



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0024111
(43) 공개일자 2020년03월06일

- | | |
|--|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 417/12 (2006.01) A61K 31/4427 (2006.01)
A61K 31/4523 (2006.01) A61K 31/496 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01) C07D 417/14 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
C07D 417/12 (2013.01)
A61K 31/4427 (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2019-0104641
(22) 출원일자 2019년08월26일
심사청구일자 2019년08월26일</p> <p>(30) 우선권주장
1020180100359 2018년08월27일 대한민국(KR)</p> | <p>(71) 출원인
주식회사 대웅제약
경기도 화성시 향남읍 제약공단4길 35-14</p> <p>(72) 발명자
김월영
경기도 성남시 분당구 판교역로 102, 503동 1402호(백현동, 백현마을5단지아파트)</p> <p>이연입
경기도 화성시 동탄신리천로1길 74, 1906동 604호(목동, 호반베르디움 센트럴포레)
(뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인
유미특허법인</p> |
|--|---|

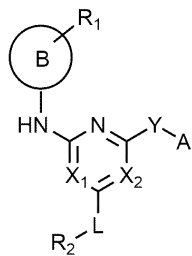
전체 청구항 수 : 총 14 항

(54) 발명의 명칭 신규한 헤테로사이클릭아민 유도체 및 이를 포함하는 약학 조성물

(57) 요약

본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 신규한 헤테로사이클릭아민 유도체 및 이를 포함하는 약학 조성물에 관한 것으로, 본 발명에 따른 화합물은 자가 면역 질환 또는 암의 예방 또는 치료에 유용하게 사용될 수 있다.

[화학식 1]



상기 화학식 1에서, R₁, R₂, X₁, X₂, L, Y, A 및 B에 대한 설명은 명세서에서 정의한 바와 같다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/4523 (2013.01)

A61K 31/496 (2013.01)

A61K 31/506 (2013.01)

A61P 35/00 (2018.01)

A61P 37/00 (2018.01)

C07D 417/14 (2013.01)

C07D 487/04 (2013.01)

(72) 발명자

윤연정

경기도 용인시 수지구 푸른솔로 20, 555동 501호(죽전동, 꽃메마을현대홈타운4단지아파트)

박준석

경기도 용인시 기흥구 동백평촌로 15, 1403동 302호(동백동, 호수마을계룡리슈빌아파트)

엄덕기

경기도 용인시 기흥구 동백평촌로 70, 1005동 902호(동백동, 호수마을상록롯데캐슬)

방극찬

경기도 용인시 수지구 만현로133번길 33, 910동 403호(상현동, 만현마을9단지엘지자이아파트)

정재현

경상남도 김해시 인제로 167, 3동 1902호(어방동, 대우유토피아아파트)

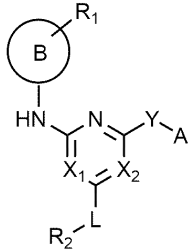
명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

[화학식 1]



상기 화학식 1에서,

B는 N, O 및 S로 구성되는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 헤테로원자를 1개 내지 3개 포함하는 5원 또는 6원 헤테로고리이고, 단 상기 5원 또는 6원 헤테로고리는 N을 적어도 하나 포함하고,

R₁은 수소, 할로젠, C₁₋₄ 알킬, 또는 C₁₋₄ 할로알킬이고,

X₁ 및 X₂는 각각 독립적으로, N, 또는 CR'이고,

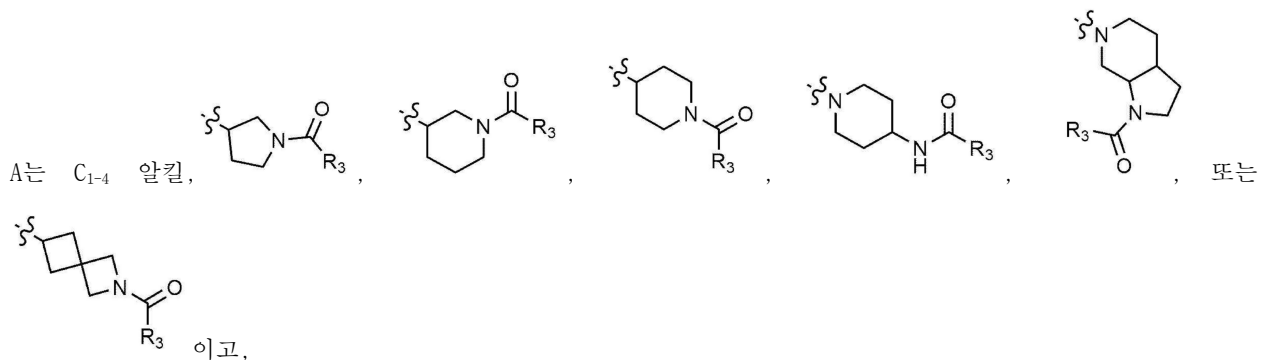
여기서, R'는 수소, 또는 할로젠이고,

L은 결합, C₁₋₄ 알킬렌, 또는 -O-이고,

R₂는 시아노; C₁₋₄ 알킬; C₆₋₁₀ 아릴; 피리디닐; 몰폴리노; 피페라지닐; 또는 피페리디닐이고,

여기서, 상기 피페라지닐 및 피페리디닐은 각각 독립적으로, 비치환되거나, 또는 C₁₋₄ 알킬, 시아노로 치환된 C₁₋₄ 알킬, 아미노로 치환된 C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 알콕시로 치환된 C₁₋₄ 알킬, 또는 -CO-(C₁₋₄ 알킬)로 치환되고,

Y는 결합, -O-, -NH-, 또는 -N(C₁₋₄ 알킬)-이고,



여기서, R₃는 C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 할로알킬, C₂₋₄ 알케닐, C₂₋₄ 할로알케닐, C₂₋₄ 알키닐, 또는 C₂₋₄ 할로알키닐이다.

청구항 2

제1항에 있어서,

B는 티아졸, 피라졸, 피리딘, 또는 피리미딘 고리이고,
 R_1 은 수소, 클로로, 메틸, 또는 트리플루오로메틸인,
 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 3

제1항에 있어서,
 X_1 및 X_2 는 모두 CH이거나,
 X_1 및 X_2 중 하나는 CF이고, 다른 하나는 CH이거나, 또는
 X_1 및 X_2 중 하나는 N이고, 다른 하나는 CH인,
 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 4

제1항에 있어서,
 L은 결합, 메틸렌, 또는 -O-인,
 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 5

제1항에 있어서,
 R_2 는 시아노; 메틸; 페닐; 피리디닐; 몰폴리노; 메틸로 치환된 피페라지닐; 에틸로 치환된 피페라지닐; 2-시아노에틸로 치환된 피페라지닐; 3-아미노프로필로 치환된 피페라지닐; 2-메톡시에틸로 치환된 피페라지닐; -CO-(메틸)로 치환된 피페라지닐; 비치환된 피페리디닐; 또는 메틸로 치환된 피페리디닐인,
 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 6

제1항에 있어서,
 Y는 결합, -O-, -NH-, 또는 -N(메틸)-인,
 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 7

제1항에 있어서,
 R_3 는 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}=\text{CHCH}_3$, $-\text{CH}=\text{CHCl}$, $-\text{C}\equiv\text{CH}$, 또는 $-\text{C}\equiv\text{CCH}_3$ 인,
 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

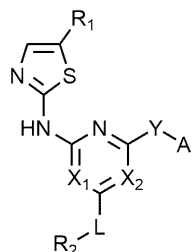
청구항 8

제1항에 있어서,

상기 화학식 1은 하기 화학식 1-1로 표시되는,

화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

[화학식 1-1]



상기 화학식 1-1에서,

R₁은 수소, C₁₋₄ 알킬, 또는 C₁₋₄ 할로알킬이고,

X₁ 및 X₂는 각각 독립적으로, N, 또는 CR'이고,

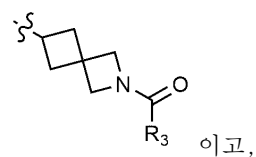
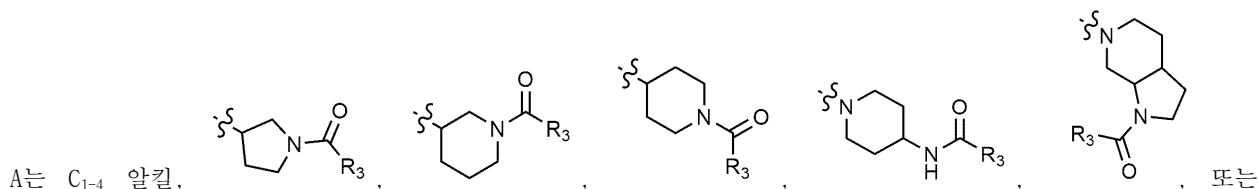
여기서, R'는 수소, 또는 할로겐이고,

L은 결합, C₁₋₄ 알킬렌, 또는 -O-이고,

R₂는 시아노; C₁₋₄ 알킬; C₆₋₁₀ 아릴; 피리디닐; 몰폴리노; 피페라지닐; 또는 피페리디닐이고,

여기서, 상기 피페라지닐 및 피페리디닐은 각각 독립적으로, 비치환되거나, 또는 C₁₋₄ 알킬, 시아노로 치환된 C₁₋₄ 알킬, 아미노로 치환된 C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 알콕시로 치환된 C₁₋₄ 알킬, 또는 -CO-(C₁₋₄ 알킬)로 치환되고,

Y는 결합, -O-, -NH-, 또는 -N(C₁₋₄ 알킬)-이고,



여기서, R₃는 C₁₋₄ 할로알킬, C₂₋₄ 알케닐, C₂₋₄ 할로알케닐, 또는 C₂₋₄ 알키닐이다.

청구항 9

제8항에 있어서,

R₁은 C₁₋₄ 알킬이고,

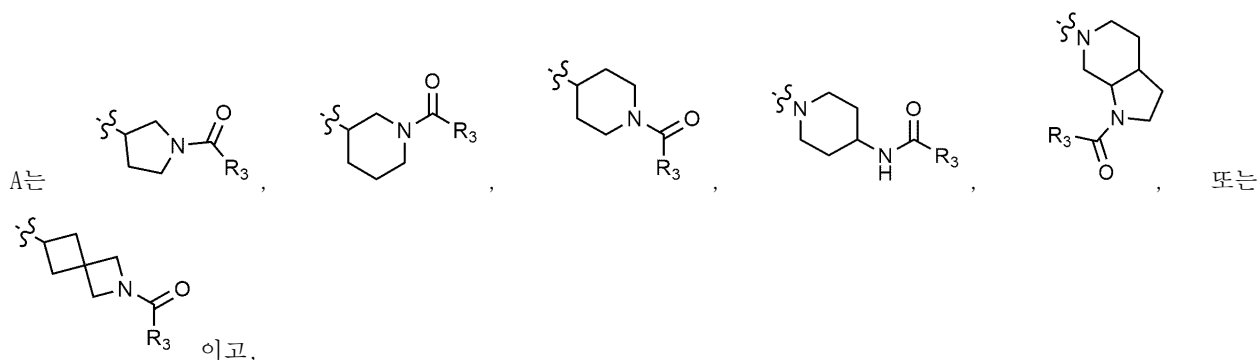
X₁ 및 X₂는 각각 독립적으로, N 또는 CH이고,

L은 결합, C₁₋₄ 알킬렌, 또는 -O-이고,

R₂는 시아노; C₁₋₄ 알킬; C₆₋₁₀ 아릴; 피리디닐; 몰폴리노; 피페라지닐; 또는 피페리디닐이고,

여기서, 상기 피페라지닐 및 피페리디닐은 각각 독립적으로, 비치환되거나, 또는 C₁₋₄ 알킬, 시아노로 치환된 C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 알콕시로 치환된 C₁₋₄ 알킬, 또는 -CO-(C₁₋₄ 알킬)로 치환되고,

Y는 결합, -O-, -NH-, 또는 -N(C₁₋₄ 알킬)-이고,



여기서, R₃는 C₂₋₄ 알케닐, 또는 C₂₋₄ 알키닐이다.

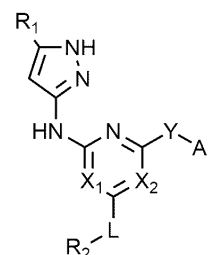
청구항 10

제1항에 있어서,

상기 화학식 1은 하기 화학식 1-2로 표시되는,

화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

[화학식 1-2]



상기 화학식 1-2에서,

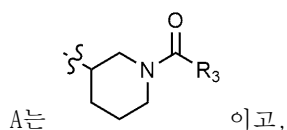
R₁은 수소, 또는 할로겐이고,

X₁ 및 X₂는 각각 독립적으로, N 또는 CH이고,

L은 C₁₋₄ 알킬렌이고,

R₂는 몰폴리노이고,

Y는 -NH-이고,



여기서, R₃는 C₂₋₄ 알케닐이다.

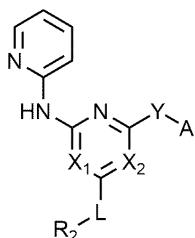
청구항 11

제1항에 있어서,

상기 화학식 1은 하기 화학식 1-3으로 표시되는,

화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

[화학식 1-3]



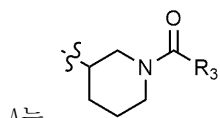
상기 화학식 1-3에서,

X_1 및 X_2 는 각각 독립적으로, N 또는 CH이고,

L은 C_{1-4} 알킬렌이고,

R_2 는 몰폴리노이고,

Y는 -NH-이고,



A는 이고,

여기서, R_3 는 C_{2-4} 알케닐이다.

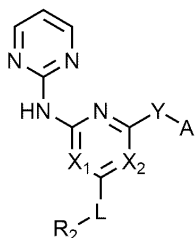
청구항 12

제1항에 있어서,

상기 화학식 1은 하기 화학식 1-4로 표시되는,

화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

[화학식 1-4]



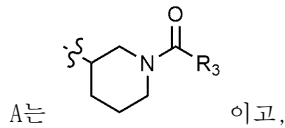
상기 화학식 1-4에서,

X_1 및 X_2 는 각각 독립적으로, N 또는 CH이고,

L은 C_{1-4} 알킬렌이고,

R_2 는 몰폴리노이고,

Y는 -NH-이고,



여기서, R₃는 C₂₋₄ 알케닐이다.

청구항 13

제1항에 있어서,

상기 화학식 1로 표시되는 화합물은,

- 1) 1-(3-((6-((5-메틸티아졸-2-일)아미노)-4-(몰폴리노메틸)피리딘-2-일)아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온,
- 2) 1-(3-((6-((5-메틸티아졸-2-일)아미노)-4-(몰폴리노메틸)피리딘-2-일)아미노)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온,
- 3) 1-(4-((6-((5-메틸티아졸-2-일)아미노)-4-(몰폴리노메틸)피리딘-2-일)아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온,
- 4) (R)-1-(3-((6-((5-메틸티아졸-2-일)아미노)-4-(몰폴리노메틸)피리딘-2-일)아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온,
- 5) (S)-1-(3-((6-((5-메틸티아졸-2-일)아미노)-4-(몰폴리노메틸)피리딘-2-일)아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온,
- 6) (R)-1-(3-((6-((5-메틸티아졸-2-일)아미노)-4-(몰폴리노메틸)피리딘-2-일)아미노)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온,
- 7) (S)-1-(3-((6-((5-메틸티아졸-2-일)아미노)-4-(몰폴리노메틸)피리딘-2-일)아미노)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온,
- 8) 1-(3-((2-((5-메틸티아졸-2-일)아미노)-6-(몰폴리노메틸)피리미딘-4-일)아미노)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온,
- 9) (E)-1-(3-((2-((5-메틸티아졸-2-일)아미노)-6-(몰폴리노메틸)피리미딘-4-일)아미노)피롤리딘-1-일)부트-2-엔-1-온,
- 10) 1-(3-((6-((5-메틸티아졸-2-일)아미노)-4-(몰폴리노메틸)피리딘-2-일)옥시)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온,
- 11) 1-(4-((6-((5-메틸티아졸-2-일)아미노)-4-(몰폴리노메틸)피리딘-2-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온,
- 12) 1-(3-((6-((5-메틸티아졸-2-일)아미노)-4-(몰폴리노메틸)피리딘-2-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온,
- 13) (R)-1-(3-((6-((5-메틸티아졸-2-일)아미노)-4-(몰폴리노메틸)피리딘-2-일)아미노)피페리딘-1-일)부트-2-인-1-온,
- 14) 1-(3-((6-((5-메틸티아졸-2-일)아미노)-4-(몰폴리노메틸)피리딘-2-일)아미노)피롤리딘-1-일)부트-2-인-1-온,
- 15) (S)-1-(3-((6-((5-메틸티아졸-2-일)아미노)-4-(몰폴리노메틸)피리딘-2-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온,
- 16) (R)-1-(3-((6-((5-메틸티아졸-2-일)아미노)-4-(몰폴리노메틸)피리딘-2-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-

1-온,

17) 1-(3-((4-((5-메틸티아졸-2-일)아미노)-6-(몰폴리노메틸)피리미딘-2-일)아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온,

18) (S)-1-(3-((6-((5-메틸티아졸-2-일)아미노)-4-(몰폴리노메틸)피리딘-2-일)아미노)피페리딘-1-일)부트-2-인-1-온,

19)

1-(4-((6-((5-메틸티아졸-2-일)아미노)-4-(몰폴리노메틸)피리딘-2-일)아미노)피페리딘-1-일)부트-2-인-1-온,

20) (S)-1-(3-((4-((4-아세틸피페라진-1-일)메틸)-6-((5-메틸티아졸-2-일)아미노)피리딘-2-일)아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온,

21) (S)-1-(3-((4-((5-메틸티아졸-2-일)아미노)-6-(몰폴리노메틸)피리미딘-2-일)아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온,

22) (S)-1-(3-((4-((4-(2-메톡시에틸)피페라진-1-일)메틸)-6-((5-메틸티아졸-2-일)아미노)피리딘-2-일)아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온,

23) (S)-1-(3-((4-((5-메틸티아졸-2-일)아미노)-6-(몰폴리노메틸)피리미딘-2-일)아미노)피페리딘-1-일)부트-2-인-1-온,

24) (S)-1-(3-((4-((5-메틸티아졸-2-일)아미노)-6-(몰폴리노메틸)피리미딘-2-일)아미노)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온,

25) (R)-1-(3-((4-((5-메틸티아졸-2-일)아미노)-6-(몰폴리노메틸)피리미딘-2-일)아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온,

26) (S)-1-(3-(메틸(6-((5-메틸티아졸-2-일)아미노)-4-(몰폴리노메틸)피리딘-2-일)아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온,

27) N-(1-(6-((5-메틸티아졸-2-일)아미노)-4-(몰폴리노메틸)피리딘-2-일)피페리딘-4-일)아크릴아마이드,

28) 1-(6-(6-((5-메틸티아졸-2-일)아미노)-4-(몰폴리노메틸)피리딘-2-일)옥타하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온,

29) 1-(6-(6-((5-메틸티아졸-2-일)아미노)-4-(몰폴리노메틸)피리딘-2-일)옥타하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-1-일)부트-2-인-1-온,

30) 1-(6-((6-((5-메틸티아졸-2-일)아미노)-4-(몰폴리노메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자스포로[3.3]헵탄-2-일)프로프-2-엔-1-온,

31) (S)-1-(3-((4-((5-메틸티아졸-2-일)아미노)-6-(피페리딘-1-일메틸)피리미딘-2-일)아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온,

32) (S)-1-(3-((4-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)-6-((5-메틸티아졸-2-일)아미노)피리미딘-2-일)아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온,

33) (S)-1-(3-((4-((1-메틸피페리딘-4-일)옥시)-6-((5-메틸티아졸-2-일)아미노)피리딘-2-일)아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온,

34) (S)-3-(4-((2-((1-아크릴로일피페리딘-3-일)아미노)-6-((5-메틸티아졸-2-일)아미노)피리딘-4-일)메틸)피페라진-1-일)프로판엔나이트릴,

35) (S)-1-(3-((4-메틸-6-((5-메틸티아졸-2-일)아미노)피리딘-2-일)아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온,

36) (S)-1-(3-((6-((5-메틸티아졸-2-일)아미노)-4-(피리딘-3-일메틸)피리딘-2-일)아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온,

37) (S)-1-(3-((6-((5-메틸티아졸-2-일)아미노)-4-(피리딘-2-일메틸)피리딘-2-일)아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온,

- 38) (S)-2-((1-아크릴로일피페리딘-3-일)아미노)-6-((5-메틸티아졸-2-일)아미노)아이소니코티노니트릴,
- 39) (S)-1-(3-((6-((5-메틸티아졸-2-일)아미노)-4-페닐피리딘-2-일)아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온,
- 40) (S)-1-(3-((4-((1-메틸피페리딘-4-일)옥시)-6-((5-메틸티아졸-2-일)아미노)피리딘-2-일)아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온,
- 41) (S)-1-(3-((4-((1-메틸피페리딘-4-일)옥시)-6-((5-메틸티아졸-2-일)아미노)피리딘-2-일)아미노)피페리딘-1-일)부트-2-엔-1-온,
- 42) (S)-1-(3-((4-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)-6-((5-메틸티아졸-2-일)아미노)피리딘-2-일)아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온,
- 43) (S)-1-(3-((4-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)-6-((5-메틸티아졸-2-일)아미노)피리딘-2-일)아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온,
- 44) 5-메틸-N-(6-메틸-4-(몰폴리노메틸)피리딘-2-일)티아졸-2-아민,
- 45) (S)-3-클로로-1-(3-(6-(5-메틸티아졸-2-일)아미노)-4-(몰폴리노메틸)피리딘-2-일)아미노)피페리딘-1-일)프로판-1-온,
- 46) (S,E)-3-클로로-1-(3-(6-(5-메틸티아졸-2-일)아미노)-4-(몰폴리노메틸)피리딘-2-일)아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온,
- 47) (S)-1-(3-(4-((4-(3-아미노프로필)피페라진-1-일)메틸)-6-(5-메틸티아졸-2-일)아미노)피리딘-2-일)아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온,
- 48) (S)-1-(3-(6-(1H-피라졸-3-일)아미노)-4-(몰폴리노메틸)피리딘-2-일)아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온,
- 49) (S)-1-(3-(4-(몰폴리노메틸)-6-(5-(트리플루오로메틸)티아졸-2-일)아미노)피리딘-2-일)아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온,
- 50) (S)-1-(3-(6-(5-클로로-1H-피라졸-3-일)아미노)-4-(몰폴리노메틸)피리딘-2-일)아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온,
- 51) (S)-1-(3-(4-(몰폴리노메틸)-6-(티아졸-2-일)아미노)피리딘-2-일)아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온,
- 52) (S)-1-(3-(3-플루오로-6-(5-메틸티아졸-2-일)아미노)-4-(몰폴리노메틸)피리딘-2-일)아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온,
- 53) (S)-1-(3-(4-(몰폴리노메틸)-6-(피리딘-2-일)아미노)피리딘-2-일)아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온, 및
- 54) (S)-1-(3-(4-(몰폴리노메틸)-6-(피리미딘-2-일)아미노)피리딘-2-일)아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온
- 으로 구성되는 군으로부터 선택되는 어느 하나인,
- 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효 성분으로 포함하는, 자가 면역 질환 또는 암의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

발명의 설명

기술 분야

본 발명은 BTK(Bruton's Tyrosine Kinase) 저해제로서 유용한 신규한 헤테로사이클릭아민 및 이를 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다.

