로 아세트산, 시트르산, 푸마르산, 염산, 질산이 포함되지만, 이것으로 한정되는 것은 아님);
- [1513] 알칼리화제 (그 예로 암모니아 용액, 탄산 암모늄, 디에탄올아민, 모노에탄올아민, 수산화칼륨, 붕산나트륨, 탄산나트륨, 수산화나트륨, 트리에탄올아민, 트롤아민이 포함되지만, 이것으로 한정되는 것은 아님);
- [1514] 흡착제 (그 예로 분말 셀룰로스 및 활성탄이 포함되지만, 이것으로 한정되는 것은 아님);
- [1515] 에어로졸 추진제 (그 예로 이산화탄소, CCl_2F_2 , $F_2CIC-CCIF_2$ 및 $CCIF_3$ 가 포함되지만, 이것으로 한정되는 것은 아님);
- [1516] 공기 대체제 (그 예로 질소 및 아르곤이 포함되지만, 이것으로 한정되는 것은 아님);
- [1517] 향균 보존제 (그 예로 벤조산, 부틸파라벤, 에틸파라벤, 메틸파라벤, 프로필파라벤, 나트륨 벤조에이트가 포함되지만, 이것으로 한정되는 것은 아님);
- [1518] 항미생물 보존제 (그 예로 벤즈알코늄 클로라이드, 벤즈에토늄 클로라이드, 벤질 알코올, 세틸피리디늄 클로라이드, 클로로부탄올, 페놀, 페닐에틸 알코올, 질산 페닐 수은 및 티메로살이 포함되지만, 이것으로 한정되는 것은 아님);
- [1519] 항산화제 (그 예로 아스코르브산, 아스코르빌 팔미테이트, 부틸화 히드록시아니솔, 부틸화 히드록시톨루엔, 차아인산, 모노티오글리세롤, 프로필 갈레이트, 나트륨 아스코르베이트, 나트륨 바이술파이트, 나트륨 포름알데히드 술폰실레이트, 나트륨 메타바이술파이트가 포함되지만, 이것으로 한정되는 것은 아님);
- [1520] 결합 물질 (그 예로 블록 중합체, 천연 및 합성 고무, 폴리아크릴레이트, 폴리우레탄, 실리콘, 폴리실록산 및 스티렌-부타디엔 공중합체가 있지만, 이것으로 한정되는 것은 아님);
- [1521] 완충제 (그 예로 메타인산 칼륨, 인산 이칼륨, 나트륨 아세테이트, 나트륨 시트레이트 무수물 및 나트륨 시트레이트 이수화물이 포함되지만, 이것으로 한정되는 것은 아님);
- [1522] 윤반제 (그 예로 아카시아 시럽, 방향족 시럽, 방향족 엘릭시르, 체리 시럽, 코코아 시럽, 오렌지 시럽, 시럽, 옥수수 오일, 광물성 오일, 땅콩 오일, 참깨 오일, 정균성 염화나트륨 주사제 및 정균성 주사용수가 포함되지만, 이것으로 한정되는 것은 아님);
- [1523] 킬레이트화제 (그 예로 에테데이트 2나트륨 및 에테트산이 포함되지만, 이것으로 한정되는 것은 아님);
- [1524] 착색제 (그 예로 FD&C 적색 3호, FD&C 적색 20호, FD&C 황색 6호, FD&C 청색 2호, D&C 녹색 5호, D&C 오렌지색 5호, D&C 적색 8호, 카라멜 및 적색 산화 제2철이 포함되지만, 이것으로 한정되는 것은 아님);
- [1525] 정화제 (그 예로 벤토나이트가 포함되지만, 이것으로 한정되는 것은 아님);
- [1526] 에멀전화제 (그 예로 아카시아, 세토마크로골, 세틸 알코올, 글리세릴 모노스테아레이트, 레시틴, 소르비탄 모노올레이트, 폴리옥시에틸렌 50 모노스테아레이트가 포함되지만, 이것으로 한정되는 것은 아님);
- [1527] 캡슐화제 (그 예로 젤라틴 및 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트가 포함되지만, 이것으로 한정되는 것은 아님);
- [1528] 풍미제 (그 예로 아니스 오일, 시나몬 오일, 코코아, 멘톨, 오렌지 오일, 페퍼민트 오일 및 바닐린이 포함되지만, 이것으로 한정되는 것은 아님);
- [1529] 습윤제 (그 예로 글리세롤, 프로필렌 글리콜 및 소르비톨이 포함되지만, 이것으로 한정되는 것은 아님);
- [1530] 가루화제 (그 예로 광물성 오일 및 글리세린이 포함되지만, 이것으로 한정되는 것은 아님);
- [1531] 오일 (그 예로 아라키스 오일, 광물성 오일, 올리브 오일, 땅콩 오일, 참깨 오일 및 식물성 오일이 포함되지만, 이것으로 한정되는 것은 아님);
- [1532] 연고 기재 (그 예로 라놀린, 친수성 연고, 폴리에틸렌 글리콜 연고, 페트롤라텀, 친수성 페트롤라텀, 백색 연고, 황색 연고, 및 로즈 워터 연고가 포함되지만, 이것으로 한정되는 것은 아님);
- [1533] 투과 촉진제 (경피 전달) (그 예로 모노히드록시 또는 폴리히드록시 알코올, 모노- 또는 다가 알코올, 포화 또는 불포화 지방 알코올, 포화 또는 불포화 지방 에스테르, 포화 또는 불포화 디카르복실산, 필수 오일, 포스파

티딜 유도체, 세팔린, 테르펜, 아마이드, 에테르, 케톤 및 우레아가 포함되지만, 이것으로 한정되는 것은 아님);

- [1534] **가소제** (그 예로 디에틸 프탈레이트 및 글리세롤이 포함되지만, 이것으로 한정되는 것은 아님);
- [1535] **용매** (그 예로 에탄올, 옥수수 오일, 면실 오일, 글리세롤, 이소프로판올, 광물성 오일, 올레산, 땅콩유, 정제수, 주사용수, 멸균 주사용수 및 멸균 관주용수가 포함되지만, 이것으로 한정되는 것은 아님);
- [1536] **강화제** (그 예로 세틸 알코올, 세틸 에스테르 왁스, 미세결정성 왁스, 파라핀, 스테아릴 알코올, 백색 왁스 및 황색 왁스가 포함되지만, 이것으로 한정되는 것은 아님);
- [1537] **좌제 기재** (그 예로 코코아 버터 및 폴리에틸렌 글리콜 (혼합물)이 포함되지만, 이것으로 한정되는 것은 아님);
- [1538] **계면활성제** (그 예로 벤즈알코늄 클로라이드, 논옥시놀 10, 옥스톡시놀 9, 폴리소르베이트 80, 나트륨 라우릴 술페이트 및 소르비탄 모노-팔미테이트가 포함되지만, 이것으로 한정되는 것은 아님);
- [1539] **현탁제** (그 예로 한천, 벤토나이트, 카보머, 카르복시메틸셀룰로스 나트륨, 히드록시에틸 셀룰로스, 히드록시프로필 셀룰로스, 히드록시프로필 메틸셀룰로스, 카올린, 메틸셀룰로스, 트래거캔스 및 비검이 포함되지만, 이것으로 한정되는 것은 아님);
- [1540] **감미제** (그 예로 아스파르탐, 텍스트로스, 글리세롤, 만니톨, 프로필렌 글리콜, 사카린 나트륨, 소르비톨 및 수크로스가 포함되지만, 이것으로 한정되는 것은 아님);
- [1541] **정제 항-점착제** (그 예로 마그네슘 스테아레이트 및 활석이 포함되지만, 이것으로 한정되는 것은 아님);
- [1542] **정제 결합제** (그 예로 아카시아, 알긴산, 카르복시메틸셀룰로스 나트륨, 압축당, 에틸셀룰로스, 젤라틴, 액체 글루코스, 메틸셀룰로스, 비-가교 폴리비닐 피롤리돈, 및 예비젤라틴화 전분이 포함되지만, 이것으로 한정되는 것은 아님);
- [1543] **정제 및 캡슐 회석제** (그 예로 2염기성 인산 칼슘, 카올린, 락토스, 만니톨, 미세결정성 셀룰로스, 분말 셀룰로스, 침전된 탄산칼슘, 탄산나트륨, 인산 나트륨, 소르비톨 및 전분이 포함되지만, 이것으로 한정되는 것은 아님);
- [1544] **정제 코팅제** (그 예로 액체 글루코스, 히드록시에틸 셀룰로스, 히드록시프로필 셀룰로스, 히드록시프로필 메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 에틸셀룰로스, 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트 및 셀락이 포함되지만, 이것으로 한정되는 것은 아님);
- [1545] **정제 직접 압축 부형제** (그 예로 2염기성 인산 칼슘이 포함되지만, 이것으로 한정되는 것은 아님);
- [1546] **정제 봉해제** (그 예로 알긴산, 카르복시메틸셀룰로스 칼슘, 미세결정성 셀룰로스, 폴라크틸린 칼슘, 가교 폴리비닐피롤리돈, 나트륨 알기네이트, 나트륨 전분 글리콜레이트 및 전분이 포함되지만, 이것으로 한정되는 것은 아님);
- [1547] **정제 활택제** (그 예로 콜로이드 실리카, 옥수수 전분 및 활석이 포함되지만, 이것으로 한정되는 것은 아님);
- [1548] **정제 윤활제** (그 예로 칼슘 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 광물성 오일, 스테아르산 및 아연 스테아레이트가 포함되지만, 이것으로 한정되는 것은 아님);
- [1549] **정제/캡슐 무광택제** (그 예로 티타늄 디옥사이드가 포함되지만, 이것으로 한정되는 것은 아님);
- [1550] **정제 광택제** (그 예로 카르누바 왁스 및 백색 왁스가 포함되지만, 이것으로 한정되는 것은 아님);
- [1551] **중점제** (그 예로 밀랍, 세틸 알코올 및 파라핀이 포함되지만, 이것으로 한정되는 것은 아님);
- [1552] **강직제** (그 예로 텍스트로스 및 염화나트륨이 포함되지만, 이것으로 한정되는 것은 아님);
- [1553] **점도 증진제** (그 예로 알긴산, 벤토나이트, 카보머, 카르복시메틸셀룰로스 나트륨, 메틸셀룰로스, 폴리비닐 피롤리돈, 나트륨 알기네이트 및 트래거캔스가 포함되지만, 이것으로 한정되는 것은 아님); 및
- [1554] **습윤제** (그 예로 헵타데카에틸렌 옥시세타놀, 레시틴, 소르비톨 모노올레에이트, 폴리옥시에틸렌 소르비톨 모노올레에이트, 및 폴리옥시에틸렌 스테아레이트가 포함되지만, 이것으로 한정되는 것은 아님).
- [1555] 본 발명에 따른 제약 조성물은 다음과 같이 설명할 수 있다:
- [1556] **멸균 IV 용액**: 멸균인 주사가 가능한 물을 이용하여 본 발명의 목적으로 하는 화합물 5 mg/mL 용액을 제조할 수 있

고, 필요에 따라 pH를 조정한다. 상기 용액을 투여를 위해 멸균 5% 텍스트로스로 1 내지 2 mg/mL까지 희석하고, 약 60분에 걸쳐 IV 주입으로 투여한다.

- [1557] **IV 투여를 위한 동결건조 분말:** (i) 동결건조 분말로서 본 발명의 목적으로 하는 화합물 100 내지 1000 mg, (ii) 나트륨 시트레이트 32 내지 327 mg/mL, 및 (iii) 텍스트란 40 300 내지 3000 mg으로 멸균 제제를 제조할 수 있다. 제형을 멸균인 주사가능한 염수 또는 텍스트로스 5%로 10 내지 20 mg/mL의 농도로 재구성하고, 이것을 추가로 염수 또는 텍스트로스 5%로 0.2 내지 0.4 mg/mL까지 희석하고, 15 내지 60분에 걸쳐 IV 볼루스로 또는 IV 주입에 의해 투여한다.
- [1558] **근육내 현탁액:** 근육내 주사를 위해 하기의 용액 또는 현탁액을 제조할 수 있다:
- [1559] 본 발명의 목적으로 하는, 수-불용성 화합물 50 mg/mL
- [1560] 나트륨 카르복시메틸셀룰로스 5 mg/mL
- [1561] TWEEN 80 4 mg/mL
- [1562] 염화나트륨 9 mg/mL
- [1563] 벤질 알코올 9 mg/mL
- [1564] **경질 셀 캡슐:** 표준 투-피스의 경질 젤라틴 캡슐을 각각 분말 활성 성분 100 mg, 락토스 150 mg, 셀룰로스 50 mg 및 마그네슘 스테아레이트 6 mg으로 충전하여 수많은 단위 캡슐을 제조한다.
- [1565] **연질 젤라틴 캡슐:** 소화가능한 오일, 예컨대 대두 오일, 면실 오일 또는 올리브 오일 중의 활성 성분의 혼합물을 제조하고, 정변위 펌프(positive displacement pump)로 용융된 젤라틴에 주입하여 활성 성분 100 mg을 함유하는 연질 젤라틴 캡슐을 형성한다. 상기 캡슐을 세척하고 건조시킨다. 상기 활성 성분을 폴리에틸렌 글리콜, 글리세린 및 소르비톨의 혼합물 중에 용해하여 수용성 약물 혼합물을 제조할 수 있다.
- [1566] **정제:** 투여 단위가 활성 성분 100 mg, 콜로이달 이산화 규소 0.2 mg, 마그네슘 스테아레이트 5 mg, 미세결정성 셀룰로스 275 mg, 전분 11 mg, 및 락토스 98.8 mg가 되도록 통상의 절차에 따라 수많은 정제를 제조한다. 적절한 수성 및 비-수성 코팅을 도포하여 맛을 증진시키거나, 정밀도 및 안정성을 개선하거나, 흡수를 지연시킬 수 있다.
- [1567] **즉시 방출형 정제/캡슐:** 통상의 방법 및 신규한 방법으로 제조된 고체 경구 투여 형태가 있다. 이들 단위는 즉시 용해 및 약물의 전달을 위해 물 없이 경구적으로 섭취된다. 활성 성분은 성분, 예컨대 당, 젤라틴, 펙틴 및 감미제를 함유하는 액체 중에 혼합된다. 이들 액체는 동결 건조 및 고상 추출법에 의해 고체 정제 또는 캐플릿으로 고체화된다. 약물 화합물은 물을 필요로 하지 않는, 즉시 방출을 위한 다공성 매트릭스를 생성하기 위해 점탄성 및 열탄성 당 및 중합체 또는 발포성 성분으로 압축될 수 있다.
- [1568] **과다-증식성 장애의 치료 방법**
- [1569] 본 발명은 본 발명의 화합물 및 그의 조성물을 이용하여 과다-증식성 장애를 치료하기 위한 방법에 관한 것이다. 화합물은 세포 증식 및/또는 세포 분열을 억제, 저지, 완화, 감소시키고/거나, 아파토시스를 유발하는데 이용할 수 있다. 이 방법은 그것을 필요로 하는 인간을 포함한 포유동물에게 본 발명의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 이성질체, 다형체, 대사물질, 수화물, 용매화물 또는 에스테르 등을 장애를 치료하는데 효과적 양으로 투여하는 것을 포함한다. 과다-증식성 장애에는, 예를 들면, 건선, 켈로이드, 및 피부에 영향을 미치는 그 밖의 과형성증, 양성 전립선 비대증(BPH), 충실성 종양, 예컨대 유방, 호흡기관, 뇌, 생식기관, 소화기관, 비뇨기관, 눈, 간, 피부, 두경부, 갑상선, 부갑상선 및 그들의 원격 전이된 암이 포함되지만, 이것으로 한정되는 것은 아니다. 이들 장애에는 또한 림프종, 육종, 및 백혈병이 포함된다.
- [1570] 유방암의 예에는, 침윤성 유관암, 침윤성 소엽암, 동일계내 유관암, 및 동일계내 소엽암이 포함되지만, 이것으로 한정되는 것은 아니다.
- [1571] 호흡기관 암의 예에는, 소세포 폐암 및 비-소세포 폐암 외에도, 기관지 선종 및 흉막폐 아세포종이 포함되지만, 이것으로 한정되는 것은 아니다.
- [1572] 뇌암의 예에는 뇌 줄기 및 눈아래 신경교종, 소뇌 및 대뇌의 성세포종, 수모세포종, 상의세포종, 및 외배엽성 및 송과체성 종양이 포함되지만, 이것으로 한정되는 것은 아니다.
- [1573] 남성 생식기관의 종양에는 전립선암 및 고환암이 포함되지만, 이것으로 한정되는 것은 아니다. 여성 생식기관

의 종양은 자궁내막암, 자궁경관암, 난소암, 질암, 외음부암 및 자궁육종이 포함되지만, 이것으로 한정되는 것은 아니다.

[1574] 소화기관의 종양에는 항문암, 결장암, 결장직장암, 식도암, 담낭암, 위장암, 췌장암, 직장암, 소장암 및 침샘암이 포함되지만, 이것으로 한정되는 것은 아니다.

[1575] 비뇨기관의 종양에는 방광암, 음경암, 신장암, 신우암, 요관암 및 요도암 및 인간 유두상 신암이 포함되지만, 이것으로 한정되는 것은 아니다.

[1576] 안암에는 안구내 흑색종 및 망막모세포종이 포함되지만, 이것으로 한정되는 것은 아니다.

[1577] 간암의 예에는 간세포암종 (섬유층판 변이형을 동반하거나 하지 않는 간 세포 암종), 담관암종 (간내 담도암종) 및 혼합 간세포 담관상피암종이 포함되지만, 이것으로 한정되는 것은 아니다.

[1578] 피부암에는 편평세포암, 카포시 육종, 악성 흑색종, 메르켈(Merkel) 세포 피부암, 및 비-흑색종 피부암이 포함되지만, 이것으로 한정되는 것은 아니다.

[1579] 두경부암에는 후두암, 하인두암, 비인후암, 구인두암, 및 입술암 및 구강암 및 편평세포암이 포함되지만, 이것으로 한정되는 것은 아니다.

[1580] 림프종에는 AIDS-관련 림프종, 비-호지킨 림프종, 피부 T-세포 림프종, 버킷 림프종, 호지킨 질환, 및 중추신경계의 림프종이 포함되지만, 이것으로 한정되는 것은 아니다.

[1581] 육종에는 연질 조직 육종, 골육종, 악성 섬유성 조직구종, 림프육종, 및 횡문근육종이 포함되지만, 이것으로 한정되는 것은 아니다.

[1582] 백혈병에는 급성 골수성 백혈병, 급성 림프성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 및 모발상세포 백혈병이 포함되지만, 이것으로 한정되는 것은 아니다.

[1583] 이들 장애는 인간에서 잘 특성화되어 왔지만, 또한 다른 포유동물에서도 비슷한 병인으로 존재하며, 본 발명의 제약 조성물의 투여에 의해 치료될 수 있다.

[1584] 본 명세서에 두루 언급되는 용어 "치료하는" 또는 "치료"는, 예를 들면 질환 또는 장애, 예컨대 암종 등의 증상에 대항하고, 완화하고, 줄이고, 경감시키고, 개선시키기 위한 목적으로 대상체를 관리 또는 돌보는 것이라는 의미로 통상적으로 사용된다.

[1585] **키나제 장애의 치료 방법**

[1586] 본 발명은 또한 FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, Tie2, PDGFR, 오로라 A, 오로라 B, EphB4, EphA2, p70S6K, RSK, TrkA, TrkB, RET, Src, c-Yes 및 Fyn를 포함하는, 변종 키나제 활성 (예컨대 티로신 키나제 활성)과 관련된 장애의 치료 방법을 제공한다.

[1587] 본 발명의 화합물의 유효량은 상기의 배경기술 단락에서 언급한 질환들 (예를 들면, 암)을 포함한 장애를 치료하는데 사용할 수 있다. 키나제와 장애 사이의 작용 메커니즘 및/또는 관계와 상관없이, 상기 암 및 다른 질환들은 본 발명의 화합물에 의해 치료될 수 있다.

[1588] 문구 "변종 키나제 활성" 또는 "변종 티로신 키나제 활성"에는 키나제를 코딩하는 유전자 또는 그것이 코딩하는 폴리펩티드의 임의의 비정상적 발현 또는 활성을 포함한다. 그러한 변종 활성의 예에는, 유전자 또는 폴리펩티드의 과발현; 유전자 증폭; 구조적-활성 또는 과도한 키나제 활성을 야기하는 돌연변이; 유전자 돌연변이, 결실, 치환, 부가 등이 포함되지만, 이것으로 한정되는 것은 아니다.

[1589] 본 발명은 또한, 본 발명의 화합물 및 그의 염, 다형체, 대사물질, 수화물, 용매화물, 전구약물 (예를 들면, 에스테르) 및 그의 부분임체이성질체 형태의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 키나제 활성, 특히 FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, Tie2, PDGFR, 오로라 A, 오로라 B, EphB4, EphA2, p70S6K, RSK, TrkA, TrkB, RET, Src, c-Yes 및 Fyn의 억제 방법을 제공한다. 키나제 활성은 세포내 (예를 들면, 시토플라즈마), 또는 포유동물 대상체, 특히 치료를 필요로 하는 인간 환자의 세포내에서 억제될 수 있다.

[1590] **맥관형성 장애의 치료 방법**

[1591] 본 발명 또한 과잉의 및/또는 비정상적인 맥관형성과 관련된 장애 및 질환 치료 방법을 제공한다.

[1592] 맥관형성의 부적절하고 부적소에서 발현은 유기체에 유해할 수 있다. 다수의 병리학적 증상이 외부의 혈관

성장과 관련되어 있다. 여기에는, 예를 들면 당뇨병성 망막증, 허혈성 망막-정맥 폐색, 및 미숙아 망막증 (문헌 [Aiello et al. New Engl. J. Med. 1994, 331, 1480]; 및 [Peer et al. Lab. Invest. 1995, 72, 638]), 노년 황반 변성 (AMD; 문헌 [Lopez et al. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1996, 37, 855] 참조), 신생혈관 녹내장, 건선, 후수정체 섬유증, 혈관섬유증, 염증, 류마티스성 관절염(RA), 재협착, 스텐트내 재협착, 혈관 이식편 재협착 등이 포함된다. 또한, 암조직 및 신생조직과 관련하여 증가된 혈액 공급은 성장을 촉진하고, 급속한 종양 증대 및 전이를 야기한다. 게다가, 종양 내 신규한 혈관 및 림프관의 성장은 이탈된 세포에 대한 배출 경로를 제공하여, 전이를 촉진하고, 결과적으로 암을 확산시킨다. 이에, 본 발명의 화합물은 예를 들면, 혈관 형성을 억제하고/거나 완화시키는 것에 의해; 맥관형성에 관여하는 내피 세포 증식 또는 다른 유형을 억제, 저지, 완화, 감소시키는 것 등에 의해; 및 세포 사멸 또는 상기 세포 유형의 아폽토시스를 유발하는 것에 의해, 임의의 상기 맥관형성 장애를 치료 및/또는 예방하는데 사용할 수 있다.

[1593] **투여량 및 투여**

[1594] 과다-증식성 장애 및 맥관형성 장애의 치료에 유용한 화합물을 평가하기 위한 공지된 표준 실험 기술에 기초하여, 상기에서 확인된 포유동물에서의 증상의 치료를 판단하기 위한 표준 독성 시험 및 표준 약리학 검정에 의해, 및 이들 결과와 이러한 증상의 치료에 사용된 공지된 약물의 결과를 비교함으로써, 각각의 목적으로 하는 징후를 치료하기 위한 본 발명의 화합물의 유효 투여량을 용이하게 판단할 수 있다. 이들 증상 중 하나를 치료하기 위해 투여해야 할 활성 성분의 양은, 특정 화합물 및 채용된 투여 단위, 투여 방식, 치료 기간, 치료할 환자의 연령 및 성별, 및 치료할 증상의 속성 및 정도와 같은 고려 사항에 따라 매우 광범위할 수 있다.

[1595] 투여할 활성 성분의 총량은 일반적으로 일일 체중 kg 당 약 0.001 mg 내지 약 200 mg, 및 바람직하게는 일일 체중 kg 당 약 0.01 mg 내지 약 20 mg의 범위일 것이다. 임상적으로 유용한 투여 스케줄은 매 4주의 투여시마다 1회 내지 3회 투여하는 것일 것이다. 또한, 환자에게 특정 시간 동안 약물을 투여하지 않는 "약물 중단기"는 약리 효과 및 내성 사이의 전체적인 균형을 위해 유익할 수 있다. 단위 투여량은 활성 성분을 약 0.5 mg 내지 약 1500 mg 함유할 수 있고, 일일 1회 이상 또는 하루에 한번 미만으로 투여할 수 있다. 정맥내, 근육내, 피하 및 비경구 주사를 포함한 주사 투여, 및 주입 기법을 이용한 투여를 위한 평균 하루 투여량은 총 체중 kg 당 0.01 내지 200 mg이 바람직할 것이다. 평균 하루 직장 투여 계획은 총 체중 kg 당 0.01 내지 200 mg이 바람직할 것이다. 평균 하루 질내 투여 계획은 총 체중 kg 당 0.01 내지 200 mg이 바람직할 것이다. 평균 하루 국소 투여 계획은 하루 1회 내지 4회로 0.1 내지 200 mg을 투여하는 것이 바람직할 것이다. 경피 농도는 0.01 내지 200 mg/kg의 하루 투여량을 유지하는데 요구되는 정도가 바람직할 것이다. 평균 하루 흡입 투여 계획은 총 체중 kg 당 0.01 내지 100 mg이 바람직할 것이다.

[1596] 물론 각각의 환자에 대한 특이적 개시 및 연속 투여 계획은 주치의, 채용된 특정 화합물의 활성, 환자의 연령 및 일반적 증상, 투여 시간, 투여 경로, 약물 분비 속도, 약물 조합물 등에 의해 판단되는 것으로, 증상의 속성 및 중증도에 따라 다양할 것이다. 목적으로 하는 치료 방식, 및 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 에스테르 또는 조성물의 투여 횟수는 통상의 치료 시험을 이용하여 당업자에 의해 확인될 것이다.

[1597] **조합 요법**

[1598] 본 발명의 화합물은 단독 약제로서, 또는 허용되지 않는 부작용을 유발하지 않는 경우 하나 이상의 다른 약제와 조합하여 투여할 수 있다. 예를 들면, 본 발명의 화합물을 공지된 항-과다-증식제 또는 다른 지시약 등과 조합하거나, 그의 혼합물 및 조합물과 조합할 수도 있다.

[1599] 부가적인 약제는 알데스루킨, 알렌드론산, 알파페론, 알리트레티노인, 알로퓨리놀, 알로프림, 알록시, 알트레타민, 아미노글루테티미드, 아미포스틴, 암루비신, 암사크린, 아나스트로졸, 안즈메트, 아라네스프, 아르글라빈, 3산화 비소, 아로마신, 5-아자시티딘, 아자티오프린, BCG 또는 티스(tice) BCG, 베스타틴, 베타메타손 아세테이트, 베타메타손 나트륨 인산염, 백사로텐, 블레오마이신 술페이트, 브록수리딘, 볼테조립, 부솔판, 칼시토닌, 캄패스, 카페시타빈, 카르보플라틴, 카소텍스, 카페손, 셀모루킨, 세루비딘, 클로람부실, 시스플라틴, 클라드리빈, 클라드리빈, 클로드론산, 시클로포스파미드, 시타라빈, 다카르바진, 닥티노마이신, 다우노슘, 데카드론, 인산 데카드론, 텔레스트로젠, 테닐루킨 디프티톡스, 데포-메드롤, 데스롤레린, 텍스라족산, 디에틸스티베스트롤, 디플루칸, 도세탁셀, 독소플루리딘, 독소루비신, 드로나비놀, DW-166HC, 엘리가드, 엘리테크, 엘렌스, 에멘드, 에피루비신, 에토에틴 알파, 에포젠, 에프타플라틴, 에르가미솔, 에스트라스, 에스트라디올, 에스트라무스틴 인산염 나트륨, 에티닐 에스트라디올, 에티올, 에티드론산, 에토포포스, 에토포시드, 파드로졸, 파르스톤, 필그라스탐, 피나스테라이드, 필그라스탐, 플록수리딘, 플루코나졸, 플루다라빈, 5-플루오로데옥시우리딘 모노인산염, 5-플루오로우라실(5-FU), 플루옥시메스테론, 플루타미드, 포르메스탄, 포스테아빈, 포테무스틴, 폴베스트란트,

감마가드, 켐시타빈, 켐투주맵, 글리백, 글리아델, 고세렐린, 그라니세트론 HCl, 히스트렐린, 하이캄틴, 히드로코르톤, 에리트로-히드록시노닐아데닌, 히드록시우레아, 이브리투모맵 튜세탄, 이다루비신, 이포스파미드, 인터페론 알파, 인터페론-알파 2, 인터페론 알파-2A, 인터페론 알파-2B, 인터페론 알파-n1, 인터페론 알파-n3, 인터페론 베타, 인터페론 감마-1a, 인터루킨-2, 인트론 A, 이레사, 이리노테칸, 카이트릴, 렌티난 술페이트, 레트로졸, 류코보린, 류프플라이드, 류프플라이드 아세테이트, 레바미솔, 레보폴린산 칼슘 염, 레보트로이드, 레복실, 로무스틴, 로니다민, 마리놀, 메클로레타민, 메코발라민, 메드록시프로게스테론 아세테이트, 메게스트롤 아세테이트, 멜팔란, 메네스트, 6-머캅토피린, 메스나, 메토티렉세이트, 메트빅스, 밀테포신, 미노사이클린, 미토마이신 C, 미토탄, 미톡산트론, 모드레날, 마이옥셋, 네다플라틴, 놀라스타, 뉴메가, 뉴포젠, 닐루타미드, 놀바텍스, NSC-631570, 옥트-43, 옥트레오티드, 온단세트론 HCl, 오라프레드, 옥살리플라틴, 파클리탁셀, 페디아아프레드, 페가스파가제, 페가시스, 펜토스타틴, 피시바닐, 필로카르핀 HCl, 피라루비신, 플리카마이신, 포르피머 나트륨, 프레드니무스틴, 프레드니솔론, 프레드니손, 프레마린, 프로카르바진, 프로크리트, 랄티트렉시드, 레비프, 레늄-186 에티드로네이트, 리톡시맵, 로페론-A, 로무르티드, 살라겐, 산도스타틴, 사그라모스팀, 세무스틴, 시조피란, 소부죽산, 솔루-메드롤, 스파르포스산, 줄기-세포 요법, 스트렙토조신, 스트론티움-89 클로라이드, 신트로이드, 타목시펜, 탐솔로신, 타소네르민, 타스틀락톤, 탁소테르, 테셀루킨, 테모졸로미드, 테니포시드, 테스토스테론 프로피오네이트, 테스트레드, 티오구아닌, 티오테파, 타이로트로핀, 티루드론산, 토포테칸, 토레미펜, 토시투모맵, 트라스투주맵, 트레오솔판, 트레티노인, 트렉살, 트리메틸멜라민, 트리메트렉세이트, 트리프로텔린 아세테이트, 트리프로텔린 파모에이트, UFT, 우리딘, 발루비신, 베스나리논, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 빈데신, 비노렐빈, 비블리진, 지네카드, 지노스타틴 스티말라머, 조프란, ABI-007, 아콜비펜, 악티문, 아피니탁, 아미노프테린, 아르족시펜, 아소프리스닐, 아타메스탄, 아트라센탄, BAY 43-9006 (소라페닙), 아바스틴, CCI-779, CDC-501, 셀레브렉스, 세톡시맵, 크리스나톨, 사이프로테론 아세테이트, 데시타빈, DN-101, 독소루비신-MTC, dSLIM, 두타스테라이드, 에도테카린, 에플로니틴, 엑사테칸, 펜레티나이드, 2염산 히스타민, 히스트렐린 히드로겔 이식물, 홀륨-166 DOTMP, 이반드론산, 인터페론 감마, 인트론-PEG, 익사베필론, 키홀 림펫 헤모시아닌, L-651582, 란레오티드, 라소폭시펜, 리브라, 로나파닙, 미프록시펜, 미노드로네이트, MS-209, 리포좀 MTP-PE, MX-6, 나파렐린, 네모루비신, 네오바스타트, 놀라트렉시드, 오블리머센, 옹코-TCS, 오시렘, 파클리탁셀 폴리글루타메이트, 파미드로네이트 이나트륨, PN-401, QS-21, 쿠아제팜, R-1549, 랄록시펜, 란피르나제, 13-시스-레티노산, 사트라플라틴, 세오칼시톨, T-138067, 탈세바, 탁소프렉신, 티모신 알파 1, 티아조푸린, 티피파닙, 티라파자민, TLK-286, 토레미펜, 트랜스MID-107R, 발스포달, 바프레오티드, 바탈라닙, 베르테포르핀, 빈플루닌, Z-100, 줄레드론산 또는 그의 조합물일 수 있다.

[1600] 상기 조성물에 추가될 수 있는 임의의 항-과다-증식제에는 본원에 참고문헌으로 도입되는, 문헌 [Merck Index, (1996), 11번째 판]의 암 치료요법 약물 계획에 열거된 화합물, 예컨대 아스파라기나제, 블레오마이신, 카르보플라틴, 카르무스틴, 클로람부실, 시스플라틴, 콜라스파제, 시클로포스파미드, 시타라빈, 다칼바진, 닥티노마이신, 다우노루비신, 독소루비신 (아드리아마이신), 에피루비신, 에토포시드, 5-플루오로우라실, 핵사메틸멜라민, 히드록시우레아, 이포스파미드, 이리노테칸, 류코보린, 로무스틴, 메클로레타민, 6-머캅토피린, 메스나, 메토티렉세이트, 미토마이신 C, 미톡산트론, 프레드니솔론, 프레드니손, 프로카르바진, 랄록시펜, 스트렙토조신, 타목시펜, 티오구아닌, 토포테칸, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 및 빈데신이 포함되지만, 이것으로 한정되는 것은 아니다.

[1601] 본 발명의 조성물과 함께 사용하는데 적합한 그 밖의 항-과다-증식제에는 본원에 참고문헌으로 도입되는, 문헌 [Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (Ninth Edition), editor Molinoff et al, publ. by McGraw-Hill, pages 1225-1287, (1996)]에서 신생물 질환을 치료하는데 사용하는 것이 승인된 화합물, 예컨대 아미노글루테티미드, L-아스파라기나제, 아자티오프린, 5-아자시티딘 클라드리빈, 부솔판, 디에틸 스틸베스트롤, 2',2'-디플루오로데옥시시티딘, 도세탁셀, 에리트로히드록시노닐 아데닌, 에티닐 에스트라디올, 5-플루오로데옥시우리딘, 5-플루오로데옥시우리딘 모노인산염, 인산 플루다라빈, 플루옥시메스테론, 플루타미드, 히드록시프로게스테론 카프로에이트, 이다루비신, 인터페론, 메드록시프로게스테론 아세테이트, 메게스트롤 아세테이트, 멜팔란, 미토탄, 파클리탁셀, 펜토스타틴, N-포스포노아세틸-L-아스파르테이트(PALA), 플리카마이신, 세무스틴, 테니포시드, 테스토스테론 프로피오네이트, 티오테파, 트리메틸멜라민, 우리딘, 및 비노렐빈이 포함되지만, 이것으로 한정되는 것은 아니다.

[1602] 본 발명의 조성물과 함께 사용하는데 적합한 그 밖의 항암제, 예컨대 에포틸론 및 그의 유도체, 이리노테칸, 랄록시펜 및 토포테칸이 포함되지만, 이것으로 한정되는 것은 아니다.

[1603] 일반적으로, 본 발명의 화합물 또는 조성물과 조합한 세포독성제 및/또는 세포증식억제제의 사용은:

- [1604] (1) 작용제를 단독으로 투여한 것에 비해, 종양의 성장을 완화하는데 보다 큰 효능을 제공하거나, 또는 종양을 제거하고,
- [1605] (2) 화학요법제의 투여량을 보다 줄이고,
- [1606] (3) 단일 작용제 화학요법 및 그 밖의 특정 조합 요법에서 관찰되는 것 보다 거의 유해하지 않은 약리 합병증을 가지면서, 환자가 더 잘 견딜 수 있는 화학요법 치료를 제공하고,
- [1607] (4) 포유동물, 특히 인간에서 보다 넓은 범위의 다양한 암 유형을 치료하고,
- [1608] (5) 치료한 환자들 사이에서 보다 높은 반응률을 제공하고,
- [1609] (6) 표준 화학요법 치료에 비해 치료한 환자들 사이의 생존 기간을 보다 늘리고,
- [1610] (7) 종양 진행에 보다 긴 시간을 제공하고/거나,
- [1611] (8) 다른 암 작용제 조합이 길항 효과를 제공하는 공지된 예와 비교하여, 적어도 작용제를 단독으로 사용한 것 보다는 더 양호한 효능 및 내성의 결과를 제공할 것이다.

실시예

[1612] **약어 및 두문자어**

[1613] 당업계의 유기 화학자에 의해 사용되는 약어의 광범위한 목록은 문헌 [The ACS Style Guide (third edition)] 또는 [the Guidelines for Authors for the Journal of Organic Chemistry]에 나타나 있다. 상기 목록에 포함되는 약어, 및 당업계의 유기 화학자에 의해 사용되는 모든 약어는 본원에 참고로 도입된다. 본 발명의 목적을 위해, 화학 원소는 문헌 [Handbook of Chemistry and Physics, 67th Ed., 1986-87]의 CAS 버전의 원소 주기율 표에 따라 확인된다.

[1614] 더욱 구체적으로, 하기 약어가 본원 전반에 걸쳐 사용되는 경우, 이는 다음과 같은 의미를 갖는다:

[1615] **약어 및 두문자어**

- [1616] ¹H-NMR 양자 핵 자기 공명 분광법
- [1617] ³¹P-NMR 인-31 핵 자기 공명 분광법
- [1618] AcOH 아세트산
- [1619] (Ac)₂O 아세트산 무수물
- [1620] abs 절대
- [1621] aq 수성
- [1622] ap 대략
- [1623] atm 대기
- [1624] br 넓음
- [1625] BOP 벤조트리아졸-1-일옥시-트리스(디메틸아미노)포스포늄
- [1626] 헥사플루오로포스페이트
- [1627] Bu 부틸
- [1628] ACN 아세토니트릴
- [1629] Ac₂O 아세트산 무수물
- [1630] AcOH 아세트산
- [1631] Celite® 셀라이트사의 규조토 브랜드

[1632]	CD ₃ CN	아세트니트릴- <i>d</i> ₃
[1633]	CD ₃ OD	메탄올- <i>d</i> ₄
[1634]	d	이중항
[1635]	DCE	디클로로에탄
[1636]	DCM	디클로로메탄
[1637]	dd	이중 이중항
[1638]	DIBAL	디이소부틸알루미늄 히드라이드
[1639]	DMF	<i>N,N</i> -디메틸포름아미드
[1640]	DMSO	디메틸설폭시드
[1641]	DMSO- <i>d</i> ₆	디메틸설폭시드- <i>d</i> ₆
[1642]	equiv	당량(들)
[1643]	ES-MS	전기분무 질량 분광계
[1644]	Et ₃ N	트리에틸아민
[1645]	Et ₂ O	디에틸 에테르
[1646]	EtOAc	에틸 아세테이트
[1647]	EtOH	에탄올
[1648]	FBS	소 태아 혈청
[1649]	g	그램(들)
[1650]	h	시간(들)
[1651]	Hex	헥산
[1652]	HPLC	고성능 액체 크로마토그래피
[1653]	Hz	헤르츠
[1654]	<i>J</i>	NMR 커플링 상수
[1655]	KOAc	칼륨 아세테이트
[1656]	L	리터(들)
[1657]	LCMS	액체 크로마토그래피-질량 분광계
[1658]	LHMDS	리튬 헥사메틸디실라지드
[1659]	M	몰의
	mCPBA	메타-클로로퍼옥시벤조산
[1660]	Me	메틸
[1661]	MeOH	메탄올
[1662]	mg	밀리그램(들)
[1663]	MHz	메가헤르츠
[1664]	min	분(들)
[1665]	mL	밀리리터

[1666]	mmol	밀리몰
[1667]	MPLC	중압 액체 크로마토그래피
[1668]	MS	질량 분광계
[1669]	Ms	메탄술포닐
[1670]	N	노르말
[1671]	nM	나노몰의
[1672]	Pr	프로필
[1673]	py-BOP	벤조트리아졸-1-일-옥시트리피롤리딘포스포늄 헥사플루오로포스페이트
[1674]	q	사중항
[1675]	Ra-Ni	라니-니켈
[1676]	R _f	TLC 채류 인자
[1677]	Rochelle's salt	타르트산 나트륨칼륨염
[1678]	RPMI	로스웰 파크 (Roswell Park) 기념 연구소
[1679]	RT	채류 시간
[1680]	rt	실온
[1681]	s	단일항
[1682]	satd.	포화된
[1683]	t	삼중항
[1684]	TEA	트리에틸아민
[1685]	TFA	트리플루오로아세트산
[1686]	THF	테트라히드로푸란
[1687]	TLC	박층 크로마토그래피
[1688]	TosMIC	토실메틸 이소시아나이드
[1689]	TPP	트리페닐포스핀
[1690]	Ts	<i>p</i> -톨루엔술포닐
[1691]	v/v	부피-대-부피 비율
[1692]	v/v/v	부피-대-부피-대-부피 비율
[1693]	μL	마이크로리터
[1694]	μm	마이크로미터
[1695]		하기의 실시예에 보고하는 백분율은 최저 몰량으로 사용한 출발 성분을 기준으로 한다. 공기 및 습기 민감성 액체 및 용액은 주사기 또는 캐뉼러를 통해 전달하고, 고무 셉타를 통해 반응 용기로 도입하였다. 시판 등급 시약 및 용매는 추가 정제없이 사용하였다. 용어 "감압하에 농축된"은 부히 (Buchi) 회전 증발기를 대략 15 mmHg에서 사용한 것을 나타낸다. 모든 온도는 섭씨 (°C)로 비-교정된 채 보고된다. 예비-코팅된 글래스 후면 실리카 겔 60 A F-254 250 μm 플레이트 상에서 박층 크로마토그래피 (TLC)를 수행하였다.
[1696]		본 발명의 화합물의 구조는 하나 이상의 하기 절차로 확인하였다.
[1697]	<u>NMR</u>	
[1698]		NMR 스펙트럼은 각각의 화합물에 대해 획득하였고, 나타낸 구조와 일치하였다.

- [1699] 통상적인 1차원 NMR 분광법을 300 MHz 또는 400 MHz 바리안® 머큐리-플러스 (Varian® Mercury-plus) 분광계 상에서 수행하였다. 샘플을 중수소화 용매에 용해시켰다. 화학적 이동을 ppm 스케일로 기록하였으며, ¹H 스펙트럼에 대해 적절한 용매 신호, 예컨대 DMSO-d₆에 대하여 2.49 ppm, CD₃CN에 대하여 1.93 ppm, CD₃OD에 대하여 3.30 ppm, CD₂Cl₂에 대하여 5.32 ppm, 및 CDCl₃에 대하여 7.26 ppm을 참고로 하였다.
- [1700] **GC/MS**
- [1701] 전자 충돌 질량 스펙트럼 (EI-MS)은 J & W HP-5 컬럼 (0.25 μm 코팅; 30 m×0.32 mm)을 갖는 휴렛 팩카드 6890 가스 크로마토그래프가 장착된 휴렛 팩카드(Hewlett Packard) 5973 질량 분광계로 획득하였다. 이온 공급원은 250°C에서 유지하고, 스펙트럼은 0.34초/스캔에서 50-550 amu로부터 스캐닝하였다.
- [1702] **LC/MS**
- [1703] 달리 나타내지 않는 한, 모든 체류 시간은 LC/MS로부터 획득하고, 분자 이온에 상응한다. 고압 액체 크로마토그래피-전자분무 질량 스펙트럼 (LC/MS)은 하기 중 하나를 사용하여 획득하였다:
- [1704] 방법 A (LCQ)
- [1705] 휴렛-팩카드 1100 HPLC는 쿼터너리 펌프 (quaternary pump), 254 nm에서의 다양한 파장 검출기 세트, 워터스 선파이어 (Waters Sunfire) C18 컬럼 (2.1×30 mm, 3.5 μm), 길슨(Gilson) 오토샘플러 및 전자분무 이온화를 사용하는 피니건(Finnigan) LCQ 이온 트랩 질량 분광계를 장착하였다. 공급원에서의 여러 이온에 따른 다양한 이온 시간을 사용하여 스펙트럼을 120 내지 1200 amu로부터 스캐닝하였다. 용리액은 A: 0.02% TFA를 갖는 물 중의 2% 아세트니트릴, 및 B: 0.018% TFA를 갖는 아세트니트릴 중의 2% 물이었다. 3.5분에 걸쳐 유량 1.0 ml/분에서 10% B로부터 95% B로의 구배 용리를 초기 체류 0.5분 및 95% B에서의 최종 체류 0.5분으로 수행하였다. 총 운전 시간은 6.5분이었다.
- [1706] 방법 B (LCQ5)
- [1707] 아길렌트(Agilent) 1100 HPLC 시스템. 아길렌트 1100 HPLC 시스템은 아길렌트 1100 오토샘플러, 쿼터너리 펌프, 및 254 nm에서의 다양한 파장 검출기 세트를 장착하였다. 사용한 HPLC 컬럼은 워터스 선파이어 C-18 컬럼 (2.1×30 mm, 3.5 μm)였다. HPLC 용리액은 전자분무 이온화로 피니건 LCQ 데카 이온 트랩 질량 분광계로의 스플리팅 없이 직접적으로 커플링하였다. 양성 이온 모드를 사용하여 공급원에서의 여러 이온에 따른 다양한 이온 시간을 사용하여 스펙트럼을 140 내지 1200 amu로부터 스캐닝하였다. 용리액은 A: 0.02% TFA를 갖는 물 중의 2% 아세트니트릴, 및 B: 0.02% TFA를 갖는 아세트니트릴 중의 2% 물이었다. 3.0분에 걸쳐 유량 1.0 ml/분에서 10% B로부터 90% B로의 구배 용리를 초기 체류 1.0분 및 95% B에서의 최종 체류 1.0분으로 수행하였다. 총 운전 시간은 7.0분이었다.
- [1708] 방법 C (LTQ)
- [1709] 아길렌트 1100 HPLC 시스템. 아길렌트 1100 HPLC 시스템은 아길렌트 1100 오토샘플러, 쿼터너리 펌프, 및 다이오드 어레이를 장착하였다. 사용한 HPLC 컬럼은 워터스 선파이어 C18 컬럼 (2.1×30 mm, 3.5 μm)였다. HPLC 용리액은 전자분무 이온화를 사용하는 피니건 LTQ 이온 트랩 질량 분광계로 1:4 스플릿으로 직접적으로 커플링하였다. 양성 또는 음성 이온 모드를 사용하여 공급원에서의 여러 이온에 따른 다양한 이온 시간을 사용하여 스펙트럼을 50 내지 800 amu로부터 스캐닝하였다. 용리액은 A: 0.1% 포름산을 갖는 물, 및 B: 0.1% 포름산을 갖는 아세트니트릴이었다. 3.0분에 걸쳐 유속 1.0 ml/분에서 10% B로부터 90% B로의 구배 용리를 초기 체류 2.0분 및 95% B에서의 최종 체류 1.0분으로 수행하였다. 총 운전 시간은 8.0분이었다.
- [1710] 방법 D
- [1711] 길슨 HPLC 시스템은 254 nm에서의 다양한 파장 검출기 세트, YMC pro C-18 컬럼 (2×23 mm, 120A), 및 전자분무 이온화를 갖는 피니건 LCQ 이온 트랩 질량 분광계를 장착하였다. 공급원에서의 여러 이온에 따른 다양한 이온 시간을 사용하여 스펙트럼을 120 내지 1200 amu로부터 스캐닝하였다. 용리액은 A: 0.02% TFA를 갖는 물 중의 2% 아세트니트릴, 및 B: 0.018% TFA를 갖는 아세트니트릴 중의 2% 물이었다. 3.5분에 걸쳐 유량 1.0 ml/분에서 10% B로부터 95% B로의 구배 용리를 초기 체류 0.5분 및 95% B에서의 최종 체류 0.5분으로 수행하였다. 총 운전 시간은 6.5분이었다.
- [1712] 방법 E

- [1713] 아길렌트 1100 HPLC 시스템. 아길렌트 1100 HPLC 시스템은 아길렌트 1100 오토샘플러, 쿼터너리 펌프, 및 다이오드 어레이를 장착하였다. 사용한 HPLC 컬럼은 워터스 선파이어 (2.1×30 mm, 3.5 μm)였다. HPLC 용리액은 전자분무 이온화를 사용하는 피니켄 LTQ 이온 트랩 질량 분광계로 1:4 스플릿으로 직접적으로 커플링하였다. 양성 또는 음성 이온 모드를 사용하여 공급원에서의 여러 이온에 따른 다양한 이온 시간을 사용하여 스펙트럼을 50 내지 800 amu로부터 스캐닝하였다. 용리액은 A: 0.1% 포름산을 갖는 물, 및 B: 0.1% 포름산을 갖는 아세트니트릴이었다. 3.0분에 걸쳐 유속 1.0 ml/분에서 10% B로부터 90% B로의 구배 용리를 초기 체류 2.0분 및 95% B에서의 최종 체류 1.0분으로 수행하였다. 총 운전 시간은 8.0분이었다.
- [1714] **정제용 HPLC:**
- [1715] 정제용 HPLC는 전형적으로는 2개의 길슨 322 펌프, 길슨 215 오토샘플러, 길슨 다이오드 어레이 검출기, 및 C-18 컬럼 (예를 들면, YMC Pro 20×150 mm, 120 Å)을 장착한 길슨 HPLC 시스템을 사용하여 역상 모드로 수행하였다. 구배 용리는 0.1% TFA를 갖는 물로서의 용매 A 및 0.1% TFA를 갖는 아세트니트릴로서의 용매 B를 사용하여 수행하였다. 화합물을 컬럼 상에 용액으로서 주사한 후에, 전형적으로는 혼합 용매 구배, 예컨대 15분에 걸쳐 유량 25 ml/분으로 용매 A 중의 10 내지 90% 용매 B로 용리하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획(들)을 254 또는 220 nm에서 UV 모니터링함으로써 수집하였다.
- [1716] **정제용 MPLC:**
- [1717] 정제용 중압 액체 크로마토그래피 (MPLC)는 표준 실리카겔 "플래쉬 크로마토그래피" 기술 (예를 들면, 문헌 [Still, W. C. et al. J. Org. Chem. 1978, 43, 2923-5]), 또는 실리카겔 카트리지 및 장치, 예컨대 바이오태그 플래쉬(Biotage Flash) 시스템을 사용하여 수행하였다. 각종 용리 용매를 실험 프로토콜에 기재된 바와 같이 사용하였다.
- [1718] **일반적인 제조 방법**
- [1719] 본 발명의 이 실시양태에서 사용되는 화합물의 제조에 사용될 특정 방법은 특정 목적 화합물에 따라 달라진다. 특정 치환기의 선택과 같은 인자는 본 발명의 특정 화합물의 제조에 따른 경로에서 중요한 역할을 수행한다. 이들 인자는 당업자에 의해 용이하게 인식된다.
- [1720] 본 발명의 화합물은 공지된 화학적 반응 및 절차를 사용하여 제조할 수 있다. 그럼에도 불구하고, 본 발명의 화합물의 합성에 대한 독자에게 도움을 주기 위해 상세한 특정 실시예를 실시예를 기재하는 하기 실험 부분에 나타냄으로써 하기 일반적인 제조 방법을 나타낸다.
- [1721] 본 발명의 화합물은 시판 입수가 가능하거나 일상적이고 통상적인 화학적 방법에 따라 제조가능한 출발 물질로부터 통상의 화학적 방법 및/또는 하기 개시되는 바와 같이 제조할 수 있다. 화합물의 일반적인 제조 방법을 하기에 나타내고, 대표적인 화합물의 제조를 실시예에 구체적으로 나타낸다.
- [1722] 본 발명의 화합물의 합성 및 본 발명의 화합물의 합성과 관련된 중간체의 합성에 사용될 수 있는 합성 변형은 당업자에게 공지되어 있거나 입수가 가능하다. 합성 변형의 수집은 편집물, 예컨대 하기 문헌들에서 찾을 수 있다:

- 문헌 [J. March. *Advanced Organic Chemistry*, 4th ed.; John Wiley: New York (1992)]
- 문헌 [R.C. Larock. *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd ed.; Wiley-VCH: New York (1999)]
- 문헌 [F.A. Carey; R.J. Sundberg. *Advanced Organic Chemistry*, 2nd ed.; Plenum Press: New York (1984)]
- 문헌 [T.W. Greene; P.G.M. Wuts. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd ed.; John Wiley: New York (1999)]
- 문헌 [L.S. Hegedus. *Transition Metals in the Synthesis of Complex Organic Molecules*, 2nd ed.; University Science Books: Mill Valley, CA (1994)]
- 문헌 [L.A. Paquette, Ed. *The Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*; John Wiley: New York (1994)]
- 문헌 [A.R. Katritzky; O. Meth-Cohn; C.W. Rees, Eds. *Comprehensive Organic Functional Group Transformations*; Pergamon Press: Oxford, UK (1995)]
- 문헌 [G. Wilkinson; F.G A. Stone; E.W. Abel, Eds. *Comprehensive Organometallic Chemistry*; Pergamon Press: Oxford, UK (1982)]
- 문헌 [B.M. Trost; I. Fleming. *Comprehensive Organic Synthesis*; Pergamon Press: Oxford, UK (1991)]
- 문헌 [A.R. Katritzky; C.W. Rees Eds. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*; Pergamon Press: Oxford, UK (1984)]
- 문헌 [A.R. Katritzky; C.W. Rees; E.F.V. Scriven, Eds. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*; Pergamon Press: Oxford, UK (1996)]
- 문헌 [C. Hansch; P.G. Sammes; J.B. Taylor, Eds. *Comprehensive Medicinal Chemistry*; Pergamon Press: Oxford, UK (1990)]

[1723]

[1724]

또한, 합성 방법 및 논제와 관련된 정기적 리뷰에는 문헌 [Organic Reactions; John Wiley: New York]; [Organic Syntheses; John Wiley: New York]; [Reagents for Organic Synthesis; John Wiley: New York]; [The Total Synthesis of Natural Products; John Wiley: New York]; [The Organic Chemistry of Drug Synthesis; John Wiley: New York]; [Annual Reports in Organic Synthesis; Academic Press: San Diego CA]; 및 [Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl); Thieme: Stuttgart, Germany]이 포함된다. 게다가, 합성 변형의 데이터베이스에는 화학 요약서 (Chemical Abstracts) (이는 CAS 온라인 또는 SciFinder로 검색할 수 있음), 한트부흐 데르 오르가니셴 케미 (Handbuch der Organischen Chemie (베일스타인(Beilstein))), 이는 SpotFire로 검색할 수 있음), 및 REACCS가 포함된다.

[1725]

피롤로트리아진의 제조 방법은 또한 공개된 미국 출원 제10/289,010호 (미국 공개 제2003-0186982 A1호), 미국 특허 제6,670,357호 (미국 출원 제10/036,293호), 뿐만 아니라 WO 2003/042172, WO 2004/009542, WO 2004/009601, WO 2004/009784, WO 2004/013145 및 WO 2005/121147에 개시되어 있으며, 이 모두는 그 전문이 본원에 참고로 도입된다.

[1726]

본 발명의 화합물의 일반적 제조 방법

[1727]

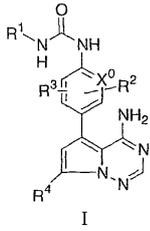
출발 물질이 시판 입수가 가능하거나 당업계에 잘 공지된 표준 방법에 의해 용이하게 제조한다는 것도 이해되어야 한다. 이러한 방법은 본원에 열거된 변형을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다.

[1728]

달리 언급하지 않는 한, 반응은 보통 반응 조건하에 변경되지 않는 비활성 유기 용매에서 수행된다. 이들에는 에테르, 예컨대 디에틸 에테르, 1,4-디옥산 또는 테트라히드로푸란, 할로젠화 탄화수소, 예컨대 디클로로메탄, 트리클로로메탄, 사염화탄소, 1,2-디클로로에탄, 트리클로로에탄 또는 테트라클로로에탄, 탄화수소, 예컨대 벤젠, 톨루엔, 크실렌, 헥산, 시클로헥산 또는 광유 분획, 알코올, 예컨대 메탄올, 에탄올 또는 이소-프로판올, 니트로메탄, 디메틸포름아미드 또는 아세토니트릴이 포함된다. 용매의 혼합물도 사용할 수 있다.

[1729]

반응은 일반적으로 0°C 내지 150°C, 바람직하게는 0°C 내지 70°C의 온도 범위에서 수행한다. 반응은 대기압, 승압 또는 감압 (예를 들면, 0.5 내지 5 bar) 하에 수행할 수 있다. 일반적으로, 이들은 공기 또는 비활성 기체, 전형적으로는 질소의 대기압하에 수행한다.



[1730]

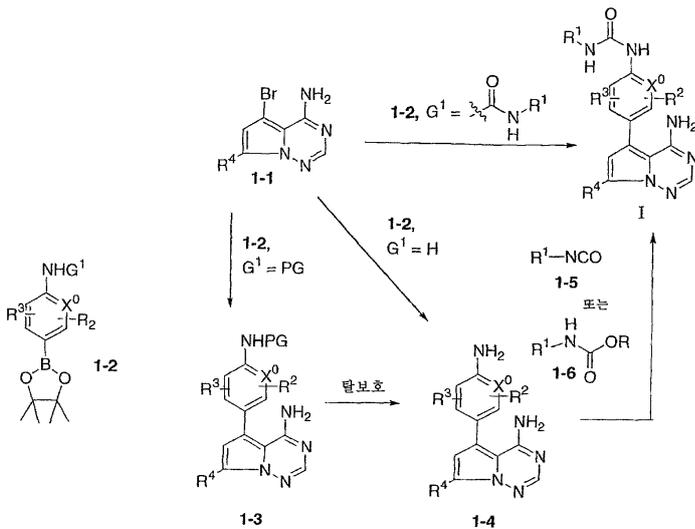
[1731]

화학식 I의 본 발명의 화합물은 하기 반응식에 기재된 것과 같은 직접 방법에 의해, 또는 당업자들에게 잘 알려진 수단에 의해 제조할 수 있다. 하기 반응식에서, 달리 구체적으로 정의되지 않는다면, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 및 X^0 의 의미는 상기 기재된 것과 동일하다.

[1732]

하기 반응식 1은 당업계에 잘 알려진 교차 커플링 (스즈키 (Suzuki))의 방법에 의해 화학식 (1-3)의 상응하는 브로모 화합물로부터 화학식 I의 화합물을 제조하는 일반적인 방법을 예시한다. 따라서, 화학식 (1-1)의 브로모 화합물을 화학식 (1-2)의 적절하게 치환된 보로네이트 ($G^1 = C(O)NHR^1$)와 커플링하여, 화학식 I의 화합물을 직접 제공한다. 별법으로, 화학식 (1-1)의 브로모 화합물을 적절하게 치환된 보로네이트 ($G^1 = H$, PG; 여기서 PG는 당업계에 알려진 임의의 보호기임)와 커플링하여, 화학식 (1-3) 및 (1-4)의 아닐린을 얻는다. 필요한 경우, 당업계에 잘 알려진 방법 (예를 들면, BOC 카르바메이트의 산 촉매된 제거)에 의해 보호기 (PG)를 먼저 제거할 수 있다. 일반적으로 비활성 용매 중에서, 화학식 (1-4)의 아닐린을 화학식 (1-5)의 이소시아네이트 또는 화학식 (1-6)의 카르바메이트와 반응시켜, 화학식 I의 화합물을 직접 제공한다.

반응식 1

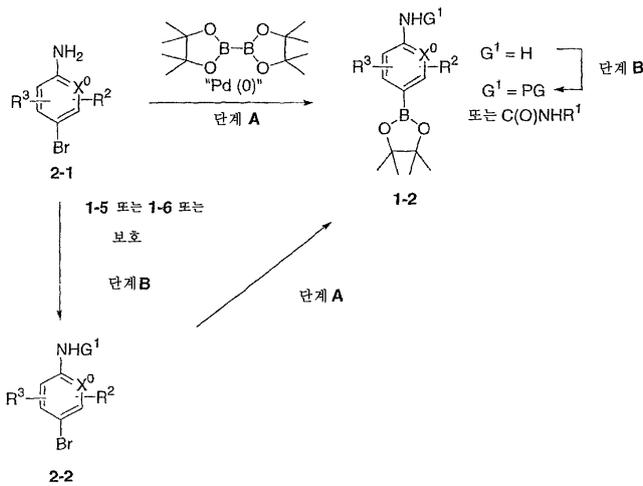


[1733]

[1734]

하기 반응식 2는 화학식 (2-1)의 브로모 화합물로부터 출발하는, 화학식 (1-2)의 치환된 보로네이트의 제조 방법을 개괄한다. 따라서, 당업계에 잘 알려진 커플링 조건 하에 (2-1)을 비스(핀콜레이트) 디보론과 반응시켜 (단계 A), 화학식 (1-2)의 보로네이트 ($G^1 = H$)를 직접 제공할 것이다. 별법으로, 반응식 1에 기재된 조건 하에 화학식 (2-1)의 아닐린을 이소시아네이트 또는 카르바메이트로 처리하여, 화학식 (2-2)의 브로모 화합물 ($G^1 = C(O)NHR^1$)을 제공할 것이다. 추가적으로, 화학식 (2-1)의 아닐린을 적절한 기 ($G^1 = PG$)로 보호할 수 있으며, 이는 당업계에 잘 알려진 조건 하에 합성할 수 있다. 화학식 (1-2)의 보로네이트 ($G^1 = PG, C(O)NHR^1$)는 단계 A에서 주어진 조건 하에 화학식 (2-2)의 상응하는 브로모 화합물로부터 생성할 수 있다. 필요하다면, 단계 B에서 개괄된 조건에 의해 화학식 (1-2)의 보로네이트 ($G^1 = H$)를 화학식 (1-2)의 보로네이트 ($G^1 = PG, C(O)NHR^1$)로 추가로 변환시킬 수 있다.

반응식 2

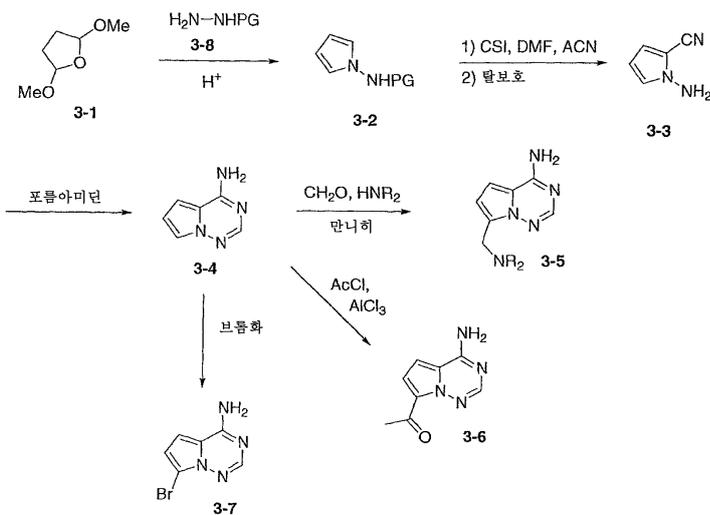


[1735]

[1736]

하기 반응식 3은 통상적인 전구체 (3-4)로부터 통상적인 중간체 (3-5), (3-6), 및 (3-7)의 제조를 기재한다. 통상적인 중간체 (3-5), (3-6) 및 (3-7)은 다양한 R⁴의 생성에 대하여 당업자들에게 유용한 전구체이다. 산성 조건 하에 시판되는 2,5-디알콕시 테트라히드로푸란 (3-1)을 보호된 히드라진으로 처리하여, n-치환된 아미노 피롤 (3-2)을 제공한다. 2-위치에서의 시안화는 시약, 예컨대 클로로술포닐 이소시아네이트로 처리하여 쉽게 수행할 수 있다. 이후, 당업계에 잘 알려진 방법 (예를 들면, BOC 카르바메이트의 제거를 위한 비양성자성 용매 중 HCl)에 의해 보호기 (PG)를 제거하여, 중간체 (3-3)을 제공할 수 있다. 용매, 예컨대 EtOH 중 포름아미드화 유도체, 예컨대 포름아미딘 아세테이트 등으로 처리하여 (3-3)의 고리화를 수행하여, 화학식 (3-4)의 피롤로트리아진 중간체를 제공할 수 있다. 화학식 (3-4)의 7-위치에서의 여러 관능기의 위치선택적인 친전자성 첨가에 의해 분화를 수행할 수 있다. 만니히 (Mannich) 조건 하의 (3-4)의 화합물의 처리, 예컨대 용매, 예컨대 아세트산 등 중 아민, 예컨대 1급 또는 2급 (시클릭 또는 비시클릭) 아민, 및 포름알데히드 등으로 처리하여, 화학식 (3-5)의 화합물을 제공한다. 루이스 산, 예컨대 AlCl₃ 등, 및 산 클로라이드, 예컨대 아세틸 클로라이드 등을 사용하여 화학식 (3-6)의 화합물을 화학식 (3-4)의 화합물로부터 직접 제조할 수 있다. 적합한 용매, 예컨대 DMF 등 중에서 시약, 예컨대 1,3-디브로모-5,5-디메틸히단토인 또는 다른 브롬화 작용제로 (3-4)를 브롬화하여, (3-7)을 제공한다.

반응식 3



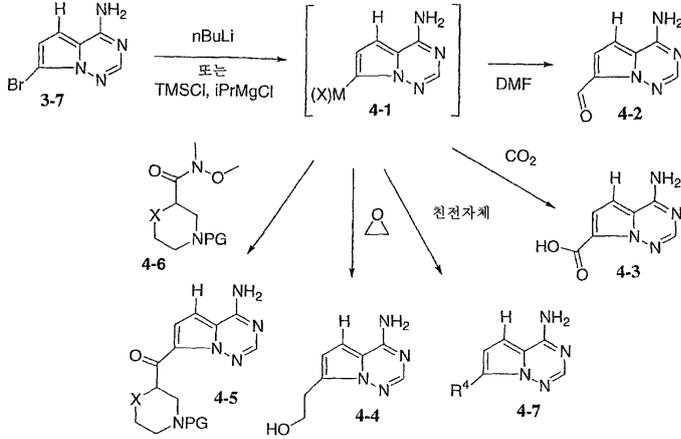
[1737]

[1738]

하기 반응식 4는 통상적인 중간체 (3-7)을 이용하여 R⁴ 위치에서 관능기를 제공할 수 있는 몇몇 방식을 개관한다. 비활성 용매 (예를 들면, THF) 중에서 적절한 유기금속 시약, 예컨대 n-부틸 리튬 등으로 통상적인 중간체 (3-7)에서 할로젠 금속 교환하여 일시적인 종 (4-1)을 제공하며, 이를 당업계에 잘 알려진 여러 친전자체로 켄

칭할 수 있다. (4-1)을 시약, 예컨대 DMF 등으로 처리하여, 알데히드 중간체 (4-2)를 제공한다. (4-1)을 CO₂로 처리하여, 산 중간체 (4-3)을 제공한다. (4-1)을 시약, 예컨대 에틸렌 옥사이드 등으로 처리하여, 알코올 중간체 (4-3)을 제공한다. (4-1)을 시약, 예컨대 웨인렙 (Weinreb) 아마이드, 예컨대 화학식 (4-6)의 화합물로 처리하여, 화학식 (4-5)의 치환된 케톤을 제공한다.

반응식 4

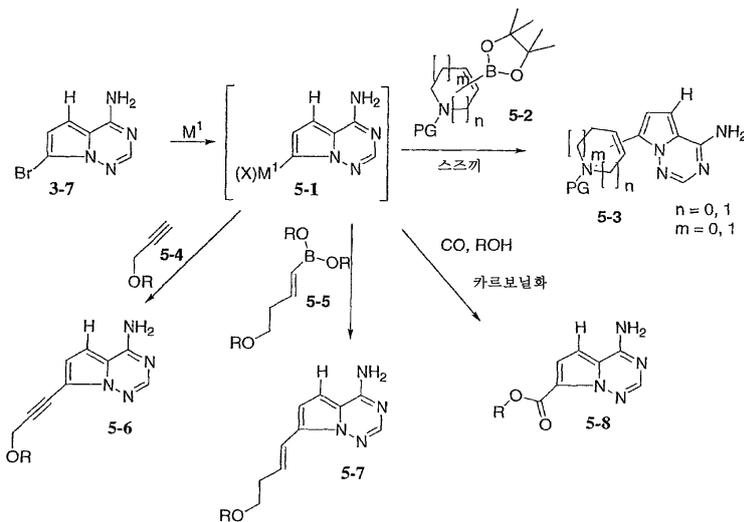


[1739]

[1740]

하기 반응식 5는 R⁴ 위치에서의 관능기를 공통적인 중간체 (3-7)을 통해 도입 및 변형할 수 있는 몇몇 추가의 방식을 개괄한다. 적절한 금속 (예를 들면, 팔라듐, 니켈, 아연 등)으로 (3-7)에 금속 삽입하여, 일시적인 종 (5-1)을 제공하며, 이를 당업자들에게 잘 알려진 여러 시약과 커플링할 수 있다. 당업계에 잘 알려진 조건 하에 (5-1)을 비닐 보로네이트 또는 보론산, 예컨대 (5-2) 또는 (5-5)로 처리하여, 적절하게 보호된 중간체 (5-3) 및 (5-7)을 각각 제공한다. 별법으로, (5-1)을 용매, 예컨대 DMF 중에서 Pd(II) 촉매, Cu(I) 공-촉매 및 아민 염기, 예컨대 피롤리딘 또는 트리에틸아민 등의 존재 하에 화학식 (5-4)의 알킨으로 처리하여, 화학식 (5-6)의 화합물을 제공할 수 있다. 또한, 중간체 (5-1)을 일산화탄소 분위기 하에 알코올로 처리하여, 화학식 (5-8)의 중간체를 제공할 수 있다.

반응식 5



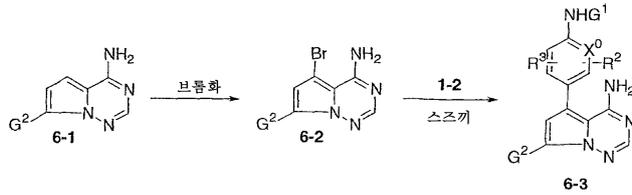
[1741]

[1742]

하기 반응식 6은 화학식 (6-3)의 화합물의 제조를 기재하며, 여기서 G는 반응식 3, 4 및 5에 기재되는 중간체를 비롯한 R⁴의 부분집합으로서 정의된다. 따라서, 화학식 (6-1)의 화합물을 적합한 용매, 예컨대 THF 등 중에서 브롬화 시약, 예컨대 1,3-디브로모-5,5-디메틸히단토인 등으로 처리하여, 화학식 (6-2)의 화합물을 제공한다. 당업계에 잘 알려진 조건 하에서의 금속 매개 교차 커플링, 예컨대 스즈끼 등은 화학식 (6-3)의 화합물을 제공한다. 화학식 (6-3)의 화합물은 화학식 I일 수 있다. 별법으로, 화학식 (6-3)의 화합물에서 G²를 반응식 7 내

지 12에 기재된 것과 같이 추가로 전환하여, R⁴를 제공할 수 있다.

반응식 6

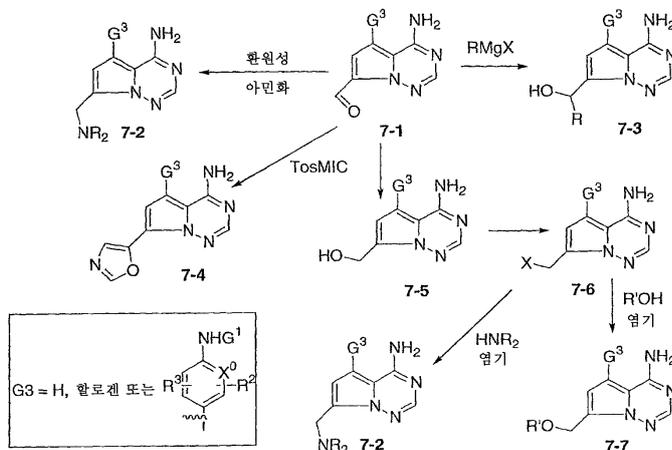


[1743]

[1744]

하기 반응식 7은 화학식 (7-1)의 화합물에서의 알데히드 관능기를 조작할 수 있는 몇몇 방식을 기재하며, 여기서 G³은 반응식 7에 정의되어 있고, G¹은 반응식 1에 정의되어 있다. 따라서, 화학식 (7-2)의 화합물은 적합한 용매, 예컨대 디클로로에탄 등 중에서 적합한 환원제, 예컨대 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 등의 존재 하에 아민, 예컨대 1급 또는 2급 (시클릭 또는 비시클릭) 아민으로 처리하여 당업자들에 의해 제조할 수 있다. 별법으로, 화학식 (7-1)의 화합물을 적합한 용매, 예컨대 THF 등 중에서 그리냐르 시약 등으로 처리하여, 화학식 (7-3)의 알코올을 제공할 수 있다. 또한, (7-1)을 이소시아니드 시약 (예를 들면, TosMIC 등)으로 처리하여 화학식 (7-4)의 고리화된 화합물을 합성할 수 있다. 따라서, 화학식 (7-1)의 화합물을 용매, 예컨대 THF 등 중에서 환원제, 바람직하게는 DIBAL-H로 처리하여, 화학식 (7-5)의 1급 알코올을 제공할 것이다. 적합한 용매, 예컨대 CH₂Cl₂ 중에서 시약, 예컨대 티오닐 클로라이드로 (7-5)를 할로젠화하여, 화학식 (7-6)의 α-할로 화합물 (X = Cl, Br 또는 I)을 제공한다. 염기, 예컨대 후니그 (Hunig) 염기 등의 존재 하에 적합한 용매, 예컨대 DMF 등 중에서 알코올로, 및 임의로 촉매, 예컨대 요오드화칼륨으로 (7-6)을 처리하여, 화학식 (7-7)의 에테르를 제공한다. 별법으로, 적합한 염기, 예컨대 후니그 염기의 존재 하에 아민, 예컨대 1급 또는 2급 (시클릭 또는 비시클릭) 아민으로 (7-6)을 처리하여, 화학식 (7-2)의 화합물을 제공한다.

