



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0116487
(43) 공개일자 2020년10월12일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 491/056 (2006.01) A61K 31/4545 (2006.01)
A61K 31/4738 (2006.01) A61K 31/5377 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01) A61P 17/06 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01) A61P 27/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) A61P 9/10 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 491/056 (2013.01)
A61K 31/4545 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2020-7025247
(22) 출원일자(국제) 2019년01월25일
심사청구일자 2020년09월01일
(85) 번역문제출일자 2020년09월01일
(86) 국제출원번호 PCT/CN2019/073259
(87) 국제공개번호 WO 2019/154132
국제공개일자 2019년08월15일
(30) 우선권주장
PCT/CN2018/076232 2018년02월11일 중국(CN)
201810982631.6 2018년08월27일 중국(CN)

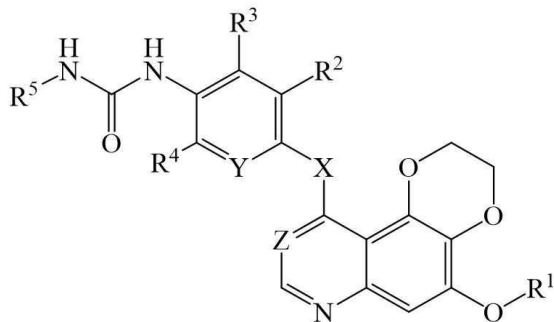
(71) 출원인
베이징 사이텍-엠큐 파마슈티컬즈 리미티드
중국 베이징 101320 순 이 디스트릭트 린 헤 노스 스트리트 넘버 10
(72) 발명자
장, 치양
중국 베이징 101320 순 이 디스트릭트 린 헤 노스 스트리트 넘버 10
유, 산난
중국 베이징 101320 순 이 디스트릭트 린 헤 노스 스트리트 넘버 10
(74) 대리인
특허법인 무한
(뒷면에 계속)

전체 청구항 수 : 총 16 항

(54) 발명의 명칭 **우레아-치환된 방향족 고리-연결된 디옥시노퀴놀린 화합물 및 이의 제조방법 및 용도**

(57) 요약

본 발명은 화학식 (I)의 우레아-치환된 방향족 고리-연결된 디옥시노퀴놀린 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 수화물에 관한 것이다. 본 개시 내용은 또한 화학식 (I)의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 제조방법뿐 아니라 약물로써의 이의 용도를 제공하며, 상기 약물은 티로신 키나아제 (즉, VEGFR-2, C-RAF, B-RAF, 및 RET) 억제제로 작용하며, 티로신 키나아제와 관련된 질환을 치료하는 데에 유용하다.



화학식 (I)

(52) CPC특허분류

A61K 31/4738 (2013.01)
A61K 31/5377 (2013.01)
A61P 11/00 (2018.01)
A61P 17/06 (2018.01)
A61P 19/02 (2018.01)
A61P 27/00 (2018.01)
A61P 35/00 (2018.01)
A61P 9/10 (2018.01)

(72) 발명자

왕, 증샹

중국 베이징 101320 순 이 디스트릭트 린 헤 노스 스트리트 넘버 10

펑, 쇼우예

중국 베이징 101320 순 이 디스트릭트 린 헤 노스 스트리트 넘버 10

리우, 양셴

중국 베이징 101320 순 이 디스트릭트 린 헤 노스 스트리트 넘버 10

리, 싱푸

중국 베이징 101320 순 이 디스트릭트 린 헤 노스 스트리트 넘버 10

장, 홍보

중국 베이징 101320 순 이 디스트릭트 린 헤 노스 스트리트 넘버 10

양, 레이푸

중국 베이징 101320 순 이 디스트릭트 린 헤 노스 스트리트 넘버 10

양, 하이룽

중국 베이징 101320 순 이 디스트릭트 린 헤 노스 스트리트 넘버 10

주, 리카이

중국 베이징 101320 순 이 디스트릭트 린 헤 노스 스트리트 넘버 10

정, 난차오

중국 베이징 101320 순 이 디스트릭트 린 헤 노스 스트리트 넘버 10

후, 첸밍

중국 베이징 101320 순 이 디스트릭트 린 헤 노스 스트리트 넘버 10

수, 장치양

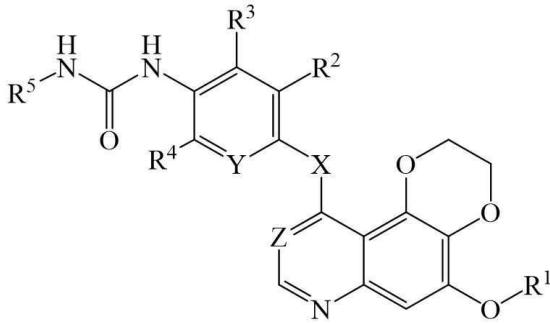
중국 베이징 101320 순 이 디스트릭트 린 헤 노스 스트리트 넘버 10

명세서

청구범위

청구항 1

화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 이성체(isomer), 수화물(hydrate), 용매화물(solvate), 또는 프로드러그(prodrug):



화학식(I)

(상기 화학식 (I)에서,

X는 O 또는 NH이고;

Y는 CH이고;

Z는 CH이고;

R¹는 H; C₁-C₉ 알킬; C₃-C₇ 사이클로알킬; 4 내지 7원(membered) 헤테로사이클릴; C₃-C₇ 사이클로알킬로 치환된 C₁-C₆ 알킬; 또는 4 내지 7원 헤테로사이클릴로 치환된 C₁-C₆ 알킬이거나; 또는 하이드록실, C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₆ 알킬티오, 비치환된 아미노, 및 모노- 또는 디-C₁-C₆ 알킬로 치환된 아미노 중 하나 이상으로 치환된 C₁-C₉ 알킬 이되,

이때, 상기 4 내지 7원 헤테로사이클릴은 N, O, 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 2개의 원자를 함유하는 4 내지 7원 헤테로사이클릴이며, 상기 헤테로사이클릴은 비치환되거나, C₁-C₆ 알킬 또는 C₁-C₃ 아실로 치환되거나, 1 내지 2개의 산소 원자로 산화되고;

R²는 H 또는 할로젠이고;

R³는 H 또는 할로젠이고;

R⁴는 H 또는 할로젠이고;

R⁵는 H; C₁-C₉ 알킬; C₃-C₈ 사이클로알킬; C₃-C₈ 사이클로알킬로 치환된 C₁-C₆ 알킬; 또는 비치환된 아릴 또는 헤테로아릴이거나; 또는 C₁-C₃ 알킬, C₁-C₃ 알콕시, C₁-C₃ 알킬티오, 모노- 또는 디-C₁-C₃ 알킬로 치환된 아미노, 비치환된 아미노, 할로젠, 트리플루오로메틸, 아릴옥시 및 메틸설포닐 중 하나 이상으로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴 기이되,

이때 상기 헤테로아릴 기는 5 내지 10개의 고리 원자를 함유하는 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 기로서, 고리 내에 N, O, 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유한다).

청구항 2

제1항에 있어서,

R¹는 H; C₁-C₆ 알킬; C₃-C₆ 사이클로알킬; 5 내지 6원 헤테로사이클릴; C₃-C₆ 사이클로알킬로 치환된 C₁-C₃ 알킬; 또는 5 내지 6원 헤테로사이클릴로 치환된 C₁-C₃ 알킬이거나; 또는 하이드록실, C₁-C₃ 알콕시, C₁-C₃ 알킬티오, 비치환된 아미노, 및 모노- 또는 디-C₁-C₃ 알킬로 치환된 아미노 중 하나 이상으로 치환된 C₁-C₆ 알킬이고,

이때 상기 5 내지 6원 헤테로사이클릴은 N, O, 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 2개의 원자를 함유하는 5 내지 6원 헤테로사이클릴로서, 상기 헤테로사이클릴은 비치환되거나, C₁-C₃ 알킬 또는 C₁-C₃ 아실로 치환되거나, 1 내지 2개의 산소 원자로 산화되는 것인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 이성체, 수화물, 용매화물, 또는 프로드러그.

청구항 3

제2항에 있어서,

R¹은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 이성체, 수화물, 용매화물, 또는 프로드러그:

H, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 메톡시에틸, 메톡시프로필, 메톡시부틸, 메톡시펜틸, 메톡시헥실, 테트라하이드로피란-3-일, 테트라하이드로-2H-피란-4-일(tetrahydro-2H-pyran-4-yl), 테트라하이드로피롤-1-일에틸(tetrahydropyrrol-1-ylethyl), 테트라하이드로피롤-1-일프로필, 피페리딘-1-일에틸(piperidin-1-ylethyl), 피페리딘-1-일프로필, 피페라진-1-일에틸(piperazin-1-ylethyl), 피페라진-1-일프로필, 모르폴린-4-일에틸(morpholin-4-ylethyl), 모르폴린-4-일프로필, 메틸피페라진-4-일에틸(methylpiperazin-4-ylethyl), 메틸피페라진-4-일프로필, N-포르밀피페라진-4-일에틸(N-formylpiperazin-4-ylethyl), N-포르밀피페라진-4-일프로필, N-아세틸피페라진-4-일에틸(N-acetylpiperazin-4-ylethyl), N-아세틸피페라진-4-일프로필, (1,1-디옥소티오모르폴린)-4-일에틸((1,1-dioxothiomorpholin)-4-ylethyl), (1,1-디옥소티오모르폴린)-4-일프로필, 메틸티오에틸, 메틸티오프로필, 디메틸아미노에틸, 디메틸아미노프로필, 디메틸아미노부틸, 디에틸아미노에틸, 디에틸아미노프로필, 하이드록시에틸, 하이드록시프로필, 하이드록시부틸, 하이드록시펜틸, 하이드록시헥실, 아미노에틸, 아미노프로필, 아미노부틸, 2-메틸-2-하이드록시프로필, 3-메틸-3-하이드록시부틸, (3S)-3-아미노부틸, (3R)-3-아미노부틸, (3S)-3-하이드록시부틸 및 (3R)-3-하이드록시부틸.

청구항 4

제1항에 있어서,

R¹은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 이성체, 수화물, 용매화물, 또는 프로드러그:

부틸, 이소부틸, 펜틸, 이소펜틸, 헥실, 사이클로프로필메틸, 사이클로프로필에틸, 사이클로프로필프로필, 사이클로부틸메틸, 사이클로부틸에틸, 사이클로부틸프로필, 4,4-디메틸피페리딘-1-일에틸, 4,4-디메틸피페리딘-1-일프로필, 디메틸아미노펜틸, 디메틸아미노헥실, 및 옥세탄-3-일.

청구항 5

제1항에 있어서,

R², R³, 및 R⁴ 중 할로젠은 F, Cl 또는 Br인 것인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 이성체, 수화물, 용매화물, 또는 프로드러그.

청구항 6

제1항에 있어서,

R⁵은 H; C₁-C₆ 알킬; C₃-C₆ 사이클로알킬; C₃-C₆ 사이클로알킬로 치환된 C₁-C₃ 알킬; 또는 비치환된 아릴 또는 헤테로아릴이거나; 또는 C₁-C₃ 알킬, C₁-C₃ 알콕시, C₁-C₃ 알킬티오, 모노- 또는 디-C₁-C₃ 알킬로 치환된 아미노, 비치환된 아미노, 할로젠, 트리플루오로메틸, 아릴옥시 또는 메틸설포닐 중 하나 이상을 치환된 아릴 또는 헤테로아릴이되,

이때 상기 헤테로아릴 기는 5 내지 10개의 고리 원자를 함유하는 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 기로서, 고리 내에 N, O, 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 2개의 원자를 함유하는 것인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 이성체, 수화물, 용매화물, 또는 프로드러그.

청구항 7

제1항에 있어서,

R⁵은 H, C₁-C₆ 알킬, C₃-C₆ 사이클로알킬, C₃-C₆ 사이클로알킬로 치환된 C₁-C₃ 알킬, 또는 비치환된 페닐, 나프틸 또는 헤테로아릴이거나; 또는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, 메틸티오, 에틸티오, 프로필티오, 이소프로필티오, 아미노, 메틸아미노, 에틸아미노, 디메틸아미노, 디에틸아미노, 불소, 염소, 브롬, 트리플루오로메틸, 페녹시 또는 메틸설포닐 중 하나 이상으로 치환된 페닐, 나프틸, 또는 헤테로아릴 기이고,

이때 상기 헤테로아릴 기는 피리디닐, 피리미디닐, 퀴놀리닐, 퀴나졸리닐(quinazoliny), 옥사졸릴, 이속사졸릴(isoxazoly), 티아졸릴, 티아디아졸릴(thiadiazoly), 피라졸릴, 이미다졸릴, 및 피롤릴로 이루어진 군으로부터 선택된 것인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 이성체, 수화물, 용매화물, 또는 프로드러그.

청구항 8

제1항에 있어서,

R⁵은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 이성체, 수화물, 용매화물, 또는 프로드러그:

H, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 이소펜틸, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 페닐, 2-메톡시페닐, 3-메톡시페닐, 4-메톡시페닐, 2-플루오로페닐, 3-플루오로페닐, 4-플루오로페닐, 4-페녹시페닐, 3-(메틸설포닐)페닐, 4-(메틸설포닐)페닐, 2,4-디플루오로페닐, 2,5-디플루오로페닐, 3,4-디플루오로페닐, 2,4-디클로로페닐, 2,5-디클로로페닐, 3,4-디클로로페닐, 2-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐, 2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐, 3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐, 3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐, 3-(트리플루오로메틸)-4-플루오로페닐, 2-플루오로-4-클로로페닐, 2-플루오로-5-클로로페닐, 3-플루오로-4-클로로페닐, 3-플루오로-5-클로로페닐, 3-클로로-4-플루오로페닐, 2-클로로-4-(트리플루오로메틸)페닐, 2-클로로-5-(트리플루오로메틸)페닐, 3-클로로-4-(트리플루오로메틸)페닐, 3-클로로-5-(트리플루오로메틸)페닐, 3-(트리플루오로메틸)-4-클로로페닐, 2-클로로-4-플루오로페닐, 2-클로로-5-플루오로페닐, 3-클로로-4-플루오로페닐, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 2-메톡시-피리딘-4-일, 3-메틸-이속사졸-5-일, 및 나프탈렌-1-일.

청구항 9

제1항에 있어서,

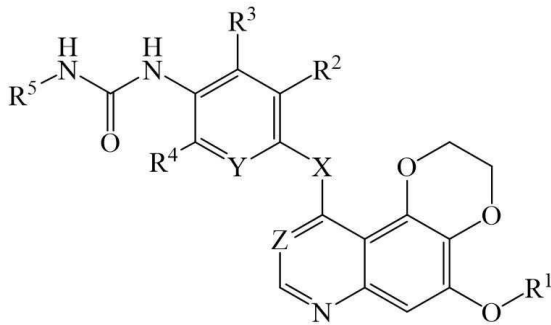
R⁵은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 이성체, 수화

물, 용매화물, 또는 프로드러그:

부틸, 이소부틸, 2-메틸페닐, 3-메틸페닐, 4-메틸페닐, 2-메틸-5-(트리플루오로메틸)페닐, 2-메틸-4-(트리플루오로메틸)페닐, 3-메틸-4-(트리플루오로메틸)페닐, 3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페닐, 2-클로로-4-메틸페닐, 2-클로로-5-메틸페닐, 및 3-클로로-4-메틸페닐.

청구항 10

화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 이성체, 수화물, 용매화물 또는 프로드러그:



화학식(I)

(상기 화학식 (I)에서,

X는 O 또는 NH이고;

Y는 CH이고;

Z는 CH이고;

R¹는 C₁-C₃ 아실, 할로젠, 트리플루오로메틸, 시아노, -CONH₂, -NR^aR^b 및 4 내지 7원 헤테로알리사이클릭 (heteroalicyclic) 기로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환체로 치환된 C₁-C₆ 알킬이고, 이때 상기 4 내지 7원 헤테로알리사이클릭 기는 고리 원자로 N, O, 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 2개의 원자를 함유하는 4 내지 7원 헤테로알리사이클릭 기이며, 상기 4 내지 7원 헤테로알리사이클릭 기는 할로젠, C₁-C₃ 알킬, 하이드록실, -NH₂, 및 C₁-C₃ 아실로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환체로 치환되고,

R^a 및 R^b은 각각 독립적으로 H, C₁-C₆ 알킬, C₃-C₆ 사이클로알킬, C₁-C₃ 알콕시로 치환된 C₁-C₆ 알킬, C₁-C₃ 알킬티오로 치환된 C₁-C₆ 알킬, 또는 치환된 아미노 또는 비치환된 아미노로 치환된 C₁-C₆ 알킬이고, 이때 상기 치환된 아미노는 모노- 또는 디-C₁-C₃ 알킬로 치환되고;

R², R³, 및 R⁴은 각각 독립적으로 H 또는 할로젠이고;

R⁵는 H; C₁-C₉ 알킬; C₃-C₈ 사이클로알킬; C₃-C₈ 사이클로알킬로 치환된 C₁-C₆ 알킬; 비치환된 아릴 또는 헤테로아릴이거나; 또는 1 내지 3개의 치환체 -B로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴 기이고, 이때 상기 치환체 -B는 각각 독립적으로 하이드록실, 시아노, C₁-C₃ 알킬, C₁-C₃ 알콕시, C₁-C₃ 알킬티오, 모노- 또는 디-C₁-C₃ 알킬로 치환된 아미노, 비치환된 아미노, 할로젠, 트리플루오로메틸, 아릴옥시 또는 메틸설포닐되,

이때 상기 헤테로아릴 기는 5 내지 10개의 고리 원자를 함유하는 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 기로서, 고리 내에 N, O, 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 원자들을 함유한다).

청구항 11

제10항에 있어서,

R^1 은 -F, 트리플루오로메틸, 시아노, $-CONH_2$, $-NR^aR^b$, 및 4 내지 7원 헤테로알리사이클릭 기로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환체로 치환된 C_1-C_6 알킬이고, 이때 상기 4 내지 7원 헤테로알리사이클릭 기는 고리 원자로 N, O, 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 2개의 원자를 함유하는 4 내지 7원 헤테로알리사이클릭 기로서, 상기 4 내지 7원 헤테로알리사이클릭 기는 -F, C_1-C_3 알킬, 하이드록실, $-NH_2$, 및 C_1-C_3 아실로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환체로 치환되고,

R^a 및 R^b 은 각각 독립적으로 H, C_1-C_3 알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, C_1-C_3 알콕시로 치환된 C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 알킬티오로 치환된 C_1-C_3 알킬, 또는 치환된 아미노 또는 비치환된 아미노로 치환된 C_1-C_3 알킬이고, 이때 상기 치환된 아미노는 C_1-C_3 알킬로 단일 또는 이중 치환되고;

R^5 는 H; C_1-C_6 알킬; C_3-C_6 사이클로알킬; C_3-C_6 사이클로알킬로 치환된 C_1-C_3 알킬; 비치환된 페닐, 나프틸 또는 헤테로아릴이거나; 또는 1 내지 3개의 치환체 -B로 치환된 페닐, 나프틸 또는 헤테로아릴 기이고, 이때 상기 치환체 -B는 각각 독립적으로 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, 메틸티오, 에틸티오, 프로필티오, 이소프로필티오, 아미노, 메틸아미노, 에틸아미노, 디메틸아미노, 디에틸아미노, 불소, 염소, 브롬, 트리플루오로메틸, 페녹시 또는 메틸설포닐이되,

이때 상기 헤테로아릴 기는 피리디닐, 피리미디닐, 퀴놀리닐, 퀴나졸리닐, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 티아디아졸릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 및 피롤릴로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 이성체, 수화물, 용매화물 또는 프로드러그.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서,

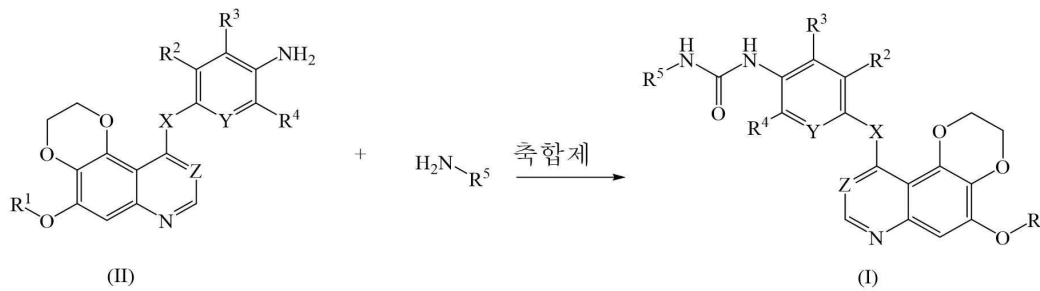
상기 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염은 하기의 염들 중 하나 이상으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 이성체, 수화물, 용매화물 또는 프로드러그: 염산염, 브롬화수소산염, 요오드화수소산염, 과염소산염, 황산염, 질산염, 인산염, 포름산염, 아세트산염, 프로피오네이트, 글리콜산염, 젖산염, 숙신산염, 말레산염, 타르타르산염, 말산염, 구연산염, 푸마르산염, 글루코네이트, 벤조산염, 만델산염, 메탄술포산염, 이세티오네이트(isethionate), 벤젠술포산염, 옥살산염, 팔미트산염, 2-나프탈렌설포산염, p-톨루엔설포산염, 사이클로헥실설포산염(cyclohexylsulfamate), 살리실산염, 헥소네이트(hexonate), 트리플루오로아세트산염, 알루미늄 염, 칼슘 염, 클로로프로카인(chloroprocaine) 염, 콜린(choline) 염, 디에탄올아민 염, 에틸렌디아민 염, 리튬 염, 마그네슘 염, 칼륨 염, 나트륨 염 및 아연 염.

청구항 13

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 기재된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 이성체, 수화물, 용매화물 또는 프로드러그의 제조방법으로써,

상기 제조방법은

화학식 (II)의 화합물을 H_2N-R^5 과 반응시켜 화학식 (I)의 화합물을 제조하는 단계:



(상기 화학식에서 X, Y, Z, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 및 R^5 은 제1항 내지 제9항 또는 제10항 내지 제11항 중 어느 한 항에 정의된 것과 같음)

를 포함하는, 제조방법.

청구항 14

티로신 키나아제 VEGFR-2, C-RAF, B-RAF, 또는 RET와 관련된 질병을 치료하기 위한 억제학적 조성물로서, 상기 조성물은 제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 기재된 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 억제학적으로 허용가능한 염, 수화물, 또는 프로드러그; 및 억제학적으로 허용가능한 담체(들) 또는 부형제(들)를 포함하는, 억제학적 조성물.

청구항 15

억제학적 조성물로서, 상기 조성물은 유효 성분으로 제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 기재된 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 억제학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물 또는 프로드러그; 하나 이상의 다른 치료제; 및 하나 이상의 억제학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제를 포함하는, 조성물.

청구항 16

티로신 키나아제 VEGFR-2, C-RAF, B-RAF, 또는 RET-관련된 질병의 치료를 위한 약제의 제조에서의, 제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 기재된 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 억제학적으로 허용가능한 염, 이성체, 수화물, 용매화물 또는 프로드러그의 용도로써,

상기 질병은 안저 질병 (ocular fundus disease), 건선 (psoriasis), 류마티스성 관절염 (rheumatic arthritis), 죽상동맥경화증 (atherosclerosis), 폐 섬유증 (pulmonary fibrosis), 간 섬유증 (liver fibrosis), 비소세포폐암 (non-small cell lung cancer), 소세포폐암 (small cell lung cancer), 유방암, 췌장암, 신경교종 (glioma), 교모세포종 (glioblastoma), 난소암 (ovarian cancer), 자궁경부암 (cervical cancer), 대장암 (colorectal cancer), 흑색종 (melanoma), 자궁내막암 (endometrial cancer), 전립선암, 방광암, 백혈병, 위암, 간암, 위장관기질 종양 (gastrointestinal stromal tumor), 갑상선암 (thyroid cancer), 만성 골수성 백혈병 (chronic myeloid leukemia), 급성 골수성 백혈병 (acute myeloid leukemia), 비호지킨 림프종 (non-Hodgkin's lymphoma), 비인두암 (nasopharyngeal cancer), 식도암 (esophageal cancer), 뇌종양, B-세포 및 T-세포 림프종 (B-cell and T-cell lymphoma), 림프종, 다발성골수종 (multiple myeloma), 담도암 (biliary cancer) 및 육종, 및 담관암종 (cholangiocarcinoma)을 포함하는 것인, 용도.

발명의 설명

기술 분야

본 개시 내용은 우레아-치환된 방향족 고리-연결된 디옥시노퀴놀린 화합물 (urea-substituted aromatic ring-

[0001]

linked dioxinoquinoline compound), 및 이의 제조방법 및 용도에 관한 것으로, 이는 의약 화학의 기술 분야에 속한다.

