



등록특허 10-2386428



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

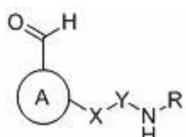
(45) 공고일자 2022년04월14일  
(11) 등록번호 10-2386428  
(24) 등록일자 2022년04월11일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
*C07D 213/84* (2006.01) *A61K 31/444* (2006.01)  
*A61K 31/4545* (2006.01) *A61K 31/496* (2006.01)  
*A61K 31/506* (2006.01) *A61K 31/5377* (2006.01)  
*A61P 35/00* (2006.01) *C07D 401/12* (2006.01)  
*C07D 401/14* (2006.01) *C07D 413/14* (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
*C07D 213/84* (2013.01)  
*A61K 31/444* (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2019-7004058
- (22) 출원일자(국제) 2017년06월13일  
심사청구일자 2020년06월05일
- (85) 번역문제출일자 2019년02월11일
- (65) 공개번호 10-2019-0032420
- (43) 공개일자 2019년03월27일
- (86) 국제출원번호 PCT/CN2017/088038
- (87) 국제공개번호 WO 2018/010514  
국제공개일자 2018년01월18일
- (30) 우선권주장  
201610550151.3 2016년07월13일 중국(CN)
- (56) 선행기술조사문현  
KR1020170129757 A  
(뒷면에 계속)
- 전체 청구항 수 : 총 7 항
- (54) 발명의 명칭 FGFR 억제제로서 사용되는 혜테로시클릭 화합물

심사관 : 이선화

**(57) 요약**

본 발명은 혜테로시클릭 화합물, 상기 혜테로시클릭 화합물을 함유하는 약학적 조성물, 이의 제조 방법, 및 섬유 모세포 성장 인자 수용체 (FGFR) 억제제로서의 이의 용도에 관한 것이다. 상기 화합물은 하기 화학식 (I)에 나타내어져 있는 바와 같은 혜테로시클릭 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 전구약물, 용매 화합물, 다형체, 이성질체 및 안정한 동위원소 유도체이다. 또한, 본 발명은 FGFR-매개된 관련 질환, 예컨대 암의 치료 또는 예방을 위한 상기 화합물의 용도, 및 상기 질환을 치료하기 위해 상기 화합물을 적용하는 방법에 관한 것이다.



(I)

(52) CPC특허분류

*A61K 31/4545* (2013.01)  
*A61K 31/496* (2013.01)  
*A61K 31/506* (2013.01)  
*A61K 31/5377* (2013.01)  
*A61P 35/00* (2018.01)  
*C07D 401/12* (2013.01)  
*C07D 401/14* (2013.01)  
*C07D 413/14* (2013.01)

---

(56) 선행기술조사문헌

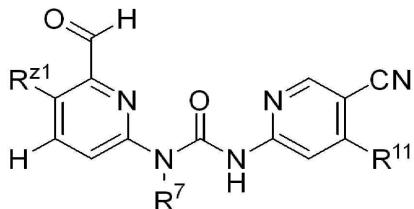
KR1020070048139 A  
KR101461680 B1  
WO2004070050 A2  
KR101473662 B1

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

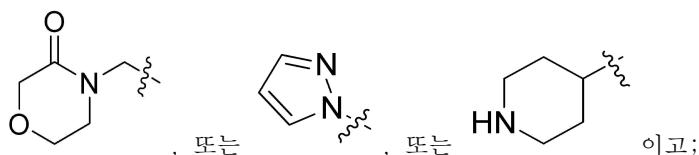
하기 화학식 (V)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:



(V)

상기 식에서,

R<sup>z1</sup>은 할로겐 및 C1-C4 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 상기 C1-C4 알킬은 히드록시로 선택적으로 (optionally) 치환되고, 또는 R<sup>z1</sup>은



R<sup>7</sup>은 수소 또는 C1-C4 알킬이고;

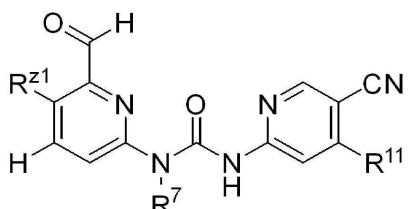
R<sup>11</sup>은 NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>, 할로겐, 및 -O-(C1-C8 알킬렌)-OR<sup>a</sup>로 이루어진 군으로부터 선택되며;

R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>은 독립적으로 C1-C8 알킬이고, 상기 C1-C8 알킬은 선택적으로 -OR<sup>b</sup>로 치환되며; 및

R<sup>a</sup> 및 R<sup>b</sup>은 독립적으로 H 또는 C1-C8 알킬이다.

#### 청구항 2

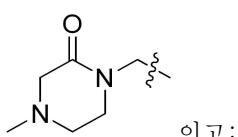
하기 화학식 (V)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:



(V)

상기 식에서,

R<sup>z1</sup>은



이고;

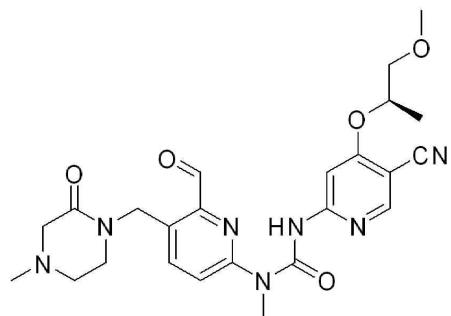
$R^7$ 은 수소 또는 C1-C4 알킬이고;

$R^{11}$ 은  $-O-(C1-C8\text{ 알킬렌})-OR^a$ 이고; 및

$R^a$ 는 H 또는 C1-C8 알킬이다.

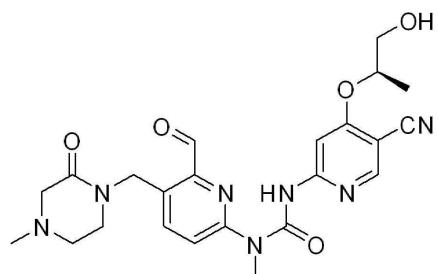
### 청구항 3

제2항에 있어서, 상기 화합물 (V)가 아래 화학식으로 표시되는 것인, 상기 화학식 (V)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:



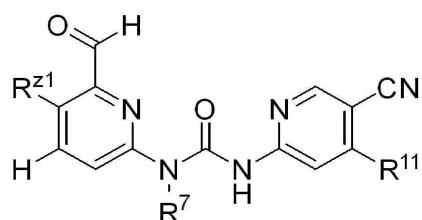
### 청구항 4

제2항에 있어서, 상기 화합물 (V)가 아래 화학식으로 표시되는 것인, 상기 화학식 (V)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:



### 청구항 5

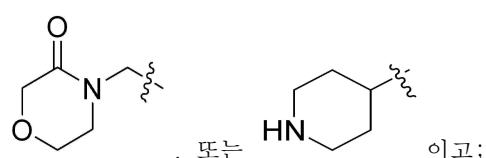
하기 화학식 (V')의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:



V'

상기 식에서,

$R^{z1}$ 은



$R^7$ 은 수소 또는 C1-C4 알킬이고;

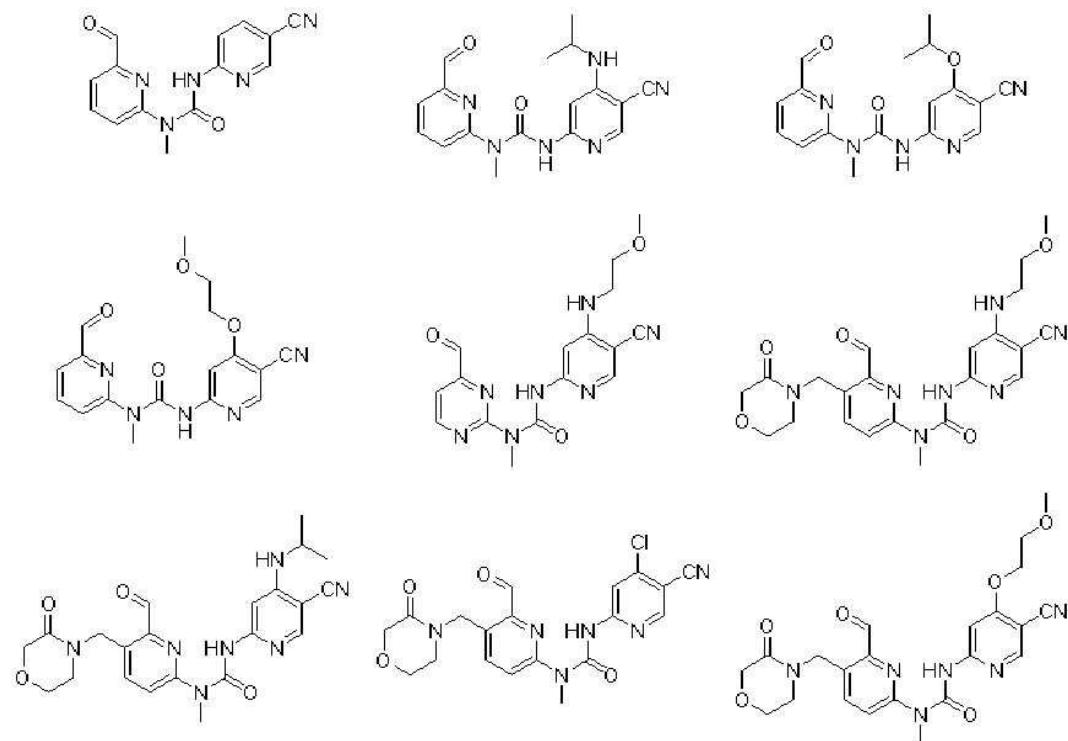
$R^{11}$ 은  $NR^2R^3$ , 할로겐, C1-C3 알콕시 및  $OR^4$ 로 이루어진 군으로부터 선택되며;

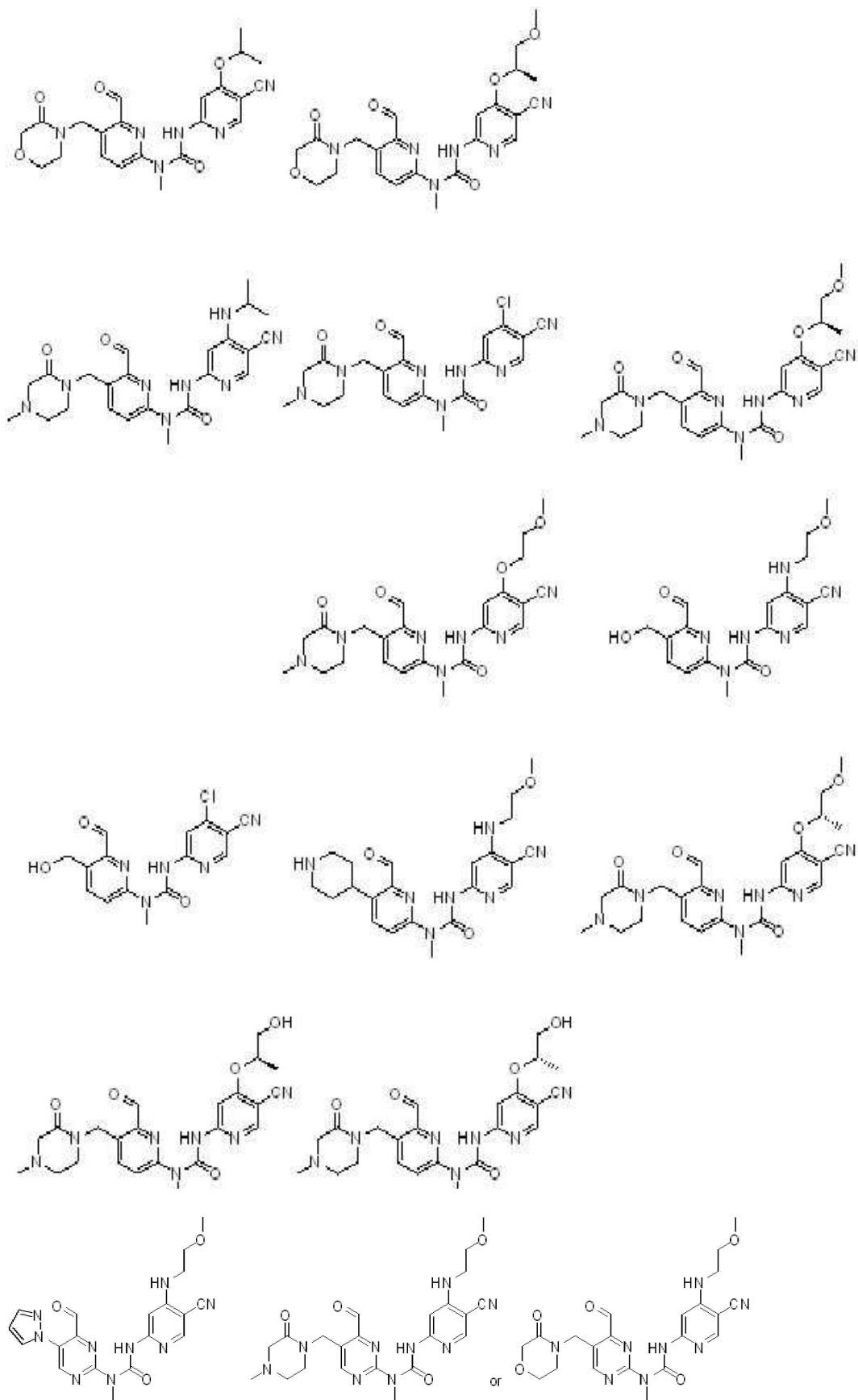
$R^2$ ,  $R^3$  및  $R^4$ 는 독립적으로 H 및 C1-C8 알킬이고, 상기 C1-C8 알킬은 선택적으로  $-OR^5$ 로 치환되며; 및

$R^5$ 는 H 또는 C1-C8 알킬이다.

### 청구항 6

하기 화학식의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:





청구항 7

간세포암을 치료하기 위한 약학적 조성물로서,

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 약학적으로 허용가능한 담체, 희석제 및/또는 부형제를 포함하는 약학적 조성물.

## 청구항 8

삭제

## 청구항 9

삭제

## 청구항 10

삭제

### 발명의 설명

### 기술 분야

[0001] 본 발명은 헤테로시클릭 화합물, 이를 함유하는 약학적 조성물의 제조 방법, 및 섬유모세포 성장 인자 수용체 (FGFR) 억제제로서의 이의 용도에 관한 것이다. 본 발명에 따른 화합물은 FGFR에 의해 매개되는 관련 질환, 예컨대 암을 치료 또는 예방하기 위해 사용될 수 있다.

### 배경 기술

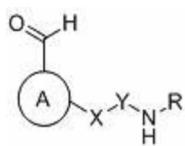
[0002] 섬유모세포 성장 인자 (FGF)는, FGF 유전자 패밀리에 의해 코딩되며, 상이한 생물학적 활성을 갖고, 관련 구조를 갖는 폴리펩티드 패밀리에 속한다. 지금까지 FGF 패밀리는 22종의 구성원을 갖는 것으로 확인되었다. 섬유모세포 성장 인자 수용체 (FGFR)는 세포질로의 FGF 신호 전달을 매개하는 막횡단 티로신 키나아제 수용체의 부류이다. 현재, 독립적인 유전자 코드를 갖는 4종의 FGFR, 즉 FGFR1, FGFR2, FGFR3 및 FGFR4가 확인되었다. 이들은 모두 세포외 영역, 막횡단 영역 및 세포내 영역으로 구성된 단쇄 당단백질 분자이다. 수용체-리간드 상호작용은 수용체 이량체화 및 자가인산화, 및 막 결합 단백질 및 세포질 보조 단백질(cytoplasmic helper protein)과의 복합체의 형성을 유발하며, 이에 의해 다종 신호의 전도를 매개한다. FGF-FGFR 신호 전도 시스템은 세포증식, 분화, 이동, 혈관신생 및 조직 복구와 같은 매우 다수의 생물학적 과정에서 중요한 역할을 한다.

[0003] FGFR4는 간에서 주요한 FGF 수용체 아형이다. 현재까지 발견된 20종 초과의 섬유모세포 성장 인자 (FGF) 중에서 10종이 FGFR4에 결합할 수 있으며, 여기서 오직 FGF19만 FGFR4에 특이적으로 결합한다. 최근 수년간의 연구는, FGFR4의 과발현, 돌연변이, 전좌 및 절단(truncation)과 같은 변화가 횡문근육종, 신세포암, 골수종, 유방암, 위암, 대장암, 방광암, 췌장암 및 간세포암을 비롯한 다양한 인간 암에서의 진행과 연관된다는 것을 나타낸다.

[0004] 따라서, 상기 암을 치료하기 위해 FGFR4의 선택적 억제가 사용될 수 있으며, 특히 수용체 티로신 키나아제의 활성화된 돌연변이체가 존재하거나 또는 수용체 티로신 키나아제가 상향조절된 종양이 이러한 유형의 억제제에 특별히 감수성인 것으로 예상될 수 있다.

### 발명의 내용

[0005] 본 발명의 목적은 하기 화학식 (I)에 나타내어져 있는 바와 같은 화합물, 이의 이성질체, 전구약물, 안정한 동위원소 유도체 또는 약학적으로 허용가능한 염을 제공하는 것이다:



[0006]

(I)

[0008] 상기 식에서, 고리 A 및 R은 각각 독립적으로 치환 또는 비치환된 아릴 및 헤테로아릴 기로 이루어진 군으로부터 선택되며, 치환된 경우, A 또는 R은 1개 이상의 치환기로 치환될 수 있고, 상기 치환기는 독립적으로 수소,

할로겐, 시아노, C1-C8 알킬, C3-C8 시클릴, 3 내지 8원 헤테로시클릴, 아릴, 헤테로아릴, 포르밀,  $-C(O)R^1$ , 카복실, 알케닐, 알키닐,  $-OR^1$  및  $-NR^2R^3$ 으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬, 시클릴, 헤�테로시클릴, 아릴 또는 헤�테로아릴 기는, 할로겐, 시아노, C1-C8 알킬, C3-C8 시클릴, 3 내지 8원 헤�테로시클릴,  $-OR^4$ ,  $-OC(O)NR^5R^6$ ,  $-C(O)OR^4$ ,  $-C(O)NR^5R^6$ ,  $-C(O)R^4$ ,  $-NR^5R^6$ ,  $-NR^5C(O)R^4$ ,  $-NR^4C(O)NR^5R^6$ ,  $-S(O)mR^4$ ,  $-NR^5S(O)mR^4$ ,  $-SR^4$ ,  $-NR^4S(O)mNR^5R^6$  및  $-S(O)mNR^5R^6$ 으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 선택적으로 (optionally) 치환되고;

[0009] X는  $CR^7R^8$ ,  $NR^7$ , O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0010] Y는  $-C(O)-$ ,  $-C(=NR^9)-$  및  $-S(O)m-$ 으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

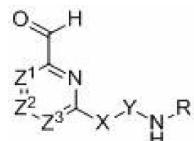
[0011]  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  및  $R^6$ 은 각각 독립적으로 수소, C1-C8 알킬, C3-C8 시클릴, 3 내지 8원 모노시클릭 헤테로시클릴, 모노시클릭 헤�테로아릴 또는 모노시클릭 아릴, 알케닐 및 알키닐로 이루어진 군으로부터 선택되며, 상기  $R^2$  및  $R^3$ , 또는  $R^5$  및  $R^6$ 은 이들이 부착되어 있는 N 원자와 함께 3 내지 7원 헤�테로시클릴 기를 형성할 수 있고; 상기  $R^7$  및  $R^8$ 은 이들이 부착되어 있는 C 원자와 함께 3 내지 8원 시클릴 또는 3 내지 8원 모노시클릭 헤�테로시클릴을 형성할 수 있고;

[0012]  $R^7$  및  $R^8$ 은 각각 독립적으로 수소, 할로겐, 시아노, C1-C8 알킬, C3-C8 시클릴, 3 내지 8원 헤�테로시클릴, 아릴, 헤�테로아릴, 포르밀,  $-C(O)R^1$ , 카복실, 알케닐, 알키닐,  $-OR^1$  및  $-NR^2R^3$ 으로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 시클릴, 헤�테로시클릴, 아릴 또는 헤�테로아릴 기는, 할로겐, 시아노, C1-C8 알킬, C3-C8 시클릴, 3 내지 8원 헤�테로시클릴,  $-OR^4$ ,  $-OC(O)NR^5R^6$ ,  $-C(O)OR^4$ ,  $-C(O)NR^5R^6$ ,  $-C(O)R^4$ ,  $-NR^5R^6$ ,  $-NR^5C(O)R^4$ ,  $-NR^4C(O)NR^5R^6$ ,  $-S(O)mR^4$ ,  $-NR^5S(O)mR^4$ ,  $-SR^4$ ,  $-NR^4S(O)mNR^5R^6$  및  $-S(O)mNR^5R^6$ 으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고;

[0013]  $R^9$ 는 독립적으로 수소, C1-C8 알킬, C3-C8 시클릴, 3 내지 8원 헤�테로시클릴, 아릴, 헤�테로아릴, 포르밀,  $C(O)R^1$ , 알케닐 및 알키닐로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 시클릴, 헤�테로시클릴, 아릴 또는 헤�테로아릴 기는, 할로겐, 시아노, C1-C8 알킬, C3-C8 시클릴, 3 내지 8원 헤�테로시클릴,  $-OR^4$ ,  $-OC(O)NR^5R^6$ ,  $-C(O)OR^4$ ,  $-C(O)NR^5R^6$ ,  $-C(O)R^4$ ,  $-NR^5R^6$ ,  $-NR^5C(O)R^4$ ,  $-NR^4C(O)NR^5R^6$ ,  $-S(O)mR^4$ ,  $-NR^5S(O)mR^4$ ,  $-SR^4$ ,  $-NR^4S(O)mNR^5R^6$ ,  $-S(O)mNR^5R^6$ 으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고;

[0014] m은 1 또는 2이다.

[0015] 본 발명의 일 구현예에서, 화학식 (I)에 나타내어져 있는 바와 같은 화합물, 이의 이성질체, 전구약물 또는 약학적으로 허용가능한 염이 제공되며, 여기서 화학식 (I)에 나타내어져 있는 바와 같은 화합물은 하기 화학식 (II)로 나타내어진다:



[0016]

(II)

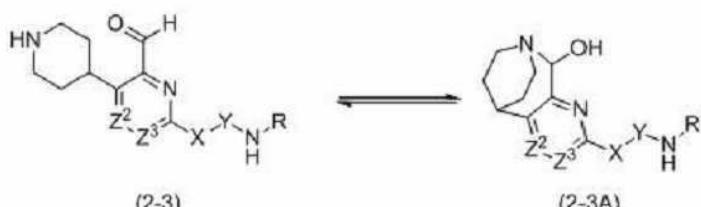
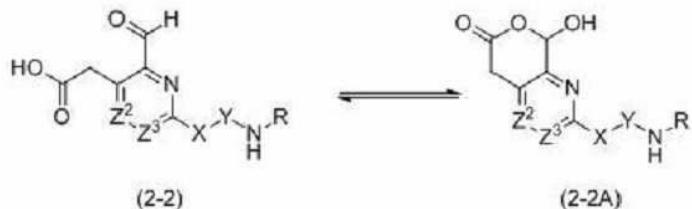
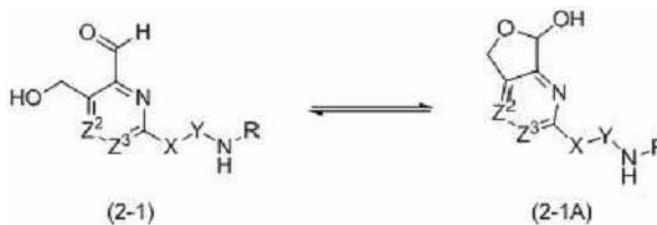
[0018]  $Z^1$ ,  $Z^2$  및  $Z^3$ 은 각각 독립적으로  $CR^{Z1}$ ,  $CR^{Z2}$ ,  $CR^{Z3}$  또는 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고,

[0019]  $Z^1$ 이 N인 경우,  $Z^2$  및  $Z^3$ 이 동시에 N이 아니고;

[0020]  $Z^2$ 가 N인 경우,  $Z^1$  및  $Z^3$ 이 동시에 N이 아니고;

[0021]  $Z^3$ 이 N인 경우,  $Z^1$  및  $Z^2$ 가 동시에 N이 아니고;

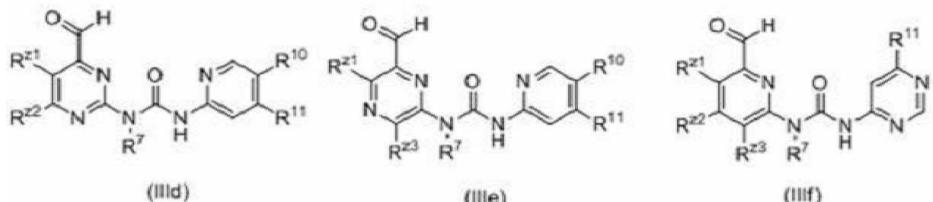
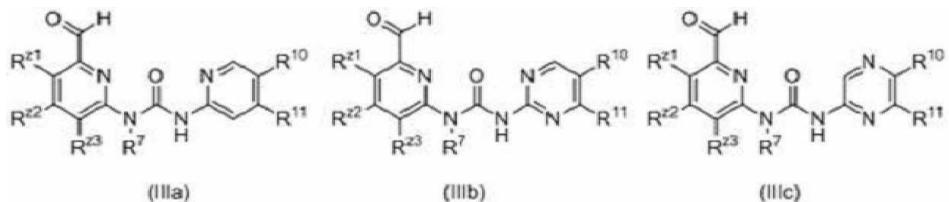
- [0022]  $R^{Z1}$ ,  $R^{Z2}$  및  $R^{Z3}$ 은 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 시아노, C1-C8 알킬, C3-C8 시클릴, 3 내지 8원 헤테로시클릴, 아릴, 헤테로아릴, 포르밀,  $-C(O)R^1$ , 카복실, 알케닐, 알키닐,  $-OR^1$  및  $-NR^2R^3$ 으로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 시클릴, 헤�테로시클릴, 아릴 또는 헤�테로아릴 기는, 할로젠, 시아노, C1-C8 알킬, C3-C8 시클릴, 3 내지 8원 헤테로시클릴,  $-OR^4$ ,  $-OC(O)NR^5R^6$ ,  $-C(O)OR^4$ ,  $-C(O)NR^5R^6$ ,  $-C(O)R^4$ ,  $-NR^5R^6$ ,  $-NR^5C(O)R^4$ ,  $-NR^4C(O)NR^5R^6$ ,  $-S(O)mR^4$ ,  $-NR^5S(O)mR^4$ ,  $-SR^4$ ,  $-NR^4S(O)mNR^5R^6$  및  $-S(O)mNR^5R^6$ 으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고;
- [0023] X는  $CR^7R^8$ ,  $NR^7$ , O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0024] Y는  $-C(O)-$ ,  $-C(=NR^9)-$  및  $-S(O)m-$ 으로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0025]  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  및  $R^6$ 은 각각 독립적으로 수소, C1-C8 알킬, C3-C8 시클릴, 3 내지 8원 모노시클릭 헤테로시클릴, 모노시클릭 헤�테로아릴 또는 모노시클릭 아릴, 알케닐 및 알키닐로 이루어진 군으로부터 선택되며, 상기  $R^2$  및  $R^3$ , 또는  $R^5$  및  $R^6$ 은 이들이 부착되어 있는 N 원자와 함께 3 내지 7원 헤�테로시클릴 기를 형성할 수 있고; 상기  $R^7$  및  $R^8$ 은 이들이 부착되어 있는 C 원자와 함께 3 내지 8원 시클릴 또는 3 내지 8원 모노시클릭 헤�테로시클릴 기를 형성할 수 있고;
- [0026]  $R^7$  및  $R^8$ 은 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 시아노, C1-C8 알킬, C3-C8 시클릴, 3 내지 8원 헤�테로시클릴, 아릴, 헤�테로아릴, 포르밀,  $-C(O)R^1$ , 카복실, 알케닐, 알키닐,  $-OR^1$  및  $-NR^2R^3$ 으로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 시클릴, 헤�테로시클릴, 아릴 또는 헤�테로아릴 기는, 할로젠, 시아노, C1-C8 알킬, C3-C8 시클릴, 3 내지 8원 헤�테로시클릴,  $-OR^4$ ,  $-OC(O)NR^5R^6$ ,  $-C(O)OR^4$ ,  $-C(O)NR^5R^6$ ,  $-C(O)R^4$ ,  $-NR^5R^6$ ,  $-NR^5C(O)R^4$ ,  $-NR^4C(O)NR^5R^6$ ,  $-S(O)mR^4$ ,  $-NR^5S(O)mR^4$ ,  $-SR^4$ ,  $-NR^4S(O)mNR^5R^6$  및  $-S(O)mNR^5R^6$ 으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고;
- [0027]  $R^9$ 는 독립적으로 수소, C1-C8 알킬, C3-C8 시클릴, 3 내지 8원 헤�테로시클릴, 아릴, 헤�테로아릴, 포르밀,  $C(O)R^1$ , 알케닐 및 알키닐로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 시클릴, 헤�테로시클릴, 아릴 또는 헤�테로아릴 기는, 할로젠, 시아노, C1-C8 알킬, C3-C8 시클릴, 3 내지 8원 헤�테로시클릴,  $-OR^4$ ,  $-OC(O)NR^5R^6$ ,  $-C(O)OR^4$ ,  $-C(O)NR^5R^6$ ,  $-C(O)R^4$ ,  $-NR^5R^6$ ,  $-NR^5C(O)R^4$ ,  $-NR^4C(O)NR^5R^6$ ,  $-S(O)mR^4$ ,  $-NR^5S(O)mR^4$ ,  $-SR^4$ ,  $-NR^4S(O)mNR^5R^6$  및  $-S(O)mNR^5R^6$ 으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고;
- [0028]  $Z^1$ 이  $CCH_2OH$ ,  $CCH_2COOH$  또는 C-(4-피페리딘)인 경우, 화합물 (2-1), (2-2) 및 (2-3)은 이성질체 (2-1A), (2-2A) 및 (2-3A)의 형태로 존재할 수 있다:



[0029]

〔0030〕

본 발명의 또 다른 구현예에서, 화학식 (I)에 나타내어져 있는 바와 같은 화합물, 이의 이성질체, 전구약물, 안정한 동위원소 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 제공되며, 여기서 화학식 (I)에 나타내어져 있는 바와 같은 화합물은 하기 화학식 (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId), (IIIe) 또는 (IIIf)이다:



[0031]

[0032]

$R^{Z1}$ ,  $R^{Z2}$ ,  $R^{Z3}$ ,  $R^{10}$  및  $R^{11}$ 은 각각 독립적으로 수소, 할로겐, 시아노, C1-C8 알킬, C3-C8 시클릴, 3 내지 8원 헤테로시클릴, 아릴, 헤테로아릴, 포르밀,  $-C(O)R^1$ , 카복실, 알케닐, 알키닐,  $-OR^1$  및  $-NR^2R^3$ 으로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 시클릴, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴 기는, 할로겐, 시아노, C1-C8 알킬, C3-C8 시클릴, 3 내지 8원 헤테로시클릴,  $-OR^4$ ,  $-OC(O)NR^5R^6$ ,  $-C(O)OR^4$ ,  $-C(O)NR^5R^6$ ,  $-C(O)R^4$ ,  $-NR^5R^6$ ,  $-NR^5C(O)R^4$ ,  $-NR^4C(O)NR^5R^6$ ,  $-S(O)mR^4$ ,  $-NR^5S(O)mR^4$ ,  $-SR^4$ ,  $-NR^4S(O)mNR^5R^6$  및  $-S(O)mNR^5R^6$ 으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고;

[0033]

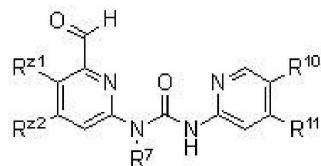
<sup>7</sup>은 독립적으로 H, C1-C8 알킬, C3-C8 시클릴, 3 내지 8원 모노시클릭 헤테로시클릴, 모노시클릭 헤테로아릴 또는 모노시클릭 아릴로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 시클릴, 헤�테로시클릴, 아릴 또는 헤�테로아릴 기는, 할로겐, 시아노, C1-C8 알킬, C3-C8 시클릴, 3 내지 8원 헤�테로시클릴, -OR<sup>4</sup>, -OC(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -C(O)OR<sup>4</sup>, -C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -C(O)R<sup>4</sup>, -NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -NR<sup>5</sup>C(O)R<sup>4</sup>, -NR<sup>4</sup>C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -S(O)mR<sup>4</sup>, -NR<sup>5</sup>S(O)mR<sup>4</sup>, -SR<sup>4</sup>, -NR<sup>4</sup>S(O)mNR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>

및  $-S(O)mNR^5R^6$ 으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고;

[0034]  $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5$  및  $R^6$ 은 각각 독립적으로 수소, C1-C8 알킬, C3-C8 시클릴, 3 내지 8원 모노시클릭 헤테로시클릴, 모노시클릭 헤테로아릴 또는 모노시클릭 아릴, 알케닐 및 알키닐로 이루어진 군으로부터 선택되며, 상기  $R^2$  및  $R^3$ , 또는  $R^5$  및  $R^6$ 은 이들이 부착되어 있는 N 원자와 함께 3 내지 7원 헤테로시클릴 기를 형성할 수 있고; 상기  $R^7$  및  $R^8$ 은 이들이 부착되어 있는 C 원자와 함께 3 내지 8원 시클릴 또는 3 내지 8원 모노시클릭 헤�테로시클릴 기를 형성할 수 있고;

[0035] 상기  $R^2$  및  $R^3$ , 또는  $R^5$  및  $R^6$ 은 이들이 부착되어 있는 N 원자와 함께 3 내지 8원 헤�테로시클릴 기를 형성할 수 있다.