반응식 7



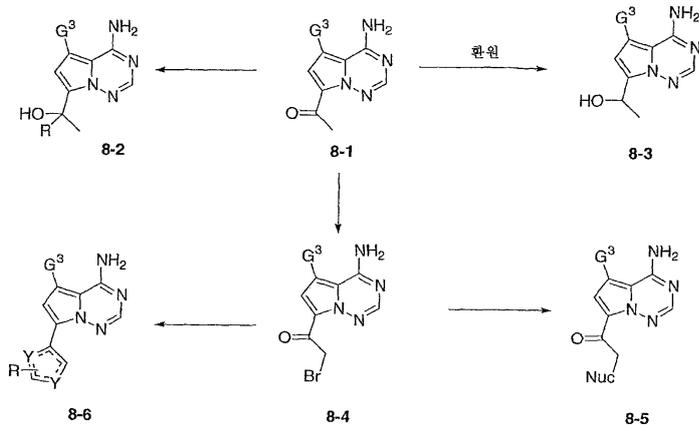
[1745]

[1746]

하기 반응식 8은 화학식 (8-1)의 화합물에서의 케톤 관능기를 조작할 수 있는 몇몇 방식을 기재하며, 여기서 G³은 반응식 7에 정의되어 있다. 따라서, 화학식 (8-1)의 화합물을 적합한 용매, 예컨대 THF 등 중에서 환원제, 예컨대 DIBAL-H 등으로 처리하여, 화학식 (8-3)의 2급 알코올을 제공할 수 있다. (8-1)을 비양성자성 용매, 예컨대 THF 등 중에서 그리냐르 시약 등으로 처리하여 화학식 (8-3)의 3급 알코올 또한 생성할 수 있다. 추가적으로, 화학식 (8-1)의 화합물을 용매, 예컨대 THF 등 중에서 3급 아민의 존재 하에 실릴-트리플레이트로 처리하여, 실릴-엔올 에테르를 제공할 수 있다. 브롬화 작용제, 예컨대 1,3-디브로모-5,5-디메틸히단토인 등으로 처리하여, 상기 화합물을 화학식 (8-4)의 화합물로 변환시킬 수 있다. 적합한 용매, 예컨대 DMF 등, 및 임의로 촉매, 예컨대 요오드화칼륨 및/또는 염기, 예컨대 탄산칼륨 등의 존재 하에 친핵체 Nuc (여기서, Nuc는 아민, 예컨대 1급 또는 2급 (시클릭 또는 비시클릭) 아민, 또는 알코올 또는 카르복실산으로서 정의됨)로 처리하여 화학식 (8-4)의 화합물을 화학식 (8-5)의 화합물로 전환시킬 수 있다. 또한, (8-4)를 당업계에 잘 알려진 여러 친핵체 (예를 들면, 티아졸 및 이미다졸 각각의 형성을 위해 티오아미드, 또는 포름아미드)로 처리하여, 화학식

(8-6)의 임의로 치환된 헤테로사이클 (Y는 독립적으로 N, O 또는 S일 수 있음)을 생성할 수 있다.

반응식 8

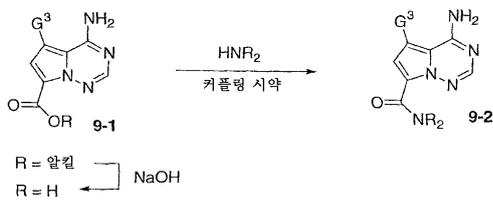


[1747]

[1748]

하기 반응식 9는 화학식 (9-2)의 아미드를 합성할 수 있는 몇몇 방식을 기재하며, 여기서 G³은 반응식 7에 정의되어 있다. 중간체 (9-1)은 반응식 4 또는 5, 및/또는 반응식 6에 의해 당업계에 경험된 것에 의해 합성될 수 있다. 카르복실산 잔기는 중간체 (4-3)으로부터, 또는 중간체 (5-8)로부터 유래된 에스테르로부터 직접 합성할 수 있으며, 이를 적합한 용매 중에서 염기성 조건 (예를 들면, 수성 NaOH 등) 하에 가수분해할 수 있다. 당업자들에게 잘 알려진 펩티드 커플링 조건 하에 화학식 (9-1)의 화합물을 1급 및 2급 (시클릭 또는 비시클릭) 아민과 커플링하여, 화학식 (9-2)의 아미드를 제공한다.

반응식 9

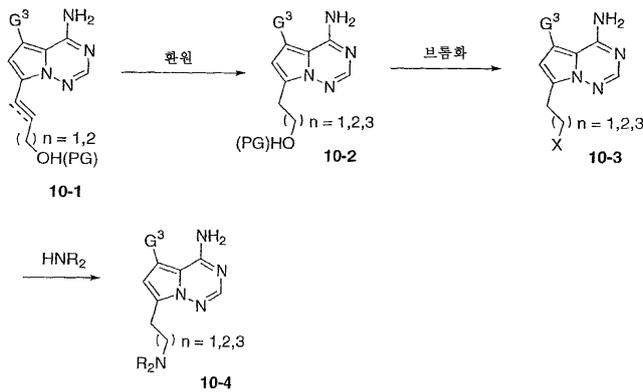


[1749]

[1750]

하기 반응식 10은 R⁴의 부분집합을 나타내는 (10-4)의 제조를 기재하며, 여기서 1급 또는 2급 (시클릭 또는 비시클릭) 아민은 2개, 3개 또는 4개 탄소 사슬, 및 반응식 7에서 정의된 것과 같은 G³에 의해 연결된다. 화학식 (10-1)의 화합물은 알켄 또는 알킨 잔기 중 하나를 함유하며, 무수 알코올 또는 당업계에 잘 알려진 보호기 (PG)에 의해 보호된 것 중 하나로서 존재할 수 있다. 촉매, 예컨대 PtO₂ 등의 존재 하에 (10-1)의 알켄 또는 알킨을 수소화하여 화학식 (10-2)의 화합물 (n = 2, 3)을 제공한다. 별법으로, 화학식 (10-2)의 화합물 (n = 1)은 중간체 (4-4)로부터 직접 유래될 수 있다. 필요한 경우, PG를 당업계에 잘 알려진 방법에 의해 이 시점에서 제거할 수 있다. 생성된 알코올의 할로겐화를 비양성자성 용매 중에서 당업계에 잘 알려진 시약 (예를 들면, 사브롬화탄소 및 트리페닐포스핀, 또는 SOCl₂)으로 수행하여, 화학식 (10-3)의 화합물을 수득할 수 있다. 적합한 용매, 예컨대 DMF 등 중, 및 임의로 촉매, 예컨대 요오드화칼륨 및/또는 염기, 예컨대 탄산칼륨 등의 존재 하에 1급 또는 2급 (시클릭 또는 비시클릭) 아민의 친핵성 첨가는 화학식 (10-4)의 화합물을 제공한다.

반응식 10

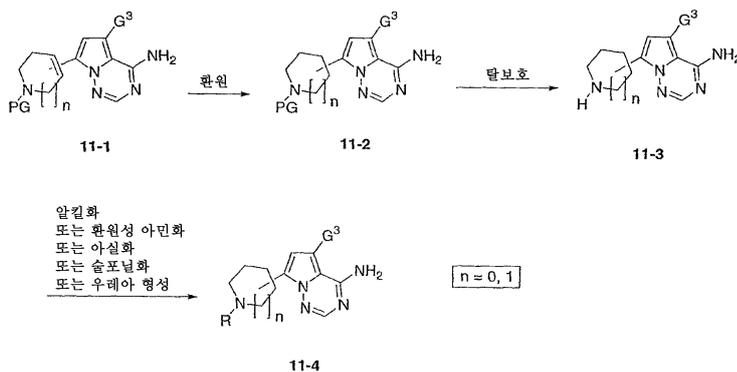


[1751]

[1752]

하기 반응식 11은 화학식 (11-3)의 화합물 (R⁴ = 비치환된 피페리딘 또는 피롤리딘) 또는 화학식 (11-4)의 화합물 (R⁵ = 임의로 치환된 피페리딘 또는 피롤리딘)의 제조를 기재하며, 여기서 G³은 반응식 7에서 상기와 같이 정의된다. 용매, 예컨대 아세트산 등 중에서 촉매, 예컨대 PtO₂ 등의 존재 하에 수소로 (11-1)의 이중 결합을 환원시켜, 화학식 (11-2)의 시클릭 아민을 제공한다. 당업계에 잘 알려진 방법 (예를 들면, BOC 카르바메이트의 산 촉매된 탈보호)을 사용하여 (11-2)를 탈보호하여, 화학식 (11-3)의 화합물을 제공한다. 적합한 염기, 예컨대 수산화나트륨의 존재 하에 적절한 알킬화 작용제, 예컨대 에틸렌 탄산염과 화학식 (11-3)의 화합물을 반응시켜 화학식 (11-4)의 화합물을 제공한다. 또한, 용매, 예컨대 1,2-디클로로에탄 등 중에서 화학식 (11-3)의 화합물을 알데히드, 예컨대 포름알데히드 등, 및 환원제, 예컨대 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 등으로 처리하여 화학식 (11-4)의 화합물을 제조한다. 또한, 적절한 용매, 예컨대 THF, 디클로로메탄 또는 이외 중 적합한 염기, 예컨대 피리딘, 탄산칼륨, 3급 아민 등의 존재 하에 화학식 (11-3)의 아민을 아실화 또는 술폰화 시약, 예컨대 아실 무수물, 아실 클로라이드, 술폰일 클로라이드 등과 반응시켜 화학식 (11-4)의 화합물을 제조할 수 있다. 추가적으로, 화학식 (11-3)의 아민을 적절한 용매, 예컨대 THF 등 중 이소시아네이트 또는 카르바메이트로 처리하여, 화학식 (11-4)의 우레아를 제공할 수 있다.

반응식 11



[1753]

[1754]

하기 반응식 12는 (12-2)의 화합물의 제조를 개괄하며, 여기서 R⁴는 메틸렌 링커에 의해 부착된 2-치환된 모르폴린으로서 기재되며, G³은 반응식 7에서 상기와 같이 정의된다. 케톤 (12-1) (PG는 H 또는 당업자들에게 잘 알려진 임의의 보호기 중 하나임)을 수소화물 공급원 (예를 들면, 트리에틸실란 등)의 존재 하에 루이스 산 매개 조건 (예를 들면, BF₃-OEt₂ 등) 하에 직접 환원시킬 수 있다. 이 시점에서, 당업계에 잘 알려진 조건 (예를 들면, BOC 카르바메이트의 산 촉매된 제거) 하에 보호기를 제거할 수 있다.

반응식 12



[1755]

[1756]

추가적으로, 본 발명의 화합물에서의 민감성 또는 반응성 기는 상기 임의의 방법 동안에 보호 및 탈보호가 필요할 수 있다. 일반적으로, 당업계에 잘 알려진 통상의 방법에 의해 보호기를 첨가 및 제거할 수 있다 (예를 들면, 문헌 [T. W. Greene and P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis; Wiley: New York, (1999)] 참조).

[1757]

본 발명을 보다 잘 이해하기 위하여, 하기 실시예를 설명한다. 이들 실시예는 예시의 목적만 있으며, 임의의 방식으로 본 발명의 범주를 제한하는 것으로 해석되지 않는다. 본원에서 언급된 모든 출판물은 그의 전문이 본원에 참고로 포함된다.

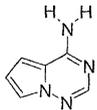
[1758]

<중간체의 제조>

[1759]

중간체 A: 피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-일아민의 제조

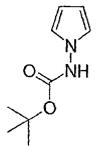
[1760]



[1761]

단계 1: 피롤-1-일-카르바미산 tert-부틸 에스테르의 제조

[1762]



[1763]

1,4-디옥산 (700 mL) 중 tert-부틸카르바메이트 (100, 0.757 mol), 2,5-디메톡시테트라히드로푸란 (108 g, 0.832 mol) 및 2 N HCl (10 mL)의 교반된 용액을 함유하는 플라스크 (딘-스탁 트랩이 장착됨)를 질소 하에 90°C에서 가열하였다. 반응을 수 시간에 걸쳐 진행시켜, 용액이 미황색으로부터 오렌지색으로 변하였으며, 환류를 시작하였다. 반응을 D/S 트랩에서 수집된 증류물 (주로 CH₃OH, 2 mol/1 mol 시약)의 양에 의해 모니터링하였다. 메탄올 수집이 이론량 (50 mL)에 도달하면, 샘플을 TLC (실리카겔, GHLF, 1:3 EtOAc/헥산, 닐히드린 염색)에 의해 분석하여, 반응 완료를 확인하였다. 가열을 중지시키고, 반응물을 약간 냉각시키고, 이후 포화 중탄산나트륨 용액 (약 25 mL)을 첨가하여, 염산을 중성화시켰다. 켄칭된 혼합물을 소결 유리 깔때기를 통해 여과하고, 진공 하에 농축시켜, 오렌지색 반-고체 잔류물이 남았다. 잔류물을 디에틸 에테르 (최소 부피)에 현탁시켰으며, 거의 무색 고체를 흡인 여과에 의해 수집하고, 헥산으로 세척하고, 공기 건조시켜, 생성물 60.2 g (40%)을 수득하였다. 모액으로부터 2차 수확물 (황색-황갈색 고체)을 단리시켰다 (29.0 g, (19%)). 모액에 존재하는 추가의 물질을 실리카겔 크로마토그래피에 의해 회수하여, 수율을 증가시킬 수 있다.

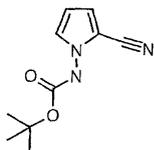
[1764]

¹H-NMR (CD₃OD): δ 10.23 (br s, 1H), 6.66 (t, 2H, J = 2.2 Hz), 5.94 (t, 2H, J = 2.2), 1.42 (s, 9H); MS: GC/MS (+esi): m/z=182.9 [MH]⁺

[1765]

단계 2: (2-시아노-피롤-1-일)-카르바미산, tert-부틸 에스테르의 제조

[1766]



[1767]

2 L 삼구 RB에 교반 바, N₂ 주입구, 고무막 저온 온도계 및 얼음/아세톤 냉각조를 장착하였다. 피롤-1-일-카르바미산 tert-부틸 에스테르 (99.0 g, 0.543 mol)를 반응기에 첨가하고, 무수 아세트니트릴 (700 mL)로 용해시켰다

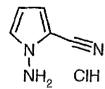
며, 교반 용액을 0℃로 냉각시켰다. 클로로술포닐 이소시아네이트 (49.7 mL, 0.57 mol)를 주사기를 통해 적하 하였으며 (내부 온도를 5℃ 미만으로 유지시킴), 약 20분 이후 현탁이 관찰되었다. 45분 이후, N,N-디메틸포름 아미드 (무수, 100 mL)를 적하 깔때기를 통해 적하하였으며 (내부 온도를 5℃ 미만으로 유지시킴), 반응 혼합물 이 용액이 되었다. 0℃에서 45분 동안 계속 교반하고, 이후 반응물이 실온이 되도록 하였으며, 켄칭된 샘플의 TLC (실리카겔, 1:3 에틸 아세테이트/헥산, UV, 닐히드린 염색)에 의한 모니터링은 반응이 완전히 진행되었음을 나타내었다. 혼합물을 얼음 (약 2 L)에 부었으며, EtOAc (2 L)를 첨가하면서 교반하였다. 층을 분리하고, 유기 층을 황산마그네슘 상에서 건조시켰다. 건조된 용액을 30/40 마그네솔 (Magnesol) 패드를 통해 여과하였으며, 여과물을 진공 하에 농축시켜 건조시키고, 이후 잔류물을 최소 부피의 디클로로메탄에 용해시키고, 에틸 아세테이트/헥산, 0-50% 에틸 아세테이트로 용리시켜 실리카 겔 플러그에서 크로마토그래피하였다. 깨끗한 생성물 함유 분획을 합하고, 진공 하에 농축시켜 건조시켜, 백색 고체로서 바람직한 생성물 69.8 g (62%)을 수득하였다. 약간의 불순물 분획이 추가 물질 16.8 g (15%)을 제공하였으며, 총 86.6 g (77%) 회수하였다.

¹H-NMR (CD₃OD): δ7.01 (dd, 1H, J = 3.0, 1.6 Hz), 6.82 (dd, 1H, J = 4.4, 1.7 Hz), 6.19 (dd, 1H, J = 4.2, 2.9 Hz), 4.88 (s, 1H, H₂O+NH-), 1.50 (br s, 9H, HN-BOC); MS: LC/MS (+esi), m/z=207.9 [M+H]

[1768]

[1769]

단계 3: 1-아미노-1H-피롤-2-카르보니트릴 히드로클로라이드의 제조



[1770]

[1771]

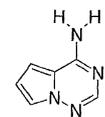
3 L, 3구 RB 플라스크에 기계적 교반기, 질소 주입구, 열전쌍/JKEM 온도 조절기, 적하 깔때기 및 빙수 냉각조를 장착하였다. (2-시아노-피롤-1-일)-카르바산, tert-부틸 에스테르 (85 g, 0.41 mol)를 첨가하고, 1,4-디옥산 (400 mL)으로 용해시켰으며, 이후 교반된 오렌지색 용액을 0℃로 냉각시키고, 내부 온도를 5℃ 미만으로 유지시키면서 HCl/디옥산 (4 N, 820 mL, 8 eq.)을 적하 깔때기로부터 서서히 첨가하였다. 약 30분 이후, 용액이 흐려졌으며, 실온에서 5시간 동안 계속 교반하고, 완료에 대하여 반응을 TLC에 의해 모니터링하였다 (실리카겔, GHLF, 1:3 EtOAc/헥산, UV; 비고: 유리 염기는 높은-R_f 반점으로 관찰될 수 있으며, 불완전한 반응으로서 해석될 수 있음). 반응 혼합물을 디에틸 에테르 (2 L)로 희석시켰으며, 침전된 고체를 흡인 여과에 의해 수집하고, 에테르 (1 L)로 세척하였다. 건조시켜 (진공 오븐, 50℃), 황갈색 고체로서 바람직한 생성물 50.5 g (85%)을 수득하였다.

¹H-NMR (CD₃OD): δ7.05 (dd, 1H, J = 2.8, 1.9 Hz), 6.75 (dd, 1H, J = 1.8, 4.2 Hz), 6.13 (dd, 1H, J = 2.8, 4.4 Hz), 5.08 (s, 3H, NH₃⁺); MS: GC/MS, m/z= 108.2 [M+H].

[1772]

[1773]

단계 4: 표제 화합물의 제조



[1774]

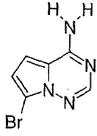
[1775]

무수 에탄올 (800 mL) 중 1-아미노-1H-피롤-2-카르보니트릴 히드로클로라이드 (50 g, 0.35 mol)의 교반된 현탁물에 포름아미딘 아세테이트 (181.3 g, 1.74 mol) 및 인산칼륨 (370 g, 1.74 mol)을 첨가하였다. 현탁물을 78℃에서 18시간 동안 (N₂ 하에) 가열하고, 이후 냉각시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 건조시켰다. 잔류물을 빙수 (2 L)와 혼합하였으며, 암회색-갈색 고체를 흡인 여과에 의해 수집하였다. 필터 케이크를 물로 세척하고, 건조물을 흡인하였으며, 고체를 고온 에틸 아세테이트로 (깔때기에서) 용해시키고, 수집 용기로 여과하였다. 암색 용액을 긴 30/40 마그네솔 플러그를 통해 여과시켰으며, 미황색 여과물을 진공 하에 농축시켜 건조시켜, 옅은 황색 고체 (20.6 g, 44.1% 수율)를 수득하였다. 플러그를 에틸 아세테이트/에탄올로 세척하고, 세척물을 진공 하에 농축시켜, 추가의 물질 10.7 g (23%)을 수득하였다. 수성 후처리 여과물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 이어서 건조시키고, 마그네솔 여과 및 농축시켜 또 다른 깨끗한 생성물 6.3 g (14%)을 얻었으며, 총 37.6 g (81%) 회수하였다.

¹H-NMR (CD₃OD): δ 7.72 (s, 1H), 7.52 (dd, 1H, J=2.5, 1.6 Hz), 6.85 (dd, 1H, J=4.5, 1.6 Hz), 6.64 (dd, 1H, J=4.5, 2.7 Hz) LC/MS (+esi): m/z=135.1 [M+H].

[1776]

[1777] 중간체 B: 7-브로모-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-일아민의 제조



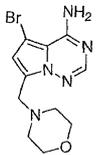
[1778]

[1779] 무수 DMF (200 mL) 중 피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-일아민 (21.0 g, 0.157 mol)을 함유하는 교반 용액을 -20℃로 냉각시켰으며, 1,3-디브로모-5,5-디메틸히단토인 (22.4 g, 0.078 mol)을 약 45분에 걸쳐 조금씩 첨가하였다. 반응물을 또 다른 45분 동안 교반하였으며, 완료에 대하여 TLC (실리카겔, GHLF, 5% CH₃OH/CH₂Cl₂)에 의해 모니터링하였다. 포화 Na₂SO₃ 용액 (300 mL)을 첨가하고, 생성된 현탁액을 교반하였으며, 고체를 흡인 여과에 의해 수집하였다. 필터 케이크를 물로 세척하고, 흡인에 의해 건조시키고, 이후 에틸 아세테이트 (1 L) 및 5% 탄산나트륨 용액 (1 L) 사이에 분배시켰다. 층을 분리시키고, 유기 층을 신선 탄산나트륨 용액으로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시켰다. 후처리로부터의 여과물 또한 추출하고, 주요 배치와 합하고, 이후 마그네슘 패드를 통해 여과하고, 진공 하에 농축시켜, 조절의 모노-브로화물 KRAM 206-3-1 (29.9 g, 90% 수율)을 수득하였다. 21.5 g 양의 조절의 모노-/디-브로모 생성물을 고온 에틸 아세테이트 (300 mL, 70℃)에서 분쇄시켜, 디-브로화된 부-생성물을 약 2%만 함유하는 무색 고체 (12.3 g)를 제공하였다.

[1779]

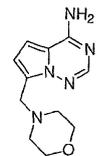
[1780]

[1781] 중간체 C: 5-브로모-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-아민



[1782]

[1783] 단계 1: 7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-아민



[1784]

[1785] AcOH (90 mL) 중 포름알데히드 (7.9 ml, 10.9 g, 134 mmol) 및 모르폴린 (8.0 ml, 11.7 g, 134 mmol)의 용액을 20분 동안 교반시켰다 (약간 발열 반응). 이후, AcOH (500 mL) 중 중간체 A (15.00 g, 112 mmol)의 용액을 첨가하고, 생성된 혼합물을 밤새 60℃로 가열시켰다 (비교 - 용액은 시간에 따라 색깔이 점점 진해짐). 반응물을 진공 하에 농축시켰으며, 잔류물을 EtOAc (약 300 mL)에 용해시키고, 1 N NaOH (pH는 약 10임; 약 300 mL)로 세척하였다. 수성 상을 EtOAc (3×100 mL)로 역추출하였다. 생성물이 약간 물 가용성이며, 수성 추출물이 여전히 강한 UV를 나타내었기 때문에, 수성 층을 염수 (1:1)로 희석시키고, 3×100 mL EtOAc로 추출하였다 (비교 - 각각의 추출 후 수성 상의 pH를 확인하고, 1 N NaOH로 9 내지 10 범위로 유지되도록 재조절함). 합쳐진 유기 층을 염수 (약 200 mL)로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 진공 하에 농축시켜, 황색 고체를 수득하였다. 조 물질을 EtOAc 중 10% THF로부터 재결정화하여, 밝은 황색 자유 유동성 고체 19.5 g (75% 수율)을 수득하였다. 9:1 DCM:EtOH에서 생성물 R_f = 0.20.

[1785]

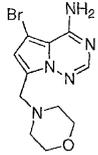
¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 7.82 (s, 1H), 7.73 to 7.56 (br s, 2H), 6.84 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 6.54 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 3.76 (s, 2H), 3.52 (t, *J* = 4.5 Hz, 4H), 2.38 (t, *J* = 4.4 Hz, 4H); MS: LC/MS (+ esi) RT = 1.01 min. *m/z* = 234 [M+H]

[1786]

[1787]

단계 2: 표제 화합물의 제조

[1788]



[1789]

질소로 플러싱한 3구 둥근 바닥 플라스크에서 모르폴리노 피롤로트리아진 (8.91 g, 38.2 mmol)을 THF (275 ml)에 용해시켰다. 상기 생성된 용액을 -78°C (아세톤/드라이아이스)로 냉각시켰다. 여기에, 1,3-디브로모-5,5-디메틸히단토인을 4 부분으로 (대략 동일함; 사용된 총 양 = 5.242 g, 18.33 mmol, 0.48 당량) 30 분 간격으로 첨가하였다. 반응물을 -78°C에서 추가로 30분 동안 교반하였으며, 이후 드라이아이스/MeCN 조로 -45°C로 가온시키고, 30분 동안 교반하였다. 후에, 반응물을 얼음/아세톤 조에서 -10°C로 가온시키고, 추가로 30분 동안 교반하였다. TLC (9:1 DCM:EtOH)는 주요 성분이 바람직한 생성물 (*R*_f 0.52)임을 나타내며, 레트로 (retro)-만니히, 이어서 C-7에서의 브롬화를 통해 얻어진 소량의 SM (*R*_f = 0.20) 및/또는 디브롬화물 (*R*_f = 0.58)을 주목한다. 반응물을 포화 Na₂SO₃ (30 mL)으로 -10°C에서 켄칭하고, 30분 동안 교반하여, 반응물을 실온으로 가온시켰다. 혼합물을 EtOAc (300 mL) 및 물 (100 ml)로 희석하고, 분리하였다. 수성 상을 EtOAc (6×100 mL)로 역추출하였다 (비고 - 바람직한 생성물은 고도로 수용성임). 합쳐진 유기 층을 염수 (200 mL)로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 진공하에 농축시켜, 담황색 고체를 수득하였다. 조 물질을 THF로부터 재결정화시켜, 약간 핑크색의 자유 유동 고체 5.24 g을 수득하였다. 모액을 농축시켜, 황색 잔류물을 제공하였으며, THF로부터 재결정화시켜, 약간 핑크색 물질의 제2 배치 (1.73 g, 합쳐진 수율 58.5%)를 수득하였다. 9:1 DCM:EtOH에서의 생성물 *R*_f = 0.52.

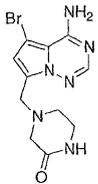
[1790]

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 7.86 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.53 (t, *J* = 4.5 Hz, 4H), 2.38 (t, *J* = 4.3 Hz, 4H); MS: LC/MS (+esi), RT = 0.25 min. *m/z* = 311.9 [M+H]

[1791]

중간체 D: 4-[(4-아미노-5-브로모피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)메틸]-피페라진-2-온

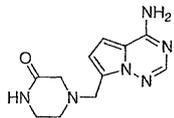
[1792]



[1793]

단계 1: 4-[(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)메틸]피페라진-2-온의 제조

[1794]



[1795]

아세트산 (35 ml) 중 파라포름알데히드 (726 mg, 8.95 mmol) 및 2-옥소피페라진 (1.49 g, 14.9 mmol)의 용액을 질소 하에 10분 동안 교반하고, 이후 중간체 A (1.00 g, 7.46 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 60°C에서 2시간 동안 가열하고, 이후 진공 하에 증발시켜, 암색 오일상 잔류물을 얻었다. 상기 원시 생성물을 EtOAc 약 200 mL로 희석시키고, 이후 2회 여과하여, 매우 암색인 고체를 제거하였으며, 이를 추가의 EtOAc로 세정하여, 오렌지색 여과물을 얻었으며, 이를 포화 수성 NaHCO₃과 함께 혼합하여, 크림색 고체 침전물이 침전하였다. 이 물질을 여과에 의해 수집하고, 물 및 EtOAc로 세척하고, 이후 진공 하에 건조시켜, 순수한 4-[(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)메틸]피페라진-2-온 (948 mg, 52%)을 얻었다.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 7.82 (s, 1H), 7.6 – 7.7 (bs, 3H), 6.86 (d, 1H, J = 4.8), 6.56 (d, 1H, J = 4.8), 3.85 (s, 2H), 3.09 (m, 2H), 2.91 (s, 2H), 및 2.55 (m, 2H); MS LC-MS [M+H]⁺ = 247.3 및 [M+Na]⁺ = 275.9, RT = 1.03 min.

[1796]

[1797]

단계 2: 표제 화합물의 제조

[1798]

트리플루오로아세트산 (0.40 ml, 5.2 mmol)을 주사기를 통해 첨가하면서 4-[(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)메틸]피페라진-2-온 (900 mg, 3.65 mmol)의 현탁액을 질소 하에 DMF (24 ml) 중에서 교반하여, 용액이 생성되었다. 1,3-디브로모-5,5-디메틸히단토인 (470 mg, 01.65 mmol)을 매 5 내지 20분 마다 6부분으로 나누어 첨가하면서 상기 용액을 질소 하에 -20 내지 -30°C 조 냉각하면서 교반하였다. 소량의 분취액을 제거하고, MeOH로 희석하고, HPLC에 의해 분석하여, 디브로모화물이라고 생각되는 약 2% 이후 부산물과 함께 87 면적% 생성물이 형성되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 포화 NaHCO₃ 약 20 ml로 세척하였다. 수성을 디클로로메탄 중에서 10% 이소프로판올로 3회 역추출하였다. 합쳐진 추출물을 건조시키고 (Na₂SO₄), 진공 하에 증발시켰다. 잔류물을 CH₂Cl₂ 중 0 내지 10% MeOH의 구배를 사용하여 40 g 실리카겔에서 크로마토그래피하였다. 최적 분획을 합하고, 증발시켰으며, 잔류물을 고온 THF, MeOH 및 CH₂Cl₂의 혼합물로 분쇄시키고, 이후 냉각기에서 냉각시켰으며, 이후 고체를 수집하고, 이를 진공 하에 건조시켜, 순수한 4-[(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)메틸]피페라진-2-온 (724 mg, 61%)을 얻었다.

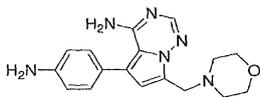
[1799]

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 7.86 (s, 1H), 7.71 (bs, 1H), 6.76 (s, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.09 (m, 2H), 2.93 (s, 2H), 및 2.56 (t, 2H, J = 5.4); MS LC-MS [M+H]⁺ = 325/327 (약함), RT = 1.08 min.

[1800]

중간체 E: 5-(4-아미노페닐)-7-(모르폴린-일메틸)피롤로-[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-아민의 제조

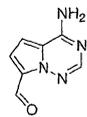
[1801]



[1802]

단계 1: 4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-카르보알데히드의 제조

[1803]



[1804]

N₂ 하에 -78°C에서 THF (2 ml) 중 중간체 B (50 mg, 0.23 mmol)의 용액에 n-부틸리튬 (0.38 ml, 0.93 mmol)을 서서히 첨가하였다. 15분 동안 교반한 이후, DMF (0.10 ml, 1.4 mmol)를 첨가하였으며, 드라이아이스조를 제거하고, 반응물을 실온까지 가온시켰다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, H₂O로 켄칭하였다. 유기물을 수집하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜, 표제 화합물 및 부산물 피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-아민 34 mg을 수득하였다. 혼합물은 컬럼 크로마토그래피를 통해 분리가능하지 않았으며, 추가 정제 없이 다음 단계 반응에 사용하였다.

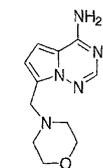
[1805]

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 10.3 (-CHO). MS [M+H]⁺ = 163.2; LCMS RT = 1.11 min.

[1806]

단계 2: 7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-아민의 제조

[1807]



[1808]

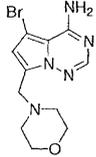
1,2-디클로로에탄 (5 ml) 중 4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-카르보알데히드 (235 mg, 1.45 mmol)에 모르폴린 (0.25 ml, 2.9 mmol) 및 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 (611 mg, 2.9 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 N₂ 하에 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 수성 중탄산나트륨으로 켄칭하고, 이

어서 CH_2Cl_2 로 추출하였다. 유기물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피 (5:95 v/v $\text{CH}_3\text{OH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$)에 의해 정제하여, 표제 화합물 66 mg을 수득하였다 (수율 20%).

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7.80 (s, 1H), 7.62 (br, 2H), 6.83 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 6.52 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.51 (t, $J = 4$ Hz, 4H), 2.37 (t, $J = 4$ Hz, 4H); **MS** $[\text{M}+\text{H}]^+ = 234$; **LCMS RT** = 1.00 min.

[1809]

[1810] 단계 3: 5-브로모-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-아민의 제조



[1811]

[1812] -20°C 에서의 THF (19 ml) 중 7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-아민 (562 mg, 2.40 mmol)의 용액에 1,3-디브로모-5,5-디메틸이미다졸리딘-2,4-디온 (344 mg, 1.2 mmol)을 3 부분으로 나누어 첨가하였다. 반응물을 -20°C 에서 3시간 동안 교반하였다. 완료시, 반응물을 수성 포화 Na_2SO_3 으로 켄칭하고, 실온까지 가온시켰다. 조 생성물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기물을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 생성된 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피 (95:5 v/v $\text{CH}_2\text{Cl}_2-\text{CH}_3\text{OH}$)를 통해 정제하여, 황색 고체로서 표제 화합물 600 mg을 수득하였다 (수율 79%).

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7.84 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.51 (t, $J = 4$ Hz, 4H), 2.37 (t, $J = 4$ Hz, 4H); **MS** $[\text{M}+\text{H}]^+ = 312$; **LCMS RT** = 1.04 min.

[1813]

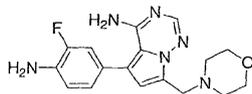
[1814] 단계 4: 표제 화합물의 제조

[1815] 1,2-디메톡시에탄 (2 ml) 중 중간체 C (100 mg, 0.32 mmol), 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)아닐린 (210 mg, 0.96 mmol), 2 M Na_2CO_3 (0.48 ml, 0.96 mmol) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (37 mg, 0.03 mmol)의 혼합물을 탈기시키고, N_2 로 충전시켰으며, N_2 하에 80°C 에서 16시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 이후, 반응 혼합물을 CH_2Cl_2 및 물 사이에 분배시켰다. 수성 상을 CH_2Cl_2 로 2회 추출하였다. 합쳐진 유기물을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 조 생성물을 농축시켜, 황색 오일로서 원시 생성물을 얻었다. 생성된 조질의 오일을 컬럼 크로마토그래피 (95:5 v/v $\text{CH}_2\text{Cl}_2-\text{CH}_3\text{OH}$)를 통해 정제하여, 표제 화합물 52 mg을 수득하였다 (수율 50%).

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7.83 (s, 1H), 7.10 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 6.63 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 6.49 (s, 1H), 5.24 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.51 (t, $J = 4$ Hz, 4H), 2.41 (t, $J = 4$ Hz, 4H); **MS** $[\text{M}+\text{H}]^+ = 324.9$; **LCMS RT** = 1.00 min.

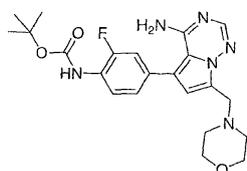
[1816]

[1817] 중간체 F: 5-(4-아미노-3-플루오로페닐)-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f]-[1,2,4]트리아진-4-아민



[1818]

[1819] 단계 1: tert-부틸 {4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐} 카르바메이트의 제조



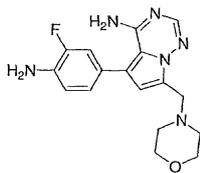
[1820]

[1821] 디옥산 (30 mL) 및 2 N Na_2CO_3 (30 mL) 중 중간체 C (500 mg, 1.6 mmol)의 용액에 중간체 P (576 mg, 1.68

mmol)를 첨가하였다. 용액을 탈기시키고, N₂로 역충전하였다. 팔라듐 테트라키스 트리페닐포스핀 (185 mg, 0.16 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 밤새 80°C로 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc로 희석하였다 (100 mL). 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 생성물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (용리액 구배 1-10% MeOH/CH₂Cl₂)에 의해 정제하여, 백색 분말로서 t-부틸 {4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로-페닐}카르바메이트 (1.9 g, 4.29 mmol)를 92% 수율로 제공하였다.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ9.08 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.70 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 12, 2 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 8.4, 2 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.54 (m, 4H), 2.43 (m, 4H), 1.46 (s, 9H); MS [M+H]⁺ = 442.8; LCMS RT = 2.18.

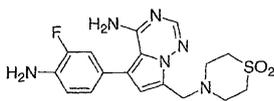
단계 2: 표제 화합물의 제조



CH₂Cl₂ (10 mL) 중 t-부틸 카르바메이트 (510 mg, 1.15 mmol)의 슬러리에 TFA (5 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물은 즉시 균질하게 되었으며, 1시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 1 N 수성 NaOH (100 mL)에 붓고, EtOAc (100 mL)로 추출하였다. 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공하에 농축시켜, 표제 화합물 (392 mg, 1.14 mmol)을 99% 수율로 제공하였다. 생성물을 추가 정제 없이 즉시 사용하였다.

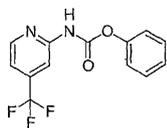
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ7.86 (s, 1H), 7.07 (dd, J = 12, 2 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 8, 2 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 9.4, 8 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.29 (s, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.54 (m, 4H), 2.43 (m, 4H).

중간체 G: 5-(4-아미노-3-플루오로페닐)-7-[(1,1-디옥시도티오모르폴린-4-일)메틸]-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-아민



중간체 F의 제조에 사용되는 과정을 사용하여, 모르폴린을 티오모르폴린 1,1-디옥사이드로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다.

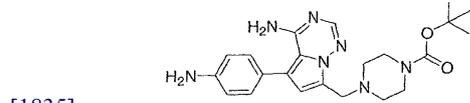
중간체 H: 페닐 [4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]카르바메이트의 제조



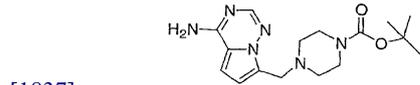
CH₂Cl₂ 250 mL 중 시판되는 2-아미노-4-트리플루오로메틸피리딘 (20.86 g, 128.7 mmol)의 용액을 페닐클로로포르메이트 (17.81 mL, 141.5 mmol) 및 피리딘 (22.85 mL, 283 mmol)으로 처리하였다. 피리딘의 첨가 동안, 황색 침전물이 형성되었으며, 상당한 발열이 관찰되었다. 0.5시간 이후, 균질한 반응물을 Et₂O 1 L로 희석시키고, 1 N 중황산염 완충액 (pH 2) 및 포화 NaHCO₃으로 세척하였다. 유기 층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 증발시켜, 회색 고체를 수득하였다. Et₂O:헥산 (1:5)으로 분쇄시켜, 숟가락의 백색 결정으로서 표제 화합물을 얻었다 (33.5 g, 92% 수율).

[1833] ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 11.28 (s, 1H), 8.60 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.12 (bs, 1H), 7.40 to 7.48 (m, 3H), 7.22 to 7.31 (m, 3H); MS [M+H]⁺ = 283.1; LCMS RT = 3.51.

[1834] 중간체 I: tert-부틸 4-[[4-아미노-5-(4-아미노페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일]메틸]피페라진-1-카르복실레이트의 제조



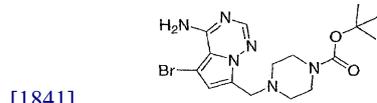
[1836] 단계 1: tert-부틸 4-[(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)메틸]피페라진-1-카르복실레이트의 제조



[1838] 중간체 C, 단계 1의 제조에 사용되는 과정을 사용하여, 모르폴린을 tert-부틸 피페라진-1-카르복실레이트로 대체하여 t-부틸 4-[(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)메틸]피페라진-1-카르복실레이트를 제조하였다.

[1839] ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 7.81(s, 1H), 7.63(br, 2H), .6.83(d, J = 4 Hz 1H), 6.53(d, J = 5 Hz, 1H), 5.74(s, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.39 to 3.34(m, 4H), 2.35 to 2.30(m, 4H), 1.97(s, 3H); MS [M+H]⁺ = 333.0; LCMS RT = 1.16 min.

[1840] 단계 2: 4-(4-아미노-5브로모-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일메틸)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르



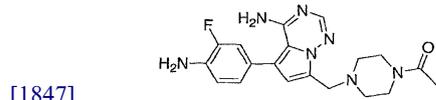
[1842] -20°C (IPA 및 드라이아이스)에서 THF (8 mL) 중 4-(4-아미노-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일메틸)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (252 mg, 0.758 mmol)의 용액에 1,3-디브로모-5,5-디메틸-이미다졸리딘-2,4-디온 (108 mg, 0.379 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 -20°C에서 4시간 동안 교반하였다. 용매의 제거 이후, 잔류물을 디클로로메탄 중 4% 메탄올을 사용하여 실리카겔 컬럼에 의해 정제하여, 바람직한 생성물 209 mg (67%)을 얻었다.

[1843] ¹H-NMR (CD₂Cl₂) δ 7.81 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 3.86 (s, 1H), 3.41 (t, J = 2.4, 4H), 2.48 (s, 4H), 1.43 (s, 9H) MS [M+H]⁺ = 410.9; LCMS RT = 1.87 min.

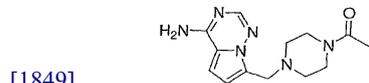
[1844] 단계 3: 표제 화합물의 제조

[1845] 중간체 E, 단계 4의 제조에 사용되는 과정을 사용하여, 중간체 C를 4-(4-아미노-5-브로모-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일메틸)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르로 대체하여 t-부틸 4-[[4-아미노-5-(4-아미노페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일]메틸]피페라진-1-카르복실레이트를 제조하였다.

[1846] 중간체 J: 7-[(4-아세틸피페라진-1-일)메틸]-5-(4-아미노-3-플루오로페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-아민의 제조



[1848] 단계 1: 7-[(4-아세틸피페라진-1-일)메틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-아민의 제조



[1850] 중간체 C, 단계 1의 제조에 사용되는 과정을 사용하여, 모르폴린을 N-아세틸 피페라진으로 대체하여 7-[(4-아세

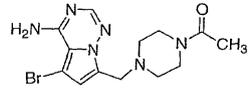
틸피페라진-1-일)메틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-아민을 제조하였다.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 7.81(s, 1H), 7.63(br, 2H), .6.83(d, J = 4 Hz 1H), 6.53(d, J = 5 Hz, 1H), 5.74(s, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.39 to 3.34(m, 4H), 2.35 to 2.30(m, 4H), 1.97(s, 3H); MS [M+H]⁺ = 275.1; LCMS RT = 1.02 min.

[1851]

[1852]

단계 2: 7-[(4-아세틸피페라진-1-일)메틸]-5-브로모피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-아민의 제조



[1853]

[1854]

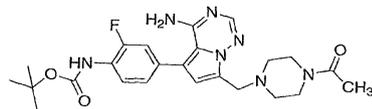
중간체 C, 단계 2의 제조에 사용되는 과정을 사용하여, 7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-아민을 7-[(4-아세틸피페라진-1-일)메틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-아민으로 대체하여 7-[(4-아세틸피페라진-1-일)메틸]-5-브로모피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-아민을 제조하였다.

[1855]

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 7.82(s, 1H), 6.72(s, 1H), 3.81(s, 2H), 3.42 to 3.38(m, 4H), 2.45 to 2.40(m, 4H), 1.95(s, 3H); MS [M+H]⁺ = 354.9; LCMS RT = 1.10 min.

[1856]

단계 3: tert-부틸 (4-{7-[(4-아세틸피페라진-1-일)메틸]-4-아미노-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일}-2-플루오로페닐)카르바메이트의 제조



[1857]

[1858]

중간체 F, 단계 1의 제조에 사용되는 과정을 사용하여, 중간체 C를 7-[(4-아세틸피페라진-1-일)메틸]-5-브로모피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-아민으로 대체하여 t-부틸 (4-{7-[(4-아세틸피페라진-1-일)메틸]-4-아미노-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일}-2-플루오로페닐)카르바메이트를 제조하였다. MS [M+H]⁺ = 483.9; LCMS RT = 2.15 min.

[1859]

단계 4: 표제 화합물의 제조

[1860]

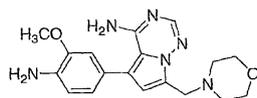
CH₂Cl₂ (8 ml) 중 t-부틸 (4-{7-[(4-아세틸피페라진-1-일)메틸]-4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일}-2-플루오로페닐)카르바메이트 (320 mg, 0.62 mmol)의 용액에 TFA (3 ml)를 첨가하고, 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 부분적으로 증발시키고, 에틸 아세테이트 10 ml를 첨가하고, 포화 수성 NaHCO₃으로 세척하였다. 유기물을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피 (95:5, v/v, CH₂Cl₂-CH₃OH)를 통해 정제하여, 표제 화합물 74 mg을 수득하였다 (수율 30%).

[1861]

¹H-NMR (CH₃OH-d₄) δ 7.85 (s, 1H), 7.10 to 7.00 (m, 3H), 6.66 (s, 1H), 4.00(s, 2H), 3.60 to 3.50(m, 4H), 2.63 to 2.55(m, 4H), 20.6(s, 3H); MS [M+H]⁺ = 383.9; LCMS RT = 1.10 min.

[1862]

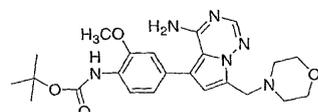
중간체 K: 5-(4-아미노-3-메톡시페닐)-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-아민의 제조



[1863]

[1864]

단계 1: tert-부틸 {4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-메톡시페닐}카르바메이트의 제조



[1865]

[1866]

중간체 F, 단계 1의 제조에 사용되는 과정을 사용하여, 중간체 X (t-부틸 [2-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-

1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]카르바메이트)를 중간체 BV로 대체하고, 1,2-디메톡시에탄을 1,4-디옥산으로 대체하여 t-부틸 {4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2메톡시페닐}카르바메이트를 제조하였다.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 7.98(s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.05(d, J = 2 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 8, 2 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.80(s, 2H), 3.53 (t, J = 4 Hz, 4H), 2.42(t, J = 4 Hz, 4H), 1.41(s, 9H); MS [M+H]⁺ = 455.0; LCMS RT = 2.44 min.

[1867]

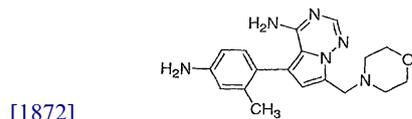
[1868] 단계 2: 표제 화합물의 제조

[1869] CH₂Cl₂ (4 ml) 중 t-부틸 {4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2메톡시페닐}카르바메이트 (100 mg, 0.22 mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산 (1.5 ml)을 첨가하고, 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 부분적으로 증발시키고, 에틸 아세테이트 10 ml를 첨가하고, 포화 수성 NaHCO₃으로 세척하였다. 유기물을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜, 표제 화합물 80 mg을 수득하였다.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 7.84 (s, 1H), 6.84 (d, J = 2 Hz, 1H), 6.84 to 6.68 (m, 2H), 6.55 (s, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.01 to 3.99(m, 5H), 3.53 (t, J = 4 Hz, 4H), 2.42(t, J = 4 Hz, 4H) .

[1870]

[1871] 중간체 L: 5-(4-아미노-2-메틸페닐)-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-아민의 제조



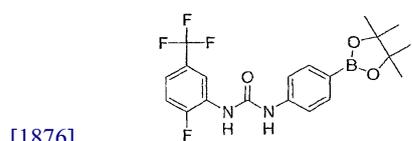
[1872]

[1873] 중간체 E, 단계 4의 제조에 사용되는 과정을 사용하여, 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)아닐린을 중간체 BU로 대체하며, 1,2-디메톡시에탄을 톨루엔으로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 7.82 (s, 1H), 6.86(d, J = 8 Hz, 2H), 6.50(d, J = 2 Hz, 1H), 6.42(d, J = 8 Hz, 2H), 5.16(s, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.53 (t, J = 4 Hz, 4H), 2.41(t, J = 4 Hz, 4H), 1.97(s, 3H); MS [M+H]⁺ = 338.9; LCMS RT = 1.01 min.

[1874]

[1875] 중간체 M: N-[2-플루오로-5-(트리플루오로-메틸)페닐]-N'-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]우레아의 제조



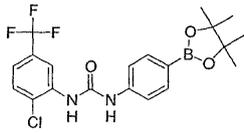
[1876]

[1877] 1,2 디클로로에탄 용액 (80 mL)에 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)아닐린 (5.00 g, 22.82 mmol)을 첨가하였으며, 완전히 용해될 때까지 교반하였다. 이 용액에 2-플루오로-5-트리플루오로메틸 페닐이소시아네이트 (4.92 g, 23.96 mmol)를 한번에 첨가하였다. 용액을 실온에서 밤새 교반시켰으며, 이후 여과 제거하여, 고체를 수득하였다. 1,2 디클로로에탄으로 세정하였다. 모액을 농축시키고, 1,2 디클로로에탄 20 mL 중에서 교반하고, 여과하고, 1,2 디클로로에탄으로 세정하여 생성물의 2차 수확물을 수득하였다. 얻어진 백색 결정의 총 양은 9.56 g (22.54 mmol, 98.8% 수율)이었다.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 9.30 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.60 (d, J = 5.0 Hz 1H), 7.60 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.51 to 7.46 (m, 3H), 7.4 to 7.36 (br m, 1H), 1.26 (s, 12H); MS [M+H]⁺ = 425 LCMS RT = 4.11 min.

[1878]

[1879] 중간체 N: N-[2-클로로-5-(트리플루오로-메틸)페닐]-N'-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]우레아의 제조



[1880]

[1881]

중간체 M의 제조에 사용되는 과정을 사용하여, 2-플루오로-5-트리플루오로메틸 페닐이소시아네이트를 2-클로로-5-트리플루오로메틸 페닐이소시아네이트로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다.

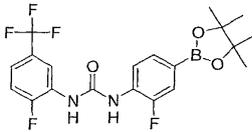
[1882]

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 9.71 (s, 1H), 8.63 (m, 2H), 7.71 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 7.49 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 7.37 (d, *J* = 8.0 Hz 1H), 1.26 (s, 12H); MS [M+H]⁺ = 441 LCMS RT = 4.38 min.

[1883]

중간체 O: N-[2-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사-보롤란-2-일)페닐]-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아의 제조

[1884]



[1885]

단계 1: N-(4-브로모-2-플루오로페닐)-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸) 페닐]우레아의 제조

[1886]



[1887]

1,2 디클로로에탄 용액 (100 mL)에 4-브로모-2-플루오로아닐린 (5.00 g, 26.31 mmol)을 첨가하였으며, 완전히 용해될 때까지 교반하였다. 이 용액에 2-플루오로-5-트리플루오로메틸 페닐이소시아네이트 (5.67 g, 27.63 mmol)를 한번에 첨가하였다. 용액을 실온에서 밤새 교반하고, 이후 여과 제거하여 고체를 수득하였다. 1,2 디클로로에탄 (총 15 ml)으로 수회 세정하였다. 모액을 농축시키고, 1,2 디클로로에탄 20 mL 중에서 교반하고, 교반하면서 가열 환류시키고, 실온으로 냉각시키고, 여과하고, 1,2 디클로로에탄으로 세정하여, 생성물의 2차 수확물을 수득하였다. 얻어진 백색 고체의 총 양은 10.13 g이었다 (25.64 mmol, 97.4% 수율).

[1888]

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 9.37 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.60 (d, *J* = 7.2 Hz 1H), 8.15 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.58 to 7.50 (dd, *J* = 8.9, 2.2 1H), 7.48 (m, 1H), 7.40 to 7.32 (m, 2H); LCMS RT = 4.22 min.

[1889]

단계 2: 표제 화합물의 제조

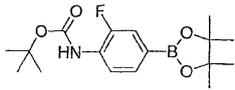
[1890]

1,4-디옥산 용액 (60 mL)에 N-(4-브로모-2-플루오로페닐)-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아 (10.00 g, 25.31 mmol, 중간체 B)를 첨가하고, 질소 하에 교반하였다. 용액이 균질화될 때까지 DMF를 적가하였다. 반응물을 3회 탈기시켰다. 이 용액에 비스(피나콜레이트)디보론 (7.71 g, 30.37 mmol)을 한번에 첨가하였다. 반응물을 5회 탈기시켰다. 이후, 칼륨 아세테이트 (7.45 g, 75.92 mmol)를 한 번에 첨가하였다. 이후, 반응물을 3회 더 탈기시켰다. 이 불균질 반응물에 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센팔라듐 디클로라이드 (925 mg, 1.26 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 5회 탈기시키고, 이후 80°C로 가열하고, 밤새 온도에서 교반하였다. 반응물을 얇은 실리카 패드를 통해 여과하여 고체를 제거하고, 이후 15:1 내지 5:1 Hex:EtOAc의 구배를 사용하여 플래쉬 컬럼을 통해 정제하여, 백색 고체로서 12.24 g을 수득하였다 (109% 수율, 27.68 mmol, 그 자체로서 사용됨).

[1891]

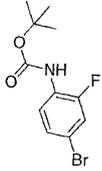
¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 9.46 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.63 (d, *J* = 7.4 Hz 1H), 8.28 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.52 to 7.35 (br m, 4H), 1.27 (s, 12H); MS [M+H]⁺ = 443; LCMS RT = 4.31 min.

[1892] 중간체 P: tert-부틸 [2-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]카르바메이트의 제조



[1893]

[1894] 단계 1: tert-부틸 (4-브로모-2-플루오로페닐)카르바메이트의 제조



[1895]

[1896] 수조에서의 THF 용액 (400 ml)에 4-브로모-2-플루오로아닐린 (50 g, 263.13 mmol)을 첨가하였다. 이 용액에 THF (526 ml) 중 나트륨 비스(트리메틸실릴)아미드의 1 M 용액을 1시간에 걸쳐 적가하였다. 디-tert-부틸 디카르보네이트를 THF 100 mL에 용해시키고, 반응 플라스크에 적가하였다. 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 그 후, 반응 용액을 포화 중탄산나트륨 1.2 L에 붓고, 교반하였다. 디에틸 에테르 1.2 L를 첨가하고, 추출하였다. 디에틸 에테르 (각각 500 ml)로 2회 더 추출하고, 유기물을 합쳤다. 유기물을 물 2회, 염수 1회 세척하고, 분리시켰으며, 유기물을 황산나트륨에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 스트리핑하여, 그 자체로서 사용되는 오렌지색 왁스상 고체 65.6 g (85.9%, 226.10 mmol)을 얻었다.

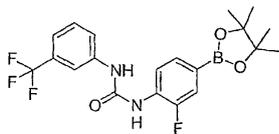
[1897] ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 9.08(s, 1H), 7.58 (t, J = 8.5 Hz 1H), 7.49 (dd, J = 10.4, 2.4 Hz 2H), 7.32 to 7.29 (m, 1H), 1.45 (s, 12H); LC RT = 3.77 min.

[1898] 단계 2: 표제 화합물의 제조

[1899] 중간체 O, 단계 2의 제조에 사용되는 과정을 사용하여, N-(4-브로모-2-플루오로페닐)-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아를 tert-부틸 (4-브로모-2-플루오로페닐)카르바메이트 (41 g, 141.31 mmol)로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다.

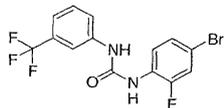
[1900] ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 9.16(s, 1H), 7.76 (t, J = 8.0 Hz 1H), 7.41 (d, J = 8.1Hz 1H), 7.31 (d, J = 11.3 Hz 1H), 1.45 (s, 9H), 1.27 (s, 12H); LC RT = 4.25 min.

[1901] 중간체 Q: N-[2-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사-보롤란-2-일)페닐]-N'-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아의 제조



[1902]

[1903] 단계 1: N-(4-브로모-2-플루오로페닐)-N'-[3-(트리플루오로메틸)-페닐]-우레아의 제조



[1904]

[1905] THF (15 mL) 중 4-브로모-2-플루오로아닐린 (3.0 g, 15.8 mmol)의 용액에 1-이소시아네이트-3-(트리플루오로메틸)벤젠 (3.55 g, 18.9 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 고체 생성물이 반응 용기에 존재하였다. 1:2 에테르/헥산을 첨가하여 생성물을 추가로 침전시켰다. 고체를 여과에 의해 수집하고, 고 진공 하에 건조시켰으며, 깨끗한 표제 화합물이 60% 수율로 되는 것을 발견하였다.

[1906] ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 9.44 (s, 1H), 8.76 (d, J = 1.2Hz, 1H), 8.12 (t, J = 8.7, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.64-7.37 (m, 5H); MS [M+H]⁺ = 378.9, LCMS RT = 3.92 min.

[1907] 단계 2: 표제 화합물의 제조

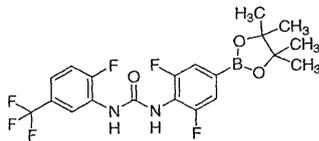
[1908] 칼륨 아세테이트 (1.56 g, 15.9 mmol) 및 비스(피나콜레이트)디보론 (1.35 g, 5.3 mmol)을 고체로서 플라스크에 첨가하고, 이후 N₂ 하에 두었다. 이후, DMSO (30 mL) 중 N-(4-브로모-2-플루오로페닐)-N'-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아 (2.0 g, 5.3 mmol)를 플라스크에 첨가하였다. 반응물을 고 진공, 이후 질소를 사용하여 3회 퍼징-충전 주기를 통해 처리하였다. Pd(dppf)₂Cl₂CH₂Cl₂ (0.129 g, 0.159 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 진공 하에 다시 두고, 질소로 블랭킷하였다. TLC가 출발 브롬화물의 완전한 소모를 나타낼 때까지 반응물을 80°C에서 가열하였다 (대략 90분). 반응물을 실온으로 냉각시켰다. ETOAc를 첨가하고, 이후 반응물을 EtOAc 및 포화 수성 중탄산염 사이에 분배시켰다. 유기 층을 염수로 수회 세척하여, DMSO를 제거하였다. 이후, 물질을 Na₂SO₄로 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 잔류물을 용리액 0-30% v/v ETOAc/헥산으로 크로마토그래피하였다. 이에 따라 순수한 생성물을 73% 수율로 얻었다.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ

9.52 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.27 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.56-7.37 (m, 5H), 1.31 (s, 12H); MS [M+H]⁺ = 425.3, LCMS RT = 4.24 min.

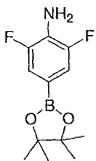
[1909]

[1910] 중간체 R: N-[2,6-디플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아의 제조



[1911]

[1912] 단계 1: 2,6-디플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)아닐린의 제조



[1913]

[1914] 칼륨 아세테이트 (3.54 g, 36.1 mmol) 및 보로네이트 (3.36 g, 13.2 mmol)를 고체로서 플라스크에 첨가하고, 이후 N₂ 하에 두었다. 이후, DMSO (30 mL) 중 4-브로모-2,6-디플루오로아닐린 (2.50 g, 12.0 mmol)을 플라스크에 첨가하였다. 반응물을 고 진공, 이후 질소를 사용하여 3회 퍼징-충전 주기를 통해 처리하였다. Pd(dppf)CH₂Cl₂ (0.129 g, 0.159 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 진공 하에 다시 두고, 이후 질소로 블랭킷하였다. TLC가 출발 브롬화물의 완전한 소모를 나타낼 때까지 반응물을 80°C에서 가열하였다 (대략 90분). 반응물을 실온으로 냉각시켰다. ETOAc를 첨가하고, 이후 반응물을 EtOAc 및 포화 수성 중탄산염 사이에 분배시켰다. 유기 층을 염수로 수회 세척하여, DMSO를 제거하였다. 이후, 물질을 Na₂SO₄로 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 잔류물을 용리액 0-100% v/v CH₂Cl₂/헥산으로 크로마토그래피하였다. 순수한 생성물을 62% 수율로 얻었다.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 7.03 (dd, J = 6.6Hz, 1.8Hz, 2H), 5.76 (s, 2H) 1.26 (s,

12H); MS [M+H]⁺ = 256.3, LCMS RT = 3.30 min.

[1915]

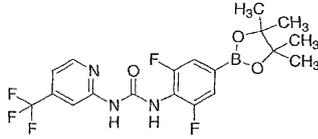
[1916] 40% CH₂Cl₂/헥산에서의 R_f = 0.37.

[1917] 단계 2: 표제 화합물의 제조

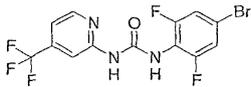
[1918] THF (2 mL) 중 2,6-디플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)아닐린 (0.300 g, 1.18 mmol)의 용액에 1-플루오로-2-이소시아네이트-4-(트리플루오로메틸)벤젠 (0.314 g, 1.53 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 45°C에서 밤새 교반하였다. 고체 생성물이 반응 용기에 존재하였다. 1:3 에테르/헥산의 첨가에 의해 생성물을 추가로 침전시켰다. 고체를 여과에 의해 수집하고, 고 진공 하에 건조시켜, 깨끗한 표제 화합물이 71% 수율로 되는 것을 발견하였다.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 7.03 (dd, *J* = 6.6, 1.8 Hz, 2H), 5.76 (s, 2H), 1.26 (s, 12H); MS [M+H]⁺ = 461.2, LCMS RT = 4.11 min.

[1920] 중간체 S: N-[2,6-디플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]-N'-[4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]우레아



[1922] 단계 1: N-(4-브로모-2,6-디플루오로아닐린)-N'-[4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]우레아



[1924] 4-브로모-2,6-디플루오로아닐린 (0.300 g, 1.44 mmol)을 바이알로 계량 투입하고, THF (3 mL)를 첨가하였다. 중간체 H (407 mg, 1.44 mmol), 이어서 TEA (0.437g, 4.37 mmol)를 고체로서 첨가하였다. 바이알을 캡핑하였으며, 반응물을 60°C에서 밤새 가열하였다. 헥산의 첨가에 의해 생성물을 침전시켰다. 고체를 2:1 헥산/에테르로 세정하여, 깨끗한 생성물 (66%)을 수득하였다.

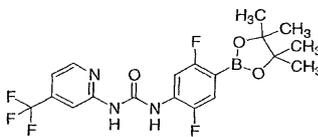
¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 10.0 (s, 1H), 9.27 (s,1H), 8.51 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.55 (m, 2H) 7.37 (m, 1H), MS [M+H]⁺ = 396.0, LCMS RT = 3.62 min.

[1926] 단계 2: 표제 화합물의 제조

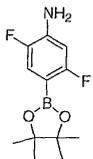
[1927] 중간체 Q를 제조하기 위한 과정의 단계 2를 사용하여, 브롬화물을 N-(4-브로모-2,6-디플루오로페닐)-N'-[4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]우레아로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다. 상기 물질을 조 생성물로서 사용하였으며, 이에 따라 단리된 수득량이 기록되지 않았다.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 9.99 ((s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.54 (m,1H), 7.94 (s,1H), 7.44-7.11 (m, 3H), 1.29 (s, 12H); MS [M+H]⁺ = 444.1, LCMS RT = 4.01 min.

[1929] 중간체 T: N-[2,5-디플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]-N'-[4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]우레아의 제조



[1931] 단계 1: 2,5-디플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)아닐린의 제조



[1933] 중간체 S를 제조하기 위한 과정의 단계 1에 따라, 브롬화물을 4-브로모 2,5 디플루오로아닐린으로 대체하여 2,5-디플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)아닐린을 제조하였다.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 7.03 (dd, *J* = 11.7 Hz, 5.4 Hz, 1H), 6.38 (dd,10.8 Hz, 3.9 Hz, 1H), 5.91 (s 2H) 1.22 (s, 12H); MS [M+H]⁺ = 256.3, LCMS RT = 3.13 min.

[1935] 단계 2: 표제 화합물의 제조

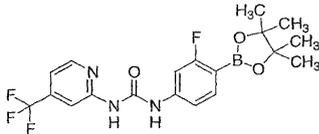
[1936] 중간체 S를 제조하기 위한 과정의 단계 1을 사용하여, 아닐린을 2,5-디플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)아닐린으로 대체하여 N-[2,5-디플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]-N'-[4-(트리플루오로-메틸)피리딘-2-일]우레아를 제조하였다.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ; 10.25 (s, 1H), 8.55 (m, 1H), 8.15-7.97 (m, 2H) 7.47-7.23 (m, 3H), 1.27 (s, 12H); MS [M+H]⁺ = 444.1, LCMS RT = 4.01 min.

[1937]

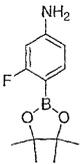
[1938] 중간체 U: N-[3-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]-N'-[4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]우레아의 제조

[1939]



[1940] 단계 1: 3-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)아닐린의 제조

[1941]



[1942] 중간체 R을 제조하기 위한 과정의 단계 1에 따라서, 브롬화물을 4-브로모 3 플루오로아닐린으로 대체하여 3-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)아닐린을 제조하였다.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 7.24 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 6.31 (dd, J = 8.1, 2.1 Hz, 1H), 6.16 (dd, J = 12.3Hz, 2.4 Hz, 1H) 5.81 (s, 2H), 1.22 (s, 12H); MS [M+H]⁺ = 238.4, LCMS RT = 3.07 min.

[1943]

[1944] 단계 2: 표제 화합물의 제조

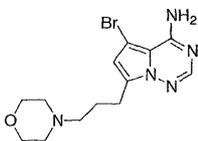
[1945] 중간체 S를 제조하기 위한 과정의 단계 1을 사용하여, 아닐린을 3-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)아닐린으로 대체하여 N-[3-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]-N'-[4-(트리플루오로-메틸)피리딘-2-일]우레아를 제조하였다.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ;10.0 (s, 1H) 9.80 (s,1H), 8.54 (d, J = 5.4Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.56-7.18 (m, 4H), 1.27 (s,12H); MS [M+H]⁺ = 426.1, LCMS RT = 4.04 min.

[1946]

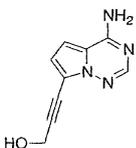
[1947] 중간체 V: 5-브로모-7-(3-모르폴린-4-일프로필)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-아민의 제조

[1948]



[1949] 단계 1: 3-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-프로프-2-인-1-올의 제조

[1950]



[1951] 무수 DMF (78 mL) 및 트리에틸아민 (47 mL) 중 7-브로모피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-일아민 (10.0 g, 46.9 mmol)의 탈기된 용액에 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (2.17 g, 1.88 mmol, 0.04 eq) 및 브롬화구리(I)

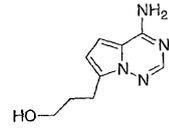
디메틸술파이드 착체 (0.77 g, 3.75 mmol, 0.08 eq)를 첨가하였다. 5분 동안 N₂로 탈기시킨 이후, 프로파르길 알코올 (8.2 mL, 140.8 mmol, 3.0 eq)을 첨가하고, 반응 혼합물을 90°C에서 6시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 수성 NH₄Cl 중 5% 수성 NH₃으로 켄칭시켰다. 수성 층을 EtOAc (1×), 이어서 DCM 중 25% iPrOH (3×)로 세척하였다. 합쳐진 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 감압에서 농축시켰다. 조 생성물을 5% EtOH/DCM으로 용리시켜 MPLC에 의해 정제하였다. EtOAc로부터 분쇄시켜, 황색 고체로서 바람직한 생성물 4.75 g (53.8%)을 수득하였다.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 7.89 (s, 1H), 7.88 (broad s, 2H), 6.85 (dd, 2H), 5.39 (t, 1H), 4.36 (d, 2H); MS LC-MS [M+H]⁺ = 189, RT = 1.08 min.

[1952]

단계 2: 3-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-프로판-1-올의 제조

[1953]



[1954]

탄소상 팔라듐 (474 mg, 10 중량%)을 비활성 분위기 하에 두고, EtOH (15 mL)에 현탁시켰다. 2:1 v/v EtOH/THF에 용해된 3-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-프로판-2-인-1-올 (4.74 g, 25.2 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 H₂ 분위기 (1 atm 압력) 하에 두고, 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 셀라이트® 패드를 통해 여과하였으며, 용매를 감압하에 농축시켰다. EtOAc/헥산으로부터 분쇄시켜, 회백색 고체로서 바람직한 생성물 4.64 g (95.8%)을 수득하였다.

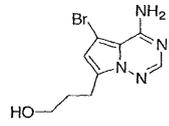
[1955]

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 7.77 (s, 1H), 7.54 (브로드 s, 2H), 6.78 (d, 1H), 6.39 (d, 1H), 4.50 (t, 1H), 3.43 (q, 2H), 2.84 (t, 2H), 1.74 to 1.82 (m, 2H); MS LC-MS [M+H]⁺ = 193, RT = 1.06 min.

[1956]

단계 3: 3-(4-아미노-5-브로모피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-프로판-1-올의 제조

[1957]



[1958]

무수 DMF (56 mL) 중 3-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-프로판-1-올 (5.40 g, 28.09 mmol)의 용액에 1,3-디브로모-5,5-디메틸히단토인 (3.96 g, 13.9 mmol, 0.50 eq)을 -50°C에서 조금씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C로 가온시키고, 0°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 켄칭시키고, EtOAc에 부었다. 유기 층을 물 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. DCM 으로부터 결정화하여, 베이지색 고체로서 바람직한 생성물 6.54 g (85.9%)을 수득하였다.

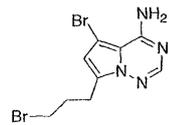
[1959]

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 7.83 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.52 (브로드 s, 1H), 3.41 (t, 2H), 2.83 (t, 2H), 1.75 to 1.77 (m, 2H); MS LC-MS [M+H]⁺ = 271/273, RT = 1.40 min.

[1960]

단계 4: 5-브로모-7-(3-브로모프로필)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-아민의 제조

[1961]



[1962]

0°C에서 무수 THF (22 mL) 중 3-(4-아미노-5-브로모피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-프로판-1-올 (1.20 g, 4.43 mmol)의 용액에 사브롬화탄소 (1.62 g, 4.87 mmol, 1.1 eq) 및 트리페닐포스핀 (1.16 g, 4.43 mmol, 1.0 eq)을 첨가하였다. 5분 이후, 얼음 조를 제거하고, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이후, 또 다른 0.1 당량의 사브롬화탄소 (0.15 g, 0.44 mmol) 및 트리페닐포스핀 (0.12 g, 0.44 mmol) 둘 모두를 첨가하였다. 반응물을 주위 온도에서 또다른 시간동안 교반하고, 이를 여과하여, 일부 고체를 제거하고, 이를 일부 THF로 세정하였다. 합쳐진 여과물 및 세정액을 감압 하에 농축시켜, 조 생성물을 얻었으며, 이를 헥산 중 0-

[1963]

100% EtOAc의 구배로 용리시켜 120 g의 실리카겔에서 MPLC에 의해 정제하여, 55-65% EtOAc로부터 용리된 최적 분획의 증발 이후 백색 고체로서 바람직한 생성물 950 mg (64.2%)을 얻었다.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ

7.84 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 3.54 (t, 2H, J = 6.4), 2.94 (t, 2H, J = 6.4), 및 2.16 (q, 2H, J = 6.4); MS LC-MS [M+H]⁺ = 333.3/335.1/337.1, RT = 2.77 min.

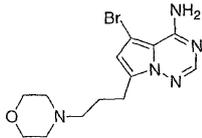
[1964]

출발 물질에서의 유사한 오염물질 (3-(4-아미노-5,6-디브로모피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7'일)-프로판-1-올)로부터 유래된 5,6-디브로모-7-(3-브로모프로필)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-아민으로의 약 16% 오염에 대한 증거가 NMR 및 LC-MS에서 나타났다. 상기 오염물질로부터 유래된 생성물을 하기 단계 5의 생성물의 크로마토그래피에 의해 제거하였다.

[1965]

[1966]

단계 5: 표제 화합물의 제조



[1967]

[1968]

무수 DMF (20 mL) 중 5-브로모-7-(3-브로모프로필)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-아민 (931 mg, 2.78 mmol), 모르폴린 (1.214 g, 13.94 mmol, 5.0 eq), 트리에틸아민 (1.16 ml, 8.36 mmol, 3.0 eq) 및 요오드화나트륨 (63 mg, 0.42 mmol, 0.15 eq)의 용액을 55°C에서 17시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 포화 수성 NaHCO₃, 이어서 포화 염수로 세척하였다. 이를 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜, 먼저 EtOAc를 제거하고, 이어서 일부 DMF를 펌핑하여 제거하였다. 조 생성물을 THF에 용해시키고, 이후 약 5 ml 실리카겔에서 증발에 의해 미리 로딩시키고, 이후 CH₂Cl₂ 중 0-10% MeOH로부터의 구배를 사용하여 40 g 실리카겔에서 크로마토그래피하여, 단계 4에서 상기 언급된 것과 같이 출발 물질에서의 트리브롬화물 오염물질로부터 유래된 디브롬화물로 오염된 또다른 435 mg (46%)의 혼합된 분획과 함께 백색 고체로서 바람직한 생성물 457 mg (47.9%)을 제공하였다.

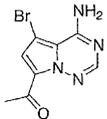
¹H-

NMR (DMSO-*d*₆) δ 7.86 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 3.56 (t, 4H, J = 4.6), 2.84 (t, 2H), 2.25 - 2.35 (m, 6H), 및 1.80 (pent, 2H, J = 7.4); MS LC-MS [M+H]⁺ = 340.2/342.2, RT = 1.09 min.

[1969]

[1970]

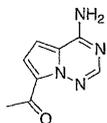
중간체 W: 1-(4-아미노-5-브로모피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)에탄논의 제조



[1971]

[1972]

단계 1: 1-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)에탄논의 제조



[1973]

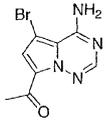
[1974]

니트로벤젠 (40 mL) 중 피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-아민 (1.00 g, 7.46 mmol)의 현탁액에 AlCl₃ (2.98 g, 22.36 mmol), 이어서 아세틸 클로라이드 (2.34 g, 29.82 mmol)를 첨가하였다. 생성된 용액을 5시간 동안 가열시키고 (60°C), 실온으로 냉각시켰다. 반응 혼합물을 빙수에 붓고, 용액이 염기성이 될 때까지 교반하면서 고체 중탄산나트륨을 첨가하였다. 이 혼합물을 에틸 아세테이트 (3×100 mL)로 추출하고, 이후 합한 유기층을 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 밤새 MeOH (100 mL) 및 탄산칼륨 (5 g)과 함께 교반하였다. 고체를 여과에 의해 제거하고, 여과물을 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 물 중 5-30% MeCN의 구배를 사용하여 HPLC에 의해 정제하여, 표제 화합물 448.0 mg (34%)을 수득하였다.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 9.63 (bs, 1 H), 8.47 (bs, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 7.76 (d, *J* = 3.2 Hz, 1 H), 7.40 (d, *J* = 2.9 Hz, 1 H), 2.57 (s, 3 H); MS [M+H]⁺ = 177.1; LCMS RT = 1.37 min.

[1975]

[1976] 단계 2: 표제 화합물의 제조

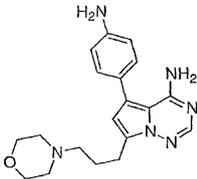


[1977]

[1978] DMF (21 mL) 중 1-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)에타논 (262.0 mg, 1.49 mmol)의 냉각된 (0°C) 용액에 1,3-디브로모-5,5-디메틸히단토인 (212.6 mg, 0.74 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 80분 동안 교반하였으며, 이후 포화 수성 아황산나트륨 (10 mL) 및 물 (60 mL)을 첨가하여 켄칭하였다. 혼합물을 실온으로 가온시키고, 침전물을 여과에 의해 수집하였다. 고체를 공기 건조시켜, 표제 화합물 360.0 mg (95%)을 수득하였다.

[1979]

[1980] 중간체 X: 5-(4-아미노페닐)-7-(3-모르폴린-4-일프로필)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-아민의 제조



[1981]

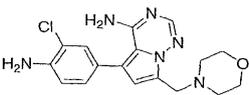
[1982] 중간체 E, 단계 4의 제조에 사용되는 과정을 사용하여, 중간체 C를 중간체 V (5-브로모-7-(3-모르폴린-4-일프로필)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-아민)로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다.

[1983]

¹H-NMR (MeOH-*d*₄) δ 7.74(d, *J* = 1 Hz, 1H), 7.17(dd, *J* = 6, 2 Hz, 2H), 6.81(dd, *J* = 6, 2 Hz, 2H), 3.67(t, *J* = 5 Hz, 4H), 2.98 to 2.91(m, 2H), 2.48 to 2.39(m, 6H), 1.98 to 1.91(m, 2H); MS [M+H]⁺ = 353.1; LCMS RT = 1.03 min.

[1984]

[1985] 중간체 Y: 5-(4-아미노-3-클로로페닐)-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-아민

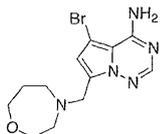


[1986]

[1987] 중간체 F의 제조에 사용되는 과정을 사용하여, 중간체 P를 tert-부틸 [2-클로로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]카르바메이트로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다. MS [MH-H]⁺ = 359; LCMS RT = 1.30.