배경 기술

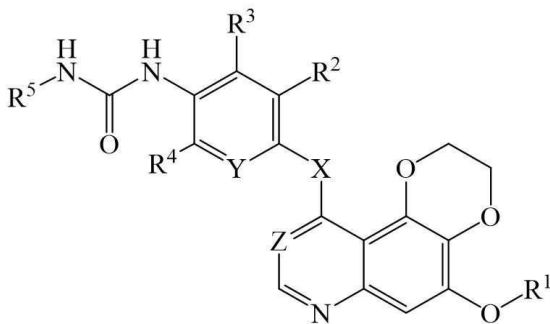
- [0002] VEGF (혈관 내피 성장 인자; vascular endothelial growth factor)는 신혈관 신생(neovascularization) 및 혈관 신생(angiogenesis)을 위해 존재해야 한다. 배아발생(embryogenesis) 동안, 혈관의 형성은 신혈관 신생 및 혈관 신생의 두 단계로 나뉜다. 신혈관 신생은 원시 전구 세포(primitive progenitor cell)를 내피 세포로 분화시키는 것이고; 혈관 신생은 출아(budding)의 형태인 기존 혈관에서 발생하는 신생 모세 혈관(nascent capillaries)의 결과물(outgrowth)이다. 정상적인 성인 포유류의 경우, 한 가지 종류의 혈관 형성만이 있고, 즉 혈관 신생만이 있으며, 내피 세포 주변의 국소 기저막(basement membrane)의 분해 및 내피 세포의 매트릭스(matrix)로의 침입을 포함한다. 이러한 침입은 내피 세포의 증식을 동반하여, 형상을 변경하고 서로 고리를 형성하는 내피 세포의 이동 칼럼(migration column)을 형성한다. 따라서 새로운 혈관 공동(cavity)이 형성된다.
- [0003] VEGF는 또한 종양 조직의 혈관 신생에 필수적이고, 혈관 내피 성장 인자 A (VEGFA) 및 혈관 내피 성장 인자 수용체 2 (VEGFR-2) 신호 전달 경로가 가장 중요한 역할을 하여, 종양 조직 내 내피 세포의 이동, 출아, 생존, 증식에 영향을 미칠 뿐 아니라, 종양 혈관의 침투성(permeability)에 영향을 미친다. VEGF 단백질 자극이 없는 내피 세포는 또한 자가 분비된(autocrined) VEGF 단백질에 의존하여 온전함(integrity)과 생존을 유지할 수 있다. 혈관 내피 성장 인자 C (VEGFR-C)/혈관 내피 성장 인자 D (VEGF-D)는 종양 조직 내 림프관 신생(lymphangiogenesis)을 매개하고 종양 조직의 전이를 촉진한다. 그러므로, 혈관 신생을 표적으로 하는 약물의 개발이 핫스팟(hot spot)이 되어 왔다.
- [0004] 베바시주맵(Bevacizumab)은 인간 VEGF A의 모든 아형에 결합할 수 있는 93% 인간화된 뮤린(humanized murine) VEGF 모노클로날 항체이고, VEGF/VEGFR 신호 전달 경로를 차단하며, 종양 혈관 신생을 억제한다. 2004년에 베바시주맵 (상품명 Avastin)은 미국에서 판매할 수 있도록 FDA의 승인을 받았으며, 화학요법 약물과 병용되는 전이성 대장암의 치료를 위한 제1-선 약물(first-line drug)로서 최초의 항-종양 혈관 신생 약물이 되었다. 베바시주맵은 비정상적인 종양 혈관을 개선하여, 정상적으로 만들고, 화학 요법 약물이 종양 조직에 도달하는 것을 도울 수 있다. 방사선 요법과 화학 요법에 의해 유도된 아포토시스(apoptosis) 메커니즘으로 인해, 종양 조직 내 저산소 분압(hypoxic partial pressure)이 VEGF의 발현을 유도하므로, 베바시주맵과 화학방사선요법 약물의 병용은 이러한 2차 반응을 효과적으로 예방한다.
- [0005] 현재까지 VEGFR-2/KDR을 표적으로 하는 9가지 약물이 있다: 소라페닙(sorafenib), 수니티닙(sunitinib), 파조파닙(pazopanib), 시티닙(axitinib), 반데타닙(vandetanib), 레고라페닙(regorafenib), 렌바티닙(lenvatinib), 닌테다닙(nintedanib) 및 세디라닙(Cediranib) (AZD2171)이며, 이는 암 치료를 위해 FDA의 승인을 받았다.
- [0006] 상품명인 Lenvima인 렌바티닙(Lenvatinib)은 일본 Eisai Corporation에서 개발한 갑상선암을 위한 약물이며, VEGFR-1, VEGFR-2 및 VEGFR-3에 대한 특이적인 억제 효과를 가지며 PDGFR β 및 FGFR-1도 억제한다. 이는 다중 수용체들을 선택적으로 표적으로 하는 TKI의 부류(class)이다. 소라페닙과 유사한 메커니즘으로, 이는 한편으로는 VEGFR-1, 2, 3 및 PDGFR을 억제하여 신혈관 신생을 억제하고 다른 한편으로는 FGFR-1을 억제하여 종양 세포 증식을 직접 억제한다. 2015년에, FDA는 갑상선암의 치료를 위한 렌바티닙을 승인했다.
- [0007] B-RAF는 티로신 키나아제 수용체의 일종으로, 이의 비정상적인 활성화는 다양한 악성 종양의 발생과 발달에 중요한 역할을 한다. 대부분의 경우, B-RAF의 비정상적인 활성화는 유전자 돌연변이로 인해 유발된다. B-RAF는 원종양 유전자(proto-oncogene)에 속한다. 연구들은 30개 초과 유형의 B-RAF 유전자 돌연변이들이 암, 특히 V600E 유전자 돌연변이와 관련이 있다는 것을 밝혔다. B-RAF 유전자의 돌연변이는 일반적으로 두 가지 질병을 유발한다. 첫째, 돌연변이는 유전되어 선천성 결함(birth defects)을 유발할 수 있다. 둘째, 종양 유전자인, 유전된 돌연변이는 미래에 암으로 이어질 수 있다. B-RAF 유전자 돌연변이는 흑색종(melanoma), 대장암(colon cancer), 갑상선암, 비소세포폐암 및 신경 교종을 포함한 많은 암 조직에서 발견되었다.
- [0008] 상품명인 Nexavar인 소라페닙은 미국의 Onyx Pharmaceuticals와 독일의 Bayer AG가 개발한 약물로, RAF/MEK/ERK 신호 전달 경로를 표적으로 하며, 이는 주로 C-RAF 및 B-RAF를 억제하고, 또한 VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFR- β , Flt-3 및 c-Kit 수용체의 활성을 억제한다. 이는 전임상 실험에서 종양 세포 증식 및 혈관 신생을 효과적으로 억제할 수 있다. 전이성 신장암(renal cell carcinoma)의 3상 임상 시험에서, 소라페닙은 환자의 전반적인 생존율을 유의하게 증가시켰다. 2005년 7월, 소라페닙은 진행성 신장암(advanced renal cell carcinoma)의 치료를 위한 약물로 FDA의 승인을 받았다.

[0009] 렌바티닙 및 소라페닙과 유사한 다중-표적 억제제에는 많은 이점이 있으며, 이러한 유형의 억제제에 대한 연구도 핫스팟이다. 그러나, 현재, 시판되는 유사한 약물이 거의 없고, 가용성이 제한되어 있으며, 시판되는 약물은 약물 내성과 부작용을 겪는다. 그러므로, 이러한 다중-표적 소분자 억제제는 시판되는 기존 단일-표적 억제제에 비해 더 좋은 치료적 효과 및 응용 전망을 가질 것이다.

[0010] RET는 또한 막관통 수용체(transmembrane receptor) 티로신 키나아제의 일종으로, 뇌, 신경계, 갑상선 및 폐와 같은 조직의 정상적인 발달에 필수적이다. 갑상선암, 폐암, 유방암 및 대장암을 포함한 다양한 종양 유형에서 수용체 티로신 키나아제의 활성화 돌연변이 및 발암성 융합(oncogenic fusion)이 발견되었다. 현재, RET를 구체적인 표적으로 하는 시판 약물은 없다. 그러므로, RET에 대한 소분자 억제제는 매우 높은 응용 가치를 갖는다.

발명의 내용

[0011] 선행 기술의 결점을 고려하여, 본 개시 내용은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 이성체(isomer), 수화물(hydrate), 용매화물(solvate), 또는 프로드러그(prodrug)를 제공한다,



[0012] 화학식(I)

[0013] 상기 화학식 (I)에서,
 [0014] X 는 O 또는 NH 이고;

[0015] Y 는 CH 이고;
 [0016] Z 는 CH 이고;

[0017] R^1 는 H ; $\text{C}_1\text{-C}_9$ 알킬; $\text{C}_3\text{-C}_7$ 사이클로알킬; 4 내지 7원(membered) 헤테로사이클릴; $\text{C}_3\text{-C}_7$ 사이클로알킬로 치환된 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬; 또는 4 내지 7원 헤테로사이클릴로 치환된 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬이거나; 또는 하이드록실, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알콕시, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬티오, 비치환된 아미노, 및 모노- 또는 디- $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬로 치환된 아미노 중 하나 이상으로 치환된 $\text{C}_1\text{-C}_9$ 알킬 이되,

[0018] 이때, 상기 4 내지 7원 헤테로사이클릴은 N , O , 및 S 로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 2개의 원자를 함유하는 4 내지 7원 헤테로사이클릴이며, 상기 헤테로사이클릴은 비치환되거나, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬 또는 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 아실로 치환되거나, 1 내지 2개의 산소 원자로 산화되고;

[0019] R^2 는 H 또는 할로젠이고;

[0020] R^3 는 H 또는 할로젠이고;

[0021] R^4 는 H 또는 할로젠이고;

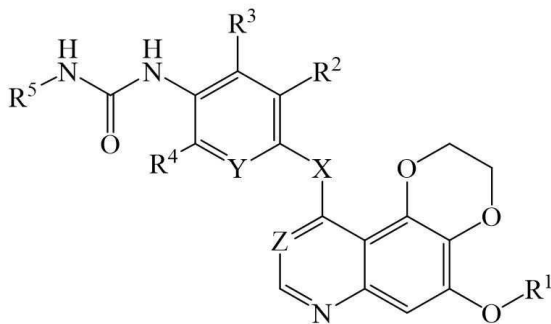
[0022] R^5 는 H ; $\text{C}_1\text{-C}_9$ 알킬; $\text{C}_3\text{-C}_8$ 사이클로알킬; $\text{C}_3\text{-C}_8$ 사이클로알킬로 치환된 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬; 또는 비치환된 아릴 또는 헤테로아릴이거나; 또는 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_3$ 알콕시, $\text{C}_1\text{-C}_3$ 알킬티오, 모노- 또는 디- $\text{C}_1\text{-C}_3$ 알킬로 치환된 아미노, 비치환된 아미노, 할로젠, 트리플루오로메틸, 아릴옥시 및 메틸설포닐 중 하나 이상으로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴 기이되,

- [0024] 이때 상기 헤테로아릴 기는 5 내지 10개의 고리 원자를 함유하는 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 기로서, 고리 내에 N, O, 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유한다.
- [0025] 대안적인 양태에서, R¹는 H; C₁-C₆ 알킬; C₃-C₆ 사이클로알킬; C₃-C₆ 사이클로알킬로 치환된 C₁-C₃ 알킬; 또는 5 내지 6원 헤테로사이클릭으로 치환된 C₁-C₃ 알킬이거나; 또는 하이드록실, C₁-C₃ 알콕시, C₁-C₃ 알킬티오, 비치환된 아미노, 및 모노- 또는 디-C₁-C₃ 알킬로 치환된 아미노, 및 중 하나 이상으로 치환된 C₁-C₆ 알킬이되,
- [0026] 이때 상기 5 내지 6원 헤테로사이클릭은 N, O, 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 2개의 원자를 함유하는 5 내지 6원 헤테로사이클릭으로서, 상기 헤테로사이클릭은 비치환되거나, C₁-C₃ 알킬 또는 C₁-C₃ 아실로 치환되거나, 1 내지 2개의 산소 원자로 산화된다.
- [0027] 대안적인 양태에서, R¹은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다: H, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 메톡시에틸, 메톡시프로필, 메톡시부틸, 메톡시펜틸, 메톡시헥실, 테트라하이드로피롤란-3-일, 테트라하이드로-2H-피란-4-일(tetrahydro-2H-pyran-4-yl), 테트라하이드로피롤-1-일에틸(tetrahydropyrrol-1-ylethyl), 테트라하이드로피롤-1-일프로필, 피페리딘-1-일에틸(piperidin-1-ylethyl), 피페리딘-1-일프로필, 피페라진-1-일에틸(piperazin-1-ylethyl), 피페라진-1-일프로필, 모르폴린-4-일에틸(morpholin-4-ylethyl), 모르폴린-4-일프로필, 메틸피페라진-4-일에틸(methylpiperazin-4-ylethyl), 메틸피페라진-4-일프로필, N-포름일피페라진-4-일에틸(N-formylpiperazin-4-ylethyl), N-포름일피페라진-4-일프로필, N-아세틸피페라진-4-일에틸(N-acetylpiperazin-4-ylethyl), N-아세틸피페라진-4-일프로필, (1,1-디옥소티오모르폴린)-4-일에틸((1,1-dioxothiomorpholin)-4-ylethyl), (1,1-디옥소티오모르폴린)-4-일프로필, 메틸티오에틸, 메틸티오프로필, 디메틸아미노에틸, 디메틸아미노프로필, 디메틸아미노부틸, 디에틸아미노에틸, 디에틸아미노프로필, 하이드록시에틸, 하이드록시프로필, 하이드록시부틸, 하이드록시펜틸, 하이드록시헥실, 아미노에틸, 아미노프로필, 아미노부틸, 2-메틸-2-하이드록시프로필, 3-메틸-3-하이드록시부틸, (3S)-3-아미노부틸, (3R)-3-아미노부틸, (3S)-3-하이드록시부틸, 또는 (3R)-3-하이드록시부틸.
- [0028] 대안적인 양태에서, R¹은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다: 부틸, 이소부틸, 펜틸, 이소펜틸, 헥실, 사이클로프로필메틸, 사이클로프로필에틸, 사이클로프로필프로필, 사이클로부틸메틸, 사이클로부틸에틸, 사이클로부틸프로필, 4,4-디메틸피페리딘-1-일에틸, 4,4-디메틸피페리딘-1-일프로필, 디메틸아미노펜틸, 디메틸아미노헥실, 및 옥세탄-3-일.
- [0029] 대안적인 양태에서, R², R³, 및 R⁴ 중 할로젠은 F, Cl 또는 Br이다.
- [0030] 대안적인 양태에서, R⁵은 H; C₁-C₆ 알킬; C₃-C₆ 사이클로알킬; C₃-C₆ 사이클로알킬로 치환된 C₁-C₃ 알킬; 또는 비치환된 아릴 또는 헤테로아릴이거나; 또는 C₁-C₃ 알킬, C₁-C₃ 알콕시, C₁-C₃ 알킬티오, 모노- 또는 디-C₁-C₃ 알킬로 치환된 아미노, 비치환된 아미노, 할로젠, 트리플루오로메틸, 아릴옥시 및 메틸설포닐 중 하나 이상을 치환된 아릴 또는 헤테로아릴이고;
- [0031] 이때 상기 헤테로아릴 기는 5 내지 10개의 고리 원자를 함유하는 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 기로서, 고리 내에 N, O, 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 2개의 원자를 함유한다.
- [0032] 대안적인 양태에서, R⁵는 H; C₁-C₆ 알킬; C₃-C₆ 사이클로알킬; C₃-C₆ 사이클로알킬로 치환된 C₁-C₃ 알킬; 또는 비치환된 페닐, 나프틸 또는 헤테로아릴이거나; 또는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, 메틸티오, 에틸티오, 프로필티오, 이소프로필티오, 아미노, 메틸아미노, 에틸아미노, 디메틸아미노, 디에틸아미노, 불소, 염소, 브롬, 트리플루오로메틸, 페녹시 또는 메틸설포닐 중 하나 이상으로 치환된 페닐, 나프틸, 또는 헤테로아릴 기이고;
- [0033] 이때 상기 헤테로아릴 기는 피리디닐, 피리미디닐, 퀴놀리닐, 퀴나졸리닐(quinazoliny), 옥사졸릴, 이속사졸릴(isoxazolyl), 티아졸릴, 티아디아졸릴(thiadiazolyl), 피라졸릴, 이미다졸릴, 및 피롤릴로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0034] 대안적인 양태에서, R⁵은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다: H, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필,

이소펜틸, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 페닐, 2-메톡시페닐, 3-메톡시페닐, 4-메톡시페닐, 2-플루오로페닐, 3-플루오로페닐, 4-플루오로페닐, 4-페녹시페닐, 3-(메틸설포닐)페닐, 4-(메틸설포닐)페닐, 2,4-디플루오로페닐, 2,5-디플루오로페닐, 3,4-디플루오로페닐, 2,4-디클로로페닐, 2,5-디클로로페닐, 3,4-디클로로페닐, 2-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐, 2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐, 3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐, 3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐, 3-(트리플루오로메틸)-4-플루오로페닐, 2-플루오로-4-클로로페닐, 2-플루오로-5-클로로페닐, 3-플루오로-4-클로로페닐, 3-플루오로-5-클로로페닐, 3-클로로-4-플루오로페닐, 2-클로로-4-(트리플루오로메틸)페닐, 2-클로로-5-(트리플루오로메틸)페닐, 3-클로로-4-(트리플루오로메틸)페닐, 3-클로로-5-(트리플루오로메틸)페닐, 3-(트리플루오로메틸)-4-클로로페닐, 2-클로로-4-플루오로페닐, 2-클로로-5-플루오로페닐, 3-클로로-4-플루오로페닐, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 2-메톡시-피리딘-4-일, 3-메틸-이속사졸-5-일, 및 나프탈렌-1-일.

[0035] 대안적인 양태에서, R⁵은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다: 부틸, 이소부틸, 2-메틸페닐, 3-메틸페닐, 4-메틸페닐, 2-메틸-5-(트리플루오로메틸)페닐, 2-메틸-4-(트리플루오로메틸)페닐, 3-메틸-4-(트리플루오로메틸)페닐, 3-메틸-5-(트리플루오로메틸)페닐, 2-클로로-4-메틸페닐, 2-클로로-5-메틸페닐, 및 3-클로로-4-메틸페닐.

[0036] 본 개시 내용은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 이성체, 수화물, 용매화물 또는 프로드러그에 관한 것이다,



- [0037]
- [0038] 화학식(I)
- [0039] 상기 화학식 (I)에서,
- [0040] X는 O 또는 NH이고;
- [0041] Y는 CH이고;
- [0042] Z는 CH이고;
- [0043] R¹는 C₁-C₃ 아실, 할로젠, 트리플루오로메틸, 시아노, -CONH₂, -NR^aR^b 및 4 내지 7원 헤테로알리사이클릭 (heteroalicyclic) 기로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환체로 치환된 C₁-C₆ 알킬이고, 이때 상기 4 내지 7원 헤테로알리사이클릭 기는 고리 원자로 N, O, 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 2개의 원자를 함유하는 4 내지 7원 헤테로알리사이클릭 기로서, 상기 4 내지 7원 헤테로알리사이클릭 기는 할로젠, C₁-C₃ 알킬, 하이드록실, -NH₂, 및 C₁-C₃ 아실로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환체로 치환되고,
- [0044] R^a 및 R^b은 각각 독립적으로 -H, C₁-C₆ 알킬, C₃-C₆ 사이클로알킬, C₁-C₃ 알콕시로 치환된 C₁-C₆ 알킬, C₁-C₃ 알킬티오로 치환된 C₁-C₆ 알킬, 또는 치환된 아미노 또는 비치환된 아미노로 치환된 C₁-C₆ 알킬이고, 이때 상기 치환된 아미노는 모노- 또는 디-C₁-C₃ 알킬로 치환되고;
- [0045] R², R³, 및 R⁴은 각각 독립적으로 H 또는 할로젠이고;
- [0046] R⁵는 H; C₁-C₉ 알킬; C₃-C₈ 사이클로알킬; C₃-C₈ 사이클로알킬로 치환된 C₁-C₆ 알킬; 비치환된 아릴 또는 헤테로아릴; 또는 1 내지 3개의 치환체 -B로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴 기이고, 이때 상기 치환체 -B는 각각 독립적으로 하이드록실, 시아노, C₁-C₃ 알킬, C₁-C₃ 알콕시, C₁-C₃ 알킬티오, 모노- 또는 디-C₁-C₃ 알킬로 치환된

아미노, 비치환된 아미노, 할로젠, 트리플루오로메틸, 아릴옥시 또는 메틸설포닐이고;

[0047] 이때 상기 헤테로아릴 기는 5 내지 10개의 고리 원자를 함유하는 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 기로서, 고리 내에 N, O, 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 원자들을 함유한다.

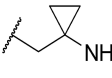
[0048] 대안적으로, R¹은 -F, 트리플루오로메틸, 시아노, -CONH₂, -NR^aR^b 또는 4 내지 7원 헤테로알리사이클릭 기로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환체로 치환된 C₁-C₆ 알킬이고, 이때 상기 4 내지 7원 헤테로알리사이클릭 기는 고리 원자로 N, O, 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 2개의 원자를 함유하는 4 내지 7원 헤테로알리사이클릭 기이며, 상기 4 내지 7원 헤테로알리사이클릭 기는 -F, C₁-C₃ 알킬, 하이드록실, -NH₂, 및 C₁-C₃ 아실로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환체로 치환되고,

[0049] R^a 및 R^b은 각각 독립적으로 -H, C₁-C₃ 알킬, C₃-C₆ 사이클로알킬, C₁-C₃ 알콕시로 치환된 C₁-C₃ 알킬, C₁-C₃ 알킬티오로 치환된 C₁-C₃ 알킬, 또는 치환된 아미노 또는 비치환된 아미노로 치환된 C₁-C₃ 알킬이고, 이때 상기 치환된 아미노는 모노- 또는 디-C₁-C₃ 알킬로 치환되고.

[0050] R⁵는 H; C₁-C₆ 알킬; C₃-C₆ 사이클로알킬; C₃-C₆ 사이클로알킬로 치환된 C₁-C₃ 알킬; 비치환된 페닐; 나프틸 또는 헤테로아릴이거나; 또는 1 내지 3개의 치환체 -B로 치환된 페닐, 나프틸 또는 헤테로아릴 기이고, 이때 상기 치환체 -B는 각각 독립적으로 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, 메틸티오, 에틸티오, 프로필티오, 이소프로필티오, 아미노, 메틸아미노, 에틸아미노, 디메틸아미노, 디에틸아미노, 불소, 염소, 브롬, 트리플루오로메틸, 페녹시 또는 메틸설포닐이며;

[0051] 이때 상기 헤테로아릴 기는 피리디닐, 피리미디닐, 퀴놀리닐, 퀴나졸리닐, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 티아디아졸릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 및 피롤릴로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0052] 또 대안적으로, R¹은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다: 시아노메틸, 시아노에틸, 시아노프로필, -CH₂CONH₂,

-CH₂CF₃, , 4-메틸-4-하이드록시피페리딘-1-일프로필, 4-메틸-4-하이드록시피페리딘-1-일에틸, 4-메틸-4-아미노피페리딘-1-일프로필, 4-메틸-4-아미노피페리딘-1-일에틸, 하이드록시에틸아미노에틸, 하이드록시프로필아미노에틸, 하이드록시에틸아미노프로필, 메톡시에틸아미노에틸, 메톡시프로필아미노에틸, 메톡시에틸아미노프로필, N-메틸-N-하이드록시에틸아미노에틸, N-메틸-N-하이드록시프로필아미노에틸, N-메틸-N-하이드록시에틸아미노프로필, N-메틸-N-메톡시에틸아미노에틸, N-메틸-N-메톡시프로필아미노에틸, N-메틸-N-메톡시에틸아미노프로필, N-메틸-N-사이클로부틸아미노프로필, N-메틸-N-사이클로프로필아미노프로필, N-메틸-N-사이클로펜틸아미노프로필, N-메틸-N-사이클로헥실아미노프로필, N-메틸-N-사이클로부틸아미노에틸, N-메틸-N-사이클로프로필아미노에틸, N-메틸-N-사이클로펜틸아미노에틸, 및 N-메틸-N-사이클로헥실미노에틸.

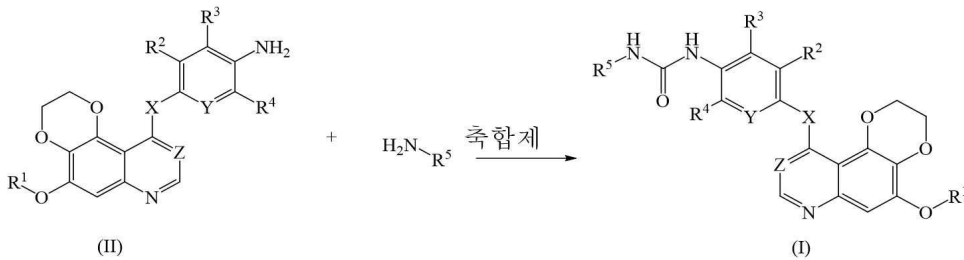
[0053] 또 대안적으로, R⁵은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다: H, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 이소펜틸, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 페닐, 2-메톡시페닐, 3-메톡시페닐, 4-메톡시페닐, 2-플루오로페닐, 3-플루오로페닐, 4-플루오로페닐, 4-페녹시페닐, 3-(메틸설포닐)페닐, 4-(메틸설포닐)페닐, 2,4-디플루오로페닐, 2,5-디플루오로페닐, 3,4-디플루오로페닐, 2,4-디클로로페닐, 2,5-디클로로페닐, 3,4-디클로로페닐, 2-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐, 2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐, 3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐, 3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐, 3-(트리플루오로메틸)-4-플루오로페닐, 2-플루오로-4-클로로페닐, 2-플루오로-5-클로로페닐, 3-플루오로-4-클로로페닐, 3-플루오로-5-클로로페닐, 3-클로로-4-플루오로페닐, 2-클로로-4-(트리플루오로메틸)페닐, 2-클로로-5-(트리플루오로메틸)페닐, 3-클로로-4-(트리플루오로메틸)페닐, 3-클로로-5-(트리플루오로메틸)페닐, 3-(트리플루오로메틸)-4-클로로페닐, 2-클로로-4-플루오로페닐, 2-클로로-5-플루오로페닐, 3-클로로-4-플루오로페닐, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 2-메톡시-피리딘-4-일, 3-메틸-이속사졸-5-일, 나프탈렌-1-일, 2-메틸페닐, 3-메틸페닐, 4-메틸페닐, 2-메틸-(트리플루오로메틸)페닐, 2-메틸-4-(트리플루오로메틸)페닐, 3-메틸-4-(트리플루오로메틸)페닐, 2-메틸-5-(트리플루오로메틸)페닐, 2-클로로-4-메틸페닐, 2-클로로-5-메틸페닐, 및 3-클로로-4-메틸페닐.

[0054] 본 개시 내용은 또한 화학식 (I)의 화합물의 염을 제공하며, 이때 상기 염은 산성/음이온성 염 또는 염기성/양이온성 염이고; 약제학적으로 허용가능한 산성/음이온성 염은 보통 무기 또는 유기 산에 의해 염기성 질소가 양성자화된 형태이다; 대표적인 유기 또는 무기산은 다음을 포함한다: 염산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 과염소산, 황산, 질산, 인산, 포름산, 아세트산, 프로피온산, 글리콜산염, 젯산, 숙신산, 말레산, 타르타르산, 말산, 구연산, 푸마르산, 글루콘산, 벤조산, 만델산, 메탄술폰산, 이세티온산(isethionic acid), 벤젠술폰산, 옥살산, 팔미트산, 2-나프탈렌설폰산, p-톨루엔설폰산, 사이클로헥실설폰산(cyclohexylsulfamic acid), 살리실산, 헥손산(hexonic acid), 트리플루오로아세트산. 약제학적으로 허용가능한 염기성/양이온성 염은 다음의 염을 포함하나 이에 제한되지 않는다: 알루미늄, 칼슘, 클로로프로카인(chloroprocaine), 콜린(choline), 디에탄올아민, 에틸렌디아민, 리튬, 마그네슘, 칼륨, 나트륨 및 아연.

[0055] 본 명세서에 개시된 일 양태에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 이성체, 수화물, 용매화물 또는 프로드러그의 제조방법이 제공되며,

[0056] 상기 제조방법은

[0057] 화학식 (II)의 화합물을 H_2N-R^5 와 반응시켜 화학식 (I)의 화합물을 제조하는 단계:



[0058] .

[0059] (상기 화학식에서 X, Y, Z, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 및 R^5 은 앞서 정의된 것과 같음)

[0060] 를 포함한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0061] 달리 명시되지 않는 한, 본 출원(명세서 및 청구범위 포함)에서 사용되는 다음의 용어들은 아래에서 주어지는 정의를 갖는다. 본 출원에서, "또는" 또는 "및"의 사용은 달리 명시되지 않는 한 "및/또는"을 의미한다. 또한, 용어 "포함하는(comprising)" 및 다른 형태 예를 들면 "포함하는(including)", "함유하는(containing)" 및 "갖는(having)"의 사용은 제한적이지 않다. 본 명세서에서 사용되는 챕터 제목은 조직적인 목적만을 위한 것이고 설명된 주제에 대한 제한으로 해석되지 않아야 한다.

[0062] 본 명세서에서 사용되는 용어 "치환된(substituted)"은 다중 치환체 (예를 들면, 페닐, 아릴, 헤테로알킬, 헤테로아릴), 바람직하게는 1 내지 5개의 치환체, 더욱 바람직하게는 1 내지 3개의 치환체, 가장 바람직하게는 1 또는 2개의 치환체를 포함하며, 나열된 치환체들로부터 독립적으로 선택된다.

[0063] 달리 명시되지 않는 한, 알킬은 포화 선형 및 분지형 탄화수소 기를 포함하고, C_1-C_9 는 알킬의 탄소 원자의 개수가 1-9임을 나타낸다.