[0036] 본 발명의 추가의 구현예에서, 화학식 (I)에 나타내어져 있는 바와 같은 화합물, 이의 이성질체, 전구약물, 안정한 동위원소 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 제공되며, 여기서 화학식 (I)에 나타내어져 있는 바와 같은 화합물은 하기 화학식 (IV)이다:



(IV)

[0037] [0038]  $R^{21}$  및  $R^{22}$ 은 각각 독립적으로 수소, 할로겐, C1-C4 알킬, C3-C7 시클릴, 4 내지 6원 모노시클릭 헤테로시클릴, 5 내지 6원 모노시클릭 헤테로아릴 또는 모노시클릭 아릴, 포르밀, 케토, 카복실, 시아노,  $OR^1$  및  $NR^2R^3$ 으로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 시클릴, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤�테로아릴 기는, 할로겐, 히드록시, C1-C4 알킬, C3-C7 시클릴, 4 내지 6원 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고;

[0039]  $R^7$ 은 H, C1-C8 알킬, C3-C8 시클릴, 3 내지 8원 모노시클릭 헤�테로시클릴, 모노시클릭 헤테로아릴 또는 모노시클릭 아릴로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 시클릴, 헤�테로시클릴, 아릴 또는 헤�테로아릴 기는, 할로겐, 시아노, C1-C8 알킬, C3-C8 시클릴, 3 내지 8원 헤�테로시클릴,  $-OR^4$ ,  $-OC(O)NR^5R^6$ ,  $-C(O)OR^4$ ,  $-C(O)NR^5R^6$ ,  $-C(O)R^4$ ,  $-NR^5R^6$ ,  $-NR^5C(O)R^4$ ,  $-NR^4C(O)NR^5R^6$ ,  $-S(O)mR^4$ ,  $-NR^5S(O)mR^4$ ,  $-SR^4$ ,  $-NR^4S(O)mNR^5R^6$  및  $-S(O)mNR^5R^6$ 으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고;

[0040]  $R^{10}$ 은 독립적으로 수소, 할로겐, 할로 C1-C4 알킬 및 시아노로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0041]  $R^{11}$ 은 독립적으로 수소, 할로겐, C1-C4 알킬, 할로 C1-C4 알콕시, C1-C6 알콕시, HO-C1-C4 알콕시, 시아노,  $NR^2R^3$ , C1-C4 알콕시 C1-C4 알콕시, 및 C1-C4 알콕시 할로 C1-C4 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0042]  $R^1, R^2$  및  $R^3$ 은 각각 독립적으로 수소, C1-C8 알킬, C3-C8 시클릴, 3 내지 8원 모노시클릭 헤�테로시클릴, 모노시클릭 헤�테로아릴 또는 모노시클릭 아릴, C1-C3 알킬티올, 및 임의의 위치에서 히드록시로 치환된 할로알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0043]  $R^4, R^5$  및  $R^6$ 은 각각 독립적으로 수소, C1-C8 알킬, C3-C8 시클릴, 3 내지 8원 모노시클릭 헤�테로시클릴, 모노시클릭 헤�테로아릴 또는 모노시클릭 아릴, 알케닐 및 알키닐로 이루어진 군으로부터 선택되며, 상기  $R^2$  및  $R^3$ , 또는  $R^5$  및  $R^6$ 은 이들이 부착되어 있는 N 원자와 함께 3 내지 7원 헤�테로시클릴 기를 형성할 수 있고; 상기  $R^7$  및  $R^8$ 은 이들이 부착되어 있는 C 원자와 함께 3 내지 8원 시클릭 기 또는 3 내지 8원 모노시클릭 헤�테로시클릭 기를 형성할 수 있다.

[0044] 본 발명의 추가의 구현예에서, 화학식 (I)에 나타내어져 있는 바와 같은 화합물, 이의 이성질체, 전구약물, 안

정한 동위원소 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 제공되며, 여기서 화학식 (I)에 나타내어져 있는 바와 같은 화합물은 하기 화학식 (V)이다:



(V)

[0045]

[0046]  $R^{Z1}$  및  $R^{Z2}$ 는 각각 독립적으로 수소, 할로겐, C1-C4 알킬, C3-C7 시클릴, 5 내지 6원 모노시클릭 헤테로시클릴, 5 내지 6원 모노시클릭 헤테로아릴 또는 모노시클릭 아릴, 포르밀 및 카복실로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 시클릴, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤�테로아릴 기는, 할로겐, 히드록시, C1-C4 알킬, 5 내지 6원 헤�테로시클릴, 아릴 또는 헤�테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고;

[0047]

$R^7$ 은 수소, C1-C4 알킬 및 C3-6 시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬 또는 시클릴 기는, C1-C3 알킬 및 4 내지 6원 모노시클릭 헤�테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고;

[0048]

$R^{11}$ 은  $NR^2R^3$ , C1-C3 알콕시 및  $-O(CH_2)_{0-1}R^4$ 로 이루어진 군으로부터 선택되며; 여기서,  $R^4$ 는 독립적으로 수소, HO-C1-C8 알킬, C3-C8 시클릴, 3 내지 8원 모노시클릭 헤�테로시클릴, 모노시클릭 헤�테로아릴 또는 모노시클릭 아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬, 시클릴, 헤�테로시클릴, 아릴 또는 헤�테로아릴 기는, 할로겐, 시아노, C1-C8 알킬, C3-C8 시클릴, 3 내지 8원 헤�테로시클릴,  $-OR^5$ ,  $-OC(O)NR^5R^6$ ,  $-C(O)OR^5$ ,  $-C(O)NR^5R^6$ ,  $-C(O)R^5$ ,  $-NR^5R^6$ ,  $-NR^5C(O)R^6$ ,  $-NR^7C(O)NR^5R^6$ ,  $-S(O)mR^5$ ,  $-NR^5S(O)mR^6$ ,  $-SR^5$ ,  $-NR^7S(O)mNR^5R^6$  및  $-S(O)mNR^5R^6$ 으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고;  $R^2$  및  $R^3$ 은 독립적으로 수소, C1-C8 알킬, C3-C8 시클릴, 3 내지 8원 모노시클릭 헤�테로시클릴, 모노시클릭 헤�테로아릴 또는 모노시클릭 아릴, C1-C3 알킬티올, 및 임의의 위치에서 히드록시로 치환된 할로알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 상기 알킬, 시클릴, 헤�테로시클릴, 아릴 또는 헤�테로아릴 기는, 할로겐, 시아노, C1-C8 알킬, C3-C8 시클릴, 3 내지 8원 헤�테로시클릴,  $-OR^5$ ,  $-OC(O)NR^5R^6$ ,  $-C(O)OR^5$ ,  $-C(O)NR^5R^6$ ,  $-C(O)R^5$ ,  $-NR^5R^6$ ,  $-NR^5C(O)R^6$ ,  $-NR^7C(O)NR^5R^6$ ,  $-S(O)mR^6$ ,  $-NR^5S(O)mR^6$ ,  $-SR^5$ ,  $-NR^7S(O)mNR^5R^6$  및  $-S(O)mNR^5R^6$ 으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고;

[0049]

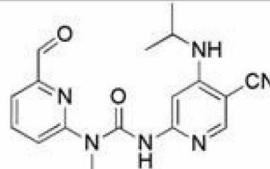
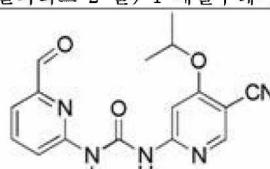
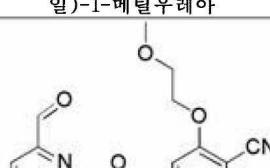
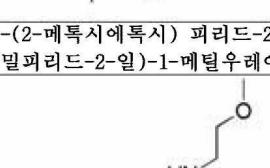
$R^4$ ,  $R^5$  및  $R^6$ 은 각각 독립적으로 수소, C1-C8 알킬, C3-C8 시클릴, 3 내지 8원 모노시클릭 헤�테로시클릴, 모노시클릭 헤�테로아릴 또는 모노시클릭 아릴, 알케닐 및 알키닐로 이루어진 군으로부터 선택되며, 상기  $R^2$  및  $R^3$ , 또는  $R^5$  및  $R^6$ 은 이들이 부착되어 있는 N 원자와 함께 3 내지 7원 헤�테로시클릴 기를 형성할 수 있고; 상기  $R^7$  및  $R^8$ 은 이들이 부착되어 있는 C 원자와 함께 3 내지 8원 시클릭 기 또는 3 내지 8원 모노시클릭 헤�테로시클릭 기를 형성할 수 있다.

[0050]

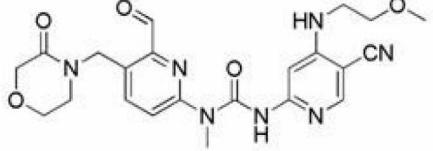
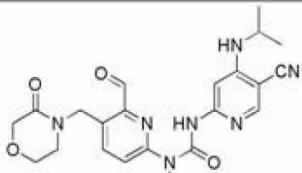
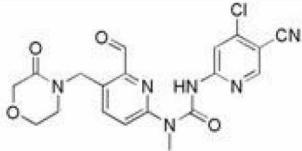
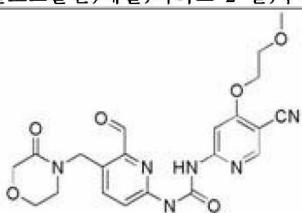
본 발명에 따른 전형적인 화합물은 하기, 또는 이의 호변이성질체(tautomer), 메조머(mesomer), 라세미체, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 이의 혼합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하나, 이에 제한되지 않는다:

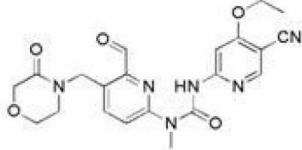
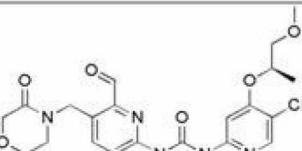
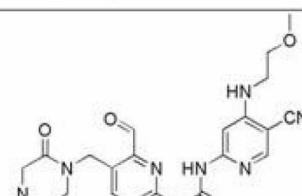
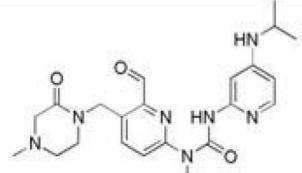
1.	
	<p>3-(5-시아노-4-((2-메톡시에틸)아미노)파리드-2-일)-1-(6-포르밀파리드-2-일)-1-메틸우레아</p>
2.	
	<p>3-(6-클로로파리미딘-4-일)-1-(6-포르밀파리드-2-일)-1-메틸우레아</p>
3.	
	<p>3-(5-시아노파리드-2-일)-1-(6-포르밀파리드-2-일)-1-메틸우레아</p>
4.	
	<p>3-(4-클로로-5-시아노파리드-2-일)-1-(6-포르밀파리드-2-일)-1-메틸우레아</p>

[0051]

5.	 <p>3-(5-시아노-4-(이소프로필아미노)파리드-2-일)-1-(6-포르밀파리드-2-일)-1-메틸우레아</p>
6.	 <p>3-(5-시아노-4-이소프로파록시파리드-2-일)-1-(6-포르밀파리드-2-일)-1-메틸우레아</p>
7.	 <p>3-(5-시아노-4-(2-메톡시에톡시)파리드-2-일)-1-(6-포르밀파리드-2-일)-1-메틸우레아</p>
8.	 <p>3-(5-시아노-4-((2-메톡시에틸)아미노)파리드-2-일)-1-(4-포르밀파리미딘-2-일)-1-메틸우레아</p>

[0052]

9.	 <p>3-(5-시아노-4-((2-메톡시에틸)아미노)파리드-2-일)-1-(6-포르밀-5-((3-카보닐모르폴리노)메틸)파리드-2-일)-1-메틸우레아</p>
10.	 <p>3-(5-시아노-4-(이소프로필아미노)파리드-2-일)-1-(6-포르밀-5-((3-카보닐모르폴리노)메틸)파리드-2-일)-1-메틸우레아</p>
11.	 <p>1-(4-클로로-5-시아노파리드-2-일)-3-(6-포르밀-5-((3-카보닐모르폴린)메틸)파리드-2-일)-1-메틸우레아</p>
12.	 <p>3-(5-시아노-4-(2-메톡시에톡시)파리드-2-일)-1-(6-포르밀-5-((3-카보닐모르폴리노)메틸)파리드-2-일)-1-메틸우레아</p>

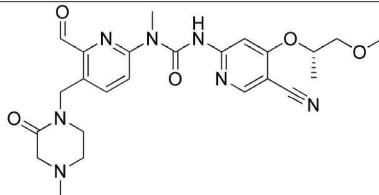
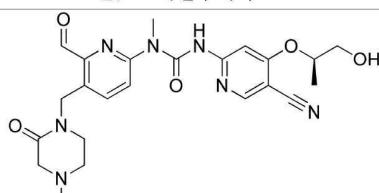
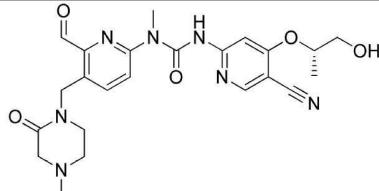
13.	 <p>1-(5-시아노-4-이소프로포록시피리드-2-일)-3-(6-포르밀-5-((3-카보닐모르폴린)메틸)피리드-2-일)우레아</p>
14.	 <p>(R)-3-(5-시아노-4-((1-메톡시프로프-2-일)옥소)피리드-2-일)-1-(6-포르밀-5-((3-카보닐모르폴리노)메틸)피리드-2-일)-1-메틸우레아</p>
15.	 <p>3-(5-시아노-4-((2-메톡시에틸)아미노)피리드-2-일)-1-(6-포르밀-5-((4-메틸-2-카보닐피페라진-1-일)메틸)피리드-2-일)-1-메틸우레아</p>
16.	 <p>1-(6-포르밀-5-((4-메틸-2-카보닐피페라진-1-일)메틸)피리드-2-일)-3-(4-(이소프로필아미노)피리드-2-일)-1-메틸우레아</p>

17.	<p>3-(4-클로로-5-시아노페리드-2-일)-1-(6-포르밀-5-((4-메틸-2-카보닐페페라진-1-일)메틸)페리드-2-일)-1-메틸우레아</p>
18.	<p>(R)-3-(5-시아노-4-((1-메톡시프로포-2-일)옥소)페리드-2-일)-1-(6-포르밀-5-((4-메틸-2-카보닐페페라진-1-일)메틸)페리드-2-일)-1-메틸우레아</p>
19.	<p>3-(5-시아노-4-이소프로포시페리드-2-일)-1-(6-포르밀-5-((4-메틸-2-카보닐페페라진-1-일)메틸)페리드-2-일)-1-메틸우레아</p>
20.	<p>3-(5-시아노-4-(2-메톡시에톡시)페리드-2-일)-1-(6-포르밀-5-((4-메틸-2-카보닐페페라진-1-일)메틸)페리드-2-일)-1-메틸우레아</p>

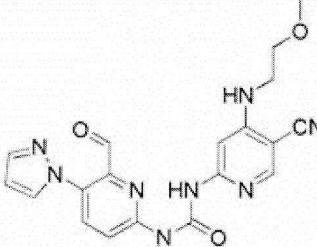
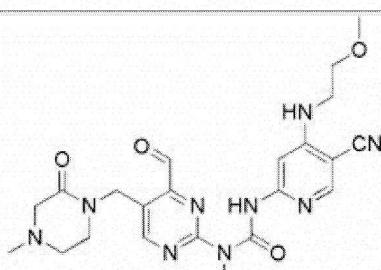
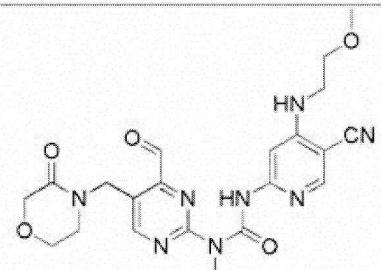
[0055]

21.		3-(5-시아노-4-((2-메톡시에틸)아미노)페리드-2-일)-1-(6-포르밀-5-(히드록시메틸)페리드-2-일)-1-메틸우레아
22.		3-(4-클로로-5-시아노페리드-2-일)-1-(6-포르밀-5-(히드록시메틸)페리드-2-일)-1-메틸우레아
23.		3-(5-시아노-4-((2-메톡시에틸)아미노)페리드-2-일)-1-(6-포르밀-5-(페페리딘-4-일)페리드-2-일)-1-메틸우레아

[0056]

24.	 <p>(S)-3-(5-시아노-4-((1-메톡시프로프-2-일)옥시)페리드-2-일)-1-(6-포르밀-5-((4-메틸-2-카보닐페라진-1-일)메틸)페리드-2-일)-1-메틸우레아</p>
25.	 <p>(R)-3-(5-시아노-4-((1-히드록시프로프-2-일)옥시)페리드-2-일)-1-(6-포르밀-5-((4-메틸-2-카보닐페라진-1-일)메틸)페리드-2-일)-1-메틸우레아</p>
26.	 <p>(S)-3-(5-시아노-4-((1-히드록시프로프-2-일)옥시)페리드-2-일)-1-(6-포르밀-5-((4-메틸-2-카보닐페라진-1-일)메틸)페리드-2-일)-1-메틸우레아</p>

[0057]

27	 <p>3-(5-시아노-4-((2-메톡시에틸)아미노)파리드-2-일)-1-(6-포르밀-5-(1H-파라졸-1-일)파라졸-2-일)-1-메틸우레아</p>
28	 <p>3-(5-시아노-4-((2-메톡시에틸)아미노)파리드-2-일)-1-(4-포르밀-5-((4-메틸-2-카보닐-파라졸-1-일)메틸)파리미딘-2-일)-1-메틸우레아</p>
29	 <p>3-(5-시아노-4-((2-메톡시에틸)아미노)파리드-2-일)-1-(4-포르밀-5-((3-카보닐모르폴리노)메틸)파리미딘-2-일)-1-메틸우레아</p>

[0058]

본 발명에 따른 화합물은 FGFR의 효과적인 억제제, 특히 FGFR4의 효과적인 선택적(selective) 억제제이다. 따라서, 본 발명에 따른 화합물은 FGFR 매개 질환, 특히 암 및 염증성 질환을 비제한적으로 포함하는 FGFR4 매개 질환을 치료 또는 예방하기 위해 사용될 수 있다. 본 발명에 따른 화합물은 암, 예컨대 횡문근육종, 신세포암, 골수종, 유방암, 위암, 대장암, 방광암, 췌장암 및 간세포암을 치료 또는 예방하기 위해 사용될 수 있다. 본 발명에 따른 화합물은 특별히 간암, 및 특히 간세포암을 치료 또는 예방할 수 있다. 수용체 티로신 키나아제의 활성화된 돌연변이체가 존재하거나 또는 수용체 티로신 키나아제가 통제되지 않는 종양은 이러한 유형의 억제제에 특별히 감수성이다.

[0060]

FGFR4의 선택적 억제제로서, 본 발명에 따른 화합물은 더욱 낮은 부작용을 갖는다.

[0061]

본 발명은 또한 약학적 조성물에 관한 것으로서, 상기 약학적 조성물은 화학식 (I)에 나타내어져 있는 바와 같은 화합물 또는 이의 이성질체, 전구약물, 안정한 동위원소 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 약학적으로 허용가능한 담체, 희석제 및 부형제를 포함한다.

[0062]

본 발명은 또한, 예를 들어 본 발명에 따른 화합물을 약학적으로 허용가능한 담체, 희석제 및 부형제와 함께 혼합하는 단계를 포함하는, 상기 약학적 조성물의 제조 방법을 포함한다. 본 발명에 따른 약학적 조성물은 당업계에서의 종래 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0063]

본 발명의 또 다른 측면은 FGFR 및 특히 FGFR4 매개 질환, 예를 들어 종양 또는 염증성 질환을 치료 또는 예방하기 위한 약물의 제조에서의, 화학식 (I)에 나타내어져 있는 바와 같은 화합물 또는 이의 이성질체, 전구약물,

안정한 동위원소 유도체 또는 약학적으로 허용가능한 염, 및 이의 약학적으로 허용가능한 담체, 희석제 및 부형제의 용도에 관한 것이다.

[0064] 본 발명의 또 다른 측면은 질환, 예컨대 종양 및 염증을 치료 및/또는 예방하기 위한 약물의 제조에서의, 화학식 (I)에 나타내어져 있는 바와 같은 화합물 또는 이의 호변이성질체, 메조머, 라세미체, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 이의 혼합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 상기 약학적 조성물의 용도에 관한 것이다.

[0065] 본 발명에 따르면, 약물은 정제, 캡슐, 액(liquor), 동결건조된 제제 및 주사제를 비제한적으로 포함하는, 임의의 투여 형태의 약물일 수 있다. 본 발명에 따른 약학적 제제는 투여 단위당 사전결정된 양의 활성 구성성분을 함유하는 투여 단위의 형태로 투여될 수 있다. 이러한 단위는 치료되는 질환, 투여 방법, 및 환자의 연령, 체중 및 상태에 따라, 예를 들어 0.5 mg 내지 1 g, 바람직하게는 1 mg 내지 700 mg, 특히 바람직하게는 5 mg 내지 300 mg의 본 발명에 따른 화합물을 포함할 수 있거나, 또는 약학적 제제는 투여 단위당 사전결정된 양의 활성 구성성분을 함유하는 투여 단위의 형태로 투여될 수 있다. 바람직한 투여 단위 제제는 일일 투여량 또는 분할된 투여량 또는 상응하는 분획의 상기 명시된 바와 같은 활성 구성성분을 포함하는 것이다. 또한, 이러한 유형의 약학적 제제는 제약 당업계에서 널리 공지되어 있는 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0066] 본 발명에 따른 약학적 제제는 요구에 따라 임의의 적합한 방법, 예컨대 경구 (경구 또는 설하 포함), 직장, 비강, 국소 (경구, 설하 또는 경피 포함), 및 질 또는 비경구 (피하, 근육내, 정맥내 또는 피내 포함) 방법을 통해 투여될 수 있다. 제약 당업계에 공지되어 있는 모든 방법을 사용하여, 예를 들어 활성 구성성분을 1종 이상의 부형제 또는 1종 이상의 보조제(adjuvant)와 조합함으로써 이러한 제제를 제조할 수 있다.

[0067] 경구 투여에 적합한 약학적 제제는 독립적인 단위, 예컨대 캡슐 또는 정제; 분말 또는 과립; 수성 또는 비수성 액체 중 용액 또는 혼탁액; 또는 수중유 액상 에멀젼 또는 유중수 액상 에멀젼으로 투여될 수 있다.

[0068] 본 발명은 또한, FGFR 및 특히 FGFR4 매개 질환 (예를 들어, 종양 또는 염증성 질환)을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은 치료 유효량의, 화학식 (I)에 나타내어져 있는 바와 같은 화합물 또는 이의 이성질체, 전구약물, 안정한 동위원소 유도체 또는 약학적으로 허용가능한 염 및 본 발명에 기술된 바와 같은 약학적으로 허용가능한 담체, 희석제 및 부형제를 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0069] 본 발명의 추가의 측면은, FGFR 및 특히 FGFR4 매개 질환, 예를 들어 종양 또는 염증성 질환을 치료 및/또는 예방하는 것에 사용하기 위한, 화학식 (I)에 나타내어져 있는 바와 같은 화합물 또는 이의 이성질체, 전구약물, 안정한 동위원소 유도체 또는 약학적으로 허용가능한 염 및 이의 약학적으로 허용가능한 담체, 희석제 및 부형제에 관한 것이다.

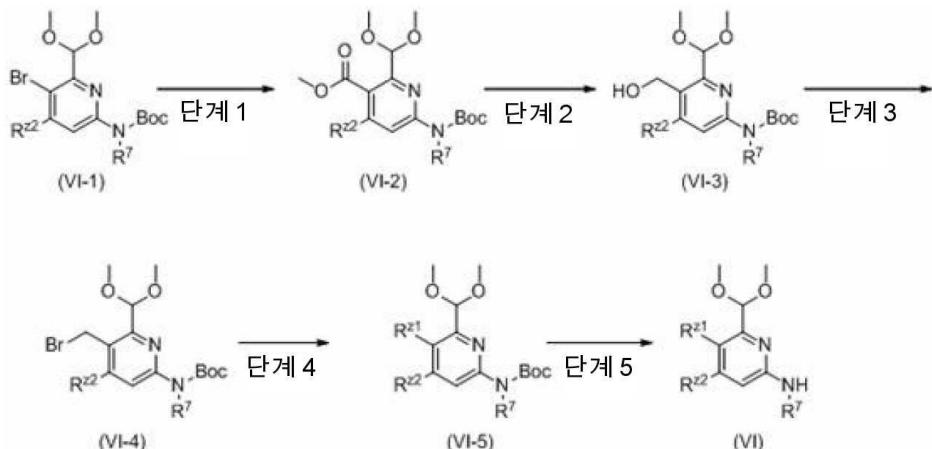
[0070] 본 발명의 또 다른 측면은 종양과 같은 질환을 치료 및/또는 예방하기 위한, 화학식 (I)에 나타내어져 있는 바와 같은 화합물 또는 이의 호변이성질체, 메조머, 라세미체, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 이의 혼합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다.

#### 제조 반응식

[0072] 본 발명은 또한 상기 화합물의 제조 방법을 제공한다.

[0073]

반응식 1



[0074]

단계 1: 화합물 (VI-1)의 구조식에서의 R<sup>22</sup> 및 R<sup>7</sup>은 구조식 (VI)에서의 것과 일치하며, 화합물 (VI-2)은 팔라듐 (팔라듐 아세테이트)에 의해 수행되는 축매작용을 통해 탄소를 삽입하여 화합물 (VI-1)로부터 합성되며, 리간드로서 1,1-비스(디페닐 포스핀) 페로센 및 알칼리로서 트리에틸 아민을 갖고, 화합물 (VI-2)에서의 R<sup>22</sup> 및 R<sup>7</sup>은 구조식 (VI)에서의 것과 일치한다.

[0075]

단계 2: 화합물 (VI-2)에서의 에스테르를 환원제 (소듐 보로히드라이드)에 의해 환원시켜, 화합물 (VI-3)을 합성하고, 화합물 (VI-3)에서의 R<sup>22</sup> 및 R<sup>7</sup>은 구조식 (VI)에서의 것과 일치한다.

[0076]

단계 3: 구조식 (VI-3)에서의 히드록시 기는 치환되며, 화합물 (VI-4)은 반응 작용제로서 삼브롬화인을 사용하여 합성되고, 화합물 (VI-4)에서의 R<sup>22</sup> 및 R<sup>7</sup>은 구조식 (VI)에서의 것과 일치한다.