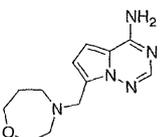
[1988]

[1989] 중간체 Z: 5-브로모-7-(1,4-옥사제판-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-아민



[1990]

단계 1: 7-(1,4-옥사제판-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-아민의 제조



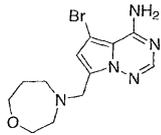
[1990]

[1991] 피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-아민 (4000 mg, 29.8 mmol)을 아세트산 (160 mL)에 용해시켰다. 물 중 37 중량% 포름알데히드 (2.90 mL, 35.8 mmol), 이어서 1,4-옥사제판 히드로클로라이드 (4.92 g, 35.8 mmol) 및 칼륨 아세테이트 (5.27 g, 53.7 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 질소 분위기 하에 60°C에서 밤새 가열시키고, 이후 실온으로 냉각시켰다. 반응물을 진공하에 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc (300 mL) 및 포화 수성 중탄산염 (150 mL) 사이에 분배시켰다. 수성층을 EtOAc (5×100 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기물을 염수 (100 mL)로 세척하고, 이후 Na₂SO₄로 건조시켜, 바람직한 생성물 6.78 g (92%)을 수득하였다.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 7.80 (s, 1H), 7.63 (bs, 2H), 6.84 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 4.5, 1H), 3.64 (t, J = 6 Hz, 2H), 3.55 (m, 2H), 2.63 (m, 4H), 1.76 (m, 2H); MS [M+H]⁺ = 248.1; LCMS RT = 1.02.

[1992]

[1993] 단계 2: 표제 화합물의 제조



[1994]

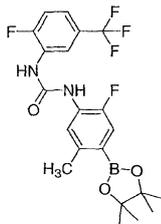
[1995] 7-(1,4-옥사제판-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-아민 (1.90 g, 7.68 mmol)을 클로로포름 (76 mL)에 현탁시켰다. 용액을 -20 내지 -30°C로 냉각시켰다. 1,3-디브로모-5,5-디메틸이미다졸리딘-2,4-디온 (989 g, 3.46 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 -20°C에서 20분 동안 유지시키고, 이후 실온으로 가온시켰다. 반응이 실질적으로 완료되었음을 나타내는 시점에서 LC를 취하였다. 이후, 포화 수성 아황산나트륨을 첨가하여 반응물을 켄칭하였다. 생성된 슬러리를 에틸 아세테이트 (300 mL) 및 포화 중탄산염 (100 mL) 사이에 분배시켰다. 유기층을 중탄산염 (3×100 mL)으로 세척하고, 이후 Na₂SO₄로 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 잔류물을 에테르로 분쇄하여, 바람직한 생성물 2.09 g (83%)을 생성하였다.

¹H-NMR

(DMSO-d₆) δ 7.85 (s, 1H), 7.60 (bs, 2H), 6.72 (s, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.64 (m, 2H), 2.63 (m, 4H), 1.78 (m, 2H); MS [M+H]⁺ = 325.8; LCMS RT = 1.07

[1996]

[1997] 중간체 AA: 1-[2-플루오로-5-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]-3-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아



[1998]

[1999] 단계 1: 4-브로모-2-플루오로-5-메틸아닐린



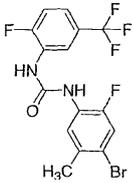
[2000]

[2001] CH₂Cl₂ (1 L) 및 MeOH (400 mL) 중 2-플루오로-5-메틸아닐린 (6.75 g, 54 mmol) 및 CaCO₃ (10 g, 100 mmol)의 슬러리에 CH₂Cl₂ (180 mL) 및 MeOH (70 mL) 중 벤질트리메틸암모늄 트리브롬화물 (22.3 g, 57 mmol)의 용액을 첨가하였다. 용액을 적가하고, 혼합물을 밤새 교반하였다. 용액은 밝은 오렌지색/황갈색이었다. 혼합물을 여과하고, 용매를 감압하에 제거하였다. 생성된 슬러리를 H₂O (100 mL)로 희석시키고, Et₂O (3×200 mL)로 추출하였다. 혼합물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (Hex:Et₂O 2:1 내지 Et₂O)에 의해 정제하여, 백색 고체로서 생성물 (9 g, 69.5% 수율)을 제공하였다.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 7.23 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 6.74 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 2.20 (s, 3H).

[2002]

[2003] 단계 2: 1-(4-브로모-2-플루오로-5-메틸페닐)-3-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아



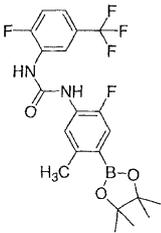
[2004]

[2005] THF (3 mL) 중 4-브로모-2-플루오로-5-메틸아닐린 (500 mg, 2.45 mmol)의 용액에 2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐 이소시아네이트 (625 mg, 3.0 mmol)를 첨가하였다. 반응은 10분 내에 백색 고체를 생성하였다. 추가 부분의 THF (3 mL)를 첨가하고, 혼합물을 용해시켰다. TLC 분석 (1:1 Et₂O:Hex)은 반응이 완료되었음을 나타내었다. 생성물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (Hex:Et₂O 2:1 내지 Et₂O)에 의해 정제하였다.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 9.37 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 9.17 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.61 (dd, *J* = 7.2, 2 Hz, 1H), 8.19 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.49 (dd, *J* = 10.8, 8.8 Hz, 2H), 7.39 (m, 1H), 2.29 (s, 3H); MS [M+H]⁺ = 409.3, LCMS RT = 3.91 min.

[2006]

[2007] 단계 3: 표제 화합물의 제조



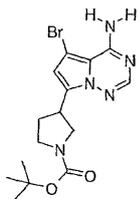
[2008]

[2009] 디옥산 (10 mL) 중 1-(4-브로모-2-플루오로-5-메틸페닐)-3-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아 (300 mg, 0.73 mmol), 비스(피나콜레이트)디보론 (225 mg, 0.88 mmol) 및 KOAc (216 mg, 2.2 mmol)의 용액에 Pd(dppf)Cl₂ (27 mg, 0.04 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 밀봉하고, 85°C로 가열하고, 12시간 동안 교반하였다. TLC 분석 (3:1 Hex:EtOAc)은 출발 물질의 소모를 나타내었다. 화합물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 백색 고체를 수득하였다.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 9.41 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 9.23 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.63 (dd, *J* = 7.6, 2 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.46 (dd, *J* = 10, 8 Hz, 1H), 7.37 (m, 3H), 7.30 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.27 (s, 12H); MS [M+H]⁺ = 457.2, LCMS RT = 4.09 min.

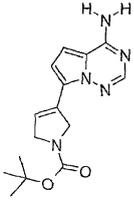
[2010]

[2011] 중간체 AB: tert-부틸 3-(4-아미노-5-브로모피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)피롤리딘-1-카르복실레이트의 제조



[2012]

[2013] 단계 1: tert-부틸 3-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-2,5-디히드로-1H-피롤-1-카르복실레이트의 제조



[2014]

[2015]

2 L의 3-목 RB 플라스크에 기계적 교반기, 질소 주입구, 열전쌍 및 온도 조절기 및 냉각 수조를 장착하였다. 플라스크 중에서, 7-브로모피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-아민 (18.4 g, 86.3 mmol)을 테트라히드로푸란 (250 mL)에 현탁시키고, 클로로트리메틸실란 (18.8 g, 172 mmol)으로 처리하였다. 혼합물을 16시간 동안 실온에서 교반하였다. THF 중 이소프로필마그네슘 클로라이드의 용액 (2 M, 173 mL, 345 mmol)을 내부 온도가 40℃를 넘지 않도록 조심하면서 20분에 걸쳐 서서히 첨가하였다. 1.5시간 후, 샘플을 MeOH로 켄칭시키고, RP-HPLC로 분석 결과, 금속화가 95% 완료되었음이 나타났다. 수조를 빙-아세톤조로 대체하고, 내부 온도가 -10℃로 내려갈 때까지 지속적으로 교반하였다. tert-부틸 3-옥소피롤리딘-1-카르복실레이트 (20 g, 108 mmol)를 고체로서 첨가하고, 반응물을 30분에 걸쳐 실온이 되도록 하였다. 반응물을 -10℃로 다시 냉각시키고, 트리플루오로아세트산 무수물 (45.4 g, 216 mmol), 디이소프로필에틸아민 (33.5 g, 259 mmol) 및 디메틸아미노피리딘 (527 mg, 4.3 mmol)으로 조심스럽게 처리하였다. 반응물을 실온으로 가온하고, 30분 동안 교반한 후, MeOH 중 NaOMe의 25% 용액 (46 g, 215 mmol)로 처리하고, 추가 15분 동안 교반하였다. 반응물을 EtOAc 및 1 N 수성 시트르산으로 분배하였다. 15분 동안 교반한 후에 유기층을 분리하고, 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 용액을 실리카의 플러그를 통해 여과한 후, 여과물을 진공하에 농축시키고, 잔류물을 에틸 에테르로 분쇄하여 원하는 생성물을 밝은 황색 고체로 수득하였다 (16.8 g, 65%).

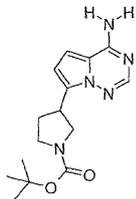
¹H-NMR (DMSO): δ

7.72 (dd, 1H), 7.61 (dd, 1H), 7.23 to 7.36 (m, 3H), 7.15 to 7.20 (m, 2H), 6.96 (dd, 1H), 5.60 (s, 2H), 2.58 (s, 1H); MS: LC/MS (+esi): m/z=275.1 [MH]⁺; LC/MS rt = 3.51 min.

[2016]

[2017]

단계 2: tert-부틸 3-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)피롤리딘-1-카르복실레이트의 제조



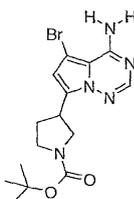
[2018]

[2019]

AcOH (150 mL) 중 산화백금(IV) (2.1 g, 9.5 mmol) 및 tert-부틸 3-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-2,5-디히드로-1H-피롤-1-카르복실레이트 (11.4 g, 37.8 mmol)의 현탁액을 16시간 동안 H₂ 분위기 하에 교반하였다. 반응물을 N₂로 퍼징하고, AcOH로 세척하면서 셀라이트®를 통해 여과하였다. 용매를 진공하에 제거한 후, 잔류물을 THF:EtOAc에 용해시키고, 포화 탄산나트륨 수용액으로 세척하였다. 유기층을 건조시키고, 진공하에 농축시켜 원하는 생성물을 어두운 색 고체로 수득하였다 (10.7 g, 93%). MS: LC/MS (+esi): m/z=304.1 [MH]⁺; LC/MS rt = 2.74 min.

[2020]

단계 3: 표제 화합물의 제조



[2021]

[2022]

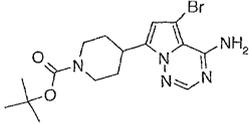
DMF (20 mL) 중 tert-부틸 3-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)피롤리딘-1-카르복실레이트 (1.2 g, 3.96 mmol)의 용액을 -40℃로 냉각시키고, 1,3-디브로모-5,5-디메틸히단토인 (508 mg, 1.78 mmol)으로 처리하

였다. 반응물을 2시간에 걸쳐 실온으로 서서히 가온되도록 둔 후에, EtOAc 및 중탄산염 용액으로 분배하였다. 농축시킨 후, 잔류물을 EtOAc로 분쇄하여 원하는 생성물을 수득하였다 (1.28 g, 85%).

¹H-NMR (DMSO): δ 7.86 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 3.68 to 3.80 (m, 2H), 3.36 to 3.46 (m, 1H), 3.20 to 3.30 (m, 2H), 2.16 to 2.30 (m, 1H), 1.98 to 2.08 (m, 1H), 1.37 (s, 9H); MS: LC/MS (+esi), m/z= 382.1 [M+H]; LC/MS rt = 3.08 min.

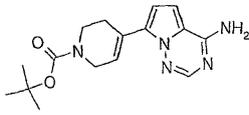
[2023]

[2024] 중간체 AC: tert-부틸 4-(4-아미노-5-브로모피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)피페리딘-1-카르복실레이트의 제조



[2025]

[2026] 단계 1: tert-부틸 4-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-3,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트의 제조



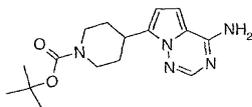
[2027]

[2028] 탈기한 DME (18 mL) 중 중간체 B (523 mg, 2.46 mmol), tert-부틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-3,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (문헌 [Eastwood, P. R. Tetrahedron Lett. 2000, 41, 3705] 참조; 950 mg, 3.07 mmol), 및 디클로로메탄과의 1,1'-비스(디페닐포스포노)-페로센]디클로로 팔라듐(II)-착체 (180 mg, 0.25 mmol)의 교반된 현탁액에 Na₂CO₃ 수용액 (2 M, 3.7 mL)을 첨가하였다. 반응물을 17시간 동안 가열 (80°C)한 후, 실온으로 냉각시켰다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (50 mL) 및 H₂O (50 mL)로 분배하였다. 층을 분리하고, 유기층을 염수 (25 mL)로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 농축 건조시켰다. 조 잔류물을 헥산 중 50 내지 75% 에틸 아세테이트의 구배를 이용한 ISCO® 크로마토그래피에 의해 정제하여 원하는 생성물 584 mg (75%)을 회백색 고체로 수득하였으며, 이는 미량의 불순물을 함유하고 있었다.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.85 (s, 1 H), 7.68 (br s, 2 H), 6.97 (br s, 1 H), 6.87 (d, 1 H), 6.66 (d, 1H), 4.07-4.00 (m, 2 H), 3.53 (t, 2 H), 2.56-2.50 (m, 2 H), 1.42 (s, 9 H); ES-MS m/z 316.1 [M+H]⁺, HPLC RT (min) 2.31.

[2029]

[2030] 단계 2: tert-부틸 4-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)피페리딘-1-카르복실레이트의 제조



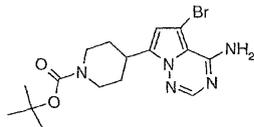
[2031]

[2032] N₂로 퍼징한 무수 플라스크에 산화백금(IV) (127 mg, 0.56 mmol)에 이어 tert-부틸 4-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-3,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (587 mg, 1.86 mmol)를 아세트산 (19 mL) 중의 용액으로 첨가하였다. 혼합물을 H₂ 분위기 하에 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 아세트산 및 에탄올로 세정하면서 셀라이트® 패드를 통해 여과하였다. 용매를 감압하에 증발시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트 (100 mL)에 용해시켰다. 유기물을 포화 수성 NaHCO₃으로 세척 (2 x 75 mL)하고, 수성 혼합물을 에틸 아세테이트로 역추출 (3 x 50 mL)하였다. 합한 유기물을 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 농축 건조시켜 원하는 생성물 610 mg (100%)을 회색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.78 (s, 1 H), 7.57 (br s, 2 H), 6.78 (d, 1 H), 6.42 (d, 1 H), 4.08-3.97 (m, 2H), 3.28-3.18 (m, 1 H), 1.94 (d, 2 H), 1.55-1.42 (m, 2 H), 1.41 (s, 9 H); ES-MS m/z 318.1 [M+H]⁺, HPLC RT (min) 2.21.

[2033]

[2034] 단계 3: 표제 화합물의 제조



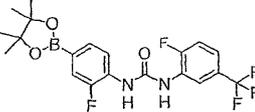
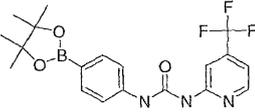
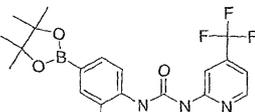
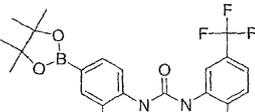
[2035]

[2036] 테트라히드로푸란 (10 mL) 중 tert-부틸 4-(4-아미노피콜로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (660 mg, 2.08 mmol)의 냉각된 (-20℃) 용액에 1,3-디브로모-5,5-디메틸히단토인 (297 mg, 1.04 mmol)을 3 부분으로 나누어 10분에 걸쳐 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 교반하였다 (-20℃). 반응물을 포화 수성 Na₂SO₃ (10 mL)을 첨가하여 퀘칭시키고, 실온이 되도록 두었다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출 (3×20 mL)하였다. 합한 유기물을 염수 (25 mL)로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 증발시켰다. 조 물질을 헥산 중 75 내지 100% 에틸 아세테이트의 구배를 이용한 ISCO® 크로마토그래피에 의해 정제하여 원하는 생성물 494 mg (60%)을 수득하였다.

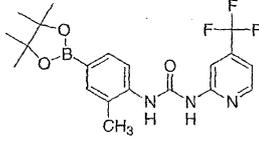
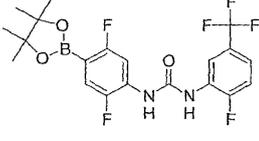
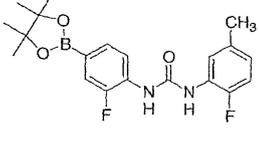
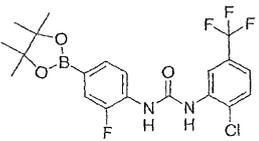
¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.83 (s, 1 H), 6.64 (s, 1 H), 4.10-3.96 (m, 2H), 3.29-3.19 (m, 1 H), 1.90 (d, 2 H), 1.55-1.42 (m, 2 H), 1.41 (s, 9 H); ES-MS *m/z* 396.1 [M+H]⁺, HPLC RT (min) 2.79.

[2037]

[2038] 하기 보로네이트는 N-(4-브로모-2-플루오로페닐)-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아를 적절한 브롬화물로 대체하여 중간체 O에서와 동일한 방식으로 제조할 수 있다. 별법으로, 이들은 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)아닐린을 적절한 아닐린으로, 2-플루오로-5-트리플루오로메틸 페닐이소시아네이트를 적절한 이소시아네이트로 대체하여 중간체 M에서와 동일한 방식으로 제조할 수 있다. 별법으로, 이들은 2,5-디플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)아닐린을 적절한 아닐린으로, 페닐 [4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]카르바메이트를 적절한 카르바메이트로 대체하여 중간체 T에서와 동일한 방식으로 제조할 수 있다.

Int	구조	IUPAC 명칭	LC-MS <i>m/z</i> [M+H] , RT, 방법
O		1-[2-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]-3-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아	443.3, 3.91 min, A
AD		1-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]-3-[4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]우레아	407.9, 3.93 min, A
AE		1-[2-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]-3-[4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]우레아	425.9, 4.17 min, A
AF		1-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]-3-[2-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]우레아	439.2, 3.81 min, A

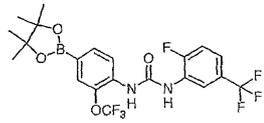
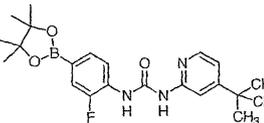
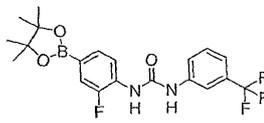
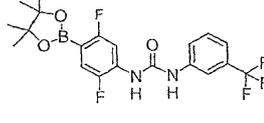
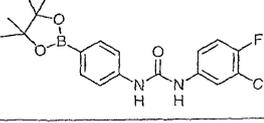
[2039]

Int	구조	IUPAC 명칭	LC-MS <i>m/z</i> [M+H] , RT, 방법
AG		1-[2-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]-3-[4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]우레아	422.2, 3.77 min, A
AH		1-[2,5-디플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]-3-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아	461.2, 4.38 min, A
AI		1-(2-플루오로-5-메틸페닐)-3-[2-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]우레아	389.3, 3.83 min, A
AJ		1-[2-클로로-5-(트리플루오로메틸)페닐]-3-[2-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]우레아	459.1, 4.53 min, A

[2040]

Int	구조	IUPAC 명칭	LC-MS <i>m/z</i> [M+H] , RT, 방법
N		1-[2-클로로-5-(트리플루오로메틸)페닐]-3- [4-(4,4,5,5-테트라메틸- 1,3,2-디옥사보롤란-2- 일)페닐]우레아	441, 4.38 min, A
AK		2-메틸-4-(4,4,5,5- 테트라메틸-1,3,2- 디옥사보롤란-2-일)아닐린	234.2, 3.06 min, A
P		tert-부틸 [2-플루오로-4- (4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2- 디옥사보롤란-2-일)페닐] 카르바메이트	238.4 (M- Boc), 4.25 min, A
T 단계 1		2,5-디플루오로-4- (4,4,5,5-테트라메틸- 1,3,2-디옥사보롤란-2- 일)아닐린	256.3, 3.33 min, A
M		1-[2-플루오로-5- (트리플루오로메틸)페닐]-3- [4-(4,4,5,5-테트라메틸- 1,3,2-디옥사보롤란-2- 일)페닐]우레아	425, 4.11 min, A

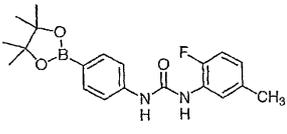
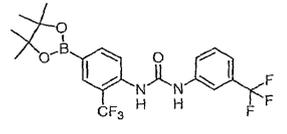
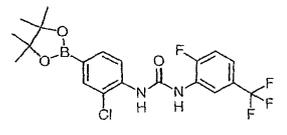
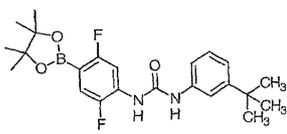
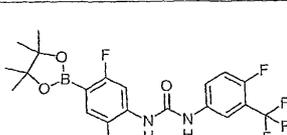
[2041]

Int	구조	IUPAC 명칭	LC-MS <i>m/z</i> [M+H]], RT, 방법
AL		1-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]-3-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-2-(트리플루오로메톡시)페닐]우레아	509.3, 4.08 min, A
AM		1-(4-tert-부틸피리딘-2-일)-3-[2-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]우레아	414.3, 3.83 min, A
Q		1-[2-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아	425.2, 4.24 min, A
AN		1-[2,5-디플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아	443.2, 4.26 min, A
AO		1-(4-플루오로-3-메틸페닐)-3-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]우레아	389.1, 4.06 min, A

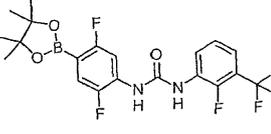
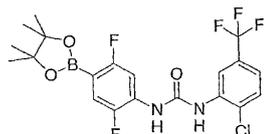
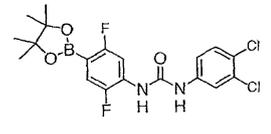
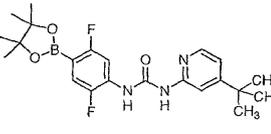
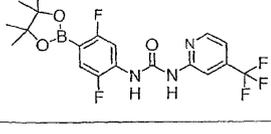
[2042]

Int	구조	IUPAC 명칭	LC-MS <i>m/z</i> [M+H]], RT, 방법
AP		<p>1-[2,5-디플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]-3-(2-플루오로-5-메틸페닐)우레아</p>	<p>406.9, 4.15 min, A</p>
AQ		<p>1-[2-클로로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아</p>	<p>441.2, 4.48 min, A</p>
AR		<p>1-(3-에틸페닐)-3-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]우레아</p>	
AS		<p>1-(5-tert-부틸-2-플루오로페닐)-3-[2,5-디플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]우레아</p>	

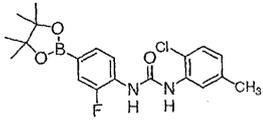
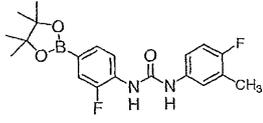
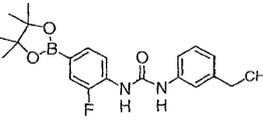
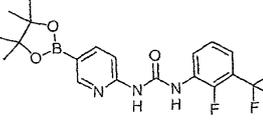
[2043]

Int	구조	IUPAC 명칭	LC-MS m/z[M+H], RT, 방법
AT		1-(2-플루오로-5-메틸페닐)-3-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]우레아	370.9, 3.91 min, A
AU		1-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-2-(트리플루오로메틸)페닐]-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아	475.0, 4.38 min, A
AV		1-[2-클로로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]-3-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아	459.2, 4.43 min, A
AW		1-(3-tert-부틸페닐)-3-[2,5-디플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]우레아	431.2, 4.57 min, A
AX		1-[2,5-디플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]-3-[4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아	461.1, 4.28 min, A

[2044]

Int	구조	IUPAC 명칭	LC-MS <i>m/z</i> [M+H] , RT, 방법
AY		1-[2,5-디플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]-3-[2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아	461.1, 4.28 min, A
AZ		1-[2-클로로-5-(트리플루오로메틸)페닐]-3-[2,5-디플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]우레아	
BA		1-(3,4-디클로로페닐)-3-[2,5-디플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]우레아	
BB		1-(4-tert-부틸피리딘-2-일)-3-[2,5-디플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]우레아	432.2, 4.04 min, A
T		1-[2,5-디플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]-3-[4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]우레아	444.2, 4.24 min, A

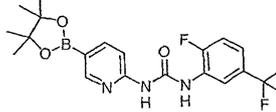
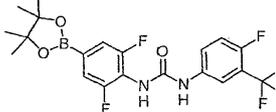
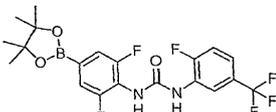
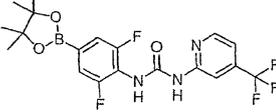
[2045]

Int	구조	IUPAC 명칭	LC-MS <i>m/z</i> [M+H] , RT, 방법
BC		1-(2-클로로-5-메틸페닐)-3-[2-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]우레아	4-5.4, 3.87 min, A
BD		1-(4-플루오로-3-메틸페닐)-3-[2-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]우레아	389.1, 4.06 min, A
BE		1-(3-에틸페닐)-3-[2-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]우레아	385.1, 4.17 min, A
BF		1-[2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3-[5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-일]우레아	426.3, 3.86 min, A

[2046]

Int	구조	IUPAC 명칭	LC-MS m/z[M+H], RT, 방법
BG		1-[3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]-3-[5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-일]우레아	426.4, 3.88 min, A
BH		1-[5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-일]-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아	326.1 (- C ₆ H ₁₀), 2.65 min, A
BI		1-[4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3-[5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-일]우레아	442.2, 4.19 min, A
BJ		1-[4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3-[5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-일]우레아	426.1, 3.97 min, A
BK		1-[5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-일]-3-[4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]우레아	409.1, 3.68 min, A

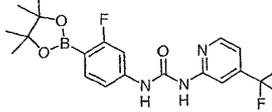
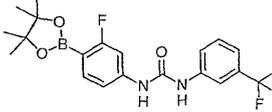
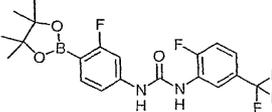
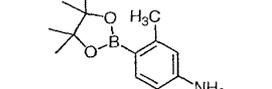
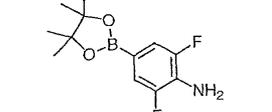
[2047]

Int	구조	IUPAC 명칭	LC-MS <i>m/z</i> [M+H] , RT, 방법
BL		1-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]-3-[5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-일]우레아	426.3, 4.17 min, A
BM		1-[2,6-디플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]-3-[4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아	461.3, 3.92 min, A
R		1-[2,6-디플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]-3-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아	461.2, 3.92 min, A
S		1-[2,6-디플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]-3-[4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]우레아	444.1, 4.00 min, A

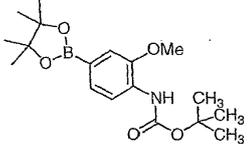
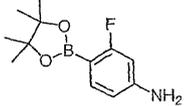
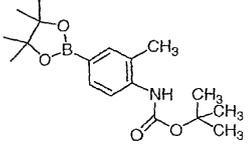
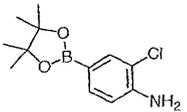
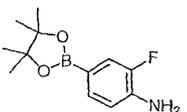
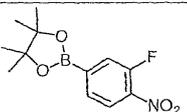
[2048]

Int	구조	IUPAC 명칭	LC-MS <i>m/z</i> [M+H] , RT, 방법
BN		1-[2,6-디플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아	443.3, 4.03 min, A
BO		1-[4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3-[2,6-디플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]우레아	477.2, 4.23 min, A
BP		1-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]-3-[3-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]우레아	439.2, 4.10 min, A
BQ		2-플루오로-5-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)아닐린	252.4 3.64 min, A
BR		1-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아	406.8, 4.02 min, A

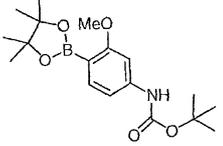
[2049]

Int	구조	IUPAC 명칭	LC-MS <i>m/z</i> [M+H] , RT, 방법
U		1-[3-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]-3-[4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]우레아	426.1, 4.04 min, A
BS		1-[3-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아	425.2, 4.09 min, A
BT		1-[3-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]-3-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아	443.1, 4.21 min, A
BU		3-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)아닐린	234.3, 2.93 min, A
R 단계 1		2,6-디플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)아닐린	256.3, 3.30 min, A

[2050]

Int	구조	IUPAC 명칭	LC-MS <i>m/z</i> [M+H] , RT, 방법
BV		tert-부틸 [2-메톡시-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐] 카르바메이트	290.7, 4.37 min, A
U 단계 1		3-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)아닐린	238.4, 3.07 min, A
BW		tert-부틸 [2-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐] 카르바메이트	234.1 (- Boc), 4.14 min, A
BX		2-클로로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)아닐린	294.6 (M+K), 3.51 min, A
BY		2-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)아닐린	278.1 (M+K), 3.35 min, A
BZ		2-(3-(플루오로-4-니트로페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란	KXG-220 이온 없음

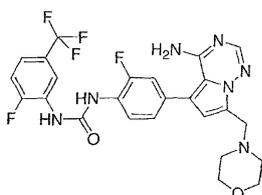
[2051]

Int	구조	IUPAC 명칭	LC-MS <i>m/z</i> [M+H] , RT, 방법
CA		tert-부틸 [3-메톡시-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐] 카르바메이트	ABF-1891 H-NMR

[2052]

[2053]

실시예 1: N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로-메틸)페닐]우레아의 제조



[2054]

[2055]

1,4-디옥산의 용액 (35 mL)에 중간체 C (0.783 g, 2.51 mmol) 및 중간체 O (1.264 g, 2.88 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소 하에 교반하여 용해시키고, 반응물을 5회 탈기하였다. 탄산나트륨 (1 M, 7.5 mL)을 첨가하고, 반응물을 5회 탈기하였다. 최종적으로 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (0.290 g, 0.25 mmol)을 첨가하고, 반응물을 5회 탈기하였다.

mmol)을 첨가하고, 반응물을 5회 탈기한 후, 80℃로 밤새 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 EtOAc (300 ml)로 희석하고, 포화 중탄산나트륨으로 2회, 염수로 1회 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 농축 건조시켰다. 잔류물을 THF (약 50 ml)에 용해시키고, 규소 티올 (2 g, 실리사이클 (silicycle), 1.2 mmol/g 로딩)을 첨가하고, 90분 동안 격렬하게 교반하였다. 실리카겔 유도체를 여과에 의해 제거하고, 여과물을 플래쉬 컬럼 (9:1 DCM:EtOH)을 통해 정제하였다. 정제한 원하는 생성물을 DCM으로 분쇄하여 백색 유리 유동성 고체를 수득하였다 (650 mg, 47.3% 수율).

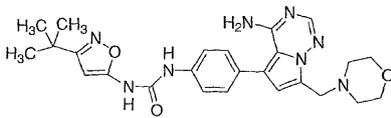
¹H-

NMR (DMSO-*d*₆) δ 9.41 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.65 (d, *J* = 7.4 Hz 1H), 8.27 (t, *J* = 8.6 Hz 1H), 7.91 (s, 1H), 7.51 (t, *J* = 9.7 Hz 1H), 7.42 to 7.38 (br m, 1H), 7.35 (d, *J* = 12.4 Hz 1H), 7.24 (d, *J* = 8.4 Hz 1H), 6.67 (s, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.55 (t, *J* = 4.5 Hz 4H), 2.44 (m, 4H); MS [M+H]⁺ = 548; LCMS RT = 2.52 min

[2056]

[2057]

실시예 2: N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]페닐}-N'-(3-tert-부틸이속사졸-5-일)우레아의 제조



[2058]

[2059]

THF (2 ml) 중 중간체 E (35 mg, 0.10 mmol), 페닐(3-tert-부틸이속사졸-5-일)카르바메이트 (28 mg, 0.10 mmol) 및 트리에틸아민 (0.015 ml, 0.10 mmol)의 혼합물을 60℃에서 N₂ 하에 16시간 동안 가열하였다. 완료되면, 반응물을 실온으로 냉각시키고, 용매를 증발시켰다. 생성된 조 물질을 컬럼 크로마토그래피 (95:5 v/v CH₂Cl₂-CH₃OH)를 통해 정제하여 표제 화합물 21 mg을 수득하였다 (수율 39%).

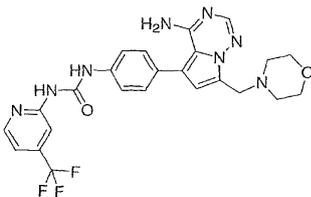
¹H-NMR (DMSO-

*d*₆) δ 9.86 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.30(d, *J* = 8 Hz, 2H), 7.13(d, *J* = 8 Hz, 2H), 6.36(s, 1H), 5.80(s, 1H), 3.55(s, 2H), 3.29 to 3.12 (m, 4H), 2.19 to 2.16(m, 4H), 1.05(s, 9H); MS [M+H]⁺ = 491.0; LCMS RT = 2.24 min.

[2060]

[2061]

실시예 3: N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]페닐}-N'-(4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)우레아의 제조



[2062]

[2063]

실시예 2의 제조 방법에 사용된 과정을, 페닐(3-tert-부틸이속사졸-5-일)카르바메이트를 중간체 H (페닐 [4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]카르바메이트)로 대체하여 사용함으로써 표제 화합물을 제조하였다.

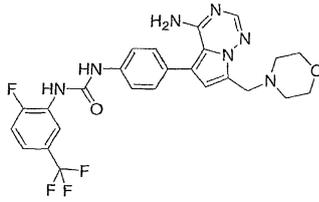
¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 9.86

(s, 1H), 9.73 (s, 1H), 8.54 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.63 (d, *J* = 6 Hz, 2H), 7.40(d, *J* = 6 Hz, 2H) 7.34 (t, *J* = 6 Hz, 1H), 6.62(s, 1H), 3.81(s, 2H), 3.55(t, *J* = 4 Hz, 4H), 2.43(t, *J* = 4 Hz, 4H); MS [M+H]⁺ = 513.0; LCMS RT = 2.40 min.

[2064]

[2065]

실시예 4: N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]페닐}-N'-(2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)우레아의 제조



[2066]

[2067]

CH₂Cl₂ (3 ml) 중 중간체 E (37 mg, 0.11 mmol)의 용액에 2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐 이소시아네이트 (48 mg, 0.22 mmol)를 첨가하고, 실온에서 N₂ 하에 16시간 동안 교반하였다. 분석 HPLC는 모든 출발 물질이 소모되었음을 나타내었다. 반응 혼합물에 DMF (3 ml) 및 2 N HCl (0.07 ml, 0.14 mmol)을 첨가하고, 80°C에서 3시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시키고, 반응 용매를 부분적으로 증발시켰다. 에틸 아세테이트 (20 ml)로 희석하고, 혼합물을 수성 포화 NaHCO₃ 및 H₂O로 세척하였다. Na₂SO₄ 상에서 건조시킨 후, 조 생성물을 농축시키고, CH₂Cl₂ (3X), 헥산 및 에틸 에테르 (3×)로 분쇄하여 표제 화합물 27 mg을 백색 고체로서 수득하였다 (수율 45%).

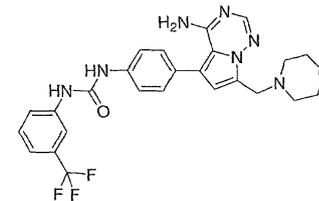
¹H-

NMR (DMSO-*d*₆) δ 9.26 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.59 (dd, *J* = 7, 3 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7.47 to 7.35(m, 3H) 6.59(s, 1H), 3.78(s, 2H), 3.51(t, *J* = 4 Hz, 4H), 2.43(t, *J* = 4 Hz, 4H); **MS** [M+H]⁺ = 530.0; **LCMS RT** = 2.45 min.

[2068]

[2069]

실시예 5: N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]페닐}-N'-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아의 제조



[2070]

[2071]

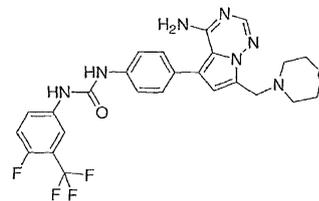
실시예 4의 제조 방법에 사용된 과정을, 2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)-페닐 이소시아네이트를 3-트리플루오로메틸-페닐이소시아네이트로 대체하여 사용함으로써 표제 화합물을 제조하였다.

¹H-NMR (CH₃OH-*d*₄) δ 7.92 (s, 1H), 7.63 to 7.60 (m, 3H), 7.47 to 7.43 (m, 3H), 7.31 to 7.28(m, 1H), 6.70 (s, 1H), 3.95(s, 2H), 3.69 (t, *J* = 4 Hz, 4H), 2.59(t, *J* = 4 Hz, 1H); **MS** [M+H]⁺ = 511.9; **LCMS RT** = 2.38 min.

[2072]

[2073]

실시예 6: N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]페닐}-N'-[4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아의 제조



[2074]

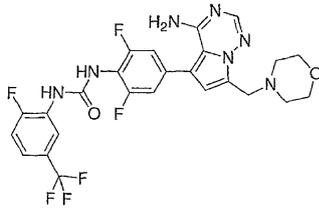
[2075]

실시예 4의 제조 방법에 사용된 과정을, 2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)-페닐 이소시아네이트를 4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐 이소시아네이트로 대체하여 사용함으로써 표제 화합물을 제조하였다.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 9.06 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.02 to 7.99 (dd, *J* = 7, 3 Hz, 1H), 7.65 to 7.61 (m, 1H), 7.57 to 7.54 (dd, *J* = 7 Hz, 2H), 7.43 to 7.40(m, 1H), 7.40 to 7.36(dd, *J* = 7, 2 Hz, 2H), 6.61(s, 1H), 3.80(s, 2H), 3.53(t, *J* = 4 Hz, 4H), 2.42(t, *J* = 4 Hz, 4H); **MS** [M+H]⁺ = 529.9; **LCMS RT** = 2.48 min.

[2076]

[2077] 실시예 7: N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2,6-디플루오로페닐}-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로-메틸)페닐]우레아의 제조

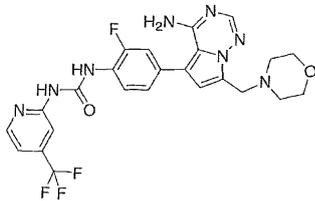


[2078]

[2079] 중간체 C (0.100 g, 0.32 mmol) 및 중간체 R (0.176 g, 0.38 mmol)을 고체로서 플라스크에 넣었다. 이어서, 디옥산 (17 mL)에 이어 2 N 수성 탄산나트륨 (0.64 mmol, 0.32 uL)을 플라스크에 첨가하였다. 반응물을 탈기하고, 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (0.037 g, 0.032 mmol)을 첨가하고, 반응물을 다시 진공 하에 둔 후에, 질소로 블랭킷하였다. TLC가 출발 브롬화물의 완전한 소모를 나타낼 때까지 (약 20시간), 반응물을 80°C에서 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc를 첨가하고, 물로 세척하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (0-6% v/v MeOH/CH₂Cl₂)를 이용하여 정제하여 원하는 생성물을 29% 수율로 수득하였다.

[2080]

[2081] 실시예 8: N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-N'-[4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]우레아의 제조

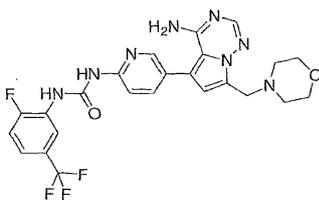


[2082]

[2083] 실시예 7의 제조 방법에 사용된 과정을, 중간체 R을 중간체 AE로 대체하여 사용함으로써 표제 화합물을 제조하였다. 필수적인 보로네이트를, 중간체 S를 제조하기 위해 사용된 과정의 단계 1에 이어, 중간체 Q를 제조하기 위해 사용된 과정의 단계 2를 사용하여 제조하였다.

[2084]

[2085] 실시예 9: N-{5-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]피리딘-2-일}-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아의 제조



[2086]

[2087] 실시예 7의 제조 방법에 사용된 과정을, 중간체 R을 중간체 BL로 대체하여 사용함으로써 표제 화합물을 제조하였다.

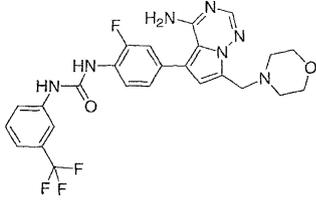
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 10.07 (s, 1H), 8.68 (dd, J = 6.9,

2.1, 1H), 8.32 (m, 1H), 7.86-7.43 (m, 3H), 7.91 (s, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.55 (m, 4H), 2.44 (m, 4H); MS [M+H]⁺ = 531.0, LCMS RT = 2.50 min.

[2088]

[2089]

실시예 10: N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-N'-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아의 제조



[2090]

[2091]

실시예 1의 제조 과정에서 중간체 O를 중간체 Q로 대체함으로써 표제 화합물을 제조하였다.

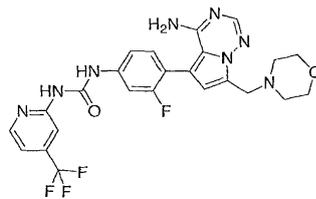
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 9.43 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.21 (t, J =

8.4, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.54 (t, J = 4.2 Hz, 4H), 2.44 (t, J = 4.2 Hz, 4H); MS [M+H]⁺ = 529.9, LCMS RT = 2.47 min.

[2092]

[2093]

실시예 11: N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-3-플루오로페닐}-N'-[4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]우레아의 제조



[2094]

[2095]

실시예 7의 제조 방법에 사용된 과정을, 중간체 R을 중간체 U로 대체하여 사용함으로써 표제 화합물을 제조하였다.

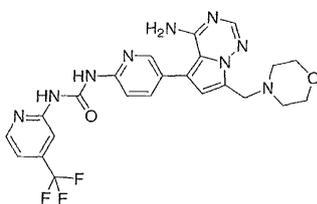
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 10.04 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 8.55

(m, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.66 (dd, J = 12.6 Hz, 2.1 Hz, 1H), 7.39-7.29 (m, 3H), 6.61 (s, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.54 (t, J = 4.5, 4H), 2.43 (t, J = 4.2 Hz, 4H); MS [M+H]⁺ = 531.0, LCMS RT = 2.85 min.

[2096]

[2097]

실시예 12: N-{5-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]피리딘-2-일}-N'-[4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]우레아의 제조



[2098]

[2099]

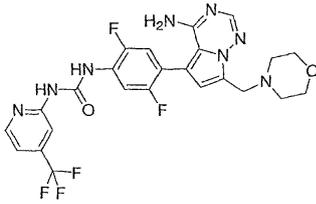
실시예 7의 제조 방법에 사용된 과정을, 중간체 R을 중간체 BK로 대체하여 사용함으로써 표제 화합물을 제조하였다.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 10.26 (s, 1H), 8.56 (d, J =

5.1, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.87-7.35 (m, 2H), 7.42 (dd, J = 1.8, 0.6, 1H), 6.76 (s, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.54 (t, J = 3.9 Hz, 4H), 2.44 (t, J = 4.2, 4H); MS [M+H]⁺ = 513.9, LCMS RT = 2.31 min.

[2100]

[2101] 실시예 13: N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2,5-디플루오로페닐}-N'-[4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]우레아의 제조



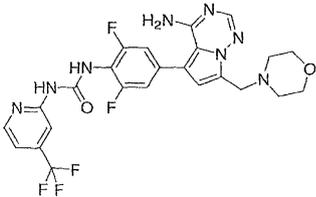
[2102]

[2103] 실시예 7의 제조 방법에 사용된 과정을, 중간체 R을 중간체 T로 대체하여 사용함으로써 표제 화합물을 제조하였다.

NMR (DMSO-*d*₆) δ 10.19 (m, 2H) 8.53 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.10 (dd, *J* = 11.7, 5.1 Hz), 8.00 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.37-7.30 (m, 2H), 6.63 (s, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.54 (t, *J* = 3.6 Hz, 4H), 2.44 (t, *J* = 4.5 Hz, 4H); **MS [M+H]⁺** = 549.0, **LCMS RT** = 2.48 min.

[2104]

[2105] 실시예 14: N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2,6-디플루오로페닐}-N'-[4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]우레아의 제조



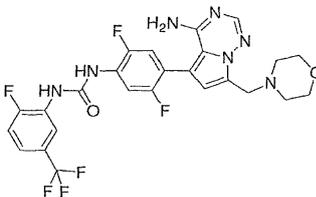
[2106]

[2107] 실시예 7의 제조 방법에 사용된 과정을, 중간체 R을 중간체 S로 대체하여 사용함으로써 표제 화합물을 제조하였다.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 9.95 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.50 (d, *J* = 5.4, 1H) 7.97 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.32-7.20 (m, 3H), 6.72 (s, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.56 (m, 4H), 2.46 (m, 4H) **MS [M+H]⁺** = 549.0, **LCMS RT** = 2.82min.

[2108]

[2109] 실시예 15: N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2,5-디플루오로페닐}-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아의 제조



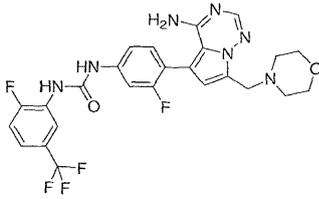
[2110]

[2111] 실시예 7의 제조 방법에 사용된 과정을, 중간체 R을 중간체 AH로 대체하여 사용함으로써 표제 화합물을 제조하였다.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 9.47 (d, *J* = 2.7, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.63 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 8.15 (dd, 12.3 Hz, 7.2 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H) 7.55-7.42 (m, 2H), 7.32 (dd, *J* = 11.7 Hz, 6.9 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.54 (t, *J* = 4.5, 4H), 2.43 (t, *J* = 4.5, 4H); **MS [M+H]⁺** = 565.9, **LCMS RT** = 2.75 min.

[2112]

[2113] 실시예 16: N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-3-플루오로페닐}-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아의 제조



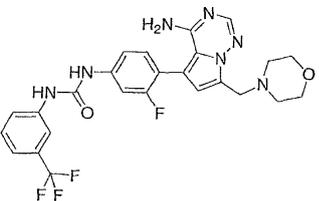
[2114]

[2115] 실시예 7의 제조 방법에 사용된 과정을, 중간체 R을 중간체 BT로 대체하여 사용함으로써 표제 화합물을 제조하였다.

¹H-NMR (MeOD-*d*₄) δ 8.59 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 7.52-7.30 (m, 3H), 7.20 (d, 1H), 6.60 (s, 1H), 3.53 (m, 4H), 2.35 (m, 4H); MS [M+H]⁺ = 547.9, LCMS RT = 2.67 min.

[2116]

[2117] 실시예 17: N-(4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-3-플루오로페닐)-N'-(3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아의 제조



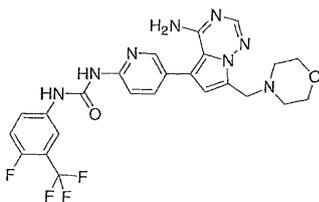
[2118]

[2119] 실시예 7의 제조 방법에 사용된 과정을, 중간체 R을 중간체 BS로 대체하여 사용함으로써 표제 화합물을 제조하였다.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 9.15 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.63-7.52 (m, 3H), 7.35-7.23 (m, 3H), 6.60 (s, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.57 (m, 4H), 2.45 (m, 4H); MS [M+H]⁺ = 530.1, LCMS RT = 2.56 min.

[2120]

[2121] 실시예 18: N-(5-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]피리딘-2-일)-N'-(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아의 제조



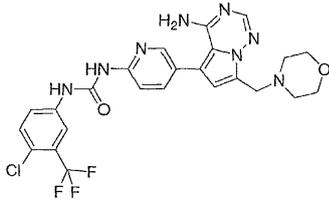
[2122]

[2123] 실시예 7의 제조 방법에 사용된 과정을, 중간체 R을 중간체 BJ로 대체하여 사용함으로써 표제 화합물을 제조하였다.

¹H-NMR (MeOD-*d*₄) δ 8.41 (d, *J* = 2.4Hz, 1H), 7.94-7.73 (m, 4H), 7.32 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.22 (t, *J* = 9.6, 1H), 6.86-6.66 (m, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.68 (m, 4H), 2.57 (m, 4H) MS [M+H]⁺ = 531.0, LCMS RT = 2.56 min.

[2124]

[2125] 실시예 19: N-(5-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]피리딘-2-일)-N'-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아의 제조



[2126]

[2127]

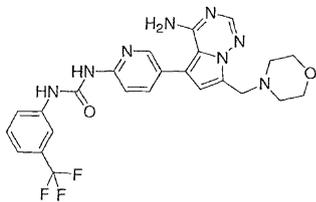
실시예 7의 제조 방법에 사용된 과정을, 중간체 R을 중간체 BI로 대체하여 사용함으로써 표제 화합물을 제조하였다.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 10.95 (s, 1H), 9.71 (s, 1H) 8.67 (d, *J* = 2.4, 1H), 8.19 (d, *J* = 2.7, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.82 (dd, *J* = 8.7 Hz, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.75 (dd, *J* = 8.7 Hz, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H) 6.68 (s, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.54 (m, 4H), 2.40 (m, 4H); MS [M+H]⁺ = 547.0, LCMS RT = 2.68 min.

[2128]

[2129]

실시예 20: N-{5-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]피리딘-2-일}-N'-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아의 제조



[2130]

[2131]

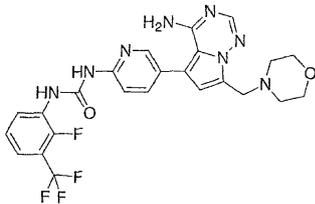
실시예 7의 제조 방법에 사용된 과정을, 중간체 R을 중간체 BH로 대체하여 사용함으로써 표제 화합물을 제조하였다.

¹H-NMR (MeOD-*d*₄) δ 8.41 (m, 1H) 7.96 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.23 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.86-6.64 (m, 2H) 5.39 (s, 2H), 3.95 (s, 1H), 3.69 (m, 4H), 2.59, (m, 4H) MS [M+H]⁺ = 513.0, LCMS RT = 2.52 min.

[2132]

[2133]

실시예 21: N-{5-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]피리딘-2-일}-N'-[2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아의 제조



[2134]

[2135]

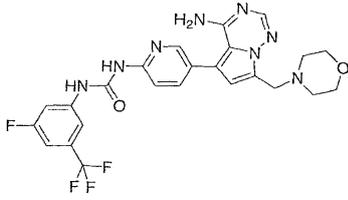
실시예 7의 제조 방법에 사용된 과정을, 중간체 R을 중간체 BF로 대체하여 사용함으로써 표제 화합물을 제조하였다.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 10.05 (s, 1H), 8.56 (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.84 (dd, *J* = 8.7 Hz, 2.4 Hz, 1H) 7.41-7.38 (m, 3H), 6.70 (s, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.58-3.53 (m, 4H), 2.49-2.44 (m, 4H); MS [M+H]⁺ = 530.9, LCMS RT = 2.42 min.

[2136]

[2137]

실시예 22: N-{5-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]피리딘-2-일}-N'-[3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아의 제조



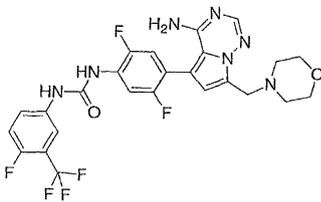
[2138]

[2139] 실시예 7의 제조 방법에 사용된 과정을, 중간체 R을 중간체 BG로 대체하여 사용함으로써 표제 화합물을 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 11.18 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 8.39 (d, $J = 1.8\text{Hz}$, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.85-7.75 (m, 2H), 7.52 (d, $J = 9.6\text{ Hz}$, 1H), 7.29 (d, $J = 3.6\text{ Hz}$, 1H), 6.68 (s, 1H), 3.82 (s, 2H) 3.57 (m, 4H), 2.41 (m, 4H); **MS** $[\text{M}+\text{H}]^+ = 531.1$ **LCMS RT** = 2.81min.

[2140]

[2141] 실시예 23: N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2,5-디플루오로페닐}-N'-[4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아의 제조



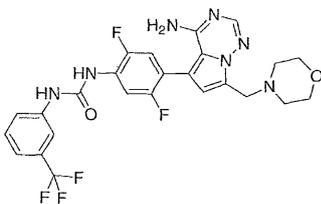
[2142]

[2143] 실시예 7의 제조 방법에 사용된 과정을, 중간체 R을 중간체 AX로 대체하여 사용함으로써 표제 화합물을 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 9.46 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.49 (dd, $J = 11.7\text{Hz}$, $J = 6.9\text{Hz}$, 1H), 8.01 (m, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.46 (t, $J = 9.9\text{ Hz}$, 1H) 7.31 (dd, $J = 11.7\text{Hz}$, $J = 6.9\text{Hz}$, 1H) 6.63 (s, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.54 (t, $J = 4.5\text{ Hz}$, 4H) 2.43 (t, $J = 4.5\text{Hz}$, 4H); **MS** $[\text{M}+\text{H}]^+ = 566.0$ **LCMS RT** = 2.75min.

[2144]

[2145] 실시예 24: N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2,5-디플루오로페닐}-N'-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아의 제조



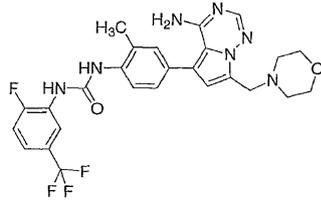
[2146]

[2147] 실시예 7의 제조 방법에 사용된 과정을, 중간체 R을 중간체 AN으로 대체하여 사용함으로써 표제 화합물을 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 9.48 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.12 (q, $J = 6.9\text{ Hz}$, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.54 (d, $J = 5.1\text{ Hz}$, 2H), 7.36-7.28 (m, 3H), 6.63 (s, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.54 (t, $J = 4.5\text{ Hz}$, 4H), 2.44 (t, $J = 4.5\text{ Hz}$, 4H); **MS** $[\text{M}+\text{H}]^+ = 548.0$ **LCMS RT** = 2.72min.

[2148]

[2149] 실시예 25: N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-메틸페닐}-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아의 제조



[2150]

[2151]

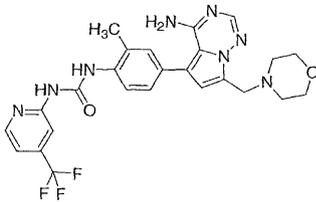
실시예 7의 제조 방법에 사용된 과정을, 중간체 R을 보로네이트, N-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]-N'-[2-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3-디옥솔란-2-일)페닐]우레아로 대체하여 사용함으로써 표제 화합물을 제조하였다. 보로네이트는 중간체 R을 제조하기 위해 사용된 과정을 사용하여 제조하였다.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 9.38 (s, 1H), 8.66 (dd, *J* = 4.2Hz, *J* = 1.8Hz, 1H) 8.57 (s, 1H) 7.99 (d, *J* = 8.4, 1H) 7.89 (s, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 6.611 (s, 1H) 3.81 (s, 2H) 3.65 (m, 4H) 2.40 (m, 4H)); MS [M+H]⁺ = 544.1
LCMS RT = 2.64 min

[2152]

[2153]

실시예 26: N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피콜로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-메틸페닐}-N'-[4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]우레아의 제조



[2154]

[2155]

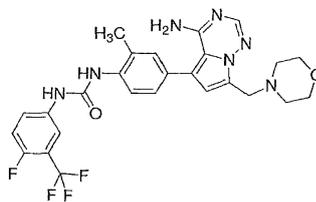
실시예 7의 제조 방법에 사용된 과정을, 중간체 R을 중간체 AG로 대체하여 사용함으로써 표제 화합물을 제조하였다.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 10.16 (s, 1H), 9.9 (s, 1H), 8.55 (d, *J* = 5.1Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.4, 1H) 7.89 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.27 (dd, *J* = 7.8Hz, *J* = 1.5 Hz, 1H) 6.62 (s, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.47 (m, 4H), 2.46 (m, 4H), 2.35 (s, 3H); MS [M+H]⁺ = 527.1
LCMS RT = 2.53 min

[2156]

[2157]

실시예 27: N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피콜로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-메틸페닐}-N'-[4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아의 제조



[2158]

[2159]

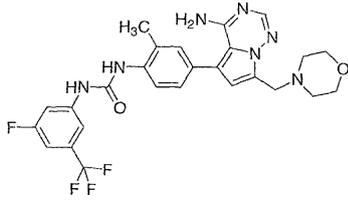
실시예 7의 제조 방법에 사용된 과정을, 중간체 R을 보로네이트, N-[4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]-N'-[2-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]우레아로 대체하여 사용함으로써 표제 화합물을 제조하였다. 보로네이트는 중간체 R을 제조하기 위해 사용된 과정을 사용하여 제조하였다.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 9.56 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.89-7.85 (m, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.60 (d, *J* = 11.4, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.27-7.23 (m, 2H), 6.61 (s, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.54 (m, 4H), 2.43 (m, 4H), 2.29 (s, 3H) MS [M+H]⁺ = 544.1
LCMS RT = 2.64 min

[2160]

[2161]

실시예 28: N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피콜로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-메틸페닐}-N'-[3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아의 제조



[2162]

[2163]

실시예 7의 제조 방법에 사용된 과정을, 중간체 R을 보로네이트, N-[3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]-N'-[2-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]우레아로 대체하여 사용함으로써 표제 화합물을 제조하였다. 보로네이트는 중간체 R을 제조하기 위해 사용된 과정을 사용하여 제조하였다.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 9.57 (s, 1H), 8.22 (s, 1H),

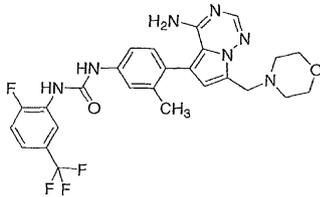
7.87 (m, 2H), 7.60 (m, 2H), 7.26 (m, 2H), 6.61 (s, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.64 (m, 4H), 2.33 (m,

4H), 2.25 (s, 3H); MS [M+H]⁺ = 544.1 LCMS RT = 2.70 min

[2164]

[2165]

실시예 29: N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-3-메틸페닐}-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아의 제조



[2166]

[2167]

실시예 4의 제조 방법에 사용된 과정을, 중간체 E를 중간체 L로 대체하여 사용함으로써 표제 화합물을 제조하였다.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 9.26

(s, 1H), 8.92(d, J = 3 Hz, 1H), 8.61(dd, J = 8, 3 Hz, 1H), 7.89(s, 1H), 7.56 t o 7.32 (m, 4H),

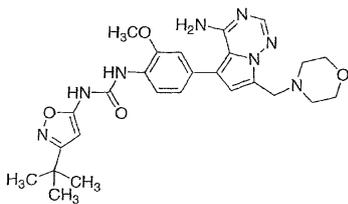
7.20 (dd, J = 8, 3 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 3.82(s, 2H), 3.46 (t, J = 4 Hz, 4H), 2.44(t, J = 4 Hz,

4H), 2.14(s, 3H); MS [M+H]⁺ = 544.9; LCMS RT = 2.49 min.

[2168]

[2169]

실시예 30: N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-메톡시페닐}-N'-(3-tert-부틸이속사졸-5-일)우레아의 제조



[2170]

[2171]

실시예 2의 제조 방법에 사용된 과정을, 중간체 E를 중간체 K로 대체하여 사용함으로써 표제 화합물을 제조하였다.

¹H-NMR (CH₃OH-d₄)

δ 8.20(d, J = 8 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.10 to 7.02 (m, 2H), 6.72 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 3.90

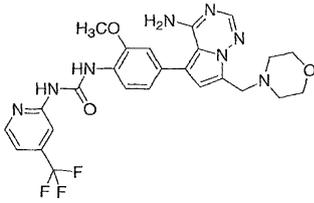
(s, 5H), 3.68 (t, J = 5 Hz, 4H), 2.56(t, J = 5 Hz, 4H), 1.30(s, 9H); MS [M+H]⁺ = 520.8;

LCMS RT = 2.74 min.

[2172]

[2173]

실시예 31: N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-메톡시페닐}-N'-(4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)우레아의 제조



[2174]

[2175]

실시예 2의 제조 방법에 사용된 과정을, 중간체 E를 중간체 K로, 페닐(3-tert-부틸이속사졸-5-일)카르바메이트를 페닐 [4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]카르바메이트로 대체하여 사용함으로써 표제 화합물을 제조하였다.

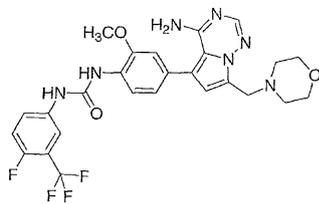
¹H-

NMR (DMSO-*d*₆) δ 10.25(s, 2H), 8.55(d, *J* = 5 Hz, 1H), 8.25 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 3 Hz, 2H), 7.35 (d, *J* = 3 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 7.00(dd, *J* = 8, 2 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 3.94(s, 3H), 3.81(s, 2H), 3.54 (m, 4H), 2.42(m, 4H); **MS** [M+H]⁺ = 543.1; **LCMS RT** = 2.53 min.

[2176]

[2177]

실시예 32: N-(4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-메톡시페닐)-N'-(4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아의 제조



[2178]

[2179]

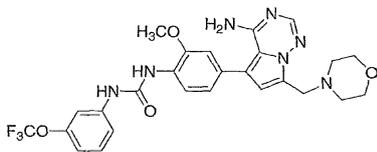
실시예 2의 제조 방법에 사용된 과정을, 중간체 E를 중간체 K로, 페닐(3-tert-부틸이속사졸-5-일)카르바메이트를 페닐 [4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]카르바메이트로 대체하여 사용함으로써 표제 화합물을 제조하였다.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 9.69(s, 1H), 8.35(s, 1H), 8.19 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 8.01 (dd, *J* = 8, 2 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.57 to 7.54(m, 1H), 7.43(t, *J* = 9 Hz, 1H), 7.08(d, *J* = 2 Hz, 1H), 7.00 to 6.97 (dd, *J* = 8, 2 Hz, 1H), 6.54(s, 1H), 3.92(s, 3H), 3.81 (s, 2H), 3.54(t, *J* = 4 Hz, 4H), 2.43(t, *J* = 4 Hz, 4H); **MS** [M+H]⁺ = 560.2; **LCMS RT** = 2.71 min.

[2180]

[2181]

실시예 33: N-(4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-메톡시페닐)-N'-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)우레아의 제조



[2182]

[2183]

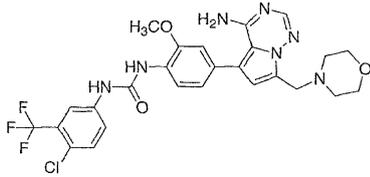
실시예 2의 제조 방법에 사용된 과정을, 중간체 E를 중간체 K로, 페닐(3-tert-부틸이속사졸-5-일)카르바메이트를 페닐 [4-플루오로-3-(트리플루오로메톡시)페닐]카르바메이트로 대체하여 사용함으로써 표제 화합물을 제조하였다.

¹H-NMR (MeOH-*d*₄) δ 8.18(d, *J* = 4 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.65 to 7.63 (m, 1H), 7.38 to 7.30 (m, 2H), 7.29 to 7.26(m, 2H), 7.09 to 7.02(m, 2H), 6.91 to 6.64 (m, 4H), 3.94(s, 3H), 3.87(s, 2H), 3.31 (m, 4H), 2.58(m, 4H); **MS** [M+H]⁺ = 558.1; **LCMS RT** = 2.77 min.

[2184]

[2185]

실시예 34: N-(4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-메톡시페닐)-N'-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아의 제조



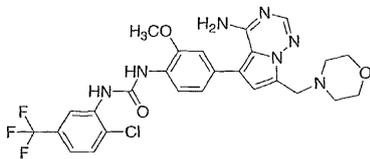
[2186]

[2187] 실시예 2의 제조 방법에 사용된 과정을, 중간체 E를 중간체 K로, 페닐(3-tert-부틸이속사졸-5-일)카르바메이트를 페닐 [4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐]카르바메이트로 대체하여 사용함으로써 표제 화합물을 제조하였다.

¹H-NMR (MeOH-d₄) δ 8.18(d, J = 8 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 3 Hz, 1H), 7.83(s, 1H), 7.63 t o 7.59 (m, 1H), 7.48 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.10(d, J = 2 Hz, 1H), 7.02(dd, J = 8, 2 Hz, H), 6.72 (s, 1H), 3.97(s, 3H), 3.96(s, 2H), 3.68(t, J = 5 Hz, 4H), 2.58(t, J = 5 Hz, 4H); MS [M+H]⁺ = 576.1; LCMS RT = 2.81 min.

[2188]

[2189] 실시예 35: N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-메톡시페닐}-N'-[2-클로로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아의 제조



[2190]

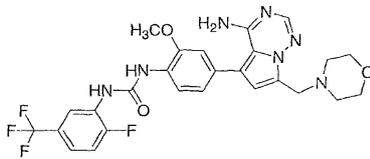
[2191] 실시예 4의 제조 방법에 사용된 과정을, 중간체 E를 중간체 K로, 2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐 이소시아네이트를 1-클로로-2-이소시아네이토-4-(트리플루오로메틸)벤젠으로 대체하여 사용함으로써 표제 화합물을 제조하였다.

¹H-

NMR (DMSO-d₆) δ 9.28(d, J = 3 Hz, 2H), 8.59 (d, J = 3 Hz, 1H), 8.17(d, J = 8 Hz, 1H), 7.89(s, 1H), 7.70(dd, J = 8, 3 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 8, 3 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 3 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 8, 2 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 3.92(s, 3H), 3.81(s, 2H), 3.54(t, J = 4 Hz, 4H), 2.43(t, J = 4 Hz, 4H); MS [M+H]⁺ = 576.0; LCMS RT = 2.98 min.

[2192]

[2193] 실시예 36: N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-메톡시페닐}-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아의 제조



[2194]

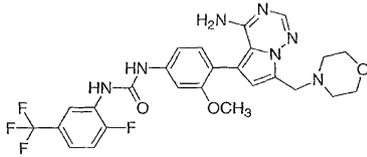
[2195] 실시예 4의 제조 방법에 사용된 과정을, 중간체 E를 중간체 K로 대체하여 사용함으로써 표제 화합물을 제조하였다.

¹H-NMR (DMSO-d₆)

δ 9.61(d, J = 3 Hz, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.17(dd, J = 8, 2 Hz, 1H), 8.22(d, J = 8 Hz, 1H), 7.89(s, 1H), 7.51 t o 7.45 (m, 1H), 7.39 to 7.34(m, 1H), 7.09(d, J = 5 Hz, 1H), 7.00(dd, J = 8, 2 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 3.92(s, 3H), 3.81(s, 2H), 3.54(t, J = 4 Hz, 4H), 2.43(t, J = 4 Hz, 4H); MS [M+H]⁺ = 559.9; LCMS RT = 2.56 min.

[2196]

[2197] 실시예 37: N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-3-메톡시페닐}-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아의 제조



[2198]

[2199]

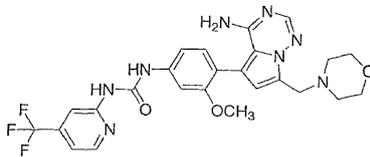
실시예 7의 제조 방법에 사용된 과정을, 중간체 R을 보로네이트, N-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]-N'-[3-메톡시-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]우레아로 대체하여 사용함으로써 표제 화합물을 제조하였다. 보로네이트는 중간체 R을 제조하기 위해 사용된 과정을 사용하여 제조하였다.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 9.35 (s, 1H), 8.93 (m, 1H), 8.62 (dd, *J* = 7.2Hz, *J* = 1.8Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.18 (d, *J* = 7.8Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 7.8Hz, 1H), 7.01 (m, 1H), 6.50 (s, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.54 (m, 4H), 2.43 (m, 4H); MS [M+H]⁺ = 559.8, 560.9 LCMS RT = 2.44 min

[2200]

[2201]

실시예 38: N-(4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-3-메톡시페닐)-N'-[4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]우레아의 제조



[2202]

[2203]

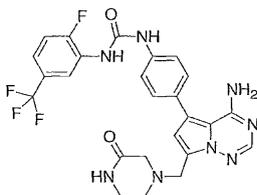
실시예 7의 제조 방법에 사용된 과정을, 중간체 R을 보로네이트, N-[3-메톡시-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]-N'-[4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]우레아로 대체하여 사용함으로써 표제 화합물을 제조하였다. 보로네이트는 중간체 R을 제조하기 위해 사용된 과정을 사용하여 제조하였다.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 9.85 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 8.54 (d, *J* = 5.4, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.84(s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.36 (d, *J* = 5.4Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 5.4Hz, 1H) 7.09 (m, 1H), 6.50 (s, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.50 (m, 4H), 2.41 (m, 4H); MS [M+H]⁺ = 543.5 LCMS RT = 2.49 min

[2204]

[2205]

실시예 39: N-(4-{4-아미노-7-[(3-옥소피페라진-1-일)메틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일}페닐)-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아의 제조



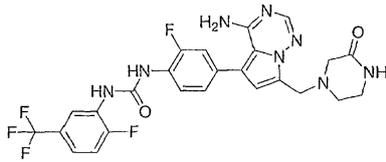
[2206]

[2207]

1,4-디옥산 (2.0 ml) 중 중간체 D (70 mg, 0.215 mmol) 및 중간체 M (100 mg, 0.237 mmol)의 용액을, 진공을 풀링하여 3회 탈기한 후, 질소 흐름에 두었다. 수성 Na₂CO₃ (0.646 ml, 1 M, 0.646 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 다시 탈기하였다. 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (25 mg, 0.022 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 다시 탈기한 후, 추가 1,4-디옥산 1 mL를 첨가하여 반응 바이알의 측면 벽으로부터 고체를 세정하여 내려보냈다. 이 바이알을 셉타 캡으로 질소 하에 밀봉하고, 80°C에서 13.5시간 동안 교반하면서 가열하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 포화 수성 NaHCO₃ 및 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 진공하에 증발시켰다. 잔류물을 CH₂Cl₂ 중 0 내지 10% MeOH의 구배를 이용한 12 g의 실리카겔 상에서 크로마토그래피하여 순수한 표제 생성물을 수득하였다.

[2208]

실시예 40: N-(4-{4-아미노-7-[(3-옥소피페라진-1-일)메틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일}-2-플루오로페닐)-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아의 제조



[2209]

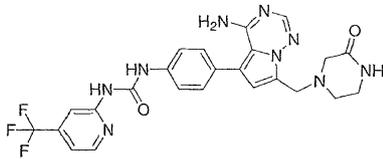
[2210] 실시예 39의 제조 방법에 사용된 과정을, 중간체 M을 중간체 O로 대체하여 사용함으로써 표제 화합물을 제조하였다.

¹H-NMR (DMSO-d₆)

δ 9.40(d, J = 3 Hz, 1H), 9.24(d, J = 3 Hz, 1H), 8.64(dd, J = 7, 3 Hz, 1H), 8.25(t, J = 7 Hz, 1H), 7.91(s, 1H), 7.52(t, J = 7 Hz, 1H), 7.46 to 7.32 (m, 2H), 7.25 (dd, J = 8, 3 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 3.90(s, 2H), 3.11 (m, 4H), 2.98(s, 2H), 2.60(t, J = 5 Hz, 2H); MS [M+H]⁺ = 560.8; LCMS RT = 2.51 min.

[2211]

[2212] 실시예 41: N-(4-{4-아미노-7-[(3-옥소피페라진-1-일)메틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일}페닐)-N'-[4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]우레아의 제조



[2213]

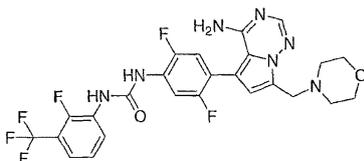
[2214] 실시예 39를 제조하기 위해 사용된 과정을, 중간체 M을 보로네이트, 중간체 AD로 대체하여 사용함으로써 표제 화합물을 제조하였다.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 9.89 (s, 1H), 9.76

(s, 1H), 8.53 (d, J = 5.1Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.71 (bs, 1H), 7.61 (d, J = 6.9Hz, 2H), 7.42 (d, J = 6.9Hz, 2H), 7.36 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.27 (m, 2H), 3.11 (s, 2H), 2.62 (m, 2H); MS [M+H]⁺ = 526.0 LCMS RT = 2.37 min

[2215]

[2216] 실시예 42: N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2,5-디플루오로페닐}-N'-[2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아의 제조



[2217]

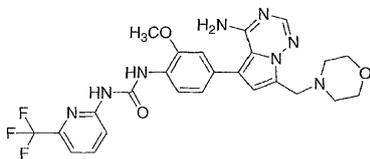
[2218] 실시예 7의 제조 방법에서 사용된 과정을, 중간체 R을 중간체 AX로 대체하여 사용함으로써 표제 화합물을 제조하였다.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 9.39 (m, 1H), 8.26 (m, 1H),

8.10 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.07 (m, 1H), 6.62 (m, 2H); MS [M+H]⁺ = 566.8 LCMS RT = 2.63 min .

[2219]

[2220] 실시예 43: N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-메톡시페닐}-N'-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]우레아의 제조



[2221]

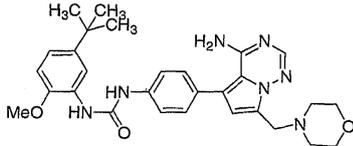
[2222] 실시예 2의 제조 방법에 사용된 과정을, 중간체 E를 중간체 K로, 페닐(3-tert-부틸이속사졸-5-일)카르바메이트를 페닐 [6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]카르바메이트로 대체하여 사용함으로써 표제 화합물을 제조하였다.

¹H-

NMR (DMSO-*d*₆) δ 10.33 (s, 1H), 10.09 (br, 1H), 8.25 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 8.03 (m, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.73 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 7 Hz, 1H), 7.10(d, *J* = 2 Hz, 1H), 7.00(dd, *J* = 8, 2 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 3.90(s, 3H), 3.81(s, 2H), 3.54 (m, 4H), 2.42(m, 4H); **MS** [M+H]⁺ = 543.0; **LCMS RT** = 2.53 min.

[2223]

[2224] 실시예 44: N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]페닐}-N'-(5-tert-부틸-2-메톡시페닐)우레아의 제조



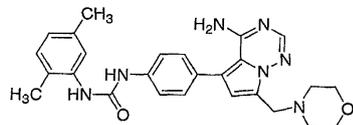
[2225]

[2226] 실시예 4의 제조 방법에 사용된 과정을, 2-플루오로-5-트리플루오로메틸페닐 이소시아네이트를 5-tert-부틸-2-메톡시페닐 이소시아네이트로 대체하여 사용함으로써 표제 화합물을 제조하였다.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 9.40 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.38 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.82-6.95 (m, 2H), 6.60 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.82 (s, 2H), 3.48-3.60 (m, 4H), 2.38-2.2.5 (m, 4H), 1.28 (s, 9H); **MS** [M+H]⁺ = 530; **LCMS RT** = 2.57.

[2227]

[2228] 실시예 45: N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]페닐}-N'-(2,5-디메틸페닐)우레아의 제조



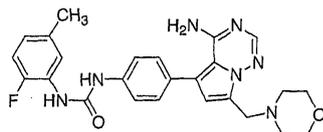
[2229]

[2230] 실시예 4의 제조 방법에 사용된 과정을, 2-플루오로-5-트리플루오로메틸페닐 이소시아네이트를 2,5-디메틸페닐 이소시아네이트로 대체하여 사용함으로써 표제 화합물을 제조하였다.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 9.17 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.35 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.03 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.56-3.54 (m, 4H), 2.49-2.44 (m, 4H), 2.25 (s, 3H), 2.20 (s, 3H); **MS** [M+H]⁺ = 472.2; **LCMS RT** = 2.29.