[0064] 유사하게, 예를 들어, C_1-C_3 는 알킬의 탄소 원자의 개수가 1-3임을 나타낸다, 예를 들어, C_1-C_6 알킬은 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, n-펜틸, 3-(2-메틸)부틸, 2-펜틸, 2-메틸부틸, 네오펜틸, n-헥실, 2-헥실 및 2-메틸헥실 등을 포함한다. 알콕시 기는 앞서 설명한 선형 또는 분지형 알킬 기 및 -O-로부터 형성된 알킬-O- 기이다. 유사하게, 알케닐 및 알키닐 기는 선형 또는 분지형 알케닐 또는 알키닐 기를 포함한다.

[0065] 사이클로알킬은 탄소 원자들에 의해 형성된 사이클릭 기를 가리킨다. 예를 들어, C_3-C_7 사이클로알킬은 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실 및 사이클로헵틸을 포함할 수 있다. 유사하게, 사이클릭 알케닐 기도 여기에 포함된다.

[0066] 본 명세서에서 사용되는 용어 "아릴"은, 달리 명시되지 않는 한, 비치환 또는 치환된 방향족 기, 예를 들면 페

닐, 나프틸, 안트라세닐(anthracenyl)을 가리킨다.

- [0067] "1개 또는 2개의 산소 원자에 의해 산화됨"은, 황과 산소 사이에 이중 결합을 형성하기 위해 1개의 산소 원자에 의해 산화된 황 원자, 또는 황과 2개의 산소 원자들 사이에 이중 결합을 형성하기 위해 2개의 산소 원자들에 의해 산화된 황 원자를 가리킨다.
- [0068] 본 명세서에서 사용되는 용어 "헤테로사이클릴"은, 달리 명시되지 않는 한, 탄소 원자들과, N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자로 이루어지는 비치환 또는 치환된 안정한 3 내지 8원 모노사이클릭 포화 고리 시스템을 나타내며, 여기서 N, S 헤테로원자는 선택적으로 산화될 수 있고, N 헤테로원자는 또한 선택적으로 4차화될(quaternized) 수 있다. 이러한 헤테로사이클릴 고리의 예시는 다음을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다: 아제티디닐(azetidiny), 피롤리디닐(pyrrolidinyl), 테트라하이드로퓨라닐(tetrahydrofuranyl), 테트라하이드로티아졸릴(tetrahydrothiazolyl), 테트라하이드로피라닐(tetrahydropyranyl), 모르폴리닐(morpholinyl), 티오모르폴리닐(thiomorpholinyl), 피페리디닐(piperidinyl), 피페라지닐(piperazinyl), 옥소피페라지닐(oxopiperazinyl), 옥소피페리디닐(oxopiperidinyl), 디옥솔라닐(dioxolanyl), 디옥사닐(dioxanyl), 테트라하이드로이미다졸릴(tetrahydroimidazolyl), 테트라하이드로옥사졸릴(tetrahydrooxazolyl), 티아모르폴리닐 설펍사이드(thiomorpholinyl sulfoxide), 티오모르폴린 설펍 (thiomorpholine sulfone) 및 옥사디아졸릴(oxadiazolyl).
- [0069] 본 명세서에서 사용되는 용어 "헤테로아릴"은, 달리 명시되지 않는 한, 비치환 또는 치환된 안정한 5 또는 6 원 모노사이클릭 방향족 고리 시스템을 나타내고, 또한 탄소 원자들 및 N, O, S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자로 이루어지는, 비치환 또는 치환된 9 또는 10 원 벤조-융합된(benzo-fused) 헤테로방향족 고리 시스템 또는 바이사이클릭 헤테로방향족 고리 시스템을 나타낼 수 있으며, 이때 N, S 헤테로원자는 선택적으로 산화될 수 있고, N 헤테로원자는 선택적으로 4차화될 수 있다. 헤테로아릴은 임의의 헤테로원자 또는 탄소 원자에서 부착되어 안정한 구조를 형성할 수 있다. 헤테로아릴은 다음을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다: 티에닐(thienyl), 퓨릴(furyl), 이미다졸릴(imidazolyl), 피롤릴(pyrrolyl), 티아졸릴(thiazolyl), 옥사졸릴(oxazolyl), 이소자졸릴(isoxazolyl), 피라닐(pyranyl), 피리디닐(pyridinyl), 피페라지닐(piperazinyl), 피리미디닐(pyrimidinyl), 피라지닐(pyrazinyl), 피리다지닐(pyridazinyl), 피라졸릴(pyrazolyl), 티아디아졸릴(thiadiazolyl), 트리아졸릴(triazolyl), 인돌릴(indolyl), 아자인돌릴(azaindolyl), 인다졸릴(indazolyl), 아자인다졸릴(azaindazolyl), 벤즈이미다졸릴(benzimidazolyl), 벤조퓨라닐 (benzofuryl), 벤조티에닐(benzothieryl), 벤조이소자졸릴(benzoisoxazolyl), 벤조옥사졸릴(benzoxazolyl), 벤조피라졸릴(benzopyrazolyl), 벤조티아졸릴(benzothiazolyl), 벤조티아디아졸릴(benzothiadiazolyl), 벤조트리아졸릴(benzotriazolyl), 아데니닐(adeninyl), 퀴놀리닐(quinolinyl) 또는 이소퀴놀리닐(isoquinolinyl).
- [0070] 용어 "카보닐"은 -C(O)-기를 가리킨다.
- [0071] 용어 "알킬" 또는 "아릴" 또는 이들의 접두어 어근들(prefix roots) 중 하나가 치환기 (예를 들면, 아르알킬(aralkyl), 디알킬아미노)의 이름에 나타날 때마다, 이는 상기 "알킬" 및 "아릴"에 대해 주어진 이들의 제한을 함유하는 것으로 해석되어야 한다. 지정된 탄소 원자의 개수 (예를 들면, C₁-C₆)는 독립적으로 알킬 모이어티(moiety) 또는 더 큰 치환체의 알킬 모이어티 (여기서 알킬 기는 접두사 어근임)의 탄소 원자 수를 나타낼 것이다.
- [0072] 화학식 I의 화합물, 이성체, 결정질 형태 또는 프로드러드, 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염이 용매화된 형태 및 비용매화된 형태 모두로 존재할 수 있음이 분명하다. 예를 들면, 용매화된 형태는 수화물 형태일 수 있다. 본 개시 내용은 용매화된 형태 및 비용매화된 형태 모두를 포함한다.
- [0073] 본 개시 내용의 화합물은 비대칭(asymmetric) 탄소 원자를 가질 수 있다. 이러한 부분입체 이성체 혼합물은 당업자에게 공지된 방법에 의해 이들의 상이한 물리화학적 특성에 기초하여 개별적인 부분입체 이성체들로 분리될 수 있으며, 예를 들어 크로마토그래피 또는 분별 결정(fractional crystallization)에 의해 분리될 수 있다. 거울상 이성체는 적절한 광학 활성 화합물과의 반응에 의해 거울상 이성체 혼합물을 부분입체 이성체 혼합물로 전환하고, 부분 입체 이성체들을 분리하고, 개별적인 부분입체 이성체들을 상응하는 순수한 거울상 이성체로 전환 (예를 들어, 가수 분해)함으로써 분리될 수 있다. 부분입체 이성체 혼합물 및 순수한 거울상 이성체를 포함하는 이러한 모든 이성체는 본 개시 내용의 일부로 간주된다.
- [0074] 유효 성분으로써 본 개시 내용의 화합물, 및 이의 제조방법은 모두 본 개시 내용에 포함된다. 또한, 일부 화합물의 결정질 형태는 다형체(polymorph)로 존재할 수 있으며, 이러한 형태도 본 개시 내용에 포함될 수 있다.

추가로, 일부 화합물은 물(즉, 수화물) 또는 일반적인 유기 용매와 용매화물을 형성할 수 있으며, 이러한 용매 화물도 본 개시 내용의 범위 내에 포함된다.

[0075] 본 개시 내용의 화합물은 치료를 위해 유리 형태(free form)로, 또는 적절한 경우 치료를 위해 약제학적으로 허용가능한 염 또는 다른 유도체의 형태로 사용될 수 있다. 본 명세서에서 사용되는 용어 "약제학적으로 허용가능한 염"은 본 개시 내용의 화합물의 유기 및 무기 염을 가리키며, 여기서 이는 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 등 없이 인간 및 하등 동물에서 사용하기에 적합하고 합리적인 이점/위험 비율을 갖는다. 아민, 카복실산, 포스포네이트 및 다른 유형의 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염은 당업계에 잘 알려져 있다. 염은 본 개시 내용의 화합물을 적합한 유리 염기 또는 산과 반응시킴으로써 형성될 수 있으며, 이는 다음을 포함하나 이에 제한되지 않는다: 염산, 브롬화수소산, 인산, 황산, 과염소산과 같은 무기산의 염 또는 아세트산, 옥살산, 말레산, 타르타르산, 구연산, 숙신산, 말론산과 같은 유기산의 염. 또는 염은 이온 교환과 같은 당업계에 잘 알려진 방법에 의해 수득될 수 있다. 다른 약제학적으로 허용가능한 염은 다음을 포함한다: 아디프산염, 알긴산염, 아스코르브산염, 아스파르트산염, 베실레이트(besylate), 벤조산염, 중황산염(bisulfate), 붕산염, 부티르산염, 캄포레이트(camphorate), 캄포설포네이트(camphorsulfonate), 구연산염, 디글루코네이트(digluconate), 라우릴 설페이트(lauryl sulfate), 에탄설포산염, 포름산염, 푸마르산염, 글루코헵토네이트(glucoheptonate), 글리세롤 포스포네이트(glycerol phosphate), 글루코네이트, 헤미설페이트(hemisulfate), 헥사노에이트(hexanoate), 요오드화수소산염, 2-하이드록시에탄설포산염(2-hydroxyethanesulfonate), 락토바이오네이트(lactobionate), 젯산염, 라우르산염(laurate), 라우릴 설페이트(lauryl sulfate), 말산염, 말레산염, 메탄설포산염, 2-나프탈렌설포산염, 니코틴산염(nicotinate), 질산염, 올레산염, 팔미트산염, 파모에이트(pamoate), 펙틴산염(pectate), 과황산염(persulphate), 퍼-3-페닐프로피오네이트(per-3-phenylpropionate), 인산염, 피크르산염(picrate), 프로피오네이트, 스테아르산염(stearate), 황산염, 티오시안산염(thiocyanate), p-톨루엔설포산염, 운데카노에이트(undecanoate) 등. 대표적인 알칼리 금속 염 또는 알칼리토 금속 염은 나트륨, 리튬, 칼륨, 칼슘, 마그네슘 등의 염을 포함한다. 다른 약제학적으로 허용가능한 염은 할라이드, 하이드록사이드, 카복실레이트, 설페이트, 포스포네이트, 나이트레이트, 저가 알킬 설포네이트(lower alkyl sulfonates) 및 아릴 설포네이트로부터 형성된 암모늄, 사차 암모늄, 및 아민 양이온의 적절한 비독성 염을 포함한다.

[0076] 또한, 본 명세서에서 사용되는 용어 "프로드러그"는 화합물이 생체 내에서 본 개시 내용의 화학식 (I)의 화합물로 전환될 수 있음을 의미한다. 이러한 변형은 혈액 중 프로드러그의 가수 분해 또는 혈액 또는 조직 내에서도 화합물(parent compound)로의 효소적 전환에 의해 영향을 받는다.

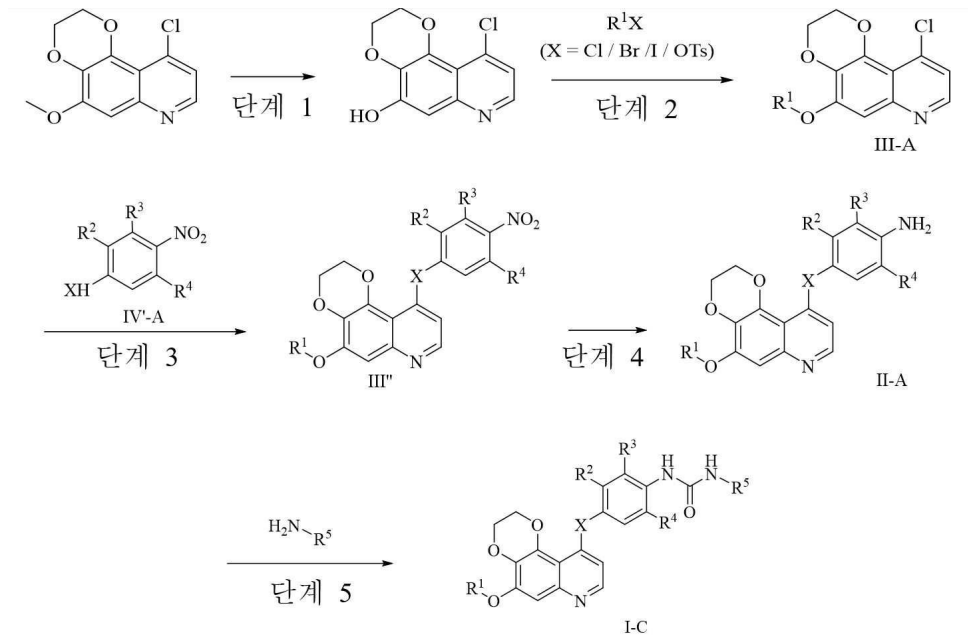
[0077] 본 개시 내용의 약제학적 조성물은 다음을 포함한다: 본 명세서에서 설명되는 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염; 키나아제 억제제(소분자, 폴리펩티드, 항체 등), 면역 억제제, 항암제, 항-바이러스제, 항염증제, 항진균제, 항생제 또는 항-혈관 과다 증식 화합물(anti-vascular hyper proliferation compound)로부터 선택된 추가 제제; 및 임의의 약제학적으로 허용가능한 담체, 아쥘반트(adjuvant) 또는 비히클(vehicle).

[0078] 본 개시 내용의 화합물은 단독으로 사용되거나, 본 개시 내용의 하나 이상의 다른 화합물 또는 하나 이상의 다른 제제와 병용될 수 있다. 병용 투여될 때, 치료제는 동시 투여 또는 상이한 시간에 순차적 투여를 위해 제형화될 수 있거나, 치료제는 단일 조성물로 투여될 수 있다. "병용 치료법(combination therapy)"은, 각 경우에서, 최적의 결과를 달성하기 위한 목적에서, 다른 제제와 함께 본 개시 내용의 화합물의 사용을 가리키며, 이때 각각의 제제의 공동-투여 또는 각 제제의 순차적 투여의 형태이다. 공동-투여는 동시 전달을 위한 투여 형태뿐만 아니라 각 화합물에 대한 개별 투여 형태를 포함한다. 따라서, 본 개시 내용의 화합물의 투여는 암의 증상을 개선시키기 위해, 당업계에 공지된 다른 치료법과 합해질 수 있으며, 예를 들어, 암의 치료에 사용되는 방사선 요법 또는 세포 증식 억제제(cytostatic agents), 세포 독성제(cytotoxic agents), 기타 항암제 등이다. 투여 순서는 본 발명에서 제한되지 않는다. 본 개시 내용의 화합물은 다른 항암제 또는 세포 독성제 전에, 동시에 또는 후에 투여될 수 있다.

[0079] 본 개시 내용의 약제학적 성분을 제조하기 위해, 활성 성분으로 하나 이상의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 염을 약제학적 담체와 직접적으로 혼합할 수 있으며, 이는 통상적인 약제학적 제형 기술에 따라 수행된다. 담체는 상이한 투여 방식(예를 들어, 경구 또는 비경구 투여)을 위해 설계된 조제(preparation)의 형태에 따라 매우 다양한 형태로 사용될 수 있다. 적합한 약제학적으로 허용가능한 담체는 당업계에 잘 알려져 있다. 이러한 약제학적으로 허용가능한 담체들 중 일부의 설명은 American Pharmaceutical Association 및 Pharmaceutical

Society of Great Britain에 의해 공동으로 발행된 Handbook of Pharmaceutical Excipients에서 찾을 수 있다.

- [0080] 본 개시 내용의 약제학적 조성물은 다음의 형태를 가질 수 있다: 예를 들면, 정제, 캡슐, 알약(pill), 분말, 서방형, 용액 또는 현탁액과 같은 경구 투여에 적합한 형태; 투명한 용액, 현탁액, 에멀전과 같은 비경구 주사용 형태; 또는 연고, 크림과 같은 국소 사용을 위한 형태; 또는 직장 투여를 위한 좌약형태. 약제학적 성분은 또한 정확한 투여량으로 단일 투여를 위한 단위 투여 형태로 제공될 수 있다. 약제학적 성분은 통상적인 약제학적 담체 또는 부형제 및 본 개시 내용에 따라 제조된 활성 성분인 화합물을 포함할 것이며, 또한 다른 의약 또는 약제학적 조제, 담체, 아췌반트 등을 포함할 수 있다.
- [0081] 치료 화합물은 인간 이외의 포유류에게도 투여될 수 있다. 포유류에 대한 약물 투여량(dosage)은 동물의 종과 이의 질병 질환(disease condition) 또는 장애 질환(disease condition)에 따라 다를 것이다. 치료 화합물은 캡슐, 볼러스(bolus) 또는 정제 또는 액체의 형태로 동물에게 투여될 수 있다. 치료 화합물은 또한 주사 또는 주입(infusion)에 의해 동물에 도입될 수 있다. 이러한 약물 형태는 표준 수의학 관행을 준수하는 전통적인 방식으로 제조된다. 대안으로, 치료 화합물은 동물 사료와 혼합되어 동물에게 공급될 수 있으며, 따라서 농축 사료 첨가제 또는 프리믹스(premix)는 일반 동물 사료를 혼합하여 제조될 수 있다.
- [0082] 본 개시 내용의 추가 목적은 본 개시 내용의 화합물을 함유하는 조성물의 치료적 유효량을 개체에게 투여하는 방법을 포함하여, 암의 치료를 필요로 하는 개체의 암을 치료하는 방법을 제공하는 것이다.
- [0083] 본 개시 내용은 또한 암 (본원의 다른 곳에 지시된 바와 같은 비고형 종양, 고형 종양, 원발암(primary cancer) 또는 전이암 포함, 그리고 암이 내성 또는 난치성(refractory)인 하나 이상의 다른 치료법을 포함함) 및 다른 질병 (안저 질병 (ocular fundus disease), 건선 (psoriasis), 죽종(atheroma), 폐 섬유증 (pulmonary fibrosis), 간 섬유증 (liver fibrosis), 골수 섬유증(myelofibrosis) 등을 포함하지만 이에 제한되지 않음)을 치료하기 위한 의약의 제조에서의, 본 개시 내용의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 유도체의 용도를 포함한다. 암은 다음 중 임의의 하나를 포함하지만 이에 제한되지 않는다: 비소세포폐암 (non-small cell lung cancer), 소세포폐암 (small cell lung cancer), 유방암, 췌장암, 신경교종 (glioma), 교모세포종 (glioblastoma), 난소암 (ovarian cancer), 자궁경부암 (cervical cancer), 대장암 (colorectal cancer), 흑색종 (melanoma), 자궁내막암 (endometrial cancer), 전립선암, 방광암, 백혈병, 위암, 간암, 위장관기질 종양 (gastrointestinal stromal tumor), 갑상선암 (thyroid cancer), 만성 골수성 백혈병 (chronic granulocytic leukemia), 급성 골수성 백혈병 (acute myeloid leukemia), 비호지킨 림프종 (non-Hodgkin's lymphoma), 비인두암 (nasopharyngeal cancer), 식도암 (esophageal cancer), 뇌종양, B-세포 및 T-세포 림프종 (B-cell and T-cell lymphoma), 림프종, 다발성골수종 (multiple myeloma), 담도 암(biliary cancer) 및 육종, 및 담관암종 (cholangiocarcinoma).
- [0084] 본 개시 내용은 또한 상응하는 화합물의 제조방법을 제공한다. 아래의 방법을 포함하여, 다양한 합성 방법이 본 명세서에 설명되는 화합물을 제조하기 위해 사용될 수 있다. 본 명세서에 개시되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 이성체, 또는 수화물은 아래의 방법 및 유기 화학 합성의 분야에서 공지된 합성 방법을 이용하거나, 당업자에게 이해되는 것과 같은 이러한 방법들의 변형에 의해 합성될 수 있다. 바람직한 방법은 다음의 방법을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.
- [0085] 일 양태에서, 본 명세서에 개시되는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 이성체 또는 수화물은, 아래의 방법에 의해 제조되며, 여기서 X는 N 또는 O이고, R¹, R², R³, R⁴ 및 R⁵은 전술한 것과 같다,



[0086]

[0087] 중간체인 10-클로로-5-메톡시-2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-f]퀴놀린 (10-chloro-5-methoxy-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinoline)을, 특허 출원 CN201810160412X 내 합성 경로에 의해 합성했다.

[0088] 반응 조건:

[0089] 단계 1)에서, 10-클로로-5-메톡시-2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-f]퀴놀린을 유기 용매 중에 용해시키고 루이스 산을 작용시켜 5-하이드록시-10-클로로-2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-f]퀴놀린을 수득하며, 여기서 루이스 산은 삼브롬화 붕소 또는 삼염화 붕소이고, 유기 용매는 디클로로메탄이다.

[0090] 단계 2)에서, 5-하이드록시-10-클로로-2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-f]퀴놀린을 유기 용매 중에서 R^1X 와 반응시켜 화학식 III-A의 화합물을 수득하며, 여기서 R^1 은 앞서 정의된 것과 같고; 유기 용매는 테트라하이드로퓨란, 디옥산, DMF, DMA, DMSO 및 아세토니트릴 중 하나 또는 둘 이상의 조합을 포함하지만 이에 제한되지 않고; R^1X 의 X는 염소, 브롬, 요오드, 메실레이트, p-톨루엔 설페이트 또는 트리플레이트(triflate)이다.

[0091] 단계 3)에서, 화학식 III-A의 화합물을 유기 용매 중에 용해시키고 화학식 IV'-A의 화합물과 혼합하고 100 °C 내지 140 °C로 가열하여 화학식 III''의 화합물을 수득한다; 유기 용매는 톨루엔, 클로로벤젠, 자일렌, DMF, DMA 및 DMSO 중 하나 또는 둘 이상의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0092] 단계 4)에서, 니트로 환원 반응이 수행되며, 이는 당업자에 의해 통상적으로 수행될 수 있으며;

[0093] 바람직하게는, 니트로 환원 반응의 조건은 수소 및 레이니 니켈(Raney nickel), 수소 및 팔라듐/탄소, 철 분말, 아연 분말, 및 염화 주석을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0094] 단계 5)에서, 화학식 (II-A)의 화합물을 축합제의 존재 하에서 화학식 NH_2-R^5 의 화합물과 반응시켜 화학식 (I-C)의 화합물을 수득하고;

[0095] 바람직하게는, 축합제는 트리포스젠(triphosgene), 카보닐디이미다졸, 페닐 클로로포르메이트 및 페닐 p-니트로 클로로포르메이트를 포함하지만 이에 제한되지 않고;

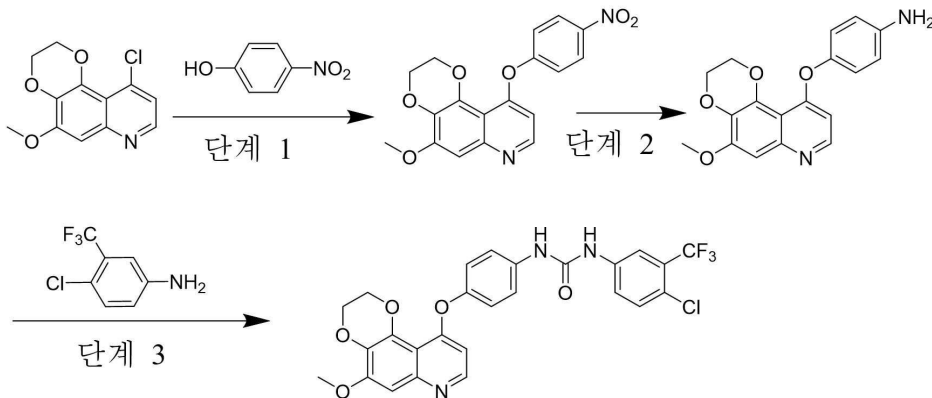
[0096] 반응은 또한 염기의 존재하에 수행될 수 있으며, 상기 염기는 트리에틸아민, 디이소프로필에틸아민, 피리딘, 4-디메틸아미노피리딘, 1,8-디아자바이사이클로운데크-7-엔(1,8-diazabicycloundec-7-ene) 및 N-메틸모르폴린 중 하나 또는 둘 이상의 조합을 포함하지만 이에 제한되지 않고; 비양자성 용매는 디클로로메탄, 테트라하이드로퓨란, DMF, 디옥산 및 디클로로에탄 중 하나 또는 둘 이상의 조합을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0097] 대안적으로, 단계 5)는 비양자성 용매 중에서 수행되고, 상기 비양자성 용매는 디클로로메탄, 테트라하이드로퓨란, DMF, 디옥산 및 디클로로에탄 중 하나 및 둘 이상의 조합을 포함하지만 이에 제한되지 않고;

[0098] R¹이 -CH₃인 경우, 단계 1) 와 단계 2)를 생략할 수 있으며, 단계 3)의 작동을 직접 수행할 수 있다. 한편, 단계 1, 단계 2 및 단계 3의 순서는 고정되지 않을 수 있다. 예를 들어, 단계 3를 먼저 수행할 수 있고, 단계 1 와 단계 2로 이어질 수 있다.

[0099] 본 개시 내용의 목적, 기술적 해결 방안 및 장점을 보다 명확하게 하기 위해, 본 개시 내용은 구체적인 실시예 와 함께 아래에서 더 상세히 추가로 설명될 것이다. 본 명세서에서 설명된 특정 실시예는 본 개시 내용을 설명 하기 위해서만 사용되며 본 발명을 제한하려는 것이 아님을 이해해야 한다. 특정 기술 또는 조건이 실시예에 표시되지 않은 경우, 제품 사양(product specification) 또는 당해 기술 분야의 문헌에서 설명된 기술 또는 조건을 따를 것이다. 사용된 시약이나 기기가 제조업체를 나타내지 않는 경우, 이들은 모두 시판되는 기존 제품 이다. 본 명세서에서 사용된 용어 "및/또는"은 하나 이상의 관련된 열거된 항목의 임의의 및 모든 조합을 포함 한다. 아래에서 제공되는 실시예는 본 개시 내용을 더 잘 설명할 수 있다. 달리 명시되지 않는 한 모든 온도는 섭씨이다.

[0100] 실시예 1: 1-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(4-((5-메톡시-2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-f]퀴놀린-10-일)옥시)페닐)우레아 (1-(4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl)-3-(4-((5-methoxy-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-10-yl)oxy)phenyl)urea)의 제조



[0101]

[0102] 단계 1): 10-클로로-5-메톡시-2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-f]퀴놀린 (10-Chloro-5-methoxy-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinoline) (251mg, 1mmol, 합성 경로에 대한 특허 출원 CN201810160412X 참조) 및 p-니트로페놀 (139 mg, 1 mmol)을 반응 플라스크 내에 넣고, 이어서 여기에 클로로벤젠을 첨가하였다. 혼합물을 반응이 완료될 때까지 교반하면서 환류를 위해 가열했다. 냉각 후, 혼합물을 흡입 여과하였다. 생성된 고체를 탄산 칼륨 수용액으로 세척하여 250mg의 밝은 노란색 고체 (5-메톡시-10-(4-니트로페녹시)-2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-f]퀴놀린)를 71%의 수율로 얻었다. MS: 355[M+H]⁺.