[0077]

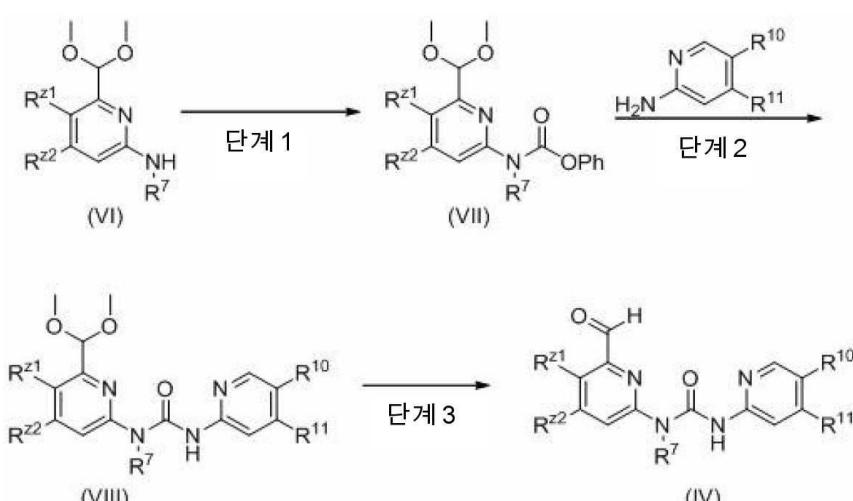
단계 4: 구조식 (VI-4)에서의 브로마이드는 친핵성 시약 (모르폴린-3-온, 4-메틸피페라진-2-온 등)으로 치환되며, 화합물 (VI-5)은 탈양성자화제로서 알칼리 (소듐 히드라이드)를 사용하여 합성되고, 화합물 (VI-5)에서의 R<sup>22</sup> 및 R<sup>7</sup>은 구조식 (VI)에서의 것과 일치한다.

[0078]

단계 5: 화합물 (VI-5)에서의 R<sup>22</sup> 및 R<sup>7</sup>은 구조식 (VI)에서의 것과 일치하며, 여기서 아미노 보호기는 산 (트리플루오로아세트산)에 의해 제거되고, 트리에틸 아민을 사용하여 알칼리화되고, 정제되어 화합물 (VI)을 수득할 수 있다.

[0079]

반응식 2



[0080]

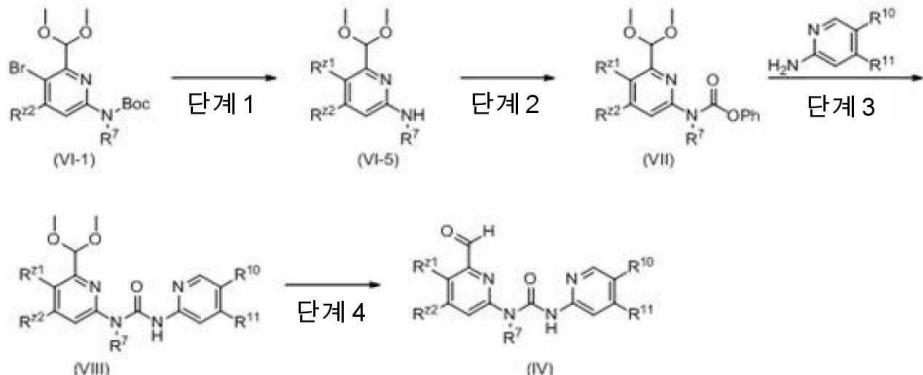
단계 1: 화합물 (VI)의 구조식에서의 R<sup>21</sup>, R<sup>22</sup> 및 R<sup>7</sup>은 구조식 (IV)에서의 것과 일치하며, 화합물 (VI)을 탈양성

자화제로서 알칼리 (리튬 헥사메틸디실라자이드)를 사용하여 아실화제 (디페닐 카보네이트 또는 페닐 클로로포르메이트)에 의해 활성화시켜, 화합물 (VII)을 합성한다.

[0083] 단계 2: 2-아미노페리딘 상의  $R^{10}$  및  $R^{11}$ 은 구조식 (IV)에서의 것과 일치하며, 화합물 (VII)에서의 폐놀 기는 치환되고, 탈양성자화제로서 알칼리 (리튬 헥사메틸디실라자이드)를 사용하여 화합물 (VIII)이 합성되고, 화합물 (VIII)에서의  $R^{21}$ ,  $R^{22}$  및  $R^7$ 은 구조식 (IV)에서의 것과 일치한다.

[0084] 단계 3: 화합물 (VIII)에서의  $R^{21}$ ,  $R^{22}$  및  $R^7$ 은 구조식 (IV)에서의 것과 일치하며, 여기서 아세탈 보호기는 산에 의해 제거되고, 소듐 비카보네이트를 사용하여 알칼리화되고, 정제되어 화합물 (IV)을 수득할 수 있다.

[0085] 반응식 3



[0086]

[0087] 단계 1: 화합물 (VI-1)의 구조식에서의  $R^{22}$  및  $R^7$ 은 구조식 (IV)에서의 것과 일치하며, 화합물 (VI-5)은 팔라듐 촉매작용 및 일부 보론산 화합물을 통해 탄소-탄소 커플링을 수행하여 화합물 (VI-1)로부터 합성되며, 여기서 촉매는 [1,1'-비스(디페닐포스파노) 폐로센] 팔라듐 클로라이드이고, 알칼리는 포타슘 카보네이트이고, 화합물 (VI-5)에서의  $R^{21}$ ,  $R^{22}$  및  $R^{10}$ 은 구조식 (IV)에서의 것과 일치한다. 단계 2, 단계 3 및 단계 4는 반응식 2에 예시되었다.

[0088] 정의

[0089] 반대로 언급되지 않는 한, 설명 및 청구범위에 사용된 다음의 용어들은 하기 의미를 갖는다.

[0090] 본원에 사용된 표현 "Cx-y"는 탄소 원자의 수의 범위를 나타내며, 여기서 x 및 y 둘 모두는 정수이다. 예를 들어, C3-8 시클릴은 3 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 시클릴 기를 나타내고, -CO-2 알킬은 0 내지 2개의 탄소 원자를 갖는 알킬 기를 나타내며, 여기서 -CO 알킬은 단일 화학 결합을 지칭한다.

[0091]

본원에 사용된 용어 "알킬"은 포화 지방족 탄화수소 기, 예컨대 1 내지 20개의 탄소 원자를 갖는 선형 및 분지형 기, 예를 들어 1 내지 18개의 탄소 원자, 1 내지 12개의 탄소 원자, 1 내지 8개의 탄소 원자, 1 내지 6개의 탄소 원자 또는 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 선형 및 분지형 기를 지칭한다. 비제한적인 예는 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, t-부틸, s-부틸, n-펜틸, 1,1-디메틸 프로필, 1,2-디메틸 프로필, 2,2-디메틸 프로필, 1-에틸 프로필, 2-메틸 부틸, 3-메틸 부틸, n-헥실, 1-에틸-2-메틸 프로필, 1,1,2-트리메틸 프로필, 1,1-디메틸 부틸, 1,2-디메틸 부틸, 2,2-디메틸 부틸, 1,3-디메틸 부틸, 2-에틸 부틸, 및 이의 다양한 분지형 이성질체 등을 포함한다. 알킬은 치환 또는 비치환될 수 있다.

[0092]

본원의 용어 "시클릴"은, 3 내지 12개의 시클릭 탄소 원자, 예컨대 3 내지 12개, 3 내지 10개, 3 내지 8개, 또는 3 내지 6개의 시클릭 탄소 원자, 또는 3원, 4원, 5원, 6원, 7원, 8원 고리를 포함하는 포화 또는 부분 불포화 모노시클릭 또는 폴리시클릭 탄화수소 기를 지칭한다. 모노시클릭 시클릴의 비제한적인 예는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로펜테닐, 시클로헥실, 시클로헥세닐, 시클로헥사디에닐, 시클로헵틸, 시클로헵타트리에닐, 시클로옥틸 등을 포함한다. 시클릴은 치환 또는 비치환될 수 있다.

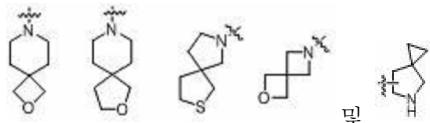
[0093]

본원의 용어 "헤테로시클릴"은, 3 내지 20개의 고리 탄소 원자, 예컨대 3 내지 16개, 3 내지 12개, 3 내지 10개, 3 내지 8개, 또는 3 내지 6개의 고리 원자를 포함하는 포화 또는 부분 불포화 모노시클릭 또는 폴리시클릭 기를 지칭하며, 여기서 1개 이상의 고리 원자는 -O-O-, -O-S- 또는 -S-S-의 고리 부분을 제외하고, 질소, 산

소 또는 S(0)m (여기서, m은 0 내지 2의 정수임)으로 이루어진 군으로부터 선택된 헤테로원자이고, 나머지 고리 원자는 탄소이다. 바람직하게는, 1 내지 4개가 헤테로원자인 3 내지 12개의 고리 원자가 포함된다. 보다 바람직하게는 헤테로시클릴 고리는 3 내지 10개의 고리 원자를 포함한다. 1 내지 4개가 헤테로원자인, 보다 바람직하게는 1 내지 3개가 헤테로원자인, 가장 바람직하게는 1 내지 2개가 헤테로원자인 5원 고리 또는 6원 고리가 가장 바람직하다. 모노시클릭 헤테로시클릴의 비제한적인 예는 피롤리디닐, 피페리딜, 피페라지닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 호모페라지닐 등을 포함한다. 폴리시클릭 헤테로시클릭 기는 스피로시클릭, 융합된 및 브릿징된 시클릭 헤테로시클릴 기를 포함한다.

[0094]

본원의 용어 "스피로헤테로시클릭 기"는 모노시클릭 고리 사이에 공유된 1개의 원자 (스피로 원자로서 지칭됨)를 갖는 5 내지 20원 폴리시클릭 헤테로시클릭 기를 지칭하며, 여기서 고리 원자 중 1개 이상은 질소, 산소 또는 S(0)m (여기서, m은 0 내지 2의 정수임)으로 이루어진 군으로부터 선택된 헤테로원자이고, 고리 원자의 나머지는 탄소이다. 이들은 1개 이상의 이중 결합을 함유할 수 있지만, 고리 중 어떠한 것도 완전 공액 파이( $\pi$ ) 전자계를 갖지 않는다. 이들은 바람직하게는 6 내지 14원, 보다 바람직하게는 7 내지 10원이다. 고리 사이에 공유된 스피로 원자의 수에 따라, 스피로시클릴 기는 모노스피로헤테로시클릴, 비스피로헤테로시클릴 또는 폴리스피로헤테로시클릴로 나뉘고, 스피로시클릴 기는 바람직하게는 모노스피로시클릴 및 비스피로시클릴, 바람직하게는 4원/4원, 4원/5원, 4원/6원, 5원/5원, 또는 5원/6원 모노스피로시클릴이다. 스피로시클릴의 비제한적인 예는 하기를 포함한다:

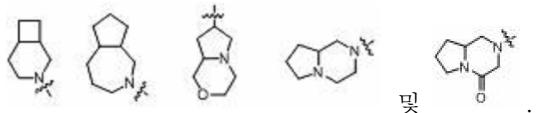


[0095]

본원의 용어 "융합된 헤테로시클릴"은 5 내지 20원 폴리시클릭 헤테로시클릴 기를 지칭하며, 여기서 시스템 내 각각의 고리는 시스템 내 다른 고리와 한쌍의 인접한 원자를 공유하고, 1개 이상의 고리는 1개 이상의 이중 결합을 함유할 수 있지만, 고리 중 어떠한 것도 완전 공액 파이 전자계를 갖지 않으며, 여기서 1개 이상의 고리 원자는 질소, 산소 또는 S(0)m (여기서, m은 0 내지 2의 정수임)으로 이루어진 군으로부터 선택된 헤테로원자이고, 나머지 고리 원자는 탄소이다. 이들은 바람직하게는 6 내지 14원, 보다 바람직하게는 7 내지 10원이다. 고리의 수에 따라, 이들은 비시클릭, 트리시클릭, 테트라시클릭 또는 폴리시클릭 융합된 헤테로시클릴로 나뉠 수 있으며, 융합된 헤테로시클릴 기는 바람직하게는 비시클릭 또는 트리시클릭, 보다 바람직하게는 5원/5원, 또는 5원/6원 비시클릭 융합된 헤테로시클릴이다. 융합된 헤테로시클릴의 비제한적인 예는 하기를 포함한다:

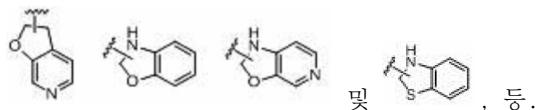


[0097]



[0098]

헤테로시클릴 고리는 아릴, 헤테로아릴 또는 시클릴 고리에 융합될 수 있으며, 이 경우 모 구조에 연결되는 고리는 헤테로시클릴 기이고, 비제한적인 예는 하기를 포함한다:

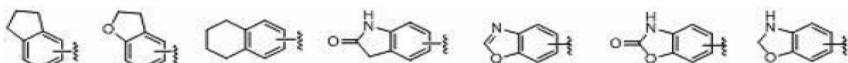


[0100]

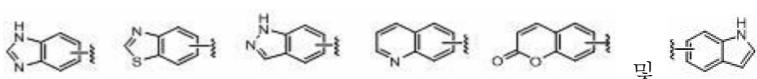
헤테로시클릴 기는 치환 또는 비치환될 수 있다.

[0102]

본원의 용어 "아릴"은 6 내지 14원의 전탄소(all-carbon) 모노시클릭 또는 축합 폴리시클릭 (즉, 인접한 탄소 원자 쌍을 공유하는 고리) 기, 및 공액 파이-전자계를 갖는 폴리시클릭 (즉, 인접한 탄소 원자 쌍을 보유하는 고리) 기를 지칭하며, 바람직하게는 6 내지 10원이며, 예를 들어 페닐 및 나프틸, 및 가장 바람직하게는 페닐을 지칭한다. 아릴 고리는 헤테로아릴, 헤테로시클릴 또는 시클릴 고리에 융합될 수 있으며, 이 경우 모 구조에 연결되는 고리는 아릴 고리이며, 비제한적인 예는 하기를 포함한다:



[0103]

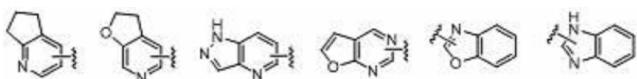


[0104]

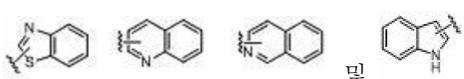
[0105] 아릴은 치환 또는 비치환될 수 있다.

[0106]

본원의 용어 "헥테로아릴"은, 1 내지 4개의 헥테로원자 및 5 내지 14개의 고리 원자를 포함하는 헥테로방향족 시스템을 지칭하며, 여기서 헥테로원자는 산소, 황 및 질소를 포함한다. 헥테로아릴은 바람직하게는 5 내지 10 원, 보다 바람직하게는 5원 또는 6원, 예를 들어 푸릴, 티에닐, 퍼리딜, 퍼롤릴, N-알킬퍼롤릴, 퍼리미디닐, 퍼라지닐, 이미다졸릴, 테트라질, 옥사졸릴 및 i-옥사졸릴이다. 헥테로아릴 고리는 아릴, 헥테로시클릴 또는 시클릴 고리에 융합될 수 있으며, 이 경우 모 구조에 연결되는 고리는 헥테로아릴 고리이고, 비제한적인 예는 하기 를 포함한다:



[0107]



[0108]

[0109] 헥테로아릴은 치환 또는 비치환될 수 있다.

[0110] 본원의 용어 "할로겐"은 플루오린, 클로린, 브로민 또는 아이오딘을 지칭한다.

[0111]

[0112] 본원의 용어 "시아노"는 -CN을 지칭한다.

[0112]

본원의 용어 "알케닐"은 적어도 1개의 탄소-탄소 이중 결합을 함유하는 선형, 분지형 또는 시클릭 비방향족 탄화수소 기를 지칭하며, 여기서 1 내지 3개의 탄소-탄소 이중 결합이 존재할 수 있고, 바람직하게는 1개의 탄소-탄소 이중 결합이 존재할 수 있으며, 예컨대 비닐, 프로페닐, 부테닐, 2-메틸 부테닐 및 시클로헥세닐이다. 알케닐 기는 치환될 수 있다. 용어 "C2-4 알케닐"은 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알케닐을 지칭한다.

[0113]

본원의 용어 "알키닐"은 적어도 1개의 탄소-탄소 삼중 결합을 함유하는 선형, 분지형 또는 시클릭 탄화수소 기를 지칭하며, 여기서 1 내지 3개의 탄소-탄소 삼중 결합이 존재할 수 있고, 바람직하게는 1개의 탄소-탄소 삼중 결합이 존재할 수 있으며, 예컨대 아세테닐, 프로페닐, 부티닐 및 3-메틸 부티닐이다. 용어 "C2-4 알키닐"은 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알키닐을 지칭한다.

[0114]

본원의 용어 "알콕시"는 옥소 브릿지에 의해 연결된 탄소 원자의 수를 갖는 시클릭 또는 비-시클릭(non-cyclic) 알킬 기, 예컨대 알킬옥시, 시클로알킬옥시 및 헥테로시클로알킬옥시를 지칭한다. 따라서, "알콕시"는 알킬, 헥테로시클로알킬 및 시클로알킬의 상기 정의를 포함한다. "선택적인(optional)" 및 "선택적으로(optional)"는, 후속으로 기술되는 사건 또는 환경이 일어날 수 있지만 반드시 일어나지는 않으며, 해당 사건 또는 환경이 일어나는 경우 또는 일어나지 않는 경우를 포함한다는 것을 의미한다. 예를 들어, "알킬로 선택적으로 치환된 헥테로시클릴"은, 알킬이 존재할 수 있지만 반드시 존재하지는 않으며, 헥테로시클릴이 알킬로 치환된 경우 및 알킬로 치환되지 않은 경우를 포함한다는 것을 의미한다.

[0115]

본원의 용어 "치환된"은, 기에서의 1개 이상의 수소 원자, 바람직하게는 최대 5개, 보다 바람직하게는 1 내지 3 개의 수소 원자가 상응하는 수의 치환기로 독립적으로 치환된다는 것을 지칭한다. 치환기는 오직 이들의 가능한 화학적 위치에 위치하며, 통상의 기술자가 큰 노력 없이 가능한 또는 불가능한 치환을 (실험적으로 또는 이론적으로) 결정할 수 있다는 것은 당연하다. 예를 들어, 자유 수소를 갖는 아미노 또는 히드록시 기는 불포화 (예를 들어, 올레핀) 결합을 갖는 탄소 원자와 조합되는 경우 불안정할 수 있다.

[0116]

본원의 용어 "약학적 조성물"은, 본원에 기술된 화합물 중 하나 이상 또는 생리학상 / 약학적으로 허용가능한 염 또는 전구약물과, 다른 화학적 성분들, 뿐만 아니라 생리학상 / 약학적으로 허용가능한 담체 및 부형제와 같은 다른 성분들과의 혼합물을 나타낸다. 약학적 조성물의 목적은, 유기체에의 약물 투여를 촉진하고, 활성 구성 성분의 흡수를 용이하게 하고, 이에 따라 생물학적 활성을 발휘하는 것이다.

[0117]

본 발명에서 "실온"은 15 내지 30°C를 지칭한다.

- [0118] 본원의 용어 "안정한 동위원소 유도체"는 하기를 포함한다: 화학식 (I)에서의 임의의 수소 원자를 1 내지 5개의 중수소 원자로 치환함으로써 얻어진, 동위원소로 치환된 유도체, 화학식 (I)에서의 임의의 탄소 원자를 1 내지 3개의 탄소-14 원자로 치환함으로써 얻어진, 동위원소로 치환된 유도체, 또는 화학식 (I)에서의 임의의 산소 원자를 1 내지 3개의 산소-18 원자로 치환함으로써 얻어진, 동위원소로 치환된 유도체.
- [0119] 본 발명에 기술된 바와 같은 "약학적으로 허용가능한 염"은 문헌 [Berge, et al., "Pharmaceutically acceptable salts," *J. Pharm. Sci.*, 66, 1-19 (1977)]에서 논의되며, 상기 염이 본질적으로 비독성이고, 목적하는 약동학적 특성, 식미(palatability), 흡수, 분포(distribution), 물질대사 또는 배설 등을 제공할 수 있다는 것이 제약분야 화학자들에게 자명하다.
- [0120] 본 발명에 따른 약학적으로 허용가능한 염은 통상의 화학적 방법을 통해 합성될 수 있다.
- [0121] 일반적으로, 염의 제조는, 적합한 용매 또는 용매 조성물 중에서 당량의 자유 알칼리 또는 산 또는 과량의 산(무기산 또는 유기산) 또는 알칼리를 해당 화학적 등가물과 반응시킴으로써 달성될 수 있다.
- [0122] 본 발명에 기술된 바와 같은 "전구약물"은 생체내 대사작용된 후 본래 활성 화합물로 전환되는 화합물을 지칭한다. 대표적으로 말하자면, 전구약물은 불활성 물질이거나, 또는 활성 모 화합물보다 더 낮은 활성을 갖지만, 편리한 조작 및 투여를 제공할 수 있거나 또는 물질대사 특성을 개선할 수 있다.
- [0123] 본 발명의 "이성질체"는, 본 발명에 따른 화학식 (I)의 화합물이 비대칭 중심 및 라세미체, 라세미 혼합물 및 단일 부분업체이성질체를 가질 수 있다는 것 (여기서, 업체이성질체 및 기하 이성질체를 포함하는 이러한 이성질체는 모두 본 발명에 포함됨)을 지칭한다. 기하 이성질체는 시스- 및 트랜스-이성질체를 포함한다.
- [0124] 본원의 용어 "종양"은 양성 종양 및 악성 종양, 예를 들어 암을 포함한다.
- [0125] 본원의 용어 "암"은 다양한 악성 종양, 특별히 FGFR 및 특히 FGFR4가 관여하는 것, 예컨대 비제한적으로 횡문근육종, 신세포암, 골수종, 유방암, 위암, 대장암, 방광암, 췌장암 및 간세포암을 포함한다.
- [0126] 본원의 용어 "염증성 질환"은 FGFR 및 특히 FGFR4가 관여하는 임의의 염증성 질환을 지칭한다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0127] **실시예**
- [0128] 본 발명은 하기의 실시예에 의해 추가로 예시될 것이지만, 이에 따라, 기술된 실시예의 범위로 제한되는 것은 아니다. 하기 실시예에서, 언급된 특정 조건이 없는 실험적 방법은 종래 방법 및 조건에 따라 또는 제조 지침서에 따라 선택된다.
- [0129] 본 발명에 따른 모든 화합물의 구조는 핵 자기 공명 ( $^1\text{H}$  NMR) 및/또는 질량 분광 검출 (MS)에 의해 확인될 수 있다.
- [0130]  $^1\text{H}$  NMR 화학적 이동 ( $\delta$ )은 PPM (단위:  $10^{-6}$  PPM)으로 기록된다. NMR은 Bruker AVANCE-400 분광기에 의해 수행된다. 적합한 용매는 중수소화 클로로포름 ( $\text{CDCl}_3$ ), 중수소화 메탄올 ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 및 중수소화 디메틸су阜시드 ( $\text{DMSO-d}^6$ )를 포함하며, 내부 표준물로서 테트라메틸실란(TMS)을 갖는다.
- [0131] 저해상도 질량 스펙트럼 사진(MS)은 구배 용리 조건 I: 0: 95% 용매 A1 및 5% 용매 B1, 1-2: 5% 용매 A1 및 95% 용매 B1; 2.01-2.50: 95% 용매 A1 및 5% 용매 B1에서 Agilent ZORBAX XDB-C18, 4.6 x 50 mm, 3.5  $\mu\text{m}$ 를 사용하는 Agilent 1260HPLC/6120 질량 분광기에 의해 결정된다. 백분율은 총 용매 부피를 기준으로 하는 특정 용매의 부피 백분율이다. 용매 A1: 0.01% 포름산 수용액이고; 용매 B1: 아세토니트릴 중 0.01% 포름산 용액이고; 백분율은 용액을 기준으로 하는 용질의 부피 백분율이다.
- [0132] 박층 실리카 겔 플레이트는 Yantai Yellow Sea HSGF254 또는 Qingdao GF254 실리카 겔 플레이트이다. Yantai Yellow Sea 100-200 또는 200-300 메쉬의 실리카 겔은 일반적으로 칼럼 크로마토그래피에서 지지체로서 사용된다.
- [0133] 본 발명의 공지되어 있는 출발 원료는 당업계에 공지되어 있는 방법에 의해 또는 이에 따라 합성될 수 있거나, 또는 Acros Organics, Aldrich Chemical Company, Accela ChemBio Inc., Shanghai Bide Pharmatech, Shanghai Aladdin Chemistry, Shanghai Meryer Chemistry, Accelerating Chemistry 등과 같은 회사로부터 구입할 수 있

다.

[0134] 실시예에서, 구체적으로 언급되지 않는 한, 반응에 사용된 용매는 모두 무수 용매이며, 여기서 무수 테트라하이드로푸란은 상업적으로 입수가능한 테트라하이드로푸란이고, 소듐 블록(sodium blocks)은 탈수제로서 사용되고, 벤조페논은 지시제(indicator)로서 사용되고, 용액은 이것이 남색을 띠 때까지 질소 가스의 보호 하에 환류되고, 이는 증류되어 수집되고, 질소 가스의 보호 하에 실온에서 보관되고, 다른 무수 용매는 Aladdin Chemistry 및 Accelerating Chemistry로부터 구입하였으며, 모든 무수 용매의 전달(transfer) 및 사용은 구체적으로 언급되지 않는 한 질소 가스의 보호 하에 수행될 것이다.

[0135] 실시예에서, 반응은 구체적으로 언급되지 않는 한 모두 아르곤 분위기 또는 질소 분위기 하에 수행된다.

[0136] 아르곤 분위기 또는 질소 분위기는 반응 플라스크가 약 1 L의 부피를 갖는 아르곤 또는 질소 풍선에 연결된 것을 지칭한다.

[0137] 수소 분위기는 반응 플라스크가 약 1 L의 부피를 갖는 수소 풍선에 연결된 것을 지칭한다.

[0138] 일산화탄소 분위기는 반응 플라스크가 약 1 L의 부피를 갖는 일산화탄소 풍선에 연결된 것을 지칭한다.

[0139] 수소화에서, 반응은 통상적으로 진공처리되며, 수소 가스로 채워지고, 이는 3회 반복된다.

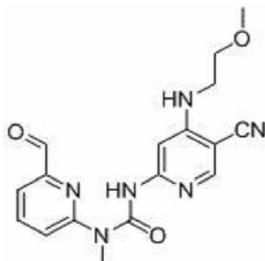
[0140] 반응 온도는 실온이고, 온도 범위는 구체적으로 언급되지 않는 한 15°C 내지 30°C이다.

[0141] 박층 크로마토그래피 방법 (TLC)을 이용하여 실시예에서의 반응 과정을 모니터링한다. 반응에 사용된 전개제 시스템은 A: 디클로로메탄 및 메탄올 시스템, 및 B: 석유 에테르 및 에틸 아세테이트 시스템을 포함하며, 상기 용매들의 부피비는 화합물의 극성에 따라 조정된다.

[0142] 화합물의 정제에 이용된, 칼럼 크로마토그래피를 위한 용리제 시스템 및 박층 크로마토그래피를 위한 전개제 시스템은 A: 디클로로메탄 및 메탄올 시스템, 및 B: 석유 에테르 및 에틸 아세테이트 시스템을 포함하며, 용매들의 부피비는 화합물의 극성에 따라 조정되고, 조정을 위해 소량의 트리에틸 아민 및 산 또는 알칼리 시약 등이 또한 첨가될 수 있다.

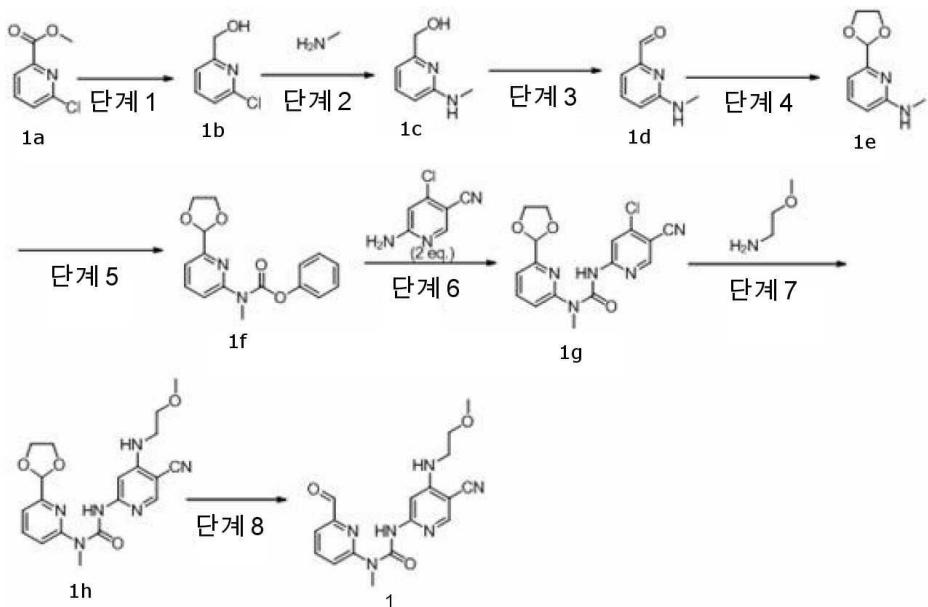
[0143] 실시예 1

[0144] 3-(5-시아노-4-((2-메톡시에틸) 아미노) 피리드-2-일)-1-(6-포르밀피리드-2-일)-1-메틸우레아



1

[0145]



[0146]

[0147] 단계 1

[0148] 6-클로로-2-히드록시메틸 피리딘

화합물 메틸 6-클로로-2-피리딘 포르메이트 1a (1.00 g, 5.85 mmol), 소듐 보로하이드라이드 (0.38 g, 9.95 mmol) 및 에탄올 (15 mL)을 혼합하고, 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 30 mL의 물로 켓청하고, 에틸 아세테이트 (50 mL x 2)로 추출하고, 유기 상을 포화 염수 (50 mL x 2)로 세척하였다. 유기 상을 무수 소듐 솔레이트 상에서 건조시키고, 여과하여 건조제를 제거하고, 감압 하에 용리시켜, 표적 생성물 6-클로로-2-히드록시메틸 피리딘 1b (0.70 g, 황색 오일)를 84%의 수율로 수득하였다. 상기 생성물을 정제 없이 후속 반응에 바로 사용하였다.

[0150]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.68 (dd,  $J$  = 8.0, 7.6 Hz, 1H), 7.27 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.26 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 4.76 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 2H), 3.07 (t,  $J$  = 5.6 Hz, 1H).