[0001]

배경 기술

- [0002] ITK(Interleukin-2 Tyrosine Kinase)와 BTK(Bruton's Tyrosine Kinase)는 Tec(tyrosine kinase expressed in hepatocellular carcinoma), RLK(Resting Lymphocyte Kinase) 및 BMX(Bone-Marrow tyrosine kinase gene on chromosome X)와 함께 TEC 계열의 수용체를 가지지 않는 티로신 키나아제의 일종으로 다양한 면역 반응에 작용한다.
- [0004] ITK는 T세포 뿐만 아니라 NK 세포와 mast세포에서 발현되며, IL-2, IL-4, IL-5, IL-10, IL-13 및 IL-17과 같은 중요한 사이토 카인의 생산 및 T- 세포 증식에 중요한 역할을 한다(Schaeffer et al. Nat. Immune 2001,2, 1183; Fowell et al. Immunity, 1999, 11, 399). T 세포는 TCR 신호전달에 의하여 활성화 되며 활성화된 T세포는 염증성 사이토카인 생성, B 세포 및 마크로파지를 활성화 시켜 RA와 같은 자가면역 질환을 유발한다(Sahu N. et al. Curr Top Med Chem. 2009, 9, 690). 기존에는 T세포가 Th1 세포로 활성화되어 RA 질환이 유발되는 것으로 알려졌으나 최근에 Th1 세포뿐만 아니라 Th17/Treg가 RA의 병인으로 작용된다고 보고되었다(J Leipe J. et al. Arthritis Rheum. 2010, 62, 2876). 또한 ITK는 기존에 천식 등 면역치료 약물 타겟으로 개발된 사례가 있으나 RA 치료제로 개발된 사례는 없다(Lo H. Y Expert Opin Ther Pat. 2010, 20, 459). 하지만 최근 ITK-/- 마우스를 통하여 Th17과 Treg 세포를 발생을 조절하는 것이 보고되어 RA 치료 타겟으로 충분한 가능성을 가지고 있다(Gomez-Rodriguez J. et al. J. Exp. Med. 2014, 211, 529).
- [0006] ITK 저해제 PRN694을 이용한 연구에서, RA 질환의 대표적 염증성 사이토카인인 TNF- α 가 감소하는 연구 등이 보고되어 ITK 저해를 통하여 Th17 발현을 조절하여 RA 치료제로 개발 가능성을 확인할 수 있었다(Zhong Y. et al. THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY 2015, 290, 5960).
- [0008] BTK는 초기 B-세포의 발달뿐만 아니라 성숙한 B-세포 활성화, 신호전달 및 생존의 조절체로서 기능한다. 상기 B-세포는 항원제시 세포(antigen-presenting cell)의 표면에 붙어 있는 항원을 인지하는 B 세포 수용체(B cell receptor; BCR)에 의해 신호가 전달되고 성숙한 항체 생성 세포로 활성화된다. 그러나, BCR에 의한 비정상적인 신호 전달은 비정상적인 B-세포 증식 및 병리학적 자가항체의 형성을 야기하게 되고, 이에 따라 암, 자가면역 및/또는 염증성 질환을 유도할 수 있다. 따라서, 비정상적인 B-세포의 증식에서, BTK가 결핍되는 경우 BCR에 의한 신호 전달이 차단될 수 있다. 이에 따라, BTK의 저해는 B-세포 매개 질병 과정을 차단할 수 있어, BTK 저해제의 사용은 B-세포 매개 질병의 치료를 위한 유용한 접근일 수 있다.
- [0010] 또한, BTK는 B-세포 외에도 질병과 관련될 수 있는 다른 세포들에 의해서도 발현될 수 있다. 일 예로, BTK는 골수 세포에서 Fc-감마 신호전달의 중요 구성 성분으로, 비만 세포(mast cell)에 의해 발현된다. 구체적으로 BTK-결핍 골수 유도된 비만 세포는 손상된 항원 유도된 탈과립을 나타내어, BTK 활성의 저해는 알레르기 및 천식과 같은 병리학적인 비만 세포 반응을 치료하는 데 유용한 것으로 알려져 있다(Iwaki et al. J. Biol. Chem. 2005 280:40261). 또한, BTK 활성이 없는 XLA 환자의 단핵구는 자극에 뒤따르는 TNF 알파 생성이 줄어들어, BTK 저해제에 의해 TNF 알파 매개 염증을 억제할 수 있음이 알려져 있다(Horwood et al. J. Exp. Med. 197:1603, 2003 참조).
- [0012] 현재 BTK 및 ITK를 이중 저해하는 물질로 개발된 사례는 없으나, BTK 저해제로서, W02008/039218은 4-아미노피라졸로[3,4-d]피리미디닐피페리딘 유도체를 개시한 바 있으며, W02015/061247은 피리딘, 피리미딘, 피라진 및 피리다진 화합물과 같은 헤테로 화합물을 개시한 바 있으며, W02014/055934는 피리미디닐페닐아크릴아미드 유도체를 개시한 바 있다. ITK 저해제로서 W02005/066335는 아미노벤즈이미다졸, W02005/056785은 피리돈, W02002050071은 아미노티아졸 유도체를 개시하였으며, 최근에 W02014/036016는 벤즈이미다졸 유도체를 개시한 바 있다.
- [0014] 이에 본 발명자는, 신규 화합물을 연구한 결과, 현재까지 보고된 BTK, ITK 저해제와는 상이한 화학 구조를 가진

화합물이 우수한 BTK 및 ITK 이중 활성 저해 효과를 가짐을 확인하여 본 발명을 완성하였다. 본 발명에 속하는 화합물들은 주로 그 자체로 BTK 및 ITK 저해 활성을 가지나, 체내에 흡수된 후 특수한 체내 환경에 의해 혹은 대사과정의 산물 등이 효능제로서 약리작용을 나타낼 가능성도 배제하지는 않는다.

발명의 내용

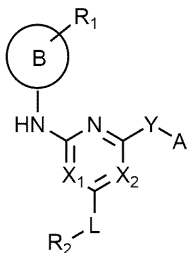
해결하려는 과제

[0015] 본 발명은 BTK 저해제로서 유용한 신규한 헤테로사이클릭아민 유도체 및 이를 포함하는 약학 조성물을 제공하기 위한 것이다.

과제의 해결 수단

[0016] 상기 과제를 해결하기 위하여, 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다:

[0017] [화학식 1]



[0018]

[0019] 상기 화학식 1에서,

[0020] B는 N, O 및 S로 구성되는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 헤테로원자를 1개 내지 3개 포함하는 5원 또는 6원 헤테로고리이고, 단 상기 5원 또는 6원 헤테로고리는 N을 적어도 하나 포함하고,

[0021] R₁은 수소, 할로젠, C₁₋₄ 알킬, 또는 C₁₋₄ 할로알킬이고,

[0022] X₁ 및 X₂는 각각 독립적으로, N, 또는 CR' 이고,

[0023] 여기서, R'는 수소, 또는 할로젠이고,

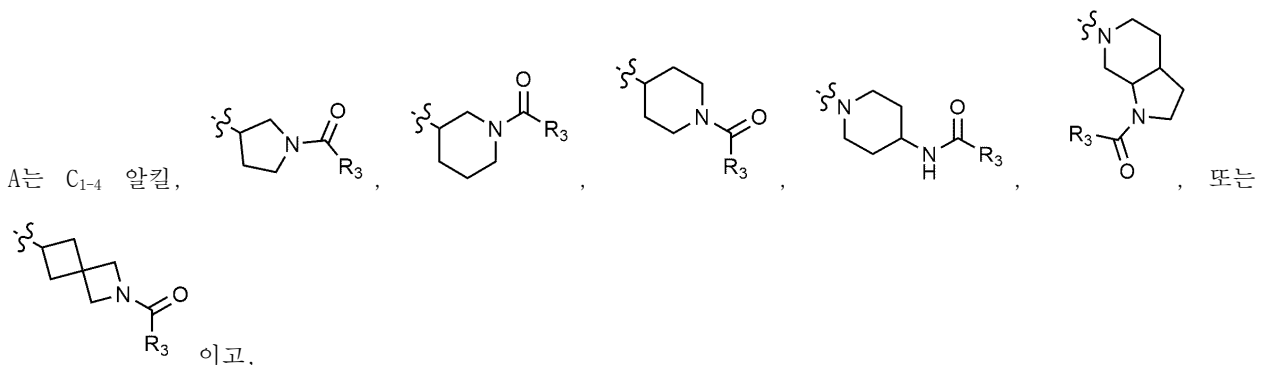
[0024] L은 결합, C₁₋₄ 알킬렌, 또는 -O-이고,

[0025] R₂는 시아노; C₁₋₄ 알킬; C₆₋₁₀ 아릴; 피리디닐; 몰폴리노; 피페라지닐; 또는 피페리디닐이고,

[0026] 여기서, 상기 피페라지닐 및 피페리디닐은 각각 독립적으로, 비치환되거나, 또는 C₁₋₄ 알킬, 시아노로 치환된 C₁₋₄ 알킬, 아미노로 치환된 C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 알콕시로 치환된 C₁₋₄ 알킬, 또는 -CO-(C₁₋₄ 알킬)로 치환되고,

[0027] Y는 결합, -O-, -NH-, 또는 -N(C₁₋₄ 알킬)-이고,

[0028]



[0029]

여기서, R₃는 C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 할로알킬, C₂₋₄ 알케닐, C₂₋₄ 할로알케닐, C₂₋₄ 알키닐, 또는 C₂₋₄

할로알킬닐이다.

[0031] 바람직하게는, B는 티아졸, 피라졸, 피리딘, 또는 피리미딘 고리이고,

[0032] R₁은 수소, 클로로, 메틸, 또는 트리플루오로메틸이다.

[0034] 바람직하게는,

[0035] X₁ 및 X₂는 모두 CH이거나;

[0036] X₁ 및 X₂ 중 하나는 CF이고, 다른 하나는 CH이거나; 또는

[0037] X₁ 및 X₂ 중 하나는 N이고, 다른 하나는 CH이다.

[0038] 보다 바람직하게는,

[0039] X₁ 및 X₂는 모두 CH이거나

[0040] X₁은 CH이고, X₂는 CF이거나;

[0041] X₁은 CH이고, X₂는 N이거나; 또는

[0042] X₁은 N이고, X₂는 CH이다.

[0044] 바람직하게는, L은 결합, 메틸렌, 또는 -O-이다.

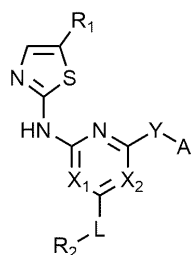
[0046] 바람직하게는, R₂는 시아노; 메틸; 페닐; 피리디닐; 몰폴리노; 메틸로 치환된 피페라지닐; 에틸로 치환된 피페라지닐; 2-시아노에틸로 치환된 피페라지닐; 3-아미노프로필로 치환된 피페라지닐; 2-메톡시에틸로 치환된 피페라지닐; -CO-(메틸)로 치환된 피페라지닐; 비치환된 피페리디닐; 또는 메틸로 치환된 피페리디닐이다.

[0048] 바람직하게는, Y는 결합, -O-, -NH-, 또는 -N(메틸)-이다.

[0050] 바람직하게는, R₃는 -CH₂CH₂Cl, -CH=CH₂, -CH=CHCH₃, -CH=CHCl, -C≡CH, 또는 -C≡CCH₃이다.

[0052] 바람직하게는, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 하기 화학식 1-1로 표시된다:

[0053] [화학식 1-1]



[0054]

[0055] 상기 화학식 1-1에서,

[0056] R₁은 수소, C₁₋₄ 알킬, 또는 C₁₋₄ 할로알킬이고,

[0057] X_1 및 X_2 는 각각 독립적으로, N, 또는 CR'이고,

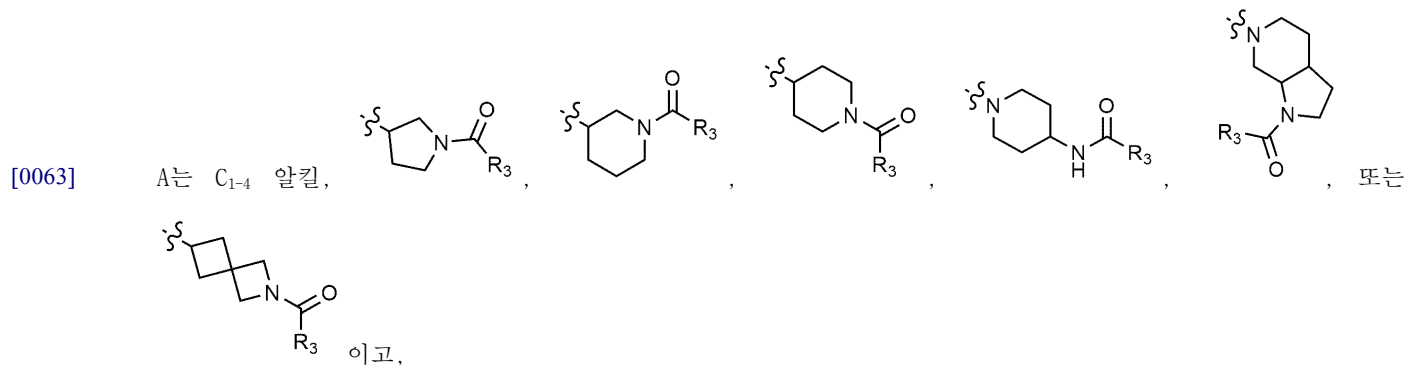
[0058] 여기서, R'는 수소, 또는 할로겐이고,

[0059] L은 결합, C_{1-4} 알킬렌, 또는 -O-이고,

[0060] R_2 는 시아노; C_{1-4} 알킬; C_{6-10} 아릴; 피리디닐; 몰폴리노; 피페라지닐; 또는 피페리디닐이고,

[0061] 여기서, 상기 피페라지닐 및 피페리디닐은 각각 독립적으로, 비치환되거나, 또는 C_{1-4} 알킬, 시아노로 치환된 C_{1-4} 알킬, 아미노로 치환된 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시로 치환된 C_{1-4} 알킬, 또는 -CO-(C_{1-4} 알킬)로 치환되고,

[0062] Y는 결합, -O-, -NH-, 또는 -N(C_{1-4} 알킬)-이고,



[0064] 여기서, R_3 는 C_{1-4} 할로알킬, C_{2-4} 알케닐, C_{2-4} 할로알케닐, 또는 C_{2-4} 알키닐이다.

[0066] 바람직하게는, 상기 화학식 1-1에서,

[0067] R_1 은 C_{1-4} 알킬이고,

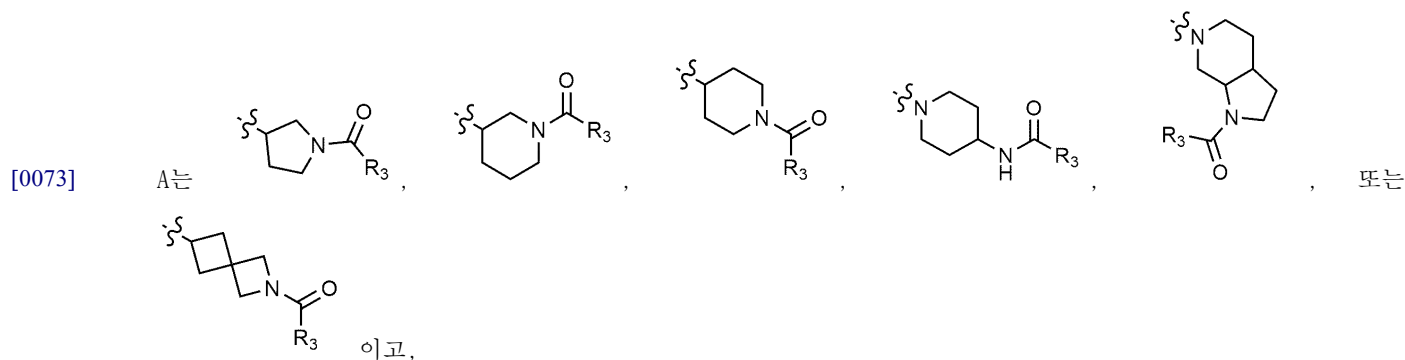
[0068] X_1 및 X_2 는 각각 독립적으로, N 또는 CH이고,

[0069] L은 결합, C_{1-4} 알킬렌, 또는 -O-이고,

[0070] R_2 는 시아노; C_{1-4} 알킬; C_{6-10} 아릴; 피리디닐; 몰폴리노; 피페라지닐; 또는 피페리디닐이고,

[0071] 여기서, 상기 피페라지닐 및 피페리디닐은 각각 독립적으로, 비치환되거나, 또는 C_{1-4} 알킬, 시아노로 치환된 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시로 치환된 C_{1-4} 알킬, 또는 -CO-(C_{1-4} 알킬)로 치환되고,

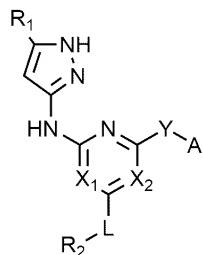
[0072] Y는 결합, -O-, -NH-, 또는 -N(C_{1-4} 알킬)-이고,



[0074] 여기서, R_3 는 C_{2-4} 알케닐, 또는 C_{2-4} 알키닐이다.

[0076] 또한 바람직하게는, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 하기 화학식 1-2로 표시된다:

[0077] [화학식 1-2]



[0078]

[0079] 상기 화학식 1-2에서,

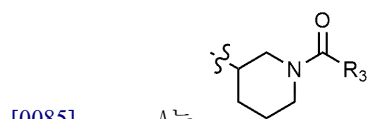
[0080] R₁은 수소, 또는 할로젠이고,

[0081] X₁ 및 X₂는 각각 독립적으로, N 또는 CH이고,

[0082] L은 C₁₋₄ 알킬렌이고,

[0083] R₂는 몰폴리노이고,

[0084] Y는 -NH-이고,

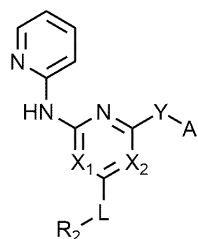


[0085] A는 이고,

[0086] 여기서, R₃는 C₂₋₄ 알케닐이다.

[0088] 또한 바람직하게는, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 하기 화학식 1-3으로 표시된다:

[0089] [화학식 1-3]



[0090]

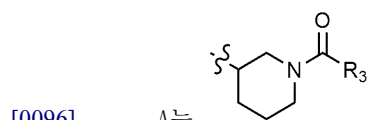
[0091] 상기 화학식 1-3에서,

[0092] X₁ 및 X₂는 각각 독립적으로, N 또는 CH이고,

[0093] L은 C₁₋₄ 알킬렌이고,

[0094] R₂는 몰폴리노이고,

[0095] Y는 -NH-이고,

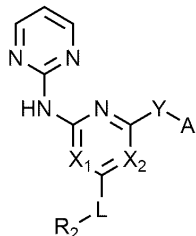


[0096] A는 이고,

[0097] 여기서, R_3 는 C_{2-4} 알케닐이다.

[0099] 또한 바람직하게는, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 하기 화학식 1-4로 표시된다:

[0100] [화학식 1-4]



[0101]

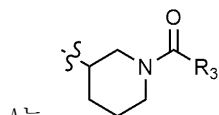
[0102] 상기 화학식 1-4에서,

[0103] X_1 및 X_2 는 각각 독립적으로, N 또는 CH이고,

[0104] L은 C_{1-4} 알킬렌이고,

[0105] R_2 는 올폴리노이고,

[0106] Y는 -NH-이고,



[0107] A는 이고,

[0108] 여기서, R_3 는 C_{2-4} 알케닐이다.

[0110] 또한, 본 발명의 화합물은 염, 특히 약학적으로 허용 가능한 염의 형태로 존재할 수 있다. 염으로는 약학적으로 허용 가능한 유리산(free acid)에 의해 형성된 산부가염과 같이, 당업계에서 통상적으로 사용되는 염을 제한 없이 사용할 수 있다. 본 발명의 용어 "약학적으로 허용가능한 염"이란 환자에게 비교적 비독성이고 무해한 유효 작용을 갖는 농도로서 이 염에 기인한 부작용이 화학식 1로 표시되는 화합물의 이로인 효능을 저하시키지 않는 상기 화합물의 임의의 모든 유기 또는 무기 부가염을 의미한다.

[0112] 상기 유리산으로는 유기산과 무기산을 사용할 수 있으며, 무기산으로는 염산, 인산, 황산, 질산, 주석산 등을 사용할 수 있고 유기산으로는 메탄술폰산, p-톨루엔술폰산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 말레인산(maleic acid), 숙신산, 옥살산, 벤조산, 타르타르산, 푸마르산(fumaric acid), 만데르산, 프로피온산(propionic acid), 구연산(citric acid), 젖산(lactic acid), 글리콜산(glycollic acid), 글루콘산(gluconic acid), 갈락투론산, 글루탐산, 글루타르산(glutaric acid), 글루쿠론산(glucuronic acid), 아스파르트산, 아스코르브산, 카본산, 바닐릭산, 요오드화수소산(hydroiodic acid) 등을 사용할 수 있으며, 이들에 제한되지 않는다. 바람직하게는, 상기 염은 염산염일 수 있다.

[0114] 또한, 염기를 사용하여 통상적인 방법으로 약학적으로 허용가능한 금속염을 얻을 수 있다. 예를 들어, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물을 과량의 알칼리 금속 수산화물 또는 알칼리 토금속 수산화물 용액 중에 용해시키고, 비용해 화합물염을 여과한 후 여액을 증발, 건조시켜 약학적으로 허용가능한 금속염을 얻을 수 있다. 이때 금속 염으로서, 특히 나트륨염, 칼륨염 또는 칼슘염을 제조하는 것이 바람직하다.

[0116] 그외 약학적으로 허용가능하지 않은 화학식 1로 표시되는 화합물의 염 또는 용매화물은, 화학식 1로 표시되는

화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 용매화물 제조에서 중간체로 이용할 수 있다.

- [0118] 또한, 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은, 이의 약학적으로 허용 가능한 염뿐만 아니라 이로부터 제조될 수 있는 가능한 수화물 등의 용매화물 및 가능한 모든 입체 이성질체를 제한없이 포함한다. 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 용매화물 및 입체 이성질체는 당업계에 공지된 방법을 사용하여 화학식 1로 표시되는 화합물로부터 제조할 수 있다.
- [0120] 또한, 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 결정 형태 또는 비결정 형태로 제조될 수 있으며, 결정 형태로 제조될 경우 임의로 수화되거나 용매화될 수 있다. 본 발명에서는 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 화학양론적 수화물뿐만 아니라 다양한 양의 물을 함유하는 화합물이 포함될 수 있다. 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 용매화물은 화학양론적 용매화물 및 비화학양론적 용매화물 모두를 포함한다.
- [0122] 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 대표적인 예는 다음과 같다:
- [0123] 1) 1-(3-((6-((5-메틸티아졸-2-일)아미노)-4-(몰폴리노메틸)피리딘-2-일)아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온,
- [0124] 2) 1-(3-((6-((5-메틸티아졸-2-일)아미노)-4-(몰폴리노메틸)피리딘-2-일)아미노)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온,
- [0125] 3) 1-(4-((6-((5-메틸티아졸-2-일)아미노)-4-(몰폴리노메틸)피리딘-2-일)아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온,
- [0126] 4) (R)-1-(3-((6-((5-메틸티아졸-2-일)아미노)-4-(몰폴리노메틸)피리딘-2-일)아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온,
- [0127] 5) (S)-1-(3-((6-((5-메틸티아졸-2-일)아미노)-4-(몰폴리노메틸)피리딘-2-일)아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온,
- [0128] 6) (R)-1-(3-((6-((5-메틸티아졸-2-일)아미노)-4-(몰폴리노메틸)피리딘-2-일)아미노)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온,
- [0129] 7) (S)-1-(3-((6-((5-메틸티아졸-2-일)아미노)-4-(몰폴리노메틸)피리딘-2-일)아미노)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온,
- [0130] 8) 1-(3-((2-((5-메틸티아졸-2-일)아미노)-6-(몰폴리노메틸)피리미딘-4-일)아미노)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온,
- [0131] 9) (E)-1-(3-((2-((5-메틸티아졸-2-일)아미노)-6-(몰폴리노메틸)피리미딘-4-일)아미노)피롤리딘-1-일)부트-2-엔-1-온,
- [0132] 10) 1-(3-((6-((5-메틸티아졸-2-일)아미노)-4-(몰폴리노메틸)피리딘-2-일)옥시)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온,
- [0133] 11) 1-(4-((6-((5-메틸티아졸-2-일)아미노)-4-(몰폴리노메틸)피리딘-2-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온,
- [0134] 12) 1-(3-((6-((5-메틸티아졸-2-일)아미노)-4-(몰폴리노메틸)피리딘-2-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온,
- [0135] 13) (R)-1-(3-((6-((5-메틸티아졸-2-일)아미노)-4-(몰폴리노메틸)피리딘-2-일)아미노)피페리딘-1-일)부트-2-인-1-온,
- [0136] 14) 1-(3-((6-((5-메틸티아졸-2-일)아미노)-4-(몰폴리노메틸)피리딘-2-일)아미노)피롤리딘-1-일)부트-2-인-1-온,
- [0137] 15) (S)-1-(3-((6-((5-메틸티아졸-2-일)아미노)-4-(몰폴리노메틸)피리딘-2-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-