[0103] 단계 2): 단계 1에서 제조된 생성물 (250mg, 0.7mmol)을 반응 플라스크 내에 넣고, 이어서 여기에 메탄올 및 레이니 니켈(Raney nickel) (250mg)을 첨가하였다. 반응이 완료될 때까지 반응 용액을 수소 분위기 하에서 교반하였다. 혼합물을 흡입 여과하고 농축하여 226mg의 오프-화이트(off-white) 고체 생성물 (4-((5-메톡시-2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-f]퀴놀린-10-일)옥시)아닐린)을 99% 수율로 얻었다. MS: 325[M+H]⁺.

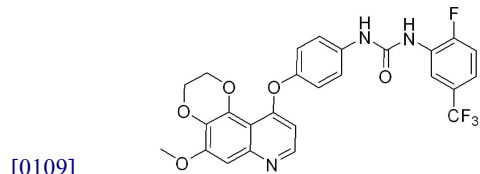
[0104] 단계 3): 트리포스겐(Triphosgene) (296mg, 1mmol)을 테트라하이드로퓨란 중에 용해시키고, 이어서 여기에 4-클로로-3-(트리플루오로메틸)아닐린 (195mg, 1mmol) 및 tri에틸아민 (0.4mL, 3mmol)을 첨가했다. 1시간 동안 교반한 후, 테트라하이드로퓨란 중 단계 2의 생성물 (226mg, 0.7mmol)과 tri에틸아민 (0.4mL, 3mmol)의 용액을 첨가하고 반응이 완료될 때까지 교반하였다. 반응 용액에 탄산나트륨의 수용액을 가하고, 이어서 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 상을 농축하고 컬럼 크로마토그래피에 적용하여 80%의 수율로 306 mg의 백색 고체를 얻었다.

[0105] ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.22 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.42 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.73 - 7.59 (m, 2H), 7.59 - 7.49 (m, 2H), 7.15 - 6.98 (m, 3H), 6.44 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.34 (s, 4H), 3.93 (s, 3H); MS: 546[M+H]⁺.

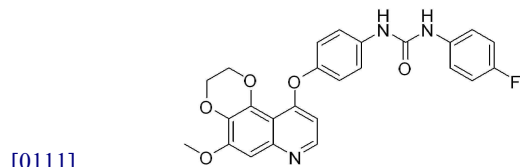
[0106] 실시예 2: 1-(2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(4-((5-메톡시-2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-f]퀴놀린-10-일)옥시)페닐)우레아 (1-(2-fluoro-5-(trifluoromethyl)phenyl)-3-(4-((5-methoxy-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-10-yl)oxy)phenyl)urea)의 제조

[0107] 단계 3에서, 2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)아닐린의 같은 몰 당량(equimolar equivalent)을 4-클로로-3-(트리플루오로메틸)아닐린 대신 사용한 것을 제외하고는 실시예 1과 유사한 방법으로 제조를 수행하였다.

[0108] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.26 (s, 1H), 8.90 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.62 (dd, J = 7.4, 2.4 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.61 - 7.45 (m, 3H), 7.45 - 7.34 (m, 1H), 7.15 - 7.02 (m, 3H), 6.44 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.39 - 4.27 (m, 4H), 3.92 (s, 3H). MS: 530[M+H] $^+$.



[0110] 실시예 2



[0112] 실시예 3

[0113] 실시예 3: 1-(4-플루오로페닐)-3-(4-((5-메톡시-2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-f]퀴놀린-10-일)옥시)페닐)우레아의 제조

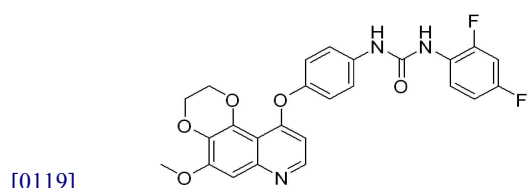
[0114] 단계 3에서, p-플루오로아닐린의 같은 몰 당량을 4-클로로-3-(트리플루오로메틸)아닐린 대신 사용한 것을 제외하고는 실시예 1과 유사한 방법으로 제조를 수행하였다.

[0115] ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 9.34 (d, J = 23.8 Hz, 2H), 8.40 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 8.9, 2.1 Hz, 2H), 7.53 - 7.46 (m, 2H), 7.15 - 7.09 (m, 2H), 7.09 - 7.04 (m, 3H), 6.41 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.42 - 4.28 (m, 4H), 3.92 (s, 3H). MS: 462[M+H] $^+$.

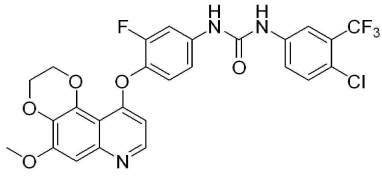
[0116] 실시예 4: 1-(2,4-디플루오로페닐)-3-(4-((5-메톡시-2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-f]퀴놀린-10-일)옥시)페닐)우레아의 제조

[0117] 단계 3에서, 2,4-디플루오로아닐린의 같은 몰 당량을 4-클로로-3-(트리플루오로메틸)아닐린 대신 사용한 것을 제외하고는 실시예 1과 유사한 방법으로 제조를 수행하였다.

[0118] ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 9.19 (s, 1H), 8.58 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.13 - 8.03 (m, 1H), 7.59 - 7.50 (m, 2H), 7.36 - 7.26 (m, 1H), 7.13 - 7.01 (m, 4H), 6.42 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.38 - 4.30 (m, 4H), 3.92 (s, 3H). MS: 480[M+H] $^+$.



[0120] 실시예 4



[0121]

[0122] 실시예 5

[0123] 실시예 5: 1-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(3-플루오로-4-((5-메톡시-2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-f]퀴놀린-10-일)옥시)페닐)우레아의 제조

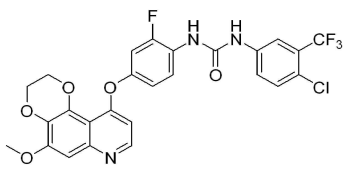
[0124] 단계 1에서, 2-플루오로-4-니트로페놀의 같은 몰 당량을 p-니트로페놀 대신 사용한 것을 제외하고는 실시예 1과 유사한 방법으로 제조를 수행하였다.

[0125] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.32 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.48 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.82 - 7.61 (m, 3H), 7.37 - 7.24 (m, 2H), 7.13 (s, 1H), 6.47 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 4.41 (s, 4H), 3.98 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, DMSO-d_6) δ 161.1, 152.8, 152.5, 152.4, 149.6, 146.6, 139.5, 138.2, 138.2, 136.0, 132.4, 132.3, 123.8, 123.7, 123.0, 117.4, 115.7, 107.9, 107.7, 103.9, 101.5, 64.5, 63.9, 56.2, 49.0; MS: 564[M+H] $^+$.

[0126] 실시예 6: 1-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-플루오로-4-((5-메톡시-2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-f]퀴놀린-10-일)옥시)페닐)우레아의 제조

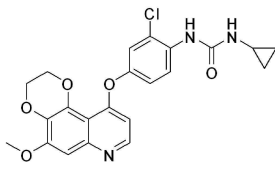
[0127] 단계 1에서, 3-플루오로-4-니트로페놀의 같은 몰 당량을 p-니트로페놀 대신 사용한 것을 제외하고는 실시예 1과 유사한 방법으로 제조를 수행하였다.

[0128] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.48 (s, 1H), 8.66 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.48 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.20 - 8.00 (m, 2H), 7.62 (d, $J = 1.5$ Hz, 2H), 7.20 - 7.13 (m, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.97 - 6.87 (m, 1H), 6.59 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.52 - 4.18 (m, 4H), 3.93 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, DMSO-d_6) δ 160.4, 152.7, 152.4, 149.7, 146.8, 139.5, 138.0, 132.5, 132.3, 123.4, 123.1, 117.10, 116.1, 108.8, 108.3, 106.7, 101.6, 64.4, 63.9, 56.2, 40.2; MS: 564[M+H] $^+$.



[0129]

[0130] 실시예 6



[0131]

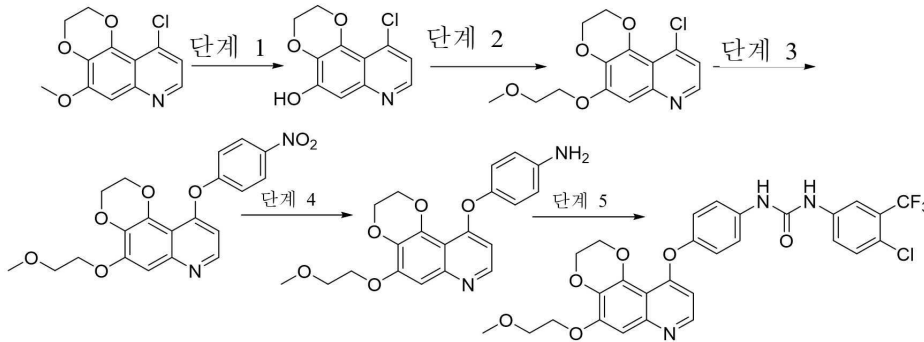
[0132] 실시예 7

[0133] 실시예 7: 1-(2-클로로-4-((5-메톡시-2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-f]퀴놀린-10-일)옥시)페닐)-3-사이클로프로필우레아의 제조

[0134] 단계 1에서, 3-클로로-4-니트로페놀의 같은 몰 당량을 p-니트로페놀 대신 사용한 것을 제외하고는 실시예 1과 유사한 방법으로 제조를 수행하였다.

[0135] ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 8.45 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.17 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.25 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.10 - 7.02 (m, 2H), 6.54 - 6.48 (m, 1H), 4.35 - 4.26 (m, 4H), 3.92 (s, 3H), 2.60 - 2.52 (m, 1H), 0.70 - 0.61 (m, 2H), 0.46 - 0.38 (m, 2H). MS: 442[M+H] $^+$.

[0136] 실시예 8: 1-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(4-((5-(2-메톡시에톡시)-2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-f]퀴놀린-10-일)옥시)페닐)우레아의 제조



[0137]

[0138] 단계 1): 10-클로로-5-메톡시-2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-f]퀴놀린 (251mg, 1mmol)을 디클로로메탄 중에 용해시키고, 이어서 여기에 디클로로메탄 (3 mL, 3 mmol) 중 1mol/리터의 삼염화붕소의 용액을 적가하였다. 반응이 완료될 때까지 반응 용액을 교반하였다. 혼합물을 농축하여 236 mg의 밝은 노란색 고체 생성물 (5-하이드록시-10-클로로-2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-f]퀴놀린)을 99%의 수율로 얻었다. MS: 238[M+H] $^+$.

[0139] 단계 2): 단계 1에서 얻은 생성물 (236mg, 1mmol)을 N,N-디메틸포름아마이드 중에 용해시키고, 이어서 여기에 1-브로모-2-메톡시에탄 (138mg, 1mmol) 및 탄산칼륨 (414mg, 3mmol)을 첨가하였다. 반응이 완료될 때까지 혼합물을 교반하면서 가열하였다. 반응 용액에 물을 첨가하고 이어서 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기상을 농축하고, 이어서 컬럼 크로마토그래피를 거쳐 236 mg의 오프-화이트 고체 (10-클로로-5-(2-메톡시에톡시)-2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-f]퀴놀린)을 80%의 수율로 얻었다.

[0140] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.70 - 8.46 (m, 1H), 7.50 - 7.33 (m, 1H), 7.25 - 7.09 (m, 1H), 4.40 (s, 4H), 4.30 - 4.23 (m, 2H), 3.77 - 3.71 (m, 2H), 3.33 - 3.32 (m, 3H); MS: 296[M+H] $^+$.

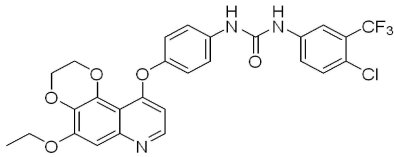
[0141] 단계 3-5): 단계 3)에서, 단계 2)에서 제조된 생성물인 (10-클로로-5-(2-메톡시에톡시)-2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-f]퀴놀린)의 같은 몰 당량을, 실시예 1의 단계 1)에서의 10-클로로-5-메톡시-2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-f]퀴놀린 대신 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1과 유사한 방법으로 단계 3)-5)를 수행하였다.

[0142] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.19 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.41 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.71 - 7.59 (m, 2H), 7.59 - 7.47 (m, 2H), 7.14 - 7.01 (m, 3H), 6.43 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 4.40 - 4.29 (m, 4H), 4.25 (t, $J = 4.3$ Hz, 2H), 3.74 (t, $J = 4.4$ Hz, 2H), 3.35 (s, 3H). MS: 590[M+H] $^+$.

[0143] 실시예 9: 1-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(4-((5-에톡시-2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-f]퀴놀린-10-일)옥시)페닐)우레아의 제조

[0144] 아이오도에탄의 같은 몰 당량을 실시예 8의 단계 2)의 1-브로모-2-메톡시에탄 대신 사용한 것을 제외하고는 실시예 8과 유사한 방법으로 제조를 수행하였다.

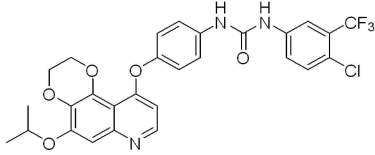
[0145] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.14 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.34 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.62 - 7.51 (m, 2H), 7.51 - 7.43 (m, 2H), 7.06 - 6.99 (m, 2H), 6.97 (s, 1H), 6.35 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.33 - 4.19 (m, 4H), 4.11 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H), 1.35 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H). MS: 560[M+H] $^+$.



[0146]

[0147]

실시예 9



[0148]

[0149]

실시예 10

[0150]

실시예 10: 1-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(4-((5-이소프로폭시-2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-f]퀴놀린-10-일)옥시)페닐)우레아의 제조

[0151]

이소프로필 브로마이드의 같은 몰 당량을 실시예 8의 단계 2)의 1-브로모-2-메톡시에탄 대신 사용한 것을 제외하고는 실시예 8과 유사한 방법으로 제조를 수행하였다.

[0152]

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9.17 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.40 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.73 - 7.47 (m, 4H), 7.16 - 6.92 (m, 3H), 6.42 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.81 (p, $J = 6.1$ Hz, 1H), 4.38 - 4.21 (m, 4H), 1.36 (d, $J = 6.0$ Hz, 6H). MS: 574[M+H] $^+$.

[0153]

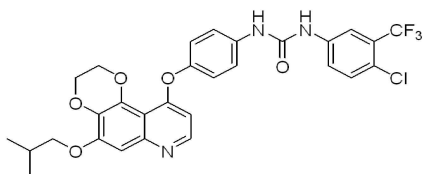
실시예 11: 1-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(4-((5-이소부톡시-2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-f]퀴놀린-10-일)옥시)페닐)우레아의 제조

[0154]

이소부틸 브로마이드의 같은 몰 당량을 실시예 8의 단계 2)의 1-브로모-2-메톡시에탄 대신 사용한 것을 제외하고는 실시예 8과 유사한 방법으로 제조를 수행하였다.

[0155]

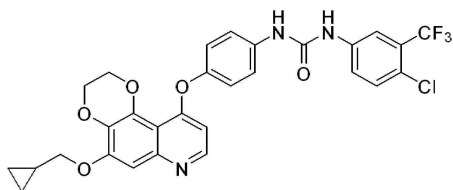
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9.19 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.41 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.71 - 7.58 (m, 2H), 7.58 - 7.49 (m, 2H), 7.13 - 7.06 (m, 2H), 7.04 (s, 1H), 6.43 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.40 - 4.28 (m, 4H), 3.90 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.19 - 2.03 (m, 1H), 1.03 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H). MS: 588[M+H] $^+$.



[0156]

[0157]

실시예 11



[0158]

[0159]

실시예 12

[0160]

실시예 12: 1-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(4-((5-(사이클로프로필메톡시)-2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-f]퀴놀린-10-일)옥시)페닐)우레아의 제조

[0161]

브로모메틸사이클로프로판의 같은 몰 당량을 실시예 8의 단계 2)의 1-브로모-2-메톡시에탄 대신 사용한 것을 제

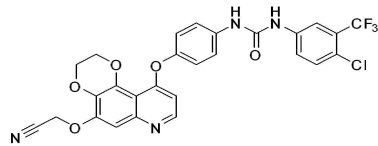
의하고는 실시예 8과 유사한 방법으로 제조를 수행하였다.

[0162] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.12 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.33 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.63 - 7.52 (m, 2H), 7.52 - 7.43 (m, 2H), 7.07 - 6.97 (m, 2H), 6.94 (s, 1H), 6.35 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.33 - 4.21 (m, 4H), 3.90 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 1.31 - 1.18 (m, 1H), 0.60 - 0.49 (m, 2H), 0.37 - 0.30 (m, 2H). MS: 586[M+H] $^+$.

[0163] 실시예 13: 1-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(4-((5-(시아노메톡시)-2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-f]퀴놀린-10-일)옥시)페닐)우레아의 제조

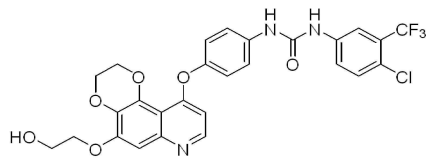
[0164] 브로모아세토나이트릴의 같은 몰 당량을 실시예 8의 단계 2)의 1-브로모-2-메톡시에탄 대신 사용한 것을 제외하고는 실시예 8과 유사한 방법으로 제조를 수행하였다.

[0165] ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 9.21 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.47 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.69 - 7.59 (m, 2H), 7.59 - 7.51 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.15 - 7.07 (m, 2H), 6.48 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.42 - 4.32 (m, 4H). MS: 571[M+H] $^+$.



[0166]

[0167] 실시예 13



[0168]

[0169] 실시예 14

[0170] 실시예 14: 1-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(4-((5-(2-하이드록시에톡시)-2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-f]퀴놀린-10-일)옥시)페닐)우레아의 제조

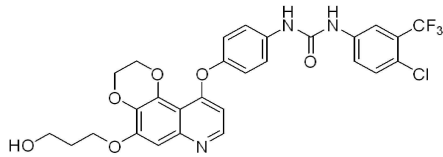
[0171] 브로모에탄-1-올의 같은 몰 당량을 실시예 8의 단계 2)의 1-브로모-2-메톡시에탄 대신 사용한 것을 제외하고는 실시예 8과 유사한 방법으로 제조를 수행하였다.

[0172] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.18 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.41 (dd, J = 5.2, 1.7 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.73 - 7.58 (m, 2H), 7.58 - 7.50 (m, 2H), 7.16 - 7.01 (m, 3H), 6.43 (dd, J = 5.2, 1.8 Hz, 1H), 4.98 - 4.88 (m, 1H), 4.40 - 4.26 (m, 4H), 4.14 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 3.85 - 3.72 (m, 2H). MS: 576[M+H] $^+$.

[0173] 실시예 15: 1-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(4-((5-(3-하이드록시프로폭시)-2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-f]퀴놀린-10-일)옥시)페닐)우레아의 제조

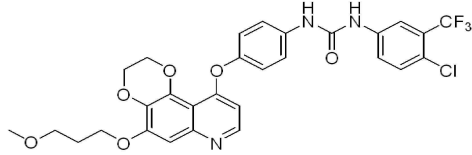
[0174] 3-브로모프로판-1-올의 같은 몰 당량을 실시예 8의 단계 2)의 1-브로모-2-메톡시에탄 대신 사용한 것을 제외하고는 실시예 8과 유사한 방법으로 제조를 수행하였다.

[0175] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.24 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.41 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.70 - 7.58 (m, 2H), 7.58 - 7.51 (m, 2H), 7.14 - 7.02 (m, 3H), 6.42 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.58 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.41 - 4.27 (m, 4H), 4.19 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.66 - 3.54 (m, 2H), 1.95 (t, J = 6.3 Hz, 2H). MS: 590[M+H] $^+$.



[0176]
[0177]

실시예 15



[0178]
[0179]

실시예 16

[0180] 실시예 16: 1-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(4-((5-(3-메톡시프로폭시)-2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-f]퀴놀린-10-일)옥시)페닐)우레아의 제조

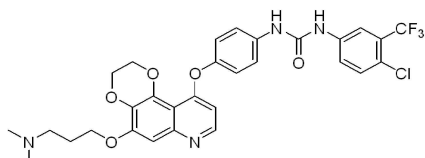
[0181] 1-브로모-3-메톡시프로판의 같은 몰 당량을 실시예 8의 단계 2)의 1-브로모-2-메톡시에탄 대신 사용한 것을 제외하고는 실시예 8과 유사한 방법으로 제조를 수행하였다.

[0182] $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9.17 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.41 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.72 - 7.58 (m, 2H), 7.58 - 7.50 (m, 2H), 7.13 - 7.06 (m, 2H), 7.04 (s, 1H), 6.43 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.40 - 4.26 (m, 4H), 4.17 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.52 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.27 (s, 3H), 2.07 - 1.98 (m, 2H). MS: 604[M+H] $^+$.

[0183] 실시예 17: 1-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(4-((5-(3-(디메틸아미노)프로폭시)-2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-f]퀴놀린-10-일)옥시)페닐)우레아의 제조

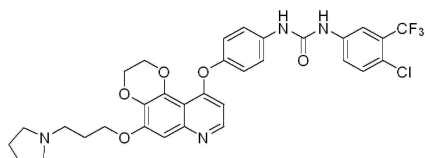
[0184] 3-클로로-N,N-디메틸프로판-1-아민 염산염의 같은 몰 당량을 실시예 8의 단계 2)의 1-브로모-2-메톡시에탄 대신 사용한 것을 제외하고는 실시예 8과 유사한 방법으로 제조를 수행하였다.

[0185] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.42 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.71 (dd, $J = 8.7$, 2.6 Hz, 1H), 7.64 - 7.54 (m, 3H), 7.17 - 7.11 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 6.59 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 4.49 - 4.39 (m, 4H), 4.29 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.82 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.50 (s, 6H), 2.26 - 2.15 (m, 2H). MS: 617[M+H] $^+$.



[0186]
[0187]

실시예 17



[0188]
[0189]

실시예 18

[0190] 실시예 18: 1-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(4-((5-(3-(피롤-1-일)프로폭시)-2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-f]퀴놀린-10-일)옥시)페닐)우레아의 제조

[0191] 1-(3-클로로프로필)피롤 염산염의 같은 몰 당량을 실시예 8의 단계 2)의 1-브로모-2-메톡시에탄 대신 사용한 것

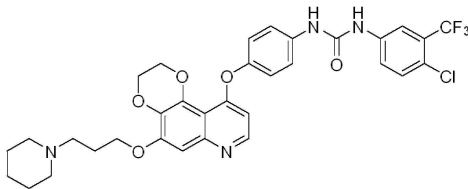
을 제외하고는 실시예 8과 유사한 방법으로 제조를 수행하였다.

[0192] ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.27 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.40 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.70 - 7.58 (m, 2H), 7.58 - 7.50 (m, 2H), 7.12 - 7.05 (m, 2H), 7.03 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 6.42 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.39 - 4.27 (m, 4H), 4.20 - 4.11 (m, 2H), 2.58 - 2.54 (m, 2H), 2.48 - 2.42 (m, 4H), 2.00 - 1.92 (m, 2H), 1.75 - 1.64 (m, 4H). MS: 643[M+H] $^+$.

[0193] 실시예 19: 1-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(4-((5-(3-(피페리딘-1-일)프로폭시)-2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-f]퀴놀린-10-일)옥시)페닐)우레아의 제조

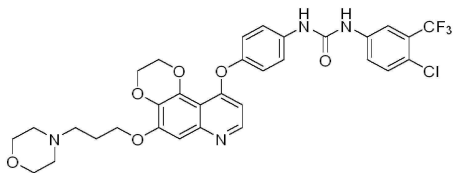
[0194] 1-(3-클로로프로필)피페리딘 염산염의 같은 몰 당량을 실시예 8의 단계 2)의 1-브로모-2-메톡시에탄 대신 사용한 것을 제외하고는 실시예 8과 유사한 방법으로 제조를 수행하였다.

[0195] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.97 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 8.40 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.15 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.70 (dd, $J = 8.8, 2.6$ Hz, 1H), 7.64 - 7.55 (m, 3H), 7.13 - 6.99 (m, 3H), 6.42 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.42 - 4.25 (m, 4H), 4.16 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.35 - 3.21 (m, 4H), 2.57 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.99 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.62 - 1.49 (m, 4H), 1.47 - 1.35 (m, 2H).. MS: 657[M+H] $^+$.



[0196]

[0197] 실시예 19



[0198]

[0199] 실시예 20

[0200] 실시예 20: 1-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(4-((5-(3-모르폴리노프로폭시)-2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-f]퀴놀린-10-일)옥시)페닐)우레아의 제조

[0201] 4-(3-클로로프로필)모르폴린 염산염의 같은 몰 당량을 실시예 8의 단계 2)의 1-브로모-2-메톡시에탄 대신 사용한 것을 제외하고는 실시예 8과 유사한 방법으로 제조를 수행하였다.

[0202] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.22 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.41 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.70 - 7.58 (m, 2H), 7.58 - 7.50 (m, 2H), 7.14 - 6.99 (m, 3H), 6.43 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.39 - 4.26 (m, 4H), 4.17 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.38 - 3.23 (m, 4H), 2.49 - 2.28 (m, 6H), 2.05 - 1.88 (m, 2H). MS: 659[M+H] $^+$.

[0203] 실시예 21: 1-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(4-((5-(3-(4-메틸피페라진-1-일)프로폭시)-2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-f]퀴놀린-10-일)옥시)페닐)우레아의 제조

[0204] 1-(3-클로로프로필)-4-메틸피페라진 염산염의 같은 몰 당량을 실시예 8의 단계 2)의 1-브로모-2-메톡시에탄 대신 사용한 것을 제외하고는 실시예 8과 유사한 방법으로 제조를 수행하였다.

[0205] ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.20 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.41 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.70 - 7.58 (m, 2H), 7.58 - 7.50 (m, 2H), 7.14 - 7.05 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 6.42 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.38 - 4.27 (m, 4H), 4.15 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.50 - 2.49 (m, 2H), 2.45 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H),

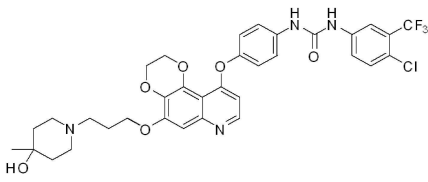
[0219] 실시예 24

[0220] 실시예 24: 1-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(4-((5-(3-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)프로폭시)-2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-f]퀴놀린-10-일)옥시)페닐)우레아의 제조

[0221] 1-(3-클로로프로필)-4,4-디메틸피페리딘 염산염의 같은 몰 당량을 실시예 8의 단계 2)의 1-브로모-2-메톡시에탄 대신 사용한 것을 제외하고는 실시예 8과 유사한 방법으로 제조를 수행하였다.

[0222] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.21 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.41 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.69 - 7.58 (m, 2H), 7.58 - 7.49 (m, 2H), 7.13 - 7.06 (m, 2H), 7.04 (s, 1H), 6.42 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.40 - 4.26 (m, 4H), 4.15 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.48 - 2.42 (m, 2H), 2.41 - 2.29 (m, 4H), 2.02 - 1.89 (m, 2H), 1.33 (t, J = 5.6 Hz, 4H), 0.89 (s, 6H). MS: 685[M+H] $^+$.