[0151] 단계 2

[0152] (6-(메틸아미노) 피리드-2-일)메탄올

화합물 6-클로로-2-히드록시메틸 피리딘 1b (1.50 g, 10.5 mmol)를 메틸아민 (15 mL, 에탄올 중 30% 용액)과 혼합하고, 100°C에서 48시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각하고, 감압 하에 용리시켰다. 잔류물을 실리카 젤 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르 / 에틸 아세테이트 10:1 ~ 1:2)를 통해 정제하여, 표적 생성물 (6-(메틸아미노) 피리드-2-일) 메탄올 1c (0.70 g, 황색 오일)를 48%의 수율로 수득하였다.

[0154] MS m/z (ESI): 139 [M+1].

[0155] 단계 3

[0156] 6-(메틸아미노) 메틸피리딘 알데히드

화합물 (6-(메틸아미노) 피리드-2-일) 메탄올 1c (0.60 g, 4.35 mmol), 이산화망간 (3.78 g, 43.5 mmol) 및 디클로로메탄 (15 mL)을 혼합하고, 40°C에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각하고, 여과하였다. 여과물을 감압 하에 용리시켜, 표적 생성물 6-(메틸아미노) 메틸피리딘 알데히드 1d (0.50 g, 황색 고체)를 72%의 수율로 수득하였다.

[0158] MS m/z (ESI): 137 [M+1].

[0159] 단계 4

[0160] 6-(1,3-디옥솔란-2-일)-N-메틸피리딘-2-아민

- [0161] 화합물 6-(메틸아미노) 메틸파리딘 알데하이드 1d (0.80 g, 5.95 mmol), 에틸렌 글리콜 (1.80 g, 29.7 mmol), p-톨루엔 술폰산 (0.10 g, 0.60 mmol), 4A 분자체 (0.2 g) 및 톨루엔 (15 mL)을 혼합하고, 120°C에서 5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각하고, 이 혼합물을 30 mL의 물로 희석하고, 에틸 아세테이트 (50 mL x 2)로 추출하고, 유기 상을 포화 염수 (50 mL x 2)로 세척하였다. 유기 상을 무수 소듐 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하여 건조제를 제거하였다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르 / 에틸 아세테이트 6:1 ~ 2:1)를 통해 정제하여, 표적 생성물 6-(1,3-디옥솔란-2-일)-N-메틸파리딘-2-아민 (0.60 g, 황색 고체)을 57%의 수율로 수득하였다.
- [0162] MS m/z (ESI): 181 [M+1]
- [0163]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.51 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 6.83 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 6.39 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 5.72(s, 1H), 4.66 (brs, 1H), 4.20-4.14 (m, 2H), 4.09-4.03 (m, 2H), 2.93 (d,  $J$  = 4.8 Hz, 3H).
- [0164] 단계 5
- [0165] 페닐 (6-(1,3-디옥솔란-2-일) 피리드-2-일) (메틸) 아미노카복실레이트
- [0166] 화합물 6-(1,3-디옥솔란-2-일)-N-메틸파리딘-2-아민 1e (54 mg, 0.30 mmol), 디페닐 카보네이트 (1.28 g, 0.60 mmol), 리튬 핵사메틸디실라자이드 (0.41 mL, 0.41 mmol, 테트라하이드로푸란 중 1 M 용액) 및 테트라하이드로푸란 (3 mL)을 혼합하고, 0°C에서 2시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 10 mL의 포화 암모늄 클로라이드 용액으로 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (20 mL x 2)로 추출하고, 유기 상을 포화 염수 (20 mL x 2)로 세척하였다. 유기 상을 무수 소듐 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하여 건조제를 제거하였다. 잔류물을 정제용 실리카 겔 플레이트 (석유 에테르 / 에틸 아세테이트 4:1)를 통해 정제하여, 표적 생성물 페닐 (6-(1,3-디옥솔란-2-일) 피리드-2-일)(메틸) 아미노카복실레이트 (60 mg, 백색 고체)를 67%의 수율로 수득하였다.
- [0167] MS m/z (ESI): 301 [M+1]
- [0168]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.96-7.94 (m, 1H), 7.74-7.70 (m, 1H), 7.45-7.32 (m, 2H), 7.40-7.38 (m, 1H), 7.28-7.25 (m, 1H), 7.20-7.17 (m, 2H), 5.87(s, 1H), 4.24-4.21 (m, 2H), 4.13-4.09 (m, 2H), 3.67(s, 3H).
- [0169] 단계 6
- [0170] 1-(6-(1,3-디옥솔란-2-일) 피리드-2-일)-3-(4-클로로-5-시아노피리드-2-일)-1-메틸우레아
- [0171] 화합물 페닐 (6-(1,3-디옥솔란-2-일) 피리드-2-일) (메틸) 아미노카복실레이트 1f (60 mg, 0.20 mmol), 6-아미노-4-클로로니코티노니트릴 (76 mg, 0.50 mmol), 리튬 핵사메틸디실라자이드 (0.4 mL, 0.4 mmol, 테트라하이드로푸란 중 1 M 용액) 및 테트라하이드로푸란 (2 mL)을 혼합하고, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 10 mL의 포화 암모늄 클로라이드 용액으로 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (20 mL x 2)로 추출하고, 유기 상을 포화 염수 (20 mL x 2)로 세척하였다. 유기 상을 무수 소듐 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하여 건조제를 제거하였다. 잔류물을 정제용 실리카 겔 플레이트 (디클로로메탄 / 메탄올 30:1)를 통해 정제하여, 표적 생성물 1-(6-(1,3-디옥솔란-2-일) 피리드-2-일)-3-(4-클로로-5-시아노피리드-2-일)-1-메틸우레아 (22 mg, 백색 고체)를 31%의 수율로 수득하였다.
- [0172] MS m/z (ESI): 360 & 362 [M+1]
- [0173]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  13.44 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.04-8.00 (m, 1H), 7.42 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 7.36 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 5.82 (s, 1H), 4.24-4.21 (m, 2H), 4.04-4.01 (m, 2H), 3.44 (s, 3H).
- [0174] 단계 7
- [0175] 1-(6-(1,3-디옥솔란-2-일) 피리드-2-일)-3-(5-시아노-4-((2-메톡시에틸)아미노) 피리드-2-일)-1-메틸우레아
- [0176] 화합물 1-(6-(1,3-디옥솔란-2-일) 피리드-2-일)-3-(4-클로로-5-시아노피리드-2-일)-1-메틸우레아 1g (22 mg, 0.06 mmol), 2-메톡시 에틸아민 (14 mg, 0.18 mmol), 디이소프로필 에틸아민 (24 mg, 0.18 mmol) 및 *N,N*-디메틸 아세트아미드 (0.4 mL)를 혼합하고, 70°C에서 16시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 10 mL의 물로 희석하고, 디클로로메탄 (20 mL x 2)으로 추출하고, 유기 상을 포화 염수 (20 mL x 2)로 세척하였다. 유기 상을 무수 소듐

슬레이트 상에서 건조시키고, 여과하여 건조제를 제거하였다. 잔류물을 정제용 실리카 젤 플레이트 (석유 에테르 / 에틸 아세테이트 2:1)를 통해 정제하여, 표적 생성물 1-(6-(1,3-디옥솔란-2-일) 피리드-2-일)-3-(5-시아노-4-((2-메톡시에틸)아미노) 피리드-2-일)-1-메틸우레아 (10 mg, 백색 고체)를 41%의 수율로 수득하였다.

[0177] MS  $m/z$  (ESI): 399 [M+1].

[0178] 단계 8

[0179] 3-(5-시아노-4-((2-메톡시에틸)아미노) 피리드-2-일)-1-(6-포르밀피리드-2-일)-1-메틸우레아

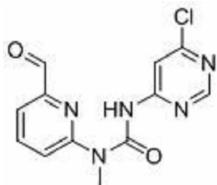
[0180] 화합물 1-(6-(1,3-디옥솔란-2-일) 피리드-2-일)-3-(5-시아노-4-((2-메톡시에틸)아미노) 피리드-2-일)-1-메틸우레아 1h (10 mg, 0.025 mmol), 염산 (0.5 mL, 37%), 물 (1 mL) 및 테트라하이드로푸란 (2 mL)을 혼합하고, 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 포화 소듐 카보네이트 용액으로 켄칭하고, 디클로로메탄 (20 mL x 2)으로 추출하고, 유기 상을 포화 염수 (20 mL x 2)로 세척하였다. 유기 상을 무수 소듐 슬레이트 상에서 건조시키고, 여과하여 건조제를 제거하였다. 잔류물을 정제용 실리카 젤 플레이트 (디클로로메탄 / 메탄올 20:1)를 통해 정제하여, 표적 생성물 3-(5-시아노-4-((2-메톡시에틸)아미노) 피리드-2-일)-1-(6-포르밀피리드-2-일)-1-메틸우레아 (8 mg, 백색 고체)를 90%의 수율로 수득하였다.

[0181] MS  $m/z$  (ESI): 355 [M+1]

[0182]  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  13.03 (s, 1H), 10.18 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.02-7.98 (m, 1H), 7.75 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.36 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 5.82 (s, 1H), 3.66 (t,  $J$  = 4.8 Hz, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.52-3.50 (m, 2H), 3.44 (s, 3H).

[0183] 실시예 2

[0184] 3-(6-클로로피리미딘-4-일)-1-(6-포르밀피리드-2-일)-1-메틸우레아



2

[0185]

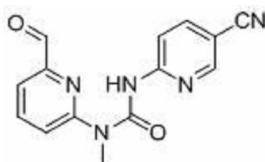
[0186] 단계 6에서 6-아미노-4-클로로니코티노니트릴을 6-클로로피리미딘-4-아민으로 대체한 것을 제외하고 실시예 1의 조작 단계를 참조하여 실시예 2를 합성하였다.

[0187] MS  $m/z$  (ESI): 292 & 294 [M+1]

[0188]  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  13.51 (s, 1H), 10.18 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.02 (dd,  $J$  = 8.4, 7.6 Hz, 1H), 7.79 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.40 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H).

[0189] 실시예 3

[0190] 3-(5-시아노피리드-2-일)-1-(6-포르밀피리드-2-일)-1-메틸우레아



3

[0191]

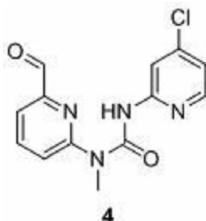
[0192] 단계 6에서 6-아미노-4-클로로니코티노니트릴을 6-아미노니코티노니트릴로 대체한 것을 제외하고 실시예 1의 조작 단계를 참조하여 실시예 3을 합성하였다.

[0193] MS  $m/z$  (ESI): 282 [M+1]

[0194]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  13.49 (s, 1H), 10.19 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.34 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 8.03 (dd,  $J = 8.8, 7.6$  Hz, 1H), 7.95–7.93 (m, 1H), 7.77 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.39 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 3.59 (s, 3H).

[0195] 실시예 4

[0196] 3-(4-클로로-5-시아노파리드-2-일)-1-(6-포르밀파리드-2-일)-1-메틸우레아



[0197]

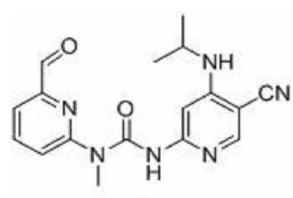
[0198] 단계 6에서 6-아미노-4-클로로니코티노니트릴을 4-클로로파리딘-2-아민으로 대체한 것을 제외하고 실시예 1의 조작 단계를 참조하여 실시예 4를 합성하였다.

[0199] MS m/z (ESI): 291 & 293 [M+1]

[0200]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  13.09 (s, 1H), 10.19 (s, 1H), 8.29 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 8.22 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 8.00 (dd,  $J = 8.4, 7.2$  Hz, 1H), 7.74 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.37 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.03 (dd,  $J = 5.2, 2.0$  Hz, 1H), 3.58 (s, 3H).

[0201] 실시예 5

[0202] 3-(5-시아노-4-이소프로필아미노) 파리드-2-일)-1-(6-포르밀파리드-2-일)-1-메틸우레아



[0203]

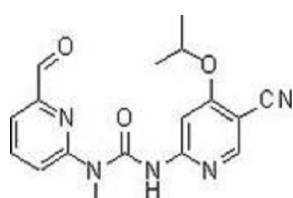
[0204] 단계 7에서 2-메톡시 에틸아민을 이소프로필 아민으로 대체한 것을 제외하고 실시예 1의 조작 단계를 참조하여 실시예 5를 합성하였다.

[0205] MS m/z (ESI): 339 [M+1]

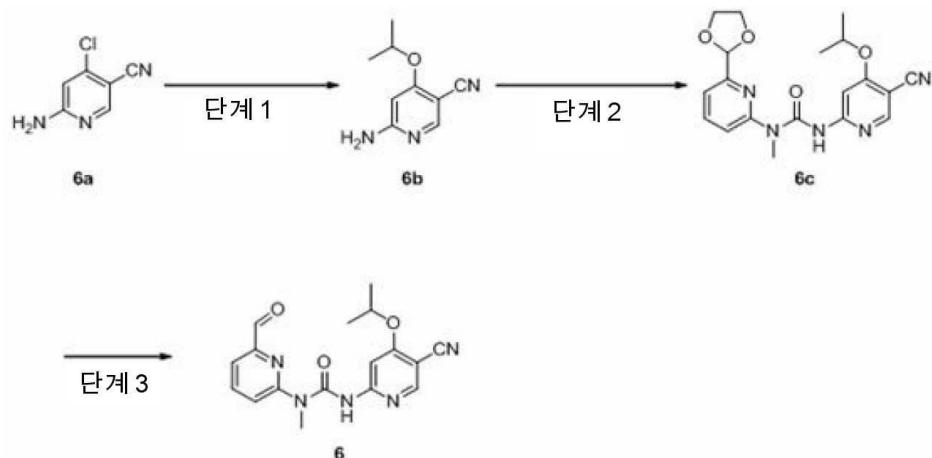
[0206]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  13.00 (s, 1H), 10.18 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.02–7.97 (m, 1H), 7.76–7.74 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.57–7.54 (m, 1H), 7.36 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 3.92–3.89 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 1.34 (d,  $J = 6.4$  Hz, 6H).

[0207] 실시예 6

[0208] 3-(5-시아노-4-이소프로포시파리드-2-일)-1-(6-포르밀파리드-2-일)-1-메틸우레아



[0209]



[0210]

단계 1

[0211]

6-아미노-4-이소프로록시 니코티노니트릴

[0212]

화합물 6-아미노-4-클로로니코티노니트릴 6a (46 mg, 0.30 mmol), 이소프로판올 (90 mg, 1.50 mmol), 소듐 히드라이드 (72 mg, 1.80 mmol, 60% 미네랄 오일 혼합물) 및 N-메틸 피롤리돈 (1.5 mL)을 혼합하고, 70°C에서 24시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각하고, 이 혼합물을 20 mL의 물로 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (20 mL x 2)로 추출하고, 유기 상을 포화 염수 (20 mL x 2)로 세척하였다. 유기 상을 무수 소듐 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하여 건조제를 제거하고, 감압 하에 용리시켰다. 잔류물을 정제용 실리카 젤 플레이트 (석유 에테르 / 에틸 아세테이트 1:1)를 통해 정제하여, 표적 생성물 6-아미노-4-이소프로록시 니코티노니트릴 6b (16 mg, 황색 고체)를 30%의 수율로 수득하였다.

[0213]

MS m/z (ESI): 178 [M+1].

[0214]

단계 2

[0215]

1-(6-(1,3-디옥솔란-2-일)피리드-2-일)-3-(5-시아노-4-이소프로록시피리드-2-일)-1-메틸우레아

[0216]

6-아미노-4-클로로니코티노니트릴을 6-아미노-4-이소프로록시 니코티노니트릴로 대체한 것을 제외하고 실시예 1의 단계 6에서의 조작 단계를 참조하여 실시예 6c를 합성하여, 표적 생성물 1-(6-(1,3-디옥솔란-2-일) 피리드-2-일)-3-(5-시아노-4-이소프로록시피리드-2-일)-1-메틸우레아 6c (8 mg, 백색 고체)를 46%의 수율로 수득하였다.

[0217]

MS m/z (ESI): 384 [M+1].

[0218]

단계 3

[0219]

3-(5-시아노-4-이소프로록시피리드-2-일)-1-(6-포르밀피리드-2-일)-1-메틸우레아

[0220]

1-(6-(1,3-디옥솔란-2-일) 피리드-2-일)-3-(5-시아노-4-((2-메톡시에틸)아미노) 피리드-2-일)-1-메틸우레아를 1-(6-(1,3-디옥솔란-2-일) 피리드-2-일)-3-(5-시아노-4-이소프로록시피리드-2-일)-1-메틸우레아로 대체한 것을 제외하고 실시예 1의 단계 8에서의 조작 단계를 참조하여 실시예 6을 합성하여, 표적 생성물 3-(5-시아노-4-이소프로록시피리드-2-일)-1-(6-포르밀피리드-2-일)-1-메틸우레아 7 (5 mg, 백색 고체)를 71%의 수율로 수득하였다.

[0221]

MS m/z (ESI): 340 [M+1]

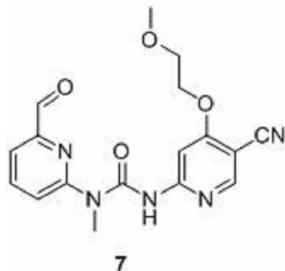
[0222]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 13.33 (s, 1H), 10.19 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.02 (dd, *J* = 8.0, 7.6 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.77 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.88–4.86 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 1.48 (d, *J* = 6.0 Hz, 6H).

[0223]

실시예 7

[0225] 3-(5-시아노-4-(2-메톡시에톡시)파리드-2-일)-1-(6-포르밀파리드-2-일)-1-메틸우레아



[0226]

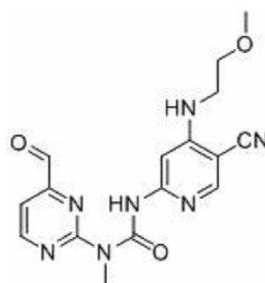
[0227] 단계 1에서 이소프로판올을 2-메톡시 에틸렌 글리콜 아민으로 대체한 것을 제외하고 실시예 6의 조작 단계를 참조하여 실시예 7을 합성하였다.

[0228] MS m/z (ESI): 356 [M+1]

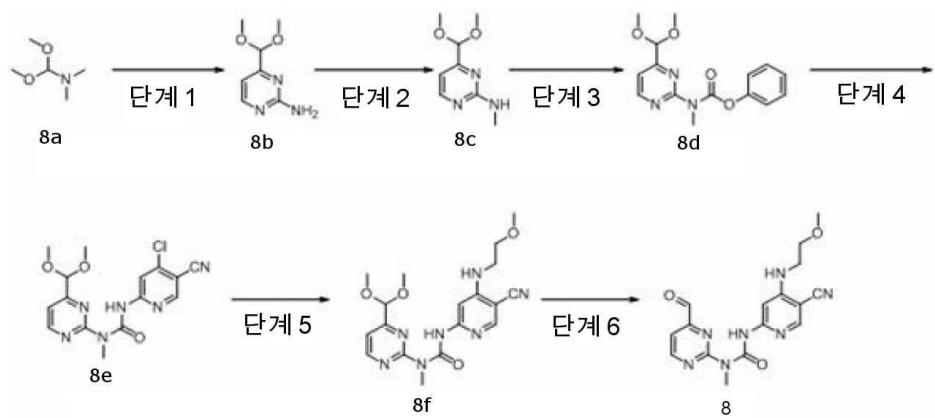
[0229]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  13.38 (s, 1H), 10.18 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.02 (dd,  $J$  = 8.4, 7.2 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.77 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 7.38 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 4.38 (t,  $J$  = 4.8 Hz, 2H), 3.86 (t,  $J$  = 4.8 Hz, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.51 (s, 3H).

[0230] 실시예 8

[0231] 3-(5-시아노-4-((2-메톡시에틸)아미노)파리드-2-일)-1-(4-포르밀파리미딘-2-일)-1-메틸우레아



[0232]



[0233]

[0234] 단계 1

[0235] 4-(디메톡시메틸)파리미딘-2-아민

[0236] 1,1-디메톡시- $N,N$ -디메틸 메틸아민 8a (4.90 g, 41.36 mmol)를 1,1-디메톡시프로판-2-온 (4.90 g, 41.36 mmol)과 혼합하였다. 혼합물을 100°C에서 16시간 동안 교반하고, 감압 하에 용리시켰다. 잔류물을 구아니딘 히드로클로라이드 (4.30 g, 45.00 mmol), 소듐 히드록시드 (1.80 g, 45.00 mmol) 및 물 (15 mL)과 혼합하고, 실온에서 48시간 동안 교반하였다. 여과를 수행하여 표적 생성물 4-(디메톡시메틸)파리미딘-2-아민 8b (2.00 g, 백색 고체)를 27%의 수율로 수득하였다.

- [0237] MS m/z (ESI): 170 [M+1]
- [0238]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.36 (d,  $J$  = 4.8 Hz, 1H), 6.87 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 1H), 5.16 (s, 1H), 5.15 (brs, 2H), 3.42 (s, 6H).
- [0239] 단계 2
- [0240] 4-(디메톡시메틸)-N-메틸파리미딘-2-아민
- [0241] 화합물 4-(디메톡시메틸)파리미딘-2-아민 8b (1.00 g, 5.65 mmol), 아이오도메탄 (2.80 g, 19.77 mmol) 및 아세톤 (30 mL)을 혼합하였다. 이 혼합물을 70°C에서 16시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각하고, 여과하였다. 고체를 10%의 소듐 히드록시드 (8 mL)와 혼합하고, 80°C에서 0.5시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각하였다. 이 혼합물을 250 mL의 빙수로 켄칭하고, 디클로로메탄 (50 mL x 2)으로 추출하고, 유기상을 포화 염수 (50 mL x 2)로 세척하였다. 유기상을 무수 소듐 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하여 건조제를 제거하고, 감압 하에 용리시켜, 표적 생성물 8c 4-(디메톡시메틸)-N-메틸파리미딘-2-아민 8c (0.70 g, 황색 오일)를 67%의 수율로 수득하였다.
- [0242] MS m/z (ESI): 184 [M+1]
- [0243]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.37 (d,  $J$  = 4.8 Hz, 1H), 6.77 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 1H), 5.18 (brs, 1H), 5.13 (s, 1H), 3.42 (s, 6H), 3.03 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 3H).
- [0244] 단계 3
- [0245] 페닐 (4-(디메톡시메틸)파리미딘-2-일) (메틸) 아미노카복실레이트
- [0246] 화합물 4-(디메톡시메틸)-N-메틸파리미딘-2-아민 8c (0.20 g, 1.09 mmol), 디페닐 카보네이트 (0.47 g, 2.19 mmol), 리튬 헥사메틸디실라자이드 (1.5 mL, 1.51 mmol, 테트라하이드로푸란 중 1 M 용액) 및 테트라하이드로푸란 (5 mL)을 혼합하고, 0°C에서 2시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 10 mL의 포화 암모늄 클로라이드 용액으로 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (20 mL x 2)로 추출하고, 유기상을 포화 염수 (20 mL x 2)로 세척하였다. 유기상을 무수 소듐 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하여 건조제를 제거하였다. 잔류물을 정제용 실리카 젤 플레이트 (디클로로메탄 / 메탄올 50:1)를 통해 정제하여, 표적 생성물 페닐 (4-(디메톡시메틸)파리미딘-2-일) (메틸) 아미노카복실레이트 8d (40 mg, 백색 고체)를 12%의 수율로 수득하였다.
- [0247] MS m/z (ESI): 304 [M+1].
- [0248] 단계 4
- [0249] 3-(4-클로로-5-시아노파리드-2-일)-1-(4-(디메톡시메틸)파리미딘-2-일)-1-메틸우레아
- [0250] 화합물 페닐 (4-(디메톡시메틸)파리미딘-2-일)(메틸) 아미노카복실레이트 8d (40 mg, 0.13 mmol), 6-아미노-4-클로로니코티노니트릴 (21 mg, 0.13 mmol), 리튬 헥사메틸디실라자이드 (0.26 mL, 0.26 mmol, 테트라하이드로푸란 중 1 M 용액) 및 테트라하이드로푸란 (2 mL)을 혼합하고, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 10 mL의 포화 암모늄 클로라이드 용액으로 켄칭하고, 디클로로메탄 (20 mL x 2)으로 추출하고, 유기상을 포화 염수 (20 mL x 2)로 세척하였다. 유기상을 무수 소듐 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하여 건조제를 제거하였다. 잔류물을 정제용 실리카 젤 플레이트 (디클로로메탄 / 메탄올 50:1)를 통해 정제하여, 표적 생성물 3-(4-클로로-5-시아노파리드-2-일)-1-(4-(디메톡시메틸)파리미딘-2-일)-1-메틸우레아 8e (25 mg, 백색 고체)를 52%의 수율로 수득하였다.
- [0251] MS m/z (ESI): 363 & 365 [M+1]
- [0252]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  13.59 (s, 1H), 8.74 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.30 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 1H), 5.34 (s, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.51 (s, 6H).
- [0253] 단계 5
- [0254] 3-(5-시아노-4-((2-메톡시에틸)아미노)파리드-2-일)-1-(4-(디메톡시메틸)파리미딘-2-일)-1-메틸우레아
- [0255] 화합물 3-(4-클로로-5-시아노파리드-2-일)-1-(4-(디메톡시메틸)파리미딘-2-일)-1-메틸우레아 8e (18 mg, 0.05

mmol), 2-메톡시 에틸아민 (15 mg, 0.20 mmol), 디이소프로필 에틸아민 (13 mg, 0.10 mmol) 및 *N,N*-디메틸 아세트아미드 (0.4 mL)를 혼합하고, 70°C에서 16시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 10 mL의 물로 희석하고, 디클로로메탄 (20 mL x 2)으로 추출하고, 유기상을 포화 염수 (20 mL x 2)로 세척하였다. 유기상을 무수 소듐 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하여 건조제를 제거하였다. 잔류물을 정제용 실리카 겔 플레이트 (디클로로메탄 / 메탄올 50:1)를 통해 정제하여, 표적 생성물 3-(5-시아노-4-((2-메톡시에틸)아미노) 피리드-2-일)-1-(4-(디메톡시메틸)피리미딘-2-일)-1-메틸우레아 8f (15 mg, 황색 고체)를 75%의 수율로 수득하였다.

[0256] MS m/z (ESI): 402 [M+1]

[0257]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  13.11 (s, 1H), 8.72 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.25 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 1H), 5.31 (s, 1H), 5.30 (brs, 1H), 3.67-3.65 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.54-3.52 (m, 2H), 3.51 (s, 6H), 3.44 (s, 3H).

[0258] 단계 6

[0259] 3-(5-시아노-4-((2-메톡시에틸)아미노) 피리드-2-일)-1-(4-포르밀피리미딘-2-일)-1-메틸우레아

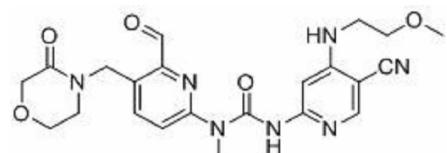
[0260] 화합물 3-(5-시아노-4-((2-메톡시에틸)아미노) 피리드-2-일)-1-(4-(디메톡시메틸)피리미딘-2-일)-1-메틸우레아 8f (15 mg, 0.04 mmol), 염산 (0.8 mL, 37%), 물 (1 mL) 및 테트라하이드로푸란 (2 mL)을 혼합하고, 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 포화 소듐 카보네이트 용액으로 켄칭하고, 디클로로메탄 (20 mL x 2)으로 추출하고, 유기상을 포화 염수 (20 mL x 2)로 세척하였다. 유기상을 무수 소듐 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하여 건조제를 제거하였다. 잔류물을 정제용 실리카 겔 플레이트 (디클로로메탄 / 메탄올 50:1)를 통해 정제하여, 표적 생성물 3-(5-시아노-4-((2-메톡시에틸)아미노) 피리드-2-일)-1-(4-포르밀피리미딘-2-일)-1-메틸우레아 8 (6 mg, 백색 고체)을 27%의 수율로 수득하였다.

[0261] MS m/z (ESI): 356 [M+1]

[0262]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  13.88 (s, 1H), 10.06 (s, 1H), 8.95 (d,  $J$  = 4.8 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.52 (d,  $J$  = 4.8 Hz, 1H), 5.35 (brs, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.69-3.65 (m, 2H), 3.55-3.52 (m, 2H), 3.45 (s, 3H).

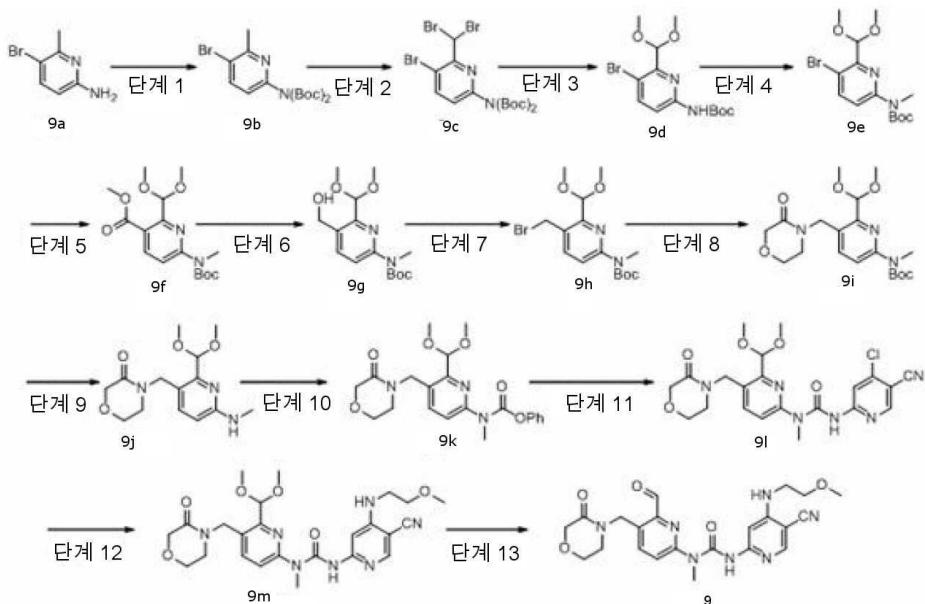
[0263] 실시예 9

[0264] 3-(5-시아노-4-((2-메톡시에틸)아미노) 피리드-2-일)-1-(6-포르밀-5-((3-카보닐모르폴리노)메틸)피리드-2-일)-1-메틸우레아



9

[0265]



[0266]

단계 1

[0267]

디-*t*-부틸 (5-브로모-6-메틸피리드-2-일) 이미딜카보네이트

[0268]

화합물 5-브로모-6-메틸피리딘-2-아민 9a (9.30 g, 50.00 mmol), 2-*t*-부틸 2-카보네이트 (27.00 g, 125 mmol), *N,N*-디메틸피리딘-4-아민 (0.31 g, 2.50 mmol) 및 테트라하이드로푸란 (300 mL)을 혼합하고, 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 300 mL의 물로 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (200 mL x 2)로 추출하고, 유기 상을 포화 염수 (200 mL x 2)로 세척하였다. 유기 상을 무수 소듐 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하여 건조제를 제거하고, 감압 하에 용리시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르 / 에틸 아세테이트 100:0 ~ 95:5)를 통해 정제하여, 표적 생성물 디-*t*-부틸 (5-브로모-6-메틸피리드-2-일) 이미딜카보네이트 9b (15.00 g, 백색 고체)를 78%의 수율로 수득하였다.