1-온,

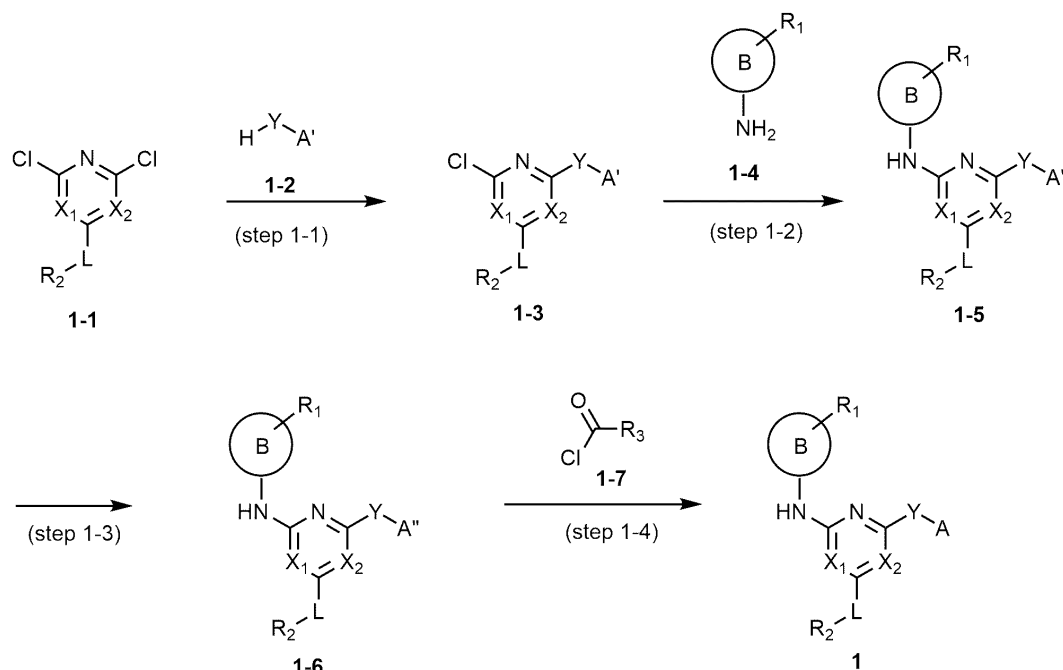
- [0138] 16) (R)-1-(3-((6-((5-메틸티아졸-2-일)아미노)-4-(몰폴리노메틸)피리딘-2-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온,
- [0139] 17) 1-(3-((4-((5-메틸티아졸-2-일)아미노)-6-(몰폴리노메틸)피리미딘-2-일)아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온,
- [0140] 18) (S)-1-(3-((6-((5-메틸티아졸-2-일)아미노)-4-(몰폴리노메틸)피리딘-2-일)아미노)피페리딘-1-일)부트-2-인-1-온,
- [0141] 19)
1-(4-((6-((5-메틸티아졸-2-일)아미노)-4-(몰폴리노메틸)피리딘-2-일)아미노)피페리딘-1-일)부트-2-인-1-온,
- [0142] 20) (S)-1-(3-((4-((4-아세틸피페라진-1-일)메틸)-6-((5-메틸티아졸-2-일)아미노)피리딘-2-일)아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온,
- [0143] 21) (S)-1-(3-((4-((5-메틸티아졸-2-일)아미노)-6-(몰폴리노메틸)피리미딘-2-일)아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온,
- [0144] 22) (S)-1-(3-((4-((4-(2-메톡시에틸)피페라진-1-일)메틸)-6-((5-메틸티아졸-2-일)아미노)피리딘-2-일)아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온,
- [0145] 23) (S)-1-(3-((4-((5-메틸티아졸-2-일)아미노)-6-(몰폴리노메틸)피리미딘-2-일)아미노)피페리딘-1-일)부트-2-인-1-온,
- [0146] 24) (S)-1-(3-((4-((5-메틸티아졸-2-일)아미노)-6-(몰폴리노메틸)피리미딘-2-일)아미노)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온,
- [0147] 25) (R)-1-(3-((4-((5-메틸티아졸-2-일)아미노)-6-(몰폴리노메틸)피리미딘-2-일)아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온,
- [0148] 26) (S)-1-(3-(메틸(6-((5-메틸티아졸-2-일)아미노)-4-(몰폴리노메틸)피리딘-2-일)아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온,
- [0149] 27) N-(1-(6-((5-메틸티아졸-2-일)아미노)-4-(몰폴리노메틸)피리딘-2-일)피페리딘-4-일)아크릴아마이드,
- [0150] 28) 1-(6-(6-((5-메틸티아졸-2-일)아미노)-4-(몰폴리노메틸)피리딘-2-일)옥타하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온,
- [0151] 29) 1-(6-(6-((5-메틸티아졸-2-일)아미노)-4-(몰폴리노메틸)피리딘-2-일)옥타하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-1-일)부트-2-인-1-온,
- [0152] 30) 1-(6-((6-((5-메틸티아졸-2-일)아미노)-4-(몰폴리노메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)프로프-2-엔-1-온,
- [0153] 31) (S)-1-(3-((4-((5-메틸티아졸-2-일)아미노)-6-(피페리딘-1-일메틸)피리미딘-2-일)아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온,
- [0154] 32) (S)-1-(3-((4-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)-6-((5-메틸티아졸-2-일)아미노)피리미딘-2-일)아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온,
- [0155] 33) (S)-1-(3-((4-((1-메틸피페리딘-4-일)옥시)-6-((5-메틸티아졸-2-일)아미노)피리딘-2-일)아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온,
- [0156] 34) (S)-3-(4-((2-((1-아크릴로일피페리딘-3-일)아미노)-6-((5-메틸티아졸-2-일)아미노)피리딘-4-일)메틸)피페라진-1-일)프로판엔나트릴,
- [0157] 35) (S)-1-(3-((4-메틸-6-((5-메틸티아졸-2-일)아미노)피리딘-2-일)아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온,
- [0158] 36) (S)-1-(3-((6-((5-메틸티아졸-2-일)아미노)-4-(피리딘-3-일메틸)피리딘-2-일)아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온,
- [0159] 37) (S)-1-(3-((6-((5-메틸티아졸-2-일)아미노)-4-(피리딘-2-일메틸)피리딘-2-일)아미노)피페리딘-1-일)프로프-

2-엔-1-온,

- [0160] 38) (S)-2-((1-아크릴로일피페리딘-3-일)아미노)-6-((5-메틸티아졸-2-일)아미노)아이소니코티노니트릴,
- [0161] 39) (S)-1-(3-((6-((5-메틸티아졸-2-일)아미노)-4-페닐피리딘-2-일)아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온,
- [0162] 40) (S)-1-(3-((4-((1-메틸피페리딘-4-일)옥시)-6-((5-메틸티아졸-2-일)아미노)피리딘-2-일)아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-인-1-온,
- [0163] 41) (S)-1-(3-((4-((1-메틸피페리딘-4-일)옥시)-6-((5-메틸티아졸-2-일)아미노)피리딘-2-일)아미노)피페리딘-1-일)부트-2-인-1-온,
- [0164] 42) (S)-1-(3-((4-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)-6-((5-메틸티아졸-2-일)아미노)피리딘-2-일)아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온,
- [0165] 43) (S)-1-(3-((4-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)-6-((5-메틸티아졸-2-일)아미노)피리딘-2-일)아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온,
- [0166] 44) 5-메틸-N-(6-메틸-4-(몰폴리노메틸)피리딘-2-일)티아졸-2-아민,
- [0167] 45) (S)-3-클로로-1-(3-(6-(5-메틸티아졸-2-일아미노)-4-(몰폴리노메틸)피리딘-2-일아미노)피페리딘-1-일)프로판-1-온,
- [0168] 46) (S,E)-3-클로로-1-(3-(6-(5-메틸티아졸-2-일아미노)-4-(몰폴리노메틸)피리딘-2-일아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온,
- [0169] 47) (S)-1-(3-(4-((4-(3-아미노프로필)피페라진-1-일)메틸)-6-(5-메틸티아졸-2-일아미노)피리딘-2-일아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온,
- [0170] 48) (S)-1-(3-(6-(1H-피라졸-3-일아미노)-4-(몰폴리노메틸)피리딘-2-일아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온,
- [0171] 49) (S)-1-(3-(4-(몰폴리노메틸)-6-(5-(트리플루오로메틸)티아졸-2-일아미노)피리딘-2-일아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온,
- [0172] 50) (S)-1-(3-(6-(5-클로로-1H-피라졸-3-일아미노)-4-(몰폴리노메틸)피리딘-2-일아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온,
- [0173] 51) (S)-1-(3-(4-(몰폴리노메틸)-6-(티아졸-2-일아미노)피리딘-2-일아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온,
- [0174] 52) (S)-1-(3-(3-플루오로-6-(5-메틸티아졸-2-일아미노)-4-(몰폴리노메틸)피리딘-2-일아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온,
- [0175] 53) (S)-1-(3-(4-(몰폴리노메틸)-6-(피리딘-2-일아미노)피리딘-2-일아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온, 및
- [0176] 54) (S)-1-(3-(4-(몰폴리노메틸)-6-(피리미딘-2-일아미노)피리딘-2-일아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온.

[0178] 또한, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 일례로 A가 C₁₋₄ 알킬이 아닌 경우, 하기 반응식 1을 통하여 상기 화학식 1로 표시되는 화합물을 제조할 수 있다.

[0179] [반응식 1]



[0180]

[0181]

상기 반응식 1에서, A'는

또는

이고, A''는

이며, 나머지는 앞서 정의한 바와 같다.

[0183]

상기 단계 1-1은, 상기 화학식 1-1로 표시되는 화합물과 상기 화학식 1-2로 표시되는 화합물을 반응시켜, 상기 화학식 1-3으로 표시되는 화합물을 제조하는 단계이다. 상기 반응이 아민 치환 반응인 경우 팔라듐 촉매와 염기 존재 하에 수행하는 것이 바람직하고, 상기 반응이 2차 알코올에 따른 알킬 클로라이드의 가용매분해 반응인 경우 염기의 존재 하에서 수행하는 것이 바람직하다.

[0185]

상기 단계 1-2는, 상기 화학식 1-3으로 표시되는 화합물과 상기 화학식 1-4로 표시되는 화합물을 반응시켜, 상기 화학식 1-5로 표시되는 화합물을 제조하는 단계이다. 상기 반응은 아민 치환 반응으로서, 팔라듐 촉매와 염기 존재 하에 수행하는 것이 바람직하다.

[0187]

상기 단계 1-3은, 상기 화학식 1-5로 표시되는 화합물에서 보호기(BOC; *tert*-butoxycarbonyl protecting group)를 제거시켜, 상기 화학식 1-6으로 표시되는 화합물을 제조하는 단계이다. 상기 반응은 보호기를 제거할 수 있는 산 조건하에서 수행하는 것이 바람직하다.

[0189]

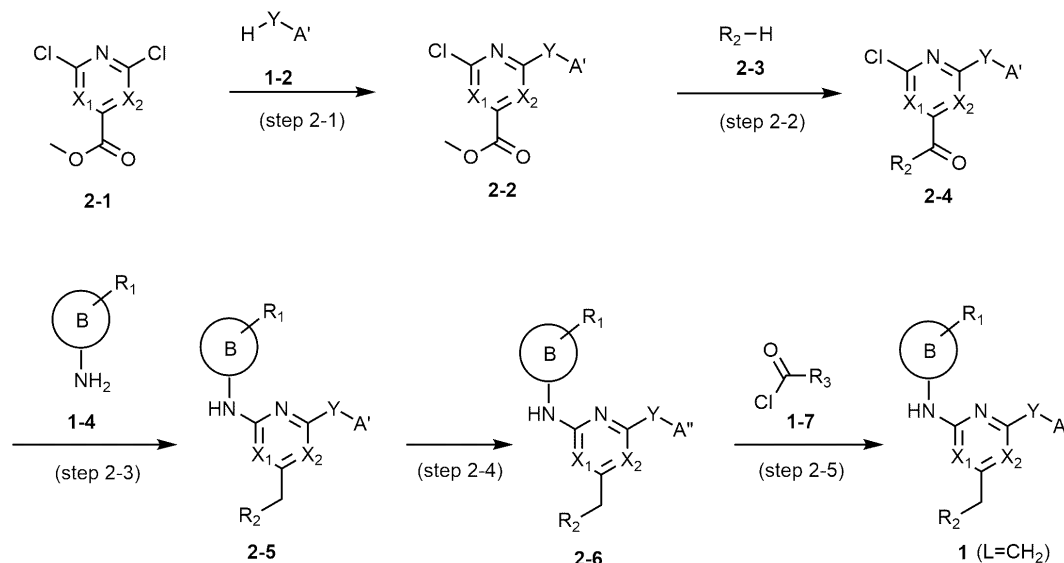
상기 단계 1-4는, 상기 화학식 1-6으로 표시되는 화합물과 상기 화학식 1-7로 표시되는 화합물을 반응시켜, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물을 제조하는 단계이다. 상기 반응은 아마이드화 반응으로서, 염기의 존재 하에 수

행하는 것이 바람직하다.

[0191] 또한, 상기 반응식 1에서, 각 치환기에 따라 보호기로 보호하는 반응과 보호기를 이탈시키는 반응이 추가될 수 있다.

[0193] 또한, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 중 L이 메틸렌이고, A가 C₁₋₄ 알킬이 아닌 경우, 일례로 하기 반응식 2를 통하여 상기 화학식 1로 표시되는 화합물을 제조할 수 있다.

[0194] [반응식 2]



[0195]

[0196] 상기 반응식 2에서, 각 치환기에 대한 설명은 앞서 정의한 바와 같다.

[0198] 상기 단계 2-1은, 상기 화학식 2-1로 표시되는 화합물과 상기 화학식 1-2로 표시되는 화합물을 반응시켜, 상기 화학식 2-2로 표시되는 화합물을 제조하는 단계이다. 상기 반응이 아민 치환 반응인 경우 팔라듐 촉매와 염기 존재 하에 수행하는 것이 바람직하고, 상기 반응이 2차 알코올에 따른 알킬 클로라이드의 가용매분해 반응인 경우 염기의 존재 하에서 수행하는 것이 바람직하다.

[0200] 상기 단계 2-2는, 상기 화학식 2-2로 표시되는 화합물과 상기 화학식 2-3으로 표시되는 화합물을 반응시켜, 상기 화학식 2-4로 표시되는 화합물을 제조하는 단계이다. 상기 반응은 아마이드화 반응으로서, 아마이드화 시약 존재 하에서 수행하는 것이 바람직하다.

[0202] 상기 단계 2-3은, 상기 화학식 2-4로 표시되는 화합물과 상기 화학식 1-4로 표시되는 화합물을 반응시켜, 상기 화학식 2-5로 표시되는 화합물을 제조하는 단계이다. 상기 반응은 아민 치환 반응으로서, 팔라듐 촉매와 염기 존재 하에 수행하는 것이 바람직하다.

[0204] 상기 단계 2-4는, 상기 화학식 2-5로 표시되는 화합물에서 보호기(BOC)를 제거시키고, 케톤을 환원시켜, 상기 화학식 2-6으로 표시되는 화합물을 제조하는 단계이다. 상기 반응은 산 조건 하에서 수행하는 것이 바람직하다.

[0206] 상기 단계 2-5는, 상기 화학식 2-6으로 표시되는 화합물과 상기 화학식 1-7로 표시되는 화합물을 반응시켜, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물을 제조하는 단계이다. 상기 반응은 아마이드화 반응으로서, 염기의 존재 하에 수

행하는 것이 바람직하다.

- [0208] 또한, 상기 반응식 2에서, 각 치환기에 따라 보호기로 보호하는 반응과 보호기를 이탈시키는 반응이 추가될 수 있다.
- [0210] 또한, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물에서 A가 C₁₋₄ 알킬인 화합물은, 상기 반응식 1의 단계 1-1에서 상기 화학식 1-2로 표시되는 화합물 대신 $H-\overset{\curvearrowright}{Y}-A$ 로 표시되는 화합물을 사용한 것을 제외하고는 상기 반응식 1의 단계 1-1 및 단계 1-2와 동일한 방법을 사용하여 제조할 수 있다.
- [0212] 상술한 각 단계의 제조 방법을 후술할 실시예에서 보다 구체화할 수 있다.
- [0214] 또한, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물 또는 이성체를 유효성분으로 하는 ITK 및 BTK 저해 작용이 유익한 자가 면역 질환 또는 암의 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.
- [0216] 이때 상기 자가 면역 질환은 류마티스 관절염, 전신 홍반성 낭창, 소아기 당뇨병, 건선, 아프타구내염, 만성 갑상선염, 일부 후천성 재생불량성 빈혈, 일차성 간경변, 궤양성 대장염, 베체씨병, 크론씨병, 실리코시스, 아스베스토시스, 쇼그렌증후군, 길리안-바레증후군, 피부근염, 다발성 근염, 다발성 경화증, 자가면역성 용혈성 빈혈, 자가면역성 뇌척수염, 중증 근무력증, 그레이브씨 갑상선 항진증, 결절성 다발성 동맥염, 강직성 척추염, 섬유조직염, 측두동맥염, 윌슨병, 천식, 또는 판코니증후군이고,
- [0217] 상기 암은 혈액암, 결절외변연부 B-세포림프종, 교모세포종, 림프형질세포성 림프종, 급성골수성 백혈병, 마크로글로불린혈증, B세포림프종, 만성림프구성백혈병, 소포성림프종, 비호지킨스림프종, 미만성 큰B세포림프종, 털세포백혈병, 외투막세포림프종, 교모세포종, 방광암, 췌장암, 난소암, 대장암, 신장암, 위암, 이행상피암, 유암종, 유방암, 비소세포성 폐암, 또는 다발성 골수종일 수 있다.
- [0219] 본 발명의 용어 "예방"은 본 발명의 조성물의 투여로 상기 질환의 발생, 확산 및 재발을 억제시키거나 지연시키는 모든 행위를 의미하고, "치료"는 본 발명의 조성물의 투여로 상기 질환의 증세가 호전되거나 이롭게 변경되는 모든 행위를 의미한다.
- [0221] 본 발명의 약학적 조성물은 표준 약학적 실시예 따라 경구 또는 비경구 투여 형태로 제형화할 수 있다. 이들 제형은 유효성분 이외에 약학적으로 허용가능한 담체, 보조제 또는 희석액 등의 첨가물을 함유할 수 있다.
- [0223] 적당한 담체로는 예를 들어, 생리식염수, 폴리에틸렌글리콜, 에탄올, 식물성 오일 및 아이소프로필미리스테이트 등이 있고, 희석액으로는 예를 들어 락토즈, 텍스트로즈, 수크로즈, 만니톨, 솔비톨, 셀룰로즈 및/또는 글리신 등이 있으나, 이들로 한정되는 것은 아니다. 또한, 본 발명의 화합물들은 주사 용액의 제조에 통상적으로 사용되는 오일, 프로필렌글리콜 또는 다른 용매에 용해시킬 수 있다. 또한, 국소 작용을 위해 본 발명의 화합물을 연고나 크림으로 제형화할 수 있다.
- [0225] 본 발명의 화합물의 바람직한 투여량은 환자의 상태 및 체중, 질병의 정도, 약물의 형태, 투여 경로 및 기간에 따라 다르지만, 당업자에 의해 적절하게 선택될 수 있다. 그러나, 바람직한 효과를 위해서, 본 발명의 화합물을 1일 0.0001 내지 100 mg/kg(체중), 바람직하게는 0.001 내지 100 mg/kg(체중)으로 투여하는 것이 좋다. 투여는 1일 1회 또는 분할하여 경구 또는 비경구적 경로를 통해 투여될 수 있다.

[0227] 투여 방법에 따라, 상기 약학적 조성물은 본 발명의 화합물을 0.001 내지 99 중량%, 바람직하게는 0.01 내지 60 중량% 함유할 수 있다.

[0229] 본 발명에 따른 약학적 조성물은 쥐, 생쥐, 가축 및 인간 등을 비롯한 포유동물에 다양한 경로로 투여될 수 있다. 투여의 모든 방식은 예상될 수 있는데, 예를 들어, 경구, 직장 또는 정맥, 근육, 피하, 자궁내 경막 또는 뇌혈관(intracerebroventricular) 주사에 의해 투여될 수 있다.

발명의 효과

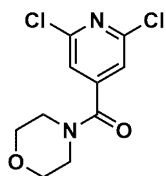
[0230] 본 발명의 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 용매화물 또는 이성체는, 자가 면역 질환 또는 암의 질환의 예방 또는 치료에 유용하게 사용될 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0231] 이하, 하기 실시예에 의하여 본 발명을 더욱 상세하게 설명하고자 한다. 단, 하기 실시예는 본 발명을 예시하기 위한 것일 뿐, 본 발명의 범위가 이들만으로 한정되는 것은 아니다.

[0233] 실시예 1: 1-(3-((6-((5-메틸티아졸-2-일)아미노)-4-(폴폴리노메틸)피리딘-2-일)아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온의 제조

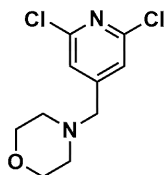
[0234] 단계 1-1: (2,6-디클로로피리딘-4-일)(폴폴리노)메탄온의 제조



[0235]

[0236] 2,6-디클로로이소니코틴산(10.0 g, 1.0 eq)를 디메틸포름아미드(100.0 mL)에 용해한 후, 1,1-카보닐디이미다졸(1.0 g, 1.2 eq)을 가하였다. 질소 가스 하에서 1시간 실온(25 ~ 30 °C)교반한 후, 폴폴린(5.4 mL, 1.2 eq)을 가하고 2시간 동일 온도에서 교반하여 반응을 완결시켰다. 에틸 아세테이트(200.0 mL)와 물(200.0 mL)을 가하여 추출하고 물층을 에틸 아세테이트(200.0 mL)를 이용해서 3회 재추출하였다. 에틸 아세테이트층은 무수황산나트륨상에서 건조한 다음, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트:헥산 = 1:5)로 정제하여 표제 화합물(13.0 g, 93.0 %)를 수득하였다.

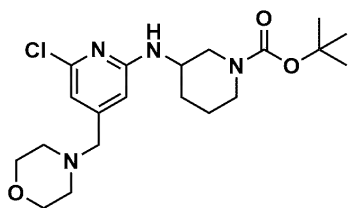
[0238] 단계 1-2: 4-((2,6-디클로로피리딘-4-일)메틸)폴폴린의 제조



[0239]

[0240] 단계 1-1에서 수득한 중간체(10.0 g, 1.0 eq)를 디클로로메탄(100.0 mL)에 용해한 후, 질소 가스 하에서 0 내지 10 °C 로 냉각하였다. 1M 보란-테트로하이드로퓨란(115.0 mL, 3.0 eq)를 천천히 적가하였다. 실온에서 12 시간 교반하여 반응을 완결시켰다. 반응액을 0 ~ 10 °C 로 냉각한 후, 6N-염산 수용액을(256.0 mL, 20.0 eq)천천히 적가한 후, 같은 온도에서 1시간 교반하였다. 10N-수산화나트륨 수용액을 이용하여 pH 9 내지 pH 12 로 조절한 후, 디클로로메탄으로 2회 추출하였다. 디클로로메탄층은 분리하여 무수황산나트륨상에서 건조한 다음, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트:헥산 = 1:1)로 정제하여 표제 화합물(8.1 g, 수율 90.0 %)을 수득하였다.

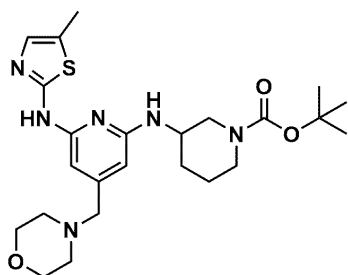
[0242] 단계 1-3: tert-부틸 3-((6-클로로-4-(몰폴리노메틸)피리딘-2-일)아미노)피페리딘-1-카복실레이트의 제조



[0243]

[0244] 단계 1-2에서 수득한 중간체(1.0 g, 1.0 eq)에 1,4-다이옥산(10.0 mL)을 가하여 용해한 후, 트리스(디벤질리덴 아세톤)디팔라듐(0)(465.8 mg, 0.2 eq), 잔포스(1.5 g, 0.4 eq)를 투입하였다. tert-부틸 3-아미노피페리딘-1-카복실레이트(780.0 μ l, 1.0 eq)을 가한 후, 탄산나트륨(1.3 g, 3.0 eq)을 투입한 후, 12시간 환류하여 반응을 완결시켰다. 30℃ 이하로 냉각한 후, 물(20.0 mL)와 에틸아세테이트(20.0 mL)를 가한 후, 층분리하였다. 에틸아세테이트층은 무수황산나트륨상에서 건조한 다음, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트:헥산 = 1:1)로 정제하여 표제 화합물(900.0 mg, 수율 54.1 %)를 수득하였다.