[2231]

[2232] 실시예 46: N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]페닐}-N'-(2-플루오로-5-메틸페닐)우레아의 제조



[2233]

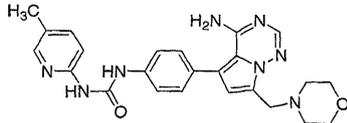
[2234] 실시예 4의 제조 방법에 사용된 과정을, 2-플루오로-5-트리플루오로메틸페닐 이소시아네이트를 2-플루오로-5-메틸페닐 이소시아네이트로 대체하여 사용함으로써 표제 화합물을 제조하였다.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 9.17 (s, 1H), 8.50 (d, *J* = 2.4, 1H), 7.97 (dd, *J* = 8.4, 2.8 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.37 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.09 (dd, *J* = 11.6, 8.0 Hz, 1H), 6.82-6.75 (m, 1H), 6.61 (s, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.55 (t, *J* = 4.4 Hz, 4H), 2.48 (t, *J* = 4.4 Hz, 4H), 2.72 (s, 3H); MS [M+H]⁺ = 476; LCMS RT = 2.22.

[2235]

[2236]

실시예 47: N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]페닐}-N'-(5-메틸피리딘-2-일)우레아의 제조



[2237]

[2238]

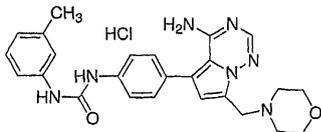
실시예 4의 제조 방법에 사용된 과정을, 2-플루오로-5-트리플루오로메틸페닐 이소시아네이트를 페닐 (5-메틸피리딘-2-일)카르바메이트로 대체하여 사용함으로써 표제 화합물을 제조하였다.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 10.60 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.62-7.55 (m, 3H), 7.40-7.37 (m, 3H), 6.62 (s, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.55 (t, *J* = 4.4 Hz, 4H), 2.45 (t, *J* = 4.4 Hz, 4H), 2.23 (s, 3H); MS [M+H]⁺ = 459; LCMS RT = 1.77.

[2239]

[2240]

실시예 48: N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]페닐}-N'-(3-메틸페닐)우레아 히드로클로라이드의 제조



[2241]

[2242]

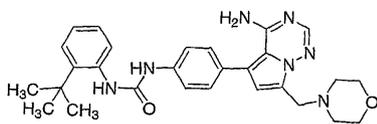
실시예 4의 제조 방법에 사용된 과정을, 2-플루오로-5-트리플루오로메틸페닐 이소시아네이트를 3-메틸페닐 이소시아네이트로 대체하여 사용함으로써 표제 화합물을 제조하였다.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 8.78 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.36 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.3 (s, 1H), 7.23 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.15 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.78 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.55 (t, *J* = 4.4 Hz, 4H), 2.45 (t, *J* = 4.4 Hz, 4H), 2.27 (s, 3H); MS [M+H]⁺ = 458; LCMS RT = 1.70.

[2243]

[2244]

실시예 49: N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]페닐}-N'-(2-tert-부틸페닐)우레아의 제조



[2245]

[2246]

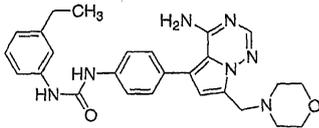
실시예 4의 제조 방법에 사용된 과정을, 2-플루오로-5-트리플루오로메틸페닐 이소시아네이트를 2-tert-부틸페닐 이소시아네이트로 대체하여 사용함으로써 표제 화합물을 제조하였다.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 9.32 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.57 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 7.38-7.34 (m, 3H), 7.27 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.22-7.14 (m, 2H), 6.61 (s, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.55 (t, *J* = 4.4 Hz, 4H), 2.45 (t, *J* = 4.4 Hz, 4H), 1.38 (s, 9H); MS [M+H]⁺ = 500.3; LCMS RT = 2.34.

[2247]

[2248]

실시예 50: N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]페닐}-N'-(3-에틸페닐)우레아의 제조



[2249]

[2250]

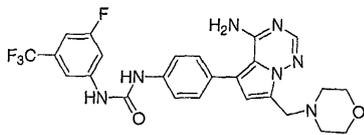
실시예 4의 제조 방법에 사용된 과정을, 2-플루오로-5-트리플루오로메틸페닐 이소시아네이트를 3-에틸페닐 이소시아네이트로 대체하여 사용함으로써 표제 화합물을 제조하였다.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 8.88 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.56 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.37 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.26 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.18 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H) 3.82 (s, 2H), 3.55 (t, *J* = 4.4 Hz, 4H), 2.56 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.45 (t, *J* = 4.4 Hz, 4H), 1.17 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H); MS [M+H]⁺ = 472.2; LCMS RT = 2.33.

[2251]

[2252]

실시예 51: N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]페닐}-N'-[3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아의 제조



[2253]

[2254]

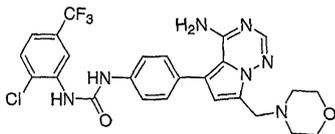
실시예 4의 제조 방법에 사용된 과정을, 2-플루오로-5-트리플루오로메틸페닐 이소시아네이트를 3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐 이소시아네이트로 대체하여 사용함으로써 표제 화합물을 제조하였다.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 9.39 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.63 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.40 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.23 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.55 (t, *J* = 4.4 Hz, 4H), 2.45 (t, *J* = 4.4 Hz, 4H); MS [M+H]⁺ = 529.9; LCMS RT = 2.64.

[2255]

[2256]

실시예 52: N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]페닐}-N'-[2-클로로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아의 제조



[2257]

[2258]

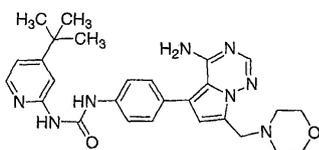
실시예 4의 제조 방법에 사용된 과정을, 2-플루오로-5-트리플루오로메틸페닐 이소시아네이트를 2-클로로-5-(트리플루오로메틸)페닐 이소시아네이트로 대체하여 사용함으로써 표제 화합물을 제조하였다.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 9.74 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.73 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.41 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.38 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.55 (t, *J* = 4.4 Hz, 4H), 2.45 (t, *J* = 4.4 Hz, 4H); MS [M+H]⁺ = 546; LCMS RT = 2.98.

[2259]

[2260]

실시예 53: N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]페닐}-N'-(4-tert-부틸피리딘-2-일)우레아의 제조



[2261]

[2262]

실시예 4의 제조 방법에 사용된 과정을, 2-플루오로-5-트리플루오로메틸페닐 이소시아네이트를 페닐 4-tert-부

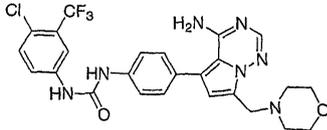
틸피리딘-2-일 카르바메이트로 대체하여 사용함으로써 표제 화합물을 제조하였다.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 10.89 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.20 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.07 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H) 6.63 (s, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.55 (t, *J* = 4.4 Hz, 4H), 2.45 (t, *J* = 4.4 Hz, 4H), 1.26 (s, 9H); **MS** [M+H]⁺ = 501.1; **LCMS RT** = 2.65.

[2263]

[2264]

실시예 54: N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]페닐}-N'-[4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아의 제조



[2265]

[2266]

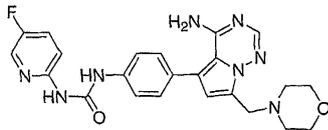
실시예 4의 제조 방법에 사용된 과정을, 2-플루오로-5-트리플루오로메틸페닐 이소시아네이트를 4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐 이소시아네이트로 대체하여 사용함으로써 표제 화합물을 제조하였다.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 9.25 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.12 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.64-7.58 (m, 2H), 7.57 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.39 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.63 (s, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.55 (t, *J* = 4.4 Hz, 4H), 2.45 (t, *J* = 4.4 Hz, 4H); **MS** [M+H]⁺ = 546.1; **LCMS RT** = 3.00.

[2267]

[2268]

실시예 55: N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]페닐}-N'-(5-플루오로피리딘-2-일)우레아의 제조



[2269]

[2270]

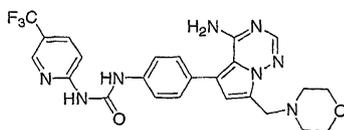
실시예 4의 제조 방법에 사용된 과정을, 2-플루오로-5-트리플루오로메틸페닐 이소시아네이트를 페닐 5-플루오로피리딘-2-일 카르바메이트로 대체하여 사용함으로써 표제 화합물을 제조하였다.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 9.95 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.75-7.70 (m, 2H), 7.60 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.40 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.63 (s, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.55 (t, *J* = 4.4 Hz, 4H), 2.45 (t, *J* = 4.4 Hz, 4H); **MS** [M+H]⁺ = 463; **LCMS RT** = 2.17.

[2271]

[2272]

실시예 56: N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]페닐}-N'-[5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]우레아의 제조



[2273]

[2274]

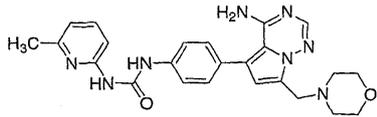
실시예 4의 제조 방법에 사용된 과정을, 2-플루오로-5-트리플루오로메틸페닐 이소시아네이트를 페닐 5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일 카르바메이트로 대체하여 사용함으로써 표제 화합물을 제조하였다.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 10.14 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.14 (dd, *J* = 8.8, 3.2 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.83 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.42 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.63 (s, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.55 (t, *J* = 4.4 Hz, 4H), 2.45 (t, *J* = 4.4 Hz, 4H); **MS** [M+H]⁺ = 513; **LCMS RT** = 2.46.

[2275]

[2276]

실시예 57: N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]페닐}-N'-(6-메틸피리딘-2-일)우레아의 제조



[2277]

[2278]

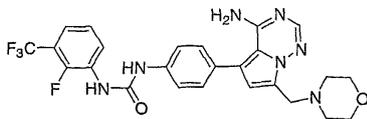
실시예 4의 제조 방법에 사용된 과정을, 2-플루오로-5-트리플루오로메틸페닐 이소시아네이트를 페닐 6-메틸피리딘-2-일 카르바메이트로 대체하여 사용함으로써 표제 화합물을 제조하였다.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 9.55 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.66-7.62 (m, 3H), 7.63 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.20 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.63 (s, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.55 (t, *J* = 4.4 Hz, 4H), 2.46 (s, 3H), 2.45 (t, *J* = 4.4 Hz, 4H); MS [M+H]⁺ = 459; LCMS RT = 0.72.

[2279]

[2280]

실시예 58: N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]-트리아진-5-일]페닐}-N'-[2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아의 제조



[2281]

[2282]

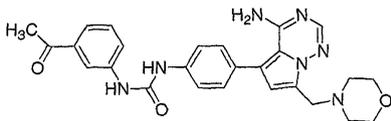
실시예 4의 제조 방법에 사용된 과정을, 2-플루오로-5-트리플루오로메틸페닐 이소시아네이트를 2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐 이소시아네이트로 대체하여 사용함으로써 표제 화합물을 제조하였다.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 11.70 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.51-8.42 (m, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.40-7.35 (m, 3H), 6.62 (s, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.55 (t, *J* = 4.4 Hz, 4H), 2.45 (t, *J* = 4.4 Hz, 4H); MS [M+H]⁺ = 529.9; LCMS RT = 2.97.

[2283]

[2284]

실시예 59: N-(3-아세틸페닐)-N'-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]페닐}우레아의 제조



[2285]

[2286]

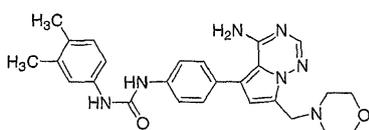
실시예 4의 제조 방법에 사용된 과정을, 2-플루오로-5-트리플루오로메틸페닐 이소시아네이트를 3-아세틸페닐 이소시아네이트로 대체하여 사용함으로써 표제 화합물을 제조하였다.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 9.13 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.11 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.66-7.58 (m, 4H), 7.44 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.42 to 7.38 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.02-3.94 (m, 2H), 3.68-3.59 (m, 2H), 3.42-3.35 (m, 2H), 3.38-3.15 (m, 2H), 2.56 (s, 3H); MS [M+H]⁺ = 486; LCMS RT = 0.63.

[2287]

[2288]

실시예 60: N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]-트리아진-5-일]페닐}-N'-(3,4-디메틸페닐)우레아의 제조



[2289]

[2290]

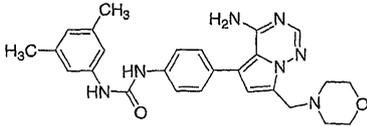
실시예 4의 제조 방법에 사용된 과정을, 2-플루오로-5-트리플루오로메틸페닐 이소시아네이트를 3,4-디메틸페닐 이소시아네이트로 대체하여 사용함으로써 표제 화합물을 제조하였다.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 8.84 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.58 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 7.37 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.17 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.02-3.94 (m, 2H), 3.68-3.59 (m, 2H), 3.42-3.35 (m, 2H), 3.38-3.15 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.14 (s, 3H); **MS** [M+H]⁺ = 472.1; **LCMS RT** = 2.53.

[2291]

[2292]

실시예 61: N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]-트리아진-5-일]페닐}-N'-(3,5-디메틸페닐)우레아의 제조



[2293]

[2294]

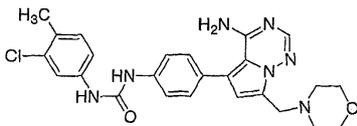
실시예 4의 제조 방법에 사용된 과정을, 2-플루오로-5-트리플루오로메틸페닐 이소시아네이트를 3,5-디메틸페닐 이소시아네이트로 대체하여 사용함으로써 표제 화합물을 제조하였다.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 9.01 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.59 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 7.37 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 7.08 (s, 2H), 6.92 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.08-3.15 (m, 8H), 2.22 (s, 6H); **MS** [M+H]⁺ = 472.1; **LCMS RT** = 2.64.

[2295]

[2296]

실시예 62: N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]-트리아진-5-일]페닐}-N'-(3-클로로-4-메틸페닐)우레아의 제조



[2297]

[2298]

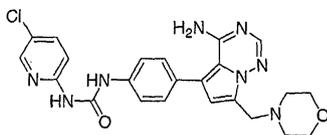
실시예 4의 제조 방법에 사용된 과정을, 2-플루오로-5-트리플루오로메틸페닐 이소시아네이트를 3-클로로-4-메틸페닐 이소시아네이트로 대체하여 사용함으로써 표제 화합물을 제조하였다.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 8.99 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.71 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.38 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.24 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.19 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.08-3.15 (m, 8H), 2.25 (s, 3H); **MS** [M+H]⁺ = 492.1; **LCMS RT** = 2.85.

[2299]

[2300]

실시예 63: N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]페닐}-N'-(5-클로로피리딘-2-일)우레아의 제조



[2301]

[2302]

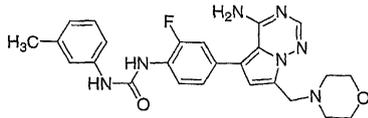
실시예 4의 제조 방법에 사용된 과정을, 2-플루오로-5-트리플루오로메틸페닐 이소시아네이트를 페닐 5-클로로피리딘-2-일 카르바메이트로 대체하여 사용함으로써 표제 화합물을 제조하였다.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 9.93 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.31 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.60 (dd, *J* = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.39 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.62 (s, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.55 (t, *J* = 4.4 Hz, 4H), 2.45 (t, *J* = 4.4 Hz, 4H); **MS** [M+H]⁺ = 478.9; **LCMS RT** = 2.27.

[2303]

[2304]

실시예 64: N-4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐-N'-(3-메틸페닐)우레아



[2305]

[2306]

실시예 4의 제조 방법에 사용된 과정을, 중간체 F를 중간체 E로 대체하고, 2-플루오로-5-트리플루오로메틸페닐 이소시아네이트를 3-메틸페닐 이소시아네이트로 대체하여 사용함으로써 표제 화합물을 제조하였다.

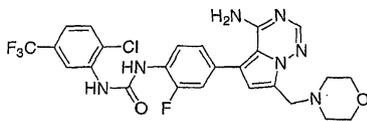
¹H-NMR

(DMSO-*d*₆) δ 9.09 (s, 1H), 8.72 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.32 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.35 (dd, *J* = 11.6, 2 Hz, 1H); 7.32 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.26 (m, 2H) 7.19 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.83 (m 1H), 4.73 (s, 2H), 3.97 (m, 2H), 3.64 (m, 2H), 3.38 (m, 2H), 3.22 (m, 2H), 2.30 (s, 3H); **MS** [M+H]⁺ = 476.1; **LCMS RT** = 2.35.

[2307]

[2308]

실시예 65: N-4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐-N'-[2-클로로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아



[2309]

[2310]

실시예 4의 제조 방법에 사용된 과정을, 중간체 F를 중간체 E로 대체하고, 2-플루오로-5-트리플루오로메틸페닐 이소시아네이트를 2-클로로-5-(트리플루오로메틸)페닐 이소시아네이트로 대체하여 사용함으로써 표제 화합물을 제조하였다.

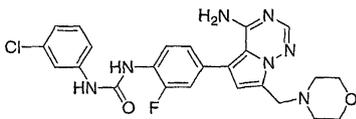
¹H-

NMR (DMSO-*d*₆) δ 9.64 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.66 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 8.28 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.74 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.40 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.37 (dd, *J* = 12.4, 2.0 Hz, 1H), 7.26 (dd, *J* = 8.4, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.56 (m, 4H), 2.46 (m, 4H); **MS** [M+H]⁺ = 564.0; **LCMS RT** = 2.70.

[2311]

[2312]

실시예 66: N-4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐-N'-(3-클로로페닐)우레아



[2313]

[2314]

실시예 4의 제조 방법에 사용된 과정을, 중간체 F를 중간체 E로 대체하고, 2-플루오로-5-트리플루오로메틸페닐 이소시아네이트를 3-클로로-페닐 이소시아네이트로 대체하여 사용함으로써 표제 화합물을 제조하였다.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆)

δ 9.45 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.23 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.78 (t, *J* = 2 Hz, 1H), 7.38-7.25 (m, 3H), 7.07 (m, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.45 (m, 4H), 2.45 (m, 4H); **MS** [M+H]⁺ = 495.9; **LCMS RT** = 2.39.

[2315]

[2316]

실시예 67: N-4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐-N'-(3-브로모페닐)우레아



[2317]

[2318]

실시예 4의 제조 방법에 사용된 과정을, 중간체 F를 중간체 E로 대체하고, 2-플루오로-5-트리플루오로메틸페닐

이소시아네이트를 3-브로모-페닐 이소시아네이트로 대체하여 사용함으로써 표제 화합물을 제조하였다.

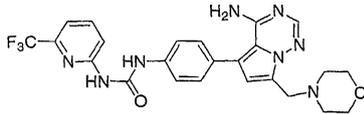
¹H-NMR (DMSO-d₆)

δ 9.40 (s, 1H), 8.85 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.27 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.92 (m, 1H), 7.36 (dd, J = 12.0, 2.0 Hz, 1H), 7.32-7.25 (m, 3H), 7.19 (dt, J = 7.2, 2.0 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.73 (s, 2H), 3.95 (m, 2H), 3.67 (m, 2H), 3.38 (m, 2H), 3.22 (m, 2H); MS [M+H]⁺ = 453.2; LCMS RT = 2.50.

[2319]

[2320]

실시예 68: N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]페닐}-N'-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]우레아의 제조



[2321]

[2322]

실시예 4의 제조 방법에 사용된 과정을, 2-플루오로-5-트리플루오로메틸페닐 이소시아네이트를 페닐 (6-트리플루오로메틸)피리딘-2-일 카르바메이트로 대체하여 사용함으로써 표제 화합물을 제조하였다.

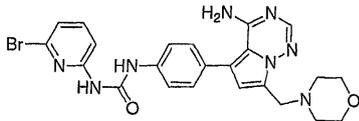
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 9.92 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 8.05-

7.99 (m, 3H), 7.60 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.62 (s, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.58-3.50 (m, 4H), 2.46-2.38 (m, 4H); MS [M+H]⁺ = 513; LCMS RT = 2.41.

[2323]

[2324]

실시예 69: N-4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]페닐-N'-(6-브로모피리딘-2-일)우레아의 제조



[2325]

[2326]

실시예 4의 제조 방법에 사용된 과정을, 2-플루오로-5-트리플루오로메틸페닐 이소시아네이트를 (6-브로모-피리딘-2-일)-카르바미산 페닐 에스테르로 대체하여 사용함으로써 표제 화합물을 제조하였다.

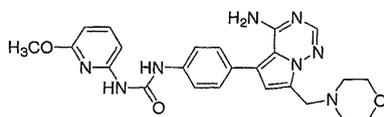
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 9.95 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 7.89

(s, 1H), 7.79 (d, J = 8.4, 1H), 7.65 (t, J = 8.4, 1H), 7.59 (d, J = 8.8, 2H), 7.39 (d, J = 8.8, 2H), 7.21 (d, J = 8.4, 1H), 6.62 (s, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.58 (t, J = 2.4, 4H), 2.44 (s, 4H); MS [M+H]⁺ = 523; LCMS RT = 2.30.

[2327]

[2328]

실시예 70: N-4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]페닐-N'-(6-메톡시피리딘-2-일)우레아의 제조



[2329]

[2330]

실시예 4의 제조 방법에 사용된 과정을, 2-플루오로-5-트리플루오로메틸페닐 이소시아네이트를 (6-메톡시-피리딘-2-일)-카르바미산 페닐 에스테르로 대체하여 사용함으로써 표제 화합물을 제조하였다.

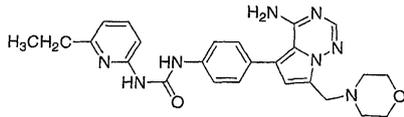
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 9.95 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 7.90

(s, 1H), 7.63 (t, J = 8.4, 1H), 7.60 (d, J = 8.4, 2H), 7.40 (d, J = 8.4, 2H), 7.19 (d, J = 8.8, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.43 (d, J = 8.8, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.83 (s, 2H), 3.58 (t, J = 2.4, 4H), 2.43-2.40 (br, 4H); MS [M+H]⁺ = 475; LCMS RT = 2.11.

[2331]

[2332]

실시예 71: N-4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]페닐-N'-(6-에틸피리딘-2-일)우레아의 제조



[2333]

[2334]

실시예 4의 제조 방법에 사용된 과정을, 2-플루오로-5-트리플루오로메틸페닐 이소시아네이트를 (6-에틸-피리딘-2-일)-카르바산 페닐 에스테르로 대체하여 사용함으로써 표제 화합물을 제조하였다.

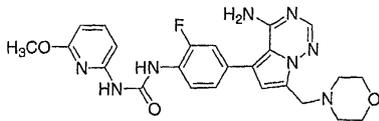
¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 11.11 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 7.89

(s, 1H), 7.69-7.60 (m, 3H), 7.40 (d, J = 8.4, 2H), 7.19 (d, J = 8.4, 1H), 6.85 (d, J = 8.4, 1H), 6.61 (s, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.55 (t, J = 2.4, 4H), 2.78 (q, J = 2.8, 2H), 2.42 (s, 4H), 1.25 (t, J = 2.8, 3H); MS [M+H]⁺ = 473; LCMS RT = 2.00.

[2335]

[2336]

실시예 72: N-4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐-N'-메톡시피리딘-2-일)우레아의 제조



[2337]

[2338]

실시예 4의 제조 방법에 사용된 과정을, 중간체 F를 중간체 E로 대체하고, 2-플루오로-5-트리플루오로메틸페닐 이소시아네이트를 (6-메톡시-피리딘-2-일)-카르바산 페닐 에스테르로 대체하여 사용함으로써 표제 화합물을 제조하였다.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 10.10 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 8.25 (t, J = 8.8, 1H), 7.91

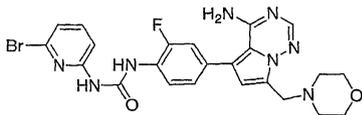
(s, 1H), 7.72 (t, J = 8.8, 1H), 7.63 (d, J = 8.8, 1H), 7.35 (d, J = 8.8, 1H), 7.32-7.28 (m, 2H), 6.66 (s, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.57 (s, 4H), 3.40 (s, 3H), 2.41 (s, 4H); MS [M+H]⁺ = 493;

LCMS RT = 2.25.

[2339]

[2340]

실시예 73: N-4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐-N'-(6-브로모피리딘-2-일)우레아의 제조



[2341]

[2342]

실시예 4의 제조 방법에 사용된 과정을, 중간체 F를 중간체 E로 대체하고, 2-플루오로-5-트리플루오로메틸페닐 이소시아네이트를 (6-메톡시-피리딘-2-일)-카르바산 페닐 에스테르로 대체하여 사용함으로써 표제 화합물을 제조하였다.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 9.95 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 8.26 (t, J = 8.8, 1H), 7.92 (s,

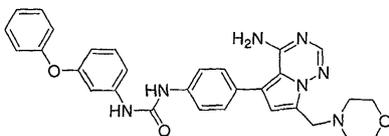
1H), 7.65 (t, J = 8.8, 1H), 7.38 (d, J = 8.8, 1H), 7.25 (d, J = 8.8, 1H), 7.20 (d, J = 8.8, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.42 (d, J = 8.8, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.59 (t, J = 2.8, 4H), 2.43 (s, 4H); MS

[M+H]⁺ = 541; LCMS RT = 2.45.

[2343]

[2344]

실시예 74: N-4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]페닐-N'-(3-페녹시페닐)우레아의 제조



[2345]

[2346]

실시예 4의 제조 방법에 사용된 과정을, 2-플루오로-5-트리플루오로메틸페닐 이소시아네이트를 (6-페녹시-피리

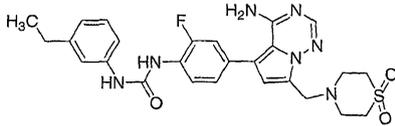
딘-2-일)-카르복산 페닐 에스테르로 대체하여 사용함으로써 표제 화합물을 제조하였다.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 9.58 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.58 (d, J = 8.8, 2H), 7.41-7.30 (m, 4H), 7.26 (t, J = 8.8, 1H), 7.19-7.10 (m, 2H), 7.02 (d, J = 8.8, 2H), 6.62-6.58 (m, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.55 (t, J = 2.8, 4H), 2.42 (s, 4H); MS [M+H]⁺ = 537; LCMS RT = 2.53.

[2347]

[2348]

실시예 75: N-(4-{4-아미노-7-[(1,1-디옥시도티오모르폴린-4-일)메틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일}-2-플루오로페닐)-N'-(3-에틸페닐)우레아의 제조



[2349]

[2350]

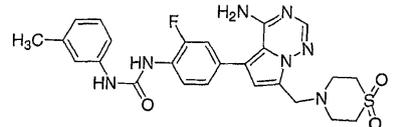
실시예 4의 제조 방법에 사용된 과정을, 중간체 G를 중간체 E로 대체하고, 2-플루오로-5-트리플루오로메틸페닐 이소시아네이트를 3-에틸페닐 이소시아네이트로 대체하여 사용함으로써 표제 화합물을 제조하였다.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 9.04 (s, 1H), 8.62 (d, J = 2.8, 1H), 8.25 (t, J = 8.4, 1H), 7.91 (s, 1H); 7.33 to 7.30 (m, 2H), 7.25 to 7.16 (m, 3H), 6.83 (d, J = 7.2, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.10 (d, J = 5.2, 4H), 2.95 (d, J = 2.8, 4H), 2.56 (q, J = 7.6, 2H), 1.16 (t, J = 7.2, 3H); MS [M+H]⁺ = 539.0; LCMS RT = 3.34.

[2351]

[2352]

실시예 76: N-(4-{4-아미노-7-[(1,1-디옥시도티오모르폴린-4-일)메틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일}-2-플루오로페닐)-N'-(3-메틸페닐)우레아의 제조



[2353]

[2354]

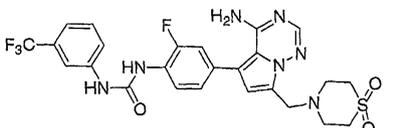
실시예 4의 제조 방법에 사용된 과정을, 중간체 G를 중간체 E로 대체하고, 2-플루오로-5-트리플루오로메틸페닐 이소시아네이트를 3-메틸페닐 이소시아네이트로 대체하여 사용함으로써 표제 화합물을 제조하였다.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 9.02 (s, 1H), 8.63 (d, J = 2.0, 1H), 8.25 (t, J = 8.8, 1H), 7.91 (s, 1H); 7.34 to 7.30 (m, 2H), 7.23 to 7.14 (m, 3H), 6.82 (d, J = 7.2, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.11 (d, J = 5.2, 4H), 2.94 (d, J = 2.7, 4H), 2.27 (s, 3H); MS [M+H]⁺ = 524.0; LCMS RT = 3.19.

[2355]

[2356]

실시예 77: N-(4-{4-아미노-7-[(1,1-디옥시도티오모르폴린-4-일)메틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일}-2-플루오로페닐)-N'-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아의 제조



[2357]

[2358]

실시예 4의 제조 방법에 사용된 과정을, 중간체 G를 중간체 E로 대체하고, 2-플루오로-5-트리플루오로메틸페닐 이소시아네이트를 3-트리플루오로메틸페닐 이소시아네이트로 대체하여 사용함으로써 표제 화합물을 제조하였다.

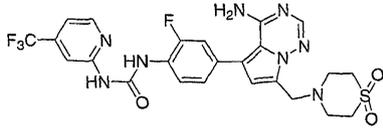
¹H-

NMR (DMSO-*d*₆) δ 9.45 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.22 (t, *J* = 8.4, 1H); 8.05 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.53 (dd, *J* = 4.8, 1.2, 2H), 7.36 to 7.32 (m, 2H), 7.24 (dd, *J* = 8.4, 1.2, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.12 to 3.10 (m, 4H), 2.95 to 2.94 (m, 4H); **MS** [M+H]⁺ = 577.9; **LCMS RT** = 2.75.

[2359]

[2360]

실시예 78: N-(4-{4-아미노-7-[(1,1-디옥시도티오모르폴린-4-일)메틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일}-2-플루오로페닐)-N'-[4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]우레아의 제조



[2361]

[2362]

실시예 4의 제조 방법에 사용된 과정을, 중간체 G를 중간체 E로 대체하고, 2-플루오로-5-트리플루오로메틸페닐 이소시아네이트를 중간체 H로 대체하여 사용함으로써 표제 화합물을 제조하였다.

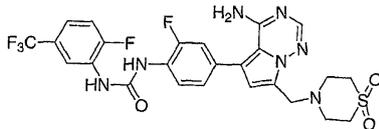
¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ

10.16 (s, 1H), 10.11 to 10.09 (m, 1H), 8.57 (d, *J* = 5.2, 1H); 8.30 (t, *J* = 8.4, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.41 to 7.38 (m, 2H), 7.29 (d, *J* = 8.8, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.16 to 3.12 (m, 4H), 3.00 to 2.96 (m, 4H); **MS** [M+H]⁺ = 580.9; **LCMS RT** = 2.67.

[2363]

[2364]

실시예 79: N-(4-{4-아미노-7-[(1,1-디옥시도티오모르폴린-4-일)메틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일}-2-플루오로페닐)-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아의 제조



[2365]

[2366]

실시예 4의 제조 방법에 사용된 과정을, 중간체 G를 중간체 E로 대체하여 사용함으로써 표제 화합물을 제조하였다.

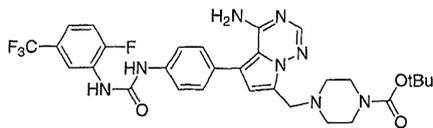
¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 9.42

to 9.40 (m, 1H), 9.27 to 9.25 (m, 1H), 8.65 (dd, *J* = 7.2, 2.0, 1H); 8.27 (t, *J* = 8.8, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.51 (t, *J* = 8.8, 1H), 7.42 to 7.38 (m, 1H), 7.35 (dd, *J* = 12.0, 1.6, 1H), 7.25 (dd, *J* = 7.6, 2.0, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.13 to 3.09 (m, 4H), 2.96 to 2.93 (m, 4H); **MS** [M+H]⁺ = 595.9; **LCMS RT** = 2.80.

[2367]

[2368]

실시예 80: tert-부틸 4-[(4-아미노-5-{4-[(2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)아미노]카르보닐}아미노)페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)메틸]피페라진-1-카르복실레이트의 제조



[2369]

[2370]

실시예 4의 제조 방법에 사용된 과정을, 중간체 E를 중간체 I로 대체하여 사용함으로써 표제 화합물을 제조하였다.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 9.29(s,

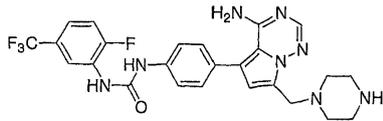
1H), 8.93 (d, *J* = 3 Hz, 1H), 8.62 (dd, *J* = 5, 2 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.57 (dd, *J* = 5, 2 Hz, 1H), 7.53 to 7.46(m, 4H), 6.62(s, 1H), 3.83(s, 2H), 3.29(m, 4H), 2.39(t, *J* = 5 Hz, 4H), 1.35(s, 9H); **MS** [M+H]⁺ = 629.0; **LCMS RT** = 2.82 min.

[2371]

[2372]

실시예 81: N-4-[4-아미노-7-(피페라진-1-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]페닐-N'-[2-플루오로-

5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아의 제조



[2373]

[2374]

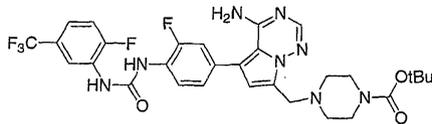
CH₂Cl₂ (5 ml) 중 실시예 80 (100 mg, 0.13 mmol)의 용액에 TFA (1.6 ml) 및 2 N HCl (1 ml)을 첨가하고, 실온에서 48시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 부분적으로 증발시키고, 에틸 아세테이트 (10 ml)를 첨가하고, 포화 수성 NaHCO₃로 세척하였다. 유기물을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜, 60 mg의 표제 화합물을 수득하였다 (수율 85%).

[2375]

[2376]

¹H-NMR (MeOH-d₄) δ 8.60 (dd, J = 7, 1 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.60(m, 2H), 7.45 to 7.42 (m, 2H), 7.35 to 7.32(m, 2H), 6.69(s, 2H), 3.96(s, 2H), 3.66(t, J = 4 Hz, 1H), 2.87 to 2.84(t, J = 4 Hz, 4H), 2.53(t, J = 4 Hz, 4H); MS [M+H]⁺ = 529.0; LCMS RT = 2.29 min.

실시예 82: tert-부틸 4-[(4-아미노-5-{3-플루오로-4-[(2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]아미노}카르보닐)아미노}페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)메틸]피페라진-1-카르복실레이트의 제조



[2377]

[2378]

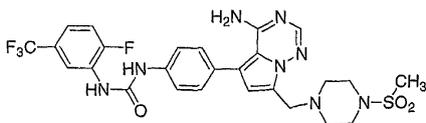
실시예 1의 제조 방법에 사용된 과정을, 중간체 C를 중간체 I의 제조에서의 단계 2의 생성물로 대체하여 사용함으로써 표제 화합물을 제조하였다.

[2379]

[2380]

¹H-NMR (CH₂Cl₂-d₂) δ 8.63 (dd, J = 4, 2 Hz, 1H), 8.35 to 8.28 (m, 3H), 7.91 (s, 1H), 7.31 to 7.16 (m, 3H), 6.70 (s, 1H), 5.67 to 5.63(broad, 2H), 4.10(s, 2H), 3.47(t, J = 3Hz, 4H), 2.53(t, J = 3 Hz, 4H), 1.41(s, 9H); MS [M+H]⁺ = 529.0; LCMS RT = 2.29 min.

실시예 83: N-[4-(4-아미노-7-[[4(메틸술포닐)피페라진-1-일]메틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일)페닐]-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아의 제조



[2381]

[2382]

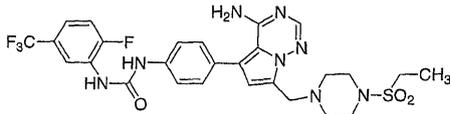
CH₂Cl₂/THF (3/1, 2 ml) 중 실시예 81 (60 mg, 0.10 mmol)의 용액에 트리에틸아민 (0.01 ml, 0.10 mmol) 및 메탄술포닐 클로라이드 (0.01 ml, 0.10 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 반응물을 농축시켰다. 생성된 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피 (5:95, v/v, CH₂Cl₂-CH₃OH)를 통해 정제하여, 21 mg의 표제 화합물을 수득하였다 (수율 50%).

[2383]

[2384]

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 9.29(s, 1H), 8.93 (d, J = 3 Hz, 1H), 8.62 (dd, J = 7, 2 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.57 (dd, J = 7, 2 Hz, 2H), 7.53 to 7.46(m, 4H), 6.63(s, 1H), 3.83(s, 2H), 3.08(m, 4H), 2.83(s, 3H), 2.55(m, 4H); MS [M+H]⁺ = 607.1; LCMS RT = 2.56 min.

실시예 84: N-[4-(4-아미노-7-[[4(에틸술포닐)피페라진-1-일]메틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일)페닐]-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아의 제조



[2385]

[2386]

실시예 83의 제조 방법에 사용된 과정을, 메탄술폰닐 클로라이드를 에탄술폰닐 클로라이드로 대체하여 사용함으로써 표제 화합물을 제조하였다.

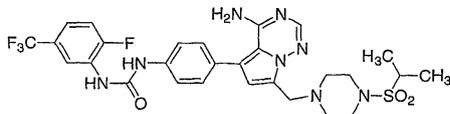
¹H-NMR

(DMSO-*d*₆) δ 9.29(s, 1H), 8.93 (d, *J* = 3 Hz, 1H), 8.62 (dd, *J* = 7, 2 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.57 (dd, *J* = 7, 2 Hz, 2H), 7.53 to 7.46(m, 4H), 6.63(s, 1H), 3.87(s, 2H), 3.15(t, *J* = 5 Hz, 4H), 3.01 (q, *J* = 7 Hz, 2H), 2.52(t, *J* = 5 Hz, 4H), 1.17(t, *J* = 7 Hz, 3H); **MS** [M+H]⁺ = 621.0; **LCMS RT** = 2.61min.

[2387]

[2388]

실시예 85: N-[4-(4-아미노-7-{{4(이소프로필술폰닐)피페라진-1-일}메틸}피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일}페닐)-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아의 제조



[2389]

[2390]

실시예 83의 제조 방법에 사용된 과정을, 메탄술폰닐 클로라이드를 이소프로필술폰닐 클로라이드로 대체하여 사용함으로써 표제 화합물을 제조하였다.

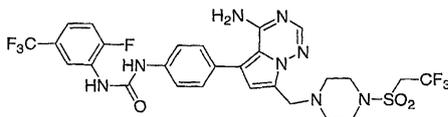
¹H-

NMR (CH₃OH-*d*₄) δ 8.60(d, *J* = 7 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 3 Hz, 1H), 7.61 to 7.58 (m, 2H), 7.47 to 7.42 (m, 2H), 7.35 to 7.32 (m, 2H), 4.10(s, 2H), 3.35(t, *J* = 5 Hz, 4H), 2.15(q, *J* = 2 Hz), 2.63(t, *J* = 5 Hz, 4H), 1.29(d, *J* = 5Hz, 6H); **MS** [M+H]⁺ = 635.0; **LCMS RT** = 2.69 min.

[2391]

[2392]

실시예 86: N-{4-[4-아미노-7-({4-[(2,2,2-트리플루오로에틸)술폰닐]피페라진-1-일}메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일}페닐}-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아의 제조



[2393]

[2394]

실시예 83의 제조 방법에 사용된 과정을, 메탄술폰닐 클로라이드를 2,2,2-트리플루오로에탄술폰닐 클로라이드로 대체하여 사용함으로써 표제 화합물을 제조하였다.

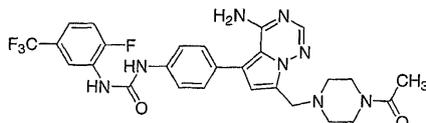
¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 9.29(s, 1H), 8.93 (d, *J* = 3 Hz, 1H), 8.62 (dd, *J* = 7, 2 Hz,

1H), 7.89 (s, 1H), 7.57 (dd, *J* = 7, 2 Hz, 2H), 7.50 to 7.38(m, 4H), 6.63(s, 1H), 4.57(q, *J* = 8 Hz), 3.15(br, 4H), 2.52(br, 4H); **MS** [M+H]⁺ = 675.2; **LCMS RT** = 2.83min.

[2395]

[2396]

실시예 87: N-(4-{7-[(4-아세틸피페라진-1-일)메틸]-4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일}페닐)-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아의 제조



[2397]

[2398]

무수 2-프로판올 (2 ml) 중 실시예 81 (40 mg, 0.08 mmol)의 용액에 아세틸 클로라이드 (0.02 ml, 0.22 mmol) 및 탄산나트륨 (10 mg)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 용매를 회전식 증발에 의해 제거하고, 생성된 조 물질을 CH₂Cl₂ (3 ml)에 첨가하고, 포화 수성 탄산나트륨으로 세척하고, 건조시켰다

(Na₂SO₄). 농축시킨 후, 생성된 갈색 고체를 CH₂Cl₂와 함께 분쇄하여, 20 mg의 표제 화합물을 수득하였다 (수율 46%).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 9.29 (br, 2H), 8.62

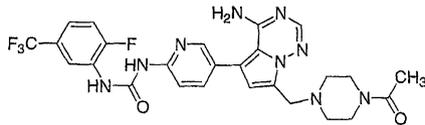
(dd, *J* = 7, 2Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.58(d, *J* = 3 Hz, 2H), 7.56 to 7.34(m, 4H), 6.63(s, 1H), 3.87(s, 2H), 3.40(t, *J* = 3 Hz, 4H), 2.25(t, *J* = 3 Hz, 4H), 1.95(s, 3H); MS [M+H]⁺ = 571.0;

LCMS RT = 2.91min.

[2399]

[2400]

실시예 88: N-(5-{7-[(4-아세틸피페라진-1-일)메틸]-4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일}피리딘-2-일)-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아의 제조



[2401]

[2402]

실시예 1의 제조 방법에 사용된 과정을, 중간체 C 및 적절한 보라네이트 우레아를 중간체 J의 제조에서의 단계 2의 생성물로 대체하여 사용함으로써 표제 화합물을 제조하였다.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 10.01(s, 1H),

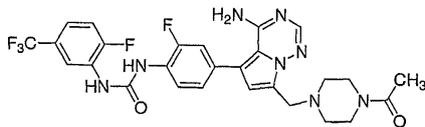
8.68 (m, 1H), 8.32(d, *J* = 3 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.91 to 7.82(m, 2H), 7.56 to 7.43 (m, 3H), 6.7(s, 1H), 3.87(s, 2H), 3.42 to 3.38(m, 4H), 2.45 to 2.40(m, 4H), 1.95(s, 3H); MS [M+H]⁺

= 572.0; LCMS RT = 2.87 min.

[2403]

[2404]

실시예 89: N-(4-{7-[(4-아세틸피페라진-1-일)메틸]-4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일}-2-플루오로페닐)-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아의 제조



[2405]

[2406]

실시예 4의 제조 방법에 사용된 과정을, 중간체 E를 중간체 J로 대체하여 사용함으로써 표제 화합물을 제조하였다.

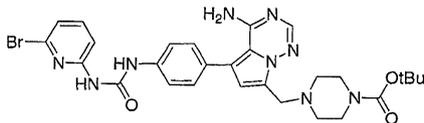
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 9.4(d,

J = 3 Hz, 1H), 9.24 (d, *J* = 3 Hz, 1H), 8.64(dd, *J* = 5, 2 Hz, 1H), 8.26 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.53 to 7.22(m, 4H), 6.70(s, 1H), 3.85(s, 2H), 3.41 to 3.39(m, 4H), 2.45 to 2.40 (m, 4H), 1.94(s, 3H); MS [M+H]⁺ = 589.0; LCMS RT = 2.48min.

[2407]

[2408]

실시예 90: tert-부틸 4-(4-아미노-5-[4-((6-브로모피리딘-2-일)아미노)카르보닐아미노]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일메틸)피페라진-1-카르복실레이트의 제조



[2409]

[2410]

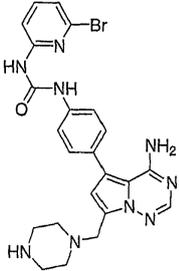
DMF (18 mL) 중 중간체 I (600 mg, 1.42 mmol), 트리에틸아민 (215 mg, 2.12 mmol)의 용액에 (6-브로모-피리딘-2-일)-카르복실 에스테르 (498 mg, 1.70 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 밤새 교반하고, 농축시키고, 디클로로메탄 중 4% 메탄올을 사용한 실리카겔 컬럼에 의해 정제하여, 700 mg (79%)의 목적 생성물을 황색 고체로서 수득하였다.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 11.33 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.4, 2H), 7.58 (t, J = 8.4, 1H), 7.48 (d, J = 8.4, 2H), 7.20 (d, J = 8.4, 1H), 6.89 (d, J = 8.4, 1H), 6.65 (s, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.42 (s, 4H), 2.58 (s, 4H), 1.45 (s, 9H); MS [M+H]⁺ = 622; LCMS RT = 2.67.

[2411]

[2412]

실시예 91: N-4-[4-아미노-7-(피페라진-1-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]-트리아진-5-일]페닐-N'-(6-브로모피리딘-2-일)우레아의 제조



[2413]

[2414]

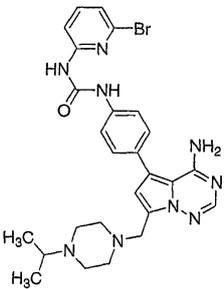
디클로로메탄 (2 mL) 중 실시예 90 (150 mg, 0.24 mmol)의 용액에 TFA (2 mL)를 첨가하였다. 반응물을 4시간 동안 교반하고, 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄에 용해시키고, 포화 Na₂CO₃ 용액 (3×)으로 세척하였다. 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜, 100 mg (78%)의 목적 생성물을 갈색 오일로서 수득하였다.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 9.62 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.4, 1H), 7.68 (t, J = 8.4, 1H), 7.59 (d, J = 8.4, 2H), 7.40 (d, J = 8.4, 2H), 7.21 (d, J = 8.4, 1H), 6.61 (s, 1H), 3.80 (s, 2H), 2.68 (t, J = 2.4, 4H), 2.40 (s, 4H); MS [M+H]⁺ = 522; LCMS RT = 1.65.

[2415]

[2416]

실시예 92: N-(4-4-아미노-7-[(4-이소프로필피페라진-1-일)메틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일페닐)-N'-(6-브로모피리딘-2-일)우레아의 제조



[2417]

[2418]

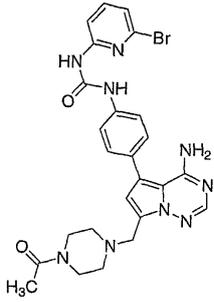
MeCN (1 mL) 중 실시예 91 (40 mg, 0.077 mmol), Cs₂CO₃ (32 mg, 0.1 mmol)의 용액에 2-요오도프로판 (15 mg, 0.084 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 50°C에서 밤새 교반하였다. 조 생성물을 HPLC에 의해 정제하여, 13 mg (30%)의 목적 생성물을 수득하였다.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 11.40 (s, 1H), 11.32 (s, 1H), 7.90-7.85 (M, 2H), 7.68 (d, J = 8.4, 2H), 7.62 (t, J = 8.8, 1H), 7.36 (d, J = 8.4, 2H), 7.15 (d, J = 8.8, 1H), 6.59 (s, 1H), 3.80 (s, 2H), 2.50-2.35 (br, 9H), 0.95 (d, J = 8.4, 6H); MS [M+H]⁺ = 564; LCMS RT = 2.18.

[2419]

[2420]

실시예 93: N-(4-7-[(4-아세틸피페라진-1-일)메틸]-4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일페닐)-N'-(6-브로모피리딘-2-일)우레아의 제조



[2421]

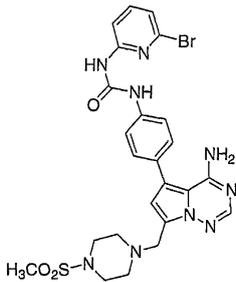
[2422] DMF (1 mL) 중 실시예 91 (40 mg, 0.077 mmol), Na₂CO₃ (11 mg, 0.1 mmol)의 용액에 아세틸 클로라이드 (6 mg, 0.084 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매의 제거 후, 조 생성물을 디클로로메탄 중 4% 메탄올을 사용한 실리카겔 컬럼에 의해 정제하여, 28 mg (65%)의 목적 생성물을 수득하였다.

¹H-NMR

(DMSO-*d*₆) δ 9.75 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.8, 1H), 7.68 (t, J = 8.8, 1H), 7.59 (d, J = 8.8, 2H), 7.42 (d, J = 8.8, 2H), 7.25 (d, J = 8.8, 1H), 6.62 (s, 1H), 3.85 (s, 2H), 2.42-2.38 (m, 8H), 1.95 (s, 3H); MS [M+H]⁺ = 564; LCMS RT = 2.20.

[2423]

[2424] 실시예 94: N-[4-(4-아미노-7-[4-(메틸술포닐)피페라진-1-일]메틸피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일)페닐]-N'-(6-브로모피리딘-2-일)우레아의 제조



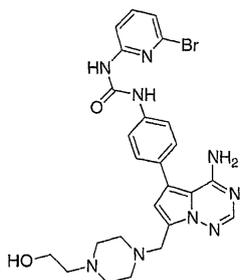
[2425]

[2426] DMF (1 mL) 중 실시예 91 (40 mg, 0.077 mmol), Na₂CO₃ (11 mg, 0.1 mmol)의 용액에 메탄술포닐 클로라이드 (9.6 mg, 0.084 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매의 제거 후, 조 생성물을 디클로로메탄 중 4% 메탄올을 사용한 실리카겔 컬럼에 의해 정제하여, 23 mg (50%)의 목적 생성물을 수득하였다.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 9.75 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.4, 1H), 7.70 (t, J = 8.4, 1H), 7.59 (d, J = 8.4, 2H), 7.42 (d, J = 8.4, 2H), 7.25 (d, J = 8.4, 1H), 6.63 (s, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.10 (s, 4H), 2.83 (s, 3H), 2.43 (s, 4H); MS [M+H]⁺ = 601; LCMS RT = 2.50.

[2427]

[2428] 실시예 95: N-[4-(4-아미노-7-[4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일]메틸피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일)페닐]-N'-(6-브로모피리딘-1-일)우레아의 제조



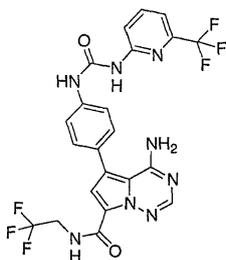
[2429]

[2430] DMF (1 mL) 중 실시예 91 (50 mg, 0.096 mmol), Cs₂CO₃ (40 mg, 0.124 mmol)의 용액에 (2-브로모에톡시)-t-부틸 디메틸실란 (25 mg, 0.105 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매의 제거 후, 조 생성물을 메탄올 (1 mL)에 용해시키고, 물 (1 mL) 중 10% TFA를 첨가하였다. 용액을 3시간 동안 50°C에서 교반하였다. 냉각 및 농축시키고, 조 생성물을 디클로로메탄 중 4% 메탄올을 사용한 실리카겔 컬럼에 의해 정제하여, 3 mg (5%)의 목적 생성물을 수득하였다.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 10.30 (s, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.4, 1H), 7.66 (t, J = 8.4, 1H), 7.61 (d, J = 8.4, 2H), 7.40 (d, J = 8.4, 2H), 7.21 (d, J = 8.4, 1H), 6.61 (s, 1H), 3.81 (s, 1H), 3.30 (t, J = 8.8, 2H), 3.15 (s, 4H), 2.43 (s, 4H), 2.31 (t, J = 8.8, 2H); MS [M+H]⁺ = 567; LCMS RT = 2.29.

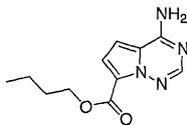
[2431]

[2432] 실시예 96: 4-아미노-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-5-{4-[(6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노]카르보닐}아미노}피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-카르복사미드의 제조



[2433]

[2434] 단계 1: 부틸 4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-카르복실레이트의 제조



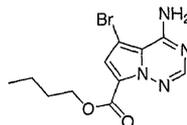
[2435]

[2436] DMF (4 mL) 중 7-브로모피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-아민 (670.0 mg, 3.15 mmol), 팔라듐 아세테이트 (70.6 mg, 0.31 mmol), 1,3-비스(디페닐포스포노)프로판 (142.7 mg, 0.35 mmol), 탄산칼륨 (652.0 mg, 4.72 mmol) 및 1-부탄올 (4 mL)의 혼합물을 일산화탄소하에 80°C에서 4시간 동안 교반하였다. 고체를 여과 제거하고, 여과물을 물 중 25-50% MeCN의 구배를 사용한 HPLC에 의해 정제하여, 107.3 mg (15%)의 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 8.28 (bs, 1 H), 8.17 (bs, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 7.25 (d, J = 4.7 Hz, 1 H), 7.00 (d, J = 4.6 Hz, 1 H), 4.24 (t, J = 6.6 Hz, 2 H), 1.69-1.62 (m, 2 H), 1.45-1.36 (m, 2 H), 0.92 (t, J = 7.3, 3 H); MS [M+H]⁺ = 235.2; LCMS RT = 2.73 min.

[2437]

[2438] 단계 2: 부틸 4-아미노-5-브로모피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-카르복실레이트의 제조



[2439]

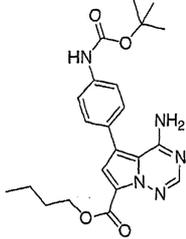
[2440] DMF (7.5 mL) 중 부틸 4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-카르복실레이트 (225.0 mg, 0.96 mmol)의 용액에 1,3-디브로모-5,5-디메틸히다ント인 (137.3 mg, 0.48 mmol)을 2회로 나누어 첨가하였다. 용액을 4일 동안 교반한 다음, 포화 황산나트륨 수용액 (20 mL) 및 물 (20 mL)을 첨가함으로써 켄칭하였다. 고체를 여과하고, 물로 세척하고, 공기 건조시켰다. 조 물질을 물 중 30-80% MeCN의 구배를 사용한 HPLC에 의해 정제하여, 232.0 mg (77%)의 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 8.42 (bs, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 7.35 (s, 1 H), 7.03 (bs, 1 H), 4.23 (t, *J* = 6.4 Hz, 2 H), 1.69-1.62 (m, 2 H), 1.46-1.36 (m, 2 H), 0.92 (t, *J* = 7.3, 3 H); MS [M+H]⁺ = 313.0; LCMS RT = 2.83 min.

[2441]

[2442]

단계 3: 부틸 4-아미노-5-{4-[(*tert*-부톡시카르보닐)아미노]페닐}피롤로[2,1-*f*][1,2,4]트리아진-7-카르복실레이트의 제조



[2443]

[2444]

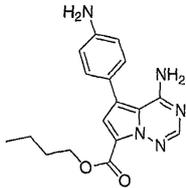
1,2-디메톡시에탄 (11 mL) 중 부틸 4-아미노-5-브로모피롤로[2,1-*f*][1,2,4]트리아진-7-카르복실레이트 (456.0 mg, 1.46 mmol), {4-[(*tert*-부톡시카르보닐)아미노]페닐}보론산 (517.8 mg, 2.18 mmol), 2 M 탄산나트륨 수용액 (2.2 mL, 4.40 mmol) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (168.3 mg, 0.15 mmol)의 혼합물을 밤새 가열하였다 (80°C). 반응 혼합물을 DMF로 희석하고, 물 중 30-95% MeCN의 구배를 사용한 HPLC에 의해 정제하여, 163.2 mg (26%)의 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 9.52 (s, 1 H), 8.08 (bs, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 7.56 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H), 7.35 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H), 7.18 (s, 1 H), 5.67 (bs, 1 H), 4.25 (t, *J* = 6.5 Hz, 2 H), 1.71-1.64 (m, 2 H), 1.47-1.37 (m, 2 H), 0.93 (t, *J* = 7.4, 3 H); MS [M+H]⁺ = 426.2; LCMS RT = 3.43 min.

[2445]

[2446]

단계 4: 부틸 4-아미노-5-(4-아미노페닐)피롤로[2,1-*f*][1,2,4]트리아진-7-카르복실레이트의 제조



[2447]

[2448]

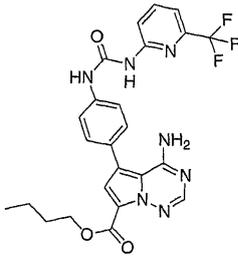
디클로로메탄 (4 mL) 중 부틸 4-아미노-5-{4-[(*tert*-부톡시카르보닐)아미노]페닐}피롤로[2,1-*f*][1,2,4]트리아진-7-카르복실레이트 (174.5 mg, 0.41 mmol)의 현탁액에 TFA (2 mL)를 첨가하였다. 용액을 실온에서 6.5시간 동안 교반한 다음, 휘발성 물질을 감압하에 증발시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트 (150 mL)에 용해시킨 다음, 이 용액을 포화 중탄산나트륨 수용액 및 물로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압하에 농축 건조시켜, 132.7 mg (99%)의 표제 화합물을 수득하였다.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 8.10 (bs, 1 H), 8.02 (s, 1 H), 7.10 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H), 7.08 (s, 1 H), 6.64 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H), 5.55 (bs, 1 H), 5.34 (s, 2 H), 4.24 (t, *J* = 6.5 Hz, 2 H), 1.70-1.63 (m, 2 H), 1.46-1.37 (m, 2 H), 0.93 (t, *J* = 7.4, 3 H); MS [M+H]⁺ = 326.3; LCMS RT = 2.07 min.

[2449]

[2450]

단계 5: 부틸 4-아미노-5-{4-[(6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노]카르보닐)아미노}페닐}피롤로[2,1-*f*][1,2,4]트리아진-7-카르복실레이트의 제조



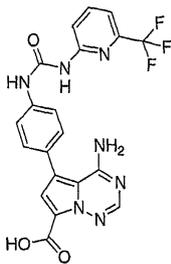
[2451]

[2452] DMF (3.5 mL) 중 부틸 4-아미노-5-(4-아미노페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-카르복실레이트 (118.0 mg, 0.36 mmol)의 용액에 페닐 [6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]카르바메이트 (153.5 mg, 0.54 mmol)를 첨가하고, 트리에틸아민 (0.10 mL, 0.73 mmol)을 첨가하였다. 용액을 실온에서 밤새 교반한 다음, 물 중 50-80% MeCN의 구배를 사용한 HPLC에 의해 직접 정제하여, 107.7 mg (58%)의 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 9.88 (s, 1 H), 9.73 (s, 1 H), 8.08 (s, 1 H), 8.04 to 7.97 (m, 2 H), 7.58 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.51 to 7.49 (m, 1 H), 7.44 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.22 (s, 1 H), 4.26 (t, J = 6.6 Hz, 2 H), 1.71-1.64 (m, 2 H), 1.47-1.38 (m, 2 H), 0.93 (t, J = 7.3, 3 H); MS [M+H]⁺ = 514.2; LCMS RT = 3.49 min.

[2453]

[2454] 단계 6: 4-아미노-5-(4-([6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]아미노)카르보닐)아미노)페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-카르복실산의 제조



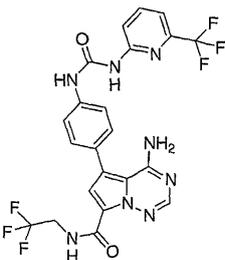
[2455]

[2456] THF (4 mL) 및 MeOH (5 mL) 중 부틸 4-아미노-5-(4-([6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]아미노)카르보닐)아미노)페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-카르복실레이트 (96.0 mg, 0.19 mmol) 및 1 N 수산화나트륨 수용액 (0.94 mL, 0.94 mmol)의 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하고, 2 N 염산을 사용하여 pH 3으로 산성화시켰다. 유기 용매를 감압하에 증발시키고, 잔류물을 물 (5 mL)에 현탁시켰다. 고체를 여과하고, 물로 세척하고, 공기 건조시켜, 63.0 mg (74%)의 표제 화합물을 수득하였다.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 12.76 (s, 1 H), 9.87 (s, 1 H), 9.71 (s, 1 H), 8.08 (s, 1 H), 8.04-7.97 (m, 2 H), 7.57 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.50-7.49 (m, 1 H), 7.43 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.20 (s, 1 H); MS [M+H]⁺ = 458.0; LCMS RT = 2.90 min.

[2457]

[2458] 단계 7: 표제 화합물의 제조



[2459]

[2460] DMF (2 mL) 중 4-아미노-5-(4-([6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]아미노)카르보닐)아미노)페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-카르복실산 (30.0 mg, 0.066 mmol), 2,2,2-트리플루오로에틸아민 (32.5 mg, 0.33 mmol),

벤조트리아졸-1-일옥시트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (58.0 mg, 0.13 mmol) 및 4-메틸모르폴린 (13.3 mg, 0.13 mmol)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 조 반응 혼합물을 물 중 30-90% MeCN의 구배를 사용한 HPLC에 의해 직접 정제하여, 16.4 mg (36%)의 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

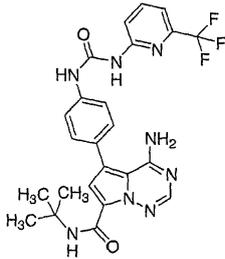
¹H-NMR (DMSO-

*d*₆) δ 9.88 (s, 1 H), 9.73 (s, 1 H), 9.40 (t, *J* = 6.6 Hz, 1 H), 8.34 (bs, 1 H), 8.18 (s, 1 H), 8.05 to 7.98 (m, 2 H), 7.58 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H), 7.51-7.49 (m, 1 H), 7.44 (d, *J* = 8.7 Hz, 2 H), 7.24 (s, 1 H), 5.94 (bs, 1 H), 4.33-4.24 (m, 2 H); MS [M+H]⁺ = 539.0; LCMS RT = 3.24 min.

[2461]

[2462]

실시예 97: 4-아미노-N-(tert-부틸)-5-{4-[(6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노]카르보닐}아미노}페닐}피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-카르복사미드의 제조



[2463]

[2464]

실시예 96의 제조 방법에 사용된 과정을, 단계 7에서의 2,2,2-트리플루오로에틸아민을 tert-부틸아민으로 대체하여 사용함으로써 표제 화합물을 제조하였다.

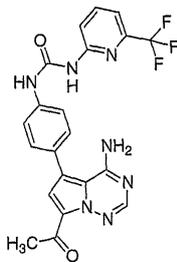
¹H-NMR

(DMSO-*d*₆) δ 9.87 (s, 1 H), 9.72 (s, 1 H), 8.97 (s, 1 H), 8.21 (bs, 1 H), 8.12 (s, 1 H), 8.05-7.97 (m, 2 H), 7.57 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H), 7.51-7.49 (m, 1 H), 7.42 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H), 7.13 (s, 1 H), 5.86 (bs, 1 H), 1.44 (s, 9 H); MS [M+H]⁺ = 513.2; LCMS RT = 3.37 min.

[2465]

[2466]

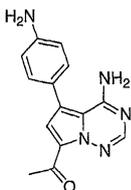
실시예 98: N-[4-(7-아세틸-4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일)페닐]-N'-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]우레아의 제조



[2467]

[2468]

단계 1: 1-[4-아미노-5-(4-아미노페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일]에탄논의 제조



[2469]

[2470]

1,2-디메톡시에탄 (7 mL) 중 중간체 W (360.0 mg, 1.41 mmol), 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)아닐린 (618.4 mg, 2.82 mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (163.1 mg, 0.14 mmol) 및 2 M 탄산칼륨 수용액 (2.82 mL, 5.64 mmol)의 혼합물을 밤새 가열하였다 (80°C). 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 에틸아세테이트 및 헥산의 1:1 혼합물을 사용한 실리카겔 크로마토그래피에 의해 직접 정제하여, 300.0 mg (80%)의

표제 화합물을 수득하였다.

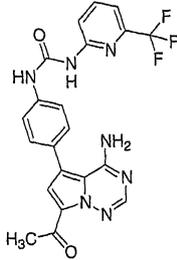
¹H-NMR

(DMSO-d₆) δ 9.56 (d, *J* = 3.2 Hz, 1 H), 8.21 (d, *J* = 3.0, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 7.71 (d, *J* = 8.5 Hz, 2 H), 7.54 (s, 1 H), 6.64 (d, *J* = 8.7 Hz, 2 H), 5.38 (bs, 2 H), 2.61 (s, 3 H); MS [M+H]⁺ = 268.2; LCMS RT = 1.79 min.

[2471]

[2472]

단계 2: 표제 화합물의 제조



[2473]

[2474]

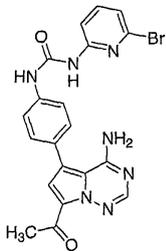
DMF (2 mL) 중 1-[4-아미노-5-(4-아미노페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일]에타논 (50.0 mg, 0.19 mmol), 페닐 [6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]카르바메이트 (105.6 mg, 0.37 mmol) 및 트리에틸아민 (0.10 mL, 0.75 mmol)의 혼합물을 밤새 교반하여 침전물을 형성시켰다. 혼합물을 DMSO (1 mL)로 희석한 다음, 고체를 여과에 의해 수집하고, MeOH로 세척하고, 공기 건조시켜, 53.0 mg (62%)의 표제 화합물을 수득하였다.

[2475]

[2476]

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 9.87 (s, 1 H), 9.71 (s, 1 H), 9.60 (d, *J* = 3.2 Hz, 1 H), 8.34 (d, *J* = 3.3, 1 H), 8.10 (s, 1 H), 8.04- 8.02 (m, 4 H), 7.76 (s, 1 H), 7.59 (d, *J* = 8.7 Hz, 2 H), 7.52-7.50 (m, 1 H), 2.64 (s, 3 H); MS [M+H]⁺ = 456.1; LCMS RT = 3.25 min.

실시예 99: N-[4-(7-아세틸-4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일)페닐]-N'-(6-브로모피리딘-2-일)우레아의 제조



[2477]

[2478]

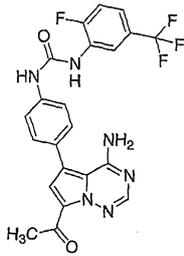
실시예 98의 제조 방법에 사용된 과정을, 단계 4에서의 페닐 [6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]카르바메이트를 페닐 (6-브로모피리딘-2-일)카르바메이트로 대체하여 사용함으로써 표제 화합물을 제조하였다.

[2479]

[2480]

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 9.63 (s, 1 H), 9.60 (d, *J* = 2.5 Hz, 1 H), 9.46 (s, 1 H), 8.34 (d, *J* = 3.2, 1 H), 8.10 (s, 1 H), 8.01 (d, *J* = 8.7 Hz, 2 H), 7.80 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.71- 7.67 (m, 1 H), 7.57 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H), 7.24 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 2.63 (s, 3 H); MS [M+H]⁺ = 466.1; LCMS RT = 3.36 min.

실시예 100: N-[4-(7-아세틸-4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일)페닐]-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아의 제조



[2481]

[2482]

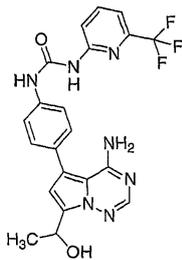
1,2-디클로로에탄 (2 mL) 중 1-[4-아미노-5-(4-아미노페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일]에탄논 (50.0 mg, 0.19 mmol) 및 2-플루오로-5-트리플루오로메틸 이소시아네이트 (76.7 mg, 0.37 mmol)의 현탁액을 밤새 가열하였다 (80°C). 냉각시킨 후, DMF (2 mL) 및 2 N 염산 (0.1 mL)을 첨가하고, 생성된 용액을 밤새 가열하였다 (80°C). 1,2-디클로로에탄을 감압하에 증발시키고, 잔류물을 MeOH (10 mL)에 현탁시켰다. 생성물을 여과하고, 공기 건조시켜, 65.2 mg (74%)의 표제 화합물을 수득하였다.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 9.60 (d, *J* = 3.5 Hz, 1 H), 9.37 (s, 1 H), 8.95 (d, *J* = 2.9, 1 H), 8.64-8.62 (m, 1 H), 8.34 (d, *J* = 3.42 Hz, 1 H), 8.10 (s, 1 H), 8.02 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H), 7.75 (s, 1 H), 7.59 (d, *J* = 8.7 Hz, 2 H), 7.53-7.48 (m, 1 H), 7.41-7.38 (m, 1 H), 2.64 (s, 3 H); MS [M+H]⁺ = 473.2; LCMS RT = 3.35 min.

[2483]

[2484]

실시예 101: N-{4-[4-아미노-7-(1-히드록시에틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]페닐}-N'-[6-트리플루오로메틸]피리딘-2-일]우레아의 제조



[2485]

[2486]

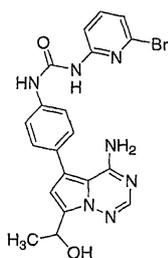
MeOH (6 mL) 중 실시예 98 (74.8 mg, 1.98 mmol)의 현탁액에 NaBH₄ (24.9 mg, 0.66 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2일 동안 교반한 다음, DMF (3 mL)로 희석하였다. 이 용액을 물 중 15-90% MeCN의 구배를 사용한 HPLC에 의해 직접 정제하여, 14.4 mg (48%)의 표제 화합물을 수득하였다.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 9.87 (bs, 1 H), 9.71 (bs, 1 H), 8.04-7.98 (m, 5 H), 7.56 (d, *J* = 9.1 Hz, 2 H), 7.52-7.50 (m, 1 H), 7.03 (s, 1 H), 6.68 (bs, 2 H), 5.11 (q, *J* = 6.4 Hz, 1 H), 1.74 (s, 1 H), 1.47 (d, *J* = 6.7 Hz, 3 H); MS [M+H]⁺ = 458.1; LCMS RT = 2.76 min.

[2487]

[2488]

실시예 102: N-{4-[4-아미노-7-(1-히드록시에틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]페닐}-N'-[6-브로모피리딘-2-일]우레아의 제조



[2489]

[2490]

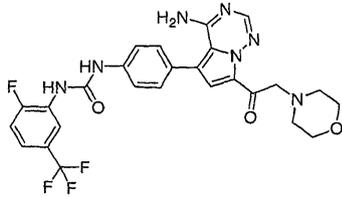
실시예 101의 제조 방법에 사용된 과정을, 실시예 98을 실시예 99로 대체하여 사용함으로써 표제 화합물을 제조하였다.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 9.63 (bs, 1 H), 9.47 (bs, 1 H), 8.02 (s, 1 H), 7.98 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H), 7.79 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H), 7.71-7.68 (m, 1 H), 7.56 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H), 7.24 (d, *J* = 7.4 Hz, 1 H), 7.02 (s, 1 H), 6.68 (bs, 2 H), 5.11 (q, *J* = 6.0 Hz, 1 H), 1.74 (s, 1 H), 1.47 (d, *J* = 6.7 Hz, 3 H); MS [M+H]⁺ = 468.0; LCMS RT = 2.72 min.

[2491]

[2492]

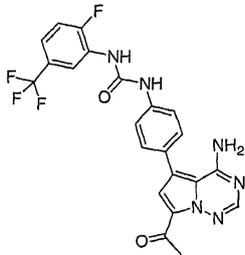
실시예 103: N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일아세틸)피콜로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]페닐}-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)-페닐]우레아의 제조



[2493]

[2494]

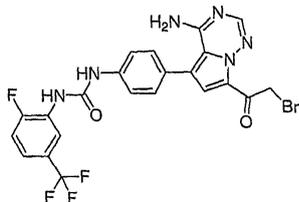
단계 1: N-[4-(7-아세틸-4-아미노피콜로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일)-페닐]-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아의 제조



[2495]

[2496]

단계 1: N-[4-(7-브로모아세틸-4-아미노피콜로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일)페닐]-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아의 제조



[2497]

[2498]

THF (5 mL) 중 실시예 100의 현탁액을 -78°C로 냉각시키고, 디이소프로필에틸 아민 (0.424 mL, 2.57 mmol)으로 처리하고, 트리메틸실릴트리플레이트 (0.421 mL, 2.177 mmol)로 처리하였다. 반응물을 30분에 걸쳐 실온으로 가온한 다음, 다시 -78°C로 냉각시키고, 1,3-디브로모-5,5-디메틸히단토인 (62 mg, 0.218 mmol)으로 처리하였다. 반응물을 1시간 동안 -78°C에서 교반한 다음, 실온으로 가온하고, 메탄올 (200 μL)로 켄칭하고, 에틸 아세테이트 및 1 N 아황산나트륨 용액으로 희석하였다. 유기층을 분리하고, 1 N 중황산염 완충액 (pH 2)으로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 실리카 플러그에 통과시켰다. 용매를 증발시켜 황색 고체를 수득하고, 이것을 Et₂O:헥산 (1:1)과 함께 분쇄하여, 표제 화합물을 황색 고체 (154 mg, 70% 수율)로서 수득하였다.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 9.18 (s, 1H), 8.45 to 8.48 (m, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.27 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.20 to 7.37 (m, 4H), 4.77 (s, 2H). MS [M+H]⁺ = 551.2; LCMS RT = 3.63.

[2499]

[2500]

단계 2: 표제 화합물의 제조

[2501]

THF 2 mL 중 N-[4-(7-브로모아세틸-4-아미노피콜로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일)페닐]-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아 (65 mg, 0.12 mmol)의 용액을 모르폴린 (53 μL, 0.59 mmol)으로 처리하고, 15분 동

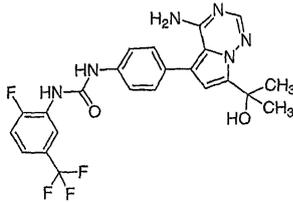
안 교반하였다. 이어서, 반응물을 EtOAc 50 mL 및 톨루엔 5 mL로 희석하고, 탄산나트륨 용액 (1×)으로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고, 농축시켜, 황색 오일을 수득하였다. Et₂O:헥산 (1:1)과 함께 분쇄하여, 표제 화합물을 황색 미분말 (52.4 mg, 79% 수율)로서 수득하였다.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ. 9.28 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.43 to 8.47 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.42 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.19 to 7.31 (m, 3H) 7.25 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.17 (s, 1H), 3.76 (s, 2H), 3.38 to 3.43 (m, 4H), 2.35 to 2.41 (m, 4H); MS [M+H]⁺ = 557.9; LCMS RT = 2.57.

[2502]

[2503]

실시예 104: N-{4-[4-아미노-7-(1-히드록시-1-메틸에틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]페닐}-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아의 제조



[2504]

[2505]

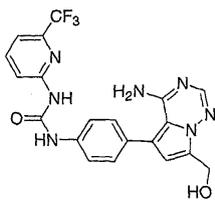
THF 2 mL 중 실시예 103의 단계 1에서의 생성물 (48 mg, 0.10 mmol)의 현탁액을 실온에서 메틸마그네슘 브로마이드 (Et₂O 중 3 N 용액, 339 μL, 1 mmol)로 처리하였다. 15분 동안 실온에서 교반한 후, TLC (EtOAc)에 의해 반응의 완료를 확인하였다. 반응물을 MeOH 200 μL로 켄칭하고, EtOAc 100 mL 및 1 N NaH₂PO₄ 용액 100 mL로 희석하였다. 유기층을 건조시키고 (Na₂SO₄), 실리카 플러그를 통해 여과하고, 백색 고체 (42.2 mg, 85% 수율)로 농축시켰다.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 9.51 (s, 1H), 9.04 (bs, 1H), 8.62 (dd, J = 7.2, 2 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.57 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.44 to 7.53 (m, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.37 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.13 (bs, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.31 (s, 1H), 1.60 (s, 6H); MS [M+H]⁺ = 489.2; LCMS RT = 3.01.