[0269]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.80 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 2.61 (s, 3H), 1.46 (s, 18H).

[0270]

단계 2

[0271]

디-*t*-부틸 (5-브로모-6-(디브로모메틸) 피리드-2-일) 이미딜카보네이트

[0272]

화합물 디-*t*-부틸 (5-브로모-6-메틸피리드-2-일) 이미딜카보네이트 9b (3.86 g, 10.00 mmol), 1-브로모피롤리딘-2,5-디온 (4.45 g, 25.00 mmol), 벤조일 퍼옥시드 무수물 (0.24 g, 1.00 mmol) 및 사염화탄소 (100 mL)를 혼합하고, 90°C에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각하고, 감압 하에 용리시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르 / 에틸 아세테이트 94:6)를 통해 정제하여, 표적 생성물 디-*t*-부틸 (5-브로모-6-(디브로모메틸) 피리드-2-일) 이미딜카보네이트 9c (4.00 g, 황색 고체)를 74%의 수율로 수득하였다.

[0273]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.82 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 1.50 (s, 18H).

[0274]

단계 3

[0275]

t-부틸 (5-브로모-6-(디메톡시) 피리드-2-일) 아미노카복실레이트

[0276]

화합물 디-*t*-부틸 (5-브로모-6-(디브로모메틸) 피리드-2-일) 이미딜카보네이트 9c (5.00 g, 96.00 mmol), 포타슘 히드록시드 (2.23 g, 0.38 mol) 및 메탄올 (30 mL)을 혼합하고, 70°C에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각하고, 감압 하에 용리시켰다. 잔류물을 50 mL의 물을 사용하여 용해시키고, 에틸 아세테이트 (50 mL x 3)로 추출하고, 유기 상을 포화 염수 (50 mL x 2)로 세척하였다. 유기 상을 무수 소듐 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하여 건조제를 제거하고, 감압 하에 용리시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (석유

에테르 / 에틸 아세테이트 100:0 ~ 12:1)를 통해 정제하여, 표적 생성물 t-부틸 (5-브로모-6-(디메톡시) 피리드-2-일) 아미노카복실레이트 9d (0.50 g, 황색 고체)를 16%의 수율로 수득하였다.

[0278] MS m/z (ESI): 347 & 349 [M+1].

[0279] 단계 4

[0280] t-부틸 (5-브로모-6-(디메톡시)피리드-2-일) (메틸) 아미노카복실레이트

[0281] 화합물 t-부틸 (5-브로모-6-(디메톡시) 피리드-2-일) 아미노카복실레이트 9d (1.20 g, 3.47 mmol), 소듐 히드라이드 (0.18 g, 4.51 mmol, 60% 미네랄 오일 혼합물), 아이오도메탄 (0.59 g, 4.16 mmol) 및 N,N-디메틸 포름아미드 (8 mL)를 혼합하고, 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 30 mL의 물로 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (50 mL x 3)로 추출하고, 유기 상을 포화 염수 (50 mL x 3)로 세척하였다. 유기 상을 무수 소듐 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하여 건조제를 제거하고, 감압 하에 용리시켰다. 잔류물을 실리카 젤 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르 / 에틸 아세테이트 100:0 ~ 96:4)를 통해 정제하여, 표적 생성물 t-부틸 (5-브로모-6-(디메톡시)피리드-2-일) (메틸) 아미노카복실레이트 9e (0.40 g, 황색 오일)를 32%의 수율로 수득하였다.

[0282] MS m/z (ESI): 361 & 363 [M+1].

[0283] 단계 5

[0284] 메틸-6-((t-부톡시 카보닐) (메틸)아미노)-2-(디메톡시메틸) 니코티네이트

[0285] 화합물 t-부틸 (5-브로모-6-(디메톡시)피리드-2-일) (메틸) 아미노카복실레이트 9e (0.45 g, 1.25 mmol), 팔라듐 아세테이트 (28 mg, 0.13 mmol), 1,1-비스(디페닐포스핀) 폐로센 (0.14 g, 0.25 mmol), 트리에틸 아민 (0.25 g, 2.50 mmol), 메탄올 (3 mL) 및 N,N-디메틸 포름아미드 (20 mL)를 혼합하고, 일산화탄소 분위기 (1 atm)에서 16시간 동안 100°C에서 교반하였다. 이 혼합물을 100 mL의 물로 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (50 mL x 3)로 추출하고, 유기 상을 포화 염수 (50 mL x 3)로 세척하였다. 유기 상을 무수 소듐 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하여 건조제를 제거하고, 감압 하에 용리시켰다. 잔류물을 실리카 젤 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르 / 에틸 아세테이트 96:4)를 통해 정제하여, 표적 생성물 메틸-6-((t-부톡시카보닐) (메틸)아미노)-2-(디메톡시메틸) 니코티네이트 9f (0.25 g, 황색 오일)를 59%의 수율로 수득하였다.

[0286] MS m/z (ESI): 341 [M+1]

[0287]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.07 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 7.84 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 6.08 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.52 (s, 6H), 3.41 (s, 3H), 1.53 (s, 9H).

[0288] 단계 6

[0289] t-부틸 (6-(디메톡시메틸)-5-(히드록시메틸) 피리드-2-일)(메틸) 아미노카복실레이트

[0290] 화합물 메틸-6-((t-부톡시카보닐) (메틸)아미노)-2-(디메톡시메틸) 니코티네이트 9f (0.30 g, 0.88 mmol), 소듐 보로히드라이드 (0.67 g, 17.65 mmol), 무수 칼슘 클로라이드 (0.19 g, 1.77 mmol) 및 메탄올 (10 mL)을 혼합하고, 65°C에서 8시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 10 mL의 물로 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (50 mL x 2)로 추출하고, 유기 상을 포화 염수 (50 mL x 2)로 세척하였다. 유기 상을 무수 소듐 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하여 건조제를 제거하고, 감압 하에 용리시켜, 표적 생성물 t-부틸 (6-(디메톡시메틸)-5-(히드록시메틸) 피리드-2-일)(메틸) 아미노카복실레이트 9g (0.20 g, 백색 고체)를 73%의 수율로 수득하였다.

[0291] MS m/z (ESI): 313 [M+1].

[0292] 단계 7

[0293] t-부틸 (5-(브로모메틸)-6-(디메톡시메틸피리드-2-일) (메틸) 아미노카복실레이트

[0294] 화합물 t-부틸 (6-(디메톡시메틸)-5-(히드록시메틸) 피리드-2-일)(메틸) 아미노카복실레이트 9g (0.20 g, 0.64 mmol), 삼브롬화인 (0.21 g, 0.77 mmol) 및 디클로로메탄 (5 mL)을 혼합하고, 0°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 10 mL의 수성 소듐 비카보네이트 용액으로 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (50 mL x 2)로 추출하고, 유기 상을 포화 염수 (50 mL x 2)로 세척하였다. 유기 상을 무수 소듐 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하여 건조제를 제거하였다. 잔류물을 실리카 젤 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르 / 에틸 아세테이트 100:0 ~ 93:7)를 통해 정제하여, 표적 생성물 t-부틸 (5-(브로모메틸)-6-(디메톡시메틸피리드-2-일) (메틸) 아미노카복실레이트

9h (0.15 g, 무색 고체)를 63%의 수율로 수득하였다.

[0295] MS m/z (ESI): 375 & 377 [M+1].

[0296] 단계 8

[0297] t-부틸-(6-(2-메톡시에틸)-5-((3-카보닐모르폴린) 메틸) 피리드-2-일)(메틸) 아미노카복실레이트

[0298] 화합물 t-부틸 (5-(브로모메틸)-6-(디메톡시메틸피리드-2-일)(메틸) 아미노카복실레이트 9h (70 mg, 0.19 mmol), 모르폴린-3-온 (38 mg, 0.38 mmol), 소듐 히드라이드 (19 mg, 0.47 mmol, 60% 미네랄 오일 혼합물) 및 N,N-디메틸 포름아미드 (3 mL)를 혼합하고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 물로 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (20 mL x 2)로 추출하고, 유기 상을 포화 염수 (20 mL x 2)로 세척하였다. 유기 상을 무수 소듐 술레이트 상에서 건조시키고, 여과하여 건조제를 제거하였다. 잔류물을 정제용 실리카 겔 플레이트 (석유 에테르 / 에틸 아세테이트 1.5:1)를 통해 정제하여, 표적 생성물 t-부틸-(6-(2-메톡시에틸)-5-((3-카보닐모르폴린) 메틸) 피리드-2-일)(메틸) 아미노카복실레이트 9i (70 mg, 백색 고체)를 95%의 수율로 수득하였다.

[0299] MS m/z (ESI): 396 [M+1].

[0300]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.63-7.61 (m, 2H), 5.22 (s, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.26 (s, 2H), 3.82-3.81 (m, 2H), 3.45 (s, 6H), 3.40 (s, 3H), 3.27-3.26 (m, 2H), 1.52 (s, 9H).

[0301] 단계 9

[0302] 4-((2-(디메톡시메틸)-6-(메틸아미노) 피리드-3-일)메틸) 모르폴린-3-온

[0303] 화합물 t-부틸-(6-(2-메톡시에틸)-5-((3-카보닐모르폴린)메틸) 피리드-2-일)(메틸) 아미노카복실레이트 9i (70 mg, 0.18 mmol), 트리플루오로아세트산 (1 mL) 및 디클로로메탄 (4 mL)을 혼합하고, 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 혼합물을 트리에틸 아민을 사용하여 알칼리화하고, 감압 하에 용리시켰다. 잔류물을 정제용 실리카 겔 플레이트 (석유 에테르 / 에틸 아세테이트 1:1)를 통해 정제하여, 표적 생성물 4-((2-(디메톡시메틸)-6-(메틸아미노) 피리드-3-일)메틸) 모르폴린-3-온 9j (46 mg, 무색 고체)를 86%의 수율로 수득하였다.

[0304] MS m/z (ESI): 296 [M+1].

[0305] 단계 10

[0306] 폐닐-(6-(디메톡시메틸)-5-((3-카보닐모르폴린) 메틸) 피리드-2-일) (메틸) 아미노카복실레이트

[0307] 화합물 4-((2-(디메톡시메틸)-6-(메틸아미노) 피리드-3-일)메틸) 모르폴린-3-온 9j (60 mg, 0.20 mmol), 디페닐 카보네이트 (87 mg, 0.40 mmol), 리튬 헥사메틸디실라자이드 (1.0 mL, 1.01 mmol, 테트라하이드로푸란 중 1 M 용액) 및 테트라하이드로푸란 (5 mL)을 혼합하고, 0°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 10 mL의 포화 암모늄 클로라이드 용액으로 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (20 mL x 2)로 추출하고, 유기 상을 포화 염수 (20 mL x 2)로 세척하였다. 유기 상을 무수 소듐 술레이트 상에서 건조시키고, 여과하여 건조제를 제거하였다. 잔류물을 정제용 실리카 겔 플레이트 (석유 에테르 / 에틸 아세테이트 2:1)를 통해 정제하여, 표적 생성물 폐닐 (6-(디메톡시메틸)-5-((3-카보닐모르폴린)메틸) 피리드-2-일)(메틸) 아미노카복실레이트 9k (45 mg, 무색 오일)를 54%의 수율로 수득하였다.

[0308] MS m/z (ESI): 416 [M+1].

[0309] 단계 11

[0310] 3-(4-클로로-5-시아노피리드-2-일)-1-(6-(디메톡시메틸)-5-((3-카보닐모르폴린) 메틸) 피리드-2-일)-1-메틸우레아

[0311] 화합물 폐닐 (6-(디메톡시메틸)-5-((3-카보닐모르폴린)메틸) 피리드-2-일)(메틸) 아미노카복실레이트 9k (45 mg, 0.11 mmol), 6-아미노-4-클로로니코티노니트릴 (33 mg, 0.22 mmol), 리튬 헥사메틸디실라자이드 (0.3 mL, 0.33 mmol, 테트라하이드로푸란 중 1 M 용액) 및 테트라하이드로푸란 (3 mL)을 혼합하고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 10 mL의 포화 암모늄 클로라이드 용액으로 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (20 mL x 2)로 추출하고, 유기 상을 포화 염수 (20 mL x 2)로 세척하였다. 유기 상을 무수 소듐 술레이트 상에서 건조시키고, 여과하여 건조제를 제거하였다. 잔류물을 정제용 실리카 겔 플레이트 (석유 에테르 / 에틸 아세테이트 1:1)를 통해 정제하여, 표적 생성물 3-(4-클로로-5-시아노피리드-2-일)-1-(6-(디메톡시메틸)-5-((3-카보닐모르폴린) 메틸)

피리드-2-일)-1-메틸우레아 91 (40 mg, 백색 고체)을 78%의 수율로 수득하였다.

MS m/z (ESI): 475 & 477 [M+1].

## 단계 12

3-(5-시아노-4-((2-메톡시에틸)아미노)페리드-2-일)-1-(6-(디메톡시메틸)-5-((3-카보닐모르폴린)메틸)페리드-2-일)-1-메틸우레아

화합물 3-(4-클로로-5-시아노페리드-2-일)-1-(6-(디메톡시메틸)-5-((3-카보닐모르폴린)메틸) 페리드-2-일)-1-메틸우레아 91 (20 mg, 0.04 mmol), 2-메톡시 에틸아민 (13 mg, 0.17 mmol), 디이소프로필 에틸아민 (11 mg, 0.08 mmol) 및 *N,N*-디메틸 아세트아미드 (0.4 mL)를 혼합하고, 50°C에서 16시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 10 mL의 물로 켄칭하고, 디클로로메탄 (20 mL x 2)으로 추출하고, 유기 상을 포화 염수 (20 mL x 2)로 세척하였다. 유기 상을 무수 소듐 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하여 건조제를 제거하였다. 잔류물을 정제용 실리카겔 플레이트 (석유 에테르 / 에틸 아세테이트 1:1)를 통해 정제하여, 표적 생성물 3-(5-시아노-4-((2-메톡시에틸)아미노)페리드-2-일)-1-(6-(디메톡시메틸)-5-((3-카보닐모르폴린)메틸) 페리드-2-일)-1-메틸우레아 9m (15 mg, 백색 고체)을 69%의 수율로 수득하였다.

MS m/z (ESI): 514 [M+1].

단계 13

3-(5-시아노-4-((2-메톡시에틸)아미노) 피리드-2-일)-1-(6-포르밀-5-((3-카보닐모르폴린) 메틸) 피리드-2-일)-1-메틸우레아

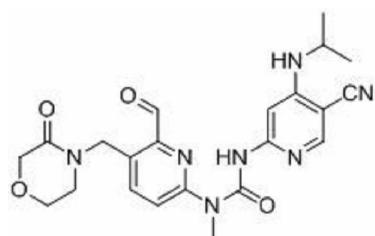
화합물 3-(5-시아노-4-((2-메톡시에틸)아미노)페리드-2-일)-1-(6-(디메톡시메틸)-5-((3-카보닐모르폴린)메틸)페리드-2-일)-1-메틸우레이아 9m (15 mg, 0.03 mmol), 염산 (0.8 mL, 37%), 물 (1 mL) 및 테트라하이드로푸란 (2 mL)을 혼합하고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 포화 소듐 카보네이트 용액으로 켄칭하고, 디클로로메탄 (20 mL x 2)으로 추출하고, 유기 상을 포화 염수 (20 mL x 2)로 세척하였다. 유기 상을 무수 소듐 솔레이트 상에서 건조시키고, 여과하여 건조제를 제거하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트로 세척하여, 표적 생성물 3-(5-시아노-4-((2-메톡시에틸)아미노)페리드-2-일)-1-(6-포르밀-5-((3-카보닐모르폴린)메틸)페리드-2-일)-1-메틸우레이아 9 (7 mg, 백색 고체)를 52%의 수율로 수득하였다.

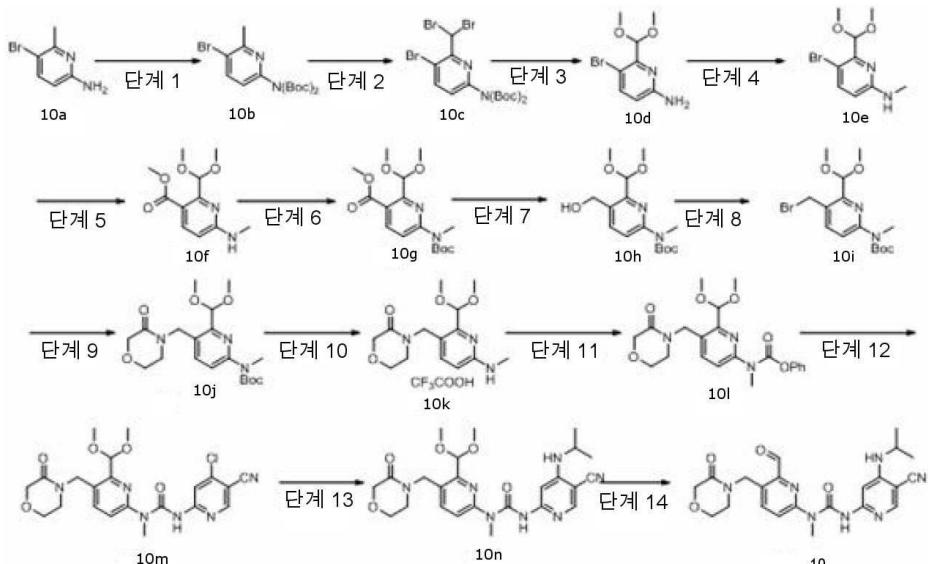
MS m/z (ESI): 468 [M+1]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 12.99 (s, 1H), 10.26 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.27 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.31 (brs, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.26 (s, 2H), 3.89 (t, *J* = 4.4 Hz, 2H), 3.61 (t, *J* = 4.0 Hz, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.51 (t, *J* = 4.4 Hz, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.41 (d, *J* = 4.0 Hz, 2H).

### 실시예 10

3-(5-시아노-4-(이소프로필아미노) 피리드-2-일)-1-(6-포르밀-5-((3-카보닐모르폴리노) 메틸) 피리드-2-일)-1-메틸우레아-





[0325]

단계 1

디-t-부틸 (5-브로모-6-메틸피리드-2-일) 이미딜카보네이트

[0328]

화합물 5-브로모-6-메틸피리딘-2-아민 10a (50 g, 0.27 mol), 2-t-부틸 2-카보네이트 (145.16 g, 0.67 mol), N,N-디메틸피리딘-4-아민 (3.20 g, 27.00 mmol) 및 테트라하이드로푸란 (300 mL)을 혼합하고, 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 300 mL의 물로 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (200 mL x 2)로 추출하고, 유기상을 포화 염수 (200 mL x 2)로 세척하였다. 유기상을 무수 소듐 술레이트 상에서 건조시키고, 여과하여 건조제를 제거하고, 감압 하에 용리시켰다. 잔류물을 석유 에테르로 세척하여, 표적 생성물 디-t-부틸 (5-브로모-6-메틸 피리드-2-일) 이미딜카보네이트 10b (80.00 g, 백색 고체)를 77%의 수율로 수득하였다.

[0329]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.80 (d, *J* = 8.4, 1H), 7.00 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 2.61 (s, 3H), 1.46 (s, 18H).

단계 2

디-t-부틸 (5-브로모-6-(디브로모메틸) 피리드-2-일) 이미딜카보네이트

[0332]

화합물 디-t-부틸 (5-브로모-6-메틸피리드-2-일) 이미딜카보네이트 10b (80 g, 0.21 mol), 1-브로모페롤리딘-2,5-디온 (110.00 g, 0.63 mol), 벤조일 퍼옥시드 무수물 (0.24 g, 0.06 mol) 및 사염화탄소 (600 mL)를 혼합하고, 90°C에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각하고, 감압 하에 용리시켰다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르 / 에틸 아세테이트 94:6)를 통해 정제하여, 표적 생성물 디-t-부틸 (5-브로모-6-(디브로모메틸) 피리드-2-일) 이미딜카보네이트 10c (90.00 g, 황색 고체)를 80%의 수율로 수득하였다.

[0333]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.82 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 1.50 (s, 18H).

단계 3

5-브로모-6-(디메톡시메틸) 피리딘-2-아민

[0336]

화합물 디-t-부틸 (5-브로모-6-(디브로모메틸) 피리드-2-일) 이미딜카보네이트 10c (90.00 g, 0.17 mol), 포타슘 히드록시드 (38.52 g, 0.66 mol) 및 메탄올 (300 mL)을 혼합하고, 70°C에서 72시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각하고, 감압 하에 용리시켰다. 잔류물을 500 mL의 물로 용해시키고, 에틸 아세테이트 (500 mL x 3)로 추출하고, 유기상을 포화 염수 (500 mL x 2)로 세척하였다. 유기상을 무수 소듐 술레이트 상에서 건조시키고, 여과하여 건조제를 제거하고, 감압 하에 용리시켰다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르 / 에틸 아세테이트 100:0 ~ 12:1)를 통해 정제하여, 표적 생성물 5-브로모-6-(디메톡시메틸) 피리딘-2-아민 10d (22 g, 황색 고체)를 54%의 수율로 수득하였다.

[0337] MS m/z (ESI): 247 & 249 [M+1]

[0338]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.54 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 6.38 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 5.61 (s, 1H), 4.63 (brs, 2H), 3.48 (s, 6H).

[0339] 단계 4

[0340] 5-브로모-6-(디메톡시메틸)-N-메틸파리딘-2-아민

[0341] 화합물 5-브로모-6-(디메톡시메틸) 파리딘-2-아민 10d (22.00 g, 89.43 mmol), 소듐 메톡시드 (24.15 g, 447 mmol), 파라포름알데히드 (10.74 g, 358 mmol) 및 메탄올 (300 mL)을 혼합하고, 80°C에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 냉각하고, 소듐 보로하이드라이드 (13.59 g, 358 mmol)를 그 안에 첨가하고, 80°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 300 mL의 물로 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (500 mL x 3)로 추출하고, 유기상을 포화염수 (500 mL x 3)로 세척하였다. 유기상을 무수 소듐 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하여 건조제를 제거하고, 감압 하에 용리시켰다. 잔류물을 실리카 젤 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르 / 에틸 아세테이트 100:0 ~ 96:4)를 통해 정제하여, 표적 생성물 5-브로모-6-(디메톡시메틸)-N-메틸파리딘-2-아민 10e (8.20 g, 황색 고체)를 34%의 수율로 수득하였다.

[0342] MS m/z (ESI): 261 & 263 [M+1]

[0343]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.58 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 6.27 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 5.59 (s, 1H), 4.87 (brs, 1H), 3.48 (s, 6H), 2.87 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 3H).

[0344] 단계 5

[0345] 메틸-2-(디메톡시메틸)-6-(메틸아미노) 니코티네이트

[0346] 화합물 5-브로모-6-(디메톡시메틸)-N-메틸파리딘-2-아민 10e (8.00 g, 30.77 mmol), 팔라듐 아세테이트 (0.69 g, 3.08 mmol), 1,1-비스(디페닐포스핀) 폐로센 (3.41 g, 6.16 mmol), 트리에틸 아민 (6.22 g, 61.54 mmol), 메탄올 (30 mL) 및 *N,N*-디메틸 포름아미드 (400 mL)를 혼합하고, 일산화탄소 분위기에서 16시간 동안 100°C에서 교반하였다. 이 혼합물을 700 mL의 물로 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (500 mL x 3)로 추출하고, 유기상을 포화염수 (500 mL x 3)로 세척하였다. 유기상을 무수 소듐 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하여 건조제를 제거하고, 감압 하에 용리시켰다. 잔류물을 실리카 젤 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르 / 에틸 아세테이트 94:6)를 통해 정제하여, 표적 생성물 메틸-2-(디메톡시메틸)-6-(메틸아미노) 니코티네이트 10f (2.30 g, 황색 고체)를 30%의 수율로 수득하였다.

[0347] MS m/z (ESI): 241 [M+1]

[0348]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.05 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 6.32 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.30 (brs, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.51 (s, 6H), 2.95 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 3H).

[0349] 단계 6

[0350] 메틸-6-((t-부톡시카보닐) (메틸)아미노)-2-(디메톡시메틸) 니코티네이트

[0351] 화합물 메틸-2-(디메톡시메틸)-6-(메틸아미노) 니코티네이트 10f (2.00 g, 8.33 mmol), 2-t-부틸 2-카보네이트 (3.60 g, 16.67 mol), *N,N*-디메틸파리딘-4-아민 (0.10 g, 0.83 mmol) 및 테트라하이드로푸란 (50 mL)을 혼합하고, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 100 mL의 물로 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (100 mL x 3)로 추출하고, 유기상을 포화염수 (100 mL x 3)로 세척하였다. 유기상을 무수 소듐 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하여 건조제를 제거하고, 감압 하에 용리시켰다. 잔류물을 실리카 젤 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르 / 에틸 아세테이트 94:6)를 통해 정제하여, 표적 생성물 메틸-6-((t-부톡시카보닐) (메틸)아미노)-2-(디메톡시메틸) 니코티네이트 10g (2.20 g, 황색 오일)를 78%의 수율로 수득하였다.

[0352] MS m/z (ESI): 341 [M+1]

[0353]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.07 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 7.84 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 6.08 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.52 (s, 6H), 3.49 (s, 3H), 1.53 (s, 9H).

[0354] 단계 7

t-부틸 (6-(디메톡시메틸)-5-(히드록시메틸) 피리드-2-일)(메틸) 아미노카복실레이트

화합물 메틸-6-((t-부톡시카보닐) (메틸)아미노)-2-(디메톡시메틸) 니코티네이트 10g (2.20 g, 6.47 mmol), 소듐 보로하이드라이드 (2.46 g, 60.47 mmol), 무수 칼슘 클로라이드 (1.42 g, 12.90 mmol) 및 메탄올 (20 mL)을 혼합하고, 65°C에서 2시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 100 mL의 물로 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (100 mL x 2)로 추출하고, 유기 상을 포화 염수 (100 mL x 2)로 세척하였다. 유기 상을 무수 소듐 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하여 건조제를 제거하고, 감압 하에 용리시켜, 표적 생성물 t-부틸-(6-(디메톡시메틸)-5-(히드록시메틸) 피리드-2-일)(메틸) 아미노카복실레이트 10h (1.70 g, 백색 고체)를 84%의 수율로 수득하였다.

[0357] MS m/z (ESI): 313 [M+1].

[0358] 단계 8

t-부틸 (5-(브로모메틸)-6-(디메톡시메틸피리드-2-일) (메틸) 아미노카복실레이트

화합물 t-부틸 (6-(디메톡시메틸)-5-(히드록시메틸) 피리드-2-일)(메틸) 아미노카복실레이트 10g (1.70 g, 5.45 mmol), 삼브롬화인 (1.75 g, 6.54 mmol) 및 디클로로메탄 (50 mL)을 혼합하고, 0°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 10 mL의 수성 소듐 비카보네이트 용액으로 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (100 mL x 2)로 추출하고, 유기 상을 포화 염수 (100 mL x 2)로 세척하였다. 유기 상을 무수 소듐 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하여 건조제를 제거하였다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르 / 에틸 아세테이트 100:0 ~ 94:6)를 통해 정제하여, 표적 생성물 t-부틸-(5-(브로모메틸)-6-(디메톡시메틸피리드-2-일) (메틸) 아미노카복실레이트 10i (0.80 g, 무색 고체)를 40%의 수율로 수득하였다.

[0361] MS m/z (ESI): 375 &amp; 377 [M+1].

[0362] 단계 9

t-부틸-(6-(2-메톡시에틸)-5-((3-카보닐모르폴린)메틸)피리드-2-일)(메틸) 아미노카복실레이트

화합물 t-부틸-(5-(브로모메틸)-6-(디메톡시메틸피리드-2-일)(메틸) 아미노카복실레이트 10i (0.28 g, 0.76 mmol), 모르폴린-3-온 (0.15 g, 1.52 mmol), 소듐 히드라이드 (76 mg, 1.88 mmol, 60% 미네랄 오일 혼합물) 및 N,N-디메틸 포름아미드 (10 mL)를 혼합하고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 물로 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (50 mL x 3)로 추출하고, 유기 상을 포화 염수 (50 mL x 2)로 세척하였다. 유기 상을 무수 소듐 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하여 건조제를 제거하였다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르 / 에틸 아세테이트 = 100:0 ~ 7:3)를 통해 정제하여, 표적 생성물 t-부틸-(6-(2-메톡시에틸)-5-((3-카보닐모르폴린)메틸)피리드-2-일)(메틸) 아미노카복실레이트 10j (0.27 g, 백색 고체)를 91%의 수율로 수득하였다.

[0365] MS m/z (ESI): 396 [M+1].

[0366] 단계 10

4-((2-(디메톡시메틸)-6-(메틸아미노) 피리드-3-일)메틸) 모르폴린-3-온

화합물 t-부틸-(6-(2-메톡시에틸)-5-((3-카보닐모르폴린)메틸)피리드-2-일) (메틸) 아미노카복실레이트 10j (0.27 g, 0.18 mmol), 트리플루오로아세트산 (1 mL) 및 디클로로메탄 (4 mL)을 혼합하고, 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 용리시켜, 표적 생성물 4-((2-(디메톡시메틸)-6-(메틸아미노) 피리드-3-일)메틸)모르폴린-3-온 트리플루오로아세테이트 10k (0.27 g, 황색 고체)를 수득하였다.

[0369] MS m/z (ESI): 296 [M+1].