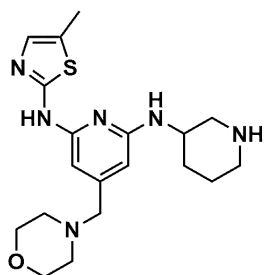
[0246] 단계 1-4: tert-부틸 3-((6-((5-메틸티아졸-2-일)아미노)-4-(몰폴리노메틸)피리딘-2-일)아미노)피페리딘-1-카복실레이트의 제조



[0247]

[0248] 단계 1-3에서 수득한 중간체 730.0 mg, 1.0 eq)을 1,4-다이옥산(14.0 mL)에 용해하였다. 팔라듐아세테이트(40.0 mg, 0.1 eq), 잔포스(204.7 mg, 0.2 eq), 5-메틸싸이아노-2-아민(203.6 mg, 1.0 eq), 세슘카보네이트(1.7 g, 3.0 eq)를 차례로 가하였다. 마이크로웨이브 반응기에서 150 ℃, 30분 반응시켰다. 에틸아세테이트(10.0 mL), 물(10.0 mL)를 가한 후, 생성된 고체를 여과하여 표제 화합물(424.9 mg, 수율 65.4 %)을 수득하였다. 30℃ 이하로 냉각한 후, 물(15.0 mL)와 에틸아세테이트(15.0 mL)를 가한 후, 층분리하였다. 에틸아세테이트층은 무수황산나트륨상에서 건조한 다음, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 컬럼 크로마토그래피(EA 100%)로 정제하여 표제 화합물(564.0 mg, 수율 65.0 %)를 수득하였다.

[0250] 단계 1-5: N²-(5-메틸티아졸-2-일)-4-(몰폴리노메틸)-N⁶-(피페리딘-3-일)피리딘-2,6-디아민의 제조

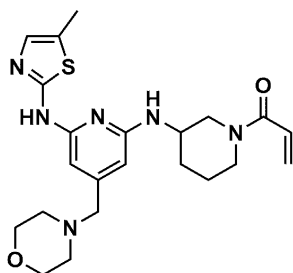


[0251]

[0252] 단계 1-4에서 수득한 중간체(500.0 mg, 1.0 eq)을 다이클로로메탄(10.0 mL)에 용해한 후, 0~10 ℃ 로 냉각하였다. 트리플로로아세트익시드(1.6 mL, 20.0 eq)을 천천히 적가한 후, 1시간 동안 교반하였다. 12N-수산화나트륨 수용액을 이용하여 pH9~12 로 조절한 후, 분리된 다이클로로메탄층은 무수황산나트륨상에서 건조한 다음, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사에 에틸아세테이트(10.0 mL)를 가하여 30분 동안 결정을 생성시켰다. 결정은 여과한

후, 건조하여 표제 화합물(357.5 mg, 수율 90.0 %)를 수득하였다.

[0254] 단계 1-6: 1-(3-((6-((5-메틸티아졸-2-일)아미노)-4-(폴폴리노메틸)피리딘-2-일)아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온의 제조



[0255]

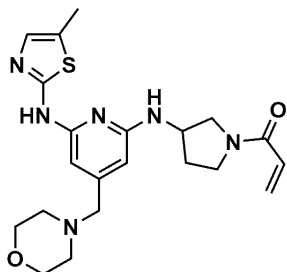
[0256] 단계 1-5에서 수득한 중간체(350.0 mg, 1.0 eq)을 테트라하이드로퓨란(7.0 mL)에 용해한 후, 물(7.0 mL)를 가하고 중탄산 나트륨(226.8 mg, 3.0 eq)을 가한 후, 0~10 °C 로 냉각하였다. 아크릴로일 클로라이드(73.1 μ L, 1.0 eq)를 천천히 적가한 후, 30분 동안 교반하여 반응을 완결시켰다. 다이클로로메탄으로 충분히한 후, 무수 황산나트륨상에서 건조하고 감압 농축하였다. 얻어진 잔사는 컬럼 크로마토그래피(다이클로로메탄:메탄올 = 15:1)로 정제하여 표제 화합물(318.0 mg, 수율 80.0%)을 수득하였다.

[0257]

¹H NMR(500 MHz, DMSO): 10.5(s, 1H), 6.94(s, 1H), 6.86-6.80(q, 1H), 6.50-6.49(d, 1H), 6.10-6.07(d, 1H), 6.04(s, 1H), 5.94(s, 1H), 5.66-5.64(d, 1H), 4.38-4.36(m, 1H), 4.18-4.16(m, 1H), 4.08-4.06(m, 1H), 3.55(m, 4H), 3.21(s, 3H), 2.88-2.83(m, 2H), 2.32(m, 4H), 2.28(s, 3H), 2.03(m, 2H), 1.30(m, 2H)

[0259]

실시예 2: 1-(3-((6-((5-메틸티아졸-2-일)아미노)-4-(폴폴리노메틸)피리딘-2-일)아미노)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온의 제조



[0260]

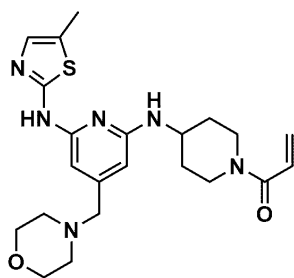
[0261] 실시예 1의 단계 1-3에서 tert-부틸 3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트 대신 tert-부틸 3-아미노피롤리딘-1-카르복실레이트를 사용한 것을 제외하고, 실시예 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(15.0 mg, 수율 23.0%)을 수득하였다.

[0262]

¹H NMR(500 MHz, DMSO): 10.58-10.57(m, 1H), 6.94(s, 1H), 6.83-6.75(m, 1H), 6.63-6.48(m, 1H), 6.14-6.10(m, 1H), 6.08(s, 1H), 5.99-5.98(m, 1H), 5.67-5.59(m, 1H), 4.65-4.50(m, 1H), 3.99-3.97(m, 0.5H), 3.70-3.66(m, 1.5H), 3.55(m, 4H), 3.48(m, 1H), 3.35(m, 1H), 3.22(s, 2H), 2.34-2.32(m, 4H), 2.26-2.24(d, 3H), 2.25(m, 1H), 1.95-1.85(m, 1H)

[0264]

실시예 3: 1-(4-((6-((5-메틸티아졸-2-일)아미노)-4-(폴폴리노메틸)피리딘-2-일)아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온의 제조



[0265]

[0266]

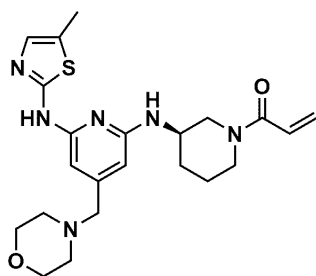
실시예 1의 단계 1-3에서 tert-부틸 3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트 대신 tert-부틸 4-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용한 것을 제외하고, 실시예 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(8.0 mg, 수율 53.0%)을 수득하였다.

[0267]

¹H NMR(500 MHz, DMSO): 10.54(s, 1H), 6.94(s, 1H), 6.93-6.83(m, 1H), 6.51-6.49(d, 1H), 6.10(d, 1H), 6.07(s, 1H), 5.94(s, 1H), 5.66-5.64(d, 1H), 4.38-4.36(m, 1H), 4.16(m, 1H), 4.08-4.02(m, 1H), 3.56(m, 4H), 3.21(s, 2H), 2.85(m, 1H), 2.61(m, 1H), 2.34-2.33(m, 4H), 2.28(s, 3H), 2.0(m, 2H), 1.30-1.21(m, 2H)

[0269]

실시예 4: (R)-1-(3-((6-((5-메틸티아졸-2-일)아미노)-4-(몰폴리노메틸)피리딘-2-일)아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온의 제조



[0270]

[0271]

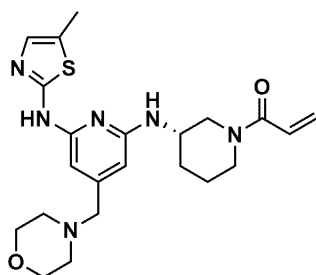
실시예 1의 단계 1-3에서 tert-부틸 3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트 대신 tert-부틸 (R)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용한 것을 제외하고, 실시예 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(10.0 mg, 수율 53.0%)을 수득하였다.

[0272]

¹H NMR(500 MHz, DMSO): 10.55-10.50(m, 1H), 6.91-6.90(m, 1H), 6.90-6.78(m, 0.5H), 6.47-6.56(m, 1.5H), 6.06-5.96(m, 3H), 5.65-5.67(m, 0.5H), 5.42-5.40(m, 0.5H), 4.42-4.40(m, 0.5H), 4.10-4.0(m, 1H), 3.90-3.87(m, 1.5H), 3.56(m, 4H), 3.20(s, 2H), 3.14-3.10(m, 1H), 2.68-2.63(m, 0.5H), 2.32(m, 4H), 2.19(s, 3H), 1.90-2.0(m, 1H), 1.80(m, 1H), 1.50-1.40(m, 2.5H)

[0274]

실시예 5: (S)-1-(3-((6-((5-메틸티아졸-2-일)아미노)-4-(몰폴리노메틸)피리딘-2-일)아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온의 제조



[0275]

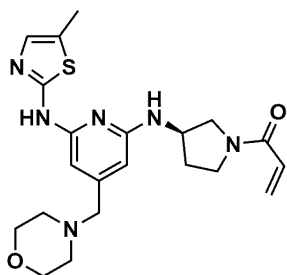
[0276]

실시예 1의 단계 1-3에서 tert-부틸 3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트 대신 tert-부틸 (S)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용한 것을 제외하고, 실시예 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(13.0 mg, 수율 63.0%)을 수득하였다.

수득하였다.

[0277] ¹H NMR(500 MHz, DMSO): 10.57(m, 1H), 6.91-6.90(m, 1H), 6.80-6.85(m, 0.5H), 6.70-6.40(m, 1.5H), 6.10-5.96(m, 3H), 5.65-5.63(d, 0.5H), 5.42-5.40(d, 0.5H), 4.42-4.40(m, 0.5H), 4.10-4.0(m, 1H), 3.90-3.87(m, 1.5H), 3.56(m, 4H), 3.20(s, 2H), 3.14-3.10(m, 1H), 2.68-2.63(m, 0.5H), 2.32(m, 4H), 2.19(s, 3H), 1.90-2.0(m, 1H), 1.80(m, 1H), 1.50-1.40(m, 2.5H)

[0279] 실시예 6: (R)-1-(3-((6-((5-메틸티아졸-2-일)아미노)-4-(몰폴리노메틸)피리딘-2-일)아미노)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온의 제조

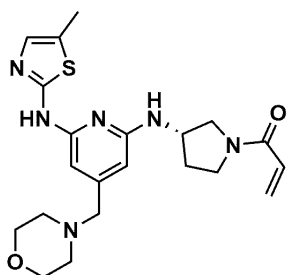


[0280]

[0281] 실시예 1의 단계 1-3에서 tert-부틸 3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트 대신 tert-부틸 (R) 3-아미노피롤리딘-1-카르복실레이트를 사용한 것을 제외하고, 실시예 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(10.0 mg, 수율 58.0%)을 수득하였다.

[0282] ¹H NMR(500 MHz, DMSO): 10.7(m, 1H), 6.94(s, 1H), 6.83-6.75(m, 1H), 6.63-6.47(m, 1H), 6.14-6.10(m, 2H), 6.09-3.08(m, 1H), 5.67-5.59(m, 1H), 4.67-4.50(1H), 3.97-3.96(m, 0.5H), 3.70(m, 1.5H), 3.55-3.54(m, 4H), 3.40(m, 1H), 3.38(m, 1H), 3.22(s, 2H), 2.32(m, 4H), 2.26-2.24(d, 3H), 2.20(m, 1H), 1.95-1.80(m, 1H)

[0284] 실시예 7: (S)-1-(3-((6-((5-메틸티아졸-2-일)아미노)-4-(몰폴리노메틸)피리딘-2-일)아미노)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온의 제조



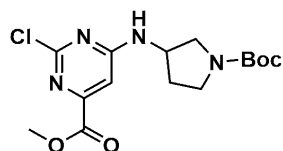
[0285]

[0286] 실시예 1의 단계 1-3에서 tert-부틸 3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트 대신 tert-부틸 (S) 3-아미노피롤리딘-1-카르복실레이트를 사용한 것을 제외하고, 실시예 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(15.0 mg, 수율 63.0%)을 수득하였다.

[0287] ¹H NMR(500 MHz, DMSO): 10.7(m, 1H), 6.94(s, 1H), 6.83-6.75(m, 1H), 6.63-6.47(m, 1H), 6.14-6.10(m, 2H), 6.09-3.08(m, 1H), 5.67-5.59(m, 1H), 4.67-4.50(1H), 3.97-3.96(m, 0.5H), 3.70(m, 1.5H), 3.55-3.54(m, 4H), 3.40(m, 1H), 3.38(m, 1H), 3.22(s, 2H), 2.32(m, 4H), 2.26-2.24(d, 3H), 2.20(m, 1H), 1.95-1.80(m, 1H)

[0289] 실시예 8: 1-(3-((2-((5-메틸티아졸-2-일)아미노)-6-(몰폴리노메틸)피리미딘-4-일)아미노)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온의 제조

[0290] 단계 8-1: 메틸 6-((1-(tert-부톡시카르보닐)피롤리딘-3-일)아미노)-2-클로로피리미딘-4-카복실레이트의 제조

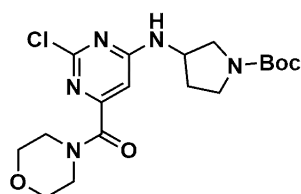


[0291]

[0292] 메틸 2,4-디클로로피리미딘-6-카복실레이트(500 mg, 1.0 eq)를 테트라하이드로퓨란(10.0 mL)에 녹인 후에, 디이소프로필에틸아민(1.5 eq), tert-부틸 3-아미노피롤리딘-1-카복실레이트(1.5 eq)를 넣고 80℃에서 1시간 교반하였다. 반응이 완결되면 30℃ 이하로 냉각하고 물(100.0 mL)과 디클로로메탄(100.0 mL)을 가한 후 추출하였다. 분리된 유기층은 무수황산나트륨상에서 건조한 다음, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트:헥산 = 1:1)로 정제하여 표제 화합물(640.0 mg, 수율 74.0%)을 수득하였다.

[0293]

[0294] 단계 8-2: tert-부틸 3-((2-클로로-6-(몰폴린-4-카르보닐)피리미딘-4-일)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트의 제조

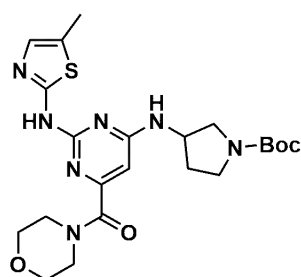


[0295]

[0296] 단계 8-1에서 수득한 메틸 6-((1-(tert-부톡시카르보닐)피롤리딘-3-일)아미노)-2-클로로피리미딘-4-카복실레이트(640.0 mg, 1.0 eq)를 테트라하이드로퓨란(10.0 mL)에 녹인 후에, 1,5,7-트리아자바이사이클로[4,4,0]덱-5-엔(0.3 eq), 몰폴린(1.2 eq)을 넣고 60℃에서 3시간 교반하였다. 반응이 완결되면 물(200.0 mL)과 디클로로메탄(200.0 mL)을 가한 후 추출하였다. 분리된 무유기층은 수황산나트륨상에서 건조한 다음, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트:메탄올 = 9:1)로 정제하여 표제 화합물(470.0 mg, 수율 63.7%)을 수득하였다.

[0298]

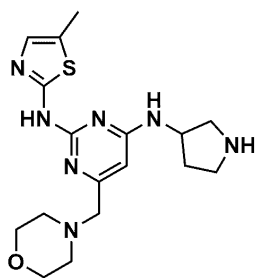
단계 8-3: tert-부틸 3-((2-((5-메틸티아졸-2-일)아미노)-6-(몰폴린-4-카르보닐)피리미딘-4-일)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트의 제조



[0299]

[0300] 단계 8-2에서 수득한 tert-부틸 3-((2-클로로-6-(몰폴린-4-카르보닐)피리미딘-4-일)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트(450.0 mg, 1.0 eq)를 1,4-다이옥산(10.0 mL)에 녹인 후에, 팔라듐 아세테이트(0.1 eq), 4,5-비스(디페닐포스포노)-9,9-디메틸잔텐(0.2 eq), 세슘 카보네이트(3.0 eq), 2-아미노-5-메틸티아졸(1.2 eq)을 넣고 마이크로웨이브 반응기에서 반응시켰다(160℃, 30 min). 반응이 완결되면 물(200.0 mL)과 에틸아세테이트(200.0 mL)를 가한 후 추출하였다. 분리된 유기층은 무수황산나트륨상에서 건조한 다음, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트:메탄올 = 9:1)로 정제하여 표제 화합물(410.0 mg, 수율 76.6%)을 수득하였다.

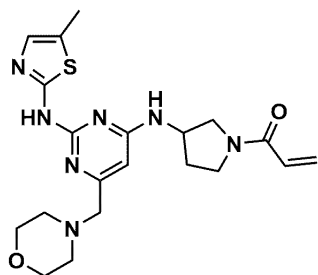
[0302] 단계 8-4: N^2 -(5-메틸티아졸-2-일)-6-(몰폴리노메틸)- N^4 -(피롤리딘-3-일)피리미딘-2,4-다이아민의 제조



[0303]

[0304] 단계 8-3에서 수득한 tert-부틸 3-((2-((5-메틸티아졸-2-일)아미노)-6-(몰폴린-4-카르보닐)피리미딘-4-일)아미노)피롤리딘-1-카복실레이트(250.0 mg, 1.0 eq)를 테트라하이드로퓨란(10.0 mL)에 녹인 후에, 0.9M 보란-테트라하이드로용액(5.0 eq)을 넣고 50℃에서 5시간 교반하였다. 반응액을 0℃로 냉각한 다음 6N 염산수용액(5.0 eq)을 넣고 50℃에서 12시간 교반하였다. 다시 반응액을 0℃로 냉각한 다음 12N 수산화나트륨 수용액으로 pH 12를 맞춘 뒤, 디클로로메탄(200.0 mL)과 물(200.0 mL)을 사용하여 추출하였다. 분리된 유기층은 무수황산나트륨상에 서 건조한 다음 감압 농축하여 표제화합물(40.0 mg, 수율 20.9%)을 수득하였다.

[0306] 단계 8-5: 1-(3-((2-((5-메틸티아졸-2-일)아미노)-6-(몰폴리노메틸)피리미딘-4-일)아미노)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온의 제조

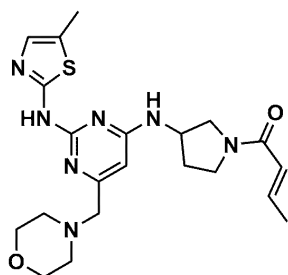


[0307]

[0308] 단계 8-4에서 수득한 N^2 -(5-메틸티아졸-2-일)-6-(몰폴리노메틸)- N^4 -(피롤리딘-3-일)피리미딘-2,4-다이아민(50.0 mg, 1.0 eq)을 테트라하이드로퓨란(1.6 mL)과 물(0.4 mL)에 녹인 후에, 중탄산나트륨(3.0 eq), 아크릴로일 클로라이드(1.1 eq)를 넣고 0℃에서 30분 교반하였다. 반응이 완결되면 물(50.0 mL)과 에틸아세테이트(50.0 mL)를 가한 후 추출하였다. 분리된 유기층은 무수황산나트륨상에서 건조한 다음, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트:메탄올 = 3:1)로 정제하여 표제 화합물(7.0 mg, 수율 12.2%)을 수득하였다.

[0309] ^1H NMR(500 MHz, CDCl_3): 6.95(s, 1H), 6.40-6.46(m, 3H), 6.18(s, 1H), 5.69-5.74(m, 1H), 3.91-4.10(m, 1H), 3.76(s, 2H), 3.50-3.75(m, 8H), 2.46-2.56(m, 6H), 2.36(s, 3H)

[0311] 실시예 9: (E)-1-(3-((2-((5-메틸티아졸-2-일)아미노)-6-(몰폴리노메틸)피리미딘-4-일)아미노)피롤리딘-1-일)부트-2-엔-1-온의 제조



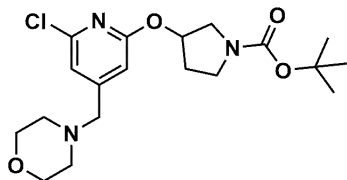
[0312]

[0313] 실시예 8 의 8-5 단계에서 아크릴로일 클로라이드 대신 크로토닐 클로라이드를 사용한 것을 제외하고, 실시예 8 과 동일한 방법으로 표제화합물(5.0 mg, 수율 8.5%)을 수득하였다.

[0314] ^1H NMR(500 MHz, CDCl_3): 6.94-7.00(m, 3H), 6.18(s, 1H), 6.13-6.16(m, 2H), 4.3(s, 1H), 3.75(s, 2H), 3.61-3.73(m, 8H), 2.56(s, 4H), 2.29-2.36(m, 5H), 1.86-1.91(m, 3H)

[0316] 실시예 10: (1-(3-((6-((5-메틸티아졸-2-일)아미노)-4-(몰폴리노메틸)피리딘-2-일)옥시)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온의 제조

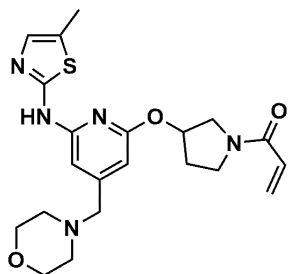
[0317] 단계 10-1: tert-부틸 3-((6-클로로-4-(몰폴리노메틸)피리딘-2-일)옥시)피롤리딘-1-카복실레이트 의 제조



[0318]

[0319] 디메틸포름아미드(10.0 ml)에 tert-부틸 3-히드록시피롤리딘-1-카복실레이트(2.0 g, 1.0 eq)를 용해한 후, t-부톡시칼륨(1.4 g, 1.5 eq)을 가하고 30분 동안 교반하였다. 실시예 1의 단계 1-2에서 수득한 중간체(2.0 g, 1.0 eq)를 가한 후, 60~80 °C 에서 4시간 교반하였다. 30°C 이하로 냉각한 후, 물(40.0 mL)와 에틸아세테이트(40.0 mL)를 가한 후, 층분리하였다. 에틸아세테이트층은 무수황산나트륨상에서 건조한 다음, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트:헥산 = 1:5)로 정제하여 표제 화합물(1.8 g, 수율 55.3 %)를 수득하였다.

[0321] 단계 10-2: (1-(3-((6-((5-메틸티아졸-2-일)아미노)-4-(몰폴리노메틸)피리딘-2-일)옥시)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온의 제조

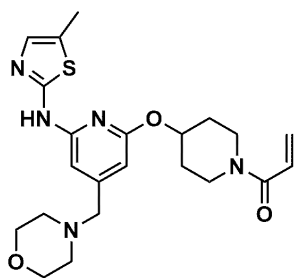


[0322]

[0323] 실시예 1의 단계 1-3에서 수득한 중간체 대신 단계 10-1에서 수득한 중간체를 사용한 것을 제외하고, 실시예 1 과 동일한 방법으로 표제 화합물(13.2 mg, 수율 65.5 %)을 수득하였다.

[0324] ^1H NMR(500 MHz, DMSO): 10.18(s, 1H), 6.62(m, 1H), 6.53(s, 1H), 6.04(m, 1H), 5.65(s, 1H), 5.58(m, 1H), 5.20(s, 1H), 4.44(s, 2H), 3.99(m, 1H), 3.71(m, 2H), 3.57(m, 4H), 3.50-3.49(m, 2H), 2.42(m, 4H), 2.04(m, 2H)

[0326] 실시예 11: 1-(4-((6-((5-메틸티아졸-2-일)아미노)-4-(몰폴리노메틸)피리딘-2-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온의 제조



[0327]

[0328]

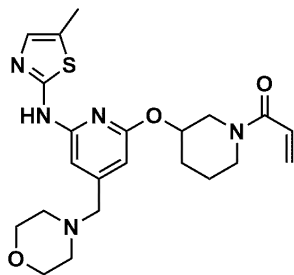
실시예 10의 단계 10-1에서 tert-부틸 3-히드록시피롤리딘-1-카복실레이트 대신 tert-부틸 4-히드록시피페리딘-1-카르복실레이트를 사용한 것을 제외하고, 실시예 10과 동일한 방법으로 표제 화합물(8.5 mg, 수율 65.0 %)을 수득하였다.