[2506]

[2507]

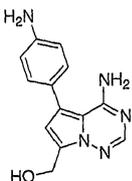
실시예 105: N-{4-[4-아미노-7-(히드록시메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]페닐}-N'-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]우레아의 제조



[2508]

[2509]

단계 1: [4-아미노-5-(4-아미노페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일]메탄올의 제조



[2510]

[2511]

THF (23 mL) 중 실시예 96에서의 단계 4의 생성물 (220.0 mg, 0.68 mmol)의 냉각 (0°C) 용액에 디이소부틸알루미늄 히드라이드 (THF 중 1 M, 7.4 mL, 7.4 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 가온하고, 30분 동안 교반하였다. 반응물을 냉각시키고 (0°C), 메탄올 (1 mL)로 켄칭하였다. 혼합물을 격렬하게 교반시킨 1.2 M 로셀염 수용액 (50 mL)에 부었다. 생성된 혼합물을 30분 동안 교반한 다음, 에틸 아세테이트 (3×50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압하에 농축 건조시켰다. 조 물질을 물 중 50-90

% MeCN의 구배를 사용한 HPLC에 의해 정제하여, 미량의 불순물을 함유한 170.0 mg (99%)의 목적 생성물을 수득하였다.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 8.14

(s, 1 H), 7.38 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 7.07 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 6.76 (s, 1 H), 4.75 (s, 2 H); MS [M+H]⁺ = 256.2; LCMS RT = 1.05 min.

[2512]

[2513] 단계 2: 표제 화합물의 제조

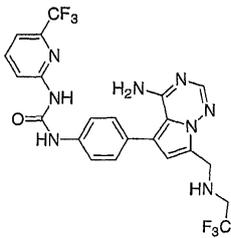
[2514] DMF (5 mL) 중 [4-아미노-5-(4-아미노페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일]메탄올 (170.0 mg, 0.67 mmol), 페닐 [6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]카르바메이트 (281.9 mg, 1.00 mmol) 및 트리에틸아민 (0.46 mL, 1.33 mmol)의 용액을 실온에서 3일 동안 교반하였다. 조 반응 혼합물을 물 중 20-90% MeCN의 구배를 사용한 HPLC에 의해 직접 정제하여, 21.1 mg (7%)의 표제 화합물을 수득하였다.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 9.89 (bs, 1 H),

9.72 (bs, 1 H), 8.05-7.98 (m, 2 H), 7.89 (s, 1 H), 7.57 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H), 7.51-7.49 (m, 1 H), 7.40 (d, *J* = 8.6 Hz, 1 H), 6.64 (s, 1 H), 5.19 (t, *J* = 5.7 Hz, 1 H), 4.74 (d, *J* = 5.6 Hz, 3 H); MS [M+H]⁺ = 444.1; LCMS RT = 2.63 min.

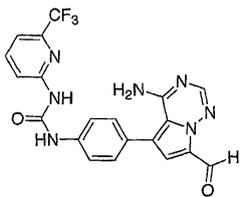
[2515]

[2516] 실시예 106: N-[4-(4-아미노-7-((2,2,2-트리플루오로에틸)아미노)메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]페닐]-N'-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]우레아의 제조



[2517]

[2518] 단계 1: N-[4-(4-아미노-7-포르밀피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일)페닐]-N'-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]우레아의 제조



[2519]

[2520] THF (3 mL) 중 실시예 105 (14.7 mg, 0.033 mmol)의 현탁액에 3,3,3-트리아세톡시-3-요오도프탈라이드 (42.2 mg, 0.10 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 질소하에 4일 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 증발시켰다. 잔류물을 DMF에 용해시키고, 물 중 20-90% MeCN의 구배를 사용한 HPLC에 의해 정제하여, 6.0 mg (41%)의 표제 화합물을 수득하였다.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 10.34 (s, 1 H), 9.90 (bs,

1 H), 9.75 (bs, 1 H), 8.15 (s, 1 H), 8.06-7.99 (m, 2 H), 7.59 (d, *J* = 8.6, 2 H), 7.51 (dd, *J* = 7.0, 1.1, Hz, 1 H), 7.46 (d, *J* = 8.5 Hz, 2 H), 7.25 (s, 1 H); MS [M+H]⁺ = 442.1; LCMS RT = 3.29 min.

[2521]

[2522] 단계 2: 표제 화합물의 제조

[2523] 1,2-디클로로에탄 (2 mL) 중 N-[4-(4-아미노-7-포르밀피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일)페닐]-N'-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]우레아 (5.0 mg, 0.011 mmol)의 현탁액에 2,2,2-트리플루오로에틸아민 (11.2 mg, 0.11 mmol)을 첨가하고, 나트륨 트리아세톡시보로히드라이드 (24.0 mg, 0.11 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 질소하에 4일 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 증발시켰다. 잔류물을 DMF에 용해시키고, 물 중 20-90%

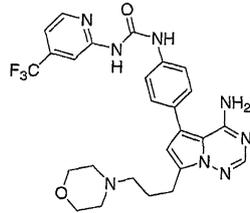
MeCN의 구배를 사용한 HPLC에 의해 정제하여, 2.1 mg (35%)의 표제 화합물을 수득하였다.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 9.95 (bs, 1 H), 9.79 (bs, 1 H), 8.05-7.99 (m, 2 H), 7.90 (s, 1 H), 7.57 (d, *J* = 8.6, 2 H), 7.50 (dd, *J* = 6.4, 1.7, Hz, 1 H), 7.40 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H), 6.66 (s, 1 H), 4.07 (d, *J* = 6.8 Hz, 2 H), 3.30-3.23 (m, 2 H), 2.92-2.85 (m, 1 H); MS [M+H]⁺ = 525.1; LCMS RT = 2.91 min.

[2524]

[2525]

실시예 107: N-{4-[4-아미노-7-(3-모르폴린-4-일프로필)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]페닐}-N'-[4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]우레아의 제조



[2526]

[2527]

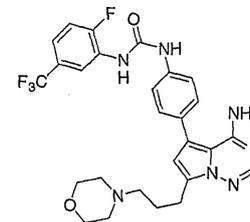
실시예 2의 제조 방법에 사용된 과정을, 중간체 E를 중간체 X로 대체하고, 페닐 (3-tert-부틸이속사졸-5-일)카르바메이트를 중간체 H로 대체하여 사용함으로써 표제 화합물을 제조하였다.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 9.84(s, 1H), 9.72(s, 1H), 8.52 (d, *J* = 6 Hz, 1H), 8.05(s, 1H), 7.86(s, 1H), 7.61 t o 7.59 (m, 2H), 7.40 to 7.34(m, 3H), 6.52(s, 1H), 3.57 to 3.52 (m, 4H), 2.87(t, *J* = 7 Hz, 2H), 2.35 to 2.24(m, 6H), 1.83(t, *J* = 7 Hz, 2H); MS [M+H]⁺ = 541.2; LCMS RT = 2.44 min.

[2528]

[2529]

실시예 108: N-{4-[4-아미노-7-(3-모르폴린-4-일프로필)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]페닐}-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아의 제조



[2530]

[2531]

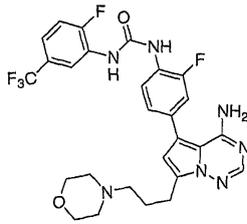
중간체 V (70 mg, 0.20 mmol), 중간체 M (130 mg, 0.30 mmol), Na₂CO₃ (44 mg, 0.40 mmol), 테트라키스-(트리페닐포스핀)팔라듐 (24 mg, 0.02 mmol), 톨루엔 (3.5 ml) 및 H₂O (0.45 ml)의 혼합물을 탈기시키고, N₂를 충전하고, 80°C에서 N₂하에 16시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트에 첨가하고, 수성 포화 NaHCO₃로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 조 물질을 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피 (95:5 v/v CH₂Cl₂-CH₃OH)를 통해 정제하여, 17 mg의 표제 화합물을 수득하였다 (수율 15%).

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 9.28 (s, 1H), 8.93(d, *J* = 3 Hz, 1H), 8.62 (dd, *J* = 8, 3 Hz, 1H), 7.86(s, 1H), 7.57 to 7.35(m, 6H), 6.52(s, 1H), 3.53 (t, *J* = 4 Hz, 4H), 2.87(t, *J* = 7 Hz, 2H), 2.35 to 2.24(m, 6H), 1.85 to 1.80(m, 2H); MS [M+H]⁺ = 558.2; LCMS RT = 2.62 min.

[2532]

[2533]

실시예 109: N-{4-[4-아미노-7-(3-모르폴린-4-일프로필)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아의 제조



[2534]

[2535]

실시예 108의 제조 방법에 사용된 과정을, 중간체 M을 중간체 O로 대체하여 사용함으로써 표제 화합물을 제조하였다.

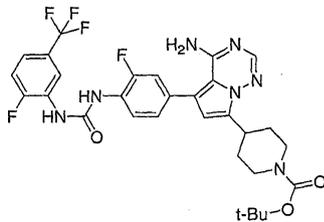
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 9.39

(d, J = 3 Hz, 1H), 9.24 (d, J = 3 Hz, 1H), 8.65(dd, J = 7, 3Hz, 1H), 8.24(t, J = 7 Hz, 1H), 7.87(s, 1H), 7.53(t, J = 8 Hz, 1H), 7.41 to 7.38(m, 1H), 7.32 to 7.19(m, 2H), 6.56(s, 1H), 3.53 (t, J = 4 Hz, 4H), 2.87(t, J = 4 Hz, 2H), 2.35 to 2.24(m, 6H), 1.85 to 1.80(m, 2H); MS [M+H]⁺ = 576.2; LCMS RT = 2.92 min.

[2536]

[2537]

실시예 110: tert-부틸 4-(4-아미노-5-3-플루오로-4-[(2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)아미노카르보닐]아미노)페닐피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)피페리딘-1-카르복실레이트의 제조



[2538]

[2539]

N₂를 충전한 플라스크에 중간체 AC (1.29 g, 3.26 mmol) 및 중간체 O (1.44 g, 3.26 mmol)를 첨가하고, 1,4-디옥산 (31 mL)을 첨가하였다. N₂를 15분 동안 용액에 버블링시킨 다음, 디클로로비스(트리페닐포스핀)팔라듐 (II) (229 mg, 0.326 mmol)를 첨가하고, 수성 1 M Na₂CO₃ (6.51 mL, 6.51 mmol)를 첨가하였다. N₂를 추가 15분 동안 용액에 버블링시킨 다음, 반응물을 80℃로 17시간 동안 가열하였다. 반응 물질을 실온으로 냉각시키고, EtOAc 및 물로 희석하였다. 용액을 분리하고, 수성층을 EtOAc로 역추출하였다. 유기 분획을 합하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 농축시키고, 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (9:1 CH₂Cl₂/MeOH)로 정제하였다. 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (50:47:3 CH₂Cl₂/EtOAc/MeOH)로 추가 정제하였다. 정제된 분획을 수집하고, 증발시키고, 진공하에 밤새 방치하여, 942 mg (46%)의 목적 생성물을 수득하였다.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 9.43 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.67 (d, J = 7.5 Hz,

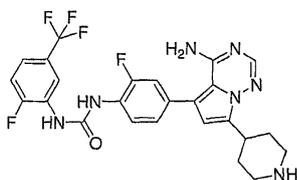
1H), 8.28 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.53 (t, J = 9.9 Hz, 1H), 7.45-7.40 (m, 1H), 7.34 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 4.08 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.34-3.29 (m, 1H), 2.97-2.82 (br s, 2H), 2.00 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 1.60-1.51 (m, 2H), 1.42 (s, 9H);

MS [M+H]⁺ = 632; LCMS RT = 3.42.

[2540]

[2541]

실시예 111: N-[4-(4-아미노-7-피페리딘-4-일피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일)-2-플루오로페닐]-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아의 제조



[2542]

[2543]

CH₂Cl₂ (1.5 mL) 중 실시예 110 (40 mg, 0.063 mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산 (0.15 mL)을 첨가하였다.

용액을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, NaHCO₃, EtOAc로 처리하고, 물로 세척하여 분리하였다. 생성물을 정제용 HPLC (1:9 ACN/H₂O에서 9:1 ACN/H₂O와 0.1% TFA의 구배)에 의해 정제하였다. 생성된 분획을 합하고, 수성 NaHCO₃, EtOAc로 처리하고, 분리하였다. 유기물을 물로 세척하고, 수집하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 증발 건조시켜, 29 mg (86%)의 목적 생성물을 백색 고체로서 수득하였다.

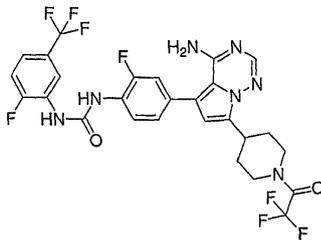
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 9.41

(s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.65 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.25 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.51 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 7.41-7.38 (m, 1H), 7.32 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 3.23-3.15 (m, 1H), 3.02 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 2.63 (t, J = 12.0 Hz, 2H), 1.92 (d, J = 13.7 Hz, 2H), 1.54 (d, J = 12.2 Hz, 2H); MS [M+H]⁺ = 532; LCMS RT = 2.38.

[2544]

[2545]

실시예 112: N-(4-(4-아미노-7-[1-(트리플루오로아세틸)피페리딘-4-일]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐)-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아의 제조



[2546]

[2547]

THF (1.7 mL) 중 실시예 111 (90 mg, 0.17 mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산 무수물 (48 μL, 0.34 mmol)을 첨가하였다. 용액을 60°C로 2시간 동안 가열하였다. 냉각시킨 반응 물질을 EtOAc, 수성 1 N NaOH로 희석하고, 분리하였다. 유기층을 물로 세척하고, 유기물을 수집하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 증발시켰다. 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (9:1 CH₂Cl₂/MeOH)로 정제하여, 66 mg (62%)의 표제 화합물을 수득하였다.

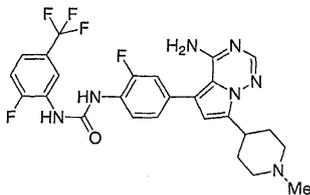
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 9.41 (s, 1H), 9.26

(s, 1H), 8.65 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.26 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.51 (t, J = 9.8 Hz, 1H), 7.43-7.39 (m, 1H), 7.32 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 4.40 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 3.55-3.44 (m, 2H), 3.12-3.05 (m, 1H), 2.17-2.10 (m, 2H), 1.70-1.64 (m, 2H); MS [M+H]⁺ = 628; LCMS RT = 3.39.

[2548]

[2549]

실시예 113: N-4-[4-아미노-7-(1-메틸피페리딘-4-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아의 제조



[2550]

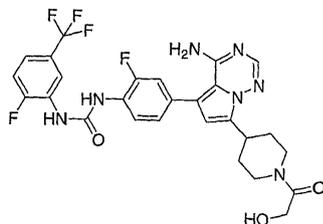
[2551]

THF (1.0 mL) 중 실시예 111 (40 mg, 0.075 mmol)의 용액에 물 (6 μL, 0.075 mmol) 중 37% 포름알데히드를 첨가하고, AcOH (6 μL, 0.11 mmol)를 첨가하였다. 용액을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 (32 mg, 0.15 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 추가 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 NaHCO₃ 및 EtOAc로 희석하고, 분별 깔때기로 이동시켜 분리하고, 물로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 감압하에 증발시켰다. 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (85:15 CH₂Cl₂/MeOH와 1% 수산화암모늄)로 정제하였다. 생성된 정제 분획을 합하고, 증발시키고, 수성 NaHCO₃ 및 EtOAc로 희석하고, 분별 깔때기로 이동시켜 분리하고, 물로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 증발시켜, 26 mg (63%)의 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 9.41 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.65 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.25 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.51 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.42-7.38 (m, 1H), 7.32 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 3.06-3.00 (m, 1H), 2.85 (d, *J* = 11.0 Hz, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.02-1.93 (m, 2H), 1.72-1.63 (m, 2H); **MS** [M+H]⁺ = 546; **LCMS** **RT** = 2.39.

[2552]

[2553] 실시예 114: N-4-[4-아미노-7-(1-글리콜로일피페리딘-4-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아의 제조



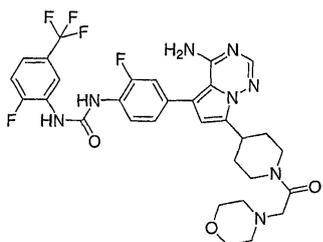
[2554]

[2555] DMF (1.0 mL) 중 실시예 111 (50 mg, 0.094 mmol)의 용액에 글리콜산 (7 mg, 0.094 mmol) 및 벤조트리아졸릴옥시트리스(디메틸아미노)포스포늄 PF₆ (42 mg, 0.094 mmol)을 첨가하고, 4-메틸모르폴린 (10 μL, 0.094 mmol)을 첨가하였다. 용액을 실온에서 17시간 동안 교반한 다음, 감압하에 증발시키고, 플래쉬 크로마토그래피 (9:1 CH₂Cl₂/MeOH)로 정제하였다. 정제된 분획을 합하고, CH₂Cl₂/Et₂O와 함께 분쇄하여, 55 mg (99%)의 목적 화합물을 수득하였다.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 9.42 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.65 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.26 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.51 (t, *J* = 10.1 Hz, 1H), 7.42-7.38 (m, 1H), 7.31 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 4.53-4.45 (m, 2H), 4.12-4.09 (m, 2H), 3.78 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.14 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H), 2.78 (t, *J* = 12.3 Hz, 1H), 2.02 (d, *J* = 12.3 Hz, 2H), 1.68-1.49 (m, 2H); **MS** [M+H]⁺ = 590; **LCMS** **RT** = 2.88.

[2556]

[2557] 실시예 115: N-(4-4-아미노-7-[1-(모르폴린-4-일아세틸)피페리딘-4-일]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐)-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아의 제조



[2558]

[2559] THF (2 mL) 중 실시예 114 (20 mg, 0.034 mmol)의 용액에 CH₂Cl₂ (0.17 mL, 0.34 mmol) 중 2 M SOCl₂를 첨가하였다. 용액을 실온에서 15분 동안 교반한 다음, 감압하에 증발시키고, CH₂Cl₂로 행구었다. THF (4 mL)를 조반용 혼합물에 첨가하고, 모르폴린 (30 μL, 0.34 mmol)을 첨가하고, 반응물을 60°C로 6시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물이 냉각되도록 하고, 증발시킨 다음, 플래쉬 크로마토그래피 (5:4:1 CH₂Cl₂/EtOAc/MeOH)로 정제하였다. 생성된 분획을 증발시켜, 19 mg (85%)의 목적 화합물을 황색 고체로서 수득하였다.

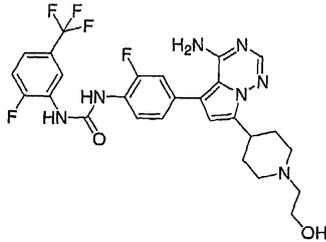
¹H-

NMR (DMSO-*d*₆) δ 9.41 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.65 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 8.25 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.51 (t, *J* = 9.7 Hz, 1H), 7.42-7.38 (m, 1H), 7.32 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.46 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 4.16 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 3.58-3.53 (m, 4H), 3.42-3.35 (m, 1H), 3.26 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H), 3.18-3.12 (m, 1H), 3.05 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 2.73-2.67 (m, 1H), 2.42-2.38 (m, 4H), 2.06-1.98 (m, 2H), 1.73-1.63 (m, 1H), 1.52-1.45 (m, 1H); MS [M+H]⁺ = 659; LCMS RT = 2.57.

[2560]

[2561]

실시예 116: N-(4-4-아미노-7-[1-(2-히드록시에틸)피페리딘-4-일]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일-2-플루오로페닐)-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아의 제조



[2562]

[2563]

THF (2.5 mL) 중 실시예 114의 화합물 (27 mg, 0.046 mmol)의 현탁액을 10분 동안 초음파로 분해한 다음, THF (0.92 mL, 0.92 mmol) 중 1 M 디이소부틸알루미늄 하이드라이드로 처리하였다. 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc에 이어서 수성 로셸(Rochelle's) 염으로 처리하였다. 이어서, 이 불균질 혼합물을 60°C에서 30분 동안 가열하였다. 용액을 분별 깔때기로 옮기고, 분리하고, 물로 세척하였다. 수층을 EtOAc로 역추출하였다. 유기 용액을 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 증발시키고, 정제용 HPLC (1:9 ACN/H₂O에서 9:1 ACN/H₂O로의 농도구배, 0.1% TFA 사용)로 정제하였다. 정제된 분획을 EtOAc 중에 희석시키고, 1 N NaOH, 수성 포화 NaHCO₃ 및 물로 세척한 다음, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 감압하에 증발시켜 백색 고체인 바람직한 생성물 19 mg (72%)을 얻었다.

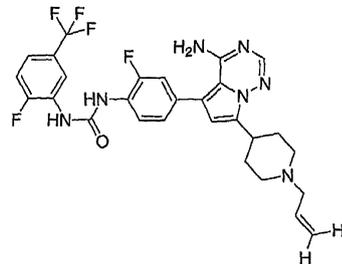
¹H-NMR

(DMSO-*d*₆) δ 9.42 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.66 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 8.26 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.54-7.49 (m, 1H), 7.42-7.39 (m, 1H), 7.32 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.38 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H), 3.52-3.48 (m, 2H), 3.10-3.02 (m, 1H), 2.98-2.95 (m, 2H), 2.40 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.11-2.05 (m, 2H), 1.98-1.92 (m, 2H), 1.73-1.63 (m, 2H); MS [M+H]⁺ = 576; LCMS RT = 2.38.

[2564]

[2565]

실시예 117: N-4-[7-(1-알릴피페리딘-4-일)-4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아의 제조



[2566]

[2567]

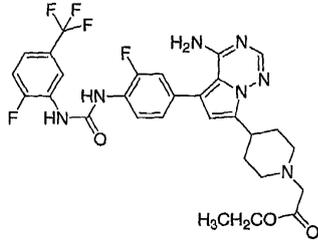
THF (4 mL) 중 실시예 111의 화합물 (100 mg, 0.19 mmol)의 현탁액을 5분 동안 초음파로 분해한 다음, K₂CO₃ (36 mg, 0.26 mmol)에 이어서 알릴 브롬화물 (23 μL, 0.26 mmol)로 처리하였다. 용액을 60°C에서 5시간 동안 가열하였다. 반응 물질을 EtOAc로 희석하고, 물로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 증발시켜 백색 고체인 바람직한 생성물 99 mg (92%)을 얻었다.

¹H-NMR (CD₃OD) δ 8.64 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.25 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.36-7.33 (m, 2H), 7.30-7.25 (m, 2H), 6.58 (s, 1H), 6.01-5.91 (m, 1H), 5.43-5.36 (m, 2H), 3.37 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.34-3.29 (m, 2H), 2.58 (t, *J* = 11.6 Hz, 2H), 2.25 (d, *J* = 13.5 Hz, 2H), 1.97-1.88 (m, 3H); MS [M+H]⁺ = 572; LCMS RT = 2.48.

[2568]

[2569]

실시예 118: 에틸 [4-(4-아미노-5-3-플루오로-4-[(2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)아미노카르보닐]아미노]페닐피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일]피페리딘-1-일]아세테이트의 제조



[2570]

[2571]

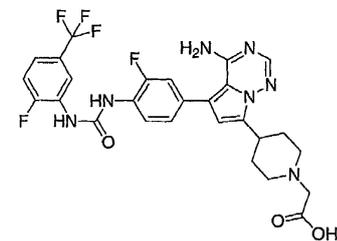
THF (2 mL) 중 실시예 111의 화합물 (100 mg, 0.19 mmol)의 현탁액을 5분 동안 초음파로 분해한 다음, K₂CO₃ (29 mg, 0.21 mmol)에 이어서 에틸 클로로아세테이트 (22 μL, 0.21 mmol)로 처리하였다. 용액을 60°C에서 23 시간 동안 가열하였다. 반응 물질을 EtOAc로 희석하고, 물로 세척하였다. 수층을 EtOAc로 2회 역추출하고, 합해진 유기 분획을 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 증발시켰다. 조 물질을 먼저 플래쉬 크로마토그래피 (50:45:5 CH₂Cl₂/EtOAc/MeOH)로 정제하고, 최종적으로 정제용 HPLC (1:9 ACN/H₂O에서 9:1 ACN/H₂O로의 농도구배, 0.1% TFA 사용)로 정제하였다. 생성된 정제된 분획을 EtOAc 중에 넣고, 수성 1 N NaOH, 수성 포화 NaHCO₃ 및 물로 세척한 다음, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 감소시켜 백색 고체로서 표제 화합물 95 mg (82%)을 얻었다.

[2572]

[2573]

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) 9.41 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.65 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 8.26 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.53-7.48 (m, 1H), 7.42-7.38 (m, 1H), 7.32 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.08 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.23 (s, 2H), 3.10-3.02 (m, 1H), 2.93 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 2.34-2.29 (m, 2H), 1.96 (d, *J* = 12.1 Hz, 2H), 1.75-1.65 (m, 2H), 1.19 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H); MS [M+H]⁺ = 618; LCMS RT = 2.59.

실시예 119: [4-(4-아미노-5-3-플루오로-4-[(2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)-페닐)아미노카르보닐]아미노]페닐피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일]피페리딘-1-일]아세트산의 제조



[2574]

[2575]

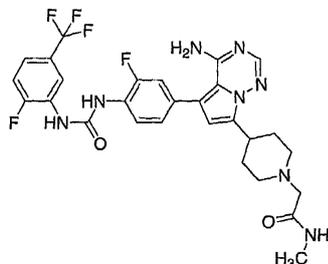
THF (5 mL)의 용액에, MeOH (2.5 mL)에 이어서 실시예 118의 화합물 (57 mg, 0.093 mmol) 및 수성 1 N NaOH (0.93 mL, 0.93 mmol)를 첨가하였다. 용액을 60°C에서 1시간 동안 교반한 다음, 수성 1 N HCl (0.93 mL, 0.93 mmol)을 첨가하였다. 용액을 회전 증발기로 서서히 감소시켜 백색 침전물이 형성되었으며, 이를 여과하고, 물로 세척하였다. 고체를 수집하고 진공하에 건조시켜 바람직한 화합물 49 mg (90%)을 얻었다.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 9.43 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.65 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.27 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.54-7.49 (m, 1H), 7.43-7.39 (m, 1H), 7.33 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 3.59 (s, 2H), 3.39-3.35 (m, 2H), 3.30-3.24 (m, 2H), 2.92-2.86 (m, 2H), 2.15-2.10 (m, 2H), 1.96-1.88 (m, 2H); MS [M+H]⁺ = 590; LCMS RT = 2.49.

[2576]

[2577]

실시예 120: 2-[4-(4-아미노-5-3-플루오로-4-[[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]아미노카르보닐]아미노]페닐피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)피페리딘-1-일]-N-메틸아세트아미드의 제조



[2578]

[2579]

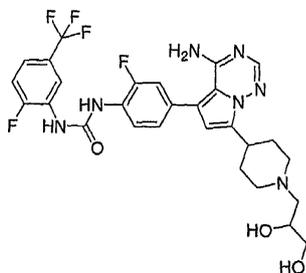
실시예 114의 화합물의 제조에 사용된 과정을 이용하되 실시예 111의 화합물을 메틸 아민으로, 글리콜산을 실시예 119의 화합물로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 9.43 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.66 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 8.26 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.71-7.67 (m, 1H), 7.54-7.49 (m, 1H), 7.43-7.39 (m, 1H), 7.32 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 3.10-3.04 (m, 1H), 2.91 (s, 2H), 2.87 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.61 (d, *J* = 4.7 Hz, 3H), 2.22-2.17 (m, 2H), 1.97 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 1.82-1.76 (m, 2H); MS [M+H]⁺ = 603; LCMS RT = 2.47.

[2580]

[2581]

실시예 121: N-(4-4-아미노-7-[1-(2,3-디히드록시프로필)피페리딘-4-일]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일-2-플루오로페닐)-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)-페닐]우레아의 제조



[2582]

[2583]

THF (2 mL) 중 실시예 117의 화합물 (80 mg, 0.14 mmol)의 용액에, 물 (1 mL), 이소프로판올 (0.14 mL, 0.014 mmol) 중 2.5% 오스뮴 테트라옥사이드, 및 N-메틸모르폴린 N-옥사이드 (25 mg, 0.21 mmol)를 첨가하였다. 용액을 실온에서 17시간 동안 교반한 다음, 수성 포화 NaHCO₃ 중 수성 포화 Na₂SO₃ (1:1) 및 EtOAc로 처리하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 교반한 다음, 분리하여 수성 포화 Na₂CO₃ 및 물로 세척하였다. 수층을 EtOAc로 역추출하였다 (3×). 합해진 유기 분획을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 증발시키고, MeOH 중에서 분쇄하였다. 고체를 수집하고, 에테르로 세척하였다. 모액을 증발시키고, 정제용 HPLC (1:9 ACN/H₂O에서 9:1 ACN/H₂O로의 농도구배, 0.1% TFA 사용)에 의해 정제하였다. 생성된 정제된 분획을 EtOAc 중에 넣고, 수성 Na₂CO₃ 및 물로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 증발시키고, 진공하에 건조시켜 합해진 표제 화합물 58 mg (68%)을 얻었다.

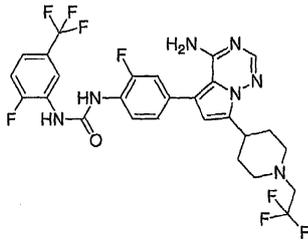
¹H-

NMR (DMSO-*d*₆) δ 9.41 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.65 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 8.25 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.53-7.48 (m, 1H), 7.42-7.38 (m, 1H), 7.32 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.61-4.52 (br s, 1H), 4.39 (s, 1H), 3.64-3.58 (m, 1H), 3.10-2.94 (m, 3H), 2.42-2.36 (m, 1H), 2.32-2.24 (m, 1H), 2.14-2.06 (m, 2H), 1.98-1.93 (m, 2H), 1.72-1.63 (m, 2H); **MS** [M+H]⁺ = 606; **LCMS RT** = 2.36.

[2584]

[2585]

실시예 122: N-(4-4-아미노-7-[1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-4-일]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일-2-플루오로페닐)-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아의 제조



[2586]

[2587]

실시예 116 화합물의 제조에 사용된 과정을 이용하되 실시예 114의 화합물을 실시예 112의 화합물로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다.

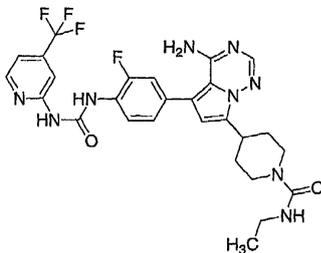
¹H-NMR (CD₂Cl₂) δ 8.58 (d, *J* =

7.3 Hz, 1H), 8.24 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.32-7.19 (m, 4H), 6.49 (s, 1H), 5.52 (s, 2H), 3.24-3.17 (m, 1H), 3.09-2.99 (m, 2H), 2.54 (t, *J* = 11.6 Hz, 2H), 2.08 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 1.85-1.76 (m, 2H); **MS** [M+H]⁺ = 614; **LCMS RT** = 3.15.

[2588]

[2589]

실시예 123: 4-4-아미노-5-[3-플루오로-4-([4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]카르바모일아미노)페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일-N-에틸피페리딘-1-카르복사미드의 제조



[2590]

[2591]

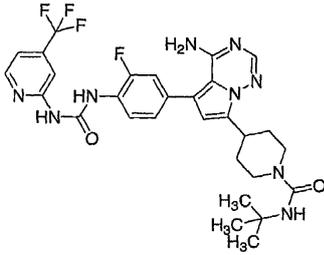
DCE (1.5 mL)의 용액에 실시예 271의 화합물 (40 mg, 0.078 mmol) 및 에틸 이소시아네이트 (6 μL, 0.078 mmol)를 첨가하였다. 용액을 실온에서 17시간 동안 교반하였다. 형성된 고체 침전물을 여과하고, CH₂Cl₂로 세척하여 바람직한 화합물 37 mg (81%)을 얻었다.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 10.13 (s, 1H), 10.06-10.04 (br s, 1H), 8.54 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 8.25 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.38 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.47 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.06 (d, *J* = 12.3 Hz, 2H), 3.29-3.23 (m, 1H), 3.07-3.00 (m, 2H), 2.78 (t, *J* = 12.2 Hz, 2H), 1.94 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 1.57-1.47 (m, 2H), 0.99 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); **MS** [M+H]⁺ = 586; **LCMS RT** = 2.85.

[2592]

[2593]

실시예 124: 4-4-아미노-5-[3-플루오로-4-([4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]카르바모일아미노)페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일-N-tert-부틸피페리딘-1-카르복사미드의 제조



[2594]

[2595]

실시예 123의 화합물의 제조에 사용된 과정을 이용하되 에틸 이소시아네이트를 tert-부틸 이소시아네이트로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다.

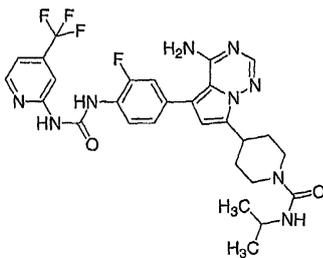
¹H-NMR (DMSO-d₆)

δ 10.12 (s, 1H), 10.07-10.03 (br s, 1H), 8.54 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.26 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.38 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.77 (s, 1H), 4.06 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 3.25-3.22 (m, 1H), 2.73 (t, J = 11.8 Hz, 2H), 1.94 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 1.58-1.49 (m, 2H), 1.24 (s, 9H); MS [M+H]⁺ = 614; LCMS RT = 3.09.

[2596]

[2597]

실시예 125: 4-4-아미노-5-[3-플루오로-4-([4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]카르바모일아미노)페닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일-N-이소프로필피페리딘-1-카르복사미드의 제조



[2598]

[2599]

실시예 123의 화합물의 제조에 사용된 과정을 이용하되 에틸 이소시아네이트를 이소-프로필 이소시아네이트로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다.

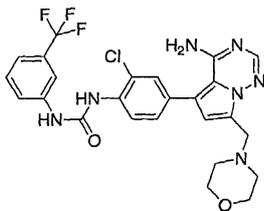
¹H-NMR (DMSO-d₆)

δ 10.13 (s, 1H), 10.08-10.02 (br s, 1H), 8.54 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.26 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.38 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.16 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.08 (d, J = 14.6 Hz, 2H), 3.77-3.72 (m, 1H), 3.28-3.22 (m, 1H), 2.76 (t, J = 11.9 Hz, 2H), 1.94 (d, J = 9.7 Hz, 2H), 1.57-1.47 (m, 2H), 1.04 (d, J = 6.7 Hz, 6H); MS [M+H]⁺ = 600; LCMS RT = 2.84.

[2600]

[2601]

실시예 126: N-4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-클로로페닐-N'-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아의 제조



[2602]

[2603]

실시예 4의 화합물의 제조에 사용된 과정을 이용하되 중간체 E를 중간체 Y로, 2-플루오로-5-트리플루오로메틸페닐 이소시아네이트를 1-이소시아네이트-3-(트리플루오로메틸)벤젠으로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다.

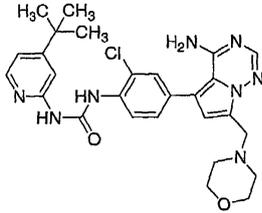
¹H-NMR

(DMSO-d₆) δ 9.84 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.30 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.61-7.57 (m, 3H), 7.46-7.38 (m, 2H), 6.73 (s, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.61-3.58 (m, 4H), 2.50-2.48 (m, 4H); MS [M+H]⁺ = 546; LCMS RT = 2.68.

[2604]

[2605]

실시예 127: N-4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-클로로페닐-N'-(4-tert-부틸피리딘-2-일)우레아의 제조



[2606]

[2607]

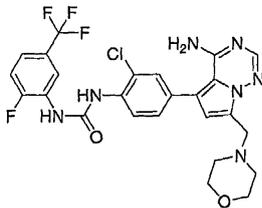
실시예 2의 화합물의 제조에 사용된 과정을 이용하되 중간체 E를 중간체 Y로, 페닐(3-tert-부틸이속사졸-5-일)-카르바메이트를 페닐 [4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]카르바메이트로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 12.20-12.06 (br s, 1H), 9.93 (s, 1H), 8.43 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.38 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.09 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.57-3.52 (m, 4H), 2.46-2.41 (m, 4H), 1.25 (s, 9H); MS [M+H]⁺ = 547; LCMS RT = 2.47.

[2608]

[2609]

실시예 128: N-4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-클로로페닐-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아의 제조



[2610]

[2611]

실시예 4의 화합물의 제조에 사용된 과정을 이용하되 중간체 E를 중간체 Y로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다.

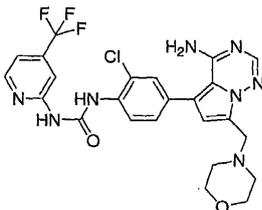
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 9.73

(s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.65 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.54-7.49 (m, 2H), 7.43-7.38 (m, 2H), 6.68 (s, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.55-3.53 (m, 4H), 2.45-2.43 (m, 4H); MS [M+H]⁺ = 564; LCMS RT = 2.73.

[2612]

[2613]

실시예 129: N-4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-클로로페닐-N'-[4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]우레아의 제조



[2614]

[2615]

실시예 1의 화합물의 제조에 사용된 과정을 이용하되 중간체 0를 1-[2-클로로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]-3-[4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]우레아로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다.

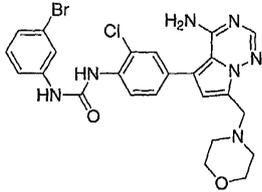
¹H-NMR (DMSO-

*d*₆) δ 10.89–10.70 (br s, 1H), 10.42 (s, 1H), 8.58 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.36 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.42–7.37 (m, 2H), 6.69 (s, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.56–3.53 (m, 4H), 2.45–2.43 (m, 4H); MS [M+H]⁺ = 547; LCMS RT = 2.47.

[2616]

[2617]

실시예 130: N-4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-클로로페닐-N'-(3-브로모페닐)우레아의 제조



[2618]

[2619]

실시예 4의 화합물의 제조에 사용된 과정을 이용하되 중간체 E를 중간체 Y로, 2-플루오로-5-트리플루오로메틸페닐 이소시아네이트를 1-브로모-3-이소시아네이토벤젠으로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다.

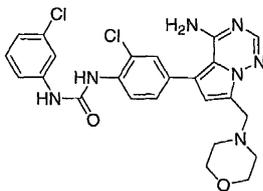
¹H-NMR (DMSO-*d*₆)

δ 9.61 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.23 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.90–7.89 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.29–7.23 (m, 2H), 7.18–7.16 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.55–3.53 (m, 4H), 2.45–2.43 (m, 4H); MS [M+H]⁺ = 556; LCMS RT = 2.63.

[2620]

[2621]

실시예 131: N-4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-클로로페닐-N'-(3-클로로페닐)우레아의 제조



[2622]

[2623]

실시예 4의 화합물의 제조에 사용된 과정을 이용하되 중간체 E를 중간체 Y로, 2-플루오로-5-트리플루오로메틸페닐 이소시아네이트를 1-클로로-3-이소시아네이토벤젠으로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다.

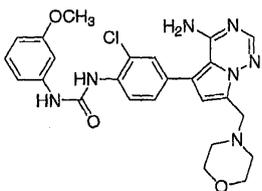
¹H-NMR (DMSO-*d*₆)

δ 9.73 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.32 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.42 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.65–3.62 (m, 4H), 2.55–2.51 (m, 4H); MS [M+H]⁺ = 512; LCMS RT = 2.44.

[2624]

[2625]

실시예 132: N-4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-클로로페닐-N'-(3-메톡시페닐)우레아의 제조



[2626]

[2627]

실시예 4의 화합물의 제조에 사용된 과정을 이용하되 중간체 E를 중간체 Y로, 2-플루오로-5-트리플루오로메틸페닐 이소시아네이트를 1-이소시아네이토-3-메톡시벤젠으로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다.

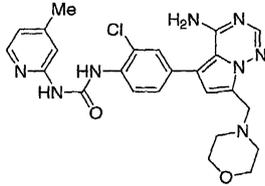
¹H-NMR (DMSO-d₆)

δ 9.50 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.30 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.42 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.26-7.22 (m, 2H), 6.99 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.62 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.85 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.60-3.58 (m, 4H), 2.50-2.48 (m, 4H); MS [M+H]⁺ = 508; LCMS RT = 2.25.

[2628]

[2629]

실시예 133: N-4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-클로로페닐-N'-(4-메틸피리딘-2-일)우레아의 제조



[2630]

[2631]

실시예 2의 화합물의 제조에 사용된 과정을 이용하되 중간체 E를 중간체 Y로, 페닐(3-tert-부틸이속사졸-5-일)카르바메이트를 페닐(4-메틸피리딘-2-일)카르바메이트로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다.

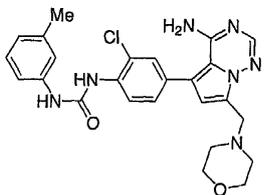
¹H-NMR (DMSO-d₆)

δ 10.05 (s, 1H), 8.50 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.46 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.96-6.94 (m, 1H), 6.75 (s, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.63-3.60 (m, 4H), 2.63-2.59 (m, 4H), 2.35 (s, 3H); MS [M+H]⁺ = 493; LCMS RT = 2.03.

[2632]

[2633]

실시예 134: N-4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-클로로페닐-N'-(3-메틸페닐)우레아의 제조



[2634]

[2635]

실시예 4의 화합물의 제조에 사용된 과정을 이용하되 중간체 E를 중간체 Y로, 2-플루오로-5-트리플루오로메틸페닐 이소시아네이트를 1-이소시아네이트-3-메틸벤젠으로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다.

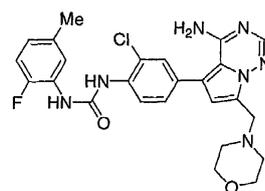
¹H-NMR (DMSO-d₆)

δ 9.38 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.26 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.37 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.24 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.57-3.52 (m, 4H), 2.45-2.42 (m, 4H), 2.28 (s, 3H); MS [M+H]⁺ = 492; LCMS RT = 2.52.

[2636]

[2637]

실시예 135: N-4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-클로로페닐-N'-(2-플루오로-5-메틸페닐)우레아의 제조



[2638]

[2639]

실시예 4의 화합물의 제조에 사용된 과정을 이용하되 중간체 E를 중간체 Y로, 2-플루오로-5-트리플루오로메틸페닐 이소시아네이트를 1-플루오로-2-이소시아네이트-4-메틸벤젠으로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다.

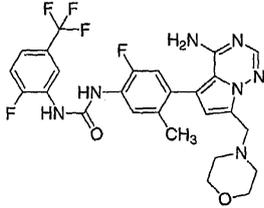
¹H-NMR (DMSO-d₆)

δ 9.34 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.24 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.38 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.14-7.09 (m, 1H), 6.84-6.80 (m, 1H), 6.68 (s, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.56-3.54 (m, 4H), 2.46-2.43 (m, 4H), 2.27 (s, 3H); MS [M+H]⁺ = 510; LCMS RT = 2.56.

[2640]

[2641]

실시예 136: N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로-5-메틸페닐}-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아의 제조



[2642]

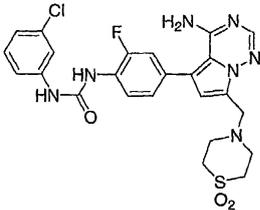
[2643]

DMF (2 mL) 중 중간체 C 및 중간체 AA의 용액을 탈기하였다. 여기에 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)을 첨가하였다. 반응 바이알을 밀봉하고, 80°C로 12시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 0.5 마이크로미터 프리트 (frit)을 통해 여과하고, HPLC에 의해 정제하였다. 단리된 분획을 진공하에 농축시키고, 생성된 고체를 EtOAc로 희석하고 (50 mL), 포화 NaHCO₃으로 세척하였다. 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공하에 농축시켰다.

MS [M+H]⁺ = 562.0; LCMS RT = 2.56.

[2644]

실시예 137: N-(4-{4-아미노-7-[(1,1-디옥시도티오모르폴린-4-일)메틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일}-2-플루오로페닐)-N'-(3-클로로페닐)우레아의 제조



[2645]

[2646]

THF (4 mL) 중 1-클로로-3-이소시아네이트벤젠 (47 mg, 0.307 mmol) 및 중간체 G (80 mg, 0.205 mmol)의 용액에 트리에틸아민 (86 μL, 0.615 mmol)을 첨가하였다. 용액을 가열하고, 12시간에 걸쳐 교반하였다. 반응 혼합물을 진공하에 농축시켜 진한 오일을 제공하였다. 잔류물을 DMF에 용해시키고 (3 mL), 2 N HCl (2 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 88°C에서 1시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 용매를 진공하에 농축시켰다. 화합물을 실리카겔 상에 로딩하고, DCM 중 2% THF에서 시작해서 DCM 중 90% THF에서 종결되는 플래쉬로 처리하였다. 순수한 분획을 합하여 진공하에 농축시켰다. 플라스크 상에 형성된 백색 고체를 에테르 및 에틸 아세테이트로 세척하여 미량의 BHT 및 임의의 약간의 불순물을 제거하였다. 백색 고체를 여과하고, 진공하에 가열 (40°C) 건조시켜 표제 생성물 (6 mg, 수율 5%)을 제공하였다.

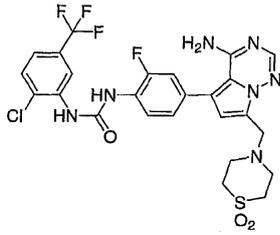
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 9.28 (s, 1H), 8.71 (d, J = 2.8, 1H), 8.22

(t, J = 8.8, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.74 (t, J = 2.0, 1H), 7.35 to 7.31 (m, 2H), 7.24 (dd, J = 8.4, 0.8, 2H), 7.05 to 7.03 (m, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.11 to 3.09 (m, 4H), 2.96 to 2.93 (m, 4H); MS [M+H]⁺ = 544.2; LCMS RT = 2.76.

[2647]

[2648]

실시예 138: N-(4-{4-아미노-7-[(1,1-디옥시도티오모르폴린-4-일)메틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일}-2-플루오로페닐)-N'-[2-클로로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아



[2649]

[2650]

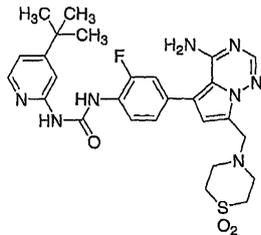
실시예 137의 화합물의 제조를 위해 기술된 과정과 유사한 방식을 이용하되 1-클로로-3-이소시아네이토벤젠 대신 1-클로로-2-이소시아네이토-4-(트리플루오로메틸)벤젠을 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. 바람직한 생성물 10 mg (8%)을 단리하였다.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 9.63 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.63 (d, *J* = 2.4, 1H), 8.28 (t, *J* = 8.4, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.4, 1H), 7.39 (dd, *J* = 8.8, 2.4, 1H), 7.35 (dd, *J* = 12.0, 1.6, 1H), 7.25 (dd, *J* = 8.4, 2.0, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.11 to 3.09 (m, 4H), 2.96 to 2.93 (m, 4H); MS [M+H]⁺ = 612.2; LCMS RT = 3.01.

[2651]

[2652]

실시예 139: N-(4-(4-아미노-7-[(1,1-디옥시도티오모르폴린-4-일)메틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일)-2-플루오로페닐)-N'-(4-tert-부틸피리딘-2-일)우레아의 제조



[2653]

[2654]

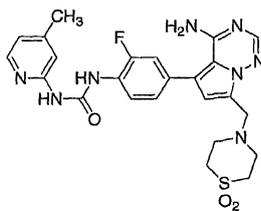
THF (4 mL) 중 페닐 [4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]카르바메이트 (61 mg, 0.225 mmol) 및 중간체 G (80 mg, 0.205 mmol)의 용액에 트리에틸아민 (29 μL, 0.205 mmol)을 첨가하였다. 용액을 60°C로 가열하고, 12시간에 걸쳐 교반하였다. 반응 혼합물을 진공하에 농축시켜 진한 오일을 제공하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰을 때, 생성물이 용액으로부터 얻어졌다. 백색 고체를 여과하고, 에테르 및 에틸 아세테이트로 세척하여 미량의 BHT 및 임의의 약간의 불순물을 제거하였다. 백색 고체를 진공하에 가열 (40°C) 건조시켜 표제 생성물 (18 mg, 수율 16%)을 제공하였다.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 9.79 (s, 1H), 8.35 (t, *J* = 8.8, 1H), 8.17 (d, *J* = 5.2, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.40 to 7.36 (m, 1H), 7.35 (dd, *J* = 12.0, 2.0, 1H), 7.24 (dd, *J* = 8.8, 1.6, 1H), 7.08 (dd, *J* = 5.6, 1.6, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.12 to 3.09 (m, 4H), 2.96 to 2.93 (m, 4H), 1.25 (s, 9H); MS [M+H]⁺ = 567.2; LCMS RT = 2.67.

[2655]

[2656]

실시예 140: N-(4-(4-아미노-7-[(1,1-디옥시도티오모르폴린-4-일)메틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일)-2-플루오로페닐)-N'-(4-메틸피리딘-2-일)우레아의 제조



[2657]

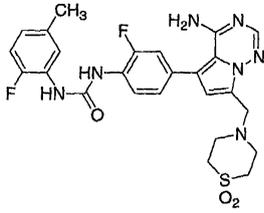
[2658]

실시예 137의 화합물의 제조를 위해 기술된 과정과 유사한 방식을 이용하되 페닐 [4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]카르바메이트 대신 페닐 (4-메틸피리딘-2-일)카르바메이트를 사용해서 표제 화합물을 제조하였다. 바람직한 생성물 16 mg (17%)을 단리하였다.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 9.85 (s, 1H), 8.31 (t, J = 8.4, 1H), 8.12 (d, J = 5.2, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.35 (dd, J = 12.4, 2.0, 1H), 7.25 (dd, J = 8.8, 2.0, 1H), 7.19 to 7.15 (m, 1H), 6.87 (dd, J = 5.2, 1.6, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.12 to 3.09 (m, 4H), 2.96 to 2.93 (m, 4H), 2.28 (s, 3H); MS [M+H]⁺ = 525.1; LCMS RT = 2.28.

[2659]

[2660] 실시예 141: N-(4-(4-아미노-7-[(1,1-디옥시도티오모르폴린-4-일)메틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일)-2-플루오로페닐)-N'-(2-플루오로-5-메틸페닐)우레아의 제조



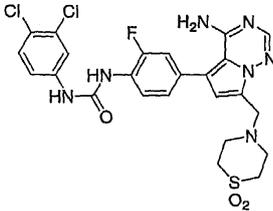
[2661]

[2662] 실시예 137의 화합물의 제조를 위해 기술된 과정과 유사한 방식을 이용하되 1-클로로-3-이소시아네이토벤젠 대신 1-플루오로-2-이소시아네이토-4-메틸벤젠을 사용해서 표제 화합물을 제조하였다. 바람직한 생성물 10 mg (9%)을 단리하였다.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 9.12 (d, J = 2.8, 1H), 9.01 (d, J = 2.8, 1H), 8.27 (t, J = 8.8, 1H), 8.02 (dd, J = 7.2, 1.6, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.32 (dd, J = 12.0, 2.0, 1H), 7.23 (dd, J = 8.4, 1.6, 1H), 7.11 (dd, J = 11.2, 8.0, 1H), 6.83 to 6.78 (m, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.12 to 3.09 (m, 4H), 2.96 to 2.93 (m, 4H), 2.26 (s, 3H); MS [M+H]⁺ = 542.2; LCMS RT = 2.72.

[2663]

[2664] 실시예 142: N-(4-(4-아미노-7-[(1,1-디옥시도티오모르폴린-4-일)메틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일)-2-플루오로페닐)-N'-(3,4-디클로로페닐)우레아의 제조



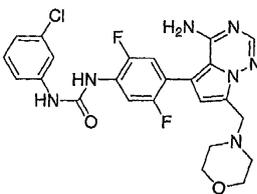
[2665]

[2666] 실시예 137의 화합물의 제조를 위해 기술된 과정과 유사한 방식을 이용하되 1-클로로-3-이소시아네이토벤젠 대신 1,2-디클로로-4-이소시아네이토벤젠을 사용해서 표제 화합물을 제조하였다. 바람직한 생성물 8 mg (8%)을 단리하였다.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 11.01 (s, 1H), 10.05 (s, 1H), 8.03 (t, J = 9.2, 1H), 7.94 (d, J = 2.4, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.4, 1H), 7.41 (dd, J = 8.8, 2.0, 1H), 7.29 (dd, J = 12.0, 1.6, 1H), 7.21 (dd, J = 6.4, 2.0, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.11 to 3.09 (m, 4H), 2.96 to 2.93 (m, 4H); MS [M+H]⁺ = 580.9; LCMS RT = 2.81.

[2667]

[2668] 실시예 143: N-(4-(4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일)-2,5-디플루오로페닐)-N'-(3-클로로페닐)우레아의 제조



[2669]

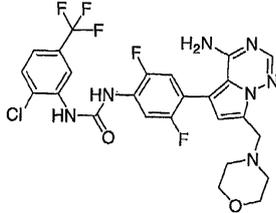
[2670] 실시예 7의 화합물의 제조를 위한 과정을 이용하되 중간체 R을 1-(3-클로로페닐)-3-[2,5-디플루오로-4-

(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]우레아로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다. 중간체 R의 제조에 사용된 과정을 이용해서 보로네이트를 제조하였다.

¹H-NMR (MeOD-*d*₄) δ 8.29-8.27 (m, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.70-7.69 (m, 1H), 7.30-7.26 (m, 3H), 7.06-7.04 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.11-3.95 (m, 2H), 3.85-3.71 (m, 2H), 3.48-3.30 (m, 4H); MS [M+H]⁺ = 514.0; LCMS RT = 2.46 min.

[2671]

[2672] 실시예 144: N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2,5-디플루오로페닐}-N'-(2-클로로-5-(트리플루오로메틸)페닐)우레아의 제조



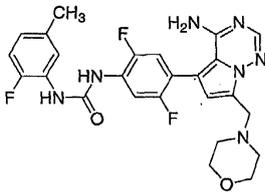
[2673]

[2674] 실시예 7의 화합물의 제조를 위한 과정을 이용하되 중간체 R을 보로네이트, 중간체 AZ로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 9.93 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.64 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.18 (dd, *J* = 12, 7.2 Hz 1H), 7.95 (s, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.45 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.36 (dd, *J* = 11.6, 6.8 Hz 1H), 6.68 (s, 1H), 3.85 (s, 2H), 3.40-3.37 (m, 4H), 2.48-2.46 (m, 4H); MS [M+H]⁺ = 582.2; LCMS RT = 2.78 min.

[2675]

[2676] 실시예 145: N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2,5-디플루오로페닐}-N'-(2-플루오로-5-메틸페닐)우레아의 제조



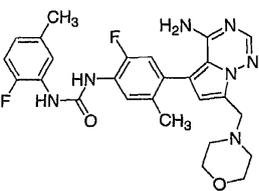
[2677]

[2678] 실시예 7의 화합물의 제조를 위한 과정을 이용하되 중간체 R을 보로네이트, 1-[2,5-디플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]-3-(2-플루오로-5-메틸페닐)우레아로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다. 중간체 R의 제조에 사용된 과정을 이용해서 보로네이트를 제조하였다.

¹H-NMR (MeOD-*d*₄) δ 8.25-8.19 (m, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.98-7.95 (m, 1H), 7.30-7.23 (m, 1H), 7.05-6.97 (m, 2H), 7.88-6.83 (m, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.13-3.95 (m, 2H), 3.72-3.60 (m, 2H), 3.48-3.32 (m, 4H), 2.32 (s, 3H); MS [M+H]⁺ = 512.1; LCMS RT = 2.93 min.

[2679]

[2680] 실시예 146: N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로-5-메틸페닐}-N'-(2-플루오로-5-메틸페닐)우레아의 제조



[2681]

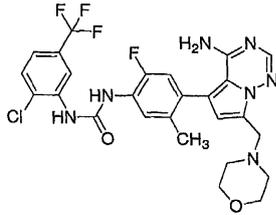
[2682] 실시예 7의 화합물의 제조를 위한 과정을 이용하되 중간체 R을 보로네이트, 1-(2-플루오로-5-메틸페닐)-3-[2-플

루오로-5-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]우레아로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다. 중간체 R의 제조에 사용된 과정을 이용해서 보로네이트를 제조하였다.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 9.12 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 9.06 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.18 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.02 (dd, *J* = 8.0, 2.4 Hz 1H), 7.88 (s, 1H), 7.13-7.07 (m, 2H), 6.80-7.91 (m, 1H), 6.53 (s, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.54 (t, *J* = 4.4 Hz, 4H), 2.43 ((t, *J* = 4.4 Hz, 4H), 2.26 (s, 3H), 2.10 (s, 3H); MS [M+H]⁺ = 508.2; LCMS RT = 2.83 min.

[2683]

[2684] 실시예 147: N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로-5-메틸페닐}-N'-[2-클로로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아의 제조



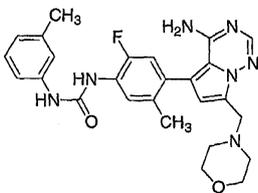
[2685]

[2686] 실시예 7의 화합물의 제조를 위한 과정을 이용하되 중간체 R을 보로네이트, 1-[2-클로로-5-(트리플루오로메틸)페닐]-3-[2-플루오로-5-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]우레아로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다. 중간체 R의 제조에 사용된 과정을 이용해서 보로네이트를 제조하였다.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 9.68 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.62 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.15 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.38 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.54 (t, *J* = 4.4 Hz, 4H), 2.43 ((t, *J* = 4.4 Hz, 4H), 2.11 (s, 3H); MS [M+H]⁺ = 578.1; LCMS RT = 3.06 min.

[2687]

[2688] 실시예 148: N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로-5-메틸페닐}-N'-(3-메틸페닐)우레아의 제조



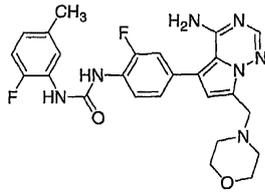
[2689]

[2690] 실시예 7의 화합물의 제조를 위한 과정을 이용하되 중간체 R을 보로네이트, 1-[2-플루오로-5-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]-3-(3-메틸페닐)우레아로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다. 중간체 R의 제조에 사용된 과정을 이용해서 보로네이트를 제조하였다.

¹H-NMR (MeOD-*d*₄) δ 8.12-8.10 (m, 2H), 7.30-7.28 (m, 2H), 7.18-7.12 (m, 2H), 7.00 (s, 1H), 6.87 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.81 (d, *J* = 4.4 Hz, 2H), 4.09-3.75 (m, 4H), 3.48-3.33 (m, 4H), 2.33 (s, 3H), 2.20 (s, 3H); MS [M+H]⁺ = 490.2; LCMS RT = 2.28 min.

[2691]

[2692] 실시예 149: N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-N'-(2-플루오로-5-메틸페닐)우레아의 제조



[2693]

[2694]

실시예 4의 화합물의 제조에 사용된 과정을 이용하되 중간체 E를 중간체 F로, 2-플루오로-5-트리플루오로메틸페닐 이소시아네이트를 2-플루오로-5-메틸페닐 이소시아네이트로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다.

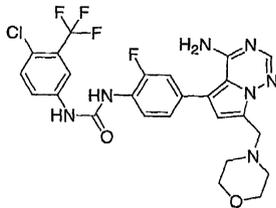
¹H-NMR

(DMSO-*d*₆) δ 9.19 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 9.05 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.33 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.02 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.35 (dd, *J* = 12, 2.0 Hz, 1H), 7.25 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.13 (dd, *J* = 11.2, 8.0 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.84-6.81 (m, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.0-3.92 (m, 2H), 3.69-3.58 (m, 2H), 3.43-3.35 (m, 2H), 3.26-3.17 (m, 2H), 2.28 (s, 3H); MS [M+H]⁺ = 494.2; LCMS RT = 2.54.

[2695]

[2696]

실시예 150: N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-N'-[4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아의 제조



[2697]

[2698]

실시예 4의 화합물의 제조에 사용된 과정을 이용하되 중간체 E를 중간체 F로, 2-플루오로-5-트리플루오로메틸페닐 이소시아네이트를 4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐 이소시아네이트로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다.

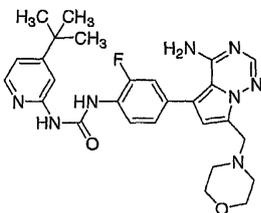
¹H-

NMR (MeOD-*d*₄) δ 8.25 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.06 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.62 (dd, *J* = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.36 (dd, *J* = 11.6, 1.6 Hz, 1H), 7.32-7.30 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.15-3.95 (m, 2H), 3.89-3.70 (m, 2H), 3.49-3.32 (m, 4H); MS [M+H]⁺ = 564.0; LCMS RT = 2.74.

[2699]

[2700]

실시예 151: N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-N'-(4-tert-부틸피리딘-2-일)우레아의 제조



[2701]

[2702]

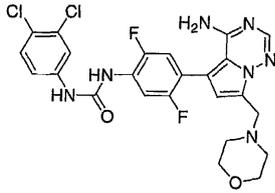
실시예 4의 화합물의 제조에 사용된 과정을 이용하되 중간체 E를 중간체 F로, 2-플루오로-5-트리플루오로메틸페닐 이소시아네이트를 페닐 (4-tert-부틸피리딘-2-일)카르바메이트로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다.

¹H-NMR

(CD₃OD) δ 8.29 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.21 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.42-7.33 (m, 3H), 7.28 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.11-3.62 (m, 4H), 3.49-3.33 (m, 4H), 1.30 (s, 9H); MS [M+H]⁺ = 518.8; LCMS RT = 2.26.

[2703]

[2704] 실시예 152: N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-N'-(4-tert-부틸피리딘-2-일)우레아의 제조



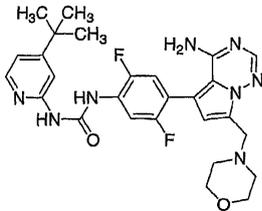
[2705]

[2706] 실시예 7의 화합물의 제조를 위한 과정을 이용하되 중간체 R을 보로네이트, 중간체 BA로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 9.71 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.09 (dd, *J* = 12, 6.8 Hz, 1H), 7.92 (s, 2H), 7.55 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.35-7.30 (m, 2H), 6.64 (s, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.56 (t, *J* = 4.4 Hz, 4H), 2.45 (t, *J* = 4.4 Hz, 4H); MS [M+H]⁺ = 548.1; LCMS RT = 3.00 min .

[2707]

[2708] 실시예 153: N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2,5-디플루오로페닐}-N'-(4-tert-부틸피리딘-2-일)우레아의 제조



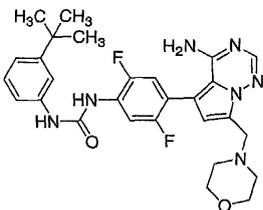
[2709]

[2710] 실시예 7의 화합물의 제조를 위한 과정을 이용하되 중간체 R을 보로네이트, 중간체 BB로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다.

¹H-NMR (CD₃OD) δ 9.92 (σ, 1H), 8.26-8.20 (m, 2H), 8.07 (s, 1H), 7.37-7.32 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.11-3.62 (m, 4H), 3.49-3.33 (m, 4H), 1.37 (s, 9H); MS [M+H]⁺ = 537.0 LCMS RT = 2.81 min .

[2711]

[2712] 실시예 154: N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2,5-디플루오로페닐}-N'-(3-tert-부틸페닐)우레아의 제조



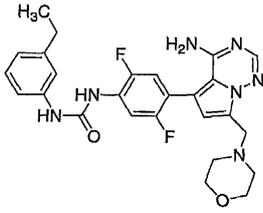
[2713]

[2714] 실시예 7의 화합물의 제조를 위한 과정을 이용하되 중간체 R을 보로네이트, 중간체 AW로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다.

¹H-NMR (CD₃OD) δ 8.20 (dd, *J* = 12, 6.8 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.53-7.50 (m, 1H), 7.31-7.21 (m, 3H), 7.32-7.11 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.11-3.60 (m, 4H), 3.51-3.33 (m, 4H), 1.33 (s, 9H); MS [M+H]⁺ = 536.2; LCMS RT = 2.85 min .

[2715]

[2716] 실시예 155: N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2,5-디플루오로페닐}-N'-(3-에틸페닐)우레아의 제조



[2717]

[2718]

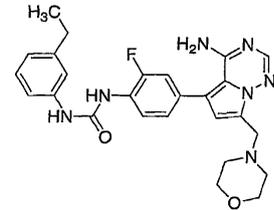
실시예 7의 화합물의 제조를 위한 과정을 이용하되 중간체 R을 보로네이트, 1-[2,5-디플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]-3-(3-에틸페닐)우레아로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다. 중간체 R의 제조에 사용된 과정을 이용해서 보로네이트를 제조하였다.

¹H-NMR (CD₃OD) δ 8.40 (s, 1H), 7.40-7.36 (m, 2H), 7.25(t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 11.2, 6.8 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.99 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 11.6, 7.6 Hz, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.11-3.60 (m, 4H), 3.51-3.30 (m, 4H), 2.64 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.24 (t, J = 7.6 Hz, 3H); MS [M+H]⁺ = 508.3; LCMS RT = 3.10 min.

[2719]

[2720]

실시예 156: N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-N'-(3-에틸페닐)우레아의 제조



[2721]

[2722]

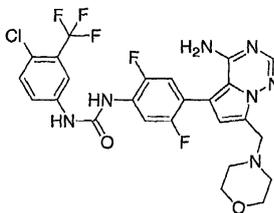
실시예 4의 화합물의 제조에 사용된 과정을 이용하되 중간체 E를 중간체 F로, 2-플루오로-5-트리플루오로메틸페닐 이소시아네이트를 3-에틸-페닐 이소시아네이트로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다.

¹H-NMR (CD₃OD) δ 8.25(d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.36-7.15 (m, 5H), 7.06 (s, 1H), 6.90 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.11-3.60 (m, 4H), 3.51-3.30 (m, 4H), 2.63 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.24 (t, J = 7.6 Hz, 3H); MS [M+H]⁺ = 490.1; LCMS RT = 2.50.

[2723]

[2724]

실시예 157: N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2,5-디플루오로페닐}-N'-[4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아의 제조



[2725]

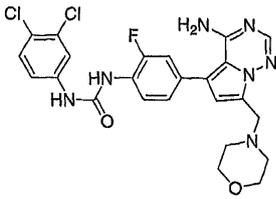
[2726]

실시예 7의 화합물의 제조를 위한 과정을 이용하되 중간체 R을 보로네이트, 1-[4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3-[2,5-디플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]우레아로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다. 중간체 R의 제조에 사용된 과정을 이용해서 보로네이트를 제조하였다.

¹H-NMR (CD₃OD) δ 8.34 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 10.8, 6.4 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.73 (dd, J = 11.2, 7.6 Hz, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.25-3.98 (m, 2H), 3.76-3.69 (m, 2H), 3.55-3.30 (m, 4H); MS [M+H]⁺ = 582.0; LCMS RT = 3.17 min.

[2727]

[2728] 실시예 158: N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-N'-(3,4-디클로로페닐)우레아의 제조



[2729]

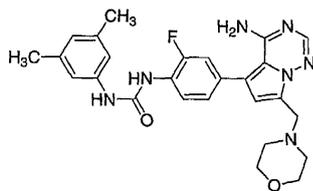
[2730] 실시예 4의 화합물의 제조에 사용된 과정을 이용하되 중간체 E를 중간체 F로, 2-플루오로-5-트리플루오로메틸페닐 이소시아네이트를 3,4-디클로로-페닐 이소시아네이트로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다.

¹H-NMR

(CD₃OD) δ 8.24 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.85 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 11.6, 2.0 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 2H), 7.04 (s, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.25-3.98 (m, 2H), 3.76-3.69 (m, 2H), 3.55-3.30 (m, 4H); MS [M+H]⁺ = 529.8; LCMS RT = 2.55.

[2731]

[2732] 실시예 159: N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-N'-(3,5-디메틸페닐)우레아의 제조



[2733]

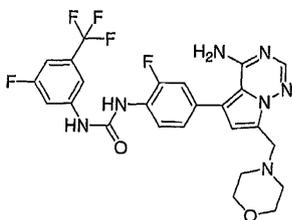
[2734] 실시예 4의 화합물의 제조에 사용된 과정을 이용하되 중간체 E를 중간체 F로, 2-플루오로-5-트리플루오로메틸페닐 이소시아네이트를 3,5-디메틸-페닐 이소시아네이트로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다.

¹H-NMR

(CD₃OD) δ 8.24 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.35-7.27 (m, 2H), 7.08 (s, 2H), 7.03 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.11-3.75 (m, 4H), 3.48-3.24 (m, 4H), 2.20 (s, 6H); MS [M+H]⁺ = 490.1; LCMS RT = 2.50.

[2735]

[2736] 실시예 160: N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-N'-[3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아의 제조



[2737]

[2738] 실시예 4의 화합물의 제조에 사용된 과정을 이용하되 중간체 E를 중간체 F로, 2-플루오로-5-트리플루오로메틸페닐 이소시아네이트를 3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐 이소시아네이트로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다.

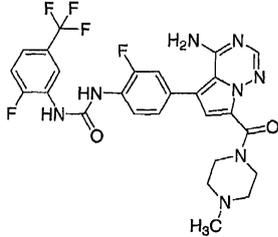
¹H-

NMR (CD₃OD) δ 8.25 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.85 (dt, *J* = 11.2, 1.6 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.36 (dd, *J* = 11.6, 2.0 Hz, 1H), 7.33-7.30 (m, 1H), 7.08 (dt, *J* = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.25-3.98 (m, 2H), 3.76-3.69 (m, 2H), 3.55-3.30 (m, 4H); **MS** [M+H]⁺ = 548.0; **LCMS RT** = 2.69.

[2739]

[2740]

실시예 161: N-(4-{4-아미노-7-[(4-메틸피페라진-1-일)카르보닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일}-2-플루오로페닐)-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아



[2741]

[2742]

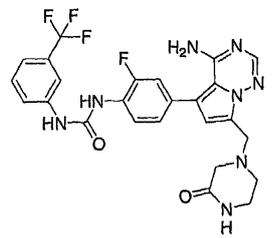
실시예 282의 화합물의 제조에 사용된 과정을 이용하되 단계 2에서 tert-부틸 2-(아미노메틸)모르폴린-4-카르복실레이트를 1-메틸피페라진으로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다.

¹H-NMR (CD₃OD) δ 8.65 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 8.30 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 7.36-7.29 (m, 4 H), 6.90 (s, 1H), 3.90-3.79 (m, 2 H), 3.50-3.39 (m, 2 H), 2.62-2.43 (m, 4 H), 2.35 (s, 3 H); **MS** [M+H]⁺ = 575.1; **LCMS RT** = 2.63 min.

[2743]

[2744]

실시예 162: N-(4-{4-아미노-7-[(3-옥소피페라진-1-일)메틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일}-2-플루오로페닐)-N'-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아의 제조



[2745]

[2746]

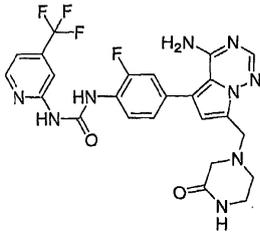
중간체 D (70 mg, 0.215 mmol) 및 중간체 Q (127 mg, 0.301 mmol)를 바이알에 넣고, 디옥산 (2 mL)에 이어서 수성 1 N 탄산나트륨 (646 μL, 646 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 반응물을 N₂ 분위기에 두었다. 반응물을 N₂ 및 진공을 사용하여 3회 퍼징-충전 주기를 통해 처리하였다. 이후, 테트라키스트리페닐포스핀 팔라듐 (25 mg, 0.022 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 탈기시킨 다음, 오일 조에서 80℃에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (50 mL)와 H₂O (20 mL) 사이에 분배시켰다. 층들 사이에 고체가 존재하였다. 고체를 여과에 의해 수집한 다음, EtOAc에 이어서 H₂O로 세척하였다. 물질을 25% CH₂Cl₂/MeOH로 분쇄하여 깨끗한 생성물 19 mg (16%)을 얻었다.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 9.43 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.21 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.53 (m, 3H), 7.37 to 7.23 (m, 2H), 6.70 (s, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.30 (m, 2H), 2.60 (m, 2H); **MS** [M+H]⁺ = 543.0; **LCMS RT** = 2.58 min

[2747]

[2748]

실시예 163: N-(4-{4-아미노-7-[(3-옥소피페라진-1-일)메틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일}-2-플루오로페닐)-N'-[4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]우레아의 제조



[2749]

[2750]

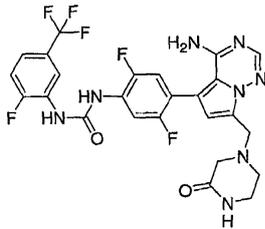
실시예 162의 화합물의 제조를 위한 과정을 이용해서 중간체 D (70 mg, 0.215 mmol) 및 중간체 AE (127 mg, 0.300 mmol)가 반응하도록 하였다. 두 층 사이의 고체를 단리시키고, 앞서 기술된 방식으로 분쇄하여 순수한 바람직한 생성물 23 mg (20%)을 얻었다.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 10.12 (s, 1H), 10.06 (bs, 1H), 8.40 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.27 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.38 to 7.25 (m, 3H), 6.71 (s, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.17 (m, 2H), 2.59 (m, 2H); MS [M+H]⁺ = 543.7; LCMS RT = 2.38

[2751]

[2752]

실시예 164: N-(4-(4-아미노-7-[(3-옥소피페라진-1-일)메틸]-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일)-2,5-디플루오로페닐)-N'-(2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)우레아의 제조



[2753]

[2754]

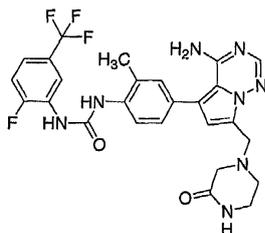
실시예 162의 화합물의 제조를 위한 과정을 이용하되 디옥산을 DMF로 대체하여 중간체 D (70 mg, 0.215 mmol) 및 중간체 AH (138 mg, 0.300 mmol)가 반응하도록 하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (100 mL)와 H₂O (30 mL) 사이에 분배시켰다. 이어서, 유기층을 염수로 세척 (6×20 mL)하여 DMF를 제거하였다. 황산나트륨을 사용해서 유기층을 건조시킨 다음, 진공하에 농축시켰다. 잔류물을 MPLC 4g 실리카 컬럼 상에서 크로마토그래피로 처리하였다. 0-6% 메탄올/CH₂Cl₂의 구배를 사용해서 생성물을 용리시켜 깨끗한 바람직한 생성물 43 mg (35%)을 얻었다.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 9.48 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.63 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 8.16 (dd, *J* = 5.7, 6.9, 1H), 7.9 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.55 to 7.31 (m, 3H), 6.67 (s, 1H), 3.91 (s, 2H), 2.62 (m, 2H); MS [M+H]⁺ = 578.9; LCMS RT = 2.71

[2755]

[2756]

실시예 165: N-(4-(4-아미노-7-[(3-옥소피페라진-1-일)메틸]-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일)-2-메틸페닐)-N'-(2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)우레아의 제조



[2757]

[2758]

실시예 164의 화합물의 제조를 위한 과정을 이용해서 중간체 D (70 mg, 0.215 mmol) 및 중간체 AF (132 mg, 0.301 mmol)가 반응하도록 하였다. 잔류물을 MPLC 4g 실리카 컬럼 상에서 크로마토그래피로 처리하였다. 0-

6% 메탄올/CH₂Cl₂의 구배를 사용해서 생성물을 용리시켜 깨끗한 바람직한 생성물 64 mg (53%)을 얻었다.