[0370] 단계 11

페닐-(6-(디메톡시메틸)-5-((3-카보닐모르폴린) 메틸) 피리드-2-일) (메틸) 아미노카복실레이트

화합물 4-((2-(디메톡시메틸)-6-(메틸아미노) 피리드-3-일)메틸)모르폴린-3-온 트리플루오로아세테이트 10k (0.25 g, 0.60 mmol), 디페닐 카보네이트 (0.26 g, 1.20 mmol), 리튬 핵사메틸디실라자이드 (1.8 mL, 1.80 mmol, 테트라하이드로푸란 중 1 M 용액) 및 테트라하이드로푸란 (8 mL)을 혼합하고, 0°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 10 mL의 포화 암모늄 클로라이드 용액으로 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (50 mL x 2)로 추출한 다음, 유기 상을 포화 염수 (50 mL x 2)로 세척하였다. 유기 상을 무수 소듐 술페이트 상에서 건조시키고, 여과

하여 건조제를 제거하였다. 잔류물을 정제용 실리카 젤 플레이트 (석유 에테르 / 에틸 아세테이트 2:1)를 통해 정제하여, 표적 생성물 폐닐-(6-(디메톡시메틸)-5-((3-카보닐모르폴린)메틸) 피리드-2-일)(메틸) 아미노카복실레이트 101 (0.13 g, 무색 오일)을 51%의 수율로 수득하였다.

[0373] MS m/z (ESI): 416 [M+1].

[0374] 단계 12

[0375] 3-(4-클로로-5-시아노피리드-2-일)-1-(6-(디메톡시메틸)-5-((3-카보닐모르폴린)메틸) 피리드-2-일)-1-메틸우레아

[0376] 화합물 폐닐 (6-(디메톡시메틸)-5-((3-카보닐모르폴린)메틸) 피리드-2-일)(메틸) 아미노카복실레이트 101 (45 mg, 0.11 mmol), 6-아미노-4-클로로니코티노니트릴 (33 mg, 0.22 mmol), 리튬 헥사메틸디실라자이드 (0.3 mL, 0.33 mmol, 테트라하이드로푸란 중 1 M 용액) 및 테트라하이드로푸란 (3 mL)을 혼합하고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이러한 혼합물을 10 mL의 포화 암모늄 클로라이드 용액으로 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (20 mL x 2)로 추출하고, 유기 상을 포화 염수 (20 mL x 2)로 세척하였다. 유기 상을 무수 소듐 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하여 건조제를 제거하였다. 잔류물을 정제용 실리카 젤 플레이트 (석유 에테르 / 에틸 아세테이트 1:1)를 통해 정제하여, 표적 생성물 3-(4-클로로-5-시아노피리드-2-일)-1-(6-(디메톡시메틸)-5-((3-카보닐모르폴린)메틸) 피리드-2-일)-1-메틸우레아 10m (38 mg, 백색 고체)을 74%의 수율로 수득하였다.

[0377] MS m/z (ESI): 475 & 477 [M+1].

[0378] 단계 13

[0379] 3-(5-시아노-4-(이소프로필아미노) 피리드-2-일)-1-(6-(디메톡시메틸)-5-((3-카보닐모르폴리노)메틸) 피리드-2-일)-1-메틸우레아

[0380] 화합물 3-(4-클로로-5-시아노피리드-2-일)-1-(6-(디메톡시메틸)-5-((3-카보닐모르폴린)메틸) 피리드-2-일)-1-메틸우레아 10m (10 mg, 0.02 mmol), 이소프로필 아민 (5 mg, 0.08 mmol), 디이소프로필 에틸아민 (6 mg, 0.04 mmol) 및 N,N-디메틸아세트아미드 (0.4 mL)를 혼합하고, 50°C에서 16시간 동안 교반하였다. 이러한 혼합물을 10 mL의 물로 켄칭하고, 디클로로메탄 (20 mL x 2)으로 추출하고, 유기 상을 포화 염수 (20 mL x 2)로 세척하였다. 유기 상을 무수 소듐 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하여 건조제를 제거하였다. 잔류물을 정제용 실리카 젤 플레이트 (석유 에테르 / 에틸 아세테이트 1:1)를 통해 정제하여, 표적 생성물 3-(5-시아노-4-(이소프로필아미노) 피리드-2-일)-1-(6-(디메톡시메틸)-5-((3-카보닐모르폴리노)메틸) 피리드-2-일)-1-메틸우레아 10n (5 mg, 백색 고체)을 48%의 수율로 수득하였다.

[0381] MS m/z (ESI): 498 [M+1].

[0382] 단계 14

[0383] 3-(5-시아노-4-(이소프로필아미노) 피리드-2-일)-1-(6-포르밀-5-((3-카보닐모르폴리노)메틸) 피리드-2-일)-1-메틸우레아

[0384] 화합물 3-(5-시아노-4-(이소프로필아미노) 피리드-2-일)-1-(6-(디메톡시메틸)-5-((3-카보닐모르폴리노)메틸) 피리드-2-일)-1-메틸우레아 10n (5 mg, 0.01 mmol), 염산 (0.8 mL, 37%), 물 (1 mL) 및 테트라하이드로푸란 (2 mL)을 혼합하고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이러한 혼합물을 포화 소듐 카보네이트 용액으로 켄칭하고, 디클로로메탄 (20 mL x 2)으로 추출하고, 유기 상을 포화 염수 (20 mL x 2)로 세척하였다. 유기 상을 무수 소듐 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하여 건조제를 제거하였다. 잔류물을 정제용 실리카 젤 플레이트 (석유 에테르 / 에틸 아세테이트 1:1)를 통해 정제하여, 표적 생성물 3-(5-시아노-4-(이소프로필아미노) 피리드-2-일)-1-(6-포르밀-5-((3-카보닐모르폴리노)메틸) 피리드-2-일)-1-메틸우레아 10 (3 mg, 백색 고체)을 66%의 수율로 수득하였다.

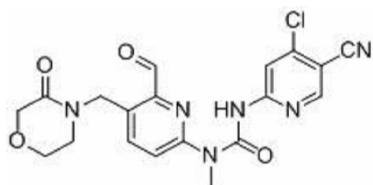
[0385] MS m/z (ESI): 452 [M+1]

[0386]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  12.95 (s, 1H), 10.26 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.98 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.30 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.78-4.76 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.89 (t,  $J$  = 4.4 Hz, 2H), 3.88 (brs, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.43 (t,  $J$  = 4.4 Hz, 2H), 1.31 (d,  $J$  = 4.8 Hz, 6H).

[0387] 실시예 11

[0388]

1-(4-클로로-5-시아노파리드-2-일)-3-(6-포르밀-5-((3-카보닐모르폴린)메틸) 파리드-2-일)우레아



11

[0389]

단계 13에서 3-(5-시아노-4-((2-메톡시에틸)아미노)파리드-2-일)-1-(6-(디메톡시메틸)-5-((3-카보닐모르폴리노)메틸) 파리드-2-일)-1-메틸우레아를 1-(4-클로로-5-시아노파리드-2-일)-3-(6-포르밀-5-((3-카보닐모르폴린)메틸) 파리드-2-일)우레아로 대체한 것을 제외하고 실시예 9의 조작 단계를 참조하여 실시예 11을 합성하였다.

[0391]

MS m/z (ESI): 429 &amp; 431 [M+1]

[0392]

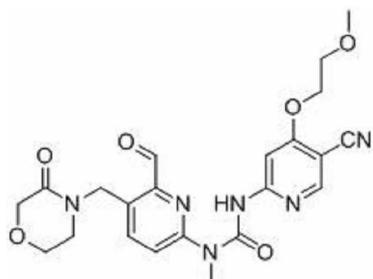
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 13.60 (s, 1H), 10.26 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.26 (s, 2H), 3.91 (t, *J* = 3.2 Hz, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.44 (t, *J* = 3.2 Hz, 2H).

[0393]

실시예 12

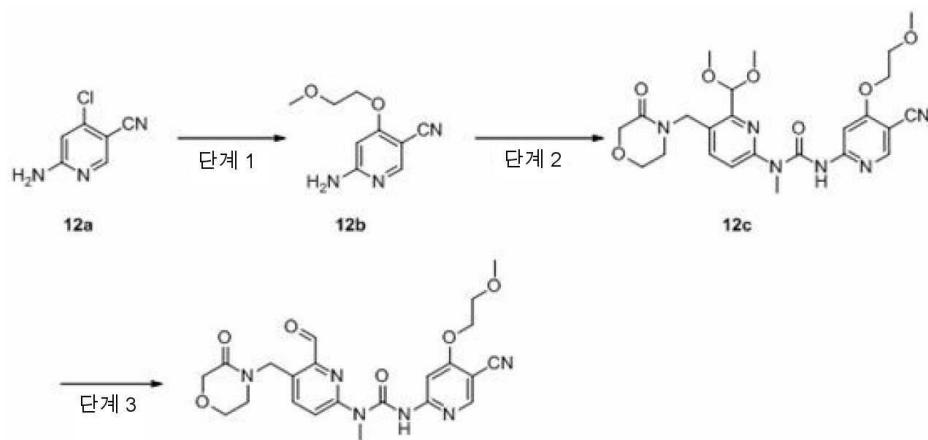
[0394]

1-(5-시아노-4-(2-메톡시에톡시) 파리드-2-일)-3-(6-포르밀-5-((3-카보닐모르폴리노)메틸) 파리드-2-일)우레아



12

[0395]



[0396]

단계 1

[0397]

6-아미노-4-(2-메톡시에톡시) 니코티노니트릴

[0398]

화합물 6-아미노-4-클로로니코티노니트릴 12a (60 mg, 0.39 mmol), 2-메톡시 에탄올 (60 mg, 0.78 mmol), 소듐 히드라이드 (34 mg, 0.86 mmol, 60% 미네랄 오일 혼합물) 및 *N*-메틸파롤리돈 (1.5 mL)을 혼합하고, 70°C에서

16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각하고, 이 혼합물을 20 mL의 물로 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (20 mL x 2)로 추출하고, 유기 상을 포화 염수 (20 mL x 2)로 세척하였다. 유기 상을 무수 소듐 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하여 건조제를 제거하고, 감압 하에 용리시켰다. 잔류물을 정제하여, 표적 생성물 6-아미노-4-(2-메톡시에톡시) 니코티노니트릴 12b (30 mg, 백색 고체)를 40%의 수율로 수득하였다.

[0400] MS m/z (ESI): 194 [M+1].

[0401] 단계 2

[0402] 3-(5-시아노-4-(2-메톡시에톡시) 피리드-2-일)-1-(6-(디메톡시메틸)-5-((3-카보닐모르폴린)메틸) 피리드-2-일)-1-메틸우레아

[0403] 6-아미노-4-클로로니코티노니트릴을 6-아미노-4-(2-메톡시에톡시) 니코티노니트릴로 대체한 것을 제외하고 실시 예 9의 단계 11에서의 조작 단계를 참조하여 실시예 12c를 합성하여, 표적 생성물 3-(5-시아노-4-(2-메톡시에톡시) 피리드-2-일)-1-(6-(디메톡시메틸)-5-((3-카보닐모르폴린)메틸) 피리드-2-일)-1-메틸우레아 12c (8 mg, 백색 고체)를 70%의 수율로 수득하였다.

[0404] MS m/z (ESI): 515 [M+1].

[0405] 단계 3

[0406] 3-(5-시아노-4-(2-메톡시에톡시) 피리드-2-일)-1-(6-포르밀-5-((3-카보닐모르폴린) 메틸) 피리드-2-일)-1-메틸우레아

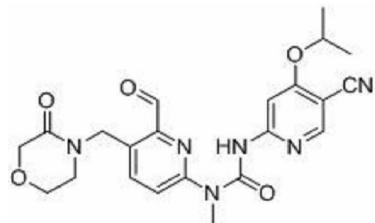
[0407] 3-(5-시아노-4-((2-메톡시에틸)아미노) 피리드-2-일)-1-(6-(디메톡시메틸)-5-((3-카보닐모르폴린) 메틸) 피리드-2-일)-1-메틸우레아를 3-(5-시아노-4-(2-메톡시에톡시) 피리드-2-일)-1-(6-(디메톡시메틸)-5-((3-카보닐모르폴린)메틸) 피리드-2-일)-1-메틸우레아로 대체한 것을 제외하고 실시예 9의 단계 13에서의 조작 단계를 참조하여 실시예 12를 합성하여, 표적 생성물 3-(5-시아노-4-이소프로록시피리드-2-일)-1-(6-포르밀피리드-2-일)-1-메틸우레아 12 (6 mg, 백색 고체)를 82%의 수율로 수득하였다.

[0408] MS m/z (ESI): 469 [M+1]

[0409]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  13.34 (s, 1H), 10.27 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.00 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.18 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.26 (d,  $J$  = 3.2 Hz, 2H), 3.90 (t,  $J$  = 3.2 Hz, 2H), 3.83 (t,  $J$  = 4.0 Hz, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.43 (t,  $J$  = 4.0 Hz, 2H).

[0410] 실시예 13

[0411] 1-(5-시아노-4-이소프로록시피리드-2-일)-3-(6-포르밀-5-((3-카보닐모르폴린) 메틸) 피리드-2-일)우레아



**13**

[0412]

[0413] 단계 1에서 2-메톡시 에탄올을 이소프로판올로 대체한 것을 제외하고 실시예 12의 조작 단계를 참조하여 실시예 13을 합성하였다.

[0414] MS m/z (ESI): 453 [M+1]

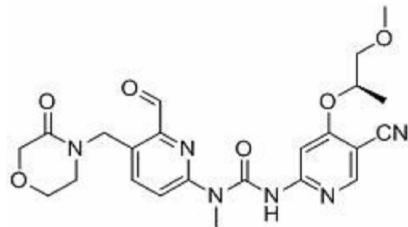
[0415]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  13.26 (s, 1H), 10.27 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.00 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.32 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.87-4.85 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.47 (t,  $J$  = 4.4 Hz, 2H), 3.43 (t,  $J$  = 4.4 Hz, 2H), 1.45 (d,  $J$  = 3.2 Hz, 6H).

[0416]

실시예 14

[0417]

(R)-3-(5-시아노-4-((1-메톡시프로프-2-일)옥소) 피리드-2-일)-1-(6-포르밀-5-((3-카보닐모르폴리노) 메틸) 피리드-2-일)-1-메틸우레아



14

[0418]

단계 1에서 2-메톡시 에탄올을 (R)-1-메톡시프로판-2-올로 대체한 것을 제외하고 실시예 12의 조작 단계를 참조하여 실시예 14를 합성하였다.

[0420]

MS m/z (ESI): 483 [M+1]

[0421]

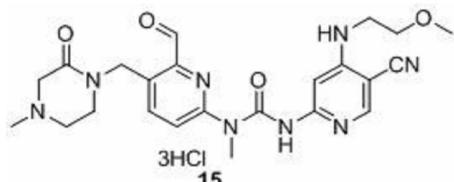
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 13.27 (s, 1H), 10.26 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.87-4.86 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.90 (t, *J* = 4.4 Hz, 2H), 3.64-3.60 (m, 1H), 3.56-3.55 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.49 (t, *J* = 4.4 Hz, 2H), 3.43 (s, 3H), 1.43 (d, *J* = 3.2 Hz, 3H).

[0422]

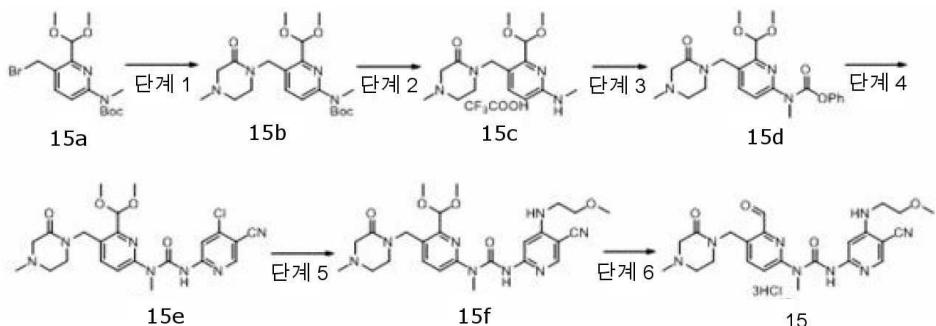
실시예 15

[0423]

3-(5-시아노-4-((2-메톡시에틸)아미노) 피리드-2-일)-1-(6-포르밀-5-((4-메틸-2-카보닐피페라진-1-일)메틸) 피리드-2-일)-1-메틸우레아 히드로클로라이드



[0424]



[0425]

단계 1

[0426]

t-부틸-(6-(디메톡시메틸)-5-((4-메틸-2-카보닐피페라진-1-일)메틸) 피리드-2-일)(메틸) 아미노카복실레이트

[0427]

화합물 t-부틸-(5-(브로모메틸)-6-(디메톡시메틸피리드-2-일)(메틸) 아미노카복실레이트 15a (70 mg, 0.19 mmol), 4-메틸피페라진-2-온 (43 mg, 0.38 mmol), 소듐 히드라이드 (19 mg, 0.47 mmol, 60% 미네랄 오일 혼합물) 및 *N,N*-디메틸 포름아미드 (3 mL)를 혼합하고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 물로 켄칭하고, 디클로로메탄 (20 mL x 3)으로 추출하고, 유기 상을 포화 염수 (20 mL x 2)로 세척하였다. 유기 상을 무수 소듐 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하여 건조제를 제거하였다. 잔류물을 정제용 실리카 걸 플레이트 (석유 에테르 / 에틸 아세테이트 1.5:1)를 통해 정제하여, 표적 생성물 t-부틸-(6-(디메톡시메틸)-5-((4-메틸-2-카보닐피페라진-1-일)메틸) 피리드-2-일)(메틸) 아미노카복실레이트 15b (60 mg, 무색 고체)를 83%의 수율로 수득하였다.

하였다.

[0429] MS m/z (ESI): 409 [M+1].

[0430] 단계 2

[0431] 1-((2-(디메톡시메틸)-6-(메틸아미노) 피리드-3-일) 메틸)-4-메틸피페라진-2-온

[0432] 화합물 t-부틸-(6-(디메톡시메틸)-5-((4-메틸-2-카보닐피페라진-1-일)메틸) 피리드-2-일) (메틸) 아미노카복실레이트 15b (60 mg, 0.15 mmol), 트리플루오로아세트산 (1 mL) 및 디클로로메탄 (4 mL)을 혼합하고, 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 용리시켜, 표적 생성물 1-((2-(디메톡시메틸)-6-(메틸아미노) 피리드-3-일) 메틸)-4-메틸피페라진-2-온 트리플루오로아세테이트 염 15c (60 mg, 담황색 고체)를 조 생성물로서 수득하였다.

[0433] MS m/z (ESI): 309 [M+1].

[0434] 단계 3

[0435] 폐닐-(6-(디메톡시메틸)-5-((4-메틸-2-카보닐피페라진-1-일)메틸) 피리드-2-일) (메틸) 아미노카복실레이트

[0436] 화합물 1-((2-(디메톡시메틸)-6-(메틸아미노) 피리드-3-일) 메틸)-4-메틸피페라진-2-온 트리플루오로아세테이트 염 15c (60 mg, 0.14 mmol), 디페닐 카보네이트 (60 mg, 0.28 mmol), 리튬 헥사메틸디실라자이드 (0.56 mL, 0.56 mmol, 테트라하이드로푸란 중 1 M 용액) 및 테트라하이드로푸란 (5 mL)을 혼합하고, 0°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 10 mL의 포화 암모늄 클로라이드 용액으로 켄칭하고, 디클로로메탄 (20 mL x 3)으로 추출하고, 유기 상을 포화 염수 (20 mL x 2)로 세척하였다. 유기 상을 무수 소듐 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하여 건조제를 제거하였다. 잔류물을 정제용 실리카 젤 플레이트 (디클로로메탄 / 메탄올 30:1)를 통해 정제하여, 표적 생성물 폐닐-(6-(디메톡시메틸)-5-((4-메틸-2-카보닐피페라진-1-일)메틸) 피리드-2-일) (메틸) 아미노카복실레이트 15d (30 mg, 무색 고체)를 36%의 수율로 수득하였다.

[0437] MS m/z (ESI): 429 [M+1].

[0438] 단계 4

[0439] 3-(4-클로로-5-시아노피리드-2-일)-1-(6-(디메톡시메틸)-5-((4-메틸-2-카보닐피페라진-1-일)메틸) 피리드-2-일)-1-메틸우레아

[0440] 화합물 폐닐-(6-(디메톡시메틸)-5-((4-메틸-2-카보닐피페라진-1-일)메틸) 피리드-2-일) (메틸) 아미노카복실레이트 15d (30 mg, 0.07 mmol), 6-아미노-4-클로로니코티노니트릴 (21 mg, 0.14 mmol), 리튬 헥사메틸디실라자이드 (0.21 mL, 0.21 mmol, 테트라하이드로푸란 중 1 M 용액) 및 테트라하이드로푸란 (3 mL)을 혼합하고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 10 mL의 포화 암모늄 클로라이드 용액으로 켄칭하고, 디클로로메탄 (20 mL x 3)으로 추출하고, 유기 상을 포화 염수 (20 mL x 2)로 세척하였다. 유기 상을 무수 소듐 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하여 건조제를 제거하였다. 잔류물을 정제용 실리카 젤 플레이트 (디클로로메탄 / 메탄올 30:1)를 통해 정제하여, 표적 생성물 3-(4-클로로-5-시아노피리드-2-일)-1-(6-(디메톡시메틸)-5-((4-메틸-2-카보닐피페라진-1-일)메틸) 피리드-2-일)-1-메틸우레아 15e (17 mg, 백색 고체)를 50%의 수율로 수득하였다.

[0441] MS m/z (ESI): 488 & 490 [M+1]

[0442]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  13.82 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.77 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 7.04 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 5.47 (s, 1H), 4.86 (s, 2H), 3.47 (s, 6H), 3.46 (s, 3H), 3.27 (s, 2H), 3.20 (t,  $J$  = 4.4 Hz, 2H), 2.62 (t,  $J$  = 4.4 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H).

[0443] 단계 5

[0444] 3-(5-시아노-4-((2-메톡시에틸)아미노)피리드-2-일)-1-(6-(디메톡시메틸)-5-((4-메틸-2-카보닐피페라진-1-일)메틸) 피리드-2-일)-1-메틸우레아

[0445] 화합물 3-(4-클로로-5-시아노피리드-2-일)-1-(6-(디메톡시메틸)-5-((4-메틸-2-카보닐피페라진-1-일)메틸) 피리드-2-일)-1-메틸우레아 15e (4 mg, 0.008 mmol), 2-메톡시 에틸아민 (2 mg, 0.024 mmol), 디이소프로필 에틸아민 (2 mg, 0.016 mmol) 및  $N,N$ -디메틸아세트아미드 (0.4 mL)를 혼합하고, 50°C에서 16시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 10 mL의 물로 켄칭하고, 디클로로메탄 (20 mL x 2)으로 추출하고, 유기 상을 포화 염수 (20 mL x

2)로 세척하였다. 유기 상을 무수 소듐 슬레이트 상에서 건조시키고, 여과하여 건조체를 제거하였다. 잔류물을 정제용 실리카 젤 플레이트 (디클로로메탄 / 메탄올 25:1)를 통해 정제하여, 표적 생성물 3-(5-시아노-4-((2-메톡시에틸)아미노)파리드-2-일)-1-(6-(디메톡시메틸)-5-((4-메틸-2-카보닐파페라진-1-일)메틸) 파리드-2-일)-1-메틸우레아 15f (2 mg, 백색 고체)를 46%의 수율로 수득하였다.

MS m/z (ESI): 527 [M+1].

단계 6

3-(5-시아노-4-((2-메톡시에틸)아미노)페리드-2-일)-1-(6-포르밀-5-((4-메틸-2-카보닐페페라진-1-일)메틸)페리드-2-일)-1-메틸우레아 히드로클로라이드

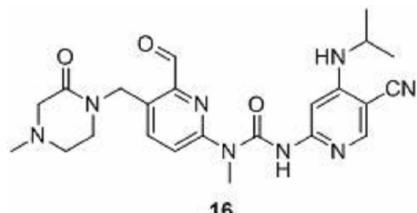
화합물 3-(5-시아노-4-((2-메톡시에틸)아미노)페리드-2-일)-1-(6-(디메톡시메틸)-5-((4-메틸-2-카보닐페페라진-1-일)메틸)페리드-2-일)-1-메틸우레아 15f (2 mg, 0.004 mmol), 염산 (0.8 mL, 37%), 물 (1 mL) 및 테트라히드로푸란 (2 mL)을 혼합하고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 용리시켜, 표적 생성물 3-(5-시아노-4-((2-메톡시에틸)아미노)페리드-2-일)-1-(6-포르밀-5-((4-메틸-2-카보닐페페라진-1-일)메틸)페리드-2-일)-1-메틸우레아 히드로클로라이드 15 (1.5 mg, 백색 고체)를 67%의 수율로 수득하였다.

MS m/z (ESI): 481 [M+1]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.40 (s, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 4.91 (s, 2H), 3.75 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.69–3.60 (m, 2H), 3.45–3.42 (m, 4H), 3.37 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.26–3.21 (m, 2H), 3.03 (s, 3H).

## 실시예 16

3-(5-시아노-4-(이소프로필아미노) 피리드-2-일)-1-(6-포르밀-5-((4-메틸-2-카보닐페페라진-1-일)메틸) 피리드-2-일)-1-메틸우레아



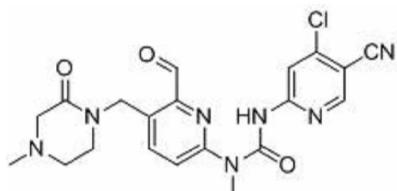
단계 5에서 2-메톡시 에틸아민을 이소프로필 아민으로 대체한 것을 제외하고 실시예 15의 조작 단계를 참조하여 실시예 16을 합성하였다.

MS m/z (ESI): 465 [M+1]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 12.95 (s, 1H), 10.25 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.95 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.76 (brs, 1H), 3.89–3.87 (m, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.36 (s, 2H), 3.20 (t, *J* = 4.0 Hz, 2H), 2.66 (t, *J* = 4.0 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.32 (d, *J* = 5.2 Hz, 6H).

## 실시예 17

3-(4-클로로-5-시아노페리드-2-일)-1-(6-포르밀-5-((4-메틸-2-카보닐페페라진-1-일)메틸) 페리드-2-일)-1-메틸우레이아



17

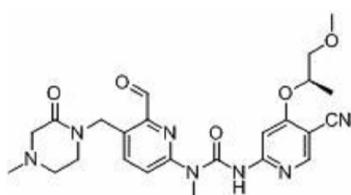
[0461] 단계 6에서 3-(5-시아노-4-((2-메톡시에틸)아미노)파리드-2-일)-1-(6-(디메톡시메틸)-5-((4-메틸-2-카보닐파페라진-1-일)메틸)파리드-2-일)-1-메틸우레아를 3-(4-클로로-5-시아노파리드-2-일)-1-(6-(디메톡시메틸)-5-((4-메틸-2-카보닐파페라진-1-일)메틸)파리드-2-일)-1-메틸우레아로 대체한 것을 제외하고 실시예 15의 조작 단계를 참조하여 실시예 17을 합성하였다.

[0462] MS m/z (ESI): 442 & 444 [M+1]

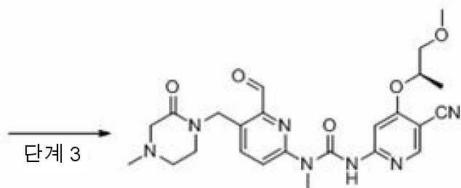
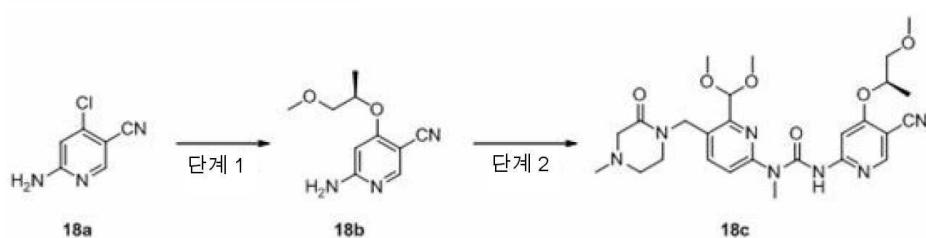
[0463]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  13.59 (s, 1H), 10.26 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.95 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 7.31 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.38 (s, 2H), 3.20 (t,  $J$  = 4.4 Hz, 2H), 2.68 (t,  $J$  = 4.4 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H).

[0464] 실시예 18

[0465] (*R*)-3-(5-시아노-4-((1-메톡시프로프-2-일)옥소)파리드-2-일)-1-(6-포르밀-5-((4-메틸-2-카보닐파페라진-1-일)메틸)파리드-2-일)-1-메틸우레아



18



18

[0467]

[0468] 단계 1

[0469] (*R*)-6-아미노-4-((1-메톡시프로프-2-일)옥소) 니코티노니트릴

[0470] 화합물 6-아미노-4-클로로니코티노니트릴 18a (60 mg, 0.39 mmol), (*R*)-1-메톡시프로판-2-올 (70 mg, 0.78 mmol), 소듐 히드라이드 (34 mg, 0.86 mmol, 60% 미네랄 오일 혼합물) 및 *N*-메틸파롤리돈 (1.5 mL)을 혼합하고, 70°C에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각하고, 이 혼합물을 20 mL의 물로 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (20 mL x 2)로 추출하고, 유기 상을 포화 염수 (20 mL x 2)로 세척하였다. 유기 상을 무수 소듐 술레이트 상에서 건조시키고, 여과하여 건조제를 제거하고, 감압 하에 용리시켰다. 잔류물을 정제 용 실리카 겔 플레이트 (석유 에테르 / 에틸 아세테이트 1:1)를 통해 정제하여, 표적 생성물 (*R*-6-아미노-4-((1-메톡시프로프-2-일)옥소) 니코티노니트릴 18b (17 mg, 백색 고체)를 21%의 수율로 수득하였다.

[0471] MS m/z (ESI): 208 [M+1]

[0472]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.17 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 4.94 (brs, 2H), 4.63-4.60 (m, 1H), 3.63-3.62 (m, 1H), 3.54-3.51 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 1.38-1.36 (m, 3H).