[0223] 실시예 25: 1-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(4-((5-(3-(4-하이드록시-4-메틸피페리딘-1-일)프로폭시)-2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-f]퀴놀린-10-일)옥시)페닐)우레아의 제조

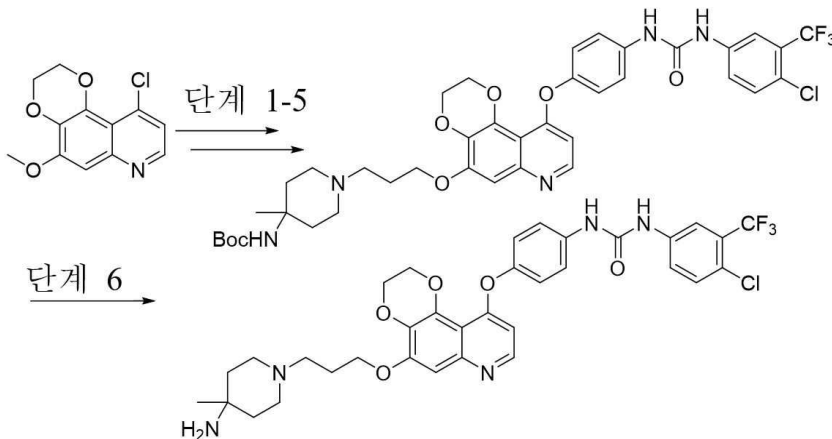


[0224]

[0225] 1-(3-클로로프로필)-4-메틸피페리딘-4-올의 같은 몰 당량을 실시예 8의 단계 2)의 1-브로모-2-메톡시에탄 대신 사용한 것을 제외하고는 실시예 8과 유사한 방법으로 제조를 수행하였다.

[0226] ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 9.29 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.40 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.18 - 8.06 (m, 1H), 7.68 - 7.58 (m, 2H), 7.55 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.03 (s, 1H), 6.42 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.33 (dd, J = 10.6, 4.9 Hz, 4H), 4.20 - 4.11 (m, 2H), 2.60 - 2.57 (m, 1H), 2.46 - 2.35 (m, 6H), 1.99 - 1.92 (m, 2H), 1.52 - 1.44 (m, 4H), 1.12 - 1.05 (m, 3H). MS: 687[M+H] $^+$.

[0227] 실시예 26: 1-(4-((5-(3-(4-아미노-4-메틸피페리딘-1-일)프로폭시)-2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-f]퀴놀린-10-일)옥시)페닐)-3-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아의 제조



[0228]

[0229] 1) 단계 1-5: tert-부틸 (1-(3-((10-(4-(3-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레이도)페녹시)-2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-f]퀴놀린-5-일)옥시)프로필)-4-메틸피페라진-4-일)카바메이트의 제조

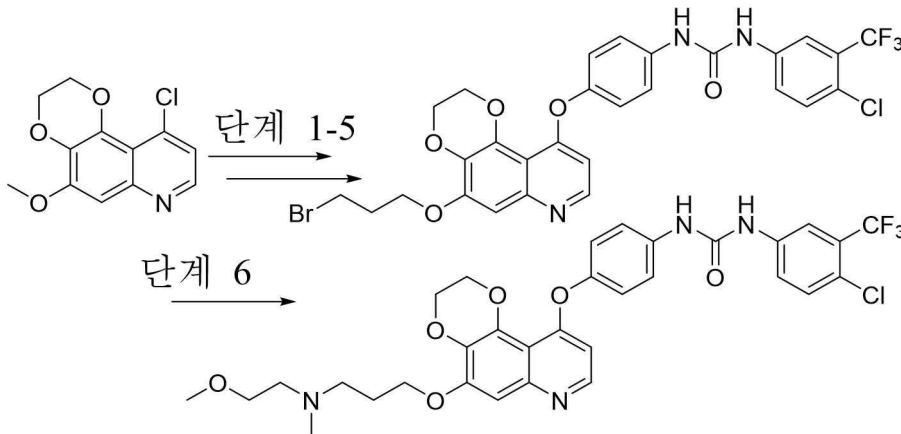
[0230] tert-부틸 (1-(3-클로로프로필)-4-메틸피페리딘-4-일)카바메이트의 같은 몰 당량을 실시예 8의 단계 2)의 1-브로모-2-메톡시에탄 대신 사용한 것을 제외하고는 실시예 8과 유사한 방법으로 제조를 수행하였다. MS: 786[M+H] $^+$.

[0231] 2) 단계 6: 상기 단계 1-5에서 얻은 최종 생성물 (79mg, 1mmol)을 디클로로메탄 (3mL) 중에 용해시키고, 이어서

여기에 트리플루오로아세트산 (1mL)을 적가하였다. 혼합물을 3시간 동안 반응시켰다. 반응을 0 °C에서 메탄올 중 암모니아의 용액으로 쿼칭(quenching)시켰다. 반응 용액을 건조를 위해 증발시키고 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 20 mg의 백색 고체를 얻었다.

[0232] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.26 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.40 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.71 - 7.58 (m, 2H), 7.58 - 7.48 (m, 2H), 7.14 - 7.05 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 6.42 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.39 - 4.28 (m, 4H), 4.15 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.46 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.43 - 2.28 (m, 4H), 1.99 - 1.87 (m, 2H), 1.78 - 1.47 (m, 2H), 1.47 - 1.30 (m, 4H), 1.01 (s, 3H). MS: 686[M+H] $^+$.

[0233] 실시예 27: 1-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(4-((5-(3-((2-메톡시에틸)(메틸)아미노)프로폭시)-2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-f]퀴놀린-10-일)옥시)페닐)우레아의 제조



[0234]

[0235] 1) 단계 1-5): 1-(4-((5-(3-브로모프로폭시)-2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-f]퀴놀린-10-일)옥시)페닐)-3-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아의 제조

[0236] 1,3-디브로모프로판의 같은 몰 당량을 실시예 8의 단계 2)의 아이오도에탄 대신 사용한 것을 제외하고는 실시예 8과 유사한 방법으로 제조를 수행하였다. MS: 652[M+H] $^+$.

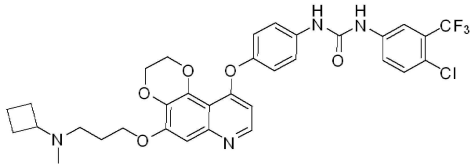
[0237] 2) 단계 6: 단계 1-5)에서 얻은 생성물 (1-(4-((5-(3-브로모프로폭시)-2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-f]퀴놀린-10-일)옥시)페닐)-3-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아) (65mg, 1mmol)을 아세트나이트릴 (3mL) 중에 용해시키고, 이어서 여기에 트리에틸아민 (202mg, 2mmol) 및 2-메톡시-N-메틸에탄-1-아민 (135 mg, 1.5 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 25 °C에서 3시간 동안 반응시켰다. 반응 용액을 건조를 위해 증발시키고 컬럼 크로마토그래피에 적용하여 20 mg의 백색 고체를 얻었다.

[0238] ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 9.31 - 9.23 (m, 1H), 9.05 - 8.96 (m, 1H), 8.43 - 8.35 (m, 1H), 8.15 - 8.07 (m, 1H), 7.69 - 7.57 (m, 2H), 7.57 - 7.49 (m, 2H), 7.12 - 7.04 (m, 2H), 7.04 - 6.99 (m, 1H), 6.46 - 6.37 (m, 1H), 4.38 - 4.27 (m, 4H), 4.20 - 4.08 (m, 2H), 3.43 - 3.39 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 2.55 - 2.52 (m, 2H), 2.25 - 2.21 (m, 2H), 1.99 - 1.86 (m, 2H). MS: 661[M+H] $^+$.

[0239] 실시예 28: 1-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(4-((5-(3-(사이클로부틸)(메틸)아미노)프로폭시)-2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-f]퀴놀린-10-일)옥시)페닐)우레아의 제조

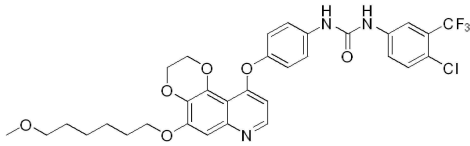
[0240] N-메틸사이클로부틸아민의 같은 몰 당량을 실시예 27의 단계 6)의 2-메톡시-N-메틸에탄-1-아민 대신 사용한 것을 제외하고는 실시예 27과 유사한 방법으로 제조를 수행하였다.

[0241] ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 10.04 - 9.79 (m, 1H), 9.74 - 9.52 (m, 1H), 8.40 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 8.9, 3.0 Hz, 1H), 7.64 - 7.54 (m, 2H), 7.08 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.41 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.33 (s, 4H), 4.16 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.00 - 2.86 (m, 1H), 2.50 - 2.42 (m, 2H), 2.22 - 2.11 (m, 3H), 2.06 - 1.97 (m, 2H), 1.97 - 1.89 (m, 2H), 1.88 - 1.75 (m, 2H), 1.68 - 1.53 (m, 2H). MS: 657[M+H] $^+$.



[0242]

[0243] 실시예 28



[0244]

[0245] 실시예 29

[0246] 실시예 29: 1-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(4-((5-((6-메톡시헥실)옥시)-2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-f]퀴놀린-10-일)옥시)페닐)우레아의 제조

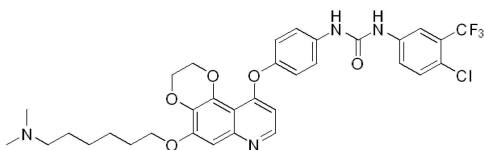
[0247] 1-클로로-6-메톡시헥산의 같은 몰 당량을 실시예 8의 단계 2)의 1-브로모-2-메톡시에탄 대신 사용한 것을 제외하고는 실시예 8과 유사한 방법으로 제조를 수행하였다.

[0248] $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.20 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.45 - 8.38 (m, 1H), 8.12 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.69 - 7.58 (m, 2H), 7.58 - 7.50 (m, 2H), 7.13 - 7.05 (m, 2H), 7.04 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 6.45 - 6.38 (m, 1H), 4.37 - 4.29 (m, 4H), 4.14 - 4.08 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.57 - 2.53 (m, 2H), 1.84 - 1.72 (m, 2H), 1.57 - 1.50 (m, 2H), 1.50 - 1.42 (m, 2H), 1.42 - 1.31 (m, 2H). MS: 646[M+H]⁺.

[0249] 실시예 30: 1-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(4-((5-((6-(디메틸아미노)헥실)옥시)-2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-f]퀴놀린-10-일)옥시)페닐)우레아의 제조

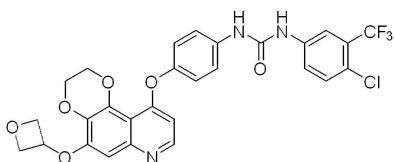
[0250] 6-클로로-N,N-디메틸헥산-1-아민의 같은 몰 당량을 실시예 8의 단계 2)의 1-브로모-2-메톡시에탄 대신 사용한 것을 제외하고는 실시예 8과 유사한 방법으로 제조를 수행하였다.

[0251] $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.32 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 9.07 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 8.43 - 8.34 (m, 1H), 8.17 - 8.06 (m, 1H), 7.70 - 7.58 (m, 2H), 7.58 - 7.48 (m, 2H), 7.12 - 6.98 (m, 3H), 6.45 - 6.35 (m, 1H), 4.38 - 4.26 (m, 4H), 4.16 - 4.04 (m, 2H), 2.35 - 2.25 (m, 2H), 2.20 (s, 6H), 1.85 - 1.72 (m, 2H), 1.52 - 1.40 (m, 4H), 1.40 - 1.29 (m, 2H). MS: 659[M+H]⁺.



[0252]

[0253] 실시예 30



[0254]

[0255] 실시예 31

[0256] 실시예 31: 1-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(4-((5-((옥세탄-3-일)옥시)-2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-f]퀴놀린-10-일)옥시)페닐)우레아의 제조

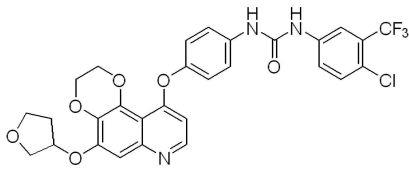
[0257] 옥세탄-3-일 4-메틸벤젠설포산염의 같은 몰 당량을 실시예 8의 단계 2)의 1-브로모-2-메톡시에탄 대신 사용한 것을 제외하고는 실시예 8과 유사한 방법으로 제조를 수행하였다.

[0258] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.21 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.41 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.72 - 7.59 (m, 2H), 7.59 - 7.49 (m, 2H), 7.14 - 7.04 (m, 2H), 6.68 (s, 1H), 6.44 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.52 - 5.39 (m, 1H), 5.08 - 4.96 (m, 2H), 4.68 - 4.58 (m, 2H), 4.44 - 4.30 (m, 4H). MS: 588[M+H] $^+$.

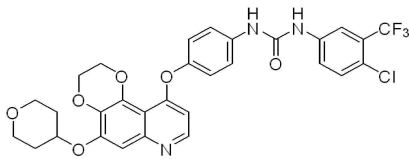
[0259] 실시예 32: 1-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(4-((5-((테트라하이드로피란-3-일)옥시)-2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-f]퀴놀린-10-일)옥시)페닐)우레아의 제조

[0260] 테트라하이드로피란-3-일 4-메틸벤젠설포산염의 같은 몰 당량을 실시예 8의 단계 2)의 1-브로모-2-메톡시에탄 대신 사용한 것을 제외하고는 실시예 8과 유사한 방법으로 제조를 수행하였다.

[0261] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.19 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.41 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.69 - 7.58 (m, 2H), 7.58 - 7.51 (m, 2H), 7.12 - 7.06 (m, 2H), 7.02 (s, 1H), 6.43 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.24 - 5.16 (m, 1H), 4.38 - 4.28 (m, 4H), 4.01 - 3.93 (m, 1H), 3.93 - 3.83 (m, 2H), 3.83 - 3.73 (m, 1H), 2.39 - 2.27 (m, 1H), 2.13 - 2.00 (m, 1H). MS: 602[M+H] $^+$.



[0262] 실시예 32



[0264] 실시예 33

[0265] 실시예 33: 1-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(4-((5-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)옥시)-2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-f]퀴놀린-10-일)옥시)페닐)우레아의 제조

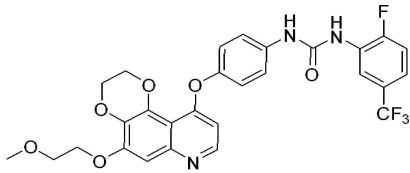
[0266] 테트라하이드로-2H-피란-4-일 4-메틸벤젠설포산염의 같은 몰 당량을 실시예 8의 단계 2)의 1-브로모-2-메톡시에탄 대신 사용한 것을 제외하고는 실시예 8과 유사한 방법으로 제조를 수행하였다.

[0267] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.20 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.41 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.70 - 7.58 (m, 2H), 7.58 - 7.50 (m, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.11 - 7.05 (m, 2H), 6.42 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.85 - 4.74 (m, 1H), 4.38 - 4.27 (m, 4H), 3.95 - 3.84 (m, 2H), 3.63 - 3.49 (m, 2H), 2.14 - 2.00 (m, 2H), 1.74 - 1.58 (m, 2H). MS: 616[M+H] $^+$.

[0268] 실시예 34: 1-(2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(4-((5-(2-메톡시에톡시)-2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-f]퀴놀린-10-일)옥시)페닐)우레아의 제조

[0270] 2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)아닐린의 같은 몰 당량을 실시예 8의 단계 5)의 4-클로로-3-(트리플루오로메틸)아닐린 대신 사용한 것을 제외하고는 실시예 8과 유사한 방법으로 제조를 수행하였다.

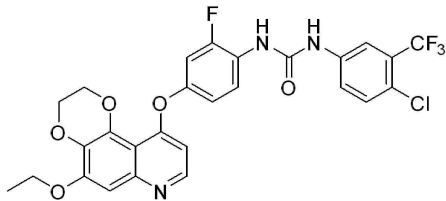
[0271] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.33 (s, 1H), 8.96 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.62 (dd, J = 7.3, 2.3 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.60 - 7.45 (m, 3H), 7.44 - 7.35 (m, 1H), 7.15 - 7.03 (m, 3H), 6.43 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.39 - 4.29 (m, 4H), 4.29 - 4.20 (m, 2H), 3.78 - 3.70 (m, 2H), 3.30 (s, 3H). MS: 574[M+H] $^+$.



[0272]

[0273]

실시예 34



[0274]

[0275]

실시예 35

[0276]

실시예 35: 1-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(4-((5-에톡시-2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-f]퀴놀린-10-일)옥시)-2-플루오로페닐)우레아의 제조

[0277]

아이오도에탄의 같은 몰 당량을 실시예 8의 단계 2)의 1-브로모-2-메톡시에탄 대신 사용하고, 3-플루오로-4-니트로페놀의 같은 몰 당량을 실시예 8의 단계 3)의 p-니트로페놀 대신 사용한 것을 제외하고는 실시예 8과 유사한 방법으로 제조를 수행하였다.

[0278]

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.52 (s, 1H), 8.69 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.46 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.09 - 8.00 (m, 1H), 7.62 (d, $J = 1.6$ Hz, 2H), 7.16 (dd, $J = 11.8, 2.7$ Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.95 - 6.88 (m, 1H), 6.57 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 4.38 - 4.24 (m, 4H), 4.18 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H), 1.41 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H). MS: 578[M+H] $^+$.

[0279]

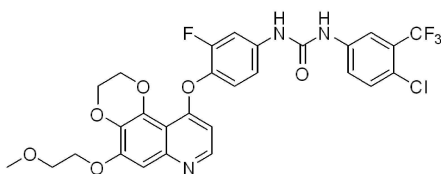
실시예 36: 1-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(3-플루오로-4-((5-(2-메톡시에톡시)-2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-f]퀴놀린-10-일)옥시)페닐)우레아의 제조

[0280]

2-플루오로-4-니트로페놀의 같은 몰 당량을 실시예 8의 단계 3)의 1 p-니트로페놀 대신 사용한 것을 제외하고는 실시예 8과 유사한 방법으로 제조를 수행하였다.

[0281]

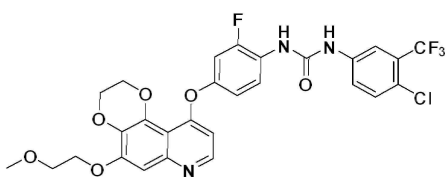
$^1\text{HNMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.33 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.42 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.77 - 7.52 (m, 3H), 7.25 (d, $J = 2.5$ Hz, 2H), 7.12 - 7.04 (m, 1H), 6.47 - 6.35 (m, 1H), 4.47 - 4.32 (m, 4H), 4.30 - 4.19 (m, 2H), 3.80 - 3.69 (m, 2H), 3.35 (s, 3H); MS: 608[M+H] $^+$.



[0282]

[0283]

실시예 36



[0284]

[0285]

실시예 37

[0286]

실시예 37: 1-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-플루오로-4-((5-(2-메톡시에톡시)-2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-f]퀴놀린-10-일)옥시)페닐)우레아의 제조

[0287] 3-플루오로-4-니트로페놀의 같은 몰 당량을 실시예 8의 단계 3)의 p-니트로페놀 대신 사용한 것을 제외하고는 실시예 8과 유사한 방법으로 제조를 수행하였다.

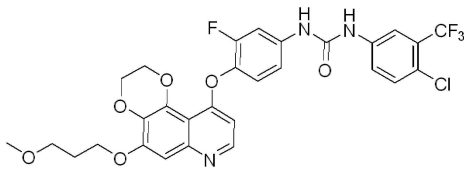
[0288] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.61 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.47 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 8.10 - 8.01 (m, 1H), 7.62 (s, 2H), 7.17 (dd, J = 11.8, 2.7 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.92 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.40 - 4.19 (m, 6H), 3.74 (t, J = 4.3 Hz, 2H), 3.34 (s, 3H). MS: 608[M+H] $^+$.

[0289] 실시예 38: 1-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(3-플루오로-4-((5-(3-메톡시프로폭시)-2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-f]퀴놀린-10-일)옥시)페닐)우레아의 제조

[0290] 1-브로모-3-메톡시프로판의 같은 몰 당량을 실시예 8의 단계 2)의 1-브로모-2-메톡시에탄 대신 사용하고, 2-플루오로-4-니트로페놀의 같은 몰 당량을 실시예 8의 단계 3)의 p-니트로페놀 대신 사용한 것을 제외하고는 실시예 8과 유사한 방법으로 제조를 수행하였다.

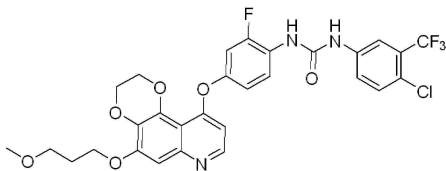
[0291] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.37 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.41 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.75 - 7.59 (m, 3H), 7.30 - 7.22 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.41 (dd, J = 5.2, 1.1 Hz, 1H), 4.42 - 4.31 (m, 4H), 4.18 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.52 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.27 (s, 3H), 2.11 - 1.96 (m, 2H). MS: 622[M+H] $^+$.

[0292]



[0293] 실시예 38

[0294]



[0295] 실시예 39

[0296] 실시예 39: 1-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-플루오로-4-((5-(3-메톡시프로폭시)-2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-f]퀴놀린-10-일)옥시)페닐)우레아의 제조

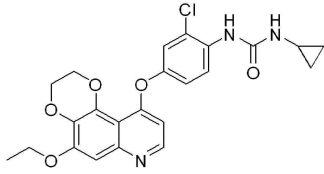
[0297] 1-브로모-3-메톡시프로판의 같은 몰 당량을 실시예 8의 단계 2)의 1-브로모-2-메톡시에탄 대신 사용하고, 3-플루오로-4-니트로페놀의 같은 몰 당량을 실시예 8의 단계 3)의 p-니트로페놀 대신 사용한 것을 제외하고는 실시예 8과 유사한 방법으로 제조를 수행하였다.

[0298] ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 9.69 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.47 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.08 - 8.00 (m, 1H), 7.63 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 7.15 (dd, J = 11.8, 2.7 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.95 - 6.87 (m, 1H), 6.58 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.37 - 4.25 (m, 4H), 4.18 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.51 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.27 (s, 3H), 2.08 - 1.97 (m, 2H). MS: 622[M+H] $^+$.

[0299] 실시예 40: 1-(2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(4-((5-(3-메톡시프로폭시)-2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-f]퀴놀린-10-일)옥시)페닐)우레아의 제조

[0300] 1-브로모-3-메톡시프로판의 같은 몰 당량을 실시예 8의 단계 2)의 1-브로모-2-메톡시에탄 대신 사용하고, 2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)아닐린의 같은 몰 당량을 실시예 8의 단계 5)의 4-클로로-3-(트리플루오로메틸)아닐린 대신 사용한 것을 제외하고는 실시예 8과 유사한 방법으로 제조를 수행하였다.

[0313] 실시예 42



[0314]

[0315] 실시예 43

[0316] 실시예 43: 1-(2-클로로-4-((5-에톡시-2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-f]퀴놀린-10-일)옥시)페닐)-3-사이클로프로필우레아의 제조

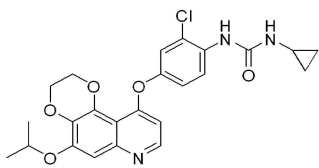
[0317] 아이오도에탄의 같은 몰 당량을 실시예 8의 단계 2)의 1-브로모-2-메톡시에탄 대신 사용하고, 3-클로로-4-니트로페놀의 같은 몰 당량을 실시예 8의 단계 3)의 p-니트로페놀 대신 사용하고, 사이클로프로필아민의 같은 몰 당량을 실시예 8의 단계 5)의 4-클로로-3-(트리플루오로메틸)아닐린 대신 사용한 것을 제외하고는 실시예 8과 유사한 방법으로 제조를 수행하였다.

[0318] $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.44 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.17 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.25 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.09 - 7.01 (m, 2H), 6.50 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.38 - 4.26 (m, 4H), 4.18 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.59 - 2.53 (m, 1H), 1.41 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.70 - 0.60 (m, 2H), 0.44 - 0.37 (m, 2H). MS: 456[M+H] $^+$.

[0319] 실시예 44: 1-(2-클로로-4-((5-이소프로폭시-2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-f]퀴놀린-10-일)옥시)페닐)-3-사이클로프로필우레아의 제조

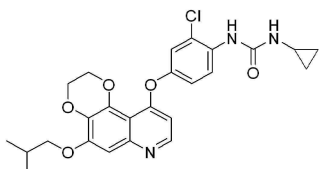
[0320] 이소프로필 브로마이드의 같은 몰 당량을 실시예 8의 단계 2)의 1-브로모-2-메톡시에탄 대신 사용하고, 3-클로로-4-니트로페놀의 같은 몰 당량을 실시예 8의 단계 3)의 p-니트로페놀 대신 사용하고, 사이클로프로필아민의 같은 몰 당량을 실시예 8의 단계 5)의 4-클로로-3-(트리플루오로메틸)아닐린 대신 사용한 것을 제외하고는 실시예 8과 유사한 방법으로 제조를 수행하였다.

[0321] $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.43 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.17 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.24 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 7.09 - 7.00 (m, 2H), 6.50 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.81 (p, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.36 - 4.24 (m, 4H), 2.60 - 2.52 (m, 1H), 1.36 (d, $J = 6.0$ Hz, 6H), 0.71 - 0.60 (m, 2H), 0.46 - 0.36 (m, 2H). MS: 470[M+H] $^+$.



[0322]

[0323] 실시예 44



[0324]

[0325] 실시예 45

[0326] 실시예 45: 1-(2-클로로-4-((5-이소부톡시-2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-f]퀴놀린-10-일)옥시)페닐)-3-사이클로프로필우레아의 제조

[0327] 이소부틸 브로마이드의 같은 몰 당량을 실시예 8의 단계 2)의 1-브로모-2-메톡시에탄 대신 사용하고, 3-클로로-4-니트로페놀의 같은 몰 당량을 실시예 8의 단계 3)의 p-니트로페놀 대신 사용하고, 사이클로프로필아민의 같은

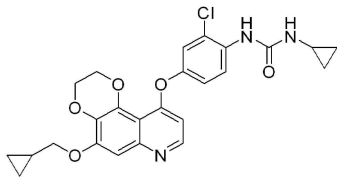
몰 당량을 실시예 8의 단계 5)의 4-클로로-3-(트리플루오로메틸)아닐린 대신 사용한 것을 제외하고는 실시예 8과 유사한 방법으로 제조를 수행하였다.

[0328] ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 8.44 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.24 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.07 - 7.01 (m, 2H), 6.51 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.36 - 4.26 (m, 4H), 3.90 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.57 - 2.55 (m, 1H), 2.16 - 2.05 (m, 1H), 1.03 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 0.69 - 0.63 (m, 2H), 0.46 - 0.38 (m, 2H). MS: 484[M+H] $^+$.

[0329] 실시예 46: 1-(2-클로로-4-((5-(사이클로프로필메톡시)-2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-f]퀴놀린-10-일)옥시)페닐)-3-사이클로프로필우레아의 제조

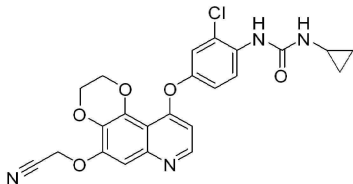
[0330] 브로모메틸사이클로프로판의 같은 몰 당량을 실시예 8의 단계 2)의 1-브로모-2-메톡시에탄 대신 사용하고, 3-클로로-4-니트로페놀의 같은 몰 당량을 실시예 8의 단계 3)의 p-니트로페놀 대신 사용하고, 사이클로프로필아민의 같은 몰 당량을 실시예 8의 단계 5)의 4-클로로-3-(트리플루오로메틸)아닐린 대신 사용한 것을 제외하고는 실시예 8과 유사한 방법으로 제조를 수행하였다.

[0331] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.44 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.24 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.09 - 6.98 (m, 2H), 6.51 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.39 - 4.24 (m, 4H), 3.97 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.62 - 2.54 (m, 1H), 1.38 - 1.20 (m, 1H), 0.73 - 0.57 (m, 4H), 0.48 - 0.33 (m, 4H). MS: 482[M+H] $^+$.