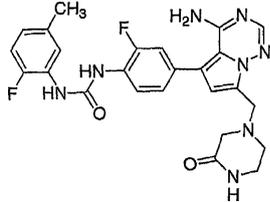
¹H-NMR (DMSO-

*d*₆) δ 9.41 (s, 1H), 8.67 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 8.58 (bs, 1H), 8.00 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.9 1 (s, 1H), 7.72 (bs, 1H), 7.54 to 7.25 (m, 3H), 6.66 (s, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.11 (m, 2H), 2.63 (m, 2H), 2.31 (s, 3H); MS [M+H]⁺ = 556.8 ; LCMS RT = 2.44

[2759]

[2760]

실시예 166: N-(4-{4-아미노-7-[(3-옥소피페라진-1-일)메틸]-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일}-2-플루오로페닐)-N'-(2-플루오로-5-메틸페닐)우레아의 제조



[2761]

[2762]

실시예 164의 화합물의 제조를 위한 과정을 이용해서 중간체 D (75 mg, 0.232 mmol) 및 중간체 AI (125 mg, 0.323 mmol)가 반응하도록 하였다. 잔류물을 MPLC 4g 실리카 컬럼 상에서 크로마토그래피로 처리하였다. 0-6% 메탄올/CH₂Cl₂의 구배를 사용해서 생성물을 용리시켜 깨끗한 바람직한 생성물 69 mg (59%)을 얻었다.

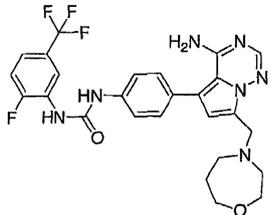
¹H-NMR (DMSO-

*d*₆) δ 9.12 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.27 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.36-7.08 (m, 3H), 6.83 (m, 1H), 6.71 (s, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.13 (m, 2H), 2.63 (m, 2H), 2.27 (s, 3H); MS [M+H]⁺ = 506.8; LCMS RT = 2.30.

[2763]

[2764]

실시예 167: N-(4-[4-아미노-7-(1,4-옥사제판-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]페닐)-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아의 제조



[2765]

[2766]

실시예 164의 화합물의 제조를 위한 과정을 이용해서 중간체 Z (75 mg, 0.231 mmol) 및 중간체 M (132 mg, 0.301 mmol)이 반응하도록 하였다. 잔류물을 MPLC 4g 실리카 컬럼 상에서 크로마토그래피로 처리하였다. 0-6% 메탄올/CH₂Cl₂의 구배를 사용해서 생성물을 용리시켜 깨끗한 바람직한 생성물 64 mg (53%)을 얻었다.

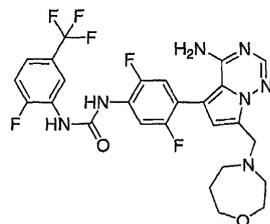
¹H-NMR (DMSO-

*d*₆) δ 9.31 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.63 (dd, *J* = 7.2 Hz, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.62 to 7.39 (m, 6H), 6.63 (s, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.69 to 3.41 (m, 4H), 2.71 (m, 2H), 1.80 (t, *J* = 5.1, 2H); MS [M+H]⁺ = 544.1; LCMS RT = 2.49.

[2767]

[2768]

실시예 168: N-(4-[4-아미노-7-(1,4-옥사제판-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2,5-디플루오로페닐)-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아의 제조



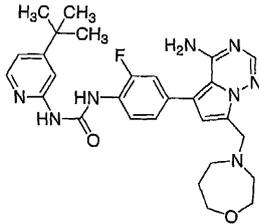
[2769]

[2770] 실시예 162의 화합물의 제조를 위한 과정을 이용해서 중간체 Z (150 mg, 0.345 mmol) 및 중간체 AH (206 mg, 0.448 mmol)가 반응하도록 하였다. 수층을 EtOAc로 역추출하였다 (25 mL). 합해진 유기층을 염수로 세척한 다음, Na₂SO₄를 사용해서 건조시켰다. 4g MPLC 컬럼을 사용해서 잔류물을 크로마토그래피로 처리하였다. 0-10% MeOH/CH₂Cl₂의 구배를 사용해서 생성물을 용리시켜 깨끗한 생성물 87 mg (44%)을 얻었다.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 9.48 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.63 (dd, J = 4.5 Hz, J = 2.4 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.652 to 7.30 (m, 3H), 6.64 (s, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.68 to 3.58 (m, 4H), 2.70 (m, 4H), 1.79 (m, 2H); MS [M+H]⁺ = 580.1; LCMS RT = 2.61.

[2771]

[2772] 실시예 169: N-{4-[4-아미노-7-(1,4-옥사제판-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-N'-(4-tert-부틸피리딘-2-일)우레아의 제조



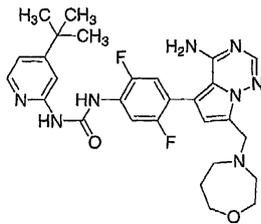
[2773]

[2774] 실시예 164의 화합물의 제조를 위한 과정을 이용해서 중간체 Z 및 중간체 AM (206 mg, 0.448 mmol)이 반응하도록 하였다. 잔류물을 MPLC 4g 실리카 컬럼 상에서 크로마토그래피로 처리하였다. 0-10% MeOH/CH₂Cl₂의 구배를 사용해서 생성물을 용리시켜 깨끗한 생성물 3 mg (1.8%)을 얻었다.

¹H-NMR (메탄올-d₄) δ 8.31 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 7.03 (m, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.80 to 3.72 (m, 4H), 2.85 to 2.76 (m, 4H), 1.97 to 1.89 (m, 2H), 1.39 (s, 9H); MS [M+H]⁺ = 533.0; LCMS RT = 2.30.

[2775]

[2776] 실시예 170: N-{4-[4-아미노-7-(1,4-옥사제판-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2,5-디플루오로페닐}-N'-(4-tert-부틸피리딘-2-일)우레아의 제조



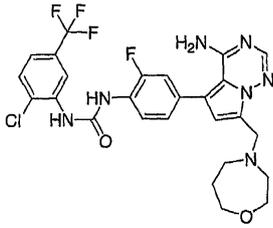
[2777]

[2778] 실시예 164의 화합물의 제조를 위한 과정을 이용해서 중간체 Z 및 중간체 BB (172 mg, 0.399 mmol)가 반응하도록 하였다. 4g MPLC 컬럼을 이용해서 잔류물을 크로마토그래피로 처리하였다. 0-10% (MeOH 중 2 N NH₃)/CH₂Cl₂의 구배를 사용해서 생성물을 용리시켜 깨끗한 생성물 9 mg (5%)을 얻었다.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 9.90 (s, 1H), 8.24 to 8.17 (m, 3H), 7.91 (s, 1H), 7.39 to 7.30 (m, 2H), 7.10 (dd, J = 4.8 Hz, J = 1.8 Hz 1H), 6.65 (s, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.68 to 3.58 (m, 4H), 2.72 to 2.67 (m, 4H), 1.81 to 1.78 (m, 2H), 1.24 (m, 9H); MS [M+H]⁺ = 551.0; LCMS RT = 2.44.

[2779]

[2780] 실시예 171: N-{4-[4-아미노-7-(1,4-옥사제판-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-N'-[2-클로로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아의 제조



[2781]

[2782]

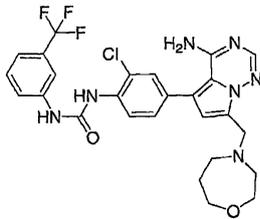
실시예 164의 화합물의 제조를 위한 과정을 이용해서 중간체 Z 및 중간체 AJ (155 mg, 0.339 mmol)가 반응하도록 하였다. 4g MPLC 컬럼을 이용해서 잔류물을 크로마토그래피로 처리하였다. 0-6% MeOH/CH₂Cl₂의 구배를 사용해서 생성물을 용리시켜 깨끗한 생성물 34 mg (23%)을 얻었다.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 9.62 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.25 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.41 to 7.23 (m, 3H), 6.68 (s, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.68 to 3.58 (m, 4H), 2.72 to 2.67 (m, 4H), 1.81 to 1.78 (m, 2H); MS [M+H]⁺ = 578.0; LCMS RT = 2.99.

[2783]

[2784]

실시예 172: N-{4-[4-아미노-7-(1,4-옥사제판-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-클로로페닐}-N'-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아의 제조



[2785]

[2786]

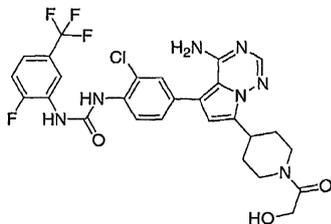
실시예 164의 화합물의 제조를 위한 과정을 이용해서 중간체 Z (85 mg, 0.261 mmol) 및 중간체 AQ (149 mg, 0.339 mmol)가 반응하도록 하였다. 4g MPLC 컬럼을 이용해서 잔류물을 크로마토그래피로 처리하였다. 0-6% MeOH/CH₂Cl₂의 구배를 사용해서 생성물을 용리시켜 깨끗한 생성물 31 mg (21%)을 얻었다.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 9.79 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.65 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.55 (m, 3H), 7.42 to 7.36 (m, 2H), 6.69 (s, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.68 to 3.58 (m, 4H), 2.72 to 2.68 (m, 4H), 1.79 (t, J = 5.4 Hz, 2H); MS [M+H]⁺ = 560.0; LCMS RT = 2.96.

[2787]

[2788]

실시예 173: N-{4-[4-아미노-7-(1-글리콜로일피페리딘-4-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-클로로페닐}-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아



[2789]

[2790]

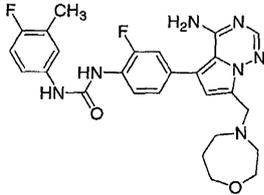
실시예 229의 화합물의 제조를 위해 기술된 과정과 유사한 방식을 이용하되 나트륨 2-히드록시프로파노에이트 대신 글리콜산을 사용해서 표제 화합물을 제조하였다. 바람직한 생성물 36 mg (65%)을 단리하였다.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 9.73 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.65 (dd, *J* = 2.1, 7.2 Hz, 1H), 8.24 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.54-7.48 (m, 2H), 7.43-7.35 (m, 2H), 6.60 (s, 1H), 4.51 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.12-4.09 (m, 2H), 3.84-3.72 (m, 1H), 3.49-3.32 (m, 1H), 3.15-3.03 (m, 2H), 2.82-2.71 (m, 1H), 2.04-1.97 (m, 2H), 1.73-1.48 (m, 2H); MS [M+H]⁺ = 606.3, 608.3; LCMS RT = 2.91 min.

[2791]

[2792]

실시예 174: 1-{4-[4-아미노-7-(1,4-옥사제판-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-3-(4-플루오로-3-메틸페닐)우레아의 제조



[2793]

[2794]

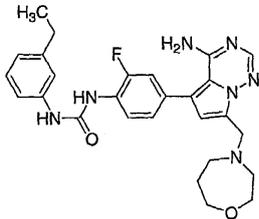
실시예 164의 화합물의 제조를 위한 과정을 이용해서 중간체 Z (85 mg, 0.307 mmol) 및 중간체 BD (132 mg, 0.5339 mmol)가 반응하도록 하였다. 4g MPLC 컬럼을 이용해서 잔류물을 크로마토그래피로 처리하였다. 0-6% MeOH/CH₂Cl₂의 구배를 사용해서 생성물을 용리시켜 깨끗한 생성물 3 mg (2%)을 얻었다.

[2795]

[2796]

¹H-NMR (메탄올-*d*₄) δ 9.05 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.25 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.35 to 7.19 (m, 4H), 6.67 (s, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.68 to 3.58 (m, 4H), 2.73 to 2.50 (m, 7H), 1.80 (m, 2H); MS [M+H]⁺ = 508.0; LCMS RT = 2.31.

실시예 175: N-{4-[4-아미노-7-(1,4-옥사제판-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-N'-(3-에틸페닐)우레아의 제조



[2797]

[2798]

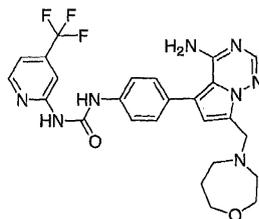
실시예 164의 화합물의 제조를 위한 과정을 이용해서 중간체 Z (85 mg, 0.261 mmol) 및 중간체 BE (130 mg, 0.339 mmol)가 반응하도록 하였다. 4g MPLC 컬럼을 이용해서 잔류물을 크로마토그래피로 처리하였다. 0-6% MeOH/CH₂Cl₂의 구배를 사용해서 생성물을 용리시켜 깨끗한 생성물 43 mg (33%)을 얻었다.

[2799]

[2800]

MS [M+H]⁺ = 504.0; LCMS RT = 2.39.

실시예 176: N-{4-[4-아미노-7-(1,4-옥사제판-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]페닐}-N'-[4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]우레아의 제조



[2801]

[2802]

실시예 164의 화합물의 제조를 위한 과정을 이용해서 중간체 Z (100 mg, 0.307 mmol) 및 중간체 AD (174 mg, 0.429 mmol)가 반응하도록 하였다. 4g MPLC 컬럼을 이용해서 잔류물을 크로마토그래피로 처리하였다. 0-20%

(1:1 THF-MeOH)/CH₂Cl₂의 구배를 사용해서 생성물을 용리시켜 깨끗한 생성물 30 mg (19%)을 얻었다.

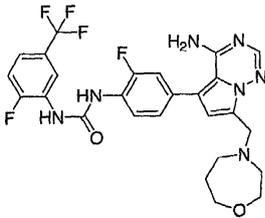
¹H-NMR (DMSO-

*d*₆) δ 9.87 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 8.54 (d, *J* = 5.1Hz, 1H), 8.06 (t, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 7.43 to 7.36 (m, 3H), 6.64(s, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.68 to 3.59 (m, 4H), 2.72 to 2.69 (m, 4H), 1.81 to 1.80 (m, 2H); **MS** [M+H]⁺ = 526.9; **LCMS RT** = 2.46.

[2803]

[2804]

실시예 177: N-{4-[4-아미노-7-(1,4-옥사제판-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아의 제조



[2805]

[2806]

실시예 164의 화합물의 제조를 위한 과정을 이용해서 중간체 Z (85 mg, 0.261 mmol) 및 중간체 O (150 mg, 0.339 mmol)가 반응하도록 하였다. 4g MPLC 컬럼을 이용해서 잔류물을 크로마토그래피로 처리하였다. 0-6% MeOH/CH₂Cl₂의 구배를 사용해서 생성물을 용리시켜 깨끗한 생성물 60 mg (41%)을 얻었다.

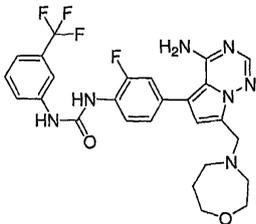
¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 9.87 (s,

1H), 9.74 (s, 1H), 8.54 (d, *J* = 5.1Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 7.43 to 7.36 (m, 3H), 6.64 (s, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.68 to 3.59 (m, 4H), 2.72 to 2.69 (m, 4H), 1.81 to 1.80 (m, 2H); **MS** [M+H]⁺ = 561.9; **LCMS RT** = 2.61.

[2807]

[2808]

실시예 178: N-{4-[4-아미노-7-(1,4-옥사제판-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-N'-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아의 제조



[2809]

[2810]

실시예 164의 화합물의 제조를 위한 과정을 이용해서 중간체 Z (85 mg, 0.261 mmol) 및 중간체 Q (144 mg, 0.339 mmol)가 반응하도록 하였다. 4g MPLC 컬럼을 이용해서 잔류물을 크로마토그래피로 처리하였다. 0-6% MeOH/CH₂Cl₂의 구배를 사용해서 생성물을 용리시켜 깨끗한 생성물 23 mg (16%)을 얻었다.

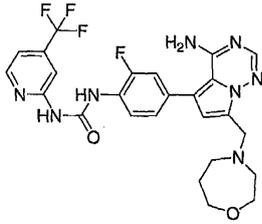
¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 9.44 (s,

1H), 8.74 (s, 1H), 8.22 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.55 to 7.23 (m, 5H), 6.68 (s, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.68 to 3.58 (m, 4H), 2.72 to 2.67 (m, 4H), 1.80 (m, 2H); **MS** [M+H]⁺ = 544.0; **LCMS RT** = 2.51.

[2811]

[2812]

실시예 179: N-{4-[4-아미노-7-(1,4-옥사제판-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-N'-[4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]우레아의 제조



[2813]

[2814]

실시예 164의 화합물의 제조를 위한 과정을 이용해서 중간체 Z (85 mg, 0.261 mmol) 및 중간체 AE (144 mg, 0.339 mmol)가 반응하도록 하였다. 4g MPLC 컬럼을 이용해서 잔류물을 크로마토그래피로 처리하였다. 0-6% MeOH/CH₂Cl₂의 구배를 사용해서 생성물을 용리시켜 깨끗한 생성물 32 mg (23%)을 얻었다.

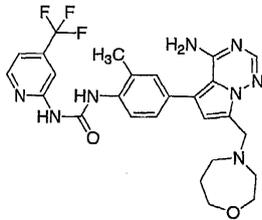
¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 10.13 (s,

1H), 10.05 (bs, 1H), 8.55 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.28 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.39 to 7.25 (m, 3H), 6.69 (s, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.68 to 3.58 (m, 4H), 2.72 to 2.67 (m, 4H), 1.80 (m, 2H); MS [M+H]⁺ = 545.0; LCMS RT = 2.42.

[2815]

[2816]

실시예 180: 1-{4-[4-아미노-7-(1,4-옥사제판-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-메틸페닐}-3-[4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]우레아의 제조



[2817]

[2818]

실시예 164의 화합물의 제조를 위한 과정을 이용해서 중간체 Z (85 mg, 0.261 mmol) 및 중간체 AG (144 mg, 0.339 mmol)가 반응하도록 하였다. 4g MPLC 컬럼을 이용해서 잔류물을 크로마토그래피로 처리하였다. 0-6% MeOH/CH₂Cl₂의 구배를 사용해서 생성물을 용리시켜 깨끗한 생성물 5.7 mg (3%)을 얻었다.

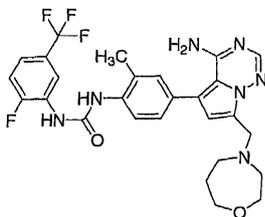
¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 10.17 (s,

1H), 9.95 (bs, 1H), 8.55 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 8.09 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.89 to 7.87(m, 2H), 7.37 to 7.26 (m, 3H), 6.63 (s, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.68 to 3.56 (m, 4H), 2.72 to 2.60 (m, 4H), 2.32 (s, 3H), 1.79 (m, 2H); MS [M+H]⁺ = 541.0; LCMS RT = 2.45

[2819]

[2820]

실시예 181: N-{4-[4-아미노-7-(1,4-옥사제판-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-메틸페닐}-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아의 제조



[2821]

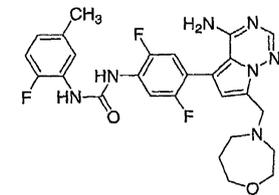
[2822]

실시예 164의 화합물의 제조를 위한 과정을 이용해서 중간체 Z (85 mg, 0.261 mmol) 및 중간체 AF (148 mg, 0.339 mmol)가 반응하도록 하였다. 4g MPLC 컬럼을 이용해서 잔류물을 크로마토그래피로 처리하였다. 0-6% MeOH/CH₂Cl₂의 구배를 사용해서 생성물을 용리시켜 깨끗한 생성물 21 mg (14%)을 얻었다.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 9.39 (s, 1H), 8.67 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.99 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.51 to 7.25 (m, 4H), 6.63 (s, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.68 to 3.56 (m, 4H), 2.72 to 2.67 (m, 4H), 1.78 (m, 2H); MS [M+H]⁺ = 558.0; LCMS RT = 2.50

[2823]

실시예 182: N-{4-[4-아미노-7-(1,4-옥사제판-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2,5-디플루오로페닐}-N'-(2-플루오로-5-메틸페닐)우레아의 제조



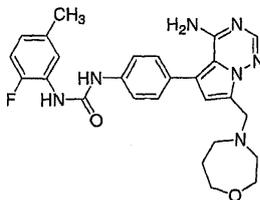
[2825]

실시예 164의 화합물의 제조를 위한 과정을 이용해서 중간체 Z (100 mg, 0.307 mmol) 및 중간체 AP (162 mg, 0.399 mmol)가 반응하도록 하였다. 4g MPLC 컬럼을 이용해서 잔류물을 크로마토그래피로 처리하였다. 0-6% MeOH/CH₂Cl₂의 구배를 사용해서 생성물을 용리시켜 깨끗한 생성물 20 mg (12%)을 얻었다.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 9.80 (s, 1H), 9.20 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.14 (dd, J = 7.2, J = 12.0 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.65 to 3.57 (m, 4H), 3.29 (s, 3H), 2.71 to 2.68 (m, 4H), 1.79 (t, J = 5.7, 2H); MS [M+H]⁺ = 526.2; LCMS RT = 2.44.

[2827]

실시예 183: N-{4-[4-아미노-7-(1,4-옥사제판-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]페닐}-N'-(2-플루오로-5-메틸페닐)우레아의 제조



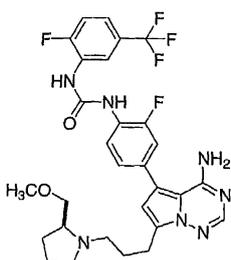
[2829]

실시예 164의 화합물의 제조를 위한 과정을 이용해서 중간체 Z (100 mg, 0.307 mmol) 및 중간체 AT (148 mg, 0.399 mmol)가 반응하도록 하였다. 4g MPLC 컬럼을 이용해서 잔류물을 크로마토그래피로 처리하였다. 0-6% MeOH/CH₂Cl₂의 구배를 사용해서 생성물을 용리시켜 깨끗한 생성물 30 mg (20%)을 얻었다.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 9.17 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.99 (dd, J = 8.1 Hz, J = 2.1 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.38 (m, 2H), 7.10 (dd, J = 11.4 Hz, J = 8.1 Hz, 1H), 6.72 (m, 1H), 6.62 (s, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.67 to 3.57 (m, 4H), 3.29 (s, 3H), 2.68 (m, 4H), 2.26 (s, 3H), 1.79 (m, 2H).

[2831]

실시예 184: N-[4-(4-아미노-7-{3-[(2S)-2-(메톡시메틸)피롤리딘-1-일]프로필}피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일)-2-플루오로페닐]-N'-(2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)우레아의 제조



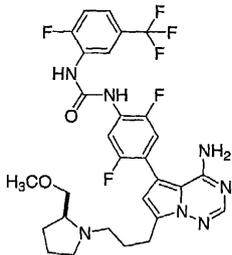
[2833]

[2834] 1-{4-[4-아미노-7-(3-브로모프로필)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-3-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아 (실시예 193, 단계 1) (50 mg, 0.088 mmol) 및 (2S)-2-(메톡시메틸)피롤리딘 (36 μ L, 0.263 mmol)을 바이알에 넣었다. DMF를 첨가하고 (1 mL), 이어서 트리에틸아민 (15 μ L, 0.109 mmol) 및 KI (스패츨라 팁(spatula tip))를 첨가하였다. 바이알을 캡핑하고, 반응물을 55°C에서 2시간 동안 가열하였다. 냉각시, 생성물이 용액으로부터 침전되었다. 고체를 여과에 의해 수집하고, 에테르로 세정하여 깨끗한 생성물 35 mg (65%)을 얻었다.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 9.41 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.65 (d, J = 7.2Hz, 1H), 8.26 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.55 to 7.21 (m, 4H), 6.57 (s, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.18 to 2.83 (m, 7H), 2.37 to 1.45 (m, 5H); MS [M+H]⁺ = 604.2; LCMS RT = 2.59

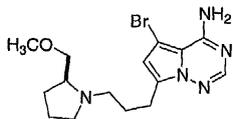
[2835]

[2836] 실시예 185: N-[4-(4-아미노-7-{3-[(2S)-2-(메톡시메틸)피롤리딘-1-일]프로필}피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일)-2,5-디플루오로페닐]-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아의 제조



[2837]

[2838] 단계 1: 5-브로모-7-{3-[(2S)-2-(메톡시메틸)피롤리딘-1-일]프로필}피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-아민의 합성



[2839]

[2840] 5-브로모-7-(3-모르폴린-4-일프로필)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-아민의 제조를 위한 과정을 이용해서 단계 4의 중간체 V (947 mg, 2.8 mmol)가 (2S)-2-(메톡시메틸)피롤리딘 (980 mg, 8.5 mmol)과 반응하도록 하였다. 반응물을 EtOAc (100 mL)와 포화 수성 중탄산나트륨 (20 mL) 사이에 분배시켰다. 수층을 EtOAc로 추출하였다 (10 mL). 합해진 유기층을 염수 (10 mL)로 세척한 다음, 황산나트륨을 사용해서 건조시켰다. 반응물을 진공하에 농축시켜 조 생성물을 정량적으로 얻었다.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 7.83 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.19 (s, 3H), 3.12 to 2.72 (m, 6H), 2.23 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 1.77 (m, 3H), 1.62 (m, 2H), 1.40 (m, 1H); MS [M+H]⁺ = 622.2; LCMS RT = 2.68.

[2841]

[2842] 단계 2: 표제 화합물의 제조

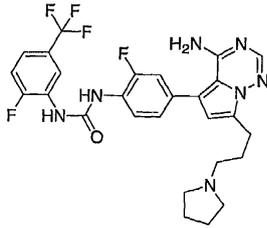
[2843] 실시예 164의 화합물의 제조를 위한 과정을 이용해서 중간체 AH (146 mg, 0.318 mmol) 및 5-브로모-7-{3-[(2S)-2-(메톡시메틸)피롤리딘-1-일]프로필}피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-아민 (90 mg, 0.244 mmol)이 반응하도록 하였다. 4g MPLC 컬럼을 사용해서 컬럼 크로마토그래피에 의해 생성물을 정제하였다. 용리액으로서 0-6% (MeOH 중 2 N NH₃)/CH₂Cl₂를 사용해서 깨끗한 생성물 (18 mg, 9%)을 얻었다.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 9.48 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.67 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.14 (m, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.53 to 7.26 (m, 3H), 6.54 (s, 1H), 3.27 (m, 1H), 3.19 (s, 3H), 3.13 to 2.83 (m, 6H), 2.26 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 1.82 (m, 3H), 1.64 (m, 2H), 1.40 (m, 1H); MS [M+H]⁺ = 622.2; LCMS RT = 2.68.

[2844]

[2845] 실시예 186: N-{4-[4-아미노-7-(3-피롤리딘-1-일프로필)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-

N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아의 제조



[2846]

[2847]

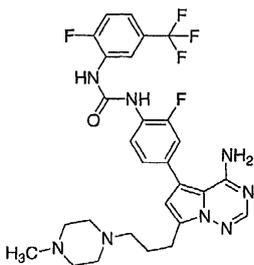
실시예 193과 유사한 방식을 이용하되 1,4-옥사제판을 피롤리딘으로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다. 4g MPLC 컬럼을 사용해서 컬럼 크로마토그래피에 의해 생성물을 정제하였다. 용리액으로서 0-10.0% (MeOH 중 2 N NH₃)/CH₂Cl₂를 사용해서 깨끗한 생성물 (10 mg, 20%)을 얻었다.

[2848]

¹H-NMR (Methanol-d₄) δ 9.41 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.67 (dd, J = 7.2 Hz, J = 2.4 Hz, 1H), 8.26 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.55 to 7.22 (m, 3H), 6.58 (s, 1H), 2.89 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.40 (m, 6H), 1.84 (m, 2H), 1.65 (m, 4H); MS [M+H]⁺ = 560.2; LCMS RT = 2.61

[2849]

실시예 187: N-(4-{4-아미노-7-[3-(4-메틸피페라진-1-일)프로필]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일}-2-플루오로페닐)-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아의 제조



[2850]

[2851]

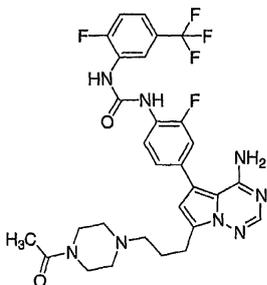
실시예 193과 유사한 방식을 이용하되 1,4-옥사제판을 1-메틸피페라진으로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다. 4g MPLC 컬럼을 사용해서 컬럼 크로마토그래피에 의해 생성물을 정제하였다. 용리액으로서 0-10.0% (MeOH 중 2 N NH₃)/CH₂Cl₂를 사용해서 깨끗한 생성물 (15 mg, 29%)을 얻었다.

[2852]

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 9.41 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.66 (m, 1H), 8.25 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.52 to 7.22 (m, 4H), 6.57 (s, 1H), 2.85 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.42 to 2.12 (m, 11H), 1.82 (m, 2H); MS [M+H]⁺ = 589.2; LCMS RT = 2.44

[2853]

실시예 188: N-(4-{7-[3-(4-아세틸피페라진-1-일)프로필]-4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일}-2-플루오로페닐)-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아의 제조



[2854]

[2855]

실시예 193과 유사한 방식을 이용하되 1,4-옥사제판을 1-아세틸피페라진으로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다. 냉각시, 생성물이 용액으로부터 침전되었다. 고체를 여과에 의해 수집하고, 에테르로 세정하여 생성물 (35 mg, 65%)을 얻었다.

¹H-NMR

(DMSO-*d*₆) δ 9.41 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.66 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 8.26 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.52 to 7.22 (m, 4H), 6.59 (s, 1H), 3.39 (m, 4H), 2.88 (m, 2H), 2.72 to 2.27 (m, 5H), 1.97 (s, 1H), 1.85 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H).

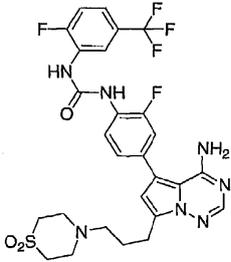
[2856]

실시예

189:

N-(4-{4-아미노-7-[3-(1,1-디옥시도티오모르폴린-4-일)프로필]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일}-2-플루오로페닐)-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아의 제조

[2857]



[2858]

실시예 193과 유사한 방식을 이용하되 1,4-옥사제판을 티오모르폴린 1,1-디옥사이드로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다. 냉각시, 생성물이 용액으로부터 침전되었다. 4g MPLC 컬럼을 사용해서 컬럼 크로마토그래피에 의해 생성물을 정제하였다. 용리액으로서 0-10.0% (MeOH 중 2 N NH₃)/CH₂Cl₂를 사용해서 깨끗한 생성물 (10 mg, 19%)을 얻었다.

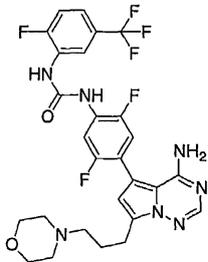
[2859]

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 9.41 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.26 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.35 to 7.30 (m, 4H), 6.60 (s, 1H), 3.05 (m, 4H), 2.88 (m, 4H), 2.57 (m, 2H), 1.86 (m, 4H), MS [M+H]⁺ 624.1 = ; LCMS RT = 2.72

[2860]

실시예 190: N-(4-{4-아미노-7-(3-모르폴린-4-일프로필)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일}-2,5-디플루오로페닐)-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아의 제조

[2861]



[2862]

중간체 V (70 mg, 0.206 mmol) 및 중간체 AH (142 mg, 0.309 mmol)를 바이알에 넣고, 디옥산 (3 mL)에 이어서 수성 1 N 탄산나트륨 (0.620 mL, 0.620 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 반응물을 N₂ 분위기하에 두었다. 반응물을 N₂ 및 진공을 사용하여 3회 퍼징-충전 주기를 통해 처리하였다. 이후, 테트라키스트리페닐포스핀 팔라듐 (24 mg, 0.021 mmol)을 첨가하고, 진공을 이용해서 반응물을 탈기시키고, N₂로 충전한 다음, 오일조에서 90°C에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (75 mL)와 H₂O (30 mL) 사이에 분배시켰다. 수층을 EtOAc (25 mL)로 역추출하였다. 합해진 유기층을 염수로 세척한 다음, Na₂SO₄를 사용해서 건조시켰다. 농축 후, 10% 내지 70% 아세토니트릴 구배의 용리액을 사용해서 잔류물을 정제용 HPLC로 정제함으로써 깨끗한 생성물 16 mg (13%)을 얻었다.

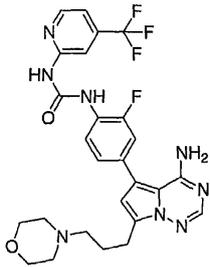
[2863]

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) □9.49

(s, 1H), 9.46 (s, 1H), 8.63 (m, 1H), 8.15 (dd, *J* = 11.7 Hz, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.57 to 7.27 (m, 3H), 6.55 (s, 1H), 3.55 (m, 4H), 3.68 to 3.58 (m, 4H), 2.88 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.30 (m, 6H), 1.82 (m, 2H); MS [M+H]⁺ = 594.2; LCMS RT = 2.65.

[2864]

[2865] 실시예 191: N-{4-[4-아미노-7-(3-모르폴린-4-일프로필)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-N'-[4-(트리플루오로메틸)페리딘-2-일]우레아의 제조



[2866]

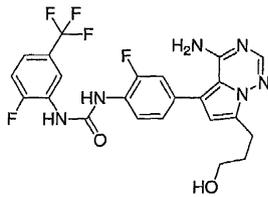
[2867] 실시예 190의 화합물의 제조를 위한 과정을 이용해서 중간체 V (70 mg, 0.206 mmol) 및 중간체 AE (131 mg, 0.309 mmol)가 반응하도록 하였다. 물질을 컬럼 크로마토그래피 (용리액: 0-10% MeOH/CH₂Cl₂)에 이어서 정제용 HPLC (용리액: 10% 내지 70% 아세토니트릴)에 의해 정제함으로써 깨끗한 생성물 18 mg (16%)을 얻었다.

¹H-NMR (DMSO-d₆)

δ 10.13 (s, 1H), 10.05 (bs, 1H), 8.55 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.27 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.40 to 7.23 (m, 3H), 6.58 (s, 1H), 3.55 (m, 4H), 2.88 (m, 2H), 2.38 (m, 6H), 1.86 (m, 2H); MS [M+H]⁺ = 558.8; LCMS RT = 2.31

[2868]

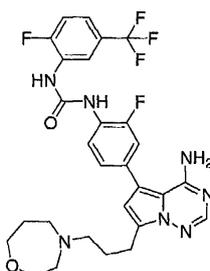
[2869] 실시예 192: N-{4-[4-아미노-7-(3-히드록시프로필)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아의 제조



[2870]

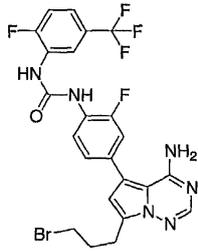
[2871] 단계 3의 중간체 V (800 mg, 2.95 mmol) 및 중간체 O (1.44g, 3.25 mmol)를 플라스크에 넣고, 디옥산 (35 mL)에 이어서 수성 1 N 탄산나트륨 (8.85 mL, 8.85 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 반응물을 N₂ 분위기하에 두었다. 반응물을 N₂ 및 진공을 사용하여 3회 퍼징-충진 주기를 통해 처리하였다. 이후, 테트라키스트리페닐포스핀 팔라듐 (341 mg, 0.295 mmol)을 첨가하고, 진공을 이용해서 반응물을 탈기시키고, N₂로 충전한 다음, 오일조에서 90 °C에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (400 mL)와 포화 중탄산나트륨 (80 mL) 사이에 분배시켰다. 수층을 EtOAc (100 mL)로 역추출하였다. 합해진 유기층을 염수로 세척한 다음, Na₂SO₄를 사용해서 건조시켰다. 농축 후, 0% 내지 10% 메탄올-CH₂Cl₂ 구배의 용리액을 사용해서 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제함으로써 깨끗한 생성물 1.03 g (69%)을 얻었다. MS [M+H]⁺ = 507.3; LCMS RT = 2.75 min

[2872] 실시예 193: N-(4-{4-아미노-7-[3-(1,4-옥사제판-4-일)프로필]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아의 제조



[2873]

[2874] 단계 1: 1-{4-[4-아미노-7-(3-브로모프로필)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-3-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아의 제조



[2875]

[2876] 실시예 212의 단계 3과 유사한 방식을 이용하되 1-{4-[4-아미노-7-(2-히드록시에틸)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-3-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아를 N-{4-[4-아미노-7-(3-히드록시프로필)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다.

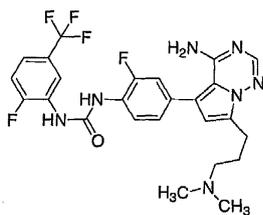
[2877] **MS [M+H]⁺ = 569.2; LCMS RT = 3.44**

[2878] 단계 2: 표제 화합물의 제조

[2879] N-[4-(4-아미노-7-(3-[(2S)-2-(메톡시메틸)피롤리딘-1-일]프로필)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일)-2-플루오로페닐]-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아의 제조를 위한 과정을 이용해서 1-{4-[4-아미노-7-(3-브로모프로필)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-3-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아 (50 mg, 0.088 mmol) 및 1,4-옥사제판 (36 mg, 0.263 mmol)이 반응하도록 하였다. 4g MPLC 컬럼을 이용해서 생성물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 용리액으로서 0-10.0% (MeOH 중 2 N NH₃)/CH₂Cl₂를 사용해서 깨끗한 생성물 (11 mg, 22%)을 얻었다.

[2880] **¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 9.41 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.66 (m, 1H), 8.26 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.52 to 7.22 (m, 4H), 6.58 (s, 1H), 3.66 to 3.56 (m, 4H), 2.90 to 2.42 (m, 8H), 2.57 (m, 2H), 1.79 (m, 4H), MS [M+H]⁺ = 590.2 ; LCMS RT = 2.61**

[2881] 실시예 194: N-(4-{4-아미노-7-[3-(디메틸아미노)프로필]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐)-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아의 제조

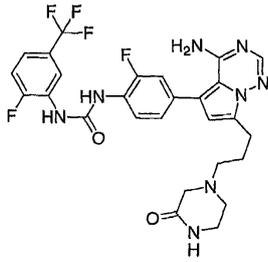


[2882]

[2883] 실시예 193과 유사한 방식을 이용하되 1,4-옥사제판을 N-메틸메탄아민 (THF 중 2 N)으로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다. 4g MPLC 컬럼을 사용해서 생성물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 용리액으로서 0-10.0% (MeOH 중 2 N NH₃)/CH₂Cl₂를 사용해서 깨끗한 생성물 (26 mg, 56%)을 얻었다.

[2884] **MS [M+H]⁺ = 534.1 ; LCMS RT = 2.49.**

[2885] 실시예 195: N-(4-{4-아미노-7-[3-(3-옥소피페라진-1-일)프로필]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐)-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아의 제조



[2886]

[2887]

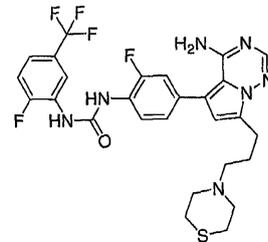
실시예 193과 유사한 방식을 이용하되 1,4-옥사제판을 피페라진-2-온으로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다. 4g MPLC 컬럼을 사용해서 생성물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 용리액으로서 0-10.0% (MeOH 중 2 N NH₃)/CH₂Cl₂를 사용해서 깨끗한 생성물 (14 mg, 27%)을 얻었다.

¹H-NMR (메탄올 -d₄) δ 8.67 (m, 1H), 8.27 (m, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.49 to 7.22 (m, 4H), 6.59 (s, 1H), 3.37 (m, 8H), 3.10 (m, 4H), 2.91 (m, 2H), 1.86 (m, 4H), MS [M+H]⁺ = 589.2; LCMS RT = 2.53

[2888]

[2889]

실시예 196: N-{4-[4-아미노-7-(3-티오모르폴린-4-일프로필)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아의 제조



[2890]

[2891]

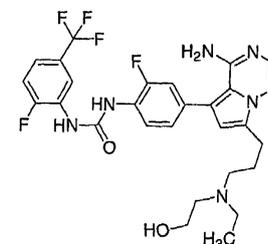
실시예 193과 유사한 방식을 이용하되 1,4-옥사제판을 티오모르폴린으로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다. 4g MPLC 컬럼을 사용해서 생성물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 용리액으로서 0-10.0% (MeOH 중 2 N NH₃)/CH₂Cl₂를 사용해서 깨끗한 생성물 (18 mg, 35%)을 얻었다.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 9.41 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.65 (dd, J = 7.2, Hz, J = 2.1 Hz, 1H), 8.25 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.52 to 7.22 (m, 4H), 6.57 (s, 1H), 2.85 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 2.61 (m, 8H), 2.38 (m, 2H), 1.86 (m, 2H), MS [M+H]⁺ = 592.2; LCMS RT = 2.49 NMR

[2892]

[2893]

실시예 197: N-[4-(4-아미노-7-{3-[에틸(2-히드록시에틸)아미노]프로필}피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일)-2-플루오로페닐]-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아의 제조



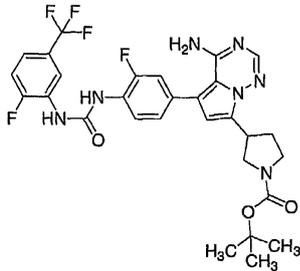
[2894]

[2895]

실시예 193과 유사한 방식을 이용하되 1,4-옥사제판을 2-(에틸아미노)에탄올로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다. 4g MPLC 컬럼을 사용해서 생성물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 용리액으로서 0-10.0% (MeOH 중 2 N NH₃)/CH₂Cl₂를 사용해서 깨끗한 생성물 (15 mg, 24%)을 얻었다.

[2896] ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 9.41 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.67 (dd, *J* = 7.5, Hz, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.26 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.55 to 7.22 (m, 4H), 6.58 (s, 1H), 4.29 (m, 1H), 3.43 (m, 2H), 3.38 to 3.15 (m, 6H), 1.79 (m, 2H), 0.93 (t, *J* = 6.6 Hz, 3H), MS [M+H]⁺ = 578.2 ; LCMS RT = 2.42

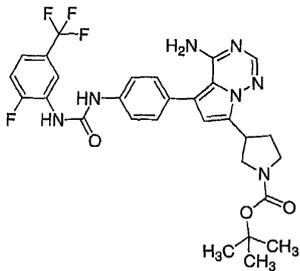
[2897] 실시예 198: tert-부틸 3-{4-아미노-5-[3-플루오로-4-({[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]카르바모일)아미노]페닐}피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일}피롤리딘-1-카르복실레이트의 제조



[2898] [2899] 중간체 AB (431 mg, 1.13 mmol) 및 중간체 O (600 mg, 1.41 mmol)를 바이알에 넣고, DMF (2 mL)에 이어서 K₃PO₄ (719 mg, 3.39 mmol) 및 물 (200 uL)을 첨가하였다. 이어서, 반응물을 N₂ 분위기하에 두었다. 반응물을 N₂ 및 진공을 사용하여 3회 퍼징-충전 주기를 통해 처리하였다. 이후, 테트라키스트리페닐포스핀 팔라듐 (129 mg, 0.112 mmol)을 첨가하고, 진공을 이용해서 반응물을 탈기시키고, N₂로 충전한 다음, 오일조에서 110°C에서 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (150 mL)와 H₂O (70 mL) 사이에 분배시켰다. 수층을 EtOAc (50 mL)로 역추출하였다. 합해진 유기층을 염수로 세척한 다음, Na₂SO₄를 사용해서 건조시켰다. 40g MPLC 컬럼을 사용해서 잔류물을 크로마토그래피로 처리하였다. 0-6% MeOH/CH₂Cl₂의 구배를 사용해서 생성물을 용리시킨 다음, EtOAc/헥산으로부터 재결정화하여 깨끗한 생성물 82 mg (12%)을 얻었다.

[2900] ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 10.12 (s, 1H), 10.05 (s, 1H), 8.53 (d, *J* = 3.6, 1H), 8.26 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.38 to 7.23 (m, 2H), 6.65(s, 1H), 3.75 (m, 2H), 3.45 to 3.24 (m, 2H), 2.27(m, 1H), 2.08 (m, 1H), 1.38 (s, 9H); MS [M+H]⁺ = 601.2; LCMS RT = 3.27

[2901] 실시예 199: tert-부틸 3-{4-아미노-5-[4-({[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]카르바모일)아미노]페닐}피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일}피롤리딘-1-카르복실레이트의 제조



[2902] [2903] tert-부틸 3-{4-아미노-5-[3-플루오로-4-({[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]카르바모일)아미노]페닐}피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일}피롤리딘-1-카르복실레이트의 제조를 위한 과정을 이용해서 중간체 AB (300 mg, 0.785 mmol) 및 중간체 M (499 mg, 1.18 mmol)이 반응하도록 하였다. 용리액으로서 0-4% MeOH/CH₂Cl₂를 사용한 플래쉬 크로마토그래피를 이용해서 생성물을 정제함으로써 순수한 바람직한 생성물 271 mg (58%)을 얻었다.

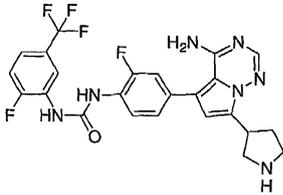
¹H-NMR

(DMSO-d₆) δ 9.30(s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.63 (d, J = 5.1, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.59 to 7.37 (m, 2H), 6.60(s, 1H), 3.75 (m, 2H), 3.45 (m, 3H), 2.40 to 2.1 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 0.94 (s, 9H); MS [M+H]⁺ = 600.2; LCMS RT = 3.27

[2904]

[2905]

실시예 200: N-[4-(4-아미노-7-피롤리딘-3-일피콜로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일)-2-플루오로페닐]-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아의 제조



[2906]

[2907]

건조 플라스크에, 1-[4-(4-아미노-7-피롤리딘-3-일피콜로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일)-2-플루오로페닐]-3-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아 (830 mg, 0.614 mmol)에 이어서 디클로로메탄 (8 mL) 중 1:3 트리플루오로아세트산의 용액을 넣었다. 혼합물을 N₂ 분위기하에 3.5시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 디클로로메탄 (150 mL)과 10% 수성 탄산칼륨 사이에 분배시켰다. 수층을 디클로로메탄으로 역추출하였다 (2×50 mL). 합해진 유기층을 염수로 세척 (50 mL)한 다음, 황산나트륨을 사용해서 건조시켰다. 용매를 감압하에 증발시켜 바람직한 생성물 485 mg (70%)을 얻었다.

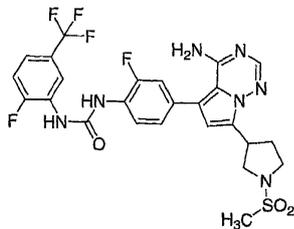
¹H NMR (300 MHz,

DMSO-d₆) δ 9.41 (bs, 1 H), 9.26 (bs, 1 H), 8.60 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.29 (t, 8.4 Hz, 1H), 7.93 (s, 1 H), 7.51-7.22 (m, 4H), 6.74 (s, 1 H), 3.86 (m, 2 H), 3.35-3.10 (m, 3 H), 2.41 (m, 1 H), 2.15 (m, 1 H); MS [M+H]⁺ = 518.3; HPLC RT = 2.40.

[2908]

[2909]

실시예 201: N-(4-{4-아미노-7-[1-(메틸술폰닐)피롤리딘-3-일]피콜로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일}-2-플루오로페닐)-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아의 제조



[2910]

[2911]

실시예 200의 화합물 (70 mg, 0.135 mmol)을 무수 THF (2 mL) 중에 용해시켰다. 메탄술폰닐 클로라이드 (16 uL, 0.135 mmol)를 반응 혼합물에 첨가한 다음, 트리에틸아민 (56 uL, 0.406 mmol)을 첨가하였다. 현탁물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용리액으로서 0-6% (MeOH 중 2 N NH₃)/CH₂Cl₂를 사용한 플래쉬 크로마토그래피를 이용해서 생성물을 정제함으로써 순수한 바람직한 생성물 71 mg (88%)을 얻었다.

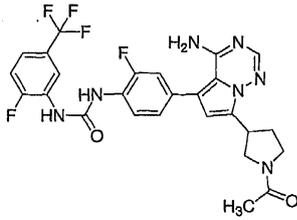
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.41 (s,

1 H), 9.26 (s, 1 H), 8.66 (m, 1 H), 8.26 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.54 to 7.22 (m, 4H), 6.74 (s, 1 H), 3.88 to 3.74 (m, 2 H), 3.88 to 3.30 (m, 3 H), 2.92 (m, 3 H), 2.48 (m, 1 H), 2.27 (m, 1H); MS [M+H]⁺ = 596.3; HPLC RT = 2.98.

[2912]

[2913]

실시예 202: N-{4-[7-(1-아세틸피롤리딘-3-일)-4-아미노피콜로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아의 제조



[2914]

[2915]

실시예 200의 화합물 (91 mg, 0.182 mmol)을 무수 THF (2 mL) 중에 용해시켰다. 아세트산 무수물 (19 μ L, 0.200 mmol)을 반응 혼합물에 첨가한 다음, 트리에틸아민 (76 μ L, 0.542 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 에테르 분쇄를 이용해서 생성물을 정제함으로써 순수한 바람직한 생성물 44 mg (58%)을 얻었다.

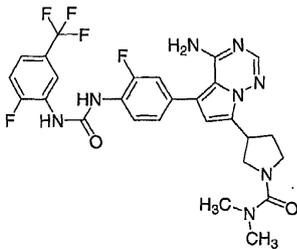
¹H

NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.49 (bs, 1 H), 9.34 (bs, 1 H), 8.64 (dd, $J = 7.5$ Hz, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.25 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.54 to 7.22 (m, 5H), 6.67 (d, $J = 15$ Hz, 1 H), 3.80 (m, 2 H), 3.60 (m, 2H), 3.40 (m, 1H), 2.43 to 2.10 (m, 2H), 1.96 (s, 3 H); **MS** [M+H]⁺ = 560.2; **HPLC RT** = 3.13.

[2916]

[2917]

실시예 203: 3-{4-아미노-5-[3-플루오로-4-({2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐}카르바모일)아미노]페닐}피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일}-N,N-디메틸피롤리딘-1-카르복사미드의 제조



[2918]

[2919]

실시예 200의 화합물 (70 mg, 0.135 mmol)을 무수 THF (2 mL) 중에 용해시키고, 디메틸카르바미산 클로라이드 (15 μ L, 0.149 mmol)를 반응 혼합물에 첨가한 다음, 트리에틸아민 (63 μ L, 0.406 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용리액으로서 0-6% (MeOH 중 2 N NH₃)/CH₂Cl₂를 사용한 플래쉬 크로마토 그래피를 이용해서 생성물을 정제함으로써 순수한 바람직한 생성물 46 mg (58%)을 얻었다.

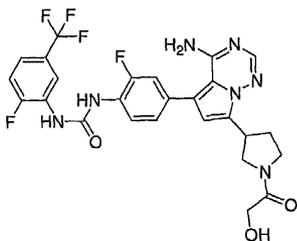
¹H NMR

(300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.43(s, 1 H), 9.28 (s, 1 H), 8.65 (m, 1 H), 8.25 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.51 to 7.21 (m, 4H), 6.64 (s, 1 H), 3.75 (m, 2H), 3.45 to 3.29 (m, 3 H), 2.73 (s, 6H), 2.25 (m, 1H), 2.00 (m, 1H); **MS** [M+H]⁺ = 589.2; **HPLC RT** = 3.21.

[2920]

[2921]

실시예 204: N-{4-[4-아미노-7-(1-글리콜로일피롤리딘-3-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아의 제조



[2922]

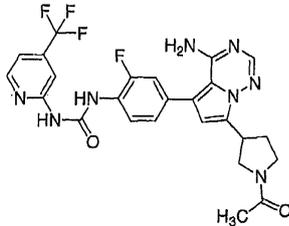
[2923]

DMF (1.5 mL) 중 실시예 200의 화합물 (70 mg, 0.135 mmol)에 글리콜 산 (11 mg, 0.149 mmol), 트리에틸아민 (57 μ L, 0.406 mmol), 및 (BOP) 벤조트리아졸릴옥시트리스(디메틸아미노)포스포늄-헥사플루오로포스페이트 (66 mg, 0.149 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (25 mL)와

H₂O (25 mL) 사이에 분배시켰다. 층을 분리하고, 유기물을 H₂O (20 mL)로 세척하였다. 합해진 수층을 에틸 아세테이트 (20 mL)로 추출하였다. 합한 유기물을 물로 세척 (5×20 mL)하여 DMF를 제거하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 증발시켰다. 조 물질을 에테르로 분쇄하여 정제함으로써 바람직한 생성물 11 mg (14%)을 얻었다.

MS [M+H]⁺ = 576.2; **HPLC RT** = 2.97.

[2924] 실시예 205: N-{4-[7-(1-아세틸피롤리딘-3-일)-4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-N'-[4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]우레아의 제조



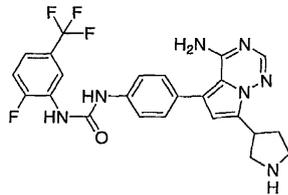
[2925]

[2926] 실시예 200에 기술된 과정을 이용해서 실시예 208의 화합물을 탈보호하였다. 이어서, 조 중간체를 실시예 202에 기술된 과정하에 처리하여 표제 화합물을 제공하였다.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.12 (s, 1 H), 10.05 (bs, 1 H), 8.54 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.26 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.39 to 7.23 (m, 3H), 6.65 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 3.94 to 3.29 (m, 5H), 2.94 to 2.15 (m, 2H), 1.95 (s, 3H); **MS** [M+H]⁺ = 543.2; **HPLC RT** = 2.66.

[2927]

[2928] 실시예 206: 1-[4-(4-아미노-7-피롤리딘-3-일피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일)페닐]-3-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아의 제조



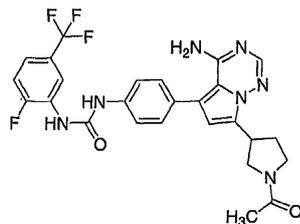
[2929]

[2930] 실시예 200에 기술된 과정을 이용해서 실시예 199의 화합물을 탈보호하였다.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.58 (s, 1 H), 8.56 (s, 1 H), 7.88 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.61 to 7.35 (m, 6 H), 6.56 (s, 1 H), 3.64 (m, 1 H), 3.59 (m, 1H), 3.22 (m, 1H), 2.93 (m, 1H), 2.74 (m, 1 H), 2.14 (m, 1 H), 1.83 (m, 1H), **MS** [M+H]⁺ = 499.9; **HPLC RT** = 2.33.

[2931]

[2932] 실시예 207: 1-{4-[7-(1-아세틸피롤리딘-3-일)-4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일페닐]-3-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아의 제조



[2933]

[2934] N-{4-[7-(1-아세틸피롤리딘-3-일)-4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아를 제조하기 위한 과정에 따라 실시예 206의 화합물 (91 mg, 0.182 mmol)이 아세트산 무수물 (20 mg, 0.200 mmol)과 반응하도록 하였다. 에테르 분쇄에 의해 생성물을 정제하여

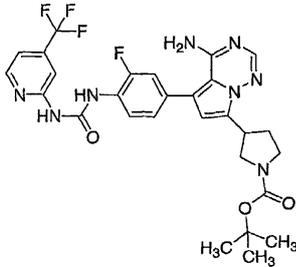
순수한 바람직한 생성물 25 mg (25%)을 얻었다.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.12 (s, 1 H), 10.05 (bs, 1 H), 8.54 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.26 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.39 to 7.23 (m, 3H), 6.65 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 3.94 to 3.29 (m, 5H), 2.94 to 2.15 (m, 2H), 1.95 (s, 3H); MS [M+H]⁺ = 543.2; HPLC RT = 2.66.

[2935]

[2936]

실시예 208: tert-부틸 3-{4-아미노-5-[3-플루오로-4-({4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일}카르바모일)아미노]페닐}피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일}피롤리딘-1-카르복실레이트의 제조



[2937]

[2938]

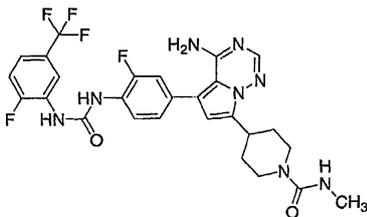
실시예 198의 화합물의 제조를 위한 과정을 이용해서 중간체 AB (432 mg, 1.13 mmol)와 1-[2-플루오로-4-(4,4,5-트리메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]-3-[4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]우레아 (600 mg, 1.41 mmol)가 반응하도록 하였다. 용리액으로서 0-6% (MeOH 중 2 N NH₃/CH₂Cl₂)를 사용한 플래쉬 크로마토그래피를 이용해서 생성물을 정제함으로써 순수한 바람직한 생성물 149 mg (22%)을 얻었다.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 10.12 (s, 1H), 10.05 (s, 1H), 8.54 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.26 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.39 to 7.23 (m, 3H), 6.65 (s, 1H), 3.75 (m, 2H), 3.48 to 3.30 (m, 3H), 2.27 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 1.39 (s, 9H); MS [M+H]⁺ = 601.2; LCMS RT = 3.27

[2939]

[2940]

실시예 209: 4-{4-아미노-5-[3-플루오로-4-({2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐}카르바모일)아미노]페닐}피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일}-N-메틸피페리딘-1-카르복스아미드의 제조



[2941]

[2942]

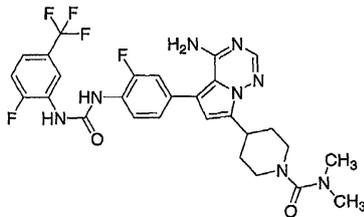
3 mL의 염화메틸렌을 함유하는 플라스크에, 1-[4-(4-아미노-7-피페리딘-4-일피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일)-2-플루오로페닐]-3-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아 (실시예 111) (75 mg, 0.141 mmol, 1.0 당량)를 첨가하였다. 이 현탁액에 THF를 완전한 용해가 일어날 때까지 적가하였다. 이 용액에 메틸 이소시아네이트 (8.8 μl, 0.148 mmol, 1.05 당량)를 첨가하고, 실온에서 17시간 동안 반응물이 교반되도록 하였다. 반응 용액을 농축시켜 건조시키고, 잔류물을 EtOAc 중에 용해시켰다. 포화 중탄산나트륨으로 2회, 염수로 1회 세척하였으며, 층들을 분리하고, 유기물을 건조 (Na₂SO₄), 여과, 농축시키고, 플래쉬 크로마토그래피 (1:1 THF:헥산)에 의해 정제하였다. 정제된 분획을 수집하고, 농축 건조시켰다. 잔류물을 헥산 중에서 교반하고, 여과하여 표제 화합물 (50 mg, 수율 60.2%)을 얻었다.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 9.41 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 9.25 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.65 (dd, *J* = 7.5, 2.4 Hz, 1H), 8.25 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.32 (dd, *J* = 12.4, 2.0 Hz, 1H), 7.23 (dd, *J* = 8.5, 1.4 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H) 6.44 (q, *J* = 4.3 Hz, 1H), 4.05 (d, *J* = 13.3 Hz, 2H), 3.28 (m, 1H), 2.80 (t, *J* = 12.2 Hz, 2H), 2.56 (d, *J* = 4.5 Hz, 3H), 1.95 (d, *J* = 11.3 Hz, 2H), 1.52 (m, 2H); MS [M+H]⁺ = 589; LCMS RT = 3.11 min.

[2943]

[2944]

실시예 210: 4-{4-아미노-5-[3-플루오로-4-({2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐}카르바모일)아미노]페닐}피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일}-N,N-디메틸피페리딘-1-카르복사미드의 제조



[2945]

[2946]

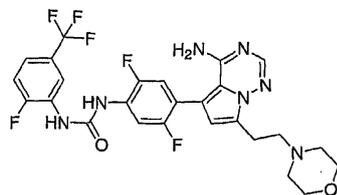
3 mL의 염화메틸렌을 함유하는 플라스크에 1-[4-(4-아미노-7-피페리딘-4-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐]-3-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아 (실시예 111) (75 mg, 0.141 mmol, 1.0 당량)를 첨가하였다. 이 현탁액에 THF를 완전한 용해가 일어날 때까지 적가하였다. 이 용액에 디메틸카르보닐 클로라이드 (13.6 μl, 0.148 mmol, 1.05 당량)를 첨가하고, 실온에서 17시간 동안 반응물이 교반되도록 하였다. 반응 용액을 농축시켜 건조시키고, 잔류물을 EtOAc 중에 용해시켰다. 포화 중탄산나트륨으로 2회, 염수로 1회 세척하였으며, 층들을 분리하고, 유기물 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 농축시키고, 플래쉬 크로마토그래피 (1:1 THF:hex)에 의해 정제하였다. 정제된 분획을 수집하고, 농축시켜 건조시켰다. 잔류물을 헥산 중에서 교반하고, 여과하여 표제 화합물 (26 mg, 수율 30.6%)을 얻었다.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) 9.41 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 9.25 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 8.65 (dd, *J* = 7.1, 2.5 Hz, 1H), 8.26 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.33 (dd, *J* = 12.3, 2.0 Hz, 1H), 7.23 (dd, *J* = 8.6, 1.6 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 3.65 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 3.28 (m, 1H), 2.85 (t, *J* = 12.3 Hz, 2H), 2.74 (s, 6H), 1.99 (m, 2H), 1.52 (m, 2H) MS [M+H]⁺ = 603; LCMS RT = 3.20 min.

[2947]

[2948]

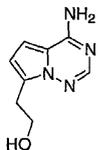
실시예 211: N-{4-[4-아미노-7-(2-모르폴린-4-일)에틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2,5-디플루오로페닐}-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아



[2949]

[2950]

단계 1: 2-(4-아미노)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)에탄올의 제조



[2951]

[2952]

N₂ 분위기하에 -78°C에서 THF 중 중간체 B (195 mg, 0.91 mmol)의 용액에 n-부틸리튬 (1.46 ml, 3.66 mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 15분 동안 교반한 다음, 기체상 에틸렌 옥사이드를 반응 혼합물에 5분 동안 버블링

하였다. 드라이아이스 조를 제거하고, 실온으로 가온시켰다. 분석 HPLC에 의해 신규한 피크를 발견하였으며, 이어서 반응물을 2 ml 포화 수성 NH₄Cl로 켄칭한 다음, 10 ml EtOAc 및 H₂O (2 ml)를 첨가하였다. 유기상을 수집하고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 증발시켜 황색 오일인 조 생성물을 얻었다. 조 물질을 5 ml 10%MeOH/CH₂Cl₂ 중에 용해시키고, 4 ml 실리카겔을 첨가한 다음, 용매를 증발시켰다. 실리카겔 중의 조 생성물을 MPLC 컬럼 상에 로딩하고, CH₂Cl₂ 중 0-10% MeOH의 구배로 용리시켜 바람직한 생성물 20 mg을 얻었다.

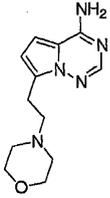
MS [M+H]⁺ = 178.9; LCMS RT =

1.1 min

[2953]

[2954]

단계 2: 7-(2-모르폴린-4-일에틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-아민의 제조



[2955]

[2956]

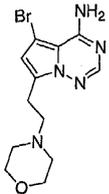
THF (10 ml) 및 CH₂Cl₂ 무수물 (10 ml) 중 2-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)에탄올 (440 mg, 2.5 mmol)의 용액에 SOCl₂ (0.36 ml, 4.9 mmol)를 첨가하고, 실온에서 교반하였다. 20분 후, 모든 출발 물질이 소모되었다. 조 반응 혼합물을 진공하에 농축시켜 건조시키고, 건조 CH₂Cl₂ 중에 현탁시켰다. 용매를 증발시키고 조 물질을 CH₂Cl₂ 중에 재현탁시키고, 진공하에 농축시켜 건조시켰다. 생성된 고체를 DMF (10 ml)에 용해시키고, 트리에틸아민 (0.97 ml, 7.2 mmol), 모르폴린 (1.0 ml, 11.7 mmol) 및 NaI (280 mg, 1.87 mmol)를 첨가하고, 55°C에서 24시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시키고, 반응 조 물질을 EtOAc (30 ml)로 희석하고, H₂O (2×) 및 염수 (2×)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 농축시켜 황색 고체를 얻었다. 0-10% MeOH/CH₂Cl₂를 사용한 MPLC에 의해 조 물질을 정제하여 표제 화합물 149 mg (수율 25%)을 얻었다.

[2957]

MS [M+H]⁺ = 248; LCMS RT = 1.05 min.

[2958]

단계 3: 5-브로모-7-(2-모르폴린-4-일에틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-아민의 제조



[2959]

[2960]

-2°C에서 DMF (3 ml) 중 7-(2-모르폴린-4-일에틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-아민 (149 mg, 0.6 mmol)의 용액에 1,3-디브로모-5,5-디메틸이미다졸리딘-2,4-디온 (69 mg, 0.24 mmol)을 3회에 나누어 첨가하였다. 반응물을 -2°C에서 3시간 동안 교반하였다. 완료시, 반응물을 수성 포화 Na₂SO₃으로 켄칭하고, 실온까지 가온되도록 하였다. 조 물질을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 수집하고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 생성된 조 물질을 컬럼 크로마토그래피 (95:5 v/v CH₂Cl₂-CH₃OH)에 의해 정제하여 황색 고체인 표제 화합물 75 mg (수율 39%)을 얻었다. **MS [M+H]⁺ = 326.2; LCMS RT = 1.15 min.**

[2961]

단계 4: 표제 화합물의 제조

[2962]

실시에 108의 화합물의 제조에 사용된 과정을 이용하되 중간체 V를 5-브로모-7-(2-모르폴린-4-일에틸)피롤로[2,1-f][1,2,3]트리아진-4-아민으로, (N-[2-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아를 중간체 AH로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다.

¹H-NMR

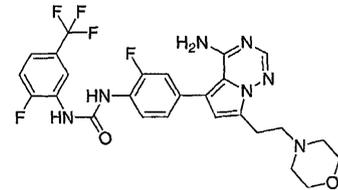
(DMSO-d₆) δ 9.45 (dd, J=15, 3Hz, 2H), 8.65-8.61 (m, 1H), 8.17-8.11 (m, 1H), 7.85(s, 1H), 7.53-7.43(m, 2H), 6.58(s, 1H), 3.56(t, J = 5 Hz, 4H), 3.05 (t, J = 4 Hz, 2H), 2.63(t, J = 8 Hz, 2H), 2.46-2.43(m, 4H); MS [M+H]⁺ = 580.2; LCMS RT = 2.67 min.

[2963]

[2964]

실시예 212: N-{4-[4-아미노-7-(2-모르폴린-4-일에틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아

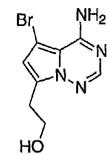
[2965]



[2966]

단계 1: 2-(4-아미노-5-브로모피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)에탄올의 제조

[2967]



[2968]

-20℃ (IPA 및 드라이아이스)에서 DMF (22 mL) 중 2-(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)에탄올 (777 mg, 4.3 mmol)의 용액에 1,3-디브로모-5,5-디메틸-이미다졸리딘-2,4-디온 (359 mg, 1.72 mmol)을 20분 내에 4 번에 나누어 첨가하였다. 반응물을 -20℃에서 30분 동안 교반하였다. 분석 HPLC에서는 출발 물질의 22%가 잔류하는 것으로 나타났으며, 추가의 B (90 mg, 0.30 mmol)를 첨가하고, 20분 동안 교반하였다. 반응물을 포화 Na₂SO₃으로 킨칭하고, 실온까지 가온시켰다. 조 물질을 w/ EtOAc로 5회 추출하였다. 유기물을 5% 수성 K₂CO₃ 및 염수로 세척하였다. Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 농축시켰다. 0-7% MeOH/CH₂Cl₂를 사용한 MPLC에 의해 조 물질을 정제하여 바람직한 생성물 814 mg (수율 72.6%)을 얻었다.

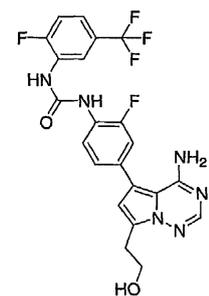
[2969]

MS [M+H]⁺ = 257.3; LCMS RT = 1.14 min.

[2970]

단계 2: 1-{4-[4-아미노-7-(2-히드록시에틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-3-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아의 제조

[2971]



[2972]

1,4-디옥산 (32 ml) 중 1 M Na₂CO₃ 및 중간체 0 (1.55 g, 3.5 mmol) 및 2-(4-아미노-5-브로모피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)에탄올 (750 mg, 2.9 mmol)의 혼합물을 탈기시키고, Pd(PPh₃)₄를 첨가한 다음, 80℃에서 16시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시키고, EtOAc로 희석하고, 포화 NaHCO₃로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 농축시켰다. 5% MeOH/CH₂Cl₂를 사용한 MPLC에 의해 조 물질을 정제하여 표제 화합물 1.2 g (수율 89%)을 얻었다.

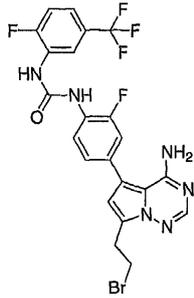
[2973]

MS [M+H]⁺ = 493.3; LCMS RT = 2.84 min.

[2974]

단계 3: 1-{4-[4-아미노-7-(2-브로모에틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-3-[2-플루오로

-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아의 제조



[2975]

[2976]

0℃에서 무수 THF (32 ml) 중 1-(4-[4-아미노-7-(2-히드록시에틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐)-3-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아 (1.28 g, 2.60 mmol)의 현탁액에 CBr₄ (1.03 g, 3.1 mmol)에 이어서 Ph₃P (0.75 g, 2.9 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O (100 ml)에 붓고, EtOAc 150 ml로 추출하였다. 유기층을 포화 수성 NaHCO₃, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜 황색 오일 (1.6 g)을 얻고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다.

[2977]

MS [M+H]⁺ = 557.2; **LCMS RT** = 3.27 min.

[2978]

단계 4: 표제 화합물의 제조

[2979]

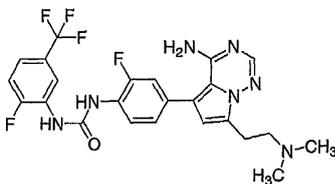
DMF 4 ml 중 조질의 1-(4-[4-아미노-7-(2-브로모에틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐)-3-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아 (500 mg, 조 물질, 0.31 mmol), 모르폴린 (0.10 ml, 1.12 mmol), 트리에틸아민 (0.08 ml, 0.60 mmol) 및 요오드화나트륨 (7 mg, 0.05 mmol)의 혼합물을 밀폐된 바이알에서 55℃에서 16시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시키고, 조 물질을 EtOAc 20 ml로 희석시키고, 수성 포화 NaHCO₃, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 조 물질을 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피 (95:5 v/v CH₂Cl₂-CH₃OH)에 의해 정제하여 표제 화합물 64 mg (수율 47%)을 얻었다.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆ 및 1 액적 TFA-*d*) δ 9.44 (d, *J* = 3 Hz, 1H), 9.33(d, *J* = 3Hz, 1H), 8.65(dd, *J* = 7, 2 Hz, 1H), 8.32(t, *J* = 8 Hz, 1H), 8.15(s, 1H), 7.55-7.51(m, 1H), 7.48-7.24(m, 4H), 6.83(s, 1H), 4.03-4.01 (m, 2H), 3.69-3.49(m, 8H), 3.38-3.33(m, 2H); **MS** [M+H]⁺ = 562.3; **LCMS RT** = 2.84 min.

[2980]

[2981]

실시예 213: N-(4-{4-아미노-7-[2-(디메틸아미노)에틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐)-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아



[2982]

[2983]

실시예 212의 화합물의 제조에 사용된 과정을 이용하되 단계 4에서 모르폴린을 디에틸아민으로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다.

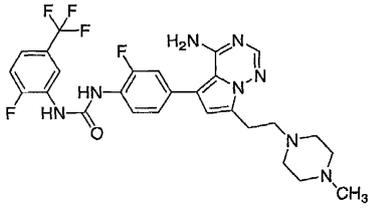
¹H-NMR (CD₃OD)

δ 8.65 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 8.25 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 7.83(s, 1H), 7.36-7.25(m, 4H), 6.61(s, 1H), 3.20(t, *J* = 7Hz, 2H), 2.86-2.81(m, 2H), 2.40(s, 6H); **MS** [M+H]⁺ = 520.3; **LCMS RT** = 2.42 min.

[2984]

[2985]

실시예 214: N-(4-{4-아미노-7-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐)-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아



[2986]

[2987]

실시예 212의 화합물의 제조에 사용된 과정을 이용하되 단계 4에서 모르폴린을 1-메틸피페라진으로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다.

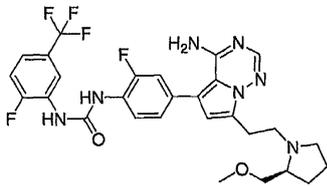
¹H-NMR (DMSO-

*d*₆) δ 9.42 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 9.26 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 8.65 (dd, *J* = 8, 2Hz, 1H), 8.26(t, *J* = 9Hz, 1H), 7.89(s, 1H), 7.43-7.20(m, 3H), 6.61(s, 1H), 3.05(m, 2H), 2.68-2.58(m, 4H), 2.43-2.40(m, 3H); MS [M+H]⁺ = 575.2; LCMS RT = 2.39 min.

[2988]

[2989]

실시예 215: N-[4-(4-아미노-7-{2-[2-(메톡시메틸)피롤리딘-1-일]에틸}피롤로-[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일)-2-플루오로페닐]-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아



[2990]

[2991]

실시예 212의 화합물의 제조에 사용된 과정을 이용하되 단계 4에서 모르폴린을 (2S)-2-(메톡시메틸)피롤리딘으로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다.

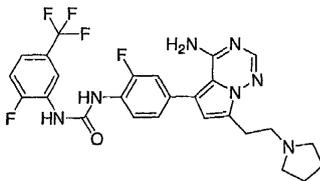
¹H-

NMR (CD₃OD) δ 9.64(d, *J* = 9Hz, 1H), 8.24 (t, *J* = 9 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.35-7.24(m, 4H), 6.58(s, 1H), 3.63-3.43(m, 3H), 3.19-3.16(m, 2H), 2.83-2.73(brd, 2H), 2.47-2.44(m, 2H), 2.0-1.94(m, 1H), 1.64-1.58(m, 1H); MS [M+H]⁺ = 590.3; LCMS RT = 2.51 min.

[2992]

[2993]

실시예 216: N-{4-[4-아미노-7-(2-피롤리딘-1-일에틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아



[2994]

[2995]

실시예 212의 화합물의 제조에 사용된 과정을 이용하되 단계 4에서 모르폴린을 피롤리딘으로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다.

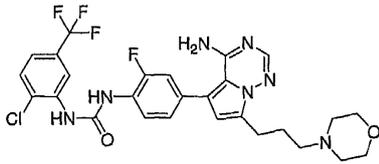
¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ

9.40(d, *J* = 3Hz, 1H), 9.25 (t, *J* = 2 Hz, 1H), 8.65(dd, *J* = 8, 2Hz, 1H), 8.26(t, *J* = 8 Hz, 1H), 7.89(s, 1H), 7.51(t, *J* = 10 Hz, 1H), 7.42-7.40(m, 1H), 7.30(dd, *J* = 10, 2Hz, 1H), 7.22(dd, *J* = 8, 2Hz, 1H), 6.61(s, 1H), 3.05(t, *J* = 8Hz, 2H), 2.82-2.77(m, 2H), 2.54-2.51(m, 4H), 1.68-1.65(m, 4H); MS [M+H]⁺ = 546.3; LCMS RT = 2.47min.

[2996]

[2997]

실시예 217: N-{4-[4-아미노-7-(3-모르폴린-4-일프로필)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-N'-[2-클로로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아



[2998]

[2999]

실시예 108의 화합물의 제조에 사용된 과정을 이용하되 중간체 M을 중간체 AJ로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다.