## 단계 2

(R)-3-(5-시아노-4-((1-메톡시프로프-2-일)옥소)페리드-2-일)-1-(6-(디메톡시메틸)-5-((4-메틸-2-카보닐페라진-1-일)메틸)페리드-2-일)-1-메틸우레아

화합물 폐닐-(6-(디메톡시메틸)-5-((4-메틸-2-카보닐피페라진-1-일)메틸) 피리드-2-일) (메틸) 아미노카복실레이트 (10 mg, 0.02 mmol), (*R*)-6-아미노-4-((1-메톡시프로프-2-일)옥소) 니코티노니트릴 18b (8 mg, 0.04 mmol), 리튬 헥사메틸디실라자이드 (0.06 mL, 0.06 mmol, 테트라하이드로푸란 중 1 M 용액) 및 테트라하이드로푸란 (2 mL)을 혼합하고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 10 mL의 포화 암모늄 클로라이드 용액으로 켓칭하고, 디클로로메탄 (20 mL x 3)으로 추출하고, 유기 상을 포화 염수 (20 mL x 2)로 세척하였다. 유기 상을 무수 소듐 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하여 건조제를 제거하였다. 잔류물을 정제용 실리카 젤 플레이트 (디클로로메탄 / 메탄올 30:1)를 통해 정제하여, 표적 생성물 (*R*)-3-(5-시아노-4-((1-메톡시프로프-2-일)옥소)피리드-2-일)-1-(6-(디메톡시메틸)-5-((4-메틸-2-카보닐피페라진-1-일)메틸) 피리드-2-일)-1-메틸우레아 18c (6 mg, 백색 고체)를 47%의 수율로 수득하였다.

MS m/z (ESI): 542 [M+1].

단계 3

(R)-3-(5-시아노-4-((1-메톡시프로프-2-일)옥소)

페리드-2-일)-1-(6-포르밀-5-((4-메틸-2-카보닐페페라진-1-일)메틸) 페리드-2-일)-1-메틸우레아

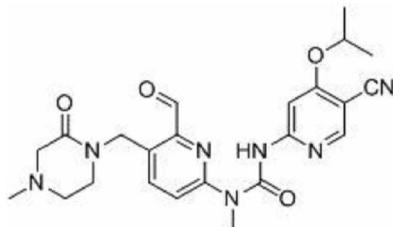
화합물 (R)-3-(5-시아노-4-((1-메톡시프로프-2-일)옥소) 피리드-2-일)-1-(6-(디메톡시메틸)-5-((4-메틸-2-카보닐피페라진-1-일)메틸) 피리드-2-일)-1-메틸우레아 18c (6 mg, 0.01 mmol), 염산 (0.8 mL, 37%), 물 (1 mL) 및 테트라하이드로푸란 (2 mL)을 혼합하고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 포화 소듐 카보네이트 용액으로 켄칭하고, 디클로로메탄 (20 mL x 2)으로 추출하고, 유기 상을 포화 염수 (20 mL x 2)로 세척하였다. 유기 상을 무수 소듐 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하여 건조제를 제거하였다. 잔류물을 정제용 실리카 젤 플레이트 (디클로로메탄 / 메탄올 25:1)를 통해 정제하여, 표적 생성물 (R)-3-(5-시아노-4-((1-메톡시프로프-2-일)옥소) 피리드-2-일)-1-(6-포르밀-5-((4-메틸-2-카보닐피페라진-1-일)메틸) 피리드-2-일)-1-메틸우레아 18 (4 mg, 백색 고체)을 73%의 수율로 수득하였다.

MS m/z (ESI): 496 [M+1]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 13.28 (s, 1H), 10.27 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.88–4.86 (m, 1H), 3.66–3.59 (m, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 3.43 (s, 2H), 3.20 (t, *J* = 4.4 Hz, 2H), 2.67 (t, *J* = 4.4 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.42–1.40 (m, 3H).

## 실시예 19

3-(5-시아노-4-이소프로포시피리드-2-일)-1-(6-포르밀-5-((4-메틸-2-카보닐피페라진-1-일)메틸) 피리드-2-일)-1-메틸우레아



19

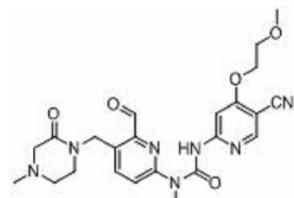
단계 1에서 (R)-1-메톡시프로판-2-올을 이소프로판올로 대체한 것을 제외하고 실시예 18의 조작 단계를 참조하여 실시예 19를 합성하였다.

MS<sub>m/z</sub> (ESI): 466 [M+1]

[0487]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  13.28 (s, 1H), 10.26 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.96 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.26 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.85-4.83 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.38 (s, 2H), 3.21 (t,  $J$  = 4.4 Hz, 2H), 2.69 (t,  $J$  = 4.4 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.45 (d,  $J$  = 4.0 Hz, 6H).

[0488] 실시예 20

[0489] 3-(5-시아노-4-(2-메톡시에톡시) 피리드-2-일)-1-(6-포르밀-5-((4-메틸-2-카보닐피페라진-1-일)메틸) 피리드-2-일)-1-메틸우레아



20

[0490]

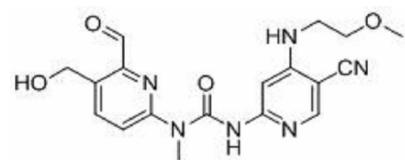
[0491] 단계 1에서 (*R*)-1-메톡시프로판-2-올을 2-메톡시 에탄올로 대체한 것을 제외하고 실시예 18의 조작 단계를 참조하여 실시예 20을 합성하였다.

[0492] MS  $m/z$  (ESI): 482 [M+1]

[0493]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  13.34 (s, 1H), 10.27 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.95 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 7.31 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.35 (t,  $J$  = 4.0 Hz, 2H), 3.83 (t,  $J$  = 4.0 Hz, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 3.37 (s, 2H), 3.20 (t,  $J$  = 4.4 Hz, 2H), 2.67 (t,  $J$  = 4.4 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H).

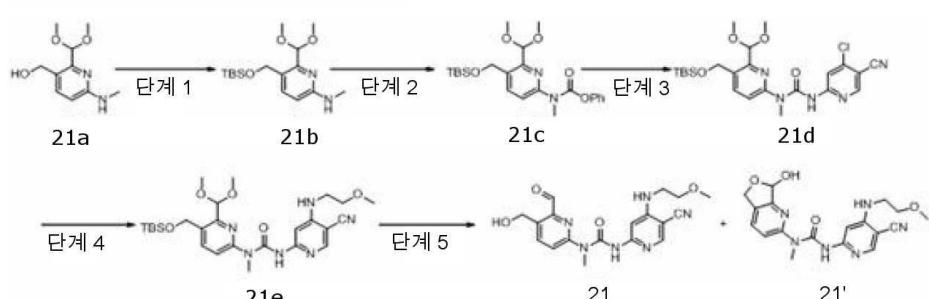
[0494] 실시예 21

[0495] 3-(5-시아노-4-((2-메톡시에틸)아미노) 피리드-2-일)-1-(6-포르밀-5-(히드록시메틸) 피리드-2-일)-1-메틸우레아



21

[0496]



[0497]

[0498] 단계 1

[0499] 5-(((t-부틸디메틸실릴) 옥소)메틸)-6-(디메톡시메틸)-N-메틸피리딘-2-아민

[0500]

화합물 (2-(디메톡시메틸)-6-(메틸아미노) 피리드-3-일) 메탄올 21a (60 mg, 0.28 mmol), t-부틸디메틸실릴 클로라이드 (64 mg, 0.42 mmol), N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민 (72 mg, 0.56 mmol), N,N-디메틸피리딘-4-아민 (7 mg, 0.06 mmol) 및 디클로로메탄 (4 mL)을 혼합하고, 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 20 mL의 물로 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (20 mL x 2)로 추출하고, 유기 상을 포화 염수 (20 mL x 2)로 세척하였다. 유기 상을 무수 소듐 솔레이트 상에서 건조시키고, 여과하여 건조제를 제거하고, 감압 하에 용리시

졌다. 잔류물을 정제용 실리카 겔 플레이트 (석유 에테르 / 에틸 아세테이트 = 15:1)를 통해 정제하여, 표적 생성물 5-(((t-부틸디메틸실릴) 옥소)메틸)-6-(디메톡시메틸)-N-메틸파리딘-2-아민 21b (60 mg, 무색 오일)를 65%의 수율로 수득하였다.

[0501] MS m/z (ESI): 327 [M+1]

[0502]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.57 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 6.28 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 5.21 (s, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.57 (brs, 1H), 3.32 (s, 6H), 2.80 (s, 3H), 0.84 (s, 9H), 0.08 (s, 6H).

[0503] 단계 2

[0504] 폐닐-(5-(((t-부틸디메틸실릴)옥소)메틸)-6-(디메톡시메틸)파리드-2-일) (메틸) 아미노카복실레이트

화합물 5-(((t-부틸디메틸실릴) 옥소)메틸)-6-(디메톡시메틸)-N-메틸파리딘-2-아민 21b (22 mg, 0.07 mmol), 디페닐 카보네이트 (15 mg, 0.14 mmol), 리튬 헥사메틸디실라자이드 (0.21 mL, 0.21 mmol, 테트라하이드로푸란 중 1 M 용액) 및 테트라하이드로푸란 (3 mL)을 혼합하고, 0°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 10 mL의 포화 암모늄 클로라이드 용액으로 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (20 mL x 3)로 추출하고, 유기상을 포화 염수 (20 mL x 2)로 세척하였다. 유기상을 무수 소듐 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하여 건조제를 제거하였다. 잔류물을 정제용 실리카 겔 플레이트 (석유 에테르 / 에틸 아세테이트 5:1)를 통해 정제하여, 표적 생성물 폐닐-(5-(((t-부틸디메틸실릴) 옥소)메틸)-6-(디메톡시메틸)파리드-2-일) (메틸) 아미노카복실레이트 21c (18 mg, 백색 고체)를 60%의 수율로 수득하였다.

[0506] MS m/z (ESI): 447 [M+1]

[0507]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.86 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 7.58 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 7.27-7.25 (m, 2H), 7.15-7.04 (m, 3H), 5.19 (s, 1H), 4.83 (s, 2H), 3.49 (s, 3H), 3.34 (s, 6H), 0.85 (s, 9H), 0.08 (s, 6H).

[0508] 단계 3

[0509] 1-(5-(((t-부틸디메틸실릴) 옥소)메틸)-6-(디메톡시메틸)파리드-2-일)-3-(4-클로로-5-시아노파리드-2-일)-1-메틸우레아

화합물 폐닐-(5-(((t-부틸디메틸실릴) 옥소)메틸)-6-(디메톡시메틸)파리드-2-일) (메틸) 아미노카복실레이트 21c (18 mg, 0.04 mmol), 6-아미노-4-클로로니코티노니트릴 (12 mg, 0.08 mmol), 리튬 헥사메틸디실라자이드 (0.12 mL, 0.12 mmol, 테트라하이드로푸란 중 1 M 용액) 및 테트라하이드로푸란 (2 mL)을 혼합하고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 10 mL의 포화 암모늄 클로라이드 용액으로 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (20 mL x 3)로 추출하고, 유기상을 포화 염수 (20 mL x 2)로 세척하였다. 유기상을 무수 소듐 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하여 건조제를 제거하였다. 잔류물을 정제용 실리카 겔 플레이트 (석유 에테르 / 에틸 아세테이트 3:1)를 통해 정제하여, 표적 생성물 1-(5-(((t-부틸디메틸실릴) 옥소)메틸)-6-(디메톡시메틸)파리드-2-일)-3-(4-클로로-5-시아노파리드-2-일)-1-메틸우레아 21d (16 mg, 백색 고체)를 79%의 수율로 수득하였다.

[0511] MS m/z (ESI): 506 & 508 [M+1]

[0512]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  13.78 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.95 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 6.97 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 5.35 (s, 1H), 4.78 (s, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.33 (s, 6H), 0.83 (s, 9H), 0.02 (s, 6H).

[0513] 단계 4

[0514] 1-(5-(((t-부틸디메틸실릴) 옥소)메틸)-6-(디메톡시메틸)파리드-2-일)-3-(5-시아노-4-((2-메톡시에틸)아미노)파리드-2-일)-1-메틸우레아

화합물 1-(5-(((t-부틸디메틸실릴) 옥소)메틸)-6-(디메톡시메틸)파리드-2-일)-3-(4-클로로-5-시아노파리드-2-일)-1-메틸우레아 21d (10 mg, 0.02 mmol), 2-메톡시에틸아민 (3 mg, 0.06 mmol), 디이소프로필 에틸아민 (5 mg, 0.06 mmol) 및 *N,N*-디메틸아세트아미드 (0.4 mL)를 혼합하고, 50°C에서 16시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 10 mL의 물을 사용하여 희석하고, 에틸 아세테이트 (20 mL x 2)로 추출하고, 유기상을 포화 염수 (20 mL x 2)로 세척하였다. 유기상을 무수 소듐 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하여 건조제를 제거하였다. 잔류물을 정제용 실리카 겔 플레이트 (석유 에테르 / 에틸 아세테이트 3:1)를 통해 정제하여, 표적 생성물 1-(5-

((t-부틸디메틸실릴) 옥소)메틸)-6-(디메톡시메틸) 피리드-2-일)-3-(5-시아노-4-((2-메톡시에틸)아미노) 피리드-2-일)-1-메틸우레아 21e (9 mg, 백색 고체)를 76%의 수율로 수득하였다.

[0516] MS m/z (ESI): 545 [M+1].

[0517] 단계 5

[0518] 3-(5-시아노-4-((2-메톡시에틸)아미노) 피리드-2-일)-1-(6-포르밀-5-(히드록시메틸) 피리드-2-일)-1-메틸우레아

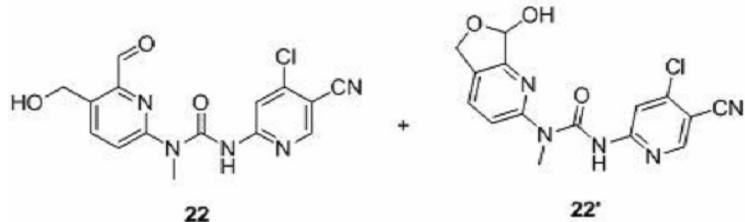
[0519] 화합물 1-(5-(((t-부틸디메틸실릴) 옥소)메틸)-6-(디메톡시메틸) 피리드-2-일)-3-(5-시아노-4-((2-메톡시에틸)아미노) 피리드-2-일)-1-메틸우레아 21e (9 mg, 0.02 mmol), 염산 (0.8 mL, 37%), 물 (1 mL) 및 테트라하이드로푸란 (2 mL)을 혼합하고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 포화 소듐 카보네이트 용액으로 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (20 mL x 2)로 추출하고, 유기 상을 포화 염수 (20 mL x 2)로 세척하였다. 유기 상을 무수 소듐 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하여 건조제를 제거하였다. 잔류물을 정제용 실리카 젤 플레이트 (석유 에테르 / 에틸 아세테이트 1:1)를 통해 정제하여, 표적 생성물 1-(5-(((t-부틸디메틸실릴) 옥소)메틸)-6-(디메톡시메틸) 피리드-2-일)-3-(5-시아노-4-((2-메톡시에틸)아미노) 피리드-2-일)-1-메틸우레아 21 (3 mg, 백색 고체)을 47%의 수율로 수득하였다.

[0520] MS m/z (ESI): 385 [M+1]

[0521]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  주생성물(major) (**21'**): 12.60 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.70 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.07 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.31 (s, 1H), 5.25-5.23 (m, 1H), 5.05-5.02 (m, 1H), 3.63-3.61 (m, 2H), 3.51-3.50 (m, 2H), 3.49 (s, 3H), 3.41 (s, 3H). 부생성물(Minor) (**21**): 12.94 (s, 1H), 10.25 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.06 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.27 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.31 (s, 1H), 5.25-5.23 (m, 1H), 5.05-5.02 (m, 1H), 3.63-3.61 (m, 2H), 3.51-3.50 (m, 2H), 3.49 (s, 3H), 3.41 (s, 3H).

[0522] 실시예 22

[0523] 3-(4-클로로-5-시아노피리드-2-일)-1-(6-포르밀-5-(히드록시메틸) 피리드-2-일)-1-메틸우레아



[0524]

[0525] 단계 5에서 3-(5-시아노-4-((2-메톡시에틸)아미노) 피리드-2-일)-1-(6-포르밀-5-(히드록시메틸) 피리드-2-일)-1-메틸우레아를 1-(5-(((t-부틸디메틸실릴) 옥소)메틸)-6-(디메톡시메틸) 피리드-2-일)-3-(4-클로로-5-시아노피리드-2-일)-1-메틸우레아로 대체한 것을 제외하고 실시예 21의 조작 단계를 참조하여 실시예 22를 합성하였다.

[0526]

MS m/z (ESI): 346 & 348 [M+1]

[0527]

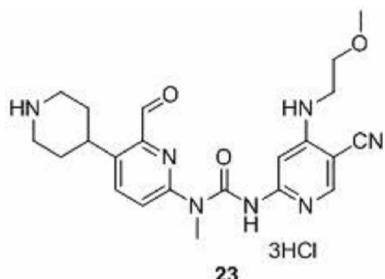
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  주생성물 (**22'**): 13.10 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.77 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 7.13 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.29 (s, 1H), 5.11-5.08 (m, 2H), 3.53 (s, 3H). 부생성물 (**22**): 13.55 (s, 1H), 10.25 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.10 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 7.35 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.08-4.06 (m, 1H), 3.57 (s, 3H).

[0528]

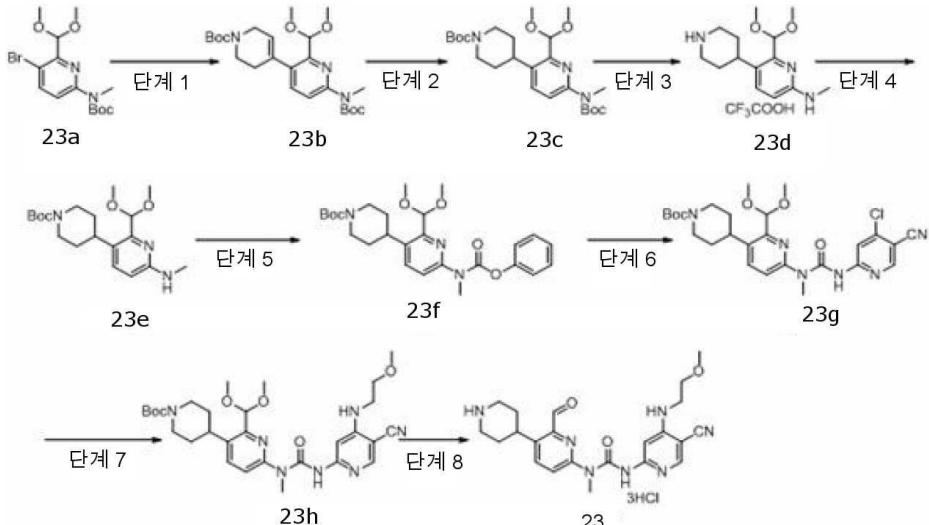
실시예 23

[0529]

3-(5-시아노-4-((2-메톡시에틸)아미노) 피리드-2-일)-1-(6-포르밀-5-(피페리딘-4-일) 피리드-2-일)-1-메틸우레아



[0530]



[0531]

단계 1

[0532]

t-부틸-6-((t-부톡시카보닐) (메틸)아미노)-2-(디메톡시메틸)-5',6'-디히드로-[3,4'-디피리딘]-1'(2'H)-카복실레이트

[0534]

화합물 t-부틸 (5-브로모-6-(디메톡시메틸피리드-2-일)(메틸) 아미노카복실레이트 23a (0.20 g, 0.56 mmol), [1,1'-비스(디페닐포스피노) 폐로센] 팔라듐 클로라이드 (90 mg, 0.11 mmol), t-부틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보를란-2-일)-5,6-디히드로피리드-1-(2H)-카복실레이트 (0.34 g, 1.11 mmol), 포타슘 카보네이트 (0.23 g, 1.67 mmol), 물 (1 mL) 및 디옥산 (5 mL)을 혼합하고, 질소 가스 하에 90°C에서 16시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 물을 사용하여 희석하고, 에틸 아세테이트 (50 mL x 3)로 추출하고, 유기 상을 포화 염수 (50 mL x 2)로 세척하였다. 유기 상을 무수 소듐 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하여 건조제를 제거하였다. 잔류물을 실리카 젤 크로마토그래피 (석유 에테르 / 에틸 아세테이트 84:16)를 통해 정제하여, 표적 생성물 t-부틸-6-((t-부톡시카보닐) (메틸)아미노)-2-(디메톡시메틸)-5',6'-디히드로-[3,4'-디피리딘]-1'(2'H)-카복실레이트 23b (0.13 g, 무색 오일)를 51%의 수율로 수득하였다.

[0535]

MS m/z (ESI): 464 [M+1]

[0536]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.64 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.67-5.65 (m, 1H), 5.54 (s, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.65 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.46 (s, 6H), 3.45 (s, 3H), 2.40-2.38 (m, 2H), 1.53 (s, 9H), 1.52 (s, 9H).

[0537]

단계 2

[0538]

t-부틸-4-((t-부톡시카보닐) (메틸)아미노)-2-(디메톡시메틸) 피리드-3-일 피페리딘-1-카복실레이트

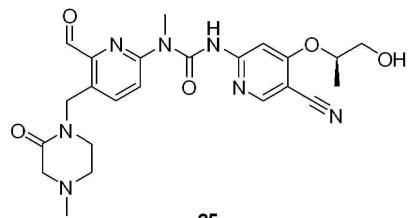
[0539]

화합물 t-부틸-6-((t-부톡시카보닐) (메틸)아미노)-2-(디메톡시메틸)-5',6'-디히드로-[3,4'-디피리딘]-1'(2'H)-카복실레이트 23b (0.13 g, 0.28 mmol), 팔라듐 탄소 (26 mg, 20%), 메탄올 (3 mL) 및 에틸 아세테이트 (2 mL)를 혼합하고, 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 감압 하에 용리시켜, 표적 생성물 t-부틸-4-((t-부톡시카보닐) (메틸)아미노)-2-(디메톡시메틸) 피리드-3-일 피페리딘-1-카복실레이트 23c (0.13 g, 무색 오일)를 조 생성물로서 수득하였다.

- [0540] MS m/z (ESI): 466 [M+1].
- [0541] 단계 3
- [0542] 6-(디메톡시메틸)-N-메틸-5-(피페리딘-4-일) 피리딘-2-아민
- [0543] 화합물 t-부틸-4-(6-((t-부톡시카보닐) (메틸)아미노)-2-(디메톡시메틸) 피리드-3-일) 피페리딘-1-카복실레이트 23c (0.13 g, 0.28 mmol), 트리플루오로아세트산 (1 mL) 및 디클로로메탄 (4 mL)을 혼합하고, 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 용리시켜, 표적 생성물 6-(디메톡시메틸)-N-메틸-5-(피페리딘-4-일) 피리딘-2-아민 트리플루오로아세테이트 염 23d (95 mg, 담황색 고체)를 조 생성물로서 수득하였다.
- [0544] MS m/z (ESI): 266 [M+1].
- [0545] 단계 4
- [0546] t-부틸-4-(2-(디메톡시메틸)-6-(메틸아미노) 피리드-3-일) 피페리딘-1-카복실레이트
- [0547] 화합물 6-(디메톡시메틸)-N-메틸-5-(피페리딘-4-일) 피리딘-2-아민 트리플루오로아세테이트 염 23d (95 mg, 0.25 mmol), 2-t-부틸 2-카보네이트 (82 mg, 0.38 mmol), 트리에틸 아민 (76 mg, 0.75 mmol) 및 디클로로메탄 (4 mL)을 혼합하고, 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 20 mL의 물로 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (20 mL x 3)로 추출하고, 유기 상을 포화 염수 (20 mL x 2)로 세척하였다. 유기 상을 무수 소듐 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하여 건조제를 제거하였다. 잔류물을 정제용 실리카 겔 플레이트 (석유 에테르 / 에틸 아세테이트 3:1)를 통해 정제하여, 표적 생성물 t-부틸-4-(2-(디메톡시메틸)-6-(메틸아미노) 피리드-3-일)피페리딘-1-카복실레이트 23e (80 mg, 백색 고체)를 65%의 수율로 수득하였다.
- [0548] MS m/z (ESI): 366 [M+1].
- [0549] 단계 5
- [0550] t-부틸-4-(2-(디메톡시메틸)-6-(메틸 (페녹시카보닐) 아미노) 피리드-3-일) 피페리딘-1-카복실레이트
- [0551] 화합물 t-부틸-4-(2-(디메톡시메틸)-6-(메틸아미노) 피리드-3-일)피페리딘-1-카복실레이트 23e (40 mg, 0.11 mmol), 디페닐 카보네이트 (47 mg, 0.22 mmol), 리튬 헥사메틸디실라자이드 (0.33 mL, 0.33 mmol, 테트라하이드로푸란 중 1 M 용액) 및 테트라하이드로푸란 (6 mL)을 혼합하고, 0°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 10 mL의 포화 암모늄 클로라이드 용액으로 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (20 mL x 3)로 추출하고, 유기 상을 포화 염수 (20 mL x 2)로 세척하였다. 유기 상을 무수 소듐 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하여 건조제를 제거하였다. 잔류물을 정제용 실리카 겔 플레이트 (석유 에테르 / 에틸 아세테이트 2:1)를 통해 정제하여, 표적 생성물 t-부틸-4-(2-(디메톡시메틸)-6-(메틸 (페녹시카보닐) 아미노) 피리드-3-일)피페리딘-1-카복실레이트 23f (20 mg, 백색 고체)를 38%의 수율로 수득하였다.
- [0552] MS m/z (ESI): 486 [M+1].
- [0553] 단계 6
- [0554] t-부틸-4-(6-(3-(4-클로로-5-시아노피리드-2-일)-1-메틸우레이도)-2-(디메톡시메틸) 피리드-3-일)피페리딘-1-카복실레이트
- [0555] 화합물 t-부틸-4-(2-(디메톡시메틸)-6-(메틸 (페녹시카보닐) 아미노) 피리드-3-일)피페리딘-1-카복실레이트 23f (20 mg, 0.04 mmol), 6-아미노-4-클로로니코티노니트릴 (12 mg, 0.08 mmol), 리튬 헥사메틸디실라자이드 (0.12 mL, 0.12 mmol, 테트라하이드로푸란 중 1 M 용액) 및 테트라하이드로푸란 (2 mL)을 혼합하고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 10 mL의 포화 암모늄 클로라이드 용액으로 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (20 mL x 3)로 추출하고, 유기 상을 포화 염수 (20 mL x 2)로 세척하였다. 유기 상을 무수 소듐 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하여 건조제를 제거하였다. 잔류물을 정제용 실리카 겔 플레이트 (석유 에테르 / 에틸 아세테이트 1.5:1)를 통해 정제하여, 표적 생성물 t-부틸-4-(6-(3-(4-클로로-5-시아노피리드-2-일)-1-메틸우레이도)-2-(디메톡시메틸) 피리드-3-일)피페리딘-1-카복실레이트 카복실레이트 23g (10 mg, 백색 고체)를 45%의 수율로 수득하였다.
- [0556] MS m/z (ESI): 545 & 547 [M+1].
- [0557] 단계 7

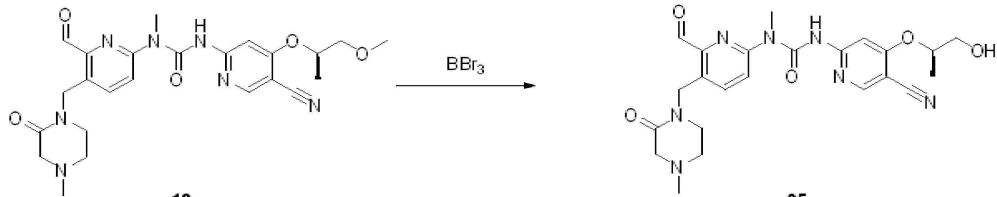
- [0558] t-부틸-4-(6-(3-(5-시아노-4-((2-메톡시에틸)아미노) 피리드-2-일)-1-메틸우레이도)-2-(디메톡시메틸) 피리드-3-일)피페리딘-1-카복실레이트
- [0559] 화합물 t-부틸-4-(6-(3-(4-클로로-5-시아노피리드-2-일)-1-메틸우레이도)-2-(디메톡시메틸) 피리드-3-일)피페리딘-1-카복실레이트 23g (10 mg, 0.02 mmol), 2-메톡시 에틸아민 (3 mg, 0.06 mmol), 디이소프로필 에틸아민 (5 mg, 0.06 mmol) 및 N,N-디메틸아세트아미드 (0.4 mL)를 혼합하고, 50°C에서 16시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 10 mL의 물을 사용하여 희석하고, 에틸 아세테이트 (20 mL x 2)로 추출하고, 유기 상을 포화 염수 (20 mL x 2)로 세척하였다. 유기 상을 무수 소듐 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하여 건조제를 제거하였다. 잔류물을 정제용 실리카 겔 플레이트 (석유 에테르 / 에틸 아세테이트 1.5:1)를 통해 정제하여, 표적 생성물 t-부틸-4-(6-(3-(5-시아노-4-((2-메톡시에틸)아미노) 피리드-2-일)-1-메틸우레이도)-2-(디메톡시메틸) 피리드-3-일)피페리딘-1-카복실레이트 23h (6 mg, 백색 고체)를 56%의 수율로 수득하였다.
- [0560] MS m/z (ESI): 584 [M+1].
- [0561] 단계 8
- [0562] 3-(5-시아노-4-((2-메톡시에틸)아미노) 피리드-2-일)-1-(6-포르밀-5-(피페리딘-4-일) 피리드-2-일)-1-메틸우레이아
- [0563] 화합물 t-부틸-4-(6-(3-(5-시아노-4-((2-메톡시에틸)아미노) 피리드-2-일)-1-메틸우레이도)-2-(디메톡시메틸) 피리드-3-일)피페리딘-1-카복실레이트 23h (6 mg, 0.01 mmol), 염산 (0.8 mL, 37%), 물 (1 mL) 및 테트라하이드로푸란 (2 mL)을 혼합하고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 용리시켜, 표적 생성물 3-(5-시아노-4-((2-메톡시에틸)아미노) 피리드-2-일)-1-(6-포르밀-5-(피페리딘-4-일) 피리드-2-일)-1-메틸우레이아 히드로클로로라이드 23 (4 mg, 백색 고체)을 89%의 수율로 수득하였다.
- [0564] MS m/z (ESI): 438 [M+1]
- [0565]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8.40 (s, 1H), 8.01 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 7.37 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.07 (s, 1H), 3.71-3.58 (m, 6H), 3.55 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 3.25-3.20 (m, 2H), 3.19-3.15 (m, 1H), 2.12-1.95 (m, 4H).
- [0566] 실시예 24
- [0567] (S)-3-(5-시아노-4-((1-메톡시프로포-2-일)옥시) 피리드-2-일)-1-(6-포르밀-5-((4-메틸-2-카보닐피페라진-1-일)메틸) 피리드-2-일)-1-메틸우레이아
- 24**
- [0568] 단계 1에서 (R)-1-메톡시프로판-2-올을 (S)-1-메톡시프로판-2-올로 대체한 것을 제외하고 실시예 18의 조작 단계를 참조하여 실시예 24를 합성하였다.
- [0569] MS m/z (ESI): 496 [M+1]
- [0570]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  13.31 (s, 1H), 10.26 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.94 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 7.29 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.99-4.74 (m, 1H), 3.73-3.55 (m, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 3.37 (t,  $J$  = 5.3 Hz, 2H), 3.20 (s, 2H), 2.67 (t,  $J$  = 5.3 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.41 (d,  $J$  = 6.3 Hz, 3H).
- [0571] 실시예 25
- [0572] (R)-3-(5-시아노-4-((1-히드록시프로포-2-일)옥시) 피리드-2-일)-1-(6-포르밀-5-((4-메틸-2-카보닐피페라진-1-

일)메틸) 피리드-2-일)-1-메틸우레아



[0574]

25



[0575]

25

[0576]

화합물 *(R)*-3-(5-시아노-4-((1-메톡시프로프-2-일)옥시) 피리드-2-일)-1-(6-포르밀-5-((4-메틸-2-카보닐피페라진-1-일)메틸) 피리드-2-일)-1-메틸우레아 18 (4.0 g, 8 mmol) 및 디클로로메탄 (80 mL)을 혼합하였다. 그 안에, 보론 트리브로마이드 (20.2 g, 81 mmol)를 얼음-염 조(ice-salt bath) 내에서 적가하였다. 적가 후, 얼음-염 조를 제거하고, 혼합물을 실온에서 30분 동안 추가로 교반하였다. 이 혼합물을, 그 안에 천천히 부은 빙수 (300 mL)로 켄칭하고, 수성 포화 소듐 카보네이트 용액 (200 mL)을 사용하여 pH 8 내지 9로 조정하고, 디클로로메탄 (150 mL x 3)으로 추출하였다. 유기 상을 합하고, 무수 소듐 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하여 건조제를 제거하고, 감압 하에 용리시켜, 조 생성물을 수득하였으며, 이를 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (디클로로메탄:메탄올 = 20:1) 처리하여 표적 생성물 *(R)*-3-(5-시아노-4-((1-히드록시프로프-2-일)옥시) 피리드-2-일)-1-(6-포르밀-5-((4-메틸-2-카보닐피페라진-1-일)메틸) 피리드-2-일)-1-메틸우레아 25 (2.3 g, 4.8 mmol, 백색 고체)를 60%의 수율로 수득하였다.