[0332]

[0333] 실시예 46



[0334]

[0335] 실시예 47

[0336] 실시예 47: 1-(2-클로로-4-((5-(시아노메톡시)-2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-f]퀴놀린-10-일)옥시)페닐)-3-사이클로프로필우레아의 제조

[0337] 브로모아세트나이트릴의 같은 몰 당량을 실시예 8의 단계 2)의 1-브로모-2-메톡시에탄 대신 사용하고, 3-클로로-4-니트로페놀의 같은 몰 당량을 실시예 8의 단계 3)의 p-니트로페놀 대신 사용하고, 사이클로프로필아민의 같은 몰 당량을 실시예 8의 단계 5)의 4-클로로-3-(트리플루오로메틸)아닐린 대신 사용한 것을 제외하고는 실시예 8과 유사한 방법으로 제조를 수행하였다.

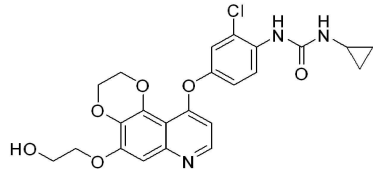
[0338] ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 8.50 (dd, J = 5.2, 1.8 Hz, 1H), 8.19 (dd, J = 9.0, 1.8 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.31 - 7.24 (m, 2H), 7.15 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.10 - 7.05 (m, 1H), 6.57 (dd, J = 5.2, 1.8 Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.40 - 4.31 (m, 4H), 2.58 - 2.55 (m, 1H), 0.70 - 0.62 (m, 2H), 0.47 - 0.37 (m, 2H). MS: 467[M+H] $^+$.

[0339] 실시예 48: 1-(2-클로로-4-((5-(2-하이드록시에톡시)-2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-f]퀴놀린-10-일)옥시)페닐)-3-사이클로프로필우레아의 제조

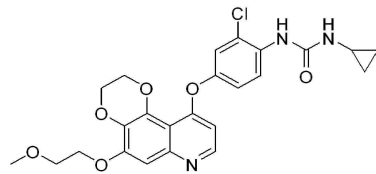
[0340] 2-브로모에탄-1-올의 같은 몰 당량을 실시예 8의 단계 2)의 1-브로모-2-메톡시에탄 대신 사용하고, 3-클로로-4-

니트로페놀의 같은 몰 당량을 실시예 8의 단계 3)의 p-니트로페놀 대신 사용하고, 사이클로프로필아민의 같은 몰 당량을 실시예 8의 단계 5)의 4-클로로-3-(트리플루오로메틸)아닐린 대신 사용한 것을 제외하고는 실시예 8과 유사한 방법으로 제조를 수행하였다.

[0341] ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 8.44 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.17 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.25 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.10 - 7.02 (m, 2H), 6.51 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 4.94 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 4.37 - 4.27 (m, 4H), 4.14 (t, $J = 4.9$ Hz, 2H), 3.83 - 3.76 (m, 2H), 2.60 - 2.53 (m, 1H), 0.68 - 0.61 (m, 2H), 0.44 - 0.38 (m, 2H). MS: 472[M+H] $^+$.



[0342] 실시예 48



[0344] 실시예 49

[0346] 실시예 49: 1-(2-클로로-4-((5-(2-메톡시에톡시)-2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-f]퀴놀린-10-일)옥시)페닐)-3-사이클로프로필우레아의 제조

[0347] 3-클로로-4-니트로페놀의 같은 몰 당량을 실시예 8의 단계 3)의 p-니트로페놀 대신 사용하고, 사이클로프로필아민의 같은 몰 당량을 실시예 8의 단계 5)의 4-클로로-3-(트리플루오로메틸)아닐린 대신 사용한 것을 제외하고는 실시예 8과 유사한 방법으로 제조를 수행하였다.

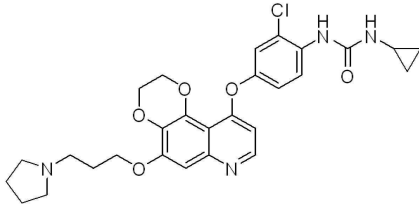
[0348] ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 8.44 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.25 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.10 - 7.02 (m, 2H), 6.51 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.38 - 4.27 (m, 4H), 4.27 - 4.20 (m, 2H), 3.77 - 3.67 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.61 - 2.53 (m, 1H), 0.79 - 0.55 (m, 2H), 0.52 - 0.28 (m, 2H). MS: 486[M+H] $^+$.

[0349] 실시예 50: 1-(2-클로로-4-((5-(3-하이드록시프로폭시)-2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-f]퀴놀린-10-일)옥시)페닐)-3-사이클로프로필우레아의 제조

[0350] 3-브로모프로판-1-올의 같은 몰 당량을 실시예 8의 단계 2)의 1-브로모-2-메톡시에탄 대신 사용하고, 3-클로로-4-니트로페놀의 같은 몰 당량을 실시예 8의 단계 3)의 p-니트로페놀 대신 사용하고, 사이클로프로필아민의 같은 몰 당량을 실시예 8의 단계 5)의 4-클로로-3-(트리플루오로메틸)아닐린 대신 사용한 것을 제외하고는 실시예 8과 유사한 방법으로 제조를 수행하였다.

[0351] ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 8.44 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.17 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.24 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.08 - 7.02 (m, 2H), 6.51 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.63 - 4.57 (m, 1H), 4.35 - 4.27 (m, 4H), 4.19 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.64 - 3.57 (m, 2H), 2.59 - 2.54 (m, 1H), 1.94 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 0.69 - 0.62 (m, 2H), 0.45 - 0.38 (m, 2H). MS: 486[M+H] $^+$.

[0363] 실시예 52



[0364]

[0365] 실시예 53

[0366] 실시예 53: 1-(2-클로로-4-((5-(3-(피롤-1-일)프로폭시)-2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-f]퀴놀린-10-일)옥시)페닐)-3-사이클로프로필우레아의 제조

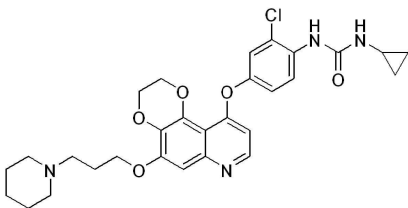
[0367] 1-(3-클로로프로필)피롤 염산염의 같은 몰 당량을 실시예 8의 단계 2)의 1-브로모-2-메톡시에탄 대신 사용하고, 3-클로로-4-니트로페놀의 같은 몰 당량을 실시예 8의 단계 3)의 p-니트로페놀 대신 사용하고, 사이클로프로필아민의 같은 몰 당량을 실시예 8의 단계 5)의 4-클로로-3-(트리플루오로메틸)아닐린 대신 사용한 것을 제외하고는 실시예 8과 유사한 방법으로 제조를 수행하였다.

[0368] ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 8.40 - 8.34 (m, 1H), 8.10 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.20 - 7.15 (m, 1H), 7.07 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.02 - 6.94 (m, 2H), 6.44 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.33 - 4.19 (m, 4H), 4.10 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.56 - 2.48 (m, 5H), 1.98 - 1.85 (m, 3H), 1.71 - 1.57 (m, 5H), 0.64 - 0.54 (m, 2H), 0.41 - 0.31 (m, 2H). MS: 539[M+H] $^+$.

[0369] 실시예 54: 1-(2-클로로-4-((5-(3-(피페리딘-1-일)프로폭시)-2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-f]퀴놀린-10-일)옥시)페닐)-3-사이클로프로필우레아의 제조

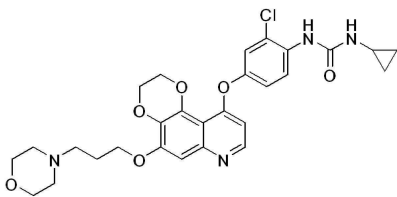
[0370] 1-(3-클로로프로필)피페리딘 염산염의 같은 몰 당량을 실시예 8의 단계 2)의 1-브로모-2-메톡시에탄 대신 사용하고, 3-클로로-4-니트로페놀의 같은 몰 당량을 실시예 8의 단계 3)의 p-니트로페놀 대신 사용하고, 사이클로프로필아민의 같은 몰 당량을 실시예 8의 단계 5)의 4-클로로-3-(트리플루오로메틸)아닐린 대신 사용한 것을 제외하고는 실시예 8과 유사한 방법으로 제조를 수행하였다.

[0371] ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 8.48 - 8.41 (m, 1H), 8.22 - 8.13 (m, 1H), 7.94 - 7.87 (m, 1H), 7.27 - 7.21 (m, 1H), 7.17 - 7.11 (m, 1H), 7.08 - 7.01 (m, 2H), 6.54 - 6.47 (m, 1H), 4.36 - 4.26 (m, 4H), 4.19 - 4.10 (m, 2H), 2.58 - 2.55 (m, 1H), 2.47 - 2.29 (m, 6H), 1.99 - 1.91 (m, 2H), 1.55 - 1.47 (m, 4H), 1.43 - 1.35 (m, 2H), 0.70 - 0.61 (m, 2H), 0.46 - 0.36 (m, 2H). MS: 553[M+H] $^+$.



[0372]

[0373] 실시예 54



[0374]

[0375] 실시예 55

[0376] 실시예

55:

1-(2-클로로-4-((5-(3-모르폴리노프로폭시)-2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-f]퀴놀린-10-일)옥시)페닐)-3-사이클로프로필우레아의 제조

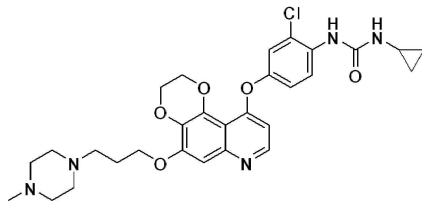
[0377] 4-(3-클로로프로필)모르폴린 염산염의 같은 몰 당량을 실시예 8의 단계 2)의 1-브로모-2-메톡시에탄 대신 사용하고, 3-클로로-4-니트로페놀의 같은 몰 당량을 실시예 8의 단계 3)의 p-니트로페놀 대신 사용하고, 사이클로프로필아민의 같은 몰 당량을 실시예 8의 단계 5)의 4-클로로-3-(트리플루오로메틸)아닐린 대신 사용한 것을 제외하고는 실시예 8과 유사한 방법으로 제조를 수행하였다.

[0378] ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 8.38 (dd, $J = 8.8, 5.2$ Hz, 1H), 8.14 - 8.07 (m, 1H), 7.84 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.21 - 7.15 (m, 1H), 7.11 - 7.04 (m, 1H), 7.02 - 6.94 (m, 2H), 6.45 (dd, $J = 8.8, 5.3$ Hz, 1H), 4.30 - 4.18 (m, 4H), 4.15 - 4.05 (m, 2H), 3.56 - 3.49 (m, 4H), 2.53 - 2.48 (m, 1H), 2.39 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.36 - 2.25 (m, 4H), 1.96 - 1.85 (m, 2H), 0.63 - 0.54 (m, 2H), 0.42 - 0.31 (m, 2H). MS: 555[M+H] $^+$.

[0379] 실시예 56: 1-(2-클로로-4-((5-(3-(4-메틸피페라진-1-일)프로폭시)-2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-f]퀴놀린-10-일)옥시)페닐)-3-사이클로프로필우레아의 제조

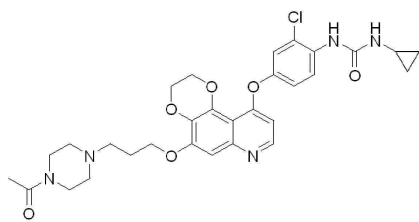
[0380] 1-(3-클로로프로필)-4-메틸피페라진 염산염의 같은 몰 당량을 실시예 8의 단계 2)의 1-브로모-2-메톡시에탄 대신 사용하고, 3-클로로-4-니트로페놀의 같은 몰 당량을 실시예 8의 단계 3)의 p-니트로페놀 대신 사용하고, 사이클로프로필아민의 같은 몰 당량을 실시예 8의 단계 5)의 4-클로로-3-(트리플루오로메틸)아닐린 대신 사용한 것을 제외하고는 실시예 8과 유사한 방법으로 제조를 수행하였다.

[0381] ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 8.49 - 8.39 (m, 1H), 8.17 (dd, $J = 9.1, 3.1$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.08 - 7.00 (m, 2H), 6.57 - 6.47 (m, 1H), 4.39 - 4.24 (m, 4H), 4.21 - 4.09 (m, 2H), 2.58 - 2.55 (m, 1H), 2.50 - 2.32 (m, 10H), 2.22 (s, 3H), 2.01 - 1.88 (m, 2H), 0.71 - 0.61 (m, 2H), 0.49 - 0.36 (m, 2H). MS: 568[M+H] $^+$.



[0382]

[0383] 실시예 56



[0384]

[0385] 실시예 57

[0386] 실시예

57:

1-(4-((5-(3-(4-acetyl-piperazine-1-yl)propoxy)-2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-f]퀴놀린-10-일)옥시)-2-클로로페닐)-3-사이클로프로필우레아의 제조

[0387] 1-(4-(3-클로로프로필)피페라진-1-일)에탄-1-온 염산염의 같은 몰 당량을 실시예 8의 단계 2)의 1-브로모-2-메톡시에탄 대신 사용하고, 3-클로로-4-니트로페놀의 같은 몰 당량을 실시예 8의 단계 3)의 p-니트로페놀 대신 사용하고, 사이클로프로필아민의 같은 몰 당량을 실시예 8의 단계 5)의 4-클로로-3-(트리플루오로메틸)아닐린 대신 사용한 것을 제외하고는 실시예 8과 유사한 방법으로 제조를 수행하였다.

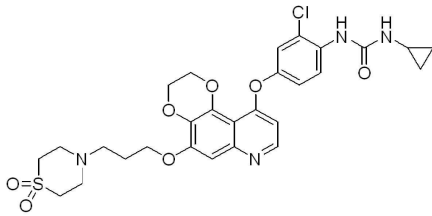
[0388] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.44 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.17 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.24 (d,

$J = 2.8 \text{ Hz}$, 1H), 7.14 (d, $J = 2.9 \text{ Hz}$, 1H), 7.09 - 7.01 (m, 2H), 6.51 (d, $J = 5.1 \text{ Hz}$, 1H), 4.37 - 4.26 (m, 4H), 4.17 (t, $J = 6.4 \text{ Hz}$, 2H), 3.48 - 3.39 (m, 4H), 2.58 - 2.53 (m, 1H), 2.49 - 2.45 (m, 2H), 2.40 (t, $J = 5.0 \text{ Hz}$, 2H), 2.33 (t, $J = 5.1 \text{ Hz}$, 2H), 2.02 - 1.93 (m, 5H), 0.70 - 0.60 (m, 2H), 0.46 - 0.36 (m, 2H). MS: 596[M+H]⁺.

[0389] 실시예 58: 1-(2-클로로-4-((5-(3-(1,1-디옥소티오모르폴리노)프로폭시)-2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-f]퀴놀린-10-일)옥시)페닐)-3-사이클로프로필우레아의 제조

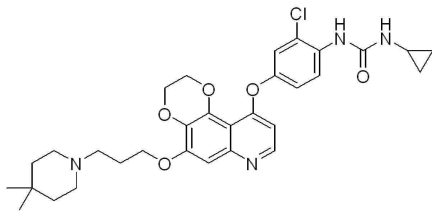
[0390] 4-(3-클로로프로필)티오모르폴린-1,1-디옥사이드 염산염의 같은 몰 당량을 실시예 8의 단계 2)의 1-브로모-2-메톡시에탄 대신 사용하고, 3-클로로-4-니트로페놀의 같은 몰 당량을 실시예 8의 단계 3)의 p-니트로페놀 대신 사용하고, 사이클로프로필아민의 같은 몰 당량을 실시예 8의 단계 5)의 4-클로로-3-(트리플루오로메틸)아닐린 대신 사용한 것을 제외하고는 실시예 8과 유사한 방법으로 제조를 수행하였다.

[0391] ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.44 (d, $J = 5.1 \text{ Hz}$, 1H), 8.17 (d, $J = 9.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.24 (d, $J = 2.6 \text{ Hz}$, 1H), 7.14 (d, $J = 2.9 \text{ Hz}$, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.05 (dd, $J = 9.1, 2.7 \text{ Hz}$, 1H), 6.51 (d, $J = 5.1 \text{ Hz}$, 1H), 4.36 - 4.26 (m, 4H), 4.18 (t, $J = 6.5 \text{ Hz}$, 2H), 3.14 - 3.06 (m, 4H), 2.96 - 2.87 (m, 4H), 2.65 (t, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 2H), 2.58 - 2.55 (m, 1H), 1.99 - 1.92 (m, 2H), 0.69 - 0.62 (m, 2H), 0.47 - 0.37 (m, 2H). MS: 603[M+H]⁺.



[0392]

[0393] 실시예 58



[0394]

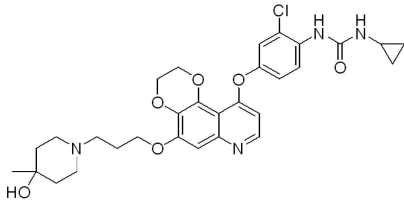
[0395] 실시예 59

[0396] 실시예 59: 1-(2-클로로-4-((5-(3-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)프로폭시)-2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-f]퀴놀린-10-일)옥시)페닐)-3-사이클로프로필우레아의 제조

[0397] 1-(3-클로로프로필)-4,4-디메틸피페리딘 염산염의 같은 몰 당량을 실시예 8의 단계 2)의 1-브로모-2-메톡시에탄 대신 사용하고, 3-클로로-4-니트로페놀의 같은 몰 당량을 실시예 8의 단계 3)의 p-니트로페놀 대신 사용하고, 사이클로프로필아민의 같은 몰 당량을 실시예 8의 단계 5)의 4-클로로-3-(트리플루오로메틸)아닐린 대신 사용한 것을 제외하고는 실시예 8과 유사한 방법으로 제조를 수행하였다.

[0398] ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.49 - 8.40 (m, 1H), 8.17 (dd, $J = 9.0, 5.8 \text{ Hz}$, 1H), 7.90 (d, $J = 5.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.27 - 7.21 (m, 1H), 7.17 - 7.11 (m, 1H), 7.05 (dd, $J = 6.1, 3.6 \text{ Hz}$, 2H), 6.56 - 6.47 (m, 1H), 4.37 - 4.26 (m, 4H), 4.19 - 4.11 (m, 2H), 2.59 - 2.53 (m, 1H), 2.48 - 2.44 (m, 2H), 2.40 - 2.31 (m, 4H), 2.00 - 1.90 (m, 2H), 1.38 - 1.29 (m, 4H), 0.90 (s, 6H), 0.69 - 0.61 (m, 2H), 0.45 - 0.37 (m, 2H). MS: 581[M+H]⁺.

[0399] 실시예 60: 1-(2-클로로-4-((5-(3-(4-하이드록시-4-메틸피페리딘-1-일)프로폭시)-2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-f]퀴놀린-10-일)옥시)페닐)-3-사이클로프로필우레아의 제조



[0400]

[0401]

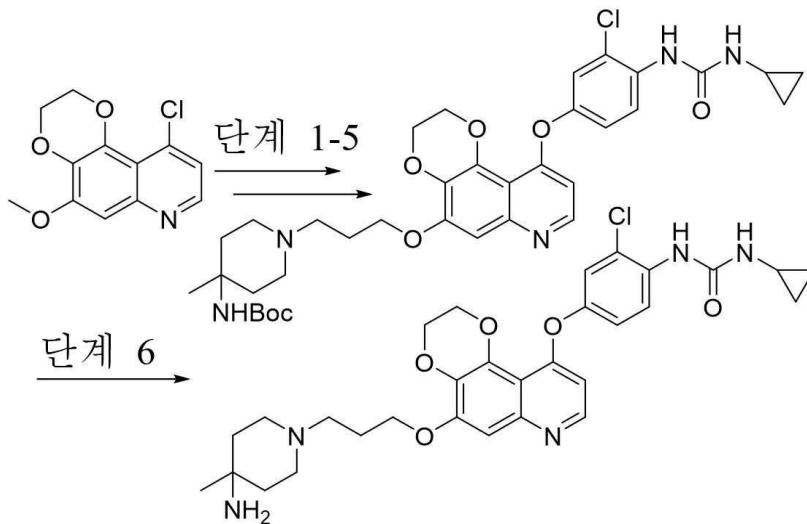
1-(3-클로로프로필)-4-메틸피페리딘-4-올의 같은 몰 당량을 실시예 8의 단계 2)의 1-브로모-2-메톡시에탄 대신 사용하고, 3-클로로-4-니트로페놀의 같은 몰 당량을 실시예 8의 단계 3)의 p-니트로페놀 대신 사용하고, 사이클로프로필아민의 같은 몰 당량을 실시예 8의 단계 5)의 4-클로로-3-(트리플루오로메틸)아닐린 대신 사용한 것을 제외하고는 실시예 8과 유사한 방법으로 제조를 수행하였다.

[0402]

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 8.56 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.47 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.26 (s, 2H), 6.64 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.45 - 4.32 (m, 4H), 4.26 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.27 - 3.24 (m, 2H), 3.18 - 3.04 (m, 4H), 2.59 - 2.55 (m, 1H), 2.33 - 2.26 (m, 2H), 1.90 - 1.78 (m, 2H), 1.74 - 1.62 (m, 2H), 1.27 - 1.23 (m, 1H), 1.19 (s, 3H), 0.72 - 0.61 (m, 2H), 0.47 - 0.37 (m, 2H). MS: 583[M+H] $^+$.

[0403]

실시예 61: 1-(4-((5-(3-(4-아미노-4-메틸피페리딘-1-일)프로폭시)-2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-f]퀴놀린-10-일)옥시)-2-클로로페닐)-3-사이클로프로필우레아의 제조



[0404]

[0405]

1) 단계 1-5): tert-부틸 (1-(3-((10-(3-클로로-4-(3-사이클로프로필우레이도)페녹시)-2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-f]퀴놀린-5-일)옥시)프로필)-4-메틸피페리딘-4-일)카바메이트의 제조

[0406]

tert-부틸 (1-(3-클로로프로필)-4-메틸피페리딘-4-일)카바메이트의 같은 몰 당량을 실시예 8의 단계 2)의 1-브로모-2-메톡시에탄 대신 사용하고, 3-클로로-4-니트로페놀의 같은 몰 당량을 실시예 8의 단계 3)의 p-니트로페놀 대신 사용하고, 사이클로프로필아민의 같은 몰 당량을 실시예 8의 단계 5)의 4-클로로-3-(트리플루오로메틸)아닐린 대신 사용한 것을 제외하고는 실시예 8과 유사한 방법으로 제조를 수행하였다. MS: 682[M+H] $^+$.

[0407]

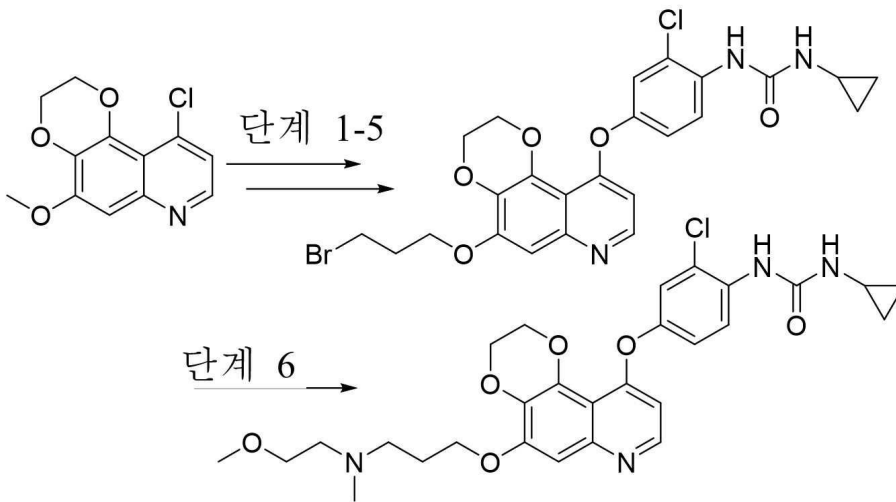
2) 단계 6): 단계 1-5)에서 제조된 최종 생성물 (68 mg, 1 mmol)을 디클로로메탄 (3 mL) 중에 용해시키고, 이어서 여기에 트리플루오로아세트산 (1 mL)을 적가하였다. 혼합물을 3 시간 동안 반응시켰다. 반응을 0 °C에서 메탄올 중 암모니아의 용액으로 쿼칭시켰다. 반응 용액을 건조를 위해 증발시키고 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 20 mg의 백색 고체를 얻었다.

[0408]

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.44 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.24 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.09 - 7.00 (m, 2H), 6.50 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.37 - 4.26 (m, 4H), 4.14 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.39 (s, 2H), 2.58 - 2.53 (m, 1H), 2.48 - 2.27 (m, 6H), 1.99 - 1.86

(m, 2H), 1.50 - 1.32 (m, 4H), 1.02 (s, 3H), 0.71 - 0.61 (m, 2H), 0.47 - 0.37 (m, 2H). MS: 582[M+H]⁺.

[0409] 실시예 62: 1-(2-클로로-4-((5-(3-((2-메톡시에틸)(메틸)아미노)프로폭시)-2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-f]퀴놀린-10-일)옥시)페닐)-3-사이클로프로필우레아의 제조



[0410]

[0411] 단계 1-5): 1-(4-((5-(3-브로모프로폭시)-2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-f]퀴놀린-10-일)옥시)-2-클로로페닐)-3-사이클로프로필우레아의 제조

[0412] 1,3-디브로모에탄의 같은 몰 당량을 실시예 8의 단계 2)의 1-브로모-2-메톡시에탄 대신 사용하고, 3-클로로-4-니트로페놀의 같은 몰 당량을 실시예 8의 단계 3)의 p-니트로페놀 대신 사용하고, 사이클로프로필아민의 같은 몰 당량을 실시예 8의 단계 5)의 4-클로로-3-(트리플루오로메틸)아닐린 대신 사용한 것을 제외하고는 실시예 8과 유사한 방법으로 제조를 수행하였다. MS: 548[M+H]⁺.

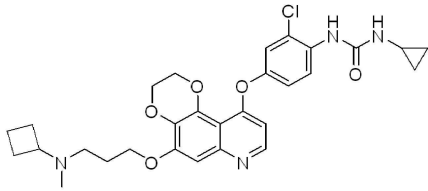
[0413] 2) 단계 6): 단계 1-5)에서 제조된 최종 생성물 (55mg, 1mmol)을 아세트나이트릴 (3mL) 중에 용해시키고, 이어서 여기에 트리에틸아민 (202mg, 2mmol) 및 2-메톡시-N-메틸에탄-1-아민 (135 mg, 1.5 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 25 °C에서 3 시간 동안 반응시켰다. 반응 용액을 건조를 위해 증발시키고 컬럼 크로마토그래피에 적용하여 20 mg의 백색 고체를 얻었다.

[0414] ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 8.47 - 8.41 (m, 1H), 8.17 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.24 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.08 - 7.02 (m, 2H), 6.53 - 6.48 (m, 1H), 4.37 - 4.26 (m, 4H), 4.15 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.41 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.58 - 2.55 (m, 1H), 2.54 - 2.51 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 1.96 - 1.87 (m, 2H), 0.70 - 0.61 (m, 2H), 0.46 - 0.38 (m, 2H). MS: 557[M+H]⁺.