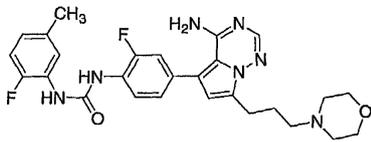
¹H-NMR (DMSO-*d*₆ 및 1

액적 TFA-*d*) δ 9.69(d, J = 2Hz, 1H), 9.19(s, 1H), 8.62(d, J = 2Hz, 1H), 8.27(t, J = 8Hz, 1H), 8.00(d, J = 2Hz, 1H), 7.74(d, J = 8Hz, 1H), 7.41-7.23(m, 3H), 6.73(s, 1H), 3.97-3.41(m, 5H), 3.25-2.95(m, 7H), 2.48-2.25(m, 2H); **MS [M+H]⁺ = 592.2; LCMS RT = 2.65 min.**

[3000]

[3001]

실시예 218: N-{4-[4-아미노-7-(3-모르폴린-4-일프로필)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-N'-(2-플루오로-5-메틸페닐)우레아



[3002]

[3003]

실시예 108의 화합물의 제조에 사용된 과정을 이용하되 중간체 M을 중간체 AI로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다.

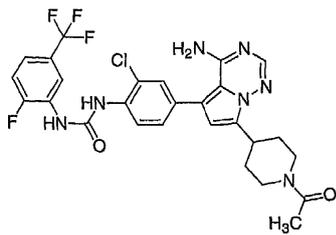
¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 9.16

(d, J = 2 Hz, 1H), 9.05 (d, J = 2Hz, 1H), 8.29 (t, J = 8Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 8, 2 Hz, 1H), 7.91(s, 1H), 7.35-7.31(m, 3H), 6.86-6.82(m, 1H), 6.60(s, 1H), 3.58 (t, J = 4Hz, 4H), 2.91(t, J = 8Hz, 2H), 2.45-2.30(m, 9H), 1.9 -1.77 (m, 2H); **MS [M+H]⁺ =576.7; LCMS RT = 2.57min.**

[3004]

[3005]

실시예 219: N-{4-[7-(1-아세틸피페리딘-4-일)-4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-클로로페닐}-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아



[3006]

[3007]

실시예 232의 화합물의 제조를 위해 기술된 과정과 유사한 방식을 이용하되 메탄술포닐 클로라이드 대신 아세트산 무수물을 사용해서 표제 화합물을 제조하였다. 바람직한 생성물 34 mg (63%)을 단리하였다.

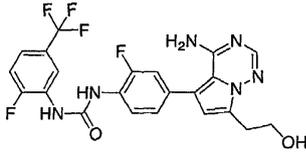
¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 9.74 (d, J = 2.7 Hz,

1H), 9.01 (s, 1H), 8.65 (dd, J = 2.1, 7.2 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.54-7.48 (m, 2H), 7.42-7.35 (m, 2H), 6.61 (s, 1H), 4.51- 4.46 (m, 1H), 3.93-3.89 (m, 1H), 3.45-3.14 (m, 5H), 2.03 (s, 3H), 1.67-1.46 (m, 2H); **MS [M+H]⁺ = 590.3, 592.2; LCMS RT = 2.98 min.**

[3008]

[3009]

실시예 220: N-{4-[4-아미노-7-(2-히드록시에틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-N'-(2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)우레아



[3010]

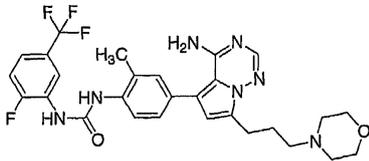
[3011] 실시예 108의 화합물의 제조에 사용된 과정을 이용하되 중간체 V를 2-(4-아미노-5-브로모피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)에탄올로 대체하고, 중간체 M을 중간체 O로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다.

¹H-NMR (DMSO-d₆)

δ 9.41 (dd, J = 3Hz, 1H), 9.24(d, J = 3Hz, 1H), 8.67-8.63(dd, J = 8, 3 Hz, 1H), 8.26(t, J = 9 Hz, 1H), 7.89(s, 1H), 7.54-7.47(m, 1H), 7.43 – 7.7.20(m, 3H), 6.60(s, 1H), 4.76(t, J = 5 Hz, 1H), 3.73 (t, J = 5 Hz, 2H), 3.03 (t, J = 7 Hz, 2H); MS [M+H]⁺ = 493.2; LCMS RT = 2.70 min.

[3012]

[3013] 실시예 221: N-{4-[4-아미노-7-(3-모르폴린-4-일프로필)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-메틸페닐}-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아



[3014]

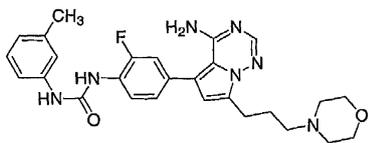
[3015] 실시예 108의 화합물의 제조에 사용된 과정을 이용하되 중간체 M을 중간체 AF로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다.

¹H-NMR (DMSO-d₆)

δ 9.37 (d, J = 2Hz, 1H), 8.66(dd, J = 8, 2Hz, 1H), 8.55(d, J = 2 Hz, 1H), 7.98(d, J = 2 Hz, 1H), 7.87(s, 1H), 7.54-7.47(m, 1H), 7.39 – 7.36(m, 1H), 7.28(d, J = 2Hz, 1H), 7.24(dd, J = 8, 2Hz, 1H), 6.52(s, 1H), 3.56-3.54(m, 4H), 2.88(t, J = 5Hz, 2H), 2.36-2.30(m, 9H), 1.89-1.81(m, 2H); MS [M+H]⁺ = 572.2; LCMS RT = 2.50min.

[3016]

[3017] 실시예 222: N-{4-[4-아미노-7-(3-모르폴린-4-일프로필)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-N'-(3-메틸페닐)우레아



[3018]

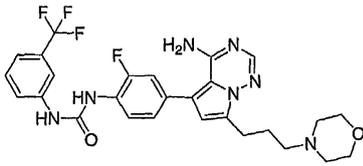
[3019] 실시예 108의 화합물의 제조에 사용된 과정을 이용하되 중간체 M을 1-[2-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]-3-(3-메틸페닐)우레아로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 9.01 (s, 1H),

8.61 (d, J = 3 Hz, 1H), 8.24 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.31-7.13 (m, 4H), 6.80(d, J = 7Hz, 1H), 6.56(s, 1H), 3.54(t, J = 4Hz, 4H), 2.87(t, J = 8Hz, 2H), 2.36 – 2.27(m, 9H), 1.86-1.81(m, 2H); MS [M+H]⁺ = 504.2; LCMS RT = 2.26 min.

[3020]

[3021] 실시예 223: N-{4-[4-아미노-7-(3-모르폴린-4-일프로필)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-N'-(3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아

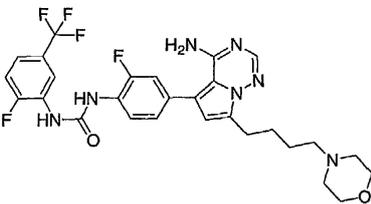


[3022]

[3023] 실시예 108의 화합물의 제조에 사용된 과정을 이용하되 중간체 M을 중간체 Q로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다.

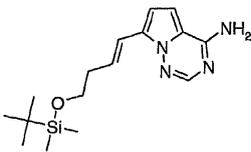
[3024]

[3025] 실시예 224: N-{4-[4-아미노-7-(4-모르폴린-4-일부틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아



[3026]

[3027] 단계 1: 7-((1E)-4-{{tert-부틸(디메틸)실릴}옥시}부틸-1-엔-1-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-아민의 제조

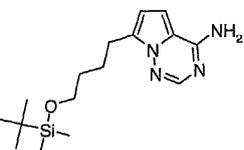


[3028]

[3029] 탈기된 DME (175 mL) 중 디클로로메탄 (1.72 g, 2.35 mmol)과 7-브로모피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-아민 (5.0 g, 23.5 mmol), 트랜스-1-부텐-1-일-(4-tert-부틸디메틸실록시-4',4',5',5'-테트라메틸-(1',3',2')-디옥사보롤란 (14.6 g, 의 46.9 mmol), 및 [1,1'-비스(디페닐포스피노)-페로센]디클로로 팔라듐(II) 착체의 교반된 현탁액에 수성 Na₂CO₃ 용액 (2 M, 35.2 mL)을 첨가하였다. 반응물을 17시간 동안 가열 (80°C)한 다음, 실온으로 냉각시켰다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (200 mL)와 물 (200 mL) 사이에 분배시키고, 층을 분리하였다. 유기상을 추가로 물 (200 mL), 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 농축시켰다. 헥산 중 50 내지 75% 에틸 아세테이트의 구배를 사용한 MPLC 크로마토그래피에 의해 조 물질을 정제하여 미황색 고체인 바람직한 생성물 5.35 g (72%)을 얻었다.

[3030]

[3031] 단계 2: 7-(4-{{tert-부틸(디메틸)실릴}옥시}부틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-아민의 제조



[3032]

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.76 (s, 1 H), 7.59 (br s, 2 H), 6.81-6.78 (m, 1 H), 6.76-6.67 (m, 2 H), 6.38-6.29 (m, 1 H), 3.65 (t, 2 H), 2.35 (q, 2 H), 0.82 (s, 9 H) 0.00 (s, 6 H); ES-MS m/z 319.3 [M+H]⁺, HPLC RT (min) 3.01.

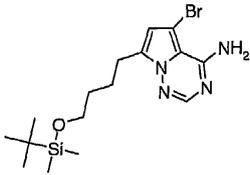
[3033] N₂로 퍼징된 건조 플라스크에 백금(IV) 옥사이드 (635 mg, 2.80 mmol)에 이어서 아세트산 (100 mL) 중 용액으로 서 7-((1E)-4-([tert-부틸(디메틸)실릴]옥시)부트-1-엔-1-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-아민 (6.35 g, 19.9 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 H₂ 분위기하에 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 아세트산으로 세정하였다. 용매를 감압하에 증발시키고, 포화 NaHCO₃ 수용액을 사용해서 잔류물을 염기성으로 만들었다. 생성된 고체를 여과에 의해 수집하고 진공하에 건조시켜 바람직한 생성물 5.6 g (88%)을 얻었다.

¹H NMR (300

MHz, DMSO-d₆) δ 7.76 (s, 1 H), 7.52 (br s, 2 H), 6.77 (d, 1 H), 6.38 (d, 2 H), 3.57 (t, 2 H), 2.82 (t, 2 H), 1.74-1.62 (m, 2 H), 1.54-1.43 (m, 2 H), 0.83 (s, 9 H), 0.00 (s, 6 H); ES-MS m/z 321.2 [M+H]⁺, HPLC RT (min) 3.11.

[3034]

[3035] 단계 3: 5-브로모-7-(4-([tert-부틸(디메틸)실릴]옥시)부틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-아민의 제조



[3036]

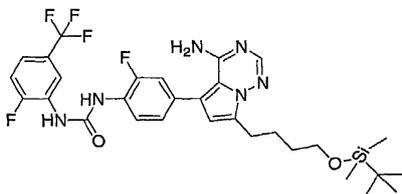
[3037] 테트라히드로푸란 (85 mL) 중 7-(4-([tert-부틸(디메틸)실릴]옥시)부틸) 피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-아민 (5.60 g, 17.5 mmol)의 냉각된(-20℃) 용액에 1,3-디브로모-5,5-디메틸히단토인 (2.50 g, 8.74 mmol)을 15분에 걸쳐 4번에 나누어 첨가하였다. 2시간 동안 혼합물이 교반되도록 하였다 (-20℃). 포화 수성 Na₂SO₃ 용액을 첨가하여 반응물을 킨칭하고, 실온으로 가온되도록 하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출 (3×75 mL)하였다. 합한 유기물을 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 농축시켜 건조시켰다. 헥산 중 50% 내지 75% 에틸 아세테이트의 구배를 사용한 MPLC 크로마토그래피에 의해 조 물질을 정제하여 바람직한 생성물 6.29 g (90%)을 얻었다.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.80 (s, 1 H), 6.58 (s, 1 H),

3.56 (t, 2 H), 2.81 (t, 2 H), 1.72-1.61 (m, 2 H), 1.51-1.42 (m, 2 H), 0.83 (s, 9 H), 0.00 (s, 6 H); ES-MS m/z 399.2 [M+H]⁺, HPLC RT (min) 3.72.

[3038]

[3039] 단계 4: 1-{4-[4-아미노-7-(4-([tert-부틸(디메틸)실릴]옥시)부틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-3-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아의 제조



[3040]

[3041] 실시예 7의 화합물의 제조에 사용된 과정을 이용하되 (5-브로모-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-아민을 5-브로모-7-(4-([tert-부틸(디메틸)실릴]옥시)부틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-아민으로, 중간체 R을 중간체 O로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다.

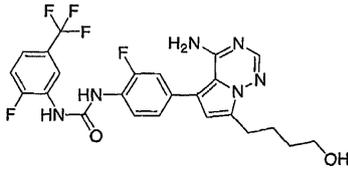
MS [M+H]⁺ = 635.0; LC/MS RT = 4.04

[3042]

min.

[3043]

단계 5: 1-{4-[4-아미노-7-(4-히드록시부틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-3-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아



[3044]

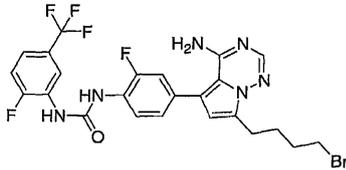
[3045] 95:5 EtOH/H₂O 3 ml 중 1-{4-[4-아미노-7-(4-{{tert-부틸(디메틸)실릴}옥시}부틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-3-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아의 현탁액에 30분 동안 농축 HCl 30 μL를 첨가하였다. 반응 혼합물을 포화 NaHCO₃ 5 ml로 켄칭하였다. 용매 EtOH를 증발시킨 후, 조 물질을 EtOAc로 추출 (3×)하였다. 생성된 조 유기물을 건조시키고, 농축시키고, EtOAc 및 헥산으로 분쇄하여 백색 고체인 순수한 표제 화합물 115 mg을 얻었다.

[3046]

MS [M+H]⁺ = 521.2; LC/MS RT = 2.94 min.

[3047]

단계 6: 1-{4-[4-아미노-7-(4-브로모부틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-3-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아의 제조



[3048]

[3049] 실시예 212의 단계 3의 화합물의 제조에 사용된 과정을 이용하되 1-{4-[4-아미노-7-(2-히드록시에틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-3-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아를 1-{4-[4-아미노-7-(4-히드록시부틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-3-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다.

[3050]

MS [M+H]⁺ = 583.2; LC/MS RT = 3.50 min.

[3051]

단계 7: 표제 화합물의 제조

[3052]

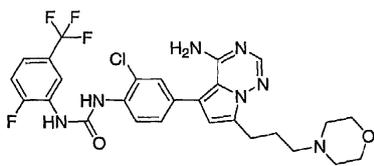
실시예 212의 단계 4의 화합물의 제조에 사용된 과정을 이용하되 1-{4-[4-아미노-7-(2-브로모에틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-3-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아를 1-{4-[4-아미노-7-(4-브로모부틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-3-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다.

[3053]

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 9.40(d, J = 3Hz, 1H), 9.24 (t, J = 3Hz, 1H) 6.65(dd, J = 8, 3Hz, 1H), 8.25(t, J = 8 Hz, 1H), 7.89(s, 1H), 7.54-7.39(m, 2H), 7.33(dd, J = 4, 2Hz, 1H), 7.24-7.21(m, 1H), 6.56(s, 1H), 3.53(t, J = 5Hz, 4H), 2.87(t, J = 2Hz, 2H), 2.31-2.25(m, 6H), 1.72 - 1.52(m, 4H); **MS [M+H]⁺ = 590.2; LCMS RT = 2.46 min.**

[3054]

실시예 225: N-{4-[4-아미노-7-(3-모르폴린-4-일프로필)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-클로로페닐}-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아



[3055]

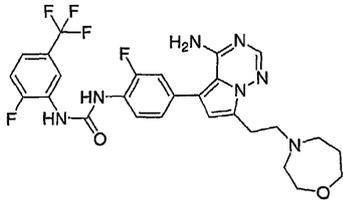
[3056] 실시예 108의 화합물의 제조를 위해 사용된 과정을 이용하되 중간체 M을 중간체 AV로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다.

¹H-NMR (CD₃OD) δ 8.64(d, J = 8Hz, 1H), 8.24(d, J = 8 Hz, 1H), 7.82(s, 1H), 7.55(d, J = 2Hz, 1H), 7.43-7.33(m, 3H), 6.58(s, 1H), 3.69(t, J = 5Hz, 4H), 2.52 - 2.47 (m, 6H), 2.02 -1.97(m, 2H), MS [M+H]⁺ =592.2 ; LCMS RT = 2.60 min.

[3057]

[3058]

실시예 226: N-(4-{4-아미노-7-[2-(1,4-옥사제판-4-일)에틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일}-2-플루오로페닐)-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아



[3059]

[3060]

실시예 212의 화합물의 제조에 사용된 과정을 이용하되 단계 4에서 모르폴린을 1,4-옥사제판으로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다.

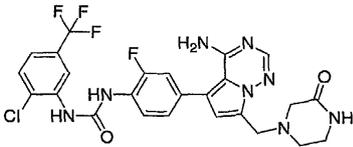
¹H-NMR (아세톤 -d₆)

δ 8.84 (t, J = 2 Hz, 1H), 8.68 (brd, 1H), 8.44-8.38 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.44-7.41(m, 2H), 7.31-7.29 (m, 2H), 6.64 (s, 1H), 3.73 -3.63 (m, 4H), 3.14 (dd, J =8, 7 Hz, 2H), 2.92 (dd, J =8,7Hz, 2H), 2.80-2.75 (m, 6H); MS [M+H]⁺ = 576.2; LCMS RT = 2.91 min.

[3061]

[3062]

실시예 227: N-(4-{4-아미노-7-[(3-옥소피페라진-1-일)메틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일}-2-플루오로페닐)-N'-[2-클로로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아



[3063]

[3064]

실시예 162의 화합물의 제조에 사용된 과정을 이용하되 중간체 Q를 중간체 AJ로 대체하고, 용매로서 톨루엔을 1,4-디옥산으로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다.

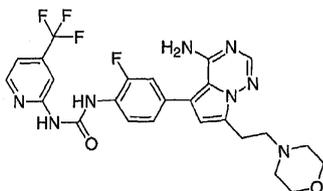
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 9.62(d, J = 2Hz, 1H), 9.13(s, 1H),

8.64(d, J = 2Hz, 1H), 8.25(t, J = 8 Hz, 1H), 7.92(s, 1H), 7.72(d, J = 8 Hz, 1H), 7.41 - 7.23(m, 3H), 6.71(s, 1H), 3.91(s, 2H), 3.16-3.11(m, 2H), 2.99(s, 2H), 2.61(t, J = 6Hz, 1H); MS [M+H]⁺ = 576.8; LCMS RT = 2.58min.

[3065]

[3066]

실시예 228: N-{4-[4-아미노-7-(2-모르폴린-4-일에틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-N'-(4-tert-부틸피리딘-2-일)우레아



[3067]

[3068]

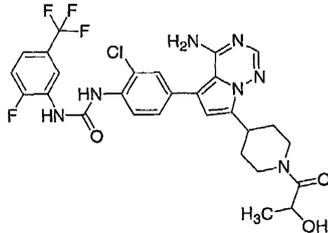
실시예 211의 화합물의 제조에 사용된 과정을 이용하되 단계 4에서 중간체 AH를 중간체 AE로 대체하고, 용매로서 톨루엔을 1,4-디옥산으로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 9.79(s, 1H), 8.31(t, J = 8Hz, 1H), 8.16(dd, J = 5, 1Hz, 1H), 7.89(s, 1H), 7.389s, 1H), 7.33-7.20(m, 2H), 7.08(dd, J = 5, 2Hz, 1H), 6.61(s, 1H), 3.59(t, J = 4Hz, 4H), 3.04(t, J = 7Hz, 2H), 2.63(t, J = 7Hz, 2H), 2.43(m, 4H), 1.25(s, 9H); MS [M+H]⁺ = 533.1; LCMS RT = 2.38min.

[3069]

[3070]

실시예 229: N-{4-[4-아미노-7-(1-락토일피페리딘-4-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-클로로페닐}-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아



[3071]

[3072]

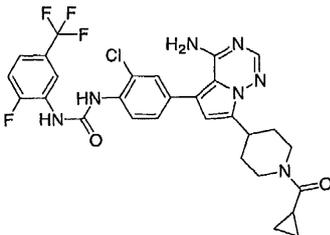
DMF (1.0 mL) 및 실시예 267의 화합물 (50 mg, 0.091 mmol)의 교반 용액에 나트륨 2-히드록시프로파노에이트 (11 mg, 0.100 mmol), 벤조트리아졸릴옥시트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (42 mg, 0.094 mmol), 및 트리에틸아민 (32 μL, 0.228 mmol)을 첨가하였다. 용액을 실온에서 20분 동안 교반한 다음, 감압하에 농축시키고, EtOAc (20 mL)로 희석하고, Na₂CO₃ (10 mL)에 이어서 시트레이트 완충액 (5 mL, pH 3-4) 및 염수 (5 mL)로 세척하였다. 유기상을 건조시키고 (Na₂SO₄), 농축시켜 건조시켰다. 10% EtOAc/Hex로 분쇄하여 바람직한 화합물 25 mg (45%)을 얻었다.

[3073]

[3074]

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 9.74 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.65 (dd, J = 2.1, 7.5 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.54-7.48 (m, 2H), 7.40-7.36 (m, 2H), 6.64 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.48-4.44 (m, 2H), 4.07-4.00 (m, 1H), 3.45-3.37 (2H), 3.21-3.12 (m, 1H), 2.81-2.66 (m, 2H), 2.05-2.01 (m, 2H), 1.69-1.48 (m, 2H), 1.21-1.13 (m, 2H); MS [M+H]⁺ = 620.3, 622.2; LCMS RT = 2.96 min.

실시예 230: N-(4-{4-아미노-7-[1-(시클로프로필카르보닐)피페리딘-4-일]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-클로로페닐)-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아



[3075]

[3076]

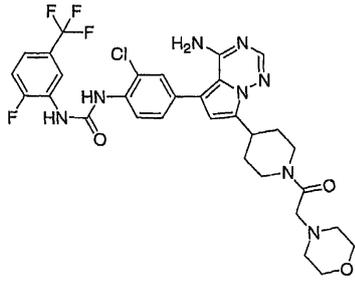
실시예 229의 화합물의 제조를 위해 기술된 과정과 유사한 방식을 이용하되 나트륨 2-히드록시프로파노에이트 대신 시클로프로판카르복실산을 사용해서 표제 화합물을 제조하였다. 바람직한 생성물 33 mg (59%)을 단리하였다.

[3077]

[3078]

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 9.73 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.65 (dd, J = 2.4, 7.5 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.54-7.48 (m, 2H), 7.43-7.36 (m, 2H), 6.62 (s, 1H), 4.52-4.35 (m, 2H), 3.49-3.36 (m, 1H), 3.26-3.22 (m, 1H), 2.87-2.55 (m, 2H), 2.10-2.00 (m, 2H), 1.67-1.42 (m, 2H), 0.86-0.65 (m, 4H); MS [M+H]⁺ = 616.3, 618.2; LCMS RT = 3.17 min.

실시예 231: N-(4-{4-아미노-7-[1-(모르폴린-4-일아세틸)피페리딘-4-일]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-클로로페닐)-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아



[3079]

[3080]

실시예 229의 화합물의 제조를 위해 기술된 과정과 유사한 방식을 이용하되 나트륨 2-히드록시프로파노에이트 대신 모르폴린-4-일아세트산을 사용해서 표제 화합물을 제조하였다. 바람직한 생성물 32 mg (52%)을 단리하였다.

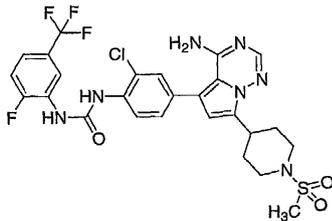
¹H-NMR (DMSO-

*d*₆) δ 9.73 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.65 (dd, *J* = 2.7, 6.9 Hz, 1H), 8.24 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.55-7.48 (m, 2H), 7.44-7.36 (m, 2H), 6.59 (s, 1H), 4.49-4.44 (m, 1H), 4.20-4.10 (m, 1H), 3.58-3.56 (m, 4H), 3.40-3.38 (m, 1H), 3.24-3.03 (m, 2H), 2.71-2.68 (m, 1H), 2.39-2.42 (m, 4H), 2.22-2.20 (m, 1H), 2.06-1.99 (m, 2H), 1.70-1.62 (m, 1H), 1.60-1.42 (m, 1H); MS [M+H]⁺ = 675.3, 677.2; LCMS RT = 2.56 min.

[3081]

[3082]

실시예 232: N-(4-{4-아미노-7-[1-(메틸술폰닐)피페리딘-4-일]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일}-2-클로로페닐)-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아



[3083]

[3084]

0°C에서 DMF (1.0 mL) 및 실시예 267의 화합물 (50 mg, 0.091 mmol)의 교반 용액에 트리에틸아민 (32 μL, 0.228 mmol)에 이어서 메탄술폰닐 클로라이드 (11 mg, 0.092 mmol)를 첨가하였다. 용액을 실온으로 30분 동안 가온시키면서 교반한 다음, 감압하에 농축시키고, EtOAc (20 mL)로 희석하고, Na₂CO₃ (10 mL) 및 염수 (5 mL)로 세척하였다. 유기상을 건조시키고 (Na₂SO₄), 농축시켜 건조시켰다. Et₂O로 분쇄하여 바람직한 화합물 26 mg (45%)을 얻었다.

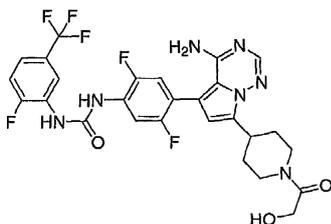
¹H-NMR (DMSO-

*d*₆) δ 9.73 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.65 (dd, *J* = 2.4, 7.2 Hz, 1H), 8.25 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.55-7.48 (m, 2H), 7.44-7.36 (m, 2H), 6.65 (s, 1H), 3.68-3.64 (m, 2H), 3.31-3.24 (m, 2H), 2.93-2.85 (m, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.16-2.09 (m, 2H), 1.76-1.71 (m, 2H); MS [M+H]⁺ = 626.3, 628.2; LCMS RT = 3.30 min.

[3085]

[3086]

실시예 233: N-{4-[4-아미노-7-(1-글리콜로일피페리딘-4-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2,5-디플루오로페닐}-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아



[3087]

[3088]

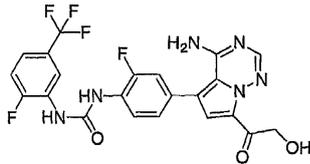
실시예 229의 화합물의 제조를 위해 기술된 과정과 유사한 방식을 이용하되 실시예 267의 화합물 대신 실시예

275의 화합물을 사용하고 나트륨 2-히드록시프로파노에이트 대신 글리콜산을 사용해서 표제 화합물을 제조하였다. 바람직한 생성물 101 mg (22%)을 단리하였다.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 9.47 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.63 (dd, *J* = 1.8, 7.2 Hz, 1H), 8.17-8.11 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.55-7.48 (m, 1H), 7.44-7.39 (m, 1H), 7.32-7.26 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.51-4.43 (m, 1H), 4.11-4.07 (m, 2H), 3.78-3.74 (m, 1H), 3.43-3.32 (m, 1H), 3.15-3.12 (m, 1H), 2.76-2.71 (m, 1H), 2.04-1.97 (m, 2H), 1.65-1.48 (m, 2H); MS [M+H]⁺ = 608.3; LCMS RT = 3.03 min.

[3089]

[3090] 실시예 234: N-[4-(4-아미노-7-글리콜로일피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일)-2-플루오로페닐]-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아



[3091]

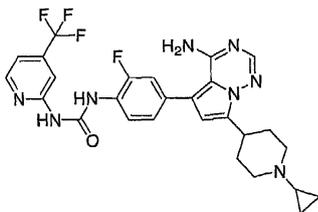
[3092] MeOH (5 mL) 중 실시예 256의 화합물 (337 mg, 0.615 mmol)의 교반 용액에 분쇄된 무수 K₂CO₃ (250 mg, 1.81 mmol)을 첨가하였다. 슬러리가 20분 동안 교반되도록 하고, EtOAc (50 mL)와 포화 수성 Na₂CO₃ (20 mL) 사이에 분배시켰다. 유기상을 염수 (10 mL)로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 감압하에 농축시켰다. Et₂O로 분쇄하여 바람직한 생성물 18 mg (6%)을 얻었다.

¹H-NMR

(DMSO-*d*₆) δ 9.60-9.39 (m, 2H), 8.65 (dd, *J* = 2.1, 7.2 Hz, 1H), 8.24 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.53-7.47 (m, 1H), 7.42-7.37 (m, 1H), 7.31 (dd, *J* = 2.1, 12 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 2.60-2.51 (m, 2H); MS [M+H]⁺ = 507.1; LCMS RT = 3.28 min.

[3093]

[3094] 실시예 235: N-{4-[4-아미노-7-(1-시클로프로필피페리딘-4-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-N'-[4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]우레아



[3095]

[3096] 신규 활성화 분말화된 3 Å 분자체를 갖는 에탄올 (1 mL) 중 실시예 271의 화합물 (100 mg, 0.19 mmol)의 교반 용액에 아세트산 (195 μL, 1.94 mmol), 나트륨 시아노보로하이드라이드 (34 mg, 0.78 mmol) 및 [(1-메톡시시클로프로필)옥시](트리메틸)실란 (233 μL, 1.17 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 60°C로 가열하고, 2시간 동안 교반되도록 하였다. 혼합물이 냉각되도록 하고, EtOAc (40 mL)와 1 N NaOH (20 mL) 사이에 분배시켰다. 유기상을 염수 (10 mL)로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 감압하에 농축시켰다. Et₂O로 분쇄하여 바람직한 생성물 22 mg (20%)을 얻었다.

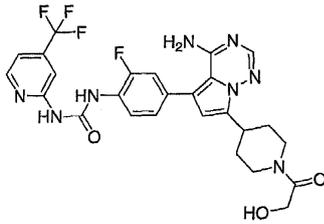
¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 10.07 (s, 1H), 9.99 (br s, 1H),

8.49 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.20 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.34-7.25 (m, 2H), 7.18 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 3.01-2.92 (m, 2H), 2.30-2.20 (m, 2H), 1.95-1.85 (m, 2H), 1.76-1.50 (m, 2H), 1.31-1.25 (m, 2H), 0.85-1.75 (m, 1H), 0.40-0.30 (m, 1H), 0.30-0.21 (m, 1H), 0.05-0.00 (m, 1H); MS [M+H]⁺ = 555.2; LCMS RT = 2.80 min.

[3097]

[3098] 실시예 236: N-{4-[4-아미노-7-(1-글리콜로일피페리딘-4-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페

닐}-N'-[4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]우레아



[3099]

[3100]

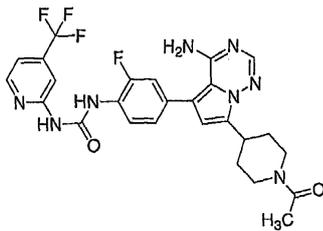
실시예 229의 화합물의 제조를 위해 기술된 과정과 유사한 방식을 이용하되 실시예 267의 화합물 대신 실시예 271의 화합물을, 나트륨 2-히드록시프로파노에이트 대신 글리콜산을 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. 바람직한 생성물 36 mg (17%)을 단리하였다.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 10.13 (s, 1H), 10.06 (br s, 1H), 8.54 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.27 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.39-7.32 (m, 2H), 7.24 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 4.48-4.36 (m, 1H), 4.11 (d, *J* = 2.7 Hz, 2H), 3.81-3.75 (m, 1H), 3.47-3.34 (m, 1H), 3.18-3.12 (m, 1H), 2.78-2.66 (m, 1H), 2.05-1.97 (m, 2H), 1.66-1.54 (m, 2H); MS [M+H]⁺ = 573.2; LCMS RT = 2.98 min.

[3101]

[3102]

실시예 237: N-(4-{7-(1-아세틸피페리딘-4-일)-4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일}-2-플루오로페닐)-N'-[4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]우레아



[3103]

[3104]

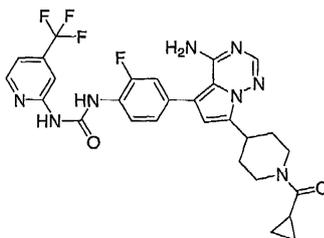
실시예 232의 화합물의 제조를 위해 기술된 과정과 유사한 방식을 이용하되 실시예 267의 화합물 대신 실시예 271의 화합물을, 메탄술폰닐 클로라이드 대신 아세트산 무수물을 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. 바람직한 생성물 45 mg (69%)을 단리하였다.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 10.14 (s, 1H), 10.07 (br s, 1H), 8.54 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 8.27 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.39-7.32 (m, 2H), 7.26 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 4.51-4.47 (m, 1H), 3.94-3.89 (m, 1H), 3.75-3.65 (m, 1H), 3.24-3.15 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.67-2.65 (m, 1H), 2.03-2.19 (m, 2H), 1.69-1.46 (m, 2H); MS [M+H]⁺ = 557.2; LCMS RT = 3.08 min.

[3105]

[3106]

실시예 238: N-(4-{4-아미노-7-[1-(시클로프로필탄소일)피페리딘-4-일]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일}-2-플루오로페닐)-N'-[4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]우레아



[3107]

[3108]

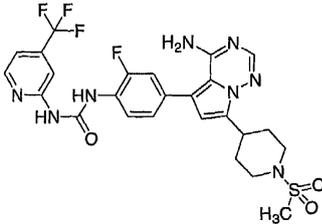
실시예 229의 화합물의 제조를 위해 기술된 과정과 유사한 방식을 이용하되 실시예 267의 화합물 대신 실시예 271의 화합물을, 나트륨 2-히드록시프로파노에이트 대신 시클로프로판카르복실산을 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. 바람직한 생성물 42 mg (62%)을 단리하였다.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 10.13 (s, 1H), 10.05 (br s, 1H), 8.54 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 8.26 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.39-7.32 (m, 2H), 7.26 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.51-4.32 (m, 2H), 3.49-3.35 (m, 1H), 3.10-2.90 (m, 3H), 2.07-1.97 (m, 2H), 1.70-1.40 (m, 2H), 1.12 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 0.72-0.67 (m, 2H); MS [M+H]⁺ = 583.2; LCMS RT = 3.10 min.

[3109]

[3110]

실시예 239: N-(4-(4-아미노-7-[1-(메틸술폰닐)피페리딘-4-일]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐)-N'-[4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]우레아



[3111]

[3112]

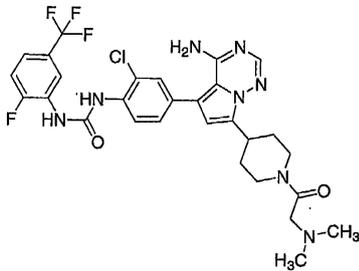
실시예 232의 화합물의 제조를 위해 기술된 과정과 유사한 방식을 이용하되 실시예 267의 화합물 대신 실시예 271의 화합물을 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. 바람직한 생성물 18 mg (26%)을 단리하였다.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 10.13 (s, 1H), 10.05 (br s, 1H), 8.54 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.27 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.39-7.32 (m, 2H), 7.25 (dd, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 3.68-3.64 (m, 1H), 3.32-3.24 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.13-2.07 (m, 2H), 1.76-1.70 (m, 2H), 1.25-1.20 (m, 2H); MS [M+H]⁺ = 593.2; LCMS RT = 3.10 min.

[3113]

[3114]

실시예 240: N-(4-(4-아미노-7-[1-(N,N-디메틸글리실)피페리딘-4-일]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-클로로페닐)-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아



[3115]

[3116]

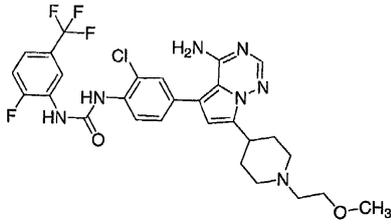
실시예 229의 화합물의 제조를 위해 기술된 과정과 유사한 방식을 이용하되 나트륨 2-히드록시프로파노에이트 대신 N,N-디메틸글리신 히드록로라이드를 사용해서 표제 화합물을 제조하였다. 바람직한 생성물 23 mg (20%)을 단리하였다.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 9.73 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.65 (dd, *J* = 1.8, 7.5 Hz, 1H), 8.24 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.53-7.48 (m, 2H), 7.44-7.36 (m, 2H), 6.59 (s, 1H), 4.49-4.44 (m, 1H), 4.14-4.09 (m, 1H), 3.50-3.30 (m, 1H), 3.22-3.11 (m, 3H), 2.72-2.71 (m, 1H), 2.24 (s, 6H), 2.05-2.01 (m, 2H), 1.70-1.42 (m, 2H); MS [M+H]⁺ = 633.2, 635.2; LCMS RT = 2.54 min.

[3117]

[3118]

실시예 241: N-(4-(4-아미노-7-[1-(2-메톡시에틸)피페리딘-4-일]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-클로로페닐)-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아



[3119]

[3120]

NMP (1 mL) 중 실시예 267의 화합물 (50 mg, 0.091 mmol)의 교반 용액에 트리에틸아민 (24 μ L, 0.18 mmol) 및 1-브로모-2-메톡시에탄 (10 μ L, 0.10 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 60 $^{\circ}$ C로 가열하고, 17시간 동안 교반되도록 하였다. 혼합물이 냉각되도록 하고, EtOAc (30 mL)와 포화 수성 NaHCO₃ (15 mL) 사이에 분배시켰다. 유기 상을 염수 (10 mL)로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 농축시켜 건조시켰다. Et₂O로 분쇄하여 바람직한 생성물 13 mg (24%)을 얻었다.

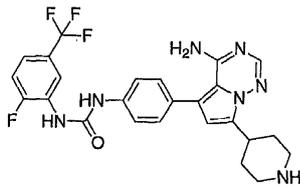
¹H-NMR (DMSO-d₆)

δ 9.73 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.65 (dd, *J* = 2.1, 7.2 Hz, 1H), 8.24 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.55-7.49 (m, 2H), 7.44-7.36 (m, 2H), 6.60 (s, 1H), 3.38-3.26 (m, 7H), 2.67 (s, 3H), 2.19-2.14 (m, 3H), 1.93-1.83 (m, 3H); **MS** [M+H]⁺ = 606.4, 608.3; **LCMS** **RT** = 2.99 min.

[3121]

[3122]

실시예 242: N-[4-(4-아미노-7-피페리딘-4-일피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일)페닐]-N'-(2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)우레아



[3123]

[3124]

실시예 111의 화합물의 제조를 위해 기술된 과정과 유사한 방식을 이용하되 실시예 110의 화합물 대신 실시예 272의 화합물을 사용해서 표제 화합물을 제조하였다. 바람직한 생성물 400 mg (96%)을 단리하였다.

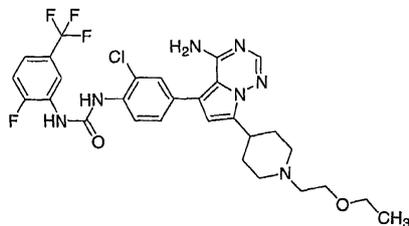
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 9.47-9.40 (m, 1H), 9.02-8.99 (m,

1H), 8.62 (dd, *J* = 2.1, 6.9 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.59-7.46 (m, 3H), 7.40-7.36 (m, 3H), 6.51 (s, 1H), 3.32-3.29 (m, 1H), 3.27-3.17 (m, 2H), 2.89-2.81 (m, 2H), 2.07-2.03 (m, 2H), 1.75-1.66 (m, 2H); **MS** [M+H]⁺ = 514; **LCMS** **RT** = 2.74 min.

[3125]

[3126]

실시예 243: N-(4-(4-아미노-7-[1-(2-에톡시에틸)피페리딘-4-일]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일)-2-클로로페닐)-N'-(2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)우레아



[3127]

[3128]

실시예 241의 화합물의 제조를 위해 기술된 과정과 유사한 방식을 이용하되 1-브로모-2-메톡시에탄 대신 1-브로모-2-에톡시에탄을 사용해서 표제 화합물을 제조하였다. 바람직한 생성물 29 mg (51%)을 단리하였다.

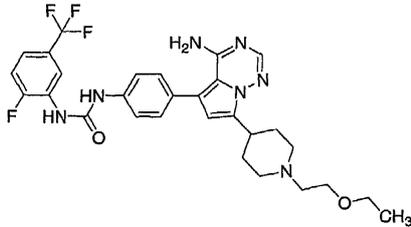
¹H-NMR (DMSO-d₆)

δ 9.73 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.65 (dd, *J* = 2.1, 7.5 Hz, 1H), 8.24 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.55-7.49 (m, 2H), 7.44-7.36 (m, 2H), 6.59 (s, 1H), 3.47 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.28 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 3.10-2.95 (m, 3H), 2.19-2.09 (m, 4H), 1.93-1.83 (m, 4H), 1.75-1.60 (m, 2H); **MS** [M+H]⁺ = 620.4, 622.3; **LCMS RT** = 2.97 min.

[3129]

[3130]

실시예 244: N-(4-{4-아미노-7-[1-(2-에톡시에틸)피페리딘-4-일]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일}페닐)-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아



[3131]

[3132]

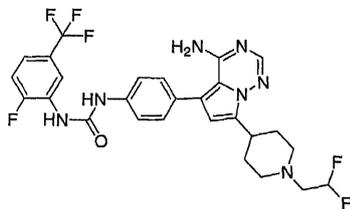
실시예 241의 화합물의 제조를 위해 기술된 과정과 유사한 방식을 이용하되 실시예 267의 화합물 대신 실시예 242의 화합물을, 1-브로모-2-메톡시에탄 대신 1-브로모-2-에톡시에탄을 사용해서 표제 화합물을 제조하였다. 바람직한 생성물 20 mg (35%)을 단리하였다.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 9.29 (s, 1H), 8.94 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 8.63 (dd, *J* = 2.4, 7.2 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.58-7.46 (m, 3H), 7.40-7.36 (m, 3H), 6.52 (s, 1H), 3.47 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.41 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.06-2.95 (m, 3H), 2.48-2.46 (m, 2H), 2.13-2.06 (m, 2H), 1.97-1.93 (m, 2H), 1.70-1.65 (m, 2H), 1.09 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H); **MS** [M+H]⁺ = 586.3; **LCMS RT** = 2.54 min.

[3133]

[3134]

실시예 245: N-(4-{4-아미노-7-[1-(2,2-디플루오로에틸)피페리딘-4-일]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일}페닐)-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아



[3135]

[3136]

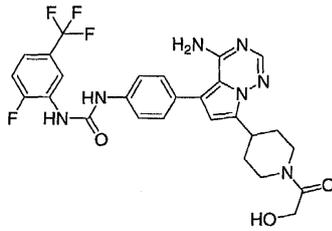
실시예 241의 화합물의 제조를 위해 기술된 과정과 유사한 방식을 이용하되 실시예 267의 화합물 대신 실시예 242의 화합물을, 1-브로모-2-메톡시에탄 대신 2-브로모-1,1-디플루오로에탄을 사용해서 표제 화합물을 제조하였다. 바람직한 생성물 23 mg (40%)을 단리하였다.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 9.30 (s, 1H), 8.94 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.63 (dd, *J* = 2.4, 7.2 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.58-7.46 (m, 3H), 7.413-7.35 (m, 3H), 6.48 (s, 1H), 6.15 (tt, *J* = 4.5, 55.8 Hz, 1H), 3.01-2.98 (m, 2H), 2.79-2.70 (m, 2H), 2.30-2.26 (m, 2H), 2.19-2.13 (m, 2H), 1.73-1.69 (m, 2H); **MS** [M+H]⁺ = 578.3; **LCMS RT** = 2.50 min.

[3137]

[3138]

실시예 246: N-(4-{4-아미노-7-(1-글리콜로일피페리딘-4-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일}페닐)-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아



[3139]

[3140]

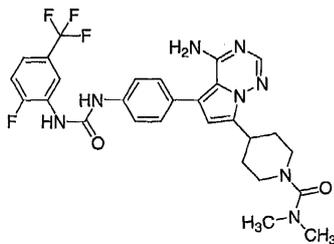
실시예 229의 화합물의 제조를 위해 기술된 과정과 유사한 방식을 이용하되 실시예 267의 화합물 대신 실시예 242의 화합물을, 나트륨 2-히드록시프로파노에이트 대신 글리콜산을 사용해서 표제 화합물을 제조하였다. 바람직한 생성물 11 mg (20%)을 단리하였다.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 9.29 (s, 1H), 8.94 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 8.63 (dd, *J* = 2.1, 7.5 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.57-7.46 (m, 3H), 7.39-7.36 (m, 3H), 6.52 (s, 1H), 4.50 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.12-4.09 (m, 2H), 3.79-3.75 (m, 1H), 3.44-3.35 (m, 1H), 3.18-3.09 (m, 1H), 2.87-2.72 (m, 1H), 2.07-2.00 (m, 2H), 1.67-1.50 (m, 2H); MS [M+H]⁺ = 572.5; LCMS RT = 3.04 min.

[3141]

[3142]

실시예 247: 4-(4-아미노-5-(4-((2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)-페닐)아미노)-카르보닐)아미노)페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-N,N-디메틸피페리딘-1-카르복스아미드



[3143]

[3144]

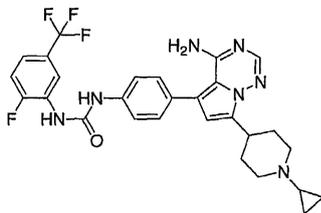
실시예 232의 화합물의 제조를 위해 기술된 과정과 유사한 방식을 이용하되 실시예 267의 화합물 대신 실시예 242의 화합물을, 메탄술포닐 클로라이드 대신 디메틸카르바산 클로라이드를 사용해서 표제 화합물을 제조하였다. 바람직한 생성물 18 mg (26%)을 단리하였다.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 9.29 (s, 1H), 8.94 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 8.63 (dd, *J* = 2.4, 6.9 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.58-7.47 (m, 3H), 7.40-7.37 (m, 3H), 6.54 (s, 1H), 3.67-3.62 (m, 2H), 2.87-2.80 (m, 3H), 2.73 (s, 6H), 2.01-1.97 (m, 2H), 1.66-1.62 (m, 2H); MS [M+H]⁺ = 585.3; LCMS RT = 3.15 min.

[3145]

[3146]

실시예 248: N-(4-[4-아미노-7-(1-시클로프로필피페리딘-4-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]페닐)-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아



[3147]

[3148]

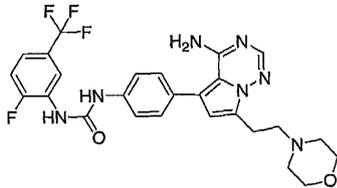
실시예 235의 화합물의 제조를 위해 기술된 과정과 유사한 방식을 이용하되 실시예 271의 화합물 대신 실시예 242의 화합물을 사용해서 표제 화합물을 제조하였다. 바람직한 생성물 19 mg (24%)을 단리하였다.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 9.29 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.63 (dd, *J* = 1.8, 7.2 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.58-7.43 (m, 3H), 7.39-7.36 (m, 3H), 6.50 (s, 1H), 3.11-3.01 (m, 3H), 2.33-2.26 (m, 2H), 2.02-1.89 (m, 2H), 1.67-1.59 (m, 3H), 1.17-1.07 (m, 1H), 0.43-0.29 (m, 3H); MS [M+H]⁺ = 554.3; LCMS RT = 2.42 min.

[3149]

[3150]

실시예 249: 1-{4-[4-아미노-7-(2-모르폴린-4-일)에틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]페닐}-3-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아



[3151]

[3152]

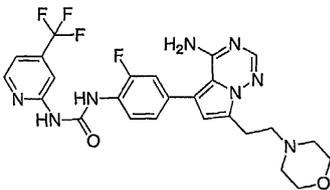
실시예 108의 화합물의 제조를 위해 기술된 과정과 유사한 방식을 이용하되 중간체 V 대신 5-브로모-7-(2-모르폴린-4-일)에틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-아민을 사용해서 표제 화합물을 제조하였다. 바람직한 생성물 53 mg (17%)을 단리하였다.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 9.31 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.62 (dd, *J* = 1.8, 7.5 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.57-7.46 (m, 3H), 7.41-7.35 (m, 3H), 6.56 (s, 1H), 3.58-3.54 (m, 4H), 3.04 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.63 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.46-2.41 (m, 4H); MS [M+H]⁺ = 544.2; LCMS RT = 2.82 min.

[3153]

[3154]

실시예 250: 1-{4-[4-아미노-7-(2-모르폴린-4-일)에틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-3-[4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]우레아



[3155]

[3156]

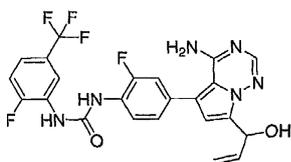
실시예 108의 화합물의 제조를 위해 기술된 과정과 유사한 방식을 이용하되 중간체 V 대신 5-브로모-7-(2-모르폴린-4-일)에틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-아민을, 중간체 M (N-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]-N'-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]우레아) 대신 중간체 AE를 사용해서 표제 화합물을 제조하였다. 바람직한 생성물 45 mg (13%)을 단리하였다.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 10.13-10.0 (m, 2H), 8.54 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.26 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.38-7.21 (m, 3H), 6.62 (s, 1H), 3.60-3.54 (m, 4H), 3.04 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.63 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 2.45-2.39 (m, 4H); MS [M+H]⁺ = 545.1; LCMS RT = 2.43 min.

[3157]

[3158]

실시예 251: N-{4-[4-아미노-7-(1-히드록시프로프-2-엔-1-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아

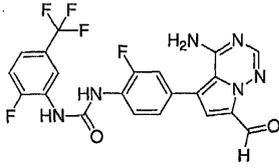


[3159]

[3160]

단계 1: 1-[4-(4-아미노-7-포르밀피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일)-2-플루오로페닐]-3-[2-플루오로-5-(트리

플루오로메틸)페닐]우레아의 제조



[3161]

[3162]

실시예 268의 화합물의 제조를 위해 기술된 과정과 유사한 방식을 이용하되 중간체 AE 대신 중간체 O를 사용해서 바람직한 생성물 727 mg (74%)을 단리하였다. **MS** [M+H]⁺ = 477.1; **LCMS RT** = 3.47 min.

[3163]

단계 2: 표제 화합물의 제조

[3164]

THF (10 mL) 중에 용해된 1-[4-(4-아미노-7-포르밀피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일)-2-플루오로페닐]-3-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아 (450 mg, 0.95 mmol)의 교반 용액에 실온에서 비닐 마그네슘 브롬화물 (9.45 mL, 9.45 mmol, THF 중 1.0 M)을 첨가하였다. 반응물을 1시간 동안 교반한 다음, MeOH (1 mL)로 킨칭하였다. 혼합물을 EtOAc (250 mL)와 포화 수성 Na₂CO₃ (100 mL) 사이에 분배시켰다. 유기상을 염수 (100 mL)로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 농축시켜 건조시켰다. Et₂O로 분쇄시켜 바람직한 생성물 300 mg (63%)을 얻었다.

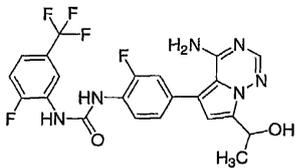
¹H-NMR

(DMSO-*d*₆) δ 8.65 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.27 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.36-7.27 (m, 5H), 7.13-7.07 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.70-6.60 (m, 1H), 4.29 (dd, *J* = 1.5, 5.7 Hz, 1H); **MS** [M+H]⁺ = 505.2; **LCMS RT** = 2.85 min.

[3165]

[3166]

실시예 252: N-{4-[4-아미노-7-(1-히드록시에틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-N1-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아



[3167]

[3168]

실시예 101의 화합물의 제조를 위해 기술된 과정과 유사한 방식을 이용하되 실시예 98의 화합물 대신 실시예 253의 화합물을 사용해서 표제 화합물을 제조하였다. 바람직한 생성물 5 mg (3%)을 단리하였다.

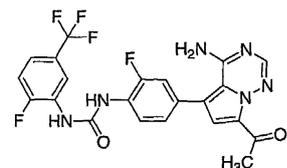
¹H-NMR (CD₃OD) δ 8.64 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.26 (t, *J* = 8.7

Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.36-7.25 (m, 4H), 6.71 (s, 1H), 5.40 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H), 1.61 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H); **MS** [M+H]⁺ = 493.2; **LCMS RT** = 2.84 min.

[3169]

[3170]

실시예 253: N-[4-(7-아세틸-4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일)-2-플루오로페닐]-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아



[3171]

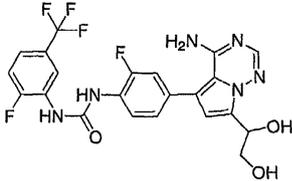
[3172]

실시예 103의 화합물의 제조를 위해 기술된 과정과 유사한 방식을 이용하되 중간체 M 대신 중간체 O를 사용해서 표제 화합물을 제조하였다. 바람직한 생성물 600 mg (78%)을 단리하였다.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 9.43 (br s, 1H), 9.32 (br s, 1H), 8.66 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 8.30 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.57-7.46 (m, 1H), 7.41-7.35 (m, 3H), 7.27 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.68 (s, 3H); MS [M+H]⁺ = 491.2; LCMS RT = 3.46 min.

[3173]

[3174] 실시예 254: N-{4-[4-아미노-7-(1,2-디히드록시에틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아



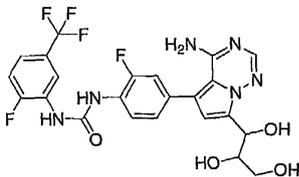
[3175]

[3176] 0°C에서 THF (2 mL) 중 실시예 234의 화합물 (150 mg, 0.30 mmol)의 교반 용액에 DIBAL-H (2.96 mL, 2.96 mmol, THF 중 1.0 M)를 첨가하였다. 반응물을 실온으로 가온하면서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 MeOH (1 mL)로 켄칭하고, EtOAc (300 mL) 및 포화 수성 나트륨 칼륨 타르테이트 (200 mL)로 희석하였다. 이 용액을 50°C에서 17시간 동안 교반하였다. 혼합물이 냉각되도록 하고, 유기상을 염수 (50 mL)로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 농축시켜 건조시켰다. 10% 내지 70% 아세토니트릴 구배의 용리액을 사용해서 잔류물을 정제용 HPLC로 정제함으로써 바람직한 생성물 31 mg (20%)을 얻었다.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 9.51 (br s, 1H), 9.35 (br s, 1H), 8.73 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.35 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.62-7.55 (m, 1H), 7.49-7.47 (m, 1H), 7.41-7.27 (m, 2H), 6.76 (s, 1H), 5.27 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.59-4.58 (m, 1H), 4.11 (s, 1H), 3.39 (d, J = 6.9 Hz, 2H); MS [M+H]⁺ = 509.2; LCMS RT = 2.98 min.

[3177]

[3178] 실시예 255: N-{4-[4-아미노-7-(1,2,3-트리히드록시프로필)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아



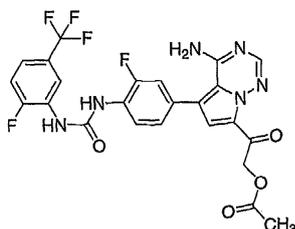
[3179]

[3180] 실시예 121의 화합물의 제조를 위해 기술된 과정과 유사한 방식을 이용하되 실시예 117의 화합물 대신 실시예 251의 화합물을 사용해서 표제 화합물을 제조하였다. 바람직한 생성물 17 mg (16%)을 단리하였다.

¹H-NMR (CD₃OD) δ 8.64 (d, J = 7.2, 1H), 8.25 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.67-7.54 (m, 1H), 7.35-7.23 (m, 3H), 6.79 (s, 1H), 5.33 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 4.14-4.11 (m, 1H), 3.74-3.63 (m, 2H); MS [M+H]⁺ = 539.3; LCMS RT = 2.59 min.

[3181]

[3182] 실시예 256: 2-(4-아미노-5-{3-플루오로-4-[(2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)아미노]카르보닐}아미노)페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-2-옥소에틸 아세테이트



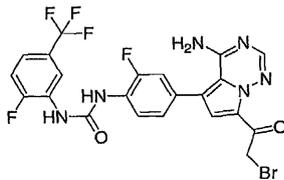
[3183]

[3184] 실온에서 DMSO (3 mL) 중 실시예 257의 화합물 (350 mg, 0.62 mmol)의 교반 용액에 칼륨 아세테이트 (302 mg, 3.07 mmol)를 첨가하였다. 반응물이 15분 동안 교반되도록 하였다. 혼합물을 EtOAc (100 mL)와 포화 수성 Na₂CO₃ (50 mL) 사이에 분배시켰다. 유기상을 건조시키고 (Na₂SO₄), 감압하에 농축시켰다. Et₂O로 분쇄시켜 바람직한 생성물 150 mg (44%)을 얻었다.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 9.43 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 9.30 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.65 (dd, *J* = 2.1, 7.5 Hz, 1H), 8.30 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.55-7.51 (m, 1H), 7.43-7.38 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.27 (dd, *J* = 1.8, 8.4 Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 2.14 (s, 3H); MS [M+H]⁺ = 549.2; LCMS RT = 3.60 min.

[3185]

[3186] 실시예 257: N-{4-[4-아미노-7-(브로모아세틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아



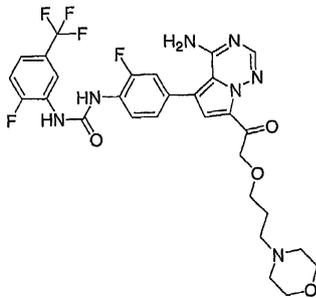
[3187]

[3188] 실시예 103의 단계 2의 화합물의 제조를 위해 기술된 과정과 유사한 방식을 이용하되 실시예 100의 화합물 대신 실시예 253의 화합물을 사용해서 표제 화합물을 제조하였다. 바람직한 생성물 340 mg (59%)을 단리하였다.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 9.13 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 9.00 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.35 (dd, *J* = 2.1, 7.8 Hz, 1H), 8.01 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.24-7.18 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.13-7.09 (m, 2H), 6.98 (dd, *J* = 1.8, 8.4 Hz, 1H), 4.63 (s, 2H); MS [M+H]⁺ = 569.4, 571.3; LCMS RT = 3.81min.

[3189]

[3190] 실시예 258: N-(4-{4-아미노-7-[(3-모르폴린-4-일프로폭시)아세틸]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일}-2-플루오로페닐)-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아



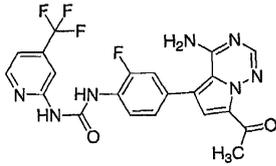
[3191]

[3192] 실온에서 DMSO (1 mL) 중 실시예 257의 화합물 (200 mg, 0.351 mmol)의 교반 용액에 디이소프로필에틸아민 (435 μL, 2.64 mmol) 및 3-모르폴린-4-일프로판-1-올 (364 μL, 2.64 mmol)을 첨가하였다. 반응물이 40℃에서 17시간 동안 교반되도록 하였다. 혼합물이 냉각되도록 하고, 10% 내지 70% 아세토니트릴 구배의 용리액을 사용해서 정제용 HPLC로 정제함으로써 바람직한 생성물 37 mg (17%)을 얻었다.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 9.62 (br s, 1H), 9.47 (br s, 1H), 8.65 (dd, *J* = 2.4, 7.2 Hz, 1H), 8.23 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.54-7.47 (m, 1H), 7.42-7.38 (m, 1H), 7.31 (dd, *J* = 2.1, 12.3 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 4.24 (d, *J* = 11.7 Hz, 2H), 4.05-3.96 (m, 4H), 3.86-3.77 (m, 4H), 3.43 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.24-3.20 (m, 2H), 1.91-1.85 (m, 2H); MS [M+H]⁺ = 634.2; LCMS RT = 2.75 min.

[3193]

[3194] 실시예 259: N-[4-(7-아세틸-4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일)-2-플루오로페닐]-N'-[4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]우레아



[3195]

[3196]

실시예 100의 화합물의 제조를 위해 기술된 과정과 유사한 방식을 이용하되 중간체 M 대신 중간체 AE를 사용해서 표제 화합물을 제조하였다. 바람직한 생성물 540 mg (58%)을 단리하였다.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 8.54 (d, J = 5.1 Hz, 1H),

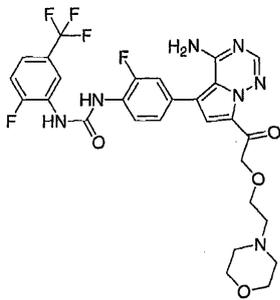
8.30 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.43-7.35 (m, 3H), 7.28 (dd, J = 1.8, 8.4

Hz, 1H), 2.68 (s, 3H); MS [M+H]⁺ = 474.0; LCMS RT = 3.29 min.

[3197]

[3198]

실시예 260: N-(4-{4-아미노-7-[(2-모르폴린-4-일)에톡시]아세틸}피콜로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일}-2-플루오로페닐)-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아



[3199]

[3200]

실시예 258의 화합물의 제조를 위해 기술된 과정과 유사한 방식을 이용하되 3-모르폴린-4-일프로판-1-올 대신 2-모르폴린-4-일에탄올을 사용해서 표제 화합물을 제조하였다. 바람직한 생성물 20 mg (12%)을 단리하였다.

¹H-NMR (DMSO-d₆)

δ 8.64 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.27 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.52-7.48 (m, 1H), 7.41-

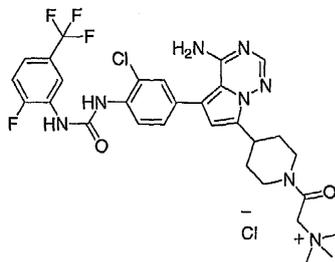
7.38 (m, 1H), 7.33-7.19 (m, 2H), 6.82 (s, 1H), 4.52-4.47 (m, 2H), 4.31-4.26 (m, 2H), 4.13-

3.73 (m, 8H), 3.57-3.51 (m, 2H); MS [M+H]⁺ = 620.2; LCMS RT = 2.74 min.

[3201]

[3202]

실시예 261: 2-(4-{4-아미노-5-[3-클로로-4-({[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]카르바모일}아미노)페닐]피콜로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일}피페리딘-1-일)-N,N,N-트리메틸-2-옥소에탄아미늄 클로라이드



[3203]

[3204]

실시예 229의 화합물의 제조를 위해 기술된 과정과 유사한 방식을 이용하되 나트륨 2-히드록시프로파노에이트 대신 카르복시-N,N,N-트리메틸메탄아미늄 클로라이드를 사용해서 표제 화합물을 제조하였다. 바람직한 생성물 37 mg (59%)을 단리하였다.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 9.73 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.65 (dd, J = 2.1, 7.5 Hz,

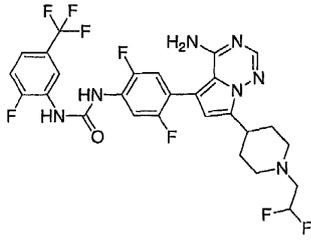
1H), 8.25 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.52-7.49 (m, 2H), 7.42-7.35 (m, 2H), 6.58 (s,

1H), 3.85-3.75 (m, 2H), 3.50-3.39 (m, 2H), 3.24 (m, 9H), 2.85-2.55 (m, 1H), 2.15-2.02 (m,

2H), 1.96 (s, 2H), 1.73-1.54 (m, 2H); MS [M]⁺ = 647.4; LCMS RT = 2.60 min.

[3205]

[3206] 실시예 262: N-(4-{4-아미노-7-[1-(2,2-디플루오로에틸)피페리딘-4-일]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일}-2,5-디플루오로페닐)-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아



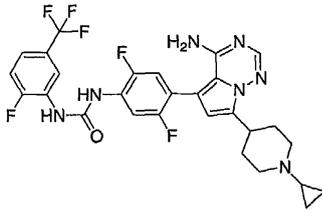
[3207]

[3208] 1 mL NMP 중 TEA (14 mg, 0.14 mmol), 2-브로모-1,1-디플루오로에탄 (40 mg, 0.27 mmol) 및 실시예 275의 화합물 (75 mg, 0.136 mmol)의 용액을 실온에서 1시간 동안 및 60°C에서 36시간 동안 교반하였다. 반응물을 EtOAc로 희석하고, 수성 탄산나트륨으로 세척하였다. 휘발성 물질을 진공하에 제거하여 황색 고체인 표제 화합물 (52 mg, 62%)을 제공하였다.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.56 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 8.71 (dd, 1H), 8.22 (dd, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.55-7.66 (m, 1H), 7.47-7.54 (m, 1H), 7.38 (dd, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.23 (tt, J = 56, 5 Hz, 1H), 3.34-3.39 (m, 1H), 3.09-3.21 (m, 2H), 2.82 (td, J = 16, 5 Hz, 2H), 2.32-2.44 (m, 2H), 1.92-2.03 (m, 2H), 1.71-1.84 (m, 2H); ES-MS *m/z* 614.3 [M+H]⁺, HPLC RT (min) 2.65.

[3209]

[3210] 실시예 263: N-(4-{4-아미노-7-(1-시클로프로필피페리딘-4-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일}-2,5-디플루오로페닐)-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아



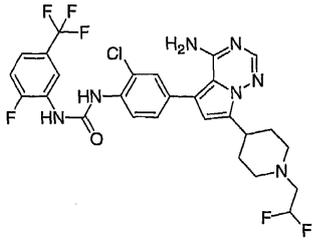
[3211]

[3212] MeOH (2 mL) 중 실시예 275의 화합물 (122.8 mg, 0.223 mmol)의 용액을 아세트산 (134 mg, 2.24 mmol), [(1-메톡시시클로프로필)옥시](트리메틸)실란 (234 mg, 1.34 mmol), 나트륨 시아노보로하이드라이드 (56 mg, 0.89 mmol) 및 3A 분자체로 처리하고, 60°C에서 밤새 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc로 희석하고, 탄산나트륨 용액으로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고, 실리카 플러그를 통해 여과하였다. 여과물을 농축시키고, 잔류물을 플래쉬 컬럼 (100% CH₂Cl₂ 내지 5% 2 N NH₃ (MeOH 중))에 의해 정제하여 백색 고체인 표제 화합물 (23 mg, 21%)을 제공하였다.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.55 (s, 1 H), 9.51 (s, 1 H), 8.71 (dd, 1 H), 8.22 (dd, 1 H), 7.55 to 7.64 (m, 1 H), 7.49 to 7.54 (m, 1 H), 7.37 (dd, 1 H), 6.58 (s, 1 H), 3.05 to 3.19 (m, 3 H), 2.30 to 2.41 (m, 1 H) 2.0-2.08 (m, 2 H), 1.60 to 1.76 (m, 4 H), 0.46 to 0.52 (m, 2 H), 0.33 to 0.40 (m, 2 H); ES-MS *m/z* 590.3 [M+H]⁺, HPLC RT (min) 2.53.

[3213]

[3214] 실시예 264: N-(4-{4-아미노-7-[1-(2,2-디플루오로에틸)피페리딘-4-일]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일}-2-클로로페닐)-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아



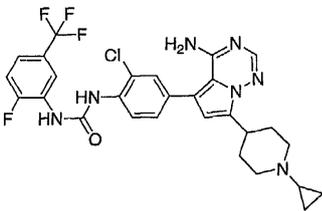
[3215]

[3216] 실시예 262와 동일한 방법에 의해 실시예 275의 화합물을 실시예 267의 화합물로 대체하여 제조하였다.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.01 (s, 1 H), 8.65 (dd, 1 H), 8.24 (d, 1 H), 7.90 (s, 1H), 7.36-7.58 (m, 5 H), 6.60 (s, 1 H), 6.15 (tt, J = 56, 4 Hz, 1 H), 2.95-3.14 (m, 2H), 3.29-3.31 (m, 1H), 2.95-3.14 (m, 2H), 2.75 (td, J = 16, 4 Hz; 2H), 2.12-2.21 (m, 2H), 1.83-2.01 (m, 2H), 1.62-1.79 (m, 2H). ES-MS *m/z* 612.3 [M+H]⁺, HPLC RT (min) 2.51.

[3217]

[3218] 실시예 265: N-{4-[4-아미노-7-(1-시클로프로필피페리딘-4-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-1-클로로페닐}-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아



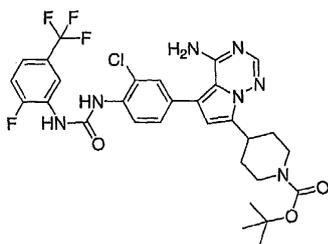
[3219]

[3220] 실시예 263과 동일한 방법에 의해 실시예 275의 화합물을 실시예 267의 화합물로 대체하여 제조하였다.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.51 (bs, 1H), 8.78 (bs, 1H), 8.35 (dd, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.13-7.30 (m, 2H), 7.05-7.10 (m, 2H), 6.27 (s, 1H), 2.68-2.88 (m, 3H), 1.94-2.06 (m, 1H), 1.94-2.06 (m, 2H), 1.61-1.68 (m, 1H), 1.28-1.41 (m, 3H), 0.08-0.17 (m, 2H), -0.03-0.04 (m, 2H); ES-MS *m/z* 588.3 [M+H]⁺, HPLC RT (min) 2.48.

[3221]

[3222] 실시예 266: tert-부틸 4-(4-아미노-5-{3-클로로-4-([2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]아미노)카르보닐}아미노}피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)피페리딘-1-카복실레이트



[3223]

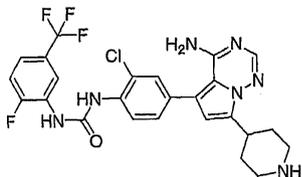
[3224] N₂로 채워진 플라스크에 중간체 AC (1.00 g, 3.79 mmol) 및 중간체 AV (1.91 g, 4.16 mmol)에 이어서 DMF (10 mL)를 첨가하였다. 용액에 N₂를 15분 동안 버블링한 다음, 팔라듐 아세테이트 (85 mg mg, 0.38 mmol) 및 트리페닐포스핀 (397 mg, 1.5 mmol)에 이어서 수성 2 M Na₂CO₃ (2.5 mL, 5.0 mmol)을 첨가하였다. 용액에 N₂를 추가로 15분 동안 버블링하고, 이어서 반응물을 80°C로 17시간 동안 가열하였다. 반응 물질을 실온으로 냉각시키고, CH₂Cl₂로 희석하였다. 이 현탁액을 셀라이트를 통해 여과하고, 휘발성 물질을 진공하에 제거하였다. 잔류물을 CH₂Cl₂에 녹이고, 짧은 실리카 컬럼으로 정제하였다 (CH₂Cl₂ 중 1-5% MeOH로 용리시킴)으로 정제하였다. 생성물을 함유하는 모든 분획을 합하고, 실리카를 통해 여과하고 (색상의 대부분이 제거됨), 여과물을 농축시켰다. 비등 에테르로 분쇄하여 백색 고체인 표제 화합물 (1.65 g, 수율 67%)을 얻었다. 이 물질은 약 10%의 탈할로겐화된 출발 물질을 함유하였다.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 9.73 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.65 (dd, 1H), 8.24 (dd, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.46-7.55 (m, 2H), 7.40-7.45 (m, 1H), 7.38 (dd, 1H), 6.62 (s, 1H), 4.01-4.12 (m, 2H), 3.28-3.35 (m, 1H), 2.75-2.98 (m, 2H), 1.91-2.02 (m, 2H), 1.55(ddd, 2H), 1.42 (s, 9H); MS [M+H]⁺ = 648.2; LCMS RT = 3.43 min.

[3225]

[3226]

실시예 267: N-[4-(4-아미노-7-피페리딘-4-일피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일)-2-클로로페닐]-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아



[3227]

[3228]

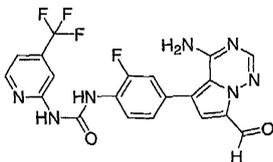
실온에서 1,2-디클로로에탄 50 mL 중 실시예 266의 화합물 (1.64 g, 2.53 mmol)의 현탁액을 TFA 10 mL로 처리하였다. 반응물은 신속하게 균질해졌으며, 10분의 시점에서 RP-HPLC에 의해 확인한 결과 출발 물질은 잔류하지 않는 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 진공하에 농축시키고, 잔류물을 다시 새로운 1,2-디클로로에탄 중에 넣고, 다시 농축시켰으며; 이를 2시간 반복하였다. 잔류물을 THF (15 mL) 및 EtOAc (85 mL) 중에 녹이고, 수성 탄산나트륨으로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고, 진공하에 농축시켜 황갈색 고체를 제공하였다. 에틸 아세테이트로 분쇄하여 황갈색 고체인 표제 화합물 (1.2 g, 87%)을 제공하였다.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 8.64 (dd, 1H), 8.23 (d, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.46-7.54 (m, 2H), 7.34-7.43 (m, 2H), 6.55 (s, 1H), 3.17 (tt, 2H), 2.96-3.05 (m, 2H), 2.60 (dd, 2H), 1.60-1.85-1.95 (m, 2H), 1.56 (ddd, 2H); MS [M+H]⁺ = 548.3; LCMS RT = 2.94 min.

[3229]

[3230]

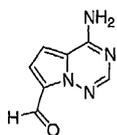
실시예 268: N-[4-(4-아미노-7-포르밀피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일)-2-플루오로페닐]-N'-[4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]우레아



[3231]

[3232]

단계 1: 4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-카르보알데히드의 제조



[3233]

[3234]

중간체 B (4.25 g, 19.9 mmol)의 용액을 THF 100 mL 중에 현탁시키고, 60% 수소화나트륨 (798 mg, 19.9 mmol)으로 처리하고, 실온에서 30분 동안 교반되도록 하였다. 이어서, 반응 혼합물을 -78°C로 냉각시키고, tert-부틸리튬을 적가하고, 반응물이 추가의 10분 동안 교반되도록 하였다. THF (15 mL) 중 DMF (15 mL)의 용액을 첨가하고, 반응물을 추가의 10분 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 얼음조로부터 제거하고, 추가의 30분 동안 가온되도록 하였다. 반응물을 메탄올 (2 mL)로 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (200 mL) 및 pH 7 인산염 완충액 (150 mL)으로 희석시켰다. 유기층을 물 (2회), 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 실리카 플러그를 통해 여과하였다. 진공하에 여과물을 농축하여 갈색 고체를 제공하였으며, 이를 H-NMR로 확인한 결과 바람직한 생성물 및 중간체 A의 4:1 혼합물인 것으로 나타났다. 상기 고체를 최소의 비등 MeOH 중에 현탁시키고 고체를 여과하여 회백색 고체인 표제 화합물 (1.78 g, 55%)을 제공하였다.

¹H-

NMR (DMSO-*d*₆) δ 10.25 (d, *J* = 1 Hz, 1H), 8.21 (bs, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.25 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 7.00 (dd, *J* = 5, 1 Hz, 1H); **MS** [M+H]⁺ = 163.3; **LCMS RT** = 1.14 min.

[3235]

[3236]

단계 2: 표제 화합물의 제조

[3237]

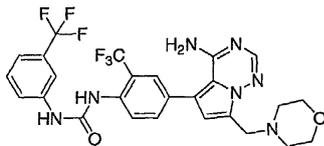
DMF 25 mL 중 4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-카르보알데히드 (1.781g, 10.98 mmol)의 용액을 -15°C로 냉각시키고, 1,3-N,N-디브로모-4,4-디메틸히단토인 (3.30 g, 11.5 mmol)으로 처리하였다. 반응물을 30분 동안 교반하고, 휘발성 물질을 진공하에 제거하고, 잔류물을 가열 메탄올로 분쇄하여 황색 고체인 중간체 브롬화물을 제공하였다. 이 브롬화물을 디옥산 (70 mL) 및 DMF (10 mL) 중에 녹이고, 고체인 중간체 AE (3.43 g, 8.80 mmol)를 첨가하였다. 용액을 15분 동안 N₂로 탈기시킨 다음, 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (851 mg, 0.74 mmol) 및 2 M 탄산나트륨 (7.34 mL, 14.7 mmol)을 첨가하였다. 용액을 다시 N₂로 15분 동안 탈기시킨 다음, 80°C로 밤새 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 EtOAc (300 mL)로 희석하고, 1 N 인산염 완충액 (pH 7.0)으로 2회, 염수로 1회 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 농축 건조시켰다. 잔류물을 비등 에테르로 분쇄하여 황색 고체인 표제 화합물 (1.83 g, 36% 2 단계)을 제공하였다.