[0329]

¹H NMR(500 MHz, DMSO): 10.9(s, 1H), 7.00(s, 1H), 6.86-6.80(m, 1H), 6.53(s, 1H), 6.20(s, 1H), 6.11-6.08(d, 1H), 5.68-5.65(d, 1H), 5.36-5.32(m, 1H), 4.03(m, 1.5H), 3.90(m, 1.5H), 3.50(m, 4H), 3.45(m, 2H), 3.40(s, 2H), 2.34(m, 4H), 2.31(s, 3H), 2.08-2.06(m, 2H), 1.61-1.59(m, 2H)

[0331]

실시예 12: 1-(3-((6-((5-메틸티아졸-2-일)아미노)-4-(몰폴리노메틸)피리딘-2-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온의 제조



[0332]

[0333]

실시예 10의 단계 10-1에서 tert-부틸 3-히드록시피롤리딘-1-카복실레이트 대신 tert-부틸 3-히드록시피페리딘-1-카르복실레이트를 사용한 것을 제외하고, 실시예 10과 동일한 방법으로 표제 화합물(9.5 mg, 수율 63.0 %)을 수득하였다.

[0334]

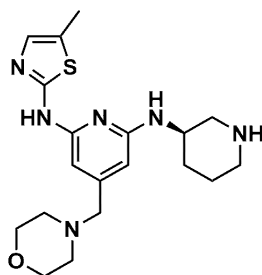
¹H NMR(500 MHz, DMSO): 10.994-10.92(m, 1H), 7.00-6.99(m, 1H), 6.95-6.85(m, 0.5H), 6.53(s, 1H), 6.60-6.5(m, 0.5H), 6.15-6.13(m, 1H), 6.10-5.96(m, 1H), 5.74(d, 0.5H), 5.43-5.45(d, 0.5H), 5.25-5.15(m, 1H), 4.01-3.95(m, 0.5H), 3.90-3.75(m, 2H), 3.70(m, 0.5H), 3.55(m, 4H), 3.40(s, 2H), 2.34(m, 4H), 2.37-2.20(s, 3H), 2.09-2.04(m, 1.5H), 1.97-1.78(m, 2.5H), 1.50(m, 1H)

[0336]

실시예 13: (R)-1-(3-((6-((5-메틸티아졸-2-일)아미노)-4-(몰폴리노메틸)피리딘-2-일)아미노)피페리딘-1-일)부트-2-인-1-온의 제조

[0337]

단계 13-1: (R)-N²-(5-메틸티아졸-2-일)-4-(몰폴리노메틸)-N⁶-(피페리딘-3-일)피리딘-2,6-디아민의 제조



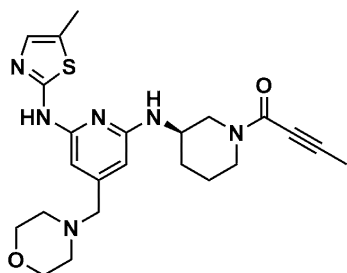
[0338]

[0339]

실시예 1의 단계 1-3에서 tert-부틸 3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트 대신 tert-부틸 (R)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용한 것을 제외하고, 실시예 1의 단계 1-3, 1-4, 1-5와 동일한 방법으로 표제 화합물

(150.0 mg, 수율 75.0%)을 수득하였다.

[0341] 단계 13-2: (R)-1-(3-((6-((5-메틸티아졸-2-일)아미노)-4-(몰폴리노메틸)피리딘-2-일)아미노)피페리딘-1-일)부트-2-인-1-온의 제조

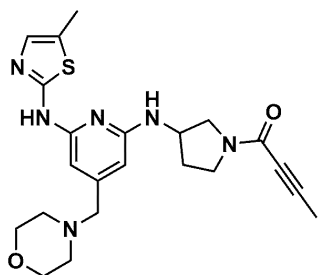


[0342]

[0343] 2-부틴산(21.6 mg, 1.0 eq)을 디메틸아미드(1.0 mL)에 용해한 후, 1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리딘 3-옥시드헥사플로로포스페이트(97.3 mg, 1.0 eq)을 가하고 30분 동안 교반하였다. 단계 13-1에서 수득한 중간체(100.0 mg, 1.0 eq)을 가하고 트리에틸아민(53.5 μ L, 1.5 eq)을 가한 후, 1시간 교반하였다. 물(1.0 mL)과 에틸아세테이트(1.0 mL)를 가한 후, 층분리하였다. 에틸아세테이트층은 무수황산나트륨 상에서 건조한 다음, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 컬럼 크로마토그래피(디클로로메탄:메탄올 = 10:1)로 정제하여 표제 화합물(64.0 mg, 수율 55.0 %)를 얻었다.

[0344] ^1H NMR(500 MHz, DMSO): 10.59-10.58(d, 1H), 6.95-6.94(m, 1H), 6.84-6.79(m, 1H), 6.10(m, 1H), 5.99-5.97(m, 1H), 4.57-4.56(m, 1H), 3.85-3.65(m, 2H), 3.55(m, 4H), 3.45-3.35(m, 4H), 3.20(s, 2H), 3.30(m, 4H), 2.26(s, 3H), 2.25-2.15(m, 2H), 2.0(d, 3H)

[0346] 실시예 14: 1-(3-((6-((5-메틸티아졸-2-일)아미노)-4-(몰폴리노메틸)피리딘-2-일)아미노)피롤리딘-1-일)부트-2-인-1-온의 제조

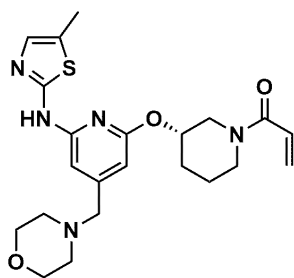


[0347]

[0348] 실시예 13의 단계 13-1에서 tert-부틸 (R)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트 대신 tert-부틸 3-아미노피롤리딘-1-카르복실레이트를 사용한 것을 제외하고, 실시예 13과 동일한 방법으로 표제 화합물(58.6 mg, 수율 50.0 %)을 수득하였다

[0349] ^1H NMR(500 MHz, CDCl₃): 7.03(s, 1H), 6.11(s, 1H), 5.96(s, 1H), 4.56-4.54(d, 1H), 4.42-4.40(d, 1H), 3.73-3.71(m, 4H), 3.33(s, 2H), 3.30(m, 1H), 2.93(m, 1H), 2.45(m, 4H), 2.38(s, 3H), 1.47-1.40(m, 1H)

[0351] 실시예 15: (S)-1-(3-((6-((5-메틸티아졸-2-일)아미노)-4-(몰폴리노메틸)피리딘-2-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온의 제조



[0352]

[0353]

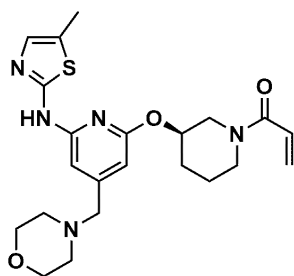
실시예 10의 단계 10-1에서 tert-부틸 3-히드록시피롤리딘-1-카복실레이트 대신 tert-부틸 (S) 3-히드록시피롤리딘-1-카복실레이트를 사용한 것을 제외하고, 실시예 10과 동일한 방법으로 표제 화합물(496.0 mg, 수율 50.0%)을 수득하였다.

[0354]

¹H NMR(500 MHz, DMSO): 10.95(m, 1H), 6.99-6.98(m, 1H), 6.75-6.85(m, 0.5H), 6.50(s, 1H), 6.4-6.5(m, 0.5H), 5.74-5.65(d, 1H), 6.45-6.43(d, 1H), 5.24-5.15(m, 1H), 4.02-4.00(m, 0.5H), 3.82-3.81(m, 2H), 3.78(m, 0.5H), 3.55(m, 4H), 3.50(m, 0.5H), 3.15-3.14(d, 2H), 2.32(m, 4H), 2.27-2.24(d, 3H), 2.06-1.96(m, 1.5H), 1.78-1.72(m, 2.5H), 1.51(m, 1H)

[0356]

실시예 16: (R)-1-(3-((6-((5-메틸티아졸-2-일)아미노)-4-(몰폴리노메틸)피리딘-2-일)옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온의 제조



[0357]

[0358]

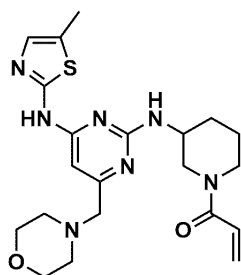
실시예 10의 단계 10-1에서 tert-부틸 3-히드록시피롤리딘-1-카복실레이트 대신 tert-부틸 (R) 3-히드록시피롤리딘-1-카복실레이트를 사용한 것을 제외하고, 실시예 10과 동일한 방법으로 표제 화합물(15.0 mg, 수율 55.0%)을 수득하였다.

[0359]

¹H NMR(500 MHz, DMSO): 10.95(m, 1H), 6.99-6.98(m, 1H), 6.75-6.85(m, 0.5H), 6.50(s, 1H), 6.4-6.5(m, 0.5H), 5.74-5.65(d, 1H), 6.45-6.43(d, 1H), 5.24-5.15(m, 1H), 4.09-4.00(m, 0.5H), 3.82-3.81(m, 2H), 3.78(m, 0.5H), 3.56(m, 4H), 3.50(m, 0.5H), 3.15-3.14(d, 2H), 2.32(m, 4H), 2.27-2.25(d, 3H), 2.04(m, 1.5H), 1.87-1.72(m, 2.5H), 1.51(m, 1H)

[0361]

실시예 17: 1-(3-((4-((5-메틸티아졸-2-일)아미노)-6-(몰폴리노메틸)피리미딘-2-일)아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온의 제조



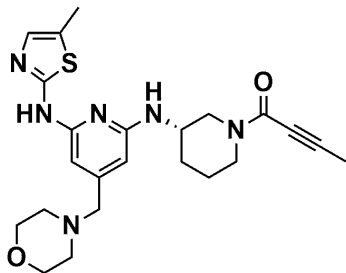
[0362]

[0363]

실시예 8의 8-1 단계에서 tert-부틸 3-아미노피롤리딘-1-카복실레이트 대신 3-아미노-1-tert-부톡시-카르보닐피페리딘을 사용한 것을 제외하고, 실시예 8과 동일한 방법으로 표제 화합물(10.0 mg, 수율 17.5%)을 수득하였다.

[0364] ^1H NMR(500 MHz, CDCl_3): 7.25(s, 1H), 6.56-6.65(m, 1H), 6.25-6.39(m, 2H), 5.53(s, 0.5H), 5.22(s, 0.5H), 4.26(s, 1H), 4.09(s, 1H), 3.77(s, 4H), 3.72(s, 0.5H), 3.27-3.37(m, 4.5H), 2.54(s, 4H), 2.40(s, 3H), 2.14(s, 1H), 1.85(s, 1H), 1.66-1.67(m, 2H)

[0366] 실시예 18: (S)-1-(3-((6-((5-메틸티아졸-2-일)아미노)-4-(몰폴리노메틸)피리딘-2-일)아미노)피페리딘-1-일)부트-2-인-1-온의 제조

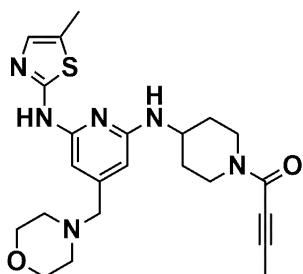


[0367]

[0368] 실시예 13 의 단계 13-1에서 tert-부틸 (R)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트 대신 (S)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용한 것을 제외하고, 실시예 13과 동일한 방법으로 표제 화합물(12.1 mg. 수율 68.0%)을 수득하였다

[0369] ^1H NMR(500 MHz, DMSO): 10.18(s, 1H), 6.53(s, 1H), 5.87(s, 1H), 5.85(s, 1H), 4.44(s, 2H), 3.71-3.47(m, 8H), 2.78(m, 1H), 2.42(m, 4H), 2.30(s, 3H), 1.87-1.58(m, 4H), 1.80(s, 3H)

[0371] 실시예 19: 1-(4-((6-((5-메틸티아졸-2-일)아미노)-4-(몰폴리노메틸)피리딘-2-일)아미노)피페리딘-1-일)부트-2-인-1-온의 제조



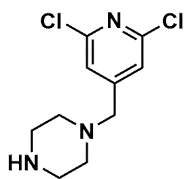
[0372]

[0373] 실시예 13 의 단계 13-1에서 tert-부틸 (R)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트 대신 tert-부틸 4-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용한 것을 제외하고, 실시예 13과 동일한 방법으로 표제 화합물(8.5 mg. 수율 53.0%)을 수득하였다

[0374] ^1H NMR(500 MHz, DMSO): 10.18(s, 1H), 6.53(s, 1H), 5.87(s, 1H), 5.80(s, 1H), 4.44(s, 2H), 3.59-3.49(m, 8H), 2.68(m, 1H), 2.42(m, 4H), 2.30(s, 3H), 1.97-1.72(m, 4H), 1.80(s, 3H)

[0376] 실시예 20: (S)-1-(3-((4-((4-아세틸피페라진-1-일)메틸)-6-((5-메틸티아졸-2-일)아미노)피리딘-2-일)아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온의 제조

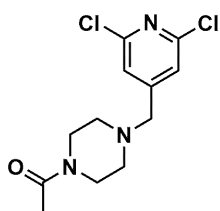
[0377] 단계 20-1: 1-((2,6-디클로로피리딘-4-일)메틸)피페라진의 제조



[0378]

[0379] 실시예 1의 단계 1-1에서 몰폴린 대신 tert-부틸 피페라진-1-카르복실레이트를 사용한 것을 제외하고, 실시예 1의 단계 1-1, 1-2 와 동일한 방법으로 표제 화합물(11.0. 수율 86.0%)을 수득하였다.

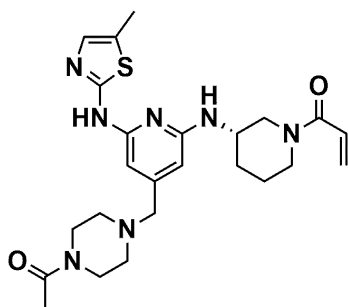
[0381] 단계 20-2: 1-(4-((2,6-디클로로피리딘-4-일)메틸)피페라진-1-일)에탄-1-온의 제조



[0382]

[0383] 단계 20-1에서 수득한 중간체(1.0 g, 1.0 eq)를 테트라하이드로퓨란(10.0 mL)에 용해한 후, 트리에틸아민(1.1 mL, 2.0 eq)를 가하였다. 아세틸 클로라이드(434.6 μ L, 1.5 eq)를 가하고 6시간 교반하였다. 농축 후, 에틸아세테이트(10.0 mL), 물(10.0 mL)를 가한 후, 층분리하였다. 에틸아세테이트층은 무수황산나트륨상에서 건조한 다음, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 컬럼 크로마토그래피(디클로로메탄:메탄올 = 10:1)로 정제하여 표제 화합물(1.0 g, 수율 85.5 %)를 수득하였다.

[0385] 단계 20-3: (S)-1-(3-((4-((4-아세틸피페라진-1-일)메틸)-6-((5-메틸티아졸-2-일)아미노)피리딘-2-일)아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온의 제조



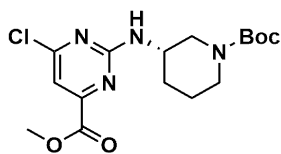
[0386]

[0387] 실시예 1의 단계 1-2에서 수득한 중간체 대신 실시예 20의 단계 20-2에서 수득한 중간체를 사용하고 단계 1-3에서 tert-부틸 3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트 대신 tert-부틸 (S)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용한 것을 제외하고, 실시예 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(50.0 mg, 수율 45.0%)을 수득하였다.

[0388] ^1H NMR(500 MHz, DMSO): 10.55(m, 1H), 6.91-6.90(m, 1H), 6.85-6.75(m, 0.5H), 6.57-6.48(m, 1.5H), 6.06-6.04(m, 1.5H), 5.99-5.96(m, 1.5H), 5.65-5.63(m, 0.5H), 5.43-5.41(m, 0.5H), 4.43-4.40(m, 0.5H), 4.14-4.10(m, 1H), 3.98-3.88(1.5H), 3.40(m, 4H), 3.24(s, 2H), 3.15-3.11(m, 2H), 2.67(m, 0.5H), 2.33-2.27(m, 4H), 2.19(s, 3H), 1.96(d, 3H), 1.79(m, 1H), 1.54-1.44(m, 2.5H)

[0390] 실시예 21: (S)-1-(3-((4-((5-메틸티아졸-2-일)아미노)-6-(몰폴리노메틸)피리미딘-2-일)아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온의 제조

[0391] 단계 21-1: 메틸 (S)-6-((1-(tert-부톡시카르보닐)피페리딘-3-일)아미노)-2-클로로피리미딘-4-카르복실레이트의 제조



[0392]

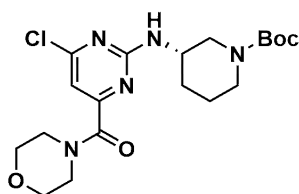
[0393]

메틸 2,4-디클로로피리미딘-6-카복실레이트(5.0 g, 1.0 eq)를 테트라하이드로퓨란(100.0 mL)에 녹인 후에, 디이소프로필에틸아민(1.2 eq), tert-부틸 (S)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트(1.2 eq)를 넣고 80℃에서 1시간 교반하였다. 반응이 완결되면 30℃ 이하로 냉각하고 물(500.0 mL)과 디클로로메탄(500.0 mL)을 가한 후 추출하였다. 분리된 유기층은 무수황산나트륨상에서 건조한 다음, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트:헥산 = 1:3)로 정제하여 표제 화합물(1.7 g, 수율 19.3%)을 수득하였다.

[0394]

[0395]

단계 21-2: tert-부틸 (S)-3-((2-클로로-6-(몰폴린-4-카르보닐)피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트의 제조



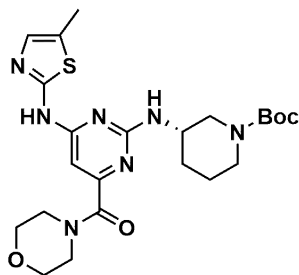
[0396]

[0397]

단계 21-1에서 수득한 메틸 (S)-6-((1-(tert-부톡시카르보닐)피페리딘-3-일)아미노)-2-클로로피리미딘-4-카르복실레이트(1.7 g, 1.0 eq)를 테트라하이드로퓨란(20.0 mL)에 녹인 후에, 1,5,7-트리아자바이사이클로[4,4,0]텍-5-엔(0.3 eq), 몰폴린(1.2 eq)을 넣고 실온에서 3시간 교반하였다. 반응이 완결되면 물(200.0 mL)과 디클로로메탄(200.0 mL)을 가한 후 추출하였다. 분리된 유기층은 무수황산나트륨상에서 건조한 다음, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트:메탄올 = 19:1)로 정제하여 표제 화합물(970.0 mg, 수율 55.7%)을 수득하였다.

[0399]

단계 21-3: tert-부틸 3-((2-((5-메틸티아졸-2-일)아미노)-6-(몰폴린-4-카르보닐)피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-카복실레이트의 제조

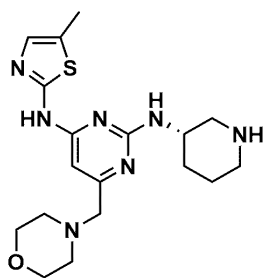


[0400]

[0401]

단계 21-2에서 수득한 tert-부틸 (S)-3-((2-클로로-6-(몰폴린-4-카르보닐)피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트(950.0 mg, 1.0 eq)를 1,4-다이옥산(10.0 mL)에 녹인 후에, 팔라듐 아세테이트(0.1 eq), 4,5-비스(디페닐포스포노)-9,9-디메틸잔텐(0.2 eq), 세슘 카보네이트(3.0 eq), 2-아미노-5-메틸티아졸(1.2 eq)을 넣고 마이크로웨이브 반응기에서 반응시켰다(160℃, 30 min). 반응이 완결되면 물(100.0 mL)과 에틸아세테이트(100.0 mL)를 가한 후 추출하였다. 분리된 유기층은 무수황산나트륨상에서 건조한 다음, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트:메탄올 = 19:1)로 정제하여 표제 화합물(900.0 mg, 수율 80.0%)을 수득하였다.

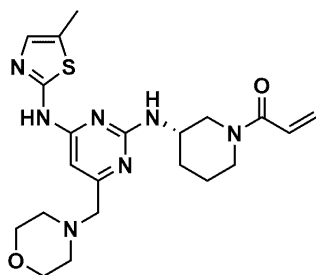
[0403] 단계 21-4: (S)-N²-(5-메틸티아졸-2-일)-6-(몰폴리노메틸)-N⁴-(피페리딘-3-일)피리미딘-2,4-다이아민의 제조



[0404]

[0405] 단계 21-3에서 수득한 tert-부틸 3-((2-((5-메틸티아졸-2-일)아미노)-6-(몰폴린-4-카르보닐)피리미딘-4-일)아미노)피페리딘-1-카복실레이트(500.0 mg, 1.0 eq)를 테트라하이드로퓨란(10.0 mL)에 녹인 후에, 0.9M 보란-테트라하이드로퓨란 용액(3.0 eq)을 넣고 50℃에서 5시간 교반하였다. 반응액을 0℃로 냉각한 다음 6N 염산수용액(5.0 eq)을 넣고 50℃에서 12시간 교반하였다. 다시 반응액을 0℃로 냉각한 다음 12N 수산화나트륨 수용액으로 pH 12를 맞춘 뒤, 디클로로메탄(200.0 mL)과 물(200.0 mL)을 사용하여 추출하였다. 분리된 유기층은 무수황산나트륨 상에서 건조한 다음 감압 농축하여 표제화합물(270.0 mg, 수율 69.8%)을 수득하였다.

[0407] 단계 21-5: (S)-1-(3-((4-((5-메틸티아졸-2-일)아미노)-6-(몰폴리노메틸)피리미딘-2-일)아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온의 제조



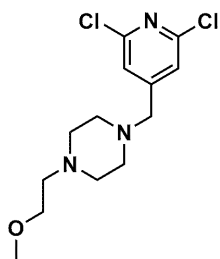
[0408]

[0409] 단계 21-4에서 수득한 (S)-N²-(5-메틸티아졸-2-일)-6-(몰폴리노메틸)-N⁴-(피페리딘-3-일)피리미딘-2,4-다이아민(270.0 mg, 1.0 eq)을 테트라하이드로퓨란(4.0 mL)과 물(1.0 mL)에 녹인 후에, 중탄산나트륨(3.0 eq), 아크릴로일 클로라이드(1.2 eq)를 넣고 0℃에서 30분 교반하였다. 반응이 완결되면 물(100.0 mL)과 디클로로메탄(100.0 mL)를 가한 후 추출하였다. 분리된 유기층은 무수황산나트륨상에서 건조한 다음, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트:메탄올 = 5:1)로 정제하여 표제 화합물(45.0 mg, 수율 14.6%)을 수득하였다.

[0410] ¹H NMR(500 MHz, CDCl₃): 7.17(s, 1H), 6.57-6.61(m, 1H), 6.25-6.42(m, 2H), 5.53(s, 1H), 4.25(s, 1H), 4.10(s, 1H), 3.77(s, 4H), 3.72(s, 0.5H), 3.30-3.37(m, 4.5H), 2.54(s, 4H), 2.40(s, 3H), 2.15(s, 1H), 1.85(s, 1H), 1.66-1.67(m, 2H)

[0412] 실시예 22: (S)-1-(3-((4-((4-(2-메톡시에틸)피페라진-1-일)메틸)-6-((5-메틸티아졸-2-일)아미노)피리딘-2-일)아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온의 제조

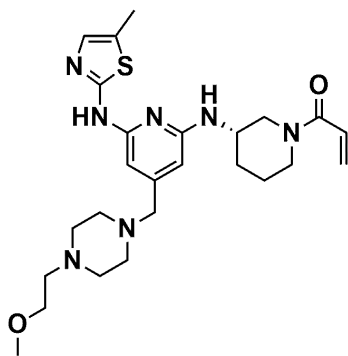
[0413] 단계 22-1: 1-((2,6-디클로로피리딘-4-일)메틸)-4-(2-메톡시에틸)피페라진의 제조



[0414]

[0415] 실시예 20의 단계 20-1에서 수득한 중간체(1.0 g, 1.0 eq)를 테트라하이드로퓨란(10.0 mL)에 용해한 후, 트리에틸아민(1.1 mL, 2.0 eq)를 가하였다. 1-브로모-2-메톡시에탄(572.0 μ l, 1.5 eq)를 가하고 6시간 교반하였다. 농축 후, 에틸아세테이트(10.0 mL), 물(10.0 mL)를 가한 후, 층분리하였다. 에틸아세테이트층은 무수황산나트륨 상에서 건조한 다음, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 컬럼 크로마토그래피(디클로로메탄:메탄올 = 10:1)로 정제하여 표제 화합물(711.1 mg, 수율 60.0 %)를 수득하였다.