[0415] 실시예 63: 1-(2-클로로-4-((5-(3-(사이클로부틸(메틸)아미노)프로폭시)-2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-f]퀴놀린-10-일)옥시)페닐)-3-사이클로프로필우레아의 제조

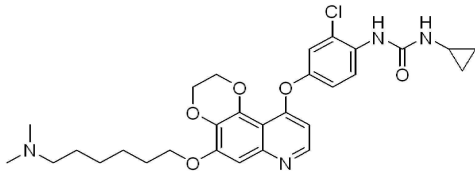
[0416] N-메틸사이클로부틸아민의 같은 몰 당량을 실시예 62의 단계 6)의 2-메톡시-N-메틸에탄-1-아민 대신 사용한 것을 제외하고는 실시예 62와 유사한 방법으로 제조를 수행하였다.

[0417] ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 8.44 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.24 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 6.51 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.35 - 4.26 (m, 4H), 4.15 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.84 - 2.74 (m, 1H), 2.59 - 2.53 (m, 1H), 2.37 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.05 (s, 3H), 2.02 - 1.94 (m, 2H), 1.94 - 1.87 (m, 2H), 1.81 - 1.70 (m, 2H), 1.63 - 1.52 (m, 2H), 0.72 - 0.59 (m, 2H), 0.46 - 0.37 (m, 2H). MS: 553[M+H]⁺.



[0418]

[0419] 실시예 63



[0420]

[0421] 실시예 64

[0422] 실시예 64: 1-(2-클로로-4-((5-((6-(디메틸아미노)헥실)옥시)-2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-f]퀴놀린-10-일)옥시)페닐)-3-사이클로프로필우레아의 제조

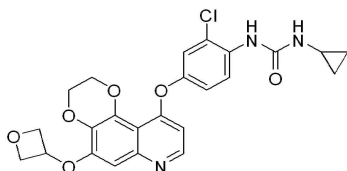
[0423] 6-클로로-N,N-디메틸헥산-1-아민의 같은 몰 당량을 실시예 8의 단계 2)의 1-브로모-2-메톡시에탄 대신 사용하고, 3-클로로-4-니트로페놀의 같은 몰 당량을 실시예 8의 단계 3)의 p-니트로페놀 대신 사용하고, 사이클로프로필아민의 같은 몰 당량을 실시예 8의 단계 5)의 4-클로로-3-(트리플루오로메틸)아닐린 대신 사용한 것을 제외하고는 실시예 8과 유사한 방법으로 제조를 수행하였다.

[0424] $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.44 (dd, $J = 5.2, 2.7$ Hz, 1H), 8.17 (dd, $J = 9.1, 2.7$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.28 - 7.21 (m, 1H), 7.13 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.07 - 7.00 (m, 2H), 6.51 (dd, $J = 5.2, 2.7$ Hz, 1H), 4.38 - 4.26 (m, 4H), 4.11 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.58 - 2.55 (m, 1H), 2.22 - 2.18 (m, 2H), 2.11 (s, 6H), 1.83 - 1.75 (m, 2H), 1.49 - 1.39 (m, 4H), 1.39 - 1.28 (m, 2H), 0.76 - 0.55 (m, 2H), 0.49 - 0.31 (m, 2H). MS: 555[M+H] $^+$.

[0425] 실시예 65: 1-(2-클로로-4-((5-(옥세탄-3-일옥시)-2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-f]퀴놀린-10-일)옥시)페닐)-3-사이클로프로필우레아의 제조

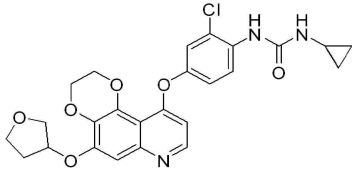
[0426] 옥세탄-3-일 4-메틸벤젠설포산염의 같은 몰 당량을 실시예 8의 단계 2)의 1-브로모-2-메톡시에탄 대신 사용하고, 3-클로로-4-니트로페놀의 같은 몰 당량을 실시예 8의 단계 3)의 p-니트로페놀 대신 사용하고, 사이클로프로필아민의 같은 몰 당량을 실시예 8의 단계 5)의 4-클로로-3-(트리플루오로메틸)아닐린 대신 사용한 것을 제외하고는 실시예 8과 유사한 방법으로 제조를 수행하였다.

[0427] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.44 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.26 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.05 (dd, $J = 9.1, 2.8$ Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.52 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 5.51 - 5.41 (m, 1H), 5.02 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 4.66 - 4.58 (m, 2H), 4.39 - 4.29 (m, 4H), 2.57 - 2.54 (m, 1H), 0.71 - 0.61 (m, 2H), 0.47 - 0.37 (m, 2H). MS: 484[M+H] $^+$.



[0428]

[0429] 실시예 65



[0430]

[0431] 실시예 66

[0432] 실시예 66: 1-(2-클로로-4-((5-((테트라하이드로퓨란-3-일)옥시)-2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-f]퀴놀린-10-일)옥시)페닐)-3-사이클로프로필우레아의 제조

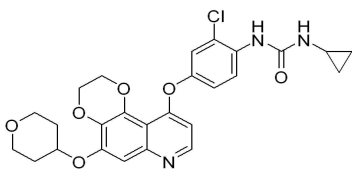
[0433] 테트라하이드로퓨란-3-일 4-메틸벤젠설포산염의 같은 몰 당량을 실시예 8의 단계 2)의 1-브로모-2-메톡시에탄 대신 사용하고, 3-클로로-4-니트로페놀의 같은 몰 당량을 실시예 8의 단계 3)의 p-니트로페놀 대신 사용하고, 사이클로프로필아민의 같은 몰 당량을 실시예 8의 단계 5)의 4-클로로-3-(트리플루오로메틸)아닐린 대신 사용한 것을 제외하고는 실시예 8과 유사한 방법으로 제조를 수행하였다.

[0434] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.45 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.25 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.09 - 7.00 (m, 2H), 6.52 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 5.24 - 5.16 (m, 1H), 4.37 - 4.26 (m, 4H), 4.01 - 3.92 (m, 1H), 3.92 - 3.83 (m, 2H), 3.83 - 3.74 (m, 1H), 2.59 - 2.54 (m, 1H), 2.40 - 2.26 (m, 1H), 2.11 - 2.00 (m, 1H), 0.70 - 0.61 (m, 2H), 0.46 - 0.38 (m, 2H). MS: 498[M+H] $^+$.

[0435] 실시예 67: 1-(2-클로로-4-((5-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)옥시)-2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-f]퀴놀린-10-일)옥시)페닐)-3-사이클로프로필우레아의 제조

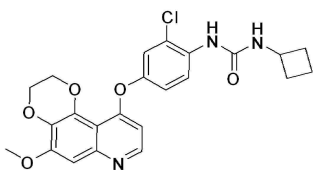
[0436] 테트라하이드로-2H-피란-4-일 4-메틸벤젠설포산염의 같은 몰 당량을 실시예 8의 단계 2)의 1-브로모-2-메톡시에탄 대신 사용하고, 3-클로로-4-니트로페놀의 같은 몰 당량을 실시예 8의 단계 3)의 p-니트로페놀 대신 사용하고, 사이클로프로필아민의 같은 몰 당량을 실시예 8의 단계 5)의 4-클로로-3-(트리플루오로메틸)아닐린 대신 사용한 것을 제외하고는 실시예 8과 유사한 방법으로 제조를 수행하였다.

[0437] $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.37 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.18 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.07 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 6.98 (dd, $J = 9.1, 2.8$ Hz, 1H), 6.44 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 4.78 - 4.68 (m, 1H), 4.31 - 4.18 (m, 4H), 3.88 - 3.76 (m, 2H), 3.52 - 3.43 (m, 2H), 2.52 - 2.48 (m, 1H), 2.02 - 1.97 (m, 2H), 1.63 - 1.55 (m, 2H), 0.64 - 0.54 (m, 2H), 0.40 - 0.31 (m, 2H). MS: 512[M+H] $^+$.



[0438]

[0439] 실시예 67



[0440]

[0441] 실시예 68

[0442] 실시예 68: 1-(2-클로로-4-((5-메톡시-2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-f]퀴놀린-10-일)옥시)페닐)-3-사이클로부틸우레아의 제조

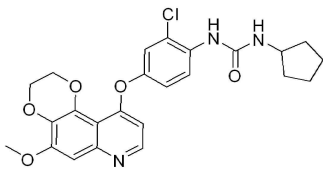
[0443] 3-클로로-4-니트로페놀의 같은 몰 당량을 실시예 1의 단계 1)의 p-니트로페놀 대신 사용하고, 사이클로부틸아민의 같은 몰 당량을 실시예 1의 단계 3)의 4-클로로-3-(트리플루오로메틸)아닐린 대신 사용한 것을 제외하고는 실시예 1과 유사한 방법으로 제조를 수행하였다.

[0444] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.44 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.30 - 7.19 (m, 2H), 7.11 - 6.98 (m, 2H), 6.51 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.37 - 4.25 (m, 4H), 4.19 - 4.06 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.29 - 2.15 (m, 2H), 1.91 - 1.75 (m, 2H), 1.71 - 1.54 (m, 2H). MS: 456[M+H] $^+$.

[0445] 실시예 69: 1-(2-클로로-4-((5-메톡시-2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-f]퀴놀린-10-일)옥시)페닐)-3-사이클로펜틸우레아의 제조

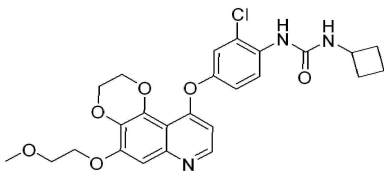
[0446] 3-클로로-4-니트로페놀의 같은 몰 당량을 실시예 1의 단계 1)의 p-니트로페놀 대신 사용하고, 사이클로펜틸아민의 같은 몰 당량을 실시예 1의 단계 3)의 4-클로로-3-(트리플루오로메틸)아닐린 대신 사용한 것을 제외하고는 실시예 8과 유사한 방법으로 제조를 수행하였다.

[0447] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.44 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.21 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.24 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.11 - 6.99 (m, 3H), 6.50 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.36 - 4.26 (m, 4H), 4.00 - 3.87 (m, 4H), 1.91 - 1.77 (m, 2H), 1.71 - 1.59 (m, 2H), 1.59 - 1.48 (m, 2H), 1.45 - 1.30 (m, 2H). MS: 470[M+H] $^+$.



[0448]

[0449] 실시예 69



[0450]

[0451] 실시예 70

[0452] 실시예 70: 1-(2-클로로-4-((5-(2-메톡시에톡시)-2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-f]퀴놀린-10-일)옥시)페닐)-3-사이클로부틸우레아의 제조

[0453] 3-클로로-4-니트로페놀의 같은 몰 당량을 실시예 8의 단계 3)의 p-니트로페놀 대신 사용하고, 사이클로부틸아민의 같은 몰 당량을 실시예 8의 단계 5)의 4-클로로-3-(트리플루오로메틸)아닐린 대신 사용한 것을 제외하고는 실시예 8과 유사한 방법으로 제조를 수행하였다.

[0454] $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.44 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.28 - 7.21 (m, 2H), 7.07 (s, 1H), 7.03 (dd, $J = 9.1, 2.8$ Hz, 1H), 6.50 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.35 - 4.27 (m, 4H), 4.27 - 4.21 (m, 2H), 4.17 - 4.08 (m, 1H), 3.77 - 3.70 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.26 - 2.18 (m, 2H), 1.90 - 1.78 (m, 2H), 1.71 - 1.54 (m, 2H). MS: 500[M+H] $^+$.

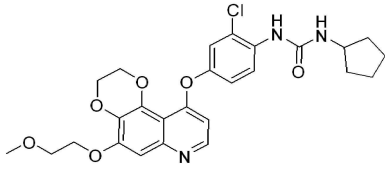
[0455] 실시예 71: 1-(2-클로로-4-((5-(2-메톡시에톡시)-2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-f]퀴놀린-10-일)옥시)페닐)-3-사이클로펜틸우레아의 제조

[0456] 3-클로로-4-니트로페놀의 같은 몰 당량을 실시예 8의 단계 3)의 p-니트로페놀 대신 사용하고, 사이클로펜틸아민의 같은 몰 당량을 실시예 8의 단계 5)의 4-클로로-3-(트리플루오로메틸)아닐린 대신 사용한 것을 제외하고는

실시예 8과 유사한 방법으로 제조를 수행하였다.

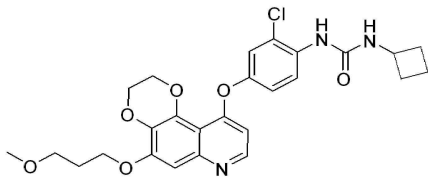
[0457] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.43 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.24 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.11 - 7.00 (m, 3H), 6.49 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.38 - 4.27 (m, 4H), 4.27 - 4.20 (m, 2H), 4.01 - 3.88 (m, 1H), 3.77 - 3.69 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 1.91 - 1.78 (m, 2H), 1.69 - 1.60 (m, 2H), 1.60 - 1.49 (m, 2H), 1.45 - 1.32 (m, 2H). MS: 514[M+H] $^+$.

[0458]



[0459] 실시예 71

[0460]



[0461] 실시예 72

[0462] 실시예 72: 1-(2-클로로-4-((5-(3-메톡시프로폭시)-2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-f]퀴놀린-10-일)옥시)페닐)-3-사이클로부틸우레아의 제조

[0463] 1-브로모-3-메톡시프로판의 같은 몰 당량을 실시예 8의 단계 2)의 1-브로모-2-메톡시에탄 대신 사용하고, 3-클로로-4-니트로페놀의 같은 몰 당량을 실시예 8의 단계 3)의 p-니트로페놀 대신 사용하고, 사이클로부틸아민의 같은 몰 당량을 실시예 8의 단계 5)의 4-클로로-3-(트리플루오로메틸)아닐린 대신 사용한 것을 제외하고는 실시예 8과 유사한 방법으로 제조를 수행하였다.

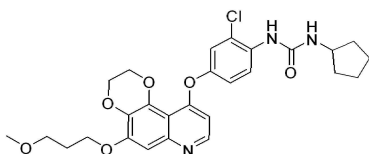
[0464] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.44 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.28 - 7.21 (m, 2H), 7.09 - 6.99 (m, 2H), 6.53 - 6.47 (m, 1H), 4.38 - 4.26 (m, 4H), 4.22 - 4.07 (m, 3H), 3.51 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.27 (s, 3H), 2.26 - 2.15 (m, 2H), 2.09 - 1.98 (m, 2H), 1.91 - 1.76 (m, 2H), 1.70 - 1.57 (m, 2H). MS: 514[M+H] $^+$.

[0465] 실시예 73: 1-(2-클로로-4-((5-(3-메톡시프로폭시)-2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-f]퀴놀린-10-일)옥시)페닐)-3-사이클로펜틸우레아의 제조

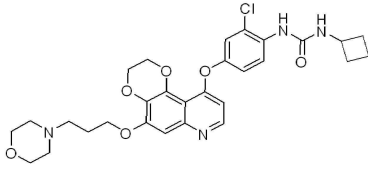
[0466] 1-브로모-3-메톡시프로판의 같은 몰 당량을 실시예 8의 단계 2)의 1-브로모-2-메톡시에탄 대신 사용하고, 3-클로로-4-니트로페놀의 같은 몰 당량을 실시예 8의 단계 3)의 p-니트로페놀 대신 사용하고, 사이클로펜틸아민의 같은 몰 당량을 실시예 8의 단계 5)의 4-클로로-3-(트리플루오로메틸)아닐린 대신 사용한 것을 제외하고는 실시예 8과 유사한 방법으로 제조를 수행하였다.

[0467] ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 8.37 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.17 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.02 - 6.92 (m, 3H), 6.43 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.30 - 4.19 (m, 4H), 4.10 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.93 - 3.81 (m, 1H), 3.45 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.01 - 1.91 (m, 2H), 1.83 - 1.73 (m, 2H), 1.64 - 1.53 (m, 2H), 1.53 - 1.44 (m, 2H), 1.37 - 1.25 (m, 2H). MS: 528[M+H] $^+$.

[0468]



[0469] 실시예 73



[0470]

[0471] 실시예 74

[0472] 실시예

74:

1-(2-클로로-4-((5-(3-모르폴리노프로폭시)-2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-f]퀴놀린-10-일)옥시)페닐)-3-사이클로부틸우레아의 제조

[0473]

4-(3-클로로프로필)모르폴린 염산염의 같은 몰 당량을 실시예 8의 단계 2)의 1-브로모-2-메톡시에탄 대신 사용하고, 3-클로로-4-니트로페놀의 같은 몰 당량을 실시예 8의 단계 3)의 p-니트로페놀 대신 사용하고, 사이클로부틸아민의 같은 몰 당량을 실시예 8의 단계 5)의 4-클로로-3-(트리플루오로메틸)아닐린 대신 사용한 것을 제외하고는 실시예 8과 유사한 방법으로 제조를 수행하였다.

[0474]

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.45 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.18 - 8.13 (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.28 - 7.21 (m, 2H), 7.08 (s, 1H), 7.02 (dd, $J = 9.1, 2.8$ Hz, 1H), 6.51 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.38 - 4.26 (m, 4H), 4.25 - 4.04 (m, 3H), 3.86 - 3.51 (m, 4H), 2.69 - 2.52 (m, 4H), 2.48 - 2.32 (m, 2H), 2.25 - 2.15 (m, 2H), 2.15 - 1.95 (m, 2H), 1.92 - 1.76 (m, 2H), 1.71 - 1.55 (m, 2H). MS: 569[M+H] $^+$.

[0475]

실시예

75:

1-(2-클로로-4-((5-(3-모르폴리노프로폭시)-2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-f]퀴놀린-10-일)옥시)페닐)-3-사이클로펜틸우레아의 제조

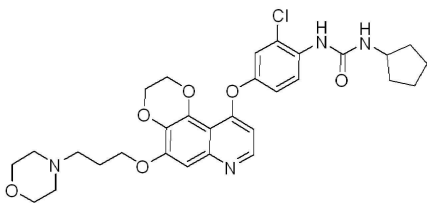
[0476]

4-(3-클로로프로필)모르폴린 염산염의 같은 몰 당량을 실시예 8의 단계 2)의 1-브로모-2-메톡시에탄 대신 사용하고, 3-클로로-4-니트로페놀의 같은 몰 당량을 실시예 8의 단계 3)의 p-니트로페놀 대신 사용하고, 사이클로펜틸아민의 같은 몰 당량을 실시예 8의 단계 5)의 4-클로로-3-(트리플루오로메틸)아닐린 대신 사용한 것을 제외하고는 실시예 8과 유사한 방법으로 제조를 수행하였다.

[0477]

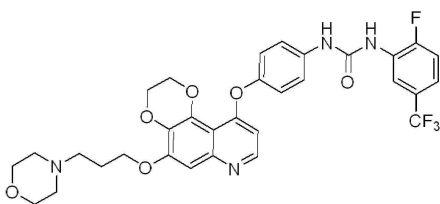
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.43 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.21 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.24 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.09 - 6.98 (m, 3H), 6.49 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 4.37 - 4.26 (m, 4H), 4.16 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 4.00 - 3.90 (m, 1H), 3.59 (t, $J = 4.6$ Hz, 4H), 2.46 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.38 (t, $J = 4.6$ Hz, 4H), 2.02 - 1.90 (m, 2H), 1.90 - 1.78 (m, 2H), 1.71 - 1.60 (m, 2H), 1.60 - 1.49 (m, 2H), 1.45 - 1.32 (m, 2H). MS: 583[M+H] $^+$.

[0478]



[0479] 실시예 75

[0480]



[0481] 실시예 76

[0482] 실시예 76: 1-(2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(4-((5-(3-모르폴리노프로폭시)-2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-f]퀴놀린-10-일)옥시)페닐)우레아의 제조

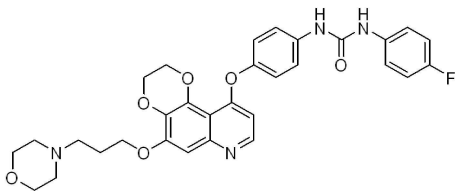
[0483] 4-(3-클로로프로필)모르폴린 염산염의 같은 몰 당량을 실시예 8의 단계 2)의 1-브로모-2-메톡시에탄 대신 사용하고, 2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)아닐린의 같은 몰 당량을 실시예 8의 단계 5)의 4-클로로-3-(트리플루오로메틸)아닐린 대신 사용한 것을 제외하고는 실시예 8과 유사한 방법으로 제조를 수행하였다.

[0484] ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 9.27 (s, 1H), 8.90 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.62 (dd, J = 7.2, 2.3 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.60 - 7.46 (m, 3H), 7.45 - 7.35 (m, 1H), 7.15 - 7.07 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.43 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.38 - 4.29 (m, 4H), 4.17 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.59 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 2.46 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.42 - 2.31 (m, 4H), 2.01 - 1.91 (m, 2H). MS: 643[M+H] $^+$.

[0485] 실시예 77: 1-(4-플루오로페닐)-3-(4-((5-(3-모르폴리노프로폭시)-2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-f]퀴놀린-10-일)옥시)페닐)우레아의 제조

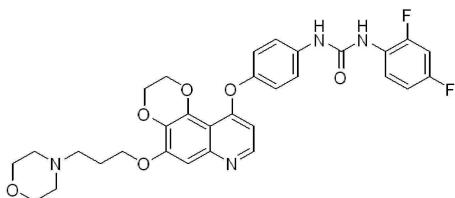
[0486] 4-(3-클로로프로필)모르폴린 염산염의 같은 몰 당량을 실시예 8의 단계 2)의 1-브로모-2-메톡시에탄 대신 사용하고, p-플루오로아닐린의 같은 몰 당량을 실시예 8의 단계 5)의 4-클로로-3-(트리플루오로메틸)아닐린 대신 사용한 것을 제외하고는 실시예 8과 유사한 방법으로 제조를 수행하였다.

[0487] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.80 (d, J = 17.3 Hz, 2H), 8.40 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.57 - 7.51 (m, 2H), 7.50 - 7.44 (m, 2H), 7.16 - 7.02 (m, 5H), 6.41 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.39 - 4.28 (m, 4H), 4.17 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.59 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 2.49 - 2.45 (m, 2H), 2.40 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 2.01 - 1.91 (m, 2H). MS: 575[M+H] $^+$.



[0488]

[0489] 실시예 77



[0490]

[0491] 실시예 78

[0492] 실시예 78: 1-(2,4-플루오로페닐)-3-(4-((5-(3-모르폴리노프로폭시)-2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-f]퀴놀린-10-일)옥시)페닐)우레아의 제조

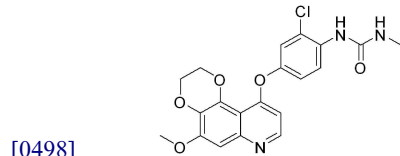
[0493] 4-(3-클로로프로필)모르폴린 염산염의 같은 몰 당량을 실시예 8의 단계 2)의 1-브로모-2-메톡시에탄 대신 사용하고, 2,4-디플루오로아닐린의 같은 몰 당량을 실시예 8의 단계 5)의 4-클로로-3-(트리플루오로메틸)아닐린 대신 사용한 것을 제외하고는 실시예 8과 유사한 방법으로 제조를 수행하였다.

[0494] ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 9.15 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.12 - 8.02 (m, 1H), 7.57 - 7.49 (m, 2H), 7.36 - 7.26 (m, 1H), 7.12 - 7.06 (m, 2H), 7.06 - 7.00 (m, 2H), 6.41 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.37 - 4.29 (m, 4H), 4.16 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.59 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 2.46 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.43 - 2.31 (m, 4H), 2.01 - 1.92 (m, 2H). MS: 593[M+H] $^+$.

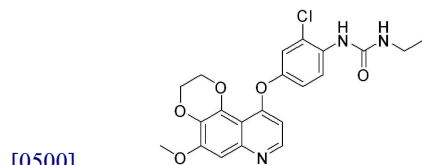
[0495] 실시예 79: 1-(2-클로로-4-((5-메톡시-2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-f]퀴놀린-10-일)옥시)페닐)-3-메틸우레아의 제조

[0496] 3-클로로-4-니트로페놀의 같은 몰 당량을 실시예 1의 단계 1)의 p-니트로페놀 대신 사용하고, 메틸아민의 같은 몰 당량을 실시예 1의 단계 3)의 4-클로로-3-(트리플루오로메틸)아닐린 대신 사용한 것을 제외하고는 실시예 1과 유사한 방법으로 제조를 수행하였다.

[0497] ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 8.45 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.24 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.09 - 7.01 (m, 2H), 6.89 - 6.78 (m, 1H), 6.52 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 4.37 - 4.27 (m, 4H), 3.92 (s, 3H), 2.66 (d, $J = 4.5$ Hz, 3H). MS: 416[M+H] $^+$.



[0499] 실시예 79



[0501] 실시예 80

[0502] 실시예 80: 1-(2-클로로-4-((5-메톡시-2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-f]퀴놀린-10-일)옥시)페닐)-3-에틸우레아의 제조

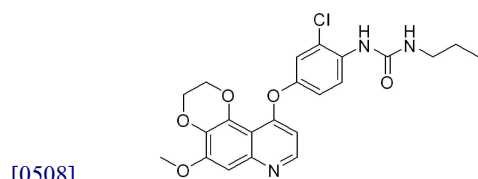
[0503] 3-클로로-4-니트로페놀의 같은 몰 당량을 실시예 1의 단계 1)의 p-니트로페놀 대신 사용하고, 에틸아민의 같은 몰 당량을 실시예 1의 단계 3)의 4-클로로-3-(트리플루오로메틸)아닐린 대신 사용한 것을 제외하고는 실시예 1과 유사한 방법으로 제조를 수행하였다.

[0504] ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 8.44 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.17 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.24 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.04 (dd, $J = 9.1, 2.8$ Hz, 1H), 6.95 - 6.90 (m, 1H), 6.51 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.36 - 4.27 (m, 4H), 3.92 (s, 3H), 3.17 - 3.07 (m, 2H), 1.07 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). MS: 430[M+H] $^+$.

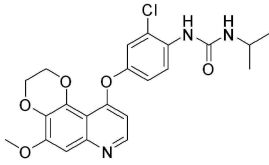
[0505] 실시예 81: 1-(2-클로로-4-((5-메톡시-2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-f]퀴놀린-10-일)옥시)페닐)-3-프로필우레아의 제조

[0506] 3-클로로-4-니트로페놀의 같은 몰 당량을 실시예 1의 단계 1)의 p-니트로페놀 대신 사용하고, 프로필아민의 같은 몰 당량을 실시예 1의 단계 3)의 4-클로로-3-(트리플루오로메틸)아닐린 대신 사용한 것을 제외하고는 실시예 1과 유사한 방법으로 제조를 수행하였다.

[0507] ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 8.44 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.24 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.04 (dd, $J = 9.1, 2.8$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 6.51 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.41 - 4.23 (m, 4H), 3.92 (s, 3H), 3.11 - 3.02 (m, 2H), 1.50 - 1.38 (m, 2H), 0.90 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H). MS: 444[M+H] $^+$.



[0509] 실시예 81



[0510]

[0511] 실시예 82

[0512] 실시예 82: 1-(2-클로로-4-((5-메톡시-2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-f]퀴놀린-10-일)옥시)페닐)-3-이소프로필우레아의 제조

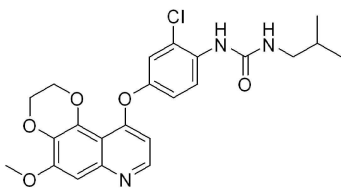
[0513] 3-클로로-4-니트로페놀의 같은 몰 당량을 실시예 1의 단계 1)의 p-니트로페놀 대신 사용하고, 이소프로필아민의 같은 몰 당량을 실시예 1의 단계 3)의 4-클로로-3-(트리플루오로메틸)아닐린 대신 사용한 것을 제외하고는 실시예 1과 유사한 방법으로 제조를 수행하였다.