[0577]

MS m/z (ESI): 482 [M+1]

[0578]

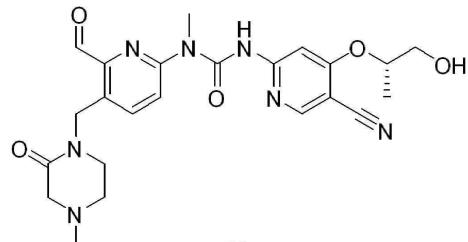
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 13.36 (s, 1H), 10.26 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 8.5Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.5Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.88-4.76 (m, 1H), 3.91-3.78 (m, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.42-3.38 (s, 2H), 3.20 (s, 2H), 2.75-2.63 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.41 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H).

[0579]

실시예 26

[0580]

*(S)*-3-(5-시아노-4-((1-히드록시프로프-2-일)옥시) 피리드-2-일)-1-(6-포르밀-5-((4-메틸-2-카보닐피페라진-1-일)메틸) 피리드-2-일)-1-메틸우레아



[0581]

26

[0582]

단계 1에서 *(R)*-3-(5-시아노-4-((1-메톡시프로프-2-일)옥시) 피리드-2-일)-1-(6-포르밀-5-((4-메틸-2-카보닐피페라진-1-일)메틸) 피리드-2-일)-1-메틸우레아를 *(S)*-3-(5-시아노-4-((1-메톡시프로프-2-일)옥시) 피리드-2-일)-1-(6-포르밀-5-((4-메틸-2-카보닐피페라진-1-일)메틸) 피리드-2-일)-1-메틸우레아로 대체한 것을 제외하고 실시예 25의 조작 단계를 참조하여 실시예 26을 합성하였다.

[0583]

MS m/z (ESI): 482 [M+1]

[0584]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 13.37 (s, 1H), 10.26 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.95 (d, *J* = 8.8

Hz, 1H), 7.32 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.91-4.74 (m, 1H), 3.96-3.76 (m, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.46-3.33 (m, 2H), 3.22 (s, 2H), 2.79-2.62 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.42 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 3H).

[0585] 생물학적 실험

[0586] FGFR4 활성 억제 시험

[0587] 섬유모세포 성장 인자 수용체 4 (FGFR4)의 활성을 대한 본 발명에 따른 화합물의 영향을 시험관내 키나아제 분석 실험에 의해 평가하였다.

[0588] 실험적인 방법은 하기와 같이 요약된다:

[0589] HTRF 키나아제 분석 키트에 의해 키나아제 반응에서의 기질의 인산화 수준을 분석함으로써 FGFR4의 시험관내 활성을 측정하였다. 반응 완충액은 하기 성분들: 5배 희석된 효소 완충액/키나아제 5X (Cisbio, 카탈로그 번호 62EZBFDD) (주요 구성성분: 50 mM HEPES, pH 7.0), 5 mM의  $MgCl_2$ , 1 mM의 DTT로 이루어졌고; 인간 재조합 FGFR4 촉매 구조적 도메인 단백질(catalytic structural domain protein) (아미노산 460-802)은 Tsinghua Protein Research Technology Center로부터 상업적으로 입수가능하였으며, 반응 완충액을 사용하여 0.5 ng/  $\mu$ L의 키나아제 용액으로 희석되었고; 기질 반응 용액은 반응 완충액을 사용하여 500 nM로 희석된 비오틴 표지된 티로신 키나아제 기질 (Cisbio, 카탈로그 번호 62TK0PEC), 및 90  $\mu$ M의 ATP로 이루어졌으며, 분석 용액은 분석 완충액 (Cisbio, 카탈로그 번호 62SDBRDF)을 사용하여 0.125 ng/  $\mu$ L로 희석된  $Eu^{3+}$  표지된 케이지형(cage-shaped) 항체 (Cisbio, 카탈로그 번호 61T66KLB), 및 31.25 nM의 스트랩트아비딘 표지된 XL665 (Cisbio, 카탈로그 번호 610SAXLB)로 이루어졌다.

[0590] 상기 화합물을 100% DMSO 중에 용해시키고 100  $\mu$ M로 희석한 다음, DMSO를 사용하여 0.0061  $\mu$ M의 최소 농도로 4배 연속(4-fold-series) 희석한 다음, 반응 완충액을 사용하여 각각의 농도 포인트를 40배 희석하였다. 화합물의  $IC_{50}$  값이 매우 낮은 경우, 화합물의 초기 농도는 감소될 수 있다.

[0591] 4  $\mu$ L의 화합물 용액 및 2  $\mu$ L의 FGFR4 키나아제 용액을 384 웰(well) 분석 플레이트 (Thermo, 카탈로그 번호 264706) 내로 첨가하고, 균일하게 혼합한 다음, 실온에서 15분 동안 인큐베이션하였고; 후속으로, 4  $\mu$ L의 기질 반응 용액을 그 안에 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 60분 동안 인큐베이션한 다음; 반응물에 대한 동일한 부피의 10  $\mu$ L의 분석 용액을 그 안에 첨가하고, 균일하게 혼합하고, 이어서 실온에 두었다. 60분 후, 효소 반응을 분석 용액 중 EDTA에 의해 종결시키고, 동시에  $Eu^{3+}$  표지된 케이지형 항체 (공여체) 및 스트랩트아비딘 표지된 XL665 항체 (수용체) 둘 모두에 의해, 인산화된 생성물을 확인하였다. 레이저로의 여기 후, 서로에 근접한 공여체 및 수용체는 공명 에너지 전달(energy resonance transfer)을 경험하였으며, 공여체 (620 nm)로부터 수용체 (665 nm)로 전달된 에너지는 Envision으로 검출할 수 있었다. 665/620의 비는 기질의 인산화 정도에 대해 정적 상관관계(positive correlation)에 있으며, 이에 의해 FGFR4 키나아제 활성을 검출하였다. 본 실험에서, 단백질이 첨가되지 않은 군을 음성 대조군 (100% 억제)으로서 사용하였으며, 단백질을 갖지만 화합물이 첨가되지 않은 군을 양성 대조군 (0% 억제)으로서 사용하였다. FGFR4 활성을 대한 상기 화합물의 억제 백분율은 하기 식을 사용하여 계산될 수 있었다:

$$\text{억제 백분율} = 100 - 100 * (\text{신호 화합물} - \text{신호 음성 대조군}) / (\text{신호 양성 대조군} - \text{신호 음성 대조군})$$

[0593] XLfit (ID Business Solutions Ltd., UK)를 사용하여 10개의 농도 포인트로부터 하기 식에 의해 화합물의  $IC_{50}$  값을 계산하였다:

$$Y = \text{Bottom} + (\text{Top} - \text{Bottom}) / (1 + 10^{((\text{Log}IC_{50}-X) * \text{경사도 인자(slope factor)})})$$

[0595] 여기서, Y는 억제 백분율이고, Bottom은 곡선의 바닥 정체기(bottom plateau) (S형 곡선의 바닥 정체기)이고, Top은 곡선의 상단 정체기(top plateau) (S형 곡선의 상단 정체기)이고, X는 측정되는 화합물 농도의 로그값이다.

[0596] FGFR1 활성 억제 시험

[0597] 섬유모세포 성장 인자 수용체 1 (FGFR1)의 활성을 대한 본 발명에 따른 화합물의 영향을 시험관내 키나아제 분석 실험에 의해 평가하였다.

[0598] 실험적인 방법은 하기와 같이 요약된다:

- [0599] HTRF 키나아제 분석 키트에 의해 키나아제 반응에서의 기질의 인산화 수준을 분석함으로써 FGFR1의 시험관내 활성을 측정하였다. 반응 완충액은 하기 성분들: 5배 희석된 효소 완충액/키나아제 5X (Cisbio, 카탈로그 번호 62EZBFDD) (주요 구성성분: 50 mM HEPES, pH 7.0), 5 mM의 MgCl<sub>2</sub>, 1 mM의 DTT로 이루어졌고; 인간 재조합 FGFR1 촉매 구조적 도메인 단백질 (아미노산 308-731)은 회사 자체에 의해 정제되었으며, 반응 완충액을 사용하여 0.6 ng/ μL의 키나아제 용액으로 희석되었고; 기질 반응 용액은 반응 완충액을 사용하여 400 nM로 희석된 비오텐 표지된 티로신 키나아제 기질 (Cisbio, 카탈로그 번호 62TKOPEC), 및 40 μM의 ATP로 이루어졌고, 분석 용액은 분석 완충액 (Cisbio, 카탈로그 번호 62SDBRDF)을 사용하여 0.125 ng/ μL로 희석된 Eu<sup>3+</sup> 표지된 케이지형 항체 (Cisbio, 카탈로그 번호 61T66KLB), 및 25 nM의 스트렙트아비딘 표지된 XL665 (Cisbio, 카탈로그 번호 610SAXLB)로 이루어졌다.
- [0600] 상기 화합물을 100% DMSO 중에 용해시키고 1 mM로 희석한 다음, DMSO를 사용하여 0.0061 μM의 최소 농도로 4배 연속 희석한 다음, 반응 완충액을 사용하여 각각의 농도 포인트를 40배 희석하였다. 화합물의 IC<sub>50</sub> 값이 매우 낮은 경우, 화합물의 초기 농도는 감소될 수 있다.
- [0601] 4 μL의 화합물 용액 및 2 μL의 FGFR1 키나아제 용액을 384 웰 분석 플레이트 (Thermo, 카탈로그 번호 264706) 내로 첨가하고, 균일하게 혼합한 다음, 실온에서 15분 동안 인큐베이션하고; 후속으로, 4 μL의 기질 반응 용액을 그 안에 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 60분 동안 인큐베이션한 다음; 반응물에 대한 동일한 부피의 10 μL의 분석 용액을 그 안에 첨가하고, 균일하게 혼합하고, 이어서 실온에 두었다. 60분 후, 효소 반응을 분석 용액 중 EDTA에 의해 종결시키고, 동시에 Eu<sup>3+</sup> 표지된 케이지형 항체 (공여체) 및 스트렙트아비딘 표지된 XL665 항체 (수용체) 둘 모두에 의해, 인산화된 생성물을 확인하였다. 레이저로의 여기 후, 서로에 근접한 공여체 및 수용체는 공명 에너지 전달을 경험하였으며, 공여체 (620 nm)로부터 수용체 (665 nm)로 전달된 에너지는 Envision으로 검출할 수 있었다. 665/620의 비는 기질의 인산화 정도에 대해 양의(positive) 상관관계에 있으며, 이에 의해 FGFR4 키나아제 활성을 검출하였다. 본 실험에서, 단백질이 첨가되지 않은 군을 음성 대조군 (100% 억제)으로서 사용하였으며, 단백질을 갖지만 상기 화합물이 첨가되지 않은 군을 양성 대조군 (0% 억제)으로서 사용하였다. FGFR1 활성에 대한 상기 화합물의 억제 백분율은 하기 식을 사용하여 계산될 수 있었다:
- [0602] 억제 백분율 = 100 - 100 \* (신호 화합물 - 신호 음성 대조군) / (신호 양성 대조군 - 신호 음성 대조군)
- [0603] XLfit (ID Business Solutions Ltd., UK)를 사용하여 10개 농도 포인트로부터 하기 식에 의해 화합물의 IC<sub>50</sub> 값을 계산하였다:
- [0604]  $Y = \text{Bottom} + (\text{Top} - \text{Bottom}) / (1 + 10^{((\text{LogIC}_{50}-X) * \text{경사도 인자})})$
- [0605] 여기서, Y는 억제 백분율이고, Bottom은 곡선의 바닥 정체기 (S형 곡선의 바닥 정체기)이고, Top은 곡선의 상단 정체기 (S형 곡선의 상단 정체기)이고, X는 측정되는 화합물 농도의 로그값이다.
- [0606] FGFR2 활성 억제 시험
- [0607] 섬유모세포 성장 인자 수용체 2 (FGFR2)의 활성에 대한 본 발명에 따른 화합물의 영향을 시험관내 키나아제 분석 실험에 의해 평가하였다.
- [0608] 실험적인 방법은 하기와 같이 요약된다:
- [0609] HTRF 키나아제 분석 키트에 의해 키나아제 반응에서의 기질의 인산화 수준을 분석함으로써 FGFR2의 시험관내 활성을 측정하였다. 반응 완충액은 하기 성분들: 5배 희석된 효소 완충액/키나아제 5X (Cisbio, 카탈로그 번호 62EZBFDD) (주요 구성성분: 50 mM HEPES, pH 7.0), 5 mM의 MgCl<sub>2</sub>, 1 mM의 DTT로 이루어졌고; 인간 재조합 FGFR2 촉매 구조적 도메인 단백질 (아미노산 400-821)은 Beijing Sino Biological Inc.로부터 상업적으로 입수 가능하였으며, 반응 완충액을 사용하여 0.045 ng/ μL의 키나아제 용액으로 희석되었고; 기질 반응 용액은 반응 완충액을 사용하여 800 nM (Cisbio, 카탈로그 번호 62TKOPEC)로 희석된 비오텐 표지된 티로신 키나아제 기질, 및 50 μM의 ATP로 이루어졌고, 분석 용액은 분석 완충액 (Cisbio, 카탈로그 번호 62SDBRDF)을 사용하여 0.125 ng/ μL로 희석된 Eu<sup>3+</sup> 표지된 케이지형 항체 (Cisbio, 카탈로그 번호 61T66KLB), 및 50 nM의 스트렙트아비딘 표지된 XL665 (Cisbio, 카탈로그 번호 610SAXLB)로 이루어졌다.
- [0610] 상기 화합물을 100% DMSO 중에 용해시키고 100 μM로 희석한 다음, DMSO를 사용하여 0.0061 μM의 최소 농도로

4배 연속 희석한 다음, 반응 완충액을 사용하여 각각의 농도 포인트를 40배 희석하였다. 화합물의  $IC_{50}$  값이 매우 낮은 경우, 화합물의 초기 농도는 감소될 수 있다.

[0611] 4  $\mu$ L의 화합물 용액 및 2  $\mu$ L의 FGFR2 키나아제 용액을 384 웰 분석 플레이트 (Thermo, 카탈로그 번호 264706) 내로 첨가하고, 균일하게 혼합한 다음, 실온에서 15분 동안 인큐베이션하고; 후속으로, 4  $\mu$ L의 기질 반응 용액을 그 안에 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 60분 동안 인큐베이션한 다음; 반응물에 대한 동일한 부피의 10  $\mu$ L의 분석 용액을 그 안에 첨가하고, 균일하게 혼합하고, 이어서 실온에 두었다. 60분 후, 효소 반응을 분석 용액 중 EDTA에 의해 종결시키고, 동시에 Eu<sup>3+</sup> 표지된 케이지형 항체 (공여체) 및 스트렙트아비딘 표지된 XL665 항체 (수용체) 둘 모두에 의해, 인산화된 생성물을 확인하였다. 레이저로의 여기 후, 서로에 근접한 공여체 및 수용체는 공명 에너지 전달을 경험하였으며, 공여체 (620 nm)로부터 수용체 (665 nm)로 전달된 에너지는 Envision으로 검출할 수 있었다. 665/620의 비는 기질의 인산화 정도에 대해 양의(positive) 상관관계에 있으며, 이에 의해 FGFR2 키나아제 활성을 검출하였다. 본 실험에서, 단백질이 첨가되지 않은 군을 음성 대조군 (100% 억제)으로서 사용하였으며, 단백질을 갖지만 화합물이 첨가되지 않은 군을 양성 대조군 (0% 억제)으로서 사용하였다. FGFR2 활성에 대한 상기 화합물의 억제 백분율은 하기 식을 사용하여 계산될 수 있었다:

$$\text{억제 백분율} = 100 - 100 * (\text{신호}_{\text{화합물}} - \text{신호}_{\text{음성 대조군}}) / (\text{신호}_{\text{양성 대조군}} - \text{신호}_{\text{음성 대조군}})$$

[0612] XLfit (ID Business Solutions Ltd., UK)를 사용하여 10개의 농도 포인트로부터 하기 식에 의해 화합물의  $IC_{50}$  값을 계산하였다:

$$Y = \text{Bottom} + (\text{Top} - \text{Bottom}) / (1 + 10^{((\text{Log}IC_{50} - X) * \text{경사도 인자})})$$

[0613] 여기서, Y는 억제 백분율이고, Bottom은 곡선의 바닥 정체기 (S형 곡선의 바닥 정체기)이고, Top은 곡선의 상단 정체기 (S형 곡선의 상단 정체기)이고, X는 측정되는 화합물 농도의 로그값이다.

[0614] FGFR3 활성 억제 시험

[0615] 섬유모세포 성장 인자 수용체 3 (FGFR3)의 활성에 대한 본 발명에 따른 화합물의 영향을 시험관내 키나아제 분석 실험에 의해 평가하였다.

[0616] 실험적인 방법은 하기와 같이 요약된다:

[0617] HTRF 키나아제 분석 키트에 의해 키나아제 반응에서의 기질의 인산화 수준을 분석함으로써 FGFR3의 시험관내 활성을 측정하였다. 반응 완충액은 하기 성분들: 5배 희석된 효소 완충액/키나아제 5X (Cisbio, 카탈로그 번호 62EZBFDD) (주요 구성성분: 50 mM HEPES, pH 7.0), 5 mM의 MgCl<sub>2</sub>, 1 mM의 DTT로 이루어졌고; 인간 재조합 FGFR3 촉매 구조적 도메인 단백질 (아미노산 399-806)은 Sino Biological Inc.로부터 상업적으로 입수 가능하였으며, 반응 완충액을 사용하여 0.3 ng/  $\mu$ L의 키나아제 용액으로 희석되었고; 기질 반응 용액은 반응 완충액을 사용하여 1000 nM (Cisbio, 카탈로그 번호 62TK0PEC)로 희석된 비오틴 표지된 티로신 키나아제 기질, 및 90  $\mu$ M의 ATP로 이루어졌고, 분석 용액은 분석 완충액 (Cisbio, 카탈로그 번호 62SDBRDF)을 사용하여 0.125 ng/  $\mu$ L로 희석된 Eu<sup>3+</sup> 표지된 케이지형 항체 (Cisbio, 카탈로그 번호 61T66KLB), 및 62.5 nM의 스트렙트아비딘 표지된 XL665 (Cisbio, 카탈로그 번호 610SAXLB)로 이루어졌다.

[0618] 상기 화합물을 100% DMSO 중에 용해시키고 100  $\mu$ M로 희석한 다음, DMSO를 사용하여 0.0061  $\mu$ M의 최소 농도로 4배 연속 희석한 다음, 반응 완충액을 사용하여 각각의 농도 포인트를 40배 희석하였다. 화합물의  $IC_{50}$  값이 매우 낮은 경우, 화합물의 초기 농도는 감소될 수 있다.

[0619] 4  $\mu$ L의 화합물 용액 및 2  $\mu$ L의 FGFR3 키나아제 용액을 384 웰 분석 플레이트 (Thermo, 카탈로그 번호 264706) 내로 첨가하고, 균일하게 혼합한 다음, 실온에서 15분 동안 인큐베이션하고; 후속으로, 4  $\mu$ L의 기질 반응 용액을 그 안에 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 60분 동안 인큐베이션한 다음; 반응물에 대한 동일한 부피의 10  $\mu$ L의 분석 용액을 그 안에 첨가하고, 균일하게 혼합하고, 이어서 실온에 두었다. 60분 후, 효소 반응을 분석 용액 중 EDTA에 의해 종결시키고, 동시에 Eu<sup>3+</sup> 표지된 케이지형 항체 (공여체) 및 스트렙트아비딘 표지된 XL665 항체 (수용체) 둘 모두에 의해, 인산화된 생성물을 확인하였다. 레이저로의 여기 후, 서로에 근접한 공여체 및 수용체는 공명 에너지 전달을 경험하였으며, 공여체 (620 nm)로부터 수용체 (665 nm)로 전달된 에너지는 Envision으로 검출할 수 있었다. 665/620의 비는 기질의 인산화 정도에 대해 양의(positive) 상관관계에

있으며, 이에 의해 FGFR3 키나아제 활성을 검출하였다. 본 실험에서, 단백질이 첨가되지 않은 군을 음성 대조군 (100% 억제)으로서 사용하였으며, 단백질을 갖지만 화합물이 첨가되지 않은 군을 양성 대조군 (0% 억제)으로서 사용하였다. FGFR3 활성에 대한 상기 화합물의 억제 백분율은 하기 식을 사용하여 계산될 수 있었다:

$$\text{억제 백분율} = 100 - 100 * (\text{신호}_{\text{화합물}} - \text{신호}_{\text{음성 대조군}}) / (\text{신호}_{\text{양성 대조군}} - \text{신호}_{\text{음성 대조군}})$$

[0622] XLfit (ID Business Solutions Ltd., UK)를 사용하여 10개의 농도 포인트로부터 하기 식에 의해 화합물의  $IC_{50}$  값을 계산하였다:

$$Y = \text{Bottom} + (\text{Top} - \text{Bottom}) / (1 + 10^{((\text{Log}IC_{50}-X) * \text{경사도 인자})})$$

[0623] 여기서, Y는 억제 백분율이고, Bottom은 곡선의 바닥 정체기 (S형 곡선의 바닥 정체기)이고, Top은 곡선의 상단 정체기 (S형 곡선의 상단 정체기)이고, X는 측정되는 화합물 농도의 로그값이다.

[0624] 생물학적 분석 실시예: A: < 10 nM, B: 10-100 nM, C: 100-1000 nM, D: > 1000 nM, ND: 검출되지 않음

화합물 번호	FGFR4 $IC_{50}$ (nM)	FGFR1 $IC_{50}$ (nM)	FGFR2 $IC_{50}$ (nM)	FGFR3 $IC_{50}$ (nM)
1	A	D	ND	ND
2	C	D	ND	ND
3	B	D	ND	ND
4	C	D	ND	ND
5	A	D	ND	ND
6	A	D	ND	ND
7	A	D	ND	ND
8	C	D	ND	ND
9	A	D	D	D
10	A	D	D	D
11	B	D	D	D
12	A	D	D	D
13	B	D	D	D
14	A	D	D	D
15	B	D	ND	ND
16	A	D	D	D
17	C	D	D	D
18	A	D	D	D
19	A	D	D	D
20	A	D	D	D
21	C	D	D	D
22	C	D	D	D
23	B	D	D	ND
24	A	D	D	D
25	A	D	D	D
26	A	D	D	D

[0625] 본 발명에 따른 화합물은 FGFR4에 대한 선택적(selective) 억제 효과를 갖는다.

[0626] Hep3B 세포 증식 억제 시험

[0627] Hep3B 세포 증식에 대한 본 발명에 따른 화합물의 영향을 발광 세포 생존능 시험(luminescence cell viability

test)에 의해 평가하였다.

[0631] 실험적인 방법은 하기와 같이 요약된다:

[0632] CTG(CellTiter-Glo) 분석 키트를 사용하여 고유의 안정한 루시페라아제(luciferase)에 의해 활성 세포 물질대사의 지시체 ATP를 검출하였고, 시험에서 발생된 발광 신호는 배지 중 활성 세포의 계수에 정비례하였으며, 이에 의해 Hep3B의 세포 증식을 검출하였다.

[0633] CellTiter-Glo 작용제 (Promega, G7572)는 CellTiter-Glo 동결건조 분말 및 CellTiter-Glo 완충액으로 이루어 졌으며, 상기 동결건조 분말을, 사용되는 상기 완충액 내에 용해시켰다.

[0634] Hep3B 세포 (ATCC, HB-8064) (세포 공급원: Shanghai Academy of Life Sciences, Chinese Academy of Sciences)를, 10%의 FBS (GBICO, 10099-141) 및 100 유닛(unit)/ml의 마이실린(mycillin) 혼합된 용액 (Thermofisher, 15140122)을 함유하는 DMEM 완전 배지 (Thermofisher, 11995073) 중에서 배양하였다. 세포 점유범위(coverage)가 배양 용기 중 80 내지 90%에 도달하였을 때, 세포가 소화되고, 0.25% 판크레아틴 (EDTA 함유) (Thermofisher, 25200056)으로 블로잉된(blown about) 후, 이들을 각각의 웰 (27  $\mu$ l의 DMEM 완전 배지)에 1000개의 세포를 갖도록 백색 384 웰 플레이트 (Thermofisher, 164610)에 플랜팅(planting)한 다음, 384 웰 플레이트를 37°C 및 5% CO<sub>2</sub>에서 인큐베이터 내에 두고, 밤새 (18 내지 20시간) 배양하였다. 상기 화합물을 100% DMSO 중에 용해시키고 100  $\mu$ M로 희석한 다음, DMSO를 사용하여 0.0061  $\mu$ M의 최소 농도로 4배 연속 희석하고, FBS-무함유 DMEM 배지를 사용하여 각각의 농도 포인트를 50배 희석하였다. 화합물의 IC<sub>50</sub> 값이 매우 낮은 경우, 화합물의 초기 농도는 감소될 수 있다. 밤새 배양 후, 3  $\mu$ l의 DMEM 희석된 화합물을 각각의 웰 내에 첨가하고, 부드럽게 원심분리하고, 균일하게 혼합하였으며, 여기서 10  $\mu$ M의 BLU9931 군이 첨가되어 음성 대조군 (100% 억제)으로서 작용하였고, 0.2% DMSO 군이 첨가되어 양성 대조군 (0% 억제)으로서 작용하였다. 추가의 배양을 위해 이러한 384 웰 플레이트를 37°C 및 5% CO<sub>2</sub>에서 인큐베이터 내에 두고, 72시간 후 꺼내고, 30분 동안 실온에서 정치시켰다. CTG 작용제를 또한 빼내고, 실온으로 균형을 맞췄다. 15  $\mu$ l의 CTG 작용제를 각각의 웰 내에 첨가하고, 충분한 세포 용해를 보장하도록 진탕기 상에 두고 3분 동안 부드럽게 진탕되도록 하였다. 발광 신호가 안정하도록 10분 동안 정치시킨 후, EnVision (Perkin Elmer)으로 발광 신호를 판독하였다.

[0635] Hep3B 세포 증식에 대한 상기 화합물의 억제 백분율은 하기 식을 사용하여 계산될 수 있다:

$$\text{억제 백분율} = 100 - 100 * (\text{신호}_{\text{화합물}} - \text{신호}_{\text{음성 대조군}}) / (\text{신호}_{\text{양성 대조군}} - \text{신호}_{\text{음성 대조군}})$$

[0637] XLfit (ID Business Solutions Ltd., UK)를 사용하여 8개의 농도 포인트로부터 하기 식에 의해 화합물의 IC<sub>50</sub> 값을 계산하였다:

$$Y = \text{Bottom} + (\text{Top} - \text{Bottom}) / (1 + 10^{((\text{LogIC}_{50}-X) * \text{경사도 인자})})$$

[0639] 여기서, Y는 억제 백분율이고, Bottom은 곡선의 바닥 정체기 (S형 곡선의 바닥 정체기)이고, Top은 곡선의 상단 정체기 (S형 곡선의 상단 정체기)이고, X는 측정되는 화합물 농도의 로그값이다.

[0640] 생물학적 분석 실시예: A: < 50 nM, B: 50-100 nM

화합물 번호	Hep3B IC <sub>50</sub> (nM)	화합물 번호	Hep3B IC <sub>50</sub> (nM)
9	A	16	A
10	B	18	A
12	A	19	B
14	A	23	B

[0642] 상기 표로부터, 본 발명에 따른 화합물은 Hep3B 세포 증식에 대한 우수한 억제 효과를 갖는다는 것을 알 수 있다.