[0417] 단계 22-2: (S)-1-(3-((4-((4-(2-메톡시에틸)피페라진-1-일)메틸)-6-((5-메틸티아졸-2-일)아미노)피리딘-2-일)아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온의 제조

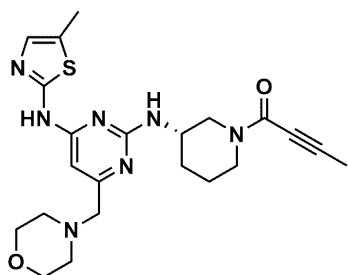


[0418]

[0419] 실시예 1의 단계 1-2에서 수득한 중간체 대신 실시예 22의 단계 22-1에서 수득한 중간체를 사용하고 단계 1-3에서 tert-부틸 3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트 대신 tert-부틸 (S)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용한 것을 제외하고, 실시예 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(15.0 mg, 수율 68.0%)을 수득하였다.

[0420] ^1H NMR(500 MHz, CDCl_3): 10.50(m, 1H), 7.04-7.02(m, 1.5H), 6.60(m, 0.5H), 6.44-6.49(m, 1H), 6.33-3.18(m, 3H), 5.50-5.48(m, 0.5H), 5.80(m, 0.5H), 4.52-4.05(m, 2H), 4.0-3.70(m, 2H), 3.47(s, 2H), 3.36(s, 3H), 2.74-2.52(m, 13H), 2.35(s, 3H), 2.12-2.01(m, 1H), 1.83(m, 1H), 1.67(m, 2H)

[0422] 실시예 23: (S)-1-(3-((4-((5-메틸티아졸-2-일)아미노)-6-(몰폴리노메틸)피리미딘-2-일)아미노)피페리딘-1-일)부트-2-인-1-온

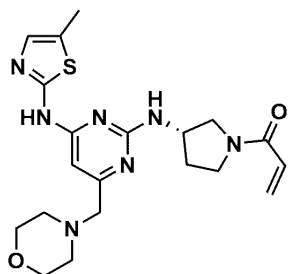


[0423]

[0424] 실시예 21의 21-5 단계에서 아크릴로일 클로라이드 대신 부트-2-인오일클로라이드를 사용한 것을 제외하고 실시예 21과 동일한 방법으로 표제화합물(25.0 mg, 수율 10.7%)을 수득하였다.

[0425] ^1H NMR(500 MHz, CDCl_3): 7.17(d, 1H), 6.34(d, 1H), 5.30(s, 1H), 4.32-4.36(m, 1H), 4.22(s, 1H), 4.01(s, 1H), 3.78(s, 4H), 3.41-3.45(m, 1H), 3.39(d, 2H), 3.36(s, 1H), 2.54(s, 4H), 2.45(s, 3H), 2.17(s, 1H), 2.04(s, 3H), 1.62-1.72(m, 3H)

[0427] 실시예 24: (S)-1-(3-((4-((5-메틸티아졸-2-일)아미노)-6-(몰폴리노메틸)피리미딘-2-일)아미노)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온

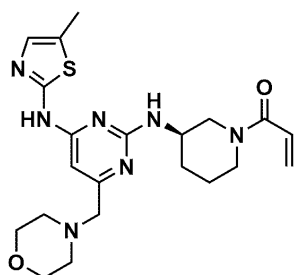


[0428]

[0429] 실시예 21의 21-1 단계에서 tert-부틸 (S)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트 대신 tert-부틸 (S)-3-아미노피롤리딘-1-카르복실레이트를 사용한 것을 제외하고 실시예 21과 동일한 방법으로 표제화합물(15.0 mg, 수율 10.1%)을 수득하였다.

[0430] ^1H NMR(500 MHz, CDCl_3): 11.4(s, 1H), 7.21(s, 1H), 6.38-6.47(m, 2H), 5.66-5.72(m, 1H), 5.34(s, 1H), 4.75-4.80(m, 1H), 3.91(d, 0.5H), 3.68-3.77(m, 8H), 3.51(d, 0.5H), 3.38(d, 2H), 2.54(s, 4H), 2.43(d, 3H), 2.17-2.26(m, 1H), 1.96-2.03(m, 1H).

[0432] 실시예 25: (R)-1-(3-((4-((5-메틸티아졸-2-일)아미노)-6-(몰폴리노메틸)피리미딘-2-일)아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온

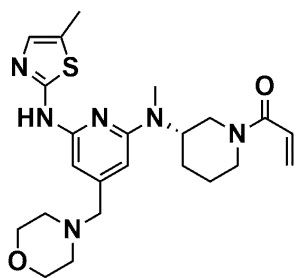


[0433]

[0434] 실시예 21의 21-1 단계에서 tert-부틸 (S)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트 대신 tert-부틸 (R)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트를 사용한 것을 제외하고 실시예 21과 동일한 방법으로 표제화합물(7.0 mg, 수율 6.2%)을 수득하였다.

[0435] ^1H NMR(500 MHz, CDCl_3): 7.10(s, 1H), 6.50-6.61(m, 2H), 6.28-6.31(m, 3H), 4.40(s, 1H), 4.20(s, 1H), 4.01(s, 1H), 3.77(s, 4H), 3.30-3.36(m, 4H), 2.53(s, 2H), 2.37(s, 3H), 1.84(s, 2H), 1.70(m, 4H)

[0437] 실시예 26: (S)-1-(3-(메틸(6-((5-메틸티아졸-2-일)아미노)-4-(몰폴리노메틸)피리딘-2-일)아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온의 제조



[0438]

[0439]

실시예 1의 단계 1-3에서 tert-부틸 3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트 대신 tert-부틸 (S)-3-(메틸아미노)피페리딘-1-카르복실레이트를 사용한 것을 제외하고, 실시예 1과 동일한 방법으로 표제 화합물(145.0 mg, 수율 60.0%)을 수득하였다.

[0440]

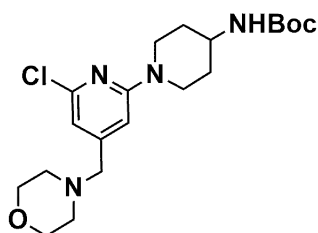
¹H NMR(500 MHz, DMSO): 10.62-10.60(m, 1H), 6.92(s, 1H), 6.91-6.81(m, 0.5H), 6.66(m, 0.5H), 6.22(s, 1H), 6.09-5.99(m, 2H), 5.66-5.64(m, 0.5H), 5.50-5.48(m, 0.5H), 4.9(m, 0.5H), 4.8(m, 0.5H), 4.49-4.40(m, 1H), 4.08-3.92(m, 1H), 3.56(m, 4H), 3.30(s, 2H), 3.25-3.22(m, 0.5H), 2.86(s, 3H), 2.99-2.96(m, 0.5H), 2.80-2.77(m, 0.5H), 2.59-2.54(m, 0.5H), 2.34(m, 4H), 2.18(s, 3H), 1.83-1.77(m, 3H), 1.50(m, 1H)

[0442]

실시예 27: N-(1-(6-((5-메틸티아졸-2-일)아미노)-4-(몰폴리노메틸)피리딘-2-일)피페리딘-4-일)아크릴아마이드의 제조

[0443]

단계 27-1: tert-부틸 (1-(6-((5-메틸티아졸-2-일)아미노)-4-(몰폴리노메틸)피리딘-2-일)피페리딘-4-일)카바메이트의 제조



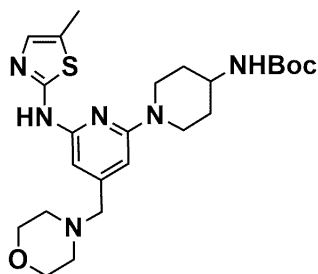
[0444]

[0445]

4-((2,6-디클로로피리딘-4-일)메틸)몰폴린(1.0 g, 3.8 mmol)를 N, N-디메틸포름아마이드(8 mL)에 녹인 후에 tert-부틸 피페리딘-4-일카바메이트(0.9 g, 3.8 mmol)와 세슘카보네이트(1.3 g, 3.8 mmol)를 가한 후 80℃에서 12시간 환류 교반하였다. 반응이 완결되면 에틸 아세테이트로 희석하여 브라인으로 세척하였다. 유기층을 모아 무수황산나트륨으로 건조 여과하고 감압 농축한 후 컬럼 크로마토그래피(헥산/에틸아세테이트= 1/1)로 정제하여 표제 화합물(580 mg, 수율 35%)을 수득하였다.

[0447]

단계 27-2: tert-부틸 (1-(6-((5-메틸티아졸-2-일)아미노)-4-(몰폴리노메틸)피리딘-2-일)피페리딘-4-일)카바메이트의 제조

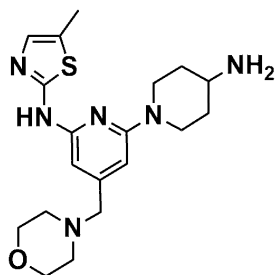


[0448]

[0449]

단계 27-1에서 수득한 tert-부틸 (1-(6-클로로-4-(몰폴리노메틸)피리딘-2-일)피페리딘-4-일)카바메이트(0.5 g, 1.3 mmol)를 1,4-다이옥산(9 mL)에 녹인 후에 5-메틸티아졸-2-아민(0.2 g, 1.4 mmol), 팔라듐 아세테이트(0.06 g, 0.3 mmol), 잔트포스(0.3 g, 0.5 mmol), 세슘카보네이트(1.2 g, 3.8 mmol)를 차례대로 가한 후 마이크로웨이브 기기로 150℃에서 1시간 동안 반응하였다. 반응이 완결되면 셀라이트로 여과하고 감압 농축한 후 컬럼 크로마토그래피(디클로로메탄/메탄올 = 9/1)로 정제하여 표제 화합물(106 mg, 수율 17%)을 수득하였다.

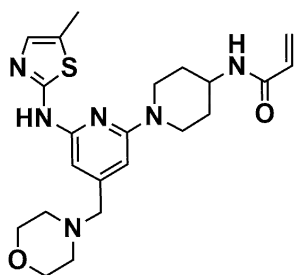
[0451] 단계 27-3: N-(6-(4-아미노페피리딘-1-일)-4-(몰폴리노메틸)피리딘-2-일)-5-메틸티아졸-2-아민의 제조



[0452]

[0453] 단계 27-2에서 수득한 tert-부틸 (1-(6-((5-메틸티아졸-2-일)아미노)-4-(몰폴리노메틸)피리딘-2-일)피페리딘-4-일)카바메이트(0.1 g, 0.2 mmol)를 디클로로메탄(11 mL)에 녹인 후에 트리플루오로 아세트산(229 mg, 3.0 mmol)을 가하고 20℃에서 2시간 교반하였다. 반응이 완결되면 1N 수산화나트륨 용액을 가하여 pH 7로 조절하고 에틸아세테이트로 희석하여 브라인으로 세척하였다. 유기층을 모아 무수 황산나트륨으로 건조 여과하고 감압 농축하여 표제화합물(195 mg, 수율 100%)을 수득하였다.

[0455] 단계 27-4: N-(1-(6-((5-메틸티아졸-2-일)아미노)-4-(몰폴리노메틸)피리딘-2-일)피페리딘-4-일)아크릴아마이드의 제조

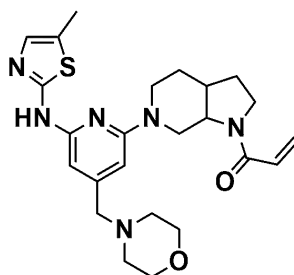


[0456]

[0457] 단계 27-3에서 수득한 N-(6-(4-아미노페피리딘-1-일)-4-(몰폴리노메틸)피리딘-2-일)-5-메틸티아졸-2-아민(0.1 g, 0.2 mmol)을 테트라하이드로퓨란(6 mL)과 물(2 mL)에 녹인 후에 0℃로 냉각하고 중탄산나트륨(0.08 g, 1.0 mmol)를 가하였다. 아크릴로일 클로라이드(0.02 mL, 0.3 mmol)를 반응액에 천천히 가한 후 0℃에서 10분간 교반하였다. 반응이 완결되면 에틸아세테이트로 희석한 후 브라인으로 세척하고 감압 농축하고 컬럼 크로마토그래피(디클로로메탄/메탄올=9/1)로 정제하여 표제 화합물(33 mg, 수율 37%)을 수득하였다.

[0458] ^1H NMR(500 MHz, CDCl_3): 7.02(s, 1H), 6.30-6.32(m, 1H), 6.15-6.20(m, 1H), 6.01-6.10(m, 1H), 5.60-5.62(m, 1H), 5.41-5.45(m, 1H), 4.35-4.38(m, 2H), 4.15-4.20(m, 1H), 3.78(s, 4H), 3.38(s, 2H), 3.07-3.12(m, 2H), 2.45(s, 4H), 2.37(s, 3H), 2.10-2.12(m, 2H), 1.50-1.60(m, 2H).

[0460] 실시예 28: 1-(6-(6-((5-메틸티아졸-2-일)아미노)-4-(몰폴리노메틸)피리딘-2-일)옥타하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온의 제조



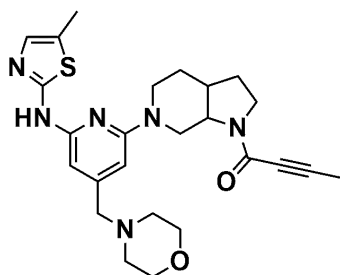
[0461]

[0462] 실시예 27의 27-1 단계에서 tert-부틸 피페리딘-4-일카바메이트 대신 tert-부틸 옥타하이드로-1H-피롤로[2,3-

c]피리딘-1-카르복실레이트를 사용한 것을 제외하고, 실시예 27과 동일한 방법으로 표제화합물(7 mg, 수율 19%)을 수득하였다.

[0463] ^1H NMR(500 MHz, CDCl_3): 6.97(s, 1H), 6.40-6.47(m, 2H), 6.07-6.20(m, 2H), 5.67-5.71(m, 1H), 4.32-4.42(m, 2H), 4.05-4.15(m, 2H), 3.70(s, 4H), 3.58-3.62(m, 2H), 3.50(s, 2H), 3.32(s, 2H), 2.95-3.05(m, 2H), 2.50-2.52(m, 1H), 2.47(s, 4H), 2.37(s, 3H), 1.85-1.90(m, 1H).

[0465] 실시예 29: 1-(6-(6-((5-메틸티아졸-2-일)아미노)-4-(몰폴리노메틸)피리딘-2-일)옥타하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-1-일)부트-2-인-1-온의 제조

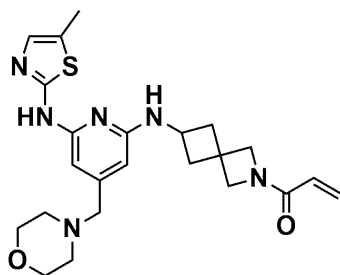


[0466]

[0467] 실시예 27의 27-1 단계에서 tert-부틸 피페리딘-4-일카바메이트 대신 tert-부틸 옥타하이드록-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-1-카르복실레이트를 사용하고, 27-4 단계에서 아크릴로일 클로라이드 대신 부트-2-인오일 클로라이드를 사용한 것을 제외하고, 실시예 27과 동일한 방법으로 표제화합물(12 mg, 수율 15%)을 수득하였다.

[0468] ^1H NMR(500 MHz, CDCl_3): 6.98(s, 1H), 6.06-6.10(m, 2H), 4.20-4.25(m, 2H), 3.67(s, 3H), 3.60-3.65(m, 2H), 3.41-3.50(m, 2H), 3.31-3.37(m, 2H), 2.95-3.05(m, 2H), 2.39-2.50(m, 4H), 2.38(s, 3H), 2.27-2.35(m, 2H), 1.87-1.95(m, 4H), 1.75-1.87(m, 2H).

[0470] 실시예 30: 1-(6-((6-((5-메틸티아졸-2-일)아미노)-4-(몰폴리노메틸)피리딘-2-일)아미노)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)프로프-2-엔-1-온의 제조

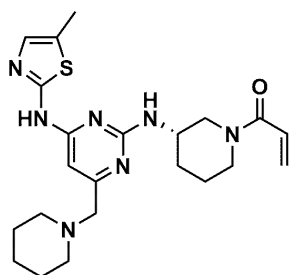


[0471]

[0472] 실시예 1의 1-3 단계에서 tert-부틸 3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트 대신 tert-부틸 6-아미노-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트를 사용한 것을 제외하고, 실시예 1과 동일한 방법으로 표제화합물(5 mg, 수율 11%)을 수득하였다.

[0473] ^1H NMR(500 MHz, CDCl_3): 6.95(s, 1H), 6.40-6.46(m, 2H), 6.25-6.30(m, 1H), 6.18(m, 1H), 5.69-5.74(m, 1H), 3.82(s, 2H), 3.72-3.77(m, 2H), 3.65-3.70(m, 2H), 3.10-3.12(m, 1H), 2.39-2.50(m, 4H), 2.36(s, 3H), 1.87-1.95(m, 4H), 1.85-1.87(m, 2H), 1.60-1.62(m, 2H).

[0475] 실시예 31: (S)-1-(3-((4-((5-메틸티아졸-2-일)아미노)-6-(피페리딘-1-일메틸)피리미딘-2-일)아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온



[0476]

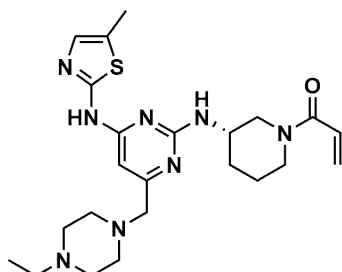
[0477] 실시예 21의 21-2 단계에서 몰폴린 대신 피페리딘을 사용한 것을 제외하고, 실시예 21과 동일한 방법으로 표제 화합물(1.0 mg, 수율 1.5%)을 수득하였다.

[0478]

¹H NMR(500 MHz, CDCl₃): 7.05(s, 1H), 6.50-6.63(m, 2H), 6.21-6.28(m, 2H), 5.70(s, 0.5H), 5.54(s, 0.5H), 4.50-4.70(m, 1H), 4.20-4.40(m, 4H), 3.31(s, 2H), 3.20-3.30(m, 4H), 2.36(s, 3H), 1.33-1.72(m, 10H)

[0480]

실시예 32: (S)-1-(3-((4-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)-6-((5-메틸티아졸-2-일)아미노)피리딘-2-일)아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온



[0481]

[0482] 실시예 21의 21-2 단계에서 몰폴린 대신 1-에틸피페라진을 사용한 것을 제외하고, 실시예 21과 동일한 방법으로 표제화합물(0.5 mg, 수율 1.1%)을 수득하였다.

[0483]

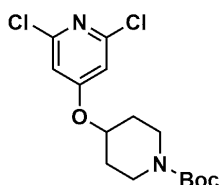
¹H NMR(500 MHz, CDCl₃): 7.06(s, 1H), 6.50-6.63(m, 1H), 6.19-6.28(m, 2H), 5.71(s, 0.5H), 5.54(s, 0.5H), 4.20-4.44(m, 1H), 3.51-3.60(m, 1H), 3.37(s, 2H), 3.27-3.32(m, 1H), 2.52-2.57(m, 4H), 2.41-2.46(m, 4H), 2.36(s, 3H), 1.66-1.84(m, 8H), 1.08(t, 3H)

[0485]

실시예 33: (S)-1-(3-((4-((1-메틸피페리딘-4-일)옥시)-6-((5-메틸티아졸-2-일)아미노)피리딘-2-일)아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온

[0486]

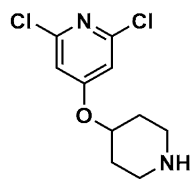
단계 33-1: tert-부틸 4-((2,6-디클로로피리딘-4-일)옥시)피페리딘-1-카르복실레이트의 제조



[0487]

[0488] 1-(tert-부톡시카르보닐)-4-히드록시피페리딘(5.5 g, 1.0 eq)을 디메틸포름아마이드(50.0 mL)에 녹인 후에, 60% 소듐하이드라이드(3.0 eq)를 넣고 0℃에서 10분 동안 반응시킨 뒤, 2,4,6-트리클로로피리딘(1.0 eq)을 넣고 30분 반응시켰다. 반응이 완결되면 물(500.0 mL)과 에틸아세테이트(500.0 mL)를 가한 후 추출하였다. 분리된 유기층은 무수황산나트륨상에서 건조한 다음, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트:헥산 = 1:5)로 정제하여 표제 화합물(5.1 g, 수율 53.7%)을 수득하였다.

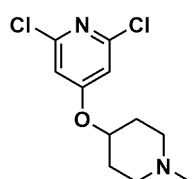
[0490] 단계 33-2: 2,6-디클로로-4-(피페리딘-4-일옥시)피리딘의 제조



[0491]

[0492] 단계 33-1에서 수득한 tert-부틸 4-((2,6-디클로로피리딘-4-일)옥시)피페리딘-1-카르복실레이트(5.0 g, 1.0 eq)에 4M 염산-다이옥산 용액(50.0 mL)을 넣고 실온에서 30분 반응시켰다. 반응이 완결되면 반응액을 0℃에서 냉각시킨 후 12N 수산화나트륨 수용액으로 pH 12를 맞춘 뒤, 물(250 mL)과 에틸아세테이트(500.0 mL)를 가한 후 추출하였다. 분리된 유기층은 무수황산나트륨상에서 건조한 다음, 감압 농축하여 표제 화합물(2.4 g, 수율 68.2%)을 수득하였다.

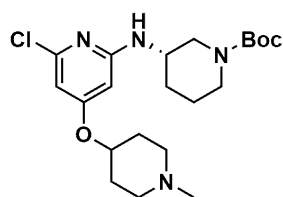
[0494] 단계 33-3: 2,6-디클로로-4-((1-메틸피페리딘-4-일)옥시)피리딘의 제조



[0495]

[0496] 단계 33-2에서 수득한 2,6-디클로로-4-(피페리딘-4-일옥시)피리딘(2.4 g, 1.0 eq)을 메탄올 (50.0 mL)과 디클로로메탄(50.0 mL)에 녹인 후에, 포름알데하이드 용액(1.0 eq), 아세트산(0.1 eq), 소듐트리아세톡시보로하이드라이드(2.0 eq)를 넣고 실온에서 30분 반응시켰다. 반응이 완결되면 물(500.0 mL)과 디클로로메탄(500.0 mL)을 가한 후 추출하였다. 분리된 유기층은 무수황산나트륨상에서 건조한 다음, 감압 농축하여 표제 화합물(5.1 g, 수율 89.8%)을 수득하였다.

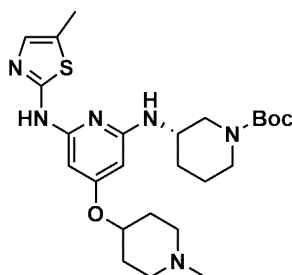
[0498] 단계 33-4: tert-부틸 (S)-3-((6-클로로-4-((1-메틸피페리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트의 제조



[0499]

[0500] 단계 33-3에서 수득한 2,6-디클로로-4-((1-메틸피페리딘-4-일)옥시)피리딘(2.0 g, 1.0 eq)을 1,4-다이옥산 (20.0 mL)에 녹인 후에, 팔라듐 아세테이트(0.1 eq), 4,5-비스(디페닐포스포노)-9,9-디메틸잔텐(0.2 eq), 세슘 카보네이트(3.0 eq), 2-아미노-5-메틸티아졸(1.2 eq)을 넣고 마이크로웨이브 반응기에서 반응시켰다(150℃, 30 min). 반응이 완결되면 물(250.0 mL)과 디클로로메탄(250.0 mL)을 가한 후 추출하였다. 분리된 유기층은 무수황산나트륨상에서 건조한 다음, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트:메탄올 = 1:1)로 정제하여 표제 화합물(900.0 mg, 수율 27.7%)을 수득하였다.

[0502] 단계 33-5: tert-부틸 (S)-3-((4-((1-메틸피페리딘-4-일)옥시)-6-((5-메틸티아졸-2-일)아미노)피리딘-2-일)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트의 제조



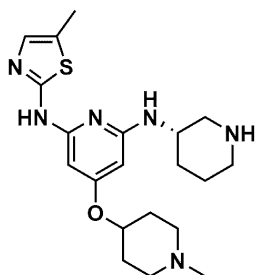
[0503]

[0504]

단계 33-4에서 수득한 tert-부틸 (S)-3-((6-클로로-4-((1-메틸피페리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트(900.0 mg, 1.0 eq)를 1,4-다이옥산(20.0 mL)에 녹인 후에, 팔라듐 아세테이트(0.1 eq), 4,5-비스(디페닐포스포노)-9,9-디메틸잔텐(0.2 eq), 세슘 카보네이트(3.0 eq), 2-아미노-5-메틸티아졸(1.1 eq)을 넣고 마이크로웨이브 반응기에서 반응시켰다(160°C, 2hr). 반응이 완결되면 물(250.0 mL)과 에틸아세테이트(250.0 mL)를 가한 후 추출하였다. 분리된 유기층은 무수황산나트륨상에서 건조한 다음, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트:메탄올 = 1:1)로 정제하여 표제 화합물(300.0 mg, 수율 28.3%)을 수득하였다.