[0514] $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.44 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.20 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.24 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.04 (dd, $J = 9.0, 2.8$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.50 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.35 - 4.24 (m, 4H), 3.92 (s, 3H), 3.80 - 3.70 (m, 1H), 1.11 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H). MS: 444[M+H] $^+$.

[0515] 실시예 83: 1-(2-클로로-4-((5-메톡시-2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-f]퀴놀린-10-일)옥시)페닐)-3-이소부틸우레아의 제조

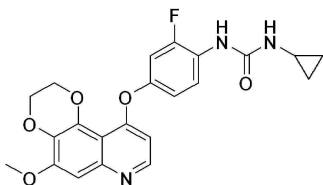
[0516] 3-클로로-4-니트로페놀의 같은 몰 당량을 실시예 1의 단계 1)의 p-니트로페놀 대신 사용하고, 이소부틸아민의 같은 몰 당량을 실시예 1의 단계 3)의 4-클로로-3-(트리플루오로메틸)아닐린 대신 사용한 것을 제외하고는 실시예 1과 유사한 방법으로 제조를 수행하였다.

[0517] $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.44 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.24 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.04 (dd, $J = 9.1, 2.8$ Hz, 1H), 7.02 - 6.98 (m, 1H), 6.51 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 4.38 - 4.23 (m, 4H), 3.92 (s, 3H), 3.00 - 2.87 (m, 2H), 1.73 - 1.64 (m, 1H), 0.89 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H). MS: 458[M+H] $^+$.



[0518]

[0519] 실시예 83



[0520]

[0521] 실시예 84

[0522] 실시예 84: 1-사이클로프로필-3-(2-플루오로-4-((5-메톡시-2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-f]퀴놀린-10-일)옥시)페닐)우레아의 제조

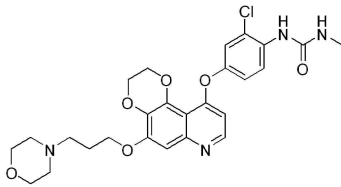
[0523] 3-플루오로-4-니트로페놀의 같은 몰 당량을 실시예 1의 단계 1)의 p-니트로페놀 대신 사용하고, 사이클로프로필아민의 같은 몰 당량을 실시예 1의 단계 1)의 4-클로로-3-(트리플루오로메틸)아닐린 대신 사용한 것을 제외하고는 실시예 1과 유사한 방법으로 제조를 수행하였다.

[0524] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.44 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.17 - 8.05 (m, 2H), 7.15 - 7.03 (m, 2H), 6.87 (dd, $J = 8.7, 2.5$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 6.50 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.38 - 4.26 (m, 4H), 3.92 (s, 3H), 2.59 - 2.52 (m, 1H), 0.70 - 0.59 (m, 2H), 0.45 - 0.34 (m, 2H). MS: 426[M+H] $^+$.

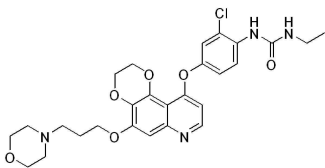
[0525] 실시예 85:
1-(2-클로로-4-((5-(3-모르폴리노프로폭시)-2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-f]퀴놀린-10-일)옥시)페닐)-3-메틸우레아의 제조

[0526] 4-(3-클로로프로필)모르폴린 염산염의 같은 몰 당량을 실시예 8의 단계 2)의 1-브로모-2-메톡시에탄 대신 사용하고, 3-클로로-4-니트로페놀의 같은 몰 당량을 실시예 8의 단계 3)의 p-니트로페놀 대신 사용하고, 메틸아민의 같은 몰 당량을 실시예 8의 단계 5)의 4-클로로-3-(트리플루오로메틸)아닐린 대신 사용한 것을 제외하고는 실시예 8과 유사한 방법으로 제조를 수행하였다.

[0527] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.44 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.23 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.07 - 7.00 (m, 2H), 6.81 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 6.51 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.36 - 4.26 (m, 4H), 4.16 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.59 (t, $J = 4.6$ Hz, 4H), 2.66 (d, $J = 4.5$ Hz, 3H), 2.46 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.42 - 2.33 (m, 4H), 2.01 - 1.90 (m, 2H). MS: 529[M+H] $^+$.



[0528]
[0529] 실시예 85



[0530]
[0531] 실시예 86

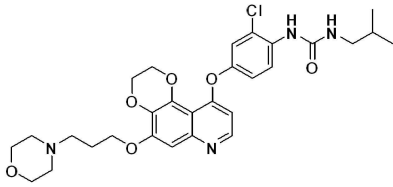
[0532] 실시예 86:
1-(2-클로로-4-((5-(3-모르폴리노프로폭시)-2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-f]퀴놀린-10-일)옥시)페닐)-3-에틸우레아의 제조

[0533] 4-(3-클로로프로필)모르폴린 염산염의 같은 몰 당량을 실시예 8의 단계 2)의 1-브로모-2-메톡시에탄 대신 사용하고, 3-클로로-4-니트로페놀의 같은 몰 당량을 실시예 8의 단계 3)의 p-니트로페놀 대신 사용하고, 에틸아민의 같은 몰 당량을 실시예 8의 단계 5)의 4-클로로-3-(트리플루오로메틸)아닐린 대신 사용한 것을 제외하고는 실시예 8과 유사한 방법으로 제조를 수행하였다.

[0534] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.44 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.23 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.08 - 7.00 (m, 2H), 6.97 - 6.90 (m, 1H), 6.50 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 4.36 - 4.27 (m, 4H), 4.17 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.59 (t, $J = 4.6$ Hz, 4H), 3.18 - 3.06 (m, 2H), 2.46 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.42 - 2.33 (m, 4H), 2.02 - 1.91 (m, 2H), 1.07 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). MS: 543[M+H] $^+$.

[0535] 실시예 87:
1-(2-클로로-4-((5-(3-모르폴리노프로폭시)-2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-f]퀴놀린-10-일)옥시)페닐)-3-프로필우레아의 제조

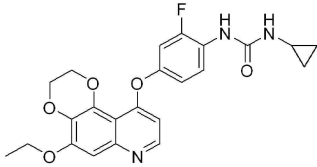
[0536] 4-(3-클로로프로필)모르폴린 염산염의 같은 몰 당량을 실시예 8의 단계 2)의 1-브로모-2-메톡시에탄 대신 사용하고, 3-클로로-4-니트로페놀의 같은 몰 당량을 실시예 8의 단계 3)의 p-니트로페놀 대신 사용하고, 프로필아민



[0548]

[0549]

실시예 89



[0550]

[0551]

실시예 90

[0552]

실시예 90: 1-사이클로프로필-3-(4-((5-에톡시-2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-f]퀴놀린-10-일)옥시)-2-플루오로페닐)우레아의 제조

[0553]

브로모에탄의 같은 몰 당량을 실시예 8의 단계 2)의 1-브로모-2-메톡시에탄 대신 사용하고, 3-플루오로-4-니트로페놀의 같은 몰 당량을 실시예 8의 단계 3)의 p-니트로페놀 대신 사용하고, 사이클로프로필아민의 같은 몰 당량을 실시예 8의 단계 5)의 4-클로로-3-(트리플루오로메틸)아닐린 대신 사용한 것을 제외하고는 실시예 8과 유사한 방법으로 제조를 수행하였다.

[0554]

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.43 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.18 - 8.03 (m, 2H), 7.17 - 6.98 (m, 2H), 6.87 (dd, $J = 9.0, 2.8$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 6.49 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.38 - 4.23 (m, 4H), 4.18 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.58 - 2.52 (m, 1H), 1.41 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.68 - 0.58 (m, 2H), 0.48 - 0.33 (m, 2H). MS: 440[M+H] $^+$.

[0555]

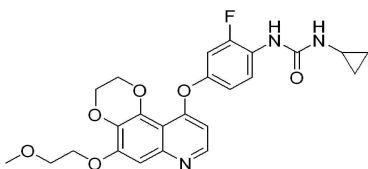
실시예 91: 1-사이클로프로필-3-(2-플루오로-4-((5-(2-메톡시에톡시)-2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-f]퀴놀린-10-일)옥시)페닐)우레아의 제조

[0556]

3-플루오로-4-니트로페놀의 같은 몰 당량을 실시예 8의 단계 3)의 p-니트로페놀 대신 사용하고, 사이클로프로필아민의 같은 몰 당량을 실시예 8의 단계 5)의 4-클로로-3-(트리플루오로메틸)아닐린 대신 사용한 것을 제외하고는 실시예 8과 유사한 방법으로 제조를 수행하였다.

[0557]

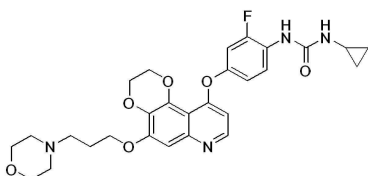
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.43 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.17 - 8.06 (m, 2H), 7.16 - 7.04 (m, 2H), 6.88 (dd, $J = 9.0, 2.8$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 6.50 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.38 - 4.27 (m, 4H), 4.27 - 4.19 (m, 2H), 3.78 - 3.70 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.58 - 2.53 (m, 1H), 0.76 - 0.55 (m, 2H), 0.49 - 0.34 (m, 2H). MS: 470[M+H] $^+$.



[0558]

[0559]

실시예 91



[0560]

[0561]

실시예 92

[0562] 실시예 92: 1-사이클로프로필-3-(2-플루오로-4-((5-(3-모르폴리노프로폭시)-2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-f]퀴놀린-10-일)옥시)페닐)-3-우레아의 제조

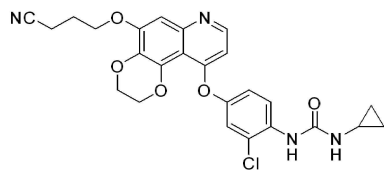
[0563] 4-(3-클로로프로필)모르폴린 염산염의 같은 몰 당량을 실시예 8의 단계 2)의 1-브로모-2-메톡시에탄 대신 사용하고, 3-플루오로-4-니트로페놀의 같은 몰 당량을 실시예 8의 단계 3)의 p-니트로페놀 대신 사용하고, 사이클로프로필아민의 같은 몰 당량을 실시예 8의 단계 5)의 4-클로로-3-(트리플루오로메틸)아닐린 대신 사용한 것을 제외하고는 실시예 8과 유사한 방법으로 제조를 수행하였다.

[0564] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.43 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.16 - 8.06 (m, 2H), 7.13 - 7.03 (m, 2H), 6.87 (dd, $J = 9.0, 2.7$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 6.50 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.35 - 4.26 (m, 4H), 4.16 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.59 (t, $J = 4.6$ Hz, 4H), 2.59 - 2.53 (m, 1H), 2.46 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.42 - 2.33 (m, 4H), 2.02 - 1.92 (m, 2H), 0.68 - 0.59 (m, 2H), 0.43 - 0.36 (m, 2H). MS: 539[M+H] $^+$.

[0565] 실시예 93: 1-(2-클로로-4-((5-(3-시아노프로폭시)-2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-f]퀴놀린-10-일)옥시)페닐)-3-사이클로프로필우레아의 제조

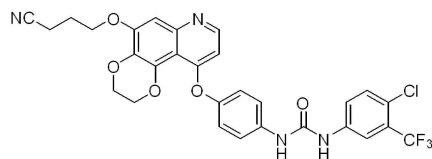
[0566] 4-브로모부티로나이트릴의 같은 몰 당량을 실시예 8의 단계 2)의 1-브로모-2-메톡시에탄 대신 사용하고, 3-클로로-4-니트로페놀의 같은 몰 당량을 실시예 8의 단계 3)의 p-니트로페놀 대신 사용하고, 사이클로프로필아민의 같은 몰 당량을 실시예 8의 단계 5)의 4-클로로-3-(트리플루오로메틸)아닐린 대신 사용한 것을 제외하고는 실시예 8과 유사한 방법으로 제조를 수행하였다.

[0567] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.45 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.17 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.24 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.18 - 6.99 (m, 3H), 6.53 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.39 - 4.25 (m, 4H), 4.20 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 2.69 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.61 - 2.55 (m, 1H), 2.18 - 2.06 (m, 2H), 0.70 - 0.59 (m, 2H), 0.48 - 0.36 (m, 2H). MS: 495[M+H] $^+$.



[0568]

[0569] 실시예 93



[0570]

[0571] 실시예 94

[0572] 실시예 94: 1-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(4-((5-(3-시아노프로폭시)-2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-f]퀴놀린-10-일)옥시)페닐)우레아의 제조

[0573] 4-브로모부티로나이트릴의 같은 몰 당량을 실시예 8의 단계 2)의 1-브로모-2-메톡시에탄 대신 사용한 것을 제외하고는 실시예 8과 유사한 방법으로 제조를 수행하였다.

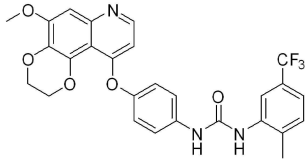
[0574] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.19 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.42 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.69 - 7.58 (m, 2H), 7.58 - 7.50 (m, 2H), 7.13 - 7.05 (m, 3H), 6.44 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.39 - 4.29 (m, 4H), 4.20 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 2.69 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.18 - 2.06 (m, 2H). MS: 599[M+H] $^+$.

[0575] 실시예 95: 1-(4-((5-메톡시-2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-f]퀴놀린-10-일)옥시)페닐)-3-(2-메틸-5-(트리플루오로메틸)페닐)우레아의 제조

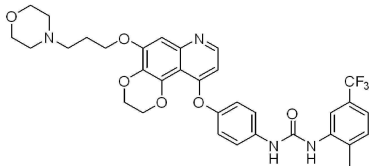
[0576] 2-메틸-5-(트리플루오로메틸)아닐린의 같은 몰 당량을 실시예 1의 단계 5)의 4-클로로-3-(트리플루오로메틸)아

닐린 대신 사용한 것을 제외하고는 실시예 1과 유사한 방법으로 제조를 수행하였다.

[0577] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.32 (s, 1H), 8.43 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.62 - 7.53 (m, 2H), 7.41 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.31 - 7.23 (m, 1H), 7.13 - 7.03 (m, 3H), 6.44 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.38 - 4.28 (m, 4H), 3.92 (s, 3H), 2.34 (s, 3H). MS: 526[M+H] $^+$.



[0578]
[0579] 실시예 95



[0580]
[0581] 실시예 96

[0582] 실시예 96: 1-(2-메틸-5-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(4-((5-(3-모르폴리노프로폭시)-2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-f]퀴놀린-10-일)옥시)페닐)우레아의 제조

[0583] 4-(3-클로로프로필)모르폴린 염산염의 같은 몰 당량을 실시예 8의 단계 2)의 1-브로모-2-메톡시에탄 대신 사용하고, 2-메틸-5-(트리플루오로메틸)아닐린의 같은 몰 당량을 실시예 8의 단계 5)의 4-클로로-3-(트리플루오로메틸)아닐린 대신 사용한 것을 제외하고는 실시예 8과 유사한 방법으로 제조를 수행하였다.

[0584] ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 9.30 (s, 1H), 8.41 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.60 - 7.53 (m, 2H), 7.41 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 7.12 - 7.06 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.43 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.38 - 4.29 (m, 4H), 4.17 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.59 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 2.46 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.39 (s, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.01 - 1.92 (m, 2H). MS: 639[M+H] $^+$.

[0585] 생물학적 실시예 1. RET 키나아제의 활성을 억제하기 위한 소분자 화합물의 분석

[0586] 분석은 Perkin Elmer Inc.의 LANCE TR-FRET 기술을 기반으로 하며, 분석 방법은 다음과 같다:

[0587] 1. 화합물의 희석: 2500 nM의 최고 농도에서 3배의 구배 희석(gradient dilution)을 사용하여 총 11가지의 농도를 얻었다 (이 분석에 사용된 약물의 최대 최종 농도는 2500 nM이었고 최소 최종 농도는 0.042 nM이었음).

[0588] 2. 2.5 μL 의 구배-희석된 화합물을 이송 피펫(transfer pipette)으로 384-웰 플레이트에 취했다.

[0589] 3. 효소 첨가: 5 μL 의 2X RET 키나아제 용액 (농도는 0.8 nM)을 이송 피펫으로 384-웰 플레이트의 해당 반응 웰에 취하고, 잘 혼합하고, 실온에서 30 분간 사전-반응시켰다.

[0590] 4. 2.5 μL 4X Ultra ULightTM-JAK-1 (Tyr1023) 펩티드 (농도는 200nM)/ATP (농도는 40 μM) 혼합물을 이송 피펫으로 384-웰 플레이트의 해당 반응 웰로 취했다.

[0591] 5. 음성 대조군: 2.5 μL /웰 4X 기질/ATP 혼합물 및 7.5 μL 1X 키나아제 분석 버퍼(Kinase Assay Buffer)를 384-웰 플레이트의 웰에 첨가했다.

[0592] 양성 대조군: 2.5 μL /웰 4X 기질/ATP 혼합물, 16% DMSO를 함유하는 2.5 μL /웰 1X 키나아제 분석 버퍼 및 5 μL /웰 2X RET 키나아제 용액을 384-웰 플레이트에 첨가했다. 반응 시스템에서 DMSO의 최종 농도는 4%였다.

[0593] 6. 혼합물을 잘 혼합하고, 이어서 원심 분리하고, 60분 동안 어두운 곳에서 실온에서 반응시켰다.

[0594] 7. 효소 반응의 종결: 5 μL 의 4X 정지 용액(stop solution)을 이송 피펫으로 384-웰 플레이트의 웰에 취하고,

혼합한 다음, 원심 분리하고 실온에서 5분 동안 반응시켰다.

[0595] 8. 반응의 전개: 색 발달(color development) 동안 5 μ L의 4X 검출 용액을 이송 피펫으로 384-웰 플레이트의 웰에 취하고, 혼합물을 혼합하고 이어서 원심 분리하며 실온에서 60분간 반응시켰다.

[0596] 9. 384-웰 플레이트를 Envision 플레이트 판독기(plate reader)에 위치시키고, 적절한 프로그램을 사용하여 신호를 검출했다.

[0597] 10. 원시 데이터(raw data)의 분석 및 처리:

[0598] 약물 농도 및 해당 억제율을 계산할 위해 GraphPad Prism5에 입력하고 화합물의 억제율을 다음과 같이 계산했다: 억제율 (%) = (양성 웰의 기록-실험 웰의 기록) / (양성 대조군 웰의 기록-음성 대조군 웰의 기록) x 100%. GraphPad Prism5 소프트웨어를 이용한 처리는 상응하는 IC₅₀ 값 (효소의 가장 높은 억제율의 50%가 달성 되는 화합물의 농도)을 산출하였다.

[0599] 표 1은 RET 티로신 키나아제에 대한 본 명세서에서 개시되는 화합물의 일부의 억제 활성의 분석 결과를 나열하며, 여기서 A는 IC₅₀이 50 nM 이하임을 나타내고, B는 IC₅₀이 50 nM 초과 및 500 nM 이하임을 나타내고, C는 IC₅₀이 500 nM 초과 및 5000 nM 이하임을 나타내고 D는 IC₅₀이 5000 nM 초과임을 나타낸다.

[0600] 표 1. RET 티로신 키나아제에 대한 본 명세서에 개시된 화합물의 억제 활성의 분석 결과

표 1

실시예 번호	RET IC ₅₀ (nM)		실시예 번호	RET IC ₅₀ (nM)
1	A		49	A
2	A		50	A
3	B		51	A
4	B		52	A
5	A		53	A
6	A		54	A
7	A		55	A
8	A		56	A
9	B		57	A
10	B		58	A
11	C		59	A
12	B		60	A
13	B		61	A
14	A		62	A
15	B		63	A
16	B		64	A
17	A		65	A
18	A		66	A
19	A		67	A
20	B		68	A
21	A		69	A
22	A		70	A
23	B		71	A
24	A		72	A
25	A		73	B
26	A		74	A
27	A		75	A
28	A		76	A
29	A		77	A
30	A		78	A
31	B		79	A
32	B		80	A
33	B		81	A
34	A		82	A
35	A		83	B

36	A		84	A
37	A		85	A
38	B		86	A
39	B		87	A
40	A		88	A
41	B		89	A
42	A		90	A
43	A		91	A
44	A		92	A
45	A		93	A
46	A		94	A
47	A		95	A
48	A		96	A

[0602] **생물학적 실시예 2. VEGFR-2 키나아제의 활성을 억제하기 위한 소분자 화합물의 분석**

[0603] 분석은 Perkin Elmer Inc.의 LANCE TR-FRET 기술을 기반으로 하며 분석 방법은 다음과 같다:

[0604] 1. 화합물의 희석: 2500 nM의 최고 농도에서 3배의 구배 희석을 사용하여 총 11가지의 농도를 얻었다 (이 분석에 사용된 약물의 최대 최종 농도는 2500 nM이었고 최소 최종 농도는 0.042 nM이었음).

[0605] 2. 2.5 µL의 구배-희석된 화합물을 이송 피펫으로 384-웰 플레이트에 취했다.

[0606] 3. 효소 첨가: 5 µL의 2X VEGFR-2 키나아제 용액 (농도는 0.5 nM)을 이송 피펫으로 384-웰 플레이트의 해당 반응 웰에 취하고, 잘 혼합하고, 실온에서 30분간 사전-반응시켰다.

[0607] 4. 2.5 µL 4X Ultra ULight™-JAK-1 (Tyr1023) 펩티드 (농도는 200nM)/ATP (농도는 40 µM) 혼합물을 이송 피펫으로 384-웰 플레이트의 해당 반응 웰로 취했다.

[0608] 5. 음성 대조군: 2.5 µL/웰 4X 기질/ATP 혼합물 및 7.5 µL 1X 키나아제 분석 버퍼(Kinase Assay Buffer)를 384-웰 플레이트의 웰에 첨가했다.

[0609] 6. 양성 대조군: 2.5 µL/웰 4X 기질/ATP 혼합물, 16% DMSO를 함유하는 2.5 µL/웰 1X 키나아제 분석 버퍼 및 5 µL/웰 2X VEGFR-2 키나아제 용액을 384-웰 플레이트에 첨가했다. 반응 시스템에서 DMSO의 최종 농도는 4%였다.

[0610] 7. 혼합물을 잘 혼합하고, 이어서 원심 분리하고, 60분 동안 어두운 곳에서 실온에서 반응시켰다.

[0611] 8. 효소 반응의 종결: 5 µL의 4X 정지 용액을 이송 피펫으로 384-웰 플레이트의 웰에 취하고, 혼합한 다음, 원심 분리하고 실온에서 5분 동안 반응시켰다.

[0612] 9. 반응의 전개: 색 발달 동안 5 µL의 4X 검출 용액을 이송 피펫으로 384-웰 플레이트의 웰에 취하고, 혼합물을 혼합하고 이어서 원심 분리하며 실온에서 60분간 반응시켰다.

[0613] 10. 384-웰 플레이트를 Envision 플레이트 판독기에 위치시키고, 적절한 프로그램을 사용하여 신호를 검출했다.

[0614] 11. 원시 데이터의 분석 및 처리:

[0615] 약물 농도 및 해당 억제율을 계산하기 위해 GraphPad Prism5에 입력하고 화합물의 억제율을 다음과 같이 계산했다: 억제율 (%) = (양성 웰의 기록-실험 웰의 기록) / (양성 대조군 웰의 기록-음성 대조군 웰의 기록) x 100%. GraphPad Prism5 소프트웨어를 이용한 처리는 상응하는 IC₅₀ 값 (효소의 가장 높은 억제율의 50%가 달성되는 화합물의 농도)을 산출하였다.

[0616] 표 2은 VEGFR2 티로신 키나아제에 대한 본 명세서에서 개시되는 화합물의 일부의 억제 활성의 분석 결과를 나열하며, 여기서 A는 IC₅₀이 50 nM 이하임을 나타내고, B는 IC₅₀이 50 nM 초과 및 500 nM 이하임을 나타내고, C는 IC₅₀이 500 nM 초과 및 5000 nM 이하임을 나타내고 D는 IC₅₀이 5000 nM 초과임을 나타낸다.

[0617] 표 2. VEGFR2 티로신 키나아제에 대한 본 명세서에서 개시된 화합물의 일부의 억제 활성의 분석 결과

표 2

[0618]

실시에 번호	VEGFR-2 IC ₅₀ (nM)		실시에 번호	VEGFR-2 IC ₅₀ (nM)
1	A		58	A
5	B		59	A
6	B		60	A
7	A		61	A
8	B		62	A
9	B		63	A
14	A		64	A
17	A		66	A
18	A		70	A
19	A		72	A
21	A		74	A
25	A		77	A
26	A		78	A
27	B		79	A
28	A		80	A
30	B		81	A
36	B		84	A
43	A		85	A
46	A		86	A
47	A		87	A
48	A		88	A
49	A		89	A
50	A		90	A
51	A		91	A
52	A		92	A
53	A		93	A
54	A		94	B
55	A		95	A
56	A		96	B
57	A			

[0619]

본 개시 내용에 의해 제공된 생물학적 데이터는 본 명세서에 개시된 화합물이 VEGFR-2 및 RET 키나아제의 비정상적으로 인한 질병들의 치료 또는 예방에 유용하다는 것을 나타낸다. 따라서, 본 명세서에 개시된 화합물은, 고형 종양을 포함하는, 원발암 및 전이암을 포함하는 암의 치료에 유용하다. 이러한 암은 다음을 포함하지만 이에 제한되지 않는다: 비소세포폐암, 소세포폐암, 유방암, 췌장암, 신경교종 (glioma), 교모세포종 (glioblastoma), 난소암 (ovarian cancer), 자궁경부암 (cervical cancer), 대장암 (colorectal cancer), 흑색종 (melanoma), 자궁내막암 (endometrial cancer), 전립선암, 방광암, 백혈병, 위암, 간암, 위장관기질 종양 (gastrointestinal stromal tumor), 갑상선암 (thyroid cancer), 만성 골수성 백혈병 (chronic granulocytic leukemia), 급성 골수성 백혈병 (acute myeloid leukemia), 비호지킨 림프종 (non-Hodgkin's lymphoma), 비인두암 (nasopharyngeal cancer), 식도암 (esophageal cancer), 뇌종양, B-세포 및 T-세포 림프종 (B-cell and T-cell lymphoma), 림프종, 다발성골수종 (multiple myeloma), 담도 암(biliary cancer) 및 육종, 및 담관암종 (cholangiocarcinoma) 등. 본 명세서에 개시된 화합물은 또한 하나 이상의 다른 치료 방법에 내성이 있는 암을 치료한다. 본 명세서에 개시된 화합물은 또한 VEGFR-2 키나아제 및/또는 RET 키나아제와 관련된 다른 질병 (암 이외)에 사용될 수 있으며, 이는 다음을 포함하나 이에 제한되지 않는다: 안저 질병 (ocular fundus disease), 건선 (psoriasis), 류마티스성 관절염 (rheumatic arthritis), 죽상동맥경화증 (atherosclerosis), 폐 섬유증 (pulmonary fibrosis), 간 섬유증 (liver fibrosis). 본 명세서에 개시된 화합물은 단일 치료법 또는 병용 치료법으로 사용될 수 있고, 본 명세서에 개시된 다수의 화합물과 병용하여 또는 본 개시 내용 이외의 다른 약물과 병용하여 사용될 수 있다.

[0620]

전술한 양태는 본 개시 내용의 바람직한 양태일 뿐이며, 본 개시 내용을 한정하려는 의도가 아니다. 본 개시 내용의 사상 및 원칙 내에서 이루어진 모든 수정, 균등한 대체 및 개선은 본 개시 내용의 보호 범위 내에 포함

되어야 한다.