[3238]

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 10.34 (s, 1H), 10.15 (bs, 1H), 10.10 (bs, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.31 (t, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.36-7.41 (m, 2H), 7.43 (dd, 1H), 7.31 (s, 1H); **MS** [M+H]⁺ = 460.0; **LCMS RT** = 3.39 min.

[3239]

실시예 269: N-[4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-(트리플루오로메틸)페닐]-N'-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아



[3240]

[3241]

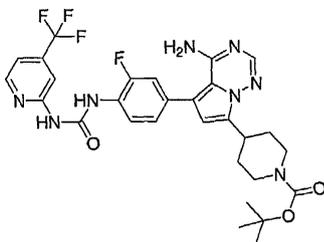
실시예 1에서 사용된 것과 동일한 과정을 이용하되 중간체 0를 중간체 AU로 대체함으로써 실시예 277의 화합물을 제조하였다.

[3242]

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 9.74 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.01-8.06 (m, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.70-7.74 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.50-7.58 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.41-7.46 (m, 1H), 6.75 (s, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.52-3.59 (m, 4H), 2.40-2.50 (m, 4H); **MS** [M+H]⁺ = 580.2; **LCMS RT** = 2.66 min.

[3243]

실시예 270: tert-부틸 4-(4-아미노-5-{3-플루오로-4-[(4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노]카르보닐)아미노}페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)피페리딘-1-카르복실레이트



[3244]

[3245]

N₂로 채워진 플라스크에 중간체 AC (850 mg, 2.15 mmol) 및 중간체 AE (1.37 g, 3.22 mmol)에 이어서 디옥산 (20 mL)을 첨가하였다. N₂를 15분 동안 용액에 버블링한 다음, 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (248 mg, 0.21 mmol)을 첨가하고, 이어서 수성 2 M Na₂CO₃ (3.2 mL, 6.4 mmol)을 첨가하였다. N₂를 추가의 15분 동안 용액에 버블링한 다음, 반응물을 80°C로 17시간 동안 가열하였다. 반응 물질을 실온으로 냉각시키고, CH₂Cl₂로 희석하였다. 이 현탁액을 셀라이트를 통해 여과시키고, 휘발성 물질을 진공하에 제거하였다. 잔류물을 CH₂Cl₂에

녹이고, 짧은 실리카 컬럼으로 정제하였다 (CH₂Cl₂ 중 1-5% MeOH로 용리시킴). 생성물을 함유하는 모든 분획을 합하고, 실리카를 통해 여과하고 (색상의 대부분이 제거됨), 여과물을 농축시켰다. 비등 에테르에서 분쇄하여 백색 고체인 표제 화합물 (934 mg, 수율 71%)을 제공하였다.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 8.53 (d,

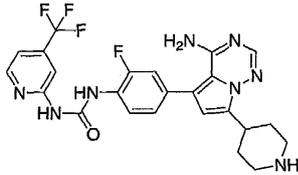
1H), 8.26 (t, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.20-7.40 (m, 3H), 6.61 (s, 1H), 4.00-4.11 (m, 2H), 3.25-3.39 (m, 1H), 2.77-3.00 (m, 2H), 1.91-2.02 (m, 2H), 1.54 (ddd, 2H), 1.40 (s, 9H);

MS [M+H]⁺ = 614.6; LCMS RT = 3.29.

[3246]

[3247]

실시예 271: N-[4-(4-아미노-7-피페리딘-4-일피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일)-2-플루오로페닐]-N'-[4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]우레아



[3248]

[3249]

실온에서 1,2-디클로로에탄 60 mL 중 실시예 270의 화합물 (930 mg, 1.5 mmol)의 현탁액을 TFA 15 mL로 처리하였다. 반응물은 신속하게 균질해졌으며, 10분의 시점에서 RP-HPLC로 확인한 결과 출발 물질은 남아있지 않았다. 반응 혼합물을 진공하에 농축시키고, 잔류물을 다시 새로운 1,2-디클로로에탄 중에 녹이고, 다시 농축하고; 이를 2시간 반복하였다. 잔류물을 THF (15 mL) 및 EtOAc (85 mL) 중에 녹이고, 수성 탄산나트륨으로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고, 진공하에 농축시켜 황갈색 고체를 제공하였다. 에틸 아세테이트로 분쇄하여 황갈색 고체인 표제 화합물 (705 mg, 91%)을 제공하였다.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 10.14 (bs, 1H), 10.06 (bs, 1H), 8.54

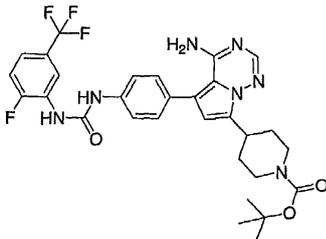
(d, 1H), 8.26 (t, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.31-7.40 (m, 2H), 7.24 (dd, 1H), 6.65 (s, 1H), 3.18 (tt, 1H), 3.01 (broad d, 2H), 2.61 (td, 2H), 1.92 (broad d, 2H), 1.54 (ddd, 2H); MS

[M+H]⁺ = 515.2; LCMS RT = 2.34.

[3250]

[3251]

실시예 272: tert-부틸 4-(4-아미노-5-((4-((2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)아미노)카르보닐)아미노)페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)피페리딘-1-카르복실레이트



[3252]

[3253]

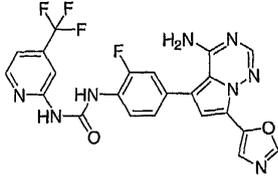
디옥산 10 mL 중 중간체 AC (700 mg, 1.77 mmol) 및 중간체 M (974 mg, 2.30 mmol)의 용액을 DMF 5 mL로 처리하고, N₂ 가스로 충분히 탈기시켰다. 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (248 mg, 0.21 mmol)을 첨가한 다음 수성 2 M Na₂CO₃ (3.2 mL, 6.4 mmol)을 첨가하고, N₂를 추가의 15분 동안 용액에 버블링하였다. 반응물을 80°C로 16시간 동안 가열하였다. 반응 물질을 실온으로 냉각시키고, CH₂Cl₂로 희석하였다. 이 현탁액을 셀라이트를 통해 여과하고, 휘발성 물질을 진공하에 제거하였다. 잔류물을 CH₂Cl₂에 녹이고, 짧은 실리카 컬럼으로 정제하였다 (CH₂Cl₂ 중 1-5% MeOH로 용리시킴). 생성물을 함유하는 모든 분획을 합하고, 실리카를 통해 여과하고 (색상의 대부분이 제거됨), 여과물을 농축시켰다. 비등 에테르 중에서 분쇄하여 백색 고체인 표제 화합물 (437 mg, 수율 40%)을 제공하였다.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 9.29 (s, 1H), 8.94 (d, 1H), 8.62 (dd, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.56 (d, 2H), 7.45-7.55 (m, 1H), 7.38-7.43 (m, 2H), 1.55 (ddd, 2H), 1.40 (s, 9H); MS [M+H]⁺ = 614.0; LCMS RT = 3.40 min.

[3254]

[3255]

실시예 273: N-[4-[4-아미노-7-(1,3-옥사졸-5-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐]-N'-[4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]우레아



[3256]

[3257]

MeOH (25 중량%, 211 mg, 0.98 mmol) 중 나트륨 메톡시드의 용액을 MeOH (2 mL) 및 THF (8 mL) 중에 녹이고, 용액을 0°C로 냉각하였다. 이 용액에 톨루엔술포닐메틸이소시아니드 (96.6 mg, 0.49 mmol) 및 N-[4-(4-아미노-7-포르밀피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일)-2-플루오로페닐]-N'-[4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]우레아 (150 mg, 0.33 mmol)를 연속 첨가하였다. 반응물을 0°C에서 5분 동안 교반한 다음, 60°C에서 1시간 동안 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc (100 mL)로 희석하였다. 유기층을 물 (2×)로 세척하고, 황산 나트륨으로 건조시켰다. 현탁물을 여과하고, 여과물을 진공하에 농축시켰다. 생성된 고체를 에테르로 분쇄하고, 이후 THF로 분쇄하여 황갈색 고체인 표제 화합물 (67 mg, 41%)을 제공하였다.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 9.43 (s, 1H), 9.30 (s, 1H),

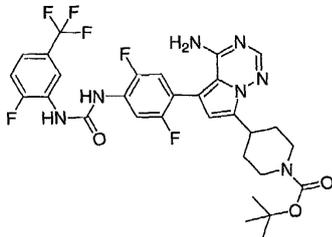
8.65 (dd, 1H), 8.31 (t, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.52 (t, 1H), 7.37-7.46 (m, 2H), 7.26-7.32 (m, 1H),

7.23 (m, 1H); MS [M+H]⁺ = 499.1; LCMS RT = 3.00 min.

[3258]

[3259]

실시예 274: tert-부틸 4-(4-아미노-5-{2,5-디플루오로-4-[(2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)아미노]카르보닐}아미노)페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)피페리딘-1-카르복실레이트



[3260]

[3261]

N₂로 채워진 플라스크에 중간체 AC (1.00 g, 2.52 mmol) 및 중간체 AH (1.28 g, 2.78 mmol)에 이어서 DMF (10 mL)를 첨가하였다. N₂를 15분 동안 용액에 버블링한 다음, 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (292 mg, 0.252 mmol)을 첨가하고, 이어서 수성 2 M Na₂CO₃ (2.5 mL, 5.0 mmol)을 첨가하였다. N₂를 추가의 15분 동안 용액에 버블링한 다음, 반응물을 80°C로 17시간 동안 가열하였다. 반응 물질이 실온으로 냉각되도록 하고, CH₂Cl₂로 희석하였다. 이 현탁액을 셀라이트를 통해 여과하고, 휘발성 물질을 진공하에 제거하였다. 잔류물을 CH₂Cl₂에 녹이고, 짧은 실리카 컬럼으로 정제하였다 (CH₂Cl₂ 중 1-5% MeOH로 용리시킴). 생성물을 함유하는 모든 분획을 합하고, 실리카를 통해 여과하고 (색상의 대부분이 제거됨), 여과물을 농축시켰다. 비등 에테르 중에서 분쇄하여 백색 고체인 표제 화합물 (980 mg, 수율 59%)을 제공하였다.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 9.48 (s, 1H), 9.43 (s, 1H),

8.63 (dd, 1H), 8.14 (dd, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.39-7.54 (m, 3H), 7.30 (dd, 1H), 6.55 (s, 1H),

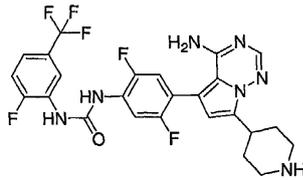
4.05 (bd, 2H), 3.56-3.63 (m, 1H), 2.86 (br s, 2H), 1.89-2.02 (m, 2H), 1.53 (ddd, 2H), 1.40

(s, 9H); MS [M+H]⁺ = 650.2; LCMS RT = 3.45 min.

[3262]

[3263]

실시예 275: N-[4-(4-아미노-7-피페리딘-4-일)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2,5-디플루오로페닐]-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아



[3264]

[3265]

실온에서 1,2-디클로로에탄 10 mL 중 실시예 274의 화합물 (498 mg, 0.77 mmol)의 현탁액을 TFA 3 mL로 처리하였다. 반응물은 신속하게 균질해졌으며, 10분의 시점에서 RP-HPLC로 확인한 결과 출발 물질은 남아있지 않았다. 반응 혼합물을 진공하에 농축시키고, 잔류물을 다시 새로운 1,2-디클로로에탄 중에 녹이고, 다시 농축시켰으며, 이를 2시간 반복하였다. 잔류물을 THF (5 mL) 및 EtOAc (35 mL) 중에 녹이고, 수성 탄산나트륨으로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고, 진공하에 농축시켜 황갈색 고체를 제공하였다. 에틸 아세테이트로 분쇄하여 황갈색 고체인 표제 화합물 (178 mg, 42%)을 제공하였다. 모액을 농축시켜 유사한 순도의 추가의 표제 화합물 (201 mg, 48 mmol)을 제공하였다.

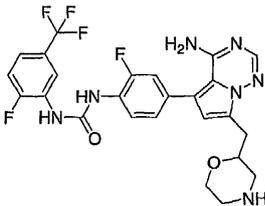
¹H-NMR (DMSO-d₆)

δ 9.54 (bs, 2H), 8.70 (dd, 1H), 8.21 (dd, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.60 (dd, 1H), 7.30-7.46 (m, 1H), 7.38 (dd, 1H), 6.57 (s, 1H), 3.16-3.31 (m, 1H), 3.02-3.12 (m, 2H), 2.60-2.74 (m, 2H), 1.89-2.02 (m, 2H), 1.60 (ddd, 2H), 1.42 (s, 9H); MS [M+H]⁺ = 550.2; LCMS RT = 2.43 min.

[3266]

[3267]

실시예 276: N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-2-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아



[3268]

[3269]

트리에틸실란 (1 mL) 중 실시예 289의 단계 4에서 형성된 생성물 (100 mg, 0.15 mmol)의 현탁액을 붕소트리플루오라이드 디에틸 에테르에이트 (50 μL, 0.39 mmol)로 처리하고, 밀봉된 튜브에서 80°C로 1시간 동안 가열하였다. 반응물을 2 N NaOH (2 mL)로 킨칭하고, 에테르로 희석시켰다. 에테르 층을 분리하였다. 이어서, 수성물질을 EtOAc로 추출하였다. EtOAc 층을 건조시키고 (MgSO₄), 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 (MPLC, 10-25% MeOH/CH₂Cl₂) 상에서 정제하였다. 연황색 고체를 단리하였다 (25 mg, 30%).

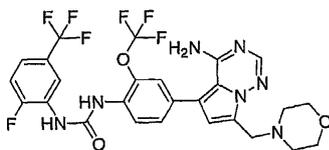
¹H-NMR (CD₃OD) δ 8.64 (d, J = 7.7 Hz, 1 H), 8.26 (t, J = 8.6 Hz, 1 H),

7.84 (s, 1 H), 7.36-7.26 (m, 4 H), 6.64 (s, 1H), 4.10-3.98 (m, 2 H), 3.73 (dd, J₁ = 12 Hz, J₂ = 3.3 Hz, 1H), 3.22-2.97 (m, 5 H), 2.83 (dd, J₁ = 13 Hz, J₂ = 11 Hz, 1H); MS [M+H]⁺ = 548.2; LCMS RT = 2.87 min.

[3270]

[3271]

실시예 277: N-[4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-(트리플루오로메톡시)페닐]-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아



[3272]

[3273]

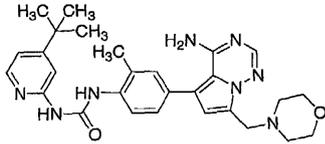
실시예 1에서 사용된 것과 동일한 과정을 이용하되 중간체 0를 중간체 AL로 대체하여 실시예 277의 화합물을 제조하였다.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 9.61 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.61-8.67 (m, 1H), 8.36 (d, 1H, 7.92 (s, 1H), 7.37-7.56 (m, 5H), 6.70 (s, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.50-3.85 (m, 4H), 2.40-2.48 (m, 4H); MS [M+H]⁺ = 614.0; LCMS RT = 3.03 min.

[3274]

[3275]

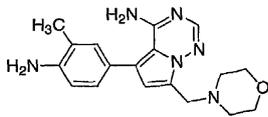
실시예 278: N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-메틸페닐}-N'-(4-tert-부틸피리딘-2-일)우레아



[3276]

[3277]

단계 1. 5-(4-아미노-3-메틸페닐)-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-아민의 제조



[3278]

[3279]

중간체 E의 제조에 사용된 과정을 이용하되 단계 4에서 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)아닐린을 중간체 AK로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다.

[3280]

[3281]

단계 2. 표제 화합물의 제조

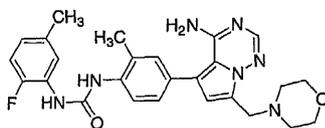
[3282]

실시예 2의 화합물의 제조에 사용된 과정을 이용하되 페닐(3-tert-부틸이속사졸-5-일)카르바메이트를 페닐(4-tert-부틸피리딘-2-일)카르바메이트로, 중간체 E를 5-(4-아미노-3-메틸페닐)-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-아민으로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다.

[3283]

[3284]

실시예 279: N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-메틸페닐}-N'-(2-플루오로-5-메틸페닐)우레아



[3285]

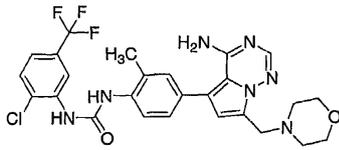
[3286]

실시예 4의 화합물의 제조에 사용된 과정을 이용하되 2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐 이소시아네이트를 1-플루오로-2-이소시아네이트-4-메틸벤젠으로, 중간체 E를 실시예 278의 단계 1의 화합물로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다.

[3287]

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 9.02 (s, 1 H), 8.47 (s, 1 H), 8.05-8.00 (m, 2 H), 7.90 (s, 1 H), 7.30-7.23 (m, 2 H), 7.11 (dd, *J*₁ = 11.5 Hz, *J*₂ = 7.9 Hz, 1 H), 6.82-6.77 (m, 1 H), 6.62 (s, 1 H), 3.82 (s, 2 H), 3.56 (t, *J* = 4.7 Hz, 4 H), 2.47-2.41 (m, 4 H), 2.31 (s, 3 H), 2.67 (s, 3 H); MS [M+H]⁺ = 490.3; LCMS RT = 1.82 min.

[3288] 실시예 280: N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-메틸페닐}-N'-[2-클로로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아



[3289]

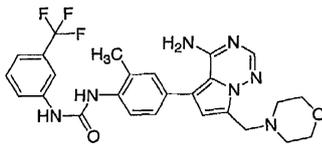
[3290] 실시예 4의 화합물의 제조에 사용된 과정을 이용하되 2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐 이소시아네이트를 1-클로로-2-이소시아네이트-4-(트리플루오로메틸)벤젠으로, 중간체 E를 실시예 278의 단계 1의 화합물로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다.

¹H-NMR

(DMSO-d₆) δ 8.63 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.93 (s, 1 H), 7.91 (s, 1 H), 7.73 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.38 (dd, J₁ = 8.4 Hz, J₂ = 1.6 Hz, 1 H), 7.33 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 7.26 (dd, J₁ = 8.4 Hz, J₂ = 2.7 Hz, 1 H), 6.63 (s, 1 H), 3.83 (s, 2 H), 3.56 (t, J = 4.6 Hz, 4 H), 2.48-2.42 (m, 4 H), 2.33 (s, 3 H); MS [M+H]⁺ = 560.2, 562.2; LCMS RT = 2.49 min.

[3291]

[3292] 실시예 281: N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-메틸페닐}-N'-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아



[3293]

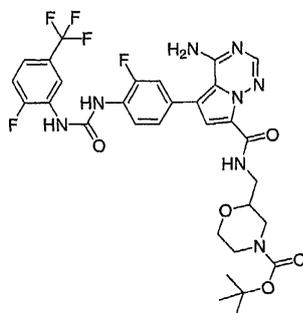
[3294] 실시예 4의 화합물의 제조에 사용된 과정을 이용하되 2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐 이소시아네이트를 1-이소시아네이트-3-(트리플루오로메틸)벤젠으로, 중간체 E를 5-(4-아미노-3-메틸페닐)-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-아민 (실시예 278, 단계 1)으로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다.

¹H-

NMR (DMSO-d₆) δ 8.06 (s, 1 H), 7.93 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.91 (s, 1 H), 7.59-7.49 (m, 2 H), 7.32-7.29 (m, 2 H), 7.25 (dd, J₁ = 8.3 Hz, J₂ = 2.3 Hz, 1 H), 6.62 (s, 1 H), 3.82 (s, 2 H), 3.56 (t, J = 4.5 Hz, 4 H), 2.48-2.41 (m, 4 H), 2.31 (s, 3 H); MS [M+H]⁺ = 526.2; LCMS RT = 2.40 min.

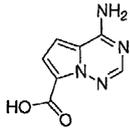
[3295]

[3296] 실시예 282: tert-부틸 2-({[4-아미노-5-{3-플루오로-4-([2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)아미노]카르보닐}아미노]페닐}피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)카르보닐)아미노)메틸)모르폴린-4-카르복실레이트



[3297]

[3298] 단계 1: 4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-카르복실산의 제조



[3299]

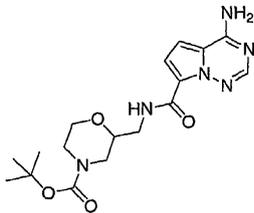
[3300] THF (100 mL) 중 중간체 B (2.0 g, 9.93 mmol)의 현탁액을 -78°C로 냉각시키고, hexan (27.6 mL, 46.9 mmol) 중 nBuLi의 1.7 N 용액으로 천천히 처리하였다. 현탁물을 1시간 동안 교반한 다음, 건조 CO₂ 중에 버블링하였다. 이 가스를 1시간 동안 버블링한 다음, 반응물을 물로 킨칭하고, 실온이 되도록 하였다. 수층에서 침전물이 형성되었다. 이상(biphasic) 혼합물을 여과하였다. 모액을 농축시키고, 물로 희석하였다. 남아있는 고체를 여과하고, 물로 세정하였다. 이 과정을 3시간 동안 반복하여 회백색 고체 (1.4 g, 85%)를 얻었다.

MS

[3301]

[M+H]⁺ = 179.2; LCMS RT = 1.12 min.

[3302] 단계 2: tert-부틸 2-({[(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)카르보닐]아미노}메틸)모르폴린-4-카르복실레이트의 제조



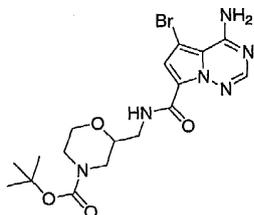
[3303]

[3304] 4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-카르복실산 (215 mg, 1.21 mmol)을, DMF (5 mL) 중의 1-히드록시벤조트리아졸 일수화물 (245 mg, 1.81 mmol) 및 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 히드록로라이드 (347 mg, 1.81 mmol)과 합하였다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반한 다음, tert-부틸 2-(아미노메틸)모르폴린-4-카르복실레이트 (274 mg, 1.27 mmol)를 첨가하였다. 1시간 후, 반응물을 포화 NaHCO₃ 용액에 붓고, 1시간 동안 교반하였다. 생성물을 진공 여과에 의해 수집하여 황갈색 고체 (400 mg, 88%)를 제공하였다.

[3305]

MS [M+H]⁺ = 377.0; LCMS RT = 2.71 min.

[3306] 단계 3: tert-부틸 2-({[(4-아미노-5-브로모피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)카르보닐]아미노}메틸)모르폴린-4-카르복실레이트의 제조



[3307]

[3308] THF (5 mL) 중 tert-부틸 2-({[(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)카르보닐]아미노}메틸)모르폴린-4-카르복실레이트 (100 mg, 0.27 mmol)의 용액을 -50°C로 냉각시키고, 30분에 걸쳐 1,3-디브로모-5,5-디메틸히단토인 (37 mg, 0.13 mmol)으로 나누어 처리하였다. 이어서, 반응물을 포화 Na₂SO₃으로 킨칭하고, 실온으로 가온하였다. 생성물을 EtOAc로 추출하고, 건조시키고 (MgSO₄), 농축시켰다. 조 생성물을 EtOAc로 분쇄하고, 여과하였다. 백색 고체를 수집하였다 (60 mg, 50%).

[3309]

MS [M+H]⁺ = 545.96, 456.86; LCMS RT = 2.90 min.

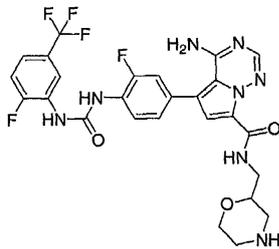
[3310] 단계 4: 표제 화합물의 제조

[3311] tert-부틸-2-((4-아미노-5-브로모피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)카르보닐)아미노)메틸)모르폴린-4-카르복실레이트 (60 mg, 0.13 mmol)를 DMF (0.5 ml)에 용해시키고, 1,4-디옥산 (0.5 mL) 중 중간체 0 (62 mg, 0.14 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 3시간 탈기시킨 다음, Na₂CO₃ (2 N, 127 μL, 0.26 mmol) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (4 mg, 0.004 mmol)으로 처리하였다. 혼합물을 다시 탈기시키고, 80°C로 2시간 동안 가열하였다. 반응물을 냉각시키고, 실리카의 플러그에 통과시켜 농축시켰다. 조 잔류물을 10% EtOAc/Hex로 분쇄하고, 바람직한 생성물을 진공 여과에 의해 수집하여 황갈색 고체 (60 mg, 60%)를 얻었다.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 9.44 (bs, 1 H), 9.29 (bs, 1 H), 9.19 (t, J = 5.8 Hz, 1 H), 8.66 (d, J = 4.4 Hz, 1 H), 8.30 (t, J = 8.7 Hz, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 7.52 (t, J = 9.8 Hz, 1 H), 7.44-7.38 (m, 2 H), 7.27 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.24 (s, 1 H), 3.89-3.82 (m, 2 H), 3.73-3.36 (m, 4 H), 2.88-2.55 (m, 2H), 2.47-2.43 (m, 1H), 1.39 (s, 9 H); MS [M+H]⁺ = 691.0; LCMS RT = 3.66 min.

[3312]

[3313] 실시예 283: 4-아미노-5-({3-플루오로-4-([2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)-페닐)아미노}카르보닐)아미노}페닐)-N-(모르폴린-2-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-카르복사미드



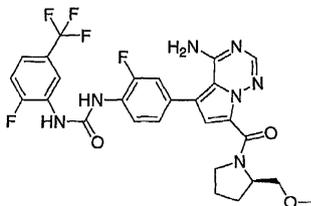
[3314]

[3315] tert-부틸-2-((4-아미노-5-({3-플루오로-4-([2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)-페닐)아미노}카르보닐)아미노}페닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)-카르보닐)아미노)메틸)모르폴린-4-카르복실레이트 (55 mg, 0.08 mmol)를 1,4-디옥산 (1 mL) 중에 현탁시키고, 디옥산 (100 μL) 중 4 N HCl로 처리하고, 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 현탁물을 농축시키고, 포화 NaHCO₃으로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 건조시키고 (MgSO₄), 농축시켰다. 이어서, 조 샘플을 EtOAc로 분쇄하였다. 바람직한 생성물을 진공 여과에 의해 수집하였다 (47 mg, 99%).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 9.44 (bs, 1 H), 9.30 (bs, 1 H), 9.16 (m, 1 H), 8.67 (d, J = 7.0 Hz, 1 H), 8.30 (t, J = 8.3 Hz, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 7.53 (t, J = 9.6 Hz, 1 H), 7.44-7.38 (m, 2 H), 7.27 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.23 (s, 1 H), 3.77 (d, J = 10.7 Hz, 1 H), 3.55-3.40 (m, 4 H), 2.82 (d, J = 12 Hz, 1 H), 2.71-2.55 (m, 3 H), 2.47-2.38 (m, 1 H); MS [M+H]⁺ = 591.2; LCMS RT = 2.58 min.

[3316]

[3317] 실시예 284: N-[4-(4-아미노-7-([2-(메톡시메틸)피롤리딘-1-일]카르보닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일)-2-플루오로페닐]-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아



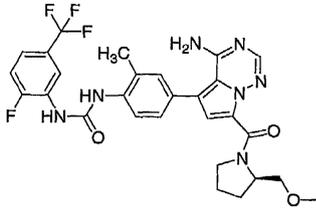
[3318]

[3319] 실시예 282의 화합물의 제조에 사용된 과정을 이용하되 단계 2에서 tert-부틸 2-(아미노메틸)모르폴린-4-카르복실레이트를 (2R)-2-(메톡시메틸)피롤리딘으로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다.

¹H-NMR (CD₃OD) δ 8.65 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 8.30 (t, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 7.37-7.29 (m, 4 H), 6.93 (s, 1 H), 4.73-4.55 (m, 2 H), 4.47-4.39(m, 1 H), 3.69-3.54 (m, 2 H), 3.42 (s, 3 H), 3.15-3.03 (m, 1 H), 2.17-1.91 (m, 3 H); **MS** [M+H]⁺ = 590.8; **LCMS RT** = 3.33 min.

[3320]

[3321] 실시예 285: N-[4-(4-아미노-7-([2-(메톡시메틸)피롤리딘-1-일]카르보닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일)-2-메틸페닐]-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아



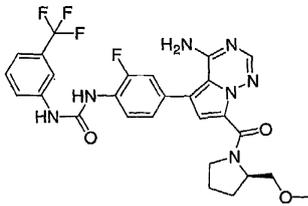
[3322]

[3323] 실시예 282의 화합물의 제조에 사용된 과정을 이용하되 단계 2에서 tert-부틸 2-(아미노메틸)모르폴린-4-카르복실레이트를 (2R)-2-(메톡시메틸)피롤리딘으로, 단계 4에서 중간체 O를 중간체 AF로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다.

¹H-NMR (CD₃OD) δ 8.64 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H), 7.91 (s, 1 H), 7.87 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H), 7.39-7.32 (m, 4 H), 6.90 (s, 1H), 4.67-4.60 (m, 2 H), 4.47-4.39(m, 1 H), 3.69-3.55 (m, 2 H), 3.42 (s, 3 H), 3.11-3.03 (m, 1 H), 2.39 (s, 3 H), 2.19-1.93 (m, 3 H); **MS** [M+H]⁺ = 586.7; **LCMS RT** = 3.26 min.

[3324]

[3325] 실시예 286: N-[4-(4-아미노-7-([2-(메톡시메틸)피롤리딘-1-일]카르보닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일)-2-플루오로페닐]-N'-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아



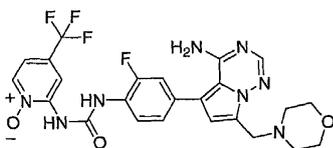
[3326]

[3327] 실시예 282의 화합물의 제조에 사용된 과정을 이용하되 단계 2에서 tert-부틸 2-(아미노메틸)모르폴린-4-카르복실레이트를 (2R)-2-(메톡시메틸)피롤리딘으로, 단계 4에서 중간체 O를 중간체 Q로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다.

¹H-NMR (CD₃OD) δ 8.24 (t, *J* = 8.5 Hz, 1 H), 7.96 (s, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 7.62 (d, *J* = 9.2 Hz, 1 H), 7.50 (t, *J* = 7.9 Hz, 1 H), 7.36-7.28 (m, 3 H), 6.93 (s, 1H), 4.66-4.60 (m, 2 H), 4.46-4.40(m, 1 H), 3.68-3.53 (m, 2 H), 3.42 (s, 3 H), 3.12-3.04 (m, 1 H), 2.18-1.96 (m, 3 H); **MS** [M+H]⁺ = 572.3; **LCMS RT** = 3.05 min.

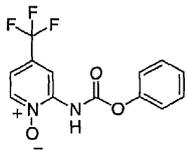
[3328]

[3329] 실시예 287: N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-N'-[1-옥시도-4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]우레아



[3330]

[3331] 단계 1: 페닐 [1-옥시도-4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]카르바메이트의 제조



[3332]

[3333] 중간체 H (300 mg, 1.06 mmol)를 CHCl₃ (5 mL) 중에 현탁시키고, m-CPBA (238 mg, 1.06 mmol)로 처리하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 포화 NaHCO₃으로 켄칭하고, CHCl₃으로 추출하였다. 유기층을 건조시키고, (MgSO₄) 농축시켰다. 용리 용매로서 CH₂Cl₂를 사용해서 조 잔류물을 실리카 상에서 정제하였다 (260 mg, 82 %).

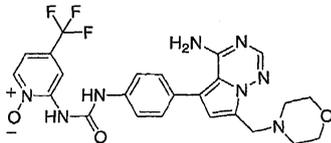
[3334] ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 8.53-8.49 (m, 2 H), 7.49-7.41 (m, 3 H), 7.33-7.25 (m, 3 H); MS [M+H]⁺ = 299.1; LCMS RT = 2.99 min.

[3335] 단계 2. 표제 화합물의 제조

[3336] 실시예 2의 화합물의 제조에 사용된 과정을 이용하되 페닐(3-tert-부틸이속사졸-5-일)카르바메이트를 페닐 [1-옥시도-4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]카르바메이트로, 중간체 E를 5-(4-아미노-3-플루오로페닐)-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-아민으로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다.

[3337] ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 10.82 (s, 1 H), 10.01 (s, 1 H), 8.61 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 8.57 (d, J = 7.0, 1 H), 8.22 (t, J = 8.5, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 7.44 (dd, J₁ = 7.0 Hz, J₂ = 2.8 Hz, 1 H), 7.36 (dd, J₁ = 12 Hz, J₂ = 2.0 Hz, 1 H), 7.27(dd, J₁ = 8.3 Hz, J₂ = 1.7 Hz, 1 H), 6.69 (s, 1 H), 3.82 (s, 2 H), 3.55 (t, J = 4.4, 4 H), 2.47-2.41 (m, 4H); MS [M+H]⁺ = 547.1; LCMS RT = 2.14 min.

[3338] 실시예 288: N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]페닐}-N'-[1-옥시도-4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]우레아

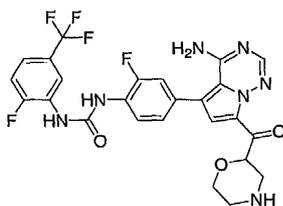


[3339]

[3340] 실시예 287의 화합물의 제조에 사용된 과정을 이용하되 단계 2에서 5-(4-아미노-3-플루오로페닐)-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-아민을 중간체 E로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다.

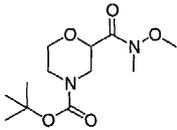
[3341] ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 10.34 (s, 1 H), 10.19 (s, 1 H), 8.60 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 8.58 (d, J = 6.8, 1 H), 7.91 (s, 1 H), 7.60 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 3 H), 6.64 (s, 1 H), 3.82 (s, 2 H), 3.56 (t, J = 4.6, 4 H), 2.47-2.41 (m, 4H); MS [M+H]⁺ = 529.3; LCMS RT = 2.14 min.

[3342] 실시예 289: N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-2-일카르보닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아



[3343]

[3344] 단계 1. tert-부틸 2-[메톡시(메틸)카르바모일]모르폴린-4-카르복실레이트의 제조



[3345]

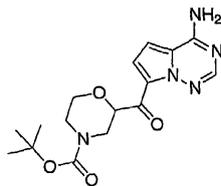
[3346] 시판되는 4-(tert-부톡시카르보닐)모르폴린-2-카르복실산 (1.95 g, 8.43 mmol), 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸 카르보디이미드 히드록로라이드 (1.94 g, 10.1 mmol) 및 1-히드록시벤조트리아졸 일수화물 (1.25 g, 9.28 mmol)을 DMF (10 mL) 중에서 합하고, 실온에서 15분 동안 교반한 다음, N,O-디메틸히드록실아민 (0.987 g, 10.1 mmol)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 이어서, 반응물을 농축시키고, CHCl₃ 중 20% 이소프로판올과 포화 NaHCO₃ 사이에 분배시켰다. 유기층을 건조시키고 (MgSO₄), 농축시켰다. CH₂Cl₂ 및 용리 용매를 사용해서 조 잔류물을 실리카 층에 통과시켰다. 무색 오일 (0.7 g, 30%)을 단리하였다.

¹H-NMR

(DMSO-d₆) δ 4.31-4.18 (bs, 1 H), 3.94-3.78 (m, 2 H), 3.76-3.61 (m, 4 H), 3.48 (dt, J₁ = 11 Hz, J₂ = 2.7 Hz, 1 H), 3.19-2.80 (m, 5 H), 1.39 (s, 9H).

[3347]

[3348] 단계 2. tert-부틸 2-[(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)카르보닐]모르폴린-4-카르복실레이트의 제조



[3349]

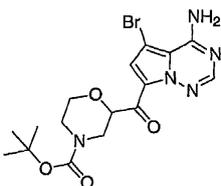
[3350] THF (5 mL) 중 중간체 B (0.45 g, 2.11 mmol)의 현탁액을 클로로트리메틸실란 (0.54 mL, 4.23 mmol)으로 처리하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 이어서, 현탁물을 0℃로 냉각시키고, 이소프로필마그네슘 클로라이드 (4.2 mL, 8.45 mmol)로 천천히 처리하였다. 현탁액은 신속하게 용액으로 되었으며, 실온에서 2시간 동안 교반하고, TLC에 의해 중간체 B의 소멸을 확인하였다. 호박색 용액을 다시 0℃로 냉각시킨 다음, THF (1 mL) 중 tert-부틸 2-[메톡시(메틸)카르바모일]모르폴린-4-카르복실레이트 (0.7 g, 2.54 mmol)의 용액으로 천천히 처리하였다. 이어서, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 이어서, 반응물을 포화 NH₄Cl 용액에 붓고, 15분 동안 교반하였다. 생성물을 EtOAc로 추출하고, 건조시키고 (MgSO₄), 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc로 분쇄하고, 여과하였다. 연황색 고체를 수집하였다 (0.65 g, 88%).

¹H-

NMR (DMSO-d₆) δ 8.25-8.10 (m, 2H), 8.07 (s, 1 H), 7.39 (d, J = 5.0 Hz, 1 H), 7.1 (d, J = 4.7 Hz, 1 H), 5.13-5.00 (m, 1 H), 4.00-3.90 (m, 2H), 3.69-3.55 (m, 2 H), 3.10-3.00 (m, 2 H), 1.35 (bs, 9 H); MS [M+H]⁺ = 348.2; LCMS RT = 2.66 min.

[3351]

[3352] 단계 3. tert-부틸 2-[(4-아미노-5-브로모피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)카르보닐]모르폴린-4-카르복실레이트의 제조



[3353]

[3354] THF (5 mL) 중 tert-부틸 2-[(4-아미노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)카르보닐]모르폴린-4-카르복실레이트 (0.66 g, 1.90 mmol)의 용액을 -50℃로 냉각시키고, 1시간 동안 교반한 다음, 1,3-디브로모-5,5-디메틸히단

토인 (0.27 g, 0.94 mmol)을 나누어 첨가하였다. 이어서, 반응물을 포화 Na₂SO₃ 용액으로 케칭하였다. 생성물을 EtOAc로 추출하고, 건조시키고 (MgSO₄), 농축시켰다. 조 고체를 EtOAc로 분쇄하고, 여과하였다. 회백색 고체 (530 mg, 65%)를 단리하였다.

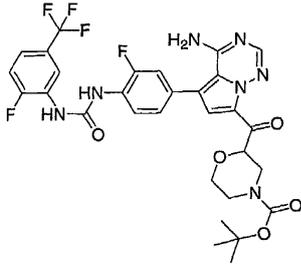
¹H-

NMR (DMSO-d₆) δ 8.10 (s, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 5.05-4.95 (m, 1 H), 4.00-3.89 (m, 2H), 3.69-3.55 (m, 2 H), 3.10-3.00 (m, 2 H), 1.33 (bs, 9 H).

[3355]

[3356]

단계 4. tert-부틸 2-({4-아미노-5-[3-플루오로-4-({2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐}카르바모일)아미노]페닐}피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)카르보닐)모르폴린-4-카르복실레이트의 제조



[3357]

[3358]

실시예 7의 화합물의 제조에 사용된 과정을 이용하되 중간체 C를 tert-부틸 2-[(4-아미노-5-브로모피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)카르보닐]모르폴린-4-카르복실레이트로, 중간체 R을 중간체 O로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다.

[3359]

MS [M+H]⁺ = 662.1; LCMS RT = 3.50 min.

[3360]

단계 5. 표제 화합물의 제조

[3361]

1,4-디옥산 (1 mL) 중 tert-부틸 2-({4-아미노-5-[3-플루오로-4-({2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐}카르바모일)아미노]페닐}피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-일)카르보닐)모르폴린-4-카르복실레이트 (50 mg, 0.076 mmol)의 용액을 1,4-디옥산 중 4 N HCl (200 μL)로 처리하고, 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축시킨 다음, EtOAc 및 포화 NaHCO₃ 용액으로 희석하였다. 유기층을 건조시키고 (MgSO₄), 농축시켰다. 조 잔류물을 EtOAc로 분쇄하여 여과하였다. 황색 고체를 단리하였다 (24 mg, 57%).

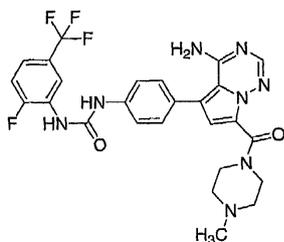
¹H-NMR (CD₃OD) δ 8.65 (d, J = 8.2

Hz, 1 H), 8.32 (t, J = 8.5 Hz, 1 H), 8.09 (s, 1 H), 7.48 (s, 1 H), 7.34-7.29 (m, 4 H), 5.26 (dd, J₁ = 9.6 Hz, J₂ = 2.6 Hz, 1 H), 4.65-4.60 (m, 1H), 4.00 (dt, J₁ = 11.6 Hz, J₂ = 2.5 Hz, 1 H), 3.82-3.75 (m, 1 H), 2.89-2.86 (m, 2 H), 2.75 (dd, J₁ = 12.8 Hz, J₂ = 9.6 Hz, 1 H); **MS [M+H]⁺ = 562.1; LCMS RT = 2.66 min.**

[3362]

[3363]

실시예 290: N-(4-{4-아미노-7-[(4-메틸피페라진-1-일)카르보닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일}페닐)-N'-[2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]우레아



[3364]

[3365]

실시예 282의 화합물의 제조에 사용된 과정을 이용하되 단계 2에서 tert-부틸 2-(아미노메틸)모르폴린-4-카르복실레이트를 1-메틸피페라진으로, 단계 4에서 중간체 O를 중간체 M으로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다.

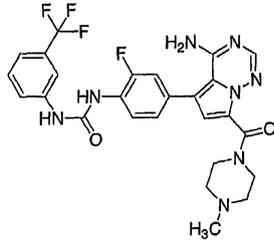
¹H-NMR (CD₃OD)

δ 8.62 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 7.91 (s, 1 H), 7.62 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H), 7.47 (d, *J* = 8.7 Hz, 2 H), 7.34 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H), 6.88 (s, 1H), 3.90-3.78 (m, 2 H), 3.50-3.40 (m, 2 H), 2.62-2.44 (m, 4 H), 2.35 (s, 3 H); **MS** [M+H]⁺ = 557.2; **LCMS RT** = 2.56 min.

[3366]

[3367]

실시예 291: N-(4-(4-아미노-7-[(4-메틸피페라진-1-일)카르보닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일)-2-플루오로페닐)-N'-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아



[3368]

[3369]

실시예 282의 화합물의 제조에 사용된 과정을 이용하되 단계 2에서 tert-부틸 2-(아미노메틸)모르폴린-4-카르복실레이트를 1-메틸피페라진으로, 단계 4에서 중간체 O를 중간체 Q로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다.

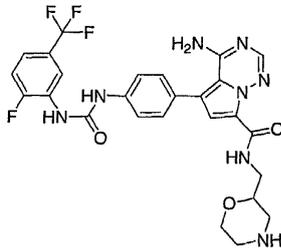
¹H-NMR (CD₃OD)

δ 8.23 (t, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 7.96 (s, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 7.61 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 7.49 (t, *J* = 7.9 Hz, 1 H), 7.36-7.28 (m, 3 H), 6.90 (s, 1H), 3.90-3.79 (m, 2 H), 3.50-3.439 (m, 2 H), 2.62-2.44 (m, 4 H), 2.35 (s, 3 H); **MS** [M+H]⁺ = 557.2; **LCMS RT** = 2.59 min.

[3370]

[3371]

실시예 292: 4-아미노-5-{4-[(2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)아미노]카르보닐}아미노페닐)-N-(모르폴린-2-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-카르복스아미드



[3372]

[3373]

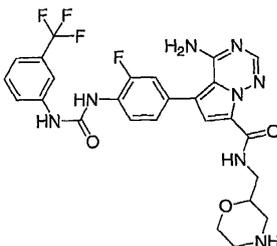
실시예 282의 화합물 및 실시예 283의 화합물의 제조에 사용된 과정을 이용하되 실시예 282의 단계 4에서 중간체 O를 중간체 M으로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 9.34 (s, 1 H), 9.14 (t, *J* = 5.4 Hz, 1 H), 8.97 (s, 1 H), 8.63 (d, *J* = 7.1, 1 H), 8.15 (s, 1 H), 7.60 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H), 7.51 (t, *J* = 10.0 Hz, 1 H), 7.44-7.38 (m, 3 H), 7.18 (s, 1 H), 3.76 (d, *J* = 11 Hz, 1 H), 3.55-3.38 (m, 4 H), 2.80 (d, *J* = 12.3 Hz, 1 H), 2.69-2.57 (m, 2H), 2.45-2.37 (m, 1H); **MS** [M+H]⁺ = 573.2; **LCMS RT** = 2.54 min.

[3374]

[3375]

실시예 293: 4-아미노-5-{3-플루오로-4-[(3-(트리플루오로메틸)페닐)아미노]카르보닐}아미노페닐)-N-(모르폴린-2-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-카르복스아미드



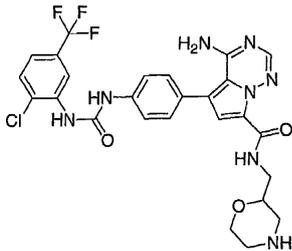
[3376]

[3377] 실시예 282의 화합물 및 실시예 283의 화합물의 제조에 사용된 과정을 이용하되 실시예 282의 단계 4에서 중간체 0를 중간체 Q로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 9.49 (s, 1 H), 9.15 (t, *J* = 5.3 Hz, 1 H), 8.80 (s, 1 H), 8.25 (t, *J* = 8.4, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 8.05 (bs, 1 H), 7.55-7.53 (m, 2 H), 7.39 (dd, *J*₁ = 12.1 Hz, *J*₂ = 2.1 Hz, 1 H), 7.35-7.33 (m, 1 H), 7.26 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 7.22 (s, 1 H), 3.76 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.52-3.41 (m, 4 H), 2.80 (d, *J* = 11.2 Hz, 1 H), 2.69-2.57 (m, 2H), 2.45-2.37 (m, 1H); MS [M+H]⁺ = 573.2; LCMS RT = 2.56 min.

[3378]

[3379] 실시예 294: 4-아미노-5-{4-[(2-클로로-5-(트리플루오로메틸)페닐)아미노]-카르보닐}아미노}페닐)-N-(모르폴린-2-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-카르복사미드



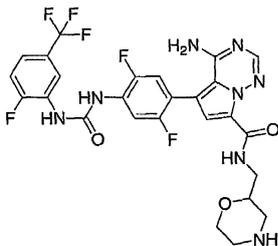
[3380]

[3381] 실시예 282의 화합물 및 실시예 283의 화합물의 제조에 사용된 과정을 이용하되 실시예 282의 단계 4에서 중간체 0를 중간체 N으로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 10.2-10.13 (bs, 1 H), 9.16-9.13 (m, 2 H), 8.58 (s, 1 H), 8.15 (s, 1 H), 7.72 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 7.63 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H), 7.42 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H), 7.38 (d, *J* = 9.1 Hz, 1 H), 7.18 (s, 1H), 3.76 (d, *J* = 11 Hz, 1 H), 3.55-3.38 (m, 4 H), 2.79 (d, *J* = 12 Hz, 1 H), 2.67-2.59 (m, 2H), 2.46-2.38 (m, 1H); MS [M+H]⁺ = 589.2, 591.1; LCMS RT = 2.61 min.

[3382]

[3383] 실시예 295: 4-아미노-5-{2,5-디플루오로-4-[(2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)아미노}카르보닐}아미노}페닐)-N-(모르폴린-2-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-7-카르복사미드



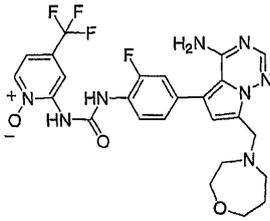
[3384]

[3385] 실시예 282의 화합물 및 실시예 283의 화합물의 제조에 사용된 과정을 이용하되 실시예 282의 단계 4에서 중간체 0를 중간체 AH로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다.

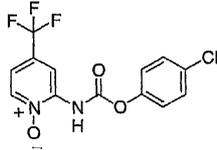
¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 9.49 (d, *J* = 12 Hz, 2 H), 9.14 (t, *J* = 5.7 Hz, 1 H), 8.63 (dd, *J*₁ = 7.2, *J*₂ = 2.0, 1 H), 8.20-8.15 (m, 2 H), 7.56-7.53 (m, 1 H), 7.46-7.37 (m, 2 H), 7.20 (s, 1 H), 3.74 (d, *J* = 11 Hz, 1 H), 3.55-3.38 (m, 4 H), 2.79 (d, *J* = 11.3 Hz, 1 H), 2.70-2.59 (m, 2H), 2.43-2.38 (m, 1H); MS [M+H]⁺ = 609.2; LCMS RT = 2.65 min.

[3386]

[3387] 실시예 296: 1-{4-[4-아미노-7-(1,4-옥사제판-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-3-[1-옥시도-4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]우레아



- [3388]
- [3389] 단계 1. 4-클로로페닐 [4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]카르바메이트의 제조



- [3390]
- [3391] 실시예 299의 화합물의 제조에 사용된 과정을 이용하되 단계 1에서 이소프로페닐 클로로포르메이트를 4-클로로페닐 클로로포르메이트로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다.

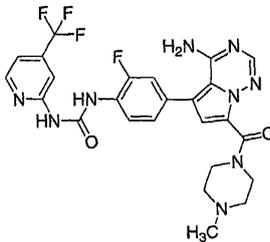
¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 9.66 (s, 1 H), 9.22 (d, *J* = 7.1 Hz, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 7.47 (dd, *J*₁ = 7.0 Hz, *J*₂ = 2.1 Hz, 1 H), 7.18 (d, *J* = 8.9 Hz, 2 H), 6.75 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H); MS [M+H]⁺ = 333.1, 335.1; LCMS RT = 3.38 min.

- [3392]
- [3393] 단계 2. 표제 화합물의 제조

- [3394] 4-클로로페닐 [4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]카르바메이트 (35 mg, 0.098 mmol) 및 5-(4-아미노-3-플루오로페닐)-7-(1,4-옥사제판-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-아민 (36 mg, 0.11 mmol)을 1,4-디옥산 (1 mL) 중에서 합하고, N,N-디이소프로필아민 (34 mL, 0.20 mmol)으로 처리하였다. 반응물을 80°C로 밤새 가열하였다. 이어서, 반응물을 농축시키고 실리카 (0-20%, MeOH/CH₂Cl₂) 상에서 정제하여 오렌지색 고체 (13 mg, 24%)를 얻었다.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 10.83 (d, *J* = 5.1 Hz, 1 H), 10.09 (s, 1 H), 8.61 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H), 8.57 (d, *J* = 6.6 Hz, 1 H), 8.22 (td, *J*₁ = 9.2 Hz, *J*₂ = 2.4 Hz, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 7.44 (dd, *J*₁ = 6.7 Hz, *J*₂ = 2.9 Hz, 1 H), 7.36 (dd, *J*₁ = 12.1 Hz, *J*₂ = 2.0 Hz, 1 H), 7.27 (dd, *J*₁ = 8.3 Hz, *J*₂ = 1.6 Hz, 1 H), 6.69 (s, 1 H), 3.99 (s, 2 H), 3.67 (t, *J* = 6.0 Hz, 2 H), 3.61-3.59 (m, 2 H), 2.75-2.68 (m, 4 H), 1.80 (q, *J* = 5.7 Hz, 2 H); MS [M+H]⁺ = 561.0; LCMS RT = 1.62 min.

- [3395]
- [3396] 실시예 297: N-(4-(4-아미노-7-[(4-메틸피페라진-1-일)카르보닐]피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일)-2-플루오로페닐)-N'-[4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]우레아



- [3397]
- [3398] 실시예 282의 화합물의 제조에 사용된 과정을 이용하되 단계 2에서 tert-부틸 2-(아미노메틸)모르폴린-4-카르복실레이트를 1-메틸피페라진으로, 단계 3에서 중간체 0를 중간체 AE로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다.

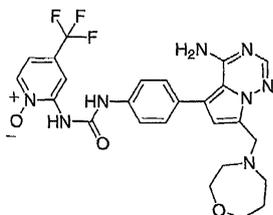
¹H-NMR (CD₃OD)

δ 8.51 (d, *J* = 5.3 Hz, 1 H), 8.34 (t, *J* = 8.3 Hz, 1 H), 7.93 (s, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 7.38 (dd, *J*₁ = 11.7 Hz, *J*₂ = 1.9 Hz, 1 H), 7.33-7.29 (m, 2 H), 6.92 (s, 1H), 3.90-3.79 (m, 2 H), 3.50-3.439 (m, 2 H), 2.62-2.44 (m, 4 H), 2.35 (s, 3 H); **MS** [M+H]⁺ = 558.1; **LCMS RT** = 2.34 min.

[3399]

[3400]

실시예 298: 1-{4-[4-아미노-7-(1,4-옥사제판-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]페닐}-3-[1-옥시도-4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]우레아



[3401]

[3402]

실시예 296의 화합물의 제조에 사용된 과정을 이용하되 단계 2에서 5-(4-아미노-3-플루오로페닐)-7-(1,4-옥사제판-4-일메틸)-피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-아민을 5-(4-아미노페닐)-7-(1,4-옥사제판-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-아민으로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다.

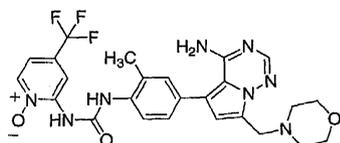
¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 10.35 (d, *J* = 2.0 Hz,

1 H), 10.20 (d, *J* = 3.3 Hz, 1 H), 8.60 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H), 8.58 (d, *J* = 6.7 Hz, 1 H), 7.90 (s, 1 H), 7.60 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H), 7.44 (d, *J* = 8.5 Hz, 3 H), 6.65 (s, 1 H), 4.00 (s, 2 H), 3.66 (t, *J* = 6.1 Hz, 2 H), 3.61-3.59 (m, 2 H), 2.75-2.68 (m, 4 H), 1.81 (q, *J* = 5.7 Hz, 2 H); **MS** [M+H]⁺ = 543.0; **LCMS RT** = 1.86 min.

[3403]

[3404]

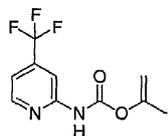
실시예 299: N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-메틸페닐}-N'-[1-옥시도-4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]우레아



[3405]

[3406]

단계 1. 이소프로페닐 [4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]카르바메이트의 제조



[3407]

[3408]

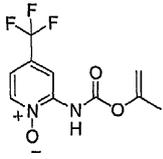
4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민 (1.0 g, 6.17 mmol)을 THF (20 mL) 중에 용해시키고, 피리딘 (600 μL, 7.4 mmol) 및 이소프로페닐 클로로포르메이트 (596 μL, 6.17 mmol)로 처리하였다. 반응물을 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 농축시키고, EtOAc로 분쇄하였다. 조 잔류물을 MPLC (100% CH₂Cl₂)에 의해 정제하여 연황색 고체 (1.2 g, 79%)를 얻었다.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 11.0 (s, 1 H), 8.57 (d, *J* = 5.1 Hz, 1

H), 8.10 (s, 1 H), 7.45 (d, *J* = 5.5 Hz, 1 H), 4.81 (t, *J* = 1.1 Hz, 1H), 4.76 (s, 1 H), 1.94 (s, 3 H).

[3409]

[3410] 단계 2. 이소프로페닐 [1-옥시도-4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]카르바메이트의 제조



[3411]

[3412] 이소프로페닐 [4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]카르바메이트 (1.2 g, 5.0 mmol)를 CHCl₃ (20 mL) 중에 현탁시키고, m-CPBA (841 mg, 5.0 mmol)로 처리하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 포화 NaHCO₃으로 켄칭하고, CHCl₃으로 추출하였다. 유기층을 건조시키고 (MgSO₄), 농축시켰다. 용리 용매로서 CH₂Cl₂를 사용해서 조 잔류물을 실리카 상에서 정제하였다. 호박색 오일을 수집하였다 (620 mg, 47%).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 10.2 (s, 1 H), 8.56 (d, J = 6.9 Hz, 1 H), 8.25 (d, J = 2.6 Hz, 1 H), 7.52 (ddd, dd, J₁ = 6.8 Hz, J₂ = 2.5 Hz, J₃ = 0.6 Hz, 1 H), 4.85 (q, J = 1.2 Hz, 1 H), 4.80 (d, J = 1.2 Hz, 1 H), 1.94 (d, J = 0.4 Hz, 3 H).

[3413]

[3414] 단계 3. 표제 화합물의 제조

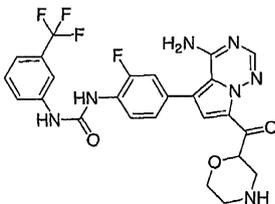
[3415] 실시예 2의 화합물의 제조에 사용된 과정을 이용하되 페닐(3-tert-부틸이속사졸-5-일)카르바메이트를 이소프로페닐 [1-옥시도-4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]카르바메이트로, 중간체 E를 5-(4-아미노-3-메틸페닐)-7-(모르폴린-4-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-4-아민으로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다.

¹H-NMR

(DMSO-d₆) δ 10.75 (s, 1 H), 9.39 (s, 1 H), 8.63 (d, J = 2.6 Hz, 1 H), 8.57 (d, J = 7.0 Hz, 1 H), 7.92-7.90 (m, 2 H), 7.42 (dd, J₁ = 6.0 Hz, J₂ = 2.3 Hz, 1 H), 7.33 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 7.28 (dd, J₁ = 8.2 Hz, J₂ = 1.7 Hz, 1 H), 6.34 (s, 1 H), 3.82 (s, 2 H), 3.56 (t, J = 4.6 Hz, 4 H), 2.47-2.41 (m, 4 H), 1.98 (s, 3 H); MS [M+H]⁺ = 515.1; LCMS RT = 2.21 min.

[3416]

[3417] 실시예 300: N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-2-일카르보닐)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-N'-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아



[3418]

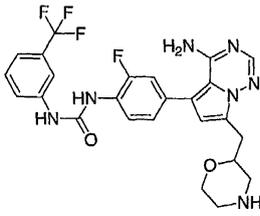
[3419] 실시예 289의 화합물의 제조에 사용된 과정을 이용하되 단계 4에서 중간체 O를 중간체 Q로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다.

¹H-NMR (CD₃OD)

δ 8.25 (t, J = 8.3 Hz, 1 H), 8.09 (s, 1 H), 7.97-7.95 (m, 1 H), 7.62 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.52-7.47 (m, 2H), 7.37-7.28 (m, 3 H), 5.26 (dd, J₁ = 9.8 Hz, J₂ = 2.6 Hz, 1 H), 4.70-4.55 (bs, 1 H), 3.99 (dd, J₁ = 11 Hz, J₂ = 2.7 Hz, 1 H), 3.83-3.75 (m, 1 H), 2.90-2.85 (m, 2 H), 2.75 (dd, J₁ = 13 Hz, J₂ = 9.8 Hz, 1 H); MS [M+H]⁺ = 575.1; LCMS RT = 2.63 min.

[3420]

[3421] 실시예 301: N-{4-[4-아미노-7-(모르폴린-2-일메틸)피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-5-일]-2-플루오로페닐}-N'-[3-(트리플루오로메틸)페닐]우레아



[3422]

[3423] 실시예 289의 화합물 및 실시예 276의 화합물의 제조에 사용된 과정을 이용하되 실시예 289의 단계 4에서 중간체 O를 중간체 Q로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다.

¹H-NMR (CD₃OD) δ 8.19 (t, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.96 (bs, 1H), 7.83 (s, 1 H), 7.61 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.49 (t, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.33-7.24 (m, 3 H), 6.62 (s, 1 H), 4.10-3.88 (m, 2 H), 3.70-3.61 (m, 1H), 3.20-3.08 (m 2 H), 2.99 (dd, J₁ = 13 Hz, J₂ = 2.1 Hz, 1 H), 2.93-2.86 (m, 2 H), 2.69 (dd, J₁ = 13 Hz, J₂ = 11 Hz, 1 H); MS [M+H]⁺ = 530.2; LCMS RT = 2.80 min.

[3424]

[3425] **생물학적 평가**

[3426] 본 발명 화합물의 유용성은 예를 들어 하기 시험관내 종양 세포 증식 분석에서 시험관내 활성에 의해 예시될 수 있다. 시험관내 종양 세포 증식 분석과 임상 환경에서의 항-종양 활성 사이의 관계는 당업계에 널리 확립되었다. 예를 들어, 탁솔 (문헌 [Silvestrini et al. *Stem Cells* **1993**, 11(6), 528-35] 참조), 탁소테레 (문헌 [Bissery et al. *Anti Cancer Drugs* **1995**, 6(3), 339] 참조) 및 토포이소머라제 억제제 (문헌 [Edelman et al. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **1996**, 37(5), 385-93] 참조)의 치료적 유용성은 시험관내 종양 증식 분석을 사용하여 증명되었다.

[3427] 본 발명 화합물의 활성 증명은 당업계에 널리 공지된 시험관내, 생체의 및 생체내 분석을 통해 수행될 수 있다. 예를 들어, 본 발명 화합물의 활성을 증명하기 위해, 하기 분석이 사용될 수 있다.

[3428] **FGFR-1 TR-FRET 생화학적 분석**

[3429] FGFR-1 분석은 LANCE 형식으로 절반 웰의 96-웰 불투명 플레이트 (코스타(Costar) 3915) 상에서 수행되었다. LANCE는 퍼킨 엘머(Perkin Elmer)에서 입수가능한 균일 시간 분해 형광계 기재 응용프로그램이다. 상기 분석을 위해, 0.6 μM ATP (시그마(Sigma)), 25 nM 폴리 GT-비오틴 (CIS 바이오 인터내셔널(CIS BIO International)), 2 nM Eu-표지된 포스포-Tyr Ab (PY20 퍼킨 엘머), 10 nM 스트렙타비딘-APC (퍼킨 엘머), 5 nM FGFR1-GST (DRT에 의해 생성됨, 바이엘 헬스케어(Bayer Healthcare)), 1% DMSO, 50 mM HEPES (pH 7.5), 10 mM MgCl₂, 0.1 mM EDTA, 0.015% Brij, 0.1 mg/ml BSA, 0.1% B-메르캅토에탄올을 사용하여 50 μl 반응을 설정하였다. 모든 반응은 효소를 첨가하여 개시하고, 실온에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 이어서, 시간-분해 형광을 퍼킨 엘머 빅터V 멀티라벨(VictorV Multilabel) 계수기 상에서 관독하였다. 관독된 프로토콜은 340 nm에서 여기 파장 및 615 및 665 nm 둘 다에서 방출값을 사용한다. 신호는 각 웰에 대해 비: (665 nm에서의 형광/615 nm에서의 형광) * 10000으로 계산하였다. 상기 분석에 사용된 배경 대조군은 ATP를 제외한 모든 분석 성분으로 생성된 신호이다. IC₅₀ 생성을 위해, 화합물을 효소 개시 전에 첨가하였다. 50배 원액 플레이트를 50% DMSO/50% dH₂O 용액 중에 1:5로 연속 희석된 화합물로 제조하였다. 분석 웰에 원액 1 μl를 첨가하여 1% DMSO 중 10 μM 내지 0.128 nM의 최종 화합물 농도를 제공하였다. 데이터는 하기 억제율로서 표현하였다: 억제율(%) = 100 - ((억제제-배경이 있는 신호)/(억제제-배경이 없는 신호)) * 100.

[3430] **종양 세포 증식**

[3431] 인간 종양 세포 (예를 들어, HCT116 또는 MDA-MB-231 세포)를 코스타 96-웰 플레이트에 3.0×10³ 세포/웰로 접종하고, 5% CO₂가 존재하는 인큐베이터에서 16시간 동안 37°C에서 10% 소 태아 혈청 (유타주 로간 소재 하이클론(Hyclone))을 함유하는 RPMI 완전 배지 (뉴욕주 그랜드 아일랜드 소재 인비트로젠 코포레이션(Invitrogen Corporation)) 150 μl 내에서 성장시켰다. 각 웰에, 0.4% DMSO를 갖는 40 μM 내지 18 nM 농도의 화합물을 함유하는 추가 성장 배지 50 μl를 첨가하였다. 5% CO₂ 하에 37°C에서 추가 72시간 동안 세포를 성장시켰다. 알라마 블루(Alamar Blue) (오하이오주 클리브랜드 소재 트렉 다이아그네틱 시스템즈 인크.(Trek Diagnostic

Systems, Inc.)) 시약 20 μ l를 각 웰에 첨가하고, 37°C에서 3시간 동안 인큐베이션하였다. 플레이트를 544 nm 여기 및 590 nm 방출 파장으로 스펙트라맥스 게미니(SpectraMax Gemini) (캘리포니아주 소재 몰레큘러 디바이시스(Molecular Devices))에서 판독하였다. 약물 농도의 로그값 대 억제율(%)의 선형 회귀 분석으로 IC₅₀ 값을 측정하였다.

[3432] **p-히스톤3**

[3433] 결장 암종 (HCT116)에서 히스톤 3 인산화의 억제에 대해 화합물을 분석하였다. 요약하면, 20,000개 세포/웰을 RPMI + 10% FBS 내의 96-웰 흑벽화된 폴리-d-리신 플레이트에 접종하고, 5% CO₂ 하에 37°C에서 밤새 인큐베이션하였다. 다음날, 상기 세포를 37°C에서 24시간 동안 화합물로 처리하였다. 화합물 처리 후, 플레이트를 1000 rpm에서 2분 동안 원심분리하고, 냉 멸균 TBS 100 μ l로 2회 세척하였다. 이어서, 세포를 TBS 중 냉 3.7% 포름알데히드로 고정시킨 다음 (4°C에서 1시간 동안), TBS 중 0.1% 트리톤-X-100으로 투과시켰다 (실온에서 30분 동안). 이어서, 플레이트를 0.25% BSA-TBS로 세척하고, 진탕하면서 실온에서 1시간 동안 BSA 용액으로 블로킹하였다. 상청액을 제거하고, 0.25% BSA-TBS 중 1:250으로 희석된 1차 항체 (항-포스포-히스톤 3, 세린 10, 세포 신호전달)로 대체하고, 4°C에서 밤새 인큐베이션하였다. 상기 플레이트를 세척하고, 0.25% BSA-TBS 중 1:10000으로 희석된 2차 항체 (항-라비트 Eu-표지됨)로 처리하였다 (실온에서 1시간 동안). 항체 용액을 각 웰에서 제거하고, 8회 세척하였다. 세척 완충액을 50 μ l 예열 증진 용액으로 대체하고, 레드 진탕기 상에서 10분 동안 혼합하였다. 빅터 V 형광 검출기로 형광을 검출하였다. 데이터는 하기 억제율로서 표현된다: 억제율(%) = 100 - ((억제제-배경이 있는 신호)/(억제제-배경이 없는 신호)) * 100.

[3434] **생체내 효능 연구: 단계화 인간 이중이식 모델**

[3435] 마우스 또는 래트에서 성장한 단계화 인간 이중이식 모델을 화합물 효능 평가에 사용하였다. 종양을 생성하기 위해, 중간-로그 단계 배양액으로부터 수득한 세포 또는 생체내 통로로부터 수득한 종양 단편을 무흉선 마우스 또는 래트의 옆구리에 피하 주사하였다. 각 실험에서 모든 마우스가 확립된 종양을 가졌을 때 경구 또는 정맥 내 투여 처리를 개시하였다. 동물의 평상시 건강을 모니터링하고, 사망율을 매일 기록하였다. 종양 치수 및 체중을 처리 첫날부터 시작하여 일주일에 2 내지 3회 기록하였다. 종양 중량을 식 (1×w₂)/2 (식 중, 1 및 w는 각 측정에서 수집된 보다 큰 치수 및 보다 작은 치수를 지칭함)을 사용하여 계산하였다. 항-종양 효능을 종양 성장 억제 (TGI)로서 측정하였다. TGI는 식 [1-(T/C)*100] (식 중, T 및 C는 처리 말기에서 각각 처리군 (T) 및 비처리군 또는 비히클 대조군 (C)의 평균 종양 크기를 나타냄)에 의해 계산하였다.

[3436] **부착-비의존성(anchorage-independent) 성장을 측정하는 시험관내 연관천 분석**

[3437] 발암유전자로 형질전환된 세포의 특징 중 하나는 부착-비의존성 방식으로 생존 및 증식하는 능력이다. 이러한 부착-비의존성 성장을 측정하기 위해, 연관천 분석을 수행한다. (10% (v/v) FBS로 보충된) 0.36% 아가로스를 함유하는 성장 배지 100 μ l 중 1000개 세포의 혼합물을 96 웰 플레이트에서 0.6% (w/v) 아가로스를 함유하는 고화 성장 배지 50 μ l 상에 도말한다. 세포/배지/아가로스 혼합물이 고화될 때, 성장 배지 50 μ l를 첨가하여 웰을 피복하고, 플레이트를 5% CO₂ 인큐베이터에서 37°C에서 밤새 인큐베이션한다. 다음날, DMSO의 최종 농도가 0.1% (v/v)를 초과하지 않는 성장 배지 중에 희석된 화합물을 각 웰에 첨가한다. 세포를 5% CO₂를 함유하는 가슴 인큐베이터에서 37°C에서 5일 동안 더 인큐베이션한다. 5일째에, 40 μ l의 MTS 시약 (셀티터 96 아퀴어스 원 솔루션(CellTiter 96 Aqueous One Solution), 위스콘신주 매디슨 소재 프로메가(Promega))을 각 웰에 첨가하고, 플레이트를 37°C에서 추가 2시간 동안 인큐베이션한다. 이어서, 플레이트를 스펙트라맥스 250 플레이트 판독기 (캘리포니아주 써니베일 소재 몰레큘러 디바이시스) 상에서 490 nm에서 판독한다.

[3438] 억제율은 하기 식을 사용하여 계산한다:

[3439]
$$\text{억제율}(\%) = 1 - (T_{5\text{시험}} - T_0) / (T_{5\text{대조군}} - T_0) \times 100.$$

[3440] $T_{5\text{시험}} = 5\text{일째 시험 화합물의 존재 하에 } 490 \text{ nm에서 O.D.}$

[3441] $T_{5\text{대조군}} = 5\text{일째 DMSO 처리된 대조군 세포에서 } 490 \text{ nm에서 O.D.}$

[3442] $T_0 = 0\text{일째 시험 화합물의 존재 하에 } 490 \text{ nm에서 O.D.}$

[3443] **아파트시스 분석: DNA 단편화를 측정하기 위한 세포 사멸 검출 분석**

- [3444] 세포 사멸 검출 ELISA플러스 키트 (독일 만하임 소재 로슈(Roche))를 아팍토시스에 대한 표지로서 DNA 단편화를 측정하는데 사용한다. 세포를 96-웰 플레이트에 10,000 세포/웰로 접종하고, 24시간 후 37°C에서 5% CO₂ 하에 10% FBS를 함유하는 배지에서 추가 48시간 동안 투여 및 성장시킨다. 대조군 및 처리된 세포로부터의 상청액을 스트렙타비딘-코팅된 96-웰 플레이트로 옮기고, 비오틴화된 마우스 항-히스톤 항체 및 퍼옥시다제-접합된 마우스 항-DNA 항체와 함께 실온에서 2시간 동안 인큐베이션한다. 세척에 의해 비결합 항체를 제거한 후, 기질로서 ABTS (2,2'-아지노-디[3-에틸벤트리아졸린-술포네이트])를 사용하여 면역-복합체 내에 보유한 퍼옥시다제로서 아팍토시스-생성된 뉴클레오솜의 양을 정량한다. 스펙트라맥스 마이크로플레이트 판독기 (캘리포니아주 써니베일 소재 몰레큘라 디바이시스)를 사용하여 405-490 nm에서 흡광도를 측정한다.
- [3445] **아팍토시스 분석: 카스파제 3/7 활성화**
- [3446] 세포 사멸의 실행은 카스파제 활성화에 의존한다. 카스파제 3/7은 아팍토시스에 대한 주요 실행자이다. 세포 (10⁴ 세포/웰)를 96-웰 마이크로티터 플레이트에 도달하고, 5% CO₂를 함유하는 가슴 인큐베이터에서 밤새 37°C에서 10% FBS를 함유하는 배지 내에서 인큐베이션한다. 다음날, 화합물을 웰에 첨가하고, 배양액을 추가 24시간 동안 인큐베이션한다. 전형광 기질 Z-DEVD-AFC (7-아미노-4-트리플루오로쿠마린; 75 μM; 캘리포니아주 샌디에고 소재 칼바이오케미칼즈(Calbiochemicals))를 첨가하고, 플레이트를 동결시킨 다음, 실온에서 3시간 동안 세포를 해동시켜 카스파제 3/7 활성을 측정한다. 플레이트를 스펙트라맥스 게미니 마이크로플레이트 판독기 (캘리포니아주 써니베일 소재 몰레큘라 디바이시스) 상에서 400 nm (여기 파장) 및 505 nm (방출 파장)에서 판독한다.
- [3447] 본 발명의 화합물을 FGFR1 생화학적 분석, 종양 세포 증식 및 p-히스톤3을 사용하여 활성화에 대해 시험하였다.
- [3448] 실시예 1, 2, 3, 4, 6, 8, 9, 11, 10, 12, 15, 16, 18, 19, 20, 22, 25, 26, 27, 28, 29, 39, 40, 41, 50, 52, 53, 65, 67, 75, 77, 78, 79, 81, 89, 107, 108, 109, 111, 113, 114, 116, 119, 120, 121, 128, 129, 149, 161, 163, 164, 165, 167, 168, 173, 176, 177, 179, 180, 181, 184, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 193, 194, 195, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 214, 219, 220, 221, 224, 226, 228, 236, 237, 240, 241, 242, 253, 259, 269 및 287의 화합물은 FGFR-1 생화학적 분석법에서 10 nM 미만의 IC₅₀을 나타냈다. 실시예 21, 30, 31, 32, 33, 35, 36, 37, 38, 42, 44, 58, 59, 66, 82, 83, 84, 85, 86, 100, 103, 104, 115, 124, 133, 136, 145, 196, 200, 208, 209, 211, 212, 215, 216, 217, 230, 231, 234, 235, 243, 250, 252, 255, 273, 276, 283, 284, 289, 293 및 301의 화합물은 FGFR-1 생화학적 분석법에서 10 nM 초과 내지 100 nM 미만의 IC₅₀을 나타냈다. 실시예 7, 14, 49, 55, 57, 63, 80, 112, 147, 198, 254 및 260의 화합물은 FGFR-1 생화학적 분석법에서 100 nM 초과 내지 1 μM 미만의 IC₅₀을 나타냈다.
- [3449] 실시예 1, 3, 5, 6 및 8의 화합물은 H460 증식 분석법에서 500 nM 초과 내지 4 μM 미만의 IC₅₀을 나타냈다.
- [3450] 실시예 3, 4, 5 및 6의 화합물은 HCT116 증식 분석법에서 500 nM 초과 내지 4 μM 미만의 IC₅₀을 나타냈다.
- [3451] 실시예 3, 4, 5 및 6의 화합물은 MDA-MB-231 증식 분석법에서 500 nM 초과 내지 3 μM 미만의 IC₅₀을 나타냈다.
- [3452] 실시예 4, 10, 15, 16, 25, 83, 87, 91, 93, 94 및 105의 화합물은 p-히스톤3 분석법에서 500 nM 초과 내지 5 μM 미만의 IC₅₀을 나타냈다. 실시예 44, 46, 56, 72, 73 및 74의 화합물은 p-히스톤3 분석법에서 5 μM 초과 내지 10 μM 미만의 IC₅₀을 나타냈다.