[0506]

단계 33-6: (S)-4-((1-메틸피페리딘-4-일)옥시)-N²-(5-메틸티아졸-2-일)-N⁶-(피페리딘-3-일)피리딘-2,6-다이아민의 제조



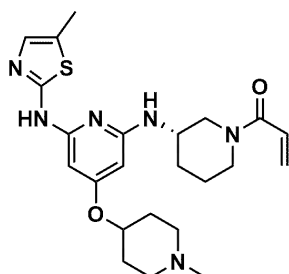
[0507]

[0508]

단계 33-5에서 수득한 tert-부틸 (S)-3-((4-((1-메틸피페리딘-4-일)옥시)-6-((5-메틸티아졸-2-일)아미노)피리딘-2-일)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트(300.0 mg, 1.0 eq)에 1.25M 염산-메탄올 용액(5.0 mL)을 넣고 50°C에서 12시간 반응시켰다. 반응이 완결되면 반응액을 0°C에서 냉각시킨 후, 중탄산나트륨 포화수용액을 사용하여 pH 8 내지 pH 9로 맞춘 뒤 물(100.0 mL)과 에틸아세테이트(100.0 mL)를 가한 후 추출하였다. 분리된 유기층은 무수황산나트륨상에서 건조한 다음, 감압 농축하여 표제화합물(150.0 mg, 수율 62.5%)을 수득하였다.

[0510]

단계 33-7: (S)-1-(3-((4-((1-메틸피페리딘-4-일)옥시)-6-((5-메틸티아졸-2-일)아미노)피리딘-2-일)아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온의 제조



[0511]

[0512]

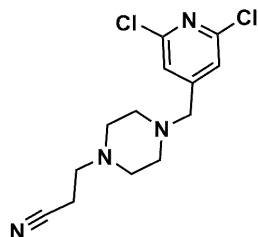
단계 33-6에서 수득한 (S)-4-((1-메틸피페리딘-4-일)옥시)-N²-(5-메틸티아졸-2-일)-N⁶-(피페리딘-3-일)피리딘-2,6-다이아민(130.0 mg, 1.0 eq)을 테트라하이드로퓨란(2.4 mL)과 물(0.6 mL)에 녹인 후에, 중탄산나트륨(3.0 eq), 아크릴로일 클로라이드(1.2 eq)를 넣고 실온에서 1시간 반응시켰다. 반응이 완결되면 물(100.0 mL)과 디클로로메탄(100.0 mL)을 가한 후 추출하였다. 분리된 유기층은 무수황산나트륨상에서 건조한 다음, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트:메탄올 = 1:1)로 정제하여 표제 화합물(1.0 mg, 수율

0.7%)을 수득하였다.

[0513] ^1H NMR(500 MHz, CDCl_3): 6.99(s, 1H), 6.60-6.65(m, 0.5H), 6.46-6.51(m, 0.5H), 6.32(d, 0.5H), 6.24(d, 0.5H), 5.71(s, 1H), 5.53-5.59(m, 1H), 5.40(d, 2H), 4.46(s, 0.5H), 4.31(s, 2H), 4.29(s, 0.5H), 3.93(d, 1H), 3.86(s, 0.5H), 3.71(s, 0.5H), 3.48(s, 1H), 3.37-3.39(m, 1H), 2.69(s, 2H), 2.34(s, 3H), 2.30(s, 5H), 2.11(s, 1H), 2.00(s, 2H), 1.81(s, 3H), 1.65(s, 2H)

[0515] 실시예 34: (S)-3-(4-((2-((1-아크릴로일피페리딘-3-일)아미노)-6-((5-메틸티아졸-2-일)아미노)피리딘-4-일)메틸)피페라진-1-일)프로판엔트릴

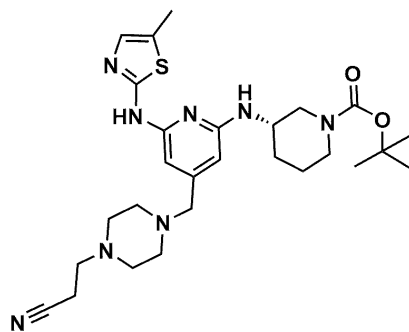
[0516] 단계 34-1: 3-(4-((2,6-디클로로피리딘-4-일)메틸)피페라진-1-일)프로판니트릴



[0517]

[0518] 실시예 1의 단계 1-1 에서 몰포린 대신 3-(피페라진-1-일)프로판니트릴을 사용한 것을 제외하고, 실시예 1의 단계 1-1, 1-2 와 동일한 방법으로 표제 화합물(7.1 g. 수율 57.2%)을 수득하였다.

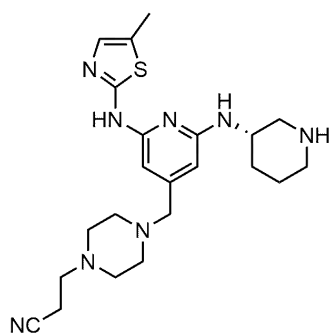
[0520] 단계 34-2: t-부틸 (S)-3-((4-((4-(2-시아노에틸)피페라진-1-일)메틸)-6-((5-메틸싸이아졸-2-일)아미노)피리딘-2-일)아미노)피페리딘-1-카복실레이트 의 제조



[0521]

[0522] 실시예 1의 단계 1-3 에서 수득한 중간체 대신 단계 34-1에서 수득한 중간체를 사용하고 t-부틸 3-아미노피페리딘-1-카복실레이트 대신 t-부틸 (S)-3-아미노피페리딘-1-카복실레이트 를 사용한 것을 제외하고, 실시예 1의 단계 1-3, 1-4 와 동일한 방법으로 표제 화합물(400. mg. 수율 76.0%)을 수득하였다.

[0524] 단계 34-3: (S)-3-(4-((2-((5-메틸티아졸-2-일)아미노)-6-(피페리딘-3-일아미노)피리딘-4-일)메틸)피페라진-1-일)프로판엔트릴의 제조



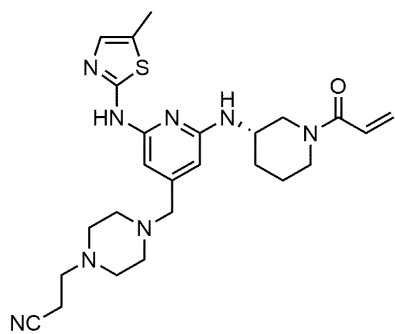
[0525]

[0526]

단계 34-2로 수득한 tert-부틸 (S)-3-((4-((4-(2-시아노에틸)피페라진-1-일)메틸)-6-((5-메틸티아졸-2-일)아미노)피리딘-2-일)아미노)피페리딘-1-카복실레이트(100.0 mg, 1.0 eq)를 디클로로메탄(10.0 mL)에 녹인 후에, 실온에서 트리플루오로아세트산(141.5 μ L, 10.0 eq)를 가하고 반응물을 실온에서 2시간 동안 반응시켜준다. 2.0M 수산화나트륨 수용액을 사용해서 중성화 시켜준 다음 반응물을 디클로로메탄으로 추출하였다. 분리된 유기층을 무수소듐설페이트상에서 건조한 다음, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 컬럼크로마토그래피로 정제하여 갈색 고체상태의 표제화합물 65.0 mg(수율 77.6%)을 얻었다.

[0528]

단계 34-4: (S)-3-(4-((2-((1-아크릴로일피페리딘-3-일)아미노)-6-((5-메틸티아졸-2-일)아미노)피리딘-4-일)메틸)피페라진-1-일)프로판엔티틸의 제조



[0529]

[0530]

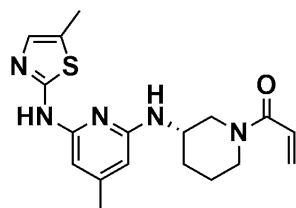
단계 34-3으로 수득한 (S)-3-(4-((2-((5-메틸티아졸-2-일)아미노)-6-(피페리딘-3-일)아미노)피리딘-4-일)메틸)피페라진-1-일)프로판엔티틸(65.0 mg, 1.0 eq)을 테트라하이드로퓨란(5.0 mL)과 물(1.0 mL)에 녹인 후에, 실온에서 탄산수소나트륨(24.8 mg, 2.0 eq)를 가하고, 30분 동안 반응 시켰다. 혼합물에 실온에서 아크릴로일클로라이드(24.0 μ L, 2.0 eq)를 가하였다. 반응물을 실온에서 10분 동안 반응시켜준 다음 메탄올을 넣어주고, 물과 에틸 아세테이트로 추출하였다. 분리된 유기층을 무수 소듐설페이트상에서 건조한 다음, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 컬럼크로마토그래피로 정제하여 갈색 고체상태의 표제화합물 25.0. mg(수율 34.1%)을 얻었다.

[0531]

^1H NMR(500 MHz, MeOD): 6.89(d, 1H), 6.84-6.79(m, 1H), 6.55-6.50(m, 1H), 6.20-6.03(m, 2H), 5.47(d, 1H), 4.61(d, 1H), 4.38-4.30(m, 1H), 4.29-4.18(m, 1H), 4.09-3.97 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.83 (t, 1H), 2.61-4.24 (m, 14H), 2.19-2.11(m, 1H), 1.97-1.88(m, 1H), 1.71-1.55(m, 1H).

[0533]

실시예 35: (S)-1-(3-((4-메틸-6-((5-메틸티아졸-2-일)아미노)피리딘-2-일)아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온의 제조



[0534]

[0535]

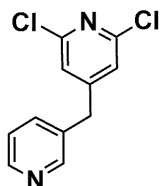
실시예 1의 1-3 단계에서 4-((2,6-디클로로피리딘-4-일)메틸)몰폴린 대신 2,6-디클로로-4-메틸피리딘을 사용한

것을 제외하고 실시예 1과 동일한 방법으로 표제화합물(15 mg, 수율 21%)을 수득하였다.

[0536] ^1H NMR(500 MHz, CDCl_3): 6.94-6.98(m, 1H), 6.45-6.50(m, 1H), 6.20-6.25(m, 1H), 5.97-6.00(m, 1H), 5.75-5.85(m, 1H), 5.47-5.51(m, 1H), 4.22-4.40(m, 2H), 3.78-3.96(m, 2H), 3.70-3.72(m, 1H), 3.27-3.40(m, 2H), 2.36(s, 3H), 2.21(s, 3H), 1.85-1.90(m, 1H), 1.75-1.80(m, 1H).

[0538] 실시예 36: (S)-1-(3-((6-((5-메틸티아졸-2-일)아미노)-4-(피리딘-3-일메틸)피리딘-2-일)아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온의 제조

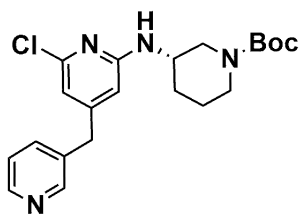
[0539] 단계 36-1: 2,6-디클로로-4-(피리딘-3-일메틸)피리딘의 제조



[0540]

[0541] (2,6-디클로로피리딘-4-일)보론산(0.5 g, 2.6 mmol)을 1,4-디옥산(13 mL)과 물(1.6 mL)에 녹인 후에 3-(브로모메틸)피리딘 브롬화수소(0.7 g, 1.6 mmol), 탄산칼륨(1.8 g, 13.0 mmol), [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로세네]디클로로팔라듐(II) (0.1 g, 0.2 mmol)을 차례대로 가한 후 110°C에서 2시간 동안 환류 교반 하였다. 반응이 완결되면 감압 농축한 후 컬럼 크로마토그래피(헥산/에틸아세테이트= 1/1)로 정제하여 표제 화합물(420 mg, 수율 67%)을 수득하였다.

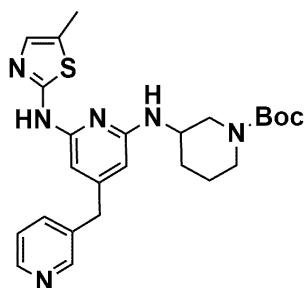
[0543] 단계 36-2: tert-부틸 (S)-3-((6-클로로-4-(피리딘-3-일메틸)피리딘-2-일)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트의 제조



[0544]

[0545] 단계 36-1에서 수득한 2,6-디클로로-4-(피리딘-3-일메틸)피리딘(1.7 g, 7.1 mmol)을 1,4-디옥산(24 mL)에 녹인 후에 tert-부틸 (S)-3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트(1.6 g, 7.8 mmol), 팔라듐 아세테이트(0.2 g, 0.7 mmol), 잔트포스(0.8 g, 1.4 mmol), 탄산나트륨(2.3 g, 21.3 mmol)을 차례대로 가한 후 100°C에서 12시간 동안 환류 교반 하였다. 반응이 완결되면 셀라이트로 여과하고 감압 농축한 후 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트 100%)로 정제하여 표제화합물(280 mg, 수율 15%)을 수득하였다.

[0547] 단계 36-3: tert-부틸 3-((6-((5-메틸티아졸-2-일)아미노)-4-(피리딘-3-일메틸)피리딘-2-일)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트의 제조

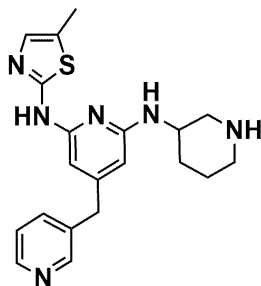


[0548]

[0549] 단계 36-2에서 수득한 tert-부틸 (S)-3-((6-클로로-4-(피리딘-3-일메틸)피리딘-2-일)아미노)피페리딘-1-카르복

실레이트(0.4 g, 2.3 mmol)를 1,4-디옥산(6 mL)에 녹인 후에 5-메틸티아졸-2-아민(0.1 g, 2.6 mmol), 팔라듐 아세테이트(0.02 g, 0.2 mmol), 잔트포스(0.1 g, 0.5 mmol), 세슘 카보네이트(0.9 g, 7.0 mmol)를 차례대로 가한 후 마이크로웨이브 기기로 150℃에서 1시간 동안 반응하였다. 반응이 완결되면 셀라이트로 여과하고 감압 농축한 후 컬럼 크로마토그래피(디클로로메탄/메탄올 = 9/1)로 정제하여 표제화합물(360 mg, 수율 84%)을 수득하였다.

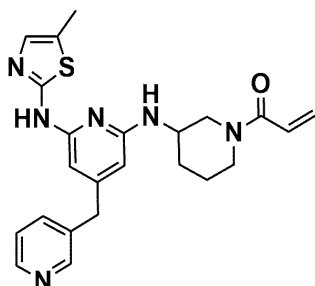
[0551] 단계 36-4: N^2 -(5-메틸티아졸-2-일)- N^6 -(피페리딘-3-일)-4-(피리딘-3-일메틸)피리딘-2,6-디아민의 제조



[0552]

[0553] 단계 36-3에서 수득한 tert-부틸 3-((6-((5-메틸티아졸-2-일)아미노)-4-(피리딘-3-일메틸)피리딘-2-일)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트(0.2 g, 0.3 mmol)를 디클로로메탄(2 mL)에 녹인 후에 트리플루오로 아세트산(0.5 mL, 6.6 mmol)을 가하고 20℃에서 2시간 교반하였다. 반응이 완결되면 1N 수산화나트륨 용액을 가하여 pH 7로 조절하고 에틸 아세테이트로 희석하여 브라인으로 세척하였다. 유기층을 모아 무수 황산나트륨으로 건조 여과하고 감압 농축하여 표제화합물(180 mg, 수율 100%)을 수득하였다.

[0555] 단계 36-5: (S)-1-(3-((6-((5-메틸티아졸-2-일)아미노)-4-(피리딘-3-일메틸)피리딘-2-일)아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온의 제조

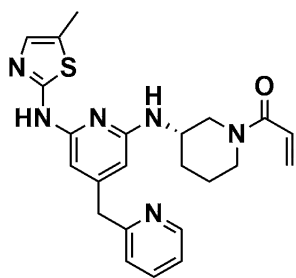


[0556]

[0557] 단계 36-4에서 수득한 N^2 -(5-메틸티아졸-2-일)- N^6 -(피페리딘-3-일)-4-(피리딘-3-일메틸)피리딘-2,6-디아민(0.2 g, 0.4 mmol)를 테트라하이드로퓨란(6 mL)와 물(2 mL)에 녹인 후에 0℃로 냉각하고 중탄산나트륨(0.1 g, 1.1 mmol)을 가하였다. 아크릴로일 클로라이드(0.05 mL, 0.6 mmol)를 반응액에 천천히 가한 후 0℃에서 10분간 교반하였다. 반응이 완결되면 에틸아세테이트로 희석한 후 브라인으로 세척하고 감압 농축하고 컬럼 크로마토그래피(디클로로메탄/메탄올 = 9/1)로 정제하여 표제화합물(19 mg, 수율 25%)을 수득하였다.

[0558] ^1H NMR(500 MHz, CDCl_3): 8.49(m, 2H), 7.45-7.48(m, 1H), 7.20-7.25(m, 1H), 6.78(s, 1H), 6.40-6.59(m, 1H), 6.18-6.30(m, 1H), 5.50-5.85(m, 3H), 4.34-4.48(m, 1H), 4.15-4.30(m, 2H), 4.85-4.89(m, 1H), 3.83(s, 2H), 3.31-3.70(m, 3H), 2.32(s, 3H), 2.10-2.15(m, 1H), 1.80-1.85(m, 1H).

[0560] 실시예 37: (S)-1-(3-((6-((5-메틸티아졸-2-일)아미노)-4-(피리딘-2-일메틸)피리딘-2-일)아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온의 제조

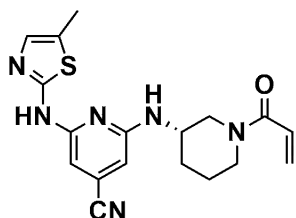


[0561]

[0562] 실시예 36 의 36-1 단계에서 3-(브로모메틸)피리딘 브롬화수소 대신 2-(브로모메틸)피리딘 브롬화수소를 사용한 것을 제외하고는 실시예 36과 동일한 방법으로 표제화합물(11 mg, 수율 22%)을 수득하였다.

[0563] ^1H NMR(500 MHz, CDCl_3): 8.55(m, 1H), 7.59-7.61(m, 1H), 7.27-7.35(m, 2H), 6.90-6.95(s, 1H), 6.45-6.55(m, 1H), 6.20-6.25(m, 1H), 5.95-6.00(m, 1H), 5.85-5.90(m, 1H), 5.42-5.48(m, 1H), 4.18-4.30(m, 2H), 3.92(s, 2H), 3.85-3.90(m, 1H), 3.35-3.40(m, 2H), 2.37(s, 3H), 2.01-2.10(m, 1H), 1.85-1.90(m, 1H).

[0565] 실시예 38: (S)-2-((1-아크릴로일피페리딘-3-일)아미노)-6-((5-메틸티아졸-2-일)아미노)이소니코티노니트릴의 제조

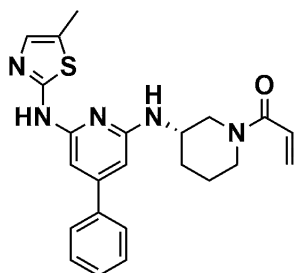


[0566]

[0567] 실시예 1의 1-3 단계에서 4-((2,6-디클로로피리딘-4-일)메틸)몰폴린 대신 2,6-디클로로이소니코티노니트릴을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1과 동일한 방법으로 표제화합물(11 mg, 수율 22%)을 수득하였다.

[0568] ^1H NMR(500 MHz, CDCl_3): 6.95-7.02(m, 1H), 6.20-6.45(m, 3H), 5.50-5.75(m, 1H), 4.95-5.05(m, 1H), 4.17-4.28(m, 1H), 3.80-4.10(m, 1H), 3.50-3.78(m, 3H), 2.37(s, 3H), 2.10-2.15(m, 1H), 1.80-1.87(m, 1H).

[0570] 실시예 39: (S)-1-(3-((6-((5-메틸티아졸-2-일)아미노)-4-페닐피리딘-2-일)아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온의 제조

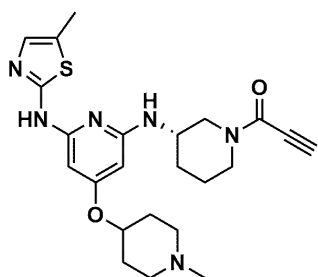


[0571]

[0572] 실시예 1의 1-3 단계에서 4-((2,6-디클로로피리딘-4-일)메틸)몰폴린 대신 2,6-디클로로-4-페닐피리딘을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1과 동일한 방법으로 표제화합물(10 mg, 수율 22%)을 수득하였다.

[0573] ^1H NMR(500 MHz, CDCl_3): 7.52-7.60(m, 2H), 7.35-7.50(m, 3H), 6.95-7.02(s, 1H), 6.42-6.50(m, 1H), 6.17-6.37(m, 3H), 5.42-5.50(m, 1H), 4.42-4.50(m, 1H), 4.28-4.33(m, 1H), 3.89-3.95(m, 1H), 3.33-3.50(m, 2H), 2.30(s, 3H), 2.05-2.15(m, 2H), 1.81-1.90(m, 2H).

[0575] 실시예 40: (S)-1-(3-((4-((1-메틸피페리딘-4-일)옥시)-6-((5-메틸티아졸-2-일)아미노)피리딘-2-일)아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-인-1-온

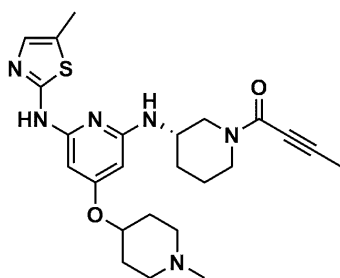


[0576]

[0577] 실시예 33의 33-7 단계에서 아크릴로일 클로라이드 대신 프로피올로일클로라이드를 사용한 것을 제외하고, 실시예 33과 동일한 방법으로 표제화합물(10.0 mg, 수율 8.9%)을 수득하였다.

[0578] ^1H NMR(500 MHz, CDCl_3): 7.40(s, 1H), 6.97(s, 1H), 5.74(d, 1H), 5.55(d, 1H), 4.31-4.40(m, 2H), 4.16-4.21(m, 1H), 4.24(d, 1H), 3.82-3.87(m, 1H), 2.67(s, 2H), 2.35(t, 3H), 2.30(s, 6H), 1.94-1.99(m, 3H), 1.83-1.89(m, 4H), 1.65-1.74(m, 3H)

[0580] 실시예 41: (S)-1-(3-((4-((1-메틸피페리딘-4-일)옥시)-6-((5-메틸티아졸-2-일)아미노)피리딘-2-일)아미노)피페리딘-1-일)부트-2-인-1-온

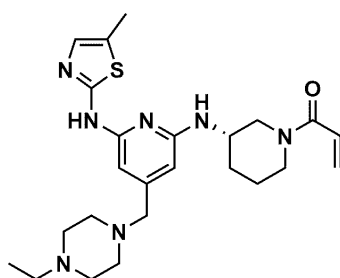


[0581]

[0582] 실시예 33의 33-7 단계에서 아크릴로일 클로라이드 대신 부트-2-인오일클로라이드를 사용한 것을 제외하고 실시예 33과 동일한 방법으로 표제화합물(40.0 mg, 수율 34.4%)을 수득하였다.

[0583] ^1H NMR(500 MHz, CDCl_3): 10.4(s, 1H), 6.99(s, 1H), 5.73(s, 0.5H), 5.71(s, 0.5H), 5.55(d, 0.5H), 5.53(d, 0.5H), 4.35-4.49(m, 1H), 4.28-4.29(m, 1H), 4.24(d, 1H), 3.82-3.86(m, 1H), 3.33-3.47(m, 2H), 2.70(s, 2H), 2.38(d, 3H), 2.30(s, 3H), 2.21-2.26(m, 3H), 2.09-2.13(m, 1H), 2.00(s, 2H), 1.80-1.83(m, 2H), 1.78(s, 3H), 1.61-1.67(m, 2H)

[0585] 실시예 42: (S)-1-(3-((4-((4-에틸피페라진-1-일)메틸)-6-((5-메틸티아졸-2-일)아미노)피리딘-2-일)아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온의 제조

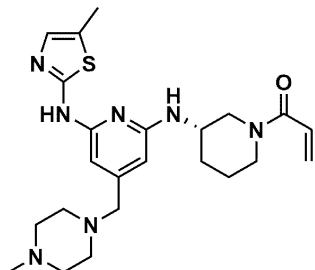


[0586]

[0587] 실시예 22의 단계 22-1에서 1-브로모-2-메톡시에탄 대신 아이오도에탄을 사용한 것을 제외하고, 실시예 22와 동일한 방법으로 표제 화합물(50.0 mg, 수율 25.0%)을 수득하였다.

[0588] ¹H NMR(500 MHz, MeOH): 6.89-6.88(m, 1H), 6.85-6.45(m, 1H), 6.20-6.02(m, 3H), 5.80(m, 0.5H), 5.45(m, 0.5H), 4.60(m, 0.5H), 4.4-4.2(m, 1H), 4.15-4.00(1.5H), 3.40(s, 2H), 2.82-2.80(m, 2H), 2.50(m, 7H), 2.40(m, 2H), 2.27(s, 3H), 2.20-2.10(m, 1H), 1.92-1.80(m, 1H), 1.66-1.59(m, 3H), 1.10-1.07(t, 3H)

[0590] 실시예 43: (S)-1-(3-((4-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)-6-((5-메틸티아졸-2-일)아미노)피리딘-2-일)아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온의 제조



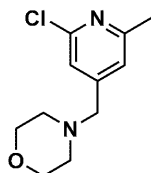
[0591]

[0592] 실시예 22의 단계 22-1에서 1-브로모-2-메톡시에탄 대신 아이오도메탄을 사용한 것을 제외하고, 실시예 22와 동일한 방법으로 표제 화합물(61.0 mg, 수율 21.0%)을 수득하였다.

[0593] ¹H NMR(500 MHz, DMSO): 10.53-10.49(m, 1H), 6.91(m, 1H), 6.80-6.70(m, 0.5H), 6.54-6.46(m, 1.5H), 6.07-5.95(m, 3H), 5.65-5.63(m, 0.5H), 5.42-5.40(m, 0.5H), 4.40-4.50(m, 0.5H), 4.20-4.00(m, 1H), 3.90-3.87(m, 1.5H), 3.26(s, 2H), 3.12-3.08(m, 1H), 2.66-2.61(m, 0.5H), 2.41-2.31(m, 4H), 2.19(s, 3H), 2.13(s, 3H), 2.06-1.97(m, 3H), 1.81(m, 1.5H) 1.81(m, 1H), 1.54-1.44(m, 2H)

[0595] 실시예 44: 5-메틸-N-(6-메틸-4-(몰포리노메틸)피리딘-2-일)티아졸-2-아민의 제조

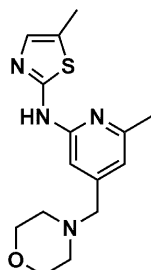
[0596] 단계 44-1: 4-((2-클로로-6-메틸피리딘-4-일)메틸)몰포린의 제조



[0597]

[0598] 실시예 1의 단계 1-1에서 2,6-디클로로이소니코틴산 대신 2-클로로-6-메틸이소니코틴산을 사용한 것을 제외하고 단계 1-1과 동일한 방법으로 표제 화합물(112.0 mg, 수율 46%)을 수득하였다.

[0600] 단계 44-2: 5-메틸-N-(6-메틸-4-(몰포리노메틸)피리딘-2-일)티아졸-2-아민의 제조



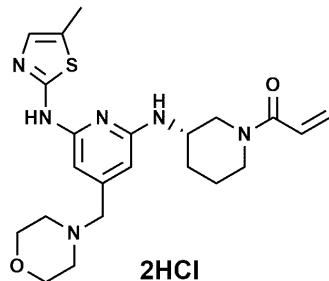
[0601]

[0602] 단계 44-1에서 얻은 중간체를 이용하여 실시예 1의 단계 1-2와 동일한 방법으로 표제 화합물(55.0 mg, 수율 54%)을 수득하였다.

[0603] ¹H NMR(500 MHz, CDCl₃): 7.10(s, 1H), 6.72(s, 1H), 6.67(s, 1H), 3.74-3.73(m, 4H), 3.43(s, 2H), 2.51(s, 3H), 2.46(m, 4H), 2.41(s, 3H)

[0605] 실시예 45: (S)-3-클로로-1-(3-((6-((5-메틸티아졸-2-일)아미노)-4-(몰폴리노메틸)피리딘-2-일)아미노)피페리딘-1-일)프로판-1-온 의 제조

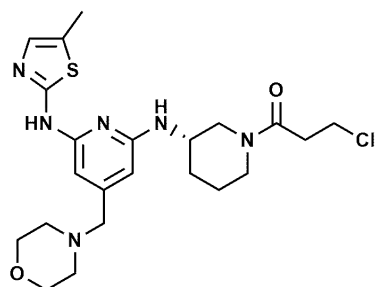
[0606] 단계 45-1: (S)-1-(3-((6-((5-메틸티아졸-2-일)아미노)-4-(몰폴리노메틸)피리딘-2-일)아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온의 염산염의 제조



[0607]

[0608] 실시예 5 물질인 (S)-1-(3-((6-((5-메틸티아졸-2-일)아미노)-4-(몰폴리노메틸)피리딘-2-일)아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 10.0 g을 에틸아세테이트 200.0ml 에 용해한 후, 에틸아세테이트에 용해되어 있는 1N-염산 3당량을 가하였다. 실온에서 1시간 교반하고 여과 후, 실온에서 12시간 감압 건조하여 (S)-1-(3-((6-((5-메틸티아졸-2-일)아미노)-4-(몰폴리노메틸)피리딘-2-일)아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온의 염산염 (11.6 g, 수율 85%) 을 수득하였다.

[0610] 단계 45-2: (S)-3-클로로-1-(3-((6-((5-메틸티아졸-2-일)아미노)-4-(몰폴리노메틸)피리딘-2-일)아미노)피페리딘-1-일)프로판-1-온 의 제조

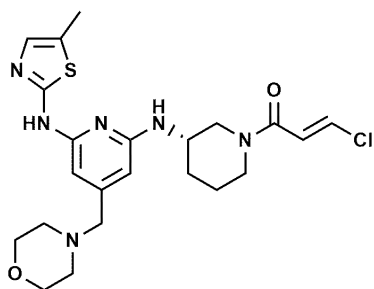


[0611]

[0612] 단계 45-1 에서 얻은 물질을 -20℃ 에서 7개월 보관하였다. 보관 과정에서 생성된 물질을 메틸렌클로라이드와 메탄올 15:1 혼합용매로 컬럼분리하여 표제 화합물(30.0 mg, 수율 5%)을 수득하였다.

[0613] ¹H NMR(500 MHz, CDCl₃): 7.03-7.0(d, 1H), 6.17-6.12(d, 1H), 5.98(s, 1H), 4.38-4.30(m, 1H), 4.20-4.11(m, 2H), 3.88-3.86(m, 1H), 3.75-3.70(m, 4H), 3.68-3.56(m, 1H), 3.43-3.39(m, 1H), 3.34(s, 2H), 2.91-2.80(m, 1H), 2.80-2.71(m, 1H), 2.62-2.45(m, 1H), 2.37(m, 4H), 2.12(s, 3H), 2.12-2.11(m, 1H), 2.10-2.12(m, 1H), 1.90-1.80(m, 2H)

[0615] 실시예 46: (S,E)-3-클로로-1-(3-(6-(5-메틸티아졸-2-일)아미노)-4-(몰폴리노메틸)피리딘-2-일)아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 제조

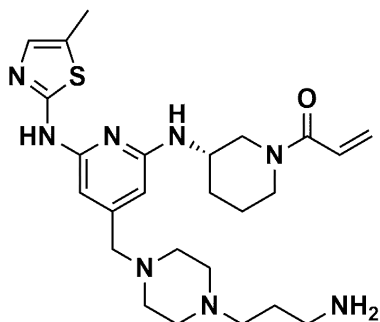


[0616]

[0617] 단계 45-1 에서 얻은 물질을 -20°C 에서 7개월 보관하였다. 보관 과정에서 생성된 물질을 메틸렌클로라이드와 메탄올 15:1 혼합용매로 컬럼분리하여 표제 화합물(3.0 mg, 수율 0.5%)을 수득하였다.

[0618] ^1H NMR(500 MHz, CDCl_3): 6.99(s, 1H), 6.70-6.60(m, 1H), 6.4-6.2(m, 2H), 5.8-5.5(m, 1H), 3.9-3.8(m, 2H), 3.8-3.7(m, 4H), 3.6-3.7(m, 1H), 3.49(s, 2H), 3.39-3.41(m, 2H), 2.52(m, 4H), 2.33(s, 3H), 1.85-1.82(m, 2H), 1.68-1.60(m, 2H)

[0620] 실시예 47: (S)-1-(3-(4-((4-(3-아미노프로필)피페라진-1-일)메틸)-6-(5-메틸티아졸-2-일아미노)피리딘-2-일아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온의 제조



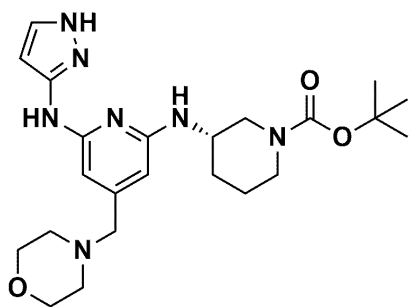
[0621]

[0622] 실시예 34의 물질 (S)-3-(4-((2-((1-아크릴로일피페리딘-3-일)아미노)-6-((5-메틸티아졸-2-일)아미노)피리딘-4-일)메틸)피페라진-1-일)프로판엔이트릴 (35.0 mg, 1.0 eq)을 메탄올(5.0 mL)에 녹인 후에, 실온에서 팔라듐/카본 10%를 가하고, 5분 동안 반응 시켰다. 이후 셀라이트를 이용하여 메탄올로 필터하였다. 분리된 용액을 감압 농축시킨 뒤 컬럼크로마토그래피로 정제하여 갈색 고체상태의 표제화합물(4.0 mg, 수율 12.1%)을 얻었다.

[0623] ^1H NMR(500 MHz, MeOD): 6.57(s, 1H), 6.53-6.50(m, 1.5H), 6.08-5.98(m, 2.5H), 5.67-5.61(m, 0.5H), 5.42-5.38(m, 0.5H), 4.48-4.29(m, 0.5H), 4.20-4.06(m, 1H), 3.98-3.90(m, 1.5H), 3.29(s, 2H), 3.17-3.11(m, 1H), 2.65-2.62(m, 2.5H), 2.40-2.36(m, 6H), 2.23(s, 3H), 2.06-1.99(m, 3H), 1.80-1.79(m, 2.5H), 1.77(m, 2H) 1.54-1.40(m, 2H)

[0625] 실시예 48: (S)-1-(3-(6-(1H-피라졸-3-일아미노)-4-(몰폴리노메틸)피리딘-2-일아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온의 제조

[0626] 단계 48-1: tert-부틸 (S)-3-((6-((1H-피라졸-3-일)아미노)-4-(몰폴리노메틸)피리딘-2-일)아미노)피페리딘-1-카복실레이트의 제조



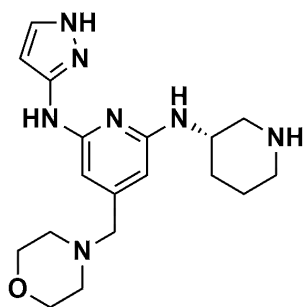
[0627]

[0628]

(S)-tert-부틸 3-((6-((5-메틸티아졸-2-일)아미노)-4-(몰폴리노메틸)피리딘-2-일)아미노)피페리딘-1-카복실레이트 (41.0 mg, 1.0 eq)을 1,4-다이옥산(2.0 mL)에 용해한 후, 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듬(0)(9.2 mg, 0.1 eq), (±)-2,2' 비스(디페닐포스피노)-1,1'-비나프탈렌 (12.5 mg, 0.2 eq)를 투입하였다. 1H-피라졸-3-아민 (8.3 mg, 1.0 eq)을 가한 후, 세슘카보네이트(97.7 mg, 3.0 eq)를 차례로 가하였다. 마이크로웨이브 반응기에서 130℃, 30분 반응시켰다 30℃ 이하로 냉각한 후, 물(10.0 mL)와 에틸아세테이트(10.0 mL)를 가한 후, 충분히 혼합하였다. 에틸아세테이트층은 무수황산나트륨상에서 건조한 다음, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트:헥산 = 1:1)로 정제하여 표제 화합물(50.2 mg, 수율 99.8 %)를 수득하였다.

[0630]

단계 48-2: (S)-4-(몰폴리노메틸)-N²-(피페리딘-3-일)-N⁶-(1H-피라졸-3-일)피리딘-2,6-디아민의 제조



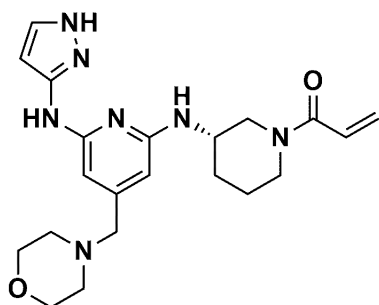
[0631]

[0632]

단계 48-1에서 수득한 중간체(50.0 mg, 1.0 eq)을 에틸아세테이트(10.0 mL)에 용해한 후, 6N-염산 수용액(0.4 mL, 20.0 eq)을 천천히 적가한 후, 2시간 동안 교반하였다. 12N-수산화나트륨 수용액을 이용하여 pH9~12 로 조절한 후, 분리된 다이클로로메탄층은 무수황산나트륨상에서 건조한 다음, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 컬럼 크로마토그래피(다이클로로메탄:메탄올 = 10:1)로 정제하여 표제 화합물(34.2 mg, 수율 87.9 %)를 수득하였다.

[0634]

단계 48-3: (S)-1-(3-(6-(1H-피라졸-3-일아미노)-4-(몰폴리노메틸)피리딘-2-일아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온의 제조



[0635]

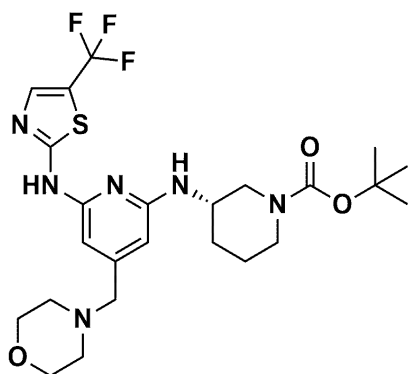
[0636]

단계 48-2에서 수득한 중간체(20.0 mg, 1.0 eq)을 테트라하이드로퓨란(2.0 mL)에 용해한 후, 물(1.0 mL)를 가하고 중탄산 나트륨(14.1 mg, 3.0 eq)을 가한 후, 0~10℃ 로 냉각하였다. 아크릴로일 클로라이드(5.6 μL, 1.0 eq)를 천천히 적가한 후, 30분 동안 교반하여 반응을 완결시켰다. 다이클로로메탄으로 충분히 혼합한 후, 무수황산나트륨상에서 건조하고 감압 농축하였다. 얻어진 잔사는 컬럼 크로마토그래피(다이클로로메탄:메탄올 = 15:1)로 정제하여 표제 화합물(5.7 mg, 수율 15.4%)을 수득하였다.

[0637] ^1H NMR(500 MHz, MeOD): 7.76 (d, 1H), 6.54(d, 1H), 6.17-6.13(m, 1H), 6.06(s, 2H), 6.02-5.92(m, 1H), 5.50-5.25(m, 1H), 3.83-3.74(m, 4H), 3.64(s, 2H), 2.65-2.27(m, 4H), 2.12-2.07(m, 1H), 1.73(m, 1H), 1.65-1.48(m, 2H), 1.43-1.20(m, 5H)

[0639] 실시예 49: (S)-1-(3-(4-(몰폴리노메틸)-6-(5-(트리플루오로메틸)티아졸-2-일아미노)피리딘-2-일아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온의 제조

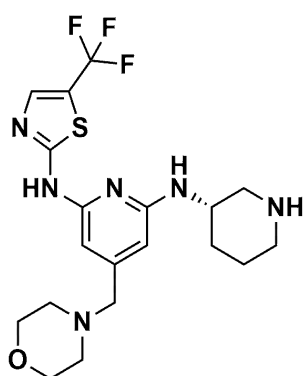
[0640] 단계 49-1: tert-부틸 (S)-3-((4-(몰폴리노메틸)-6-((5-(트리플루오로메틸)티아졸-2-일)아미노)피리딘-2-일)아미노)피페리딘-1-카복실레이트의 제조



[0641]

[0642] (S)-tert-부틸 3-((6-((5-메틸티아졸-2-일)아미노)-4-(몰폴리노메틸)피리딘-2-일)아미노)피페리딘-1-카복실레이트 (200.0 mg, 1.0 eq)을 1,4-다이옥산(2.0 mL)에 용해한 후, 팔라듐아세테이트(11.9 mg, 0.1 eq), 잔포스(56.7 mg, 0.2 eq)를 투입하였다. 5-(트리플루오로메틸)티아졸-2-아민(81.8 mg, 1.0 eq)을 가한 후, 세슘카보네이트(476.0 mg, 3.0 eq)를 차례로 가하였다. 마이크로웨이브 반응기에서 150℃, 1시간 반응시켰다 30℃ 이하로 냉각한 후, 물(10.0 mL)와 에틸아세테이트(10.0 mL)를 가한 후, 층분리하였다. 에틸아세테이트층은 무수황산나트륨상에서 건조한 다음, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트:헥산 = 1:1)로 정제하여 표제 화합물(68.2 mg, 수율 25.8 %)를 수득하였다.

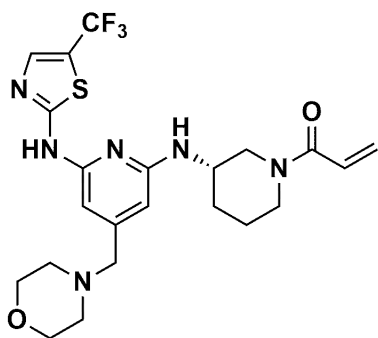
[0644] 단계 49-2: (S)-4-(몰폴리노메틸)-N²-(피페리딘-3-일)-N⁶-(5-(트리플루오로메틸)티아졸-2-일)피리딘-2,6-디아민의 제조



[0645]

[0646] 단계 48-1에서 수득한 중간체(50.0 mg, 1.0 eq)을 에틸아세테이트(10.0 mL)에 용해한 후, 6N-염산 수용액(0.4 mL, 20.0 eq)을 천천히 적가한 후, 2시간 동안 교반하였다. 12N-수산화나트륨 수용액을 이용하여 pH9~12 로 조절한 후, 분리된 다이클로로메탄층은 무수황산나트륨상에서 건조한 다음, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 컬럼 크로마토그래피(다이클로로메탄:메탄올 = 10:1)로 정제하여 표제 화합물(27.0 mg, 수율 44.3 %)를 수득하였다.

[0648] 단계 49-3: (S)-1-(3-(4-(몰폴리노메틸)-6-(5-(트리플루오로메틸)티아졸-2-일아미노)피리딘-2-일아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온의 제조



[0649]

[0650]

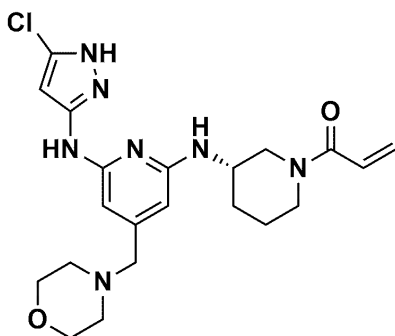
단계 49-2에서 수득한 중간체(20.0 mg, 1.0 eq)을 테트라하이드로퓨란(2.0 mL)에 용해한 후, 물(1.0 mL)를 가하고 중탄산 나트륨(17.2 mg, 3.0 eq)을 가한 후, 0~10℃ 로 냉각하였다. 아크릴로일 클로라이드(4.8 μ l, 1.0 eq)를 천천히 적가한 후, 30분 동안 교반하여 반응을 완결시켰다. 다이클로로메탄으로 층분리한 후, 무수황산 나트륨상에서 건조하고 감압 농축하였다. 얻어진 잔사는 컬럼 크로마토그래피(다이클로로메탄:메탄올 = 15:1)로 정제하여 표제 화합물(3.6 mg, 수율 16.0%)을 수득하였다.

[0651]

¹H NMR(500 MHz, MeOD): 7.66(d, 1H), 6.83-6.72(m, 0.5H), 6.55-6.44(m, 0.5H), 6.23(d, 1H), 6.16(d, 1H), 6.05(d, 0.5H), 5.73(d, 0.5H), 5.48(d, 0.5H), 4.54(d, 0.5H), 4.43-4.14(m, 1H), 4.03-3.93(m, 1.5H), 3.75-3.62(m, 4H), 3.38(s, 2H), 3.27-3.18(m, 1H), 2.86(t, 0.5H), 2.53-2.38(m, 4H), 2.28-2.12(m, 1H), 1.96-1.83(m, 1H), 1.72-1.49(m, 2.5H), 1.38-1.23(m, 1.5H)

[0653]

실시예 50: (S)-1-(3-(6-(5-클로로-1H-피라졸-3-일아미노)-4-(몰폴리노메틸)피리딘-2-일아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온의 제조



[0654]

[0655]

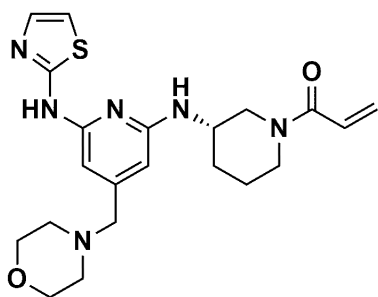
단계 48-1에서 1H-피라졸-3-아민 대신 5-클로로-1H-피라졸-3-아민을 사용한 것을시에 제외하고, 실시예 48와 동일한 방법으로 표제 화합물(14.0 mg, 수율 7.7%)을 수득하였다.

[0656]

¹H NMR(500 MHz, MeOD): 6.16-6.14(m, 1H), 6.13-6.11(m, 1H), 6.06(s, 2H), 6.03-6.02(m, 1H), 5.52-5.50(m, 1H), 3.73-3.70(m, 4H), 3.62 (s, 2H), 2.60-2.15(m, 4H), 2.32-2.06(m, 1H), 1.72-1.65(m, 1H), 1.65-1.50(m, 2H), 1.44-1.25(m, 5H)

[0658]

실시예 51: (S)-1-(3-(4-(몰폴리노메틸)-6-(티아졸-2-일아미노)피리딘-2-일아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온의 제조



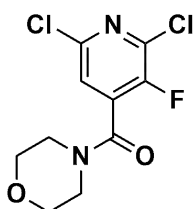
[0659]

[0660] 단계 49-1에서 5-(트리플루오로메틸)티아졸-2-아민 대신 티아졸-2-아민을 사용한 것을 제외하고, 실시예 49와 동일한 방법으로 표제 화합물(3.2 mg, 수율 21.1%)을 수득하였다.

[0661] ^1H NMR(500 MHz, MeOD): 6.68-6.53(d, 1H), 6.38-6.30(d, 2H), 6.17-6.05(m, 2H), 5.89-5.83(d, 1H), 5.47-5.43(m, 0.5H), 5.37-5.32(m, 0.5H), 3.94-3.87(m, 1H), 3.80-3.66(m, 2H), 3.63-3.48(m, 2H), 2.58-2.16(m, 4H), 2.08-1.73(m, 4H), 1.65-1.55(m, 2H), 1.41-1.33(m, 4H)

[0663] 실시예 52: (S)-1-(3-(3-플루오로-6-(5-메틸티아졸-2-일아미노)-4-(몰폴리노메틸)피리딘-2-일)아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온의 제조

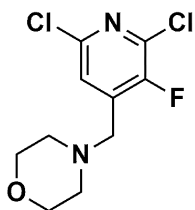
[0664] 단계 52-1: (2,6-디클로로-3-플루오로피리딘-4-일)(몰폴리노)메타논의 제조



[0665]

[0666] 2,6-디클로로-3-플루오로니코틴산 (500.0 mg, 1.0 eq)을 테트라하이드로퓨란(15.0 mL)에 용해한 후, 1,1-카보닐 디이미다졸(463.3 mg, 1.2 eq)을 가하였다. 질소 가스 하에서 1시간 실온(25 ~ 30℃)교반한 후, 몰폴린(0.2 mL, 1.2 eq)을 가하고 2시간 동일 온도에서 교반하여 반응을 완결시켰다. 에틸 아세테이트(50.0 mL)와 물(50.0 mL)을 가하여 추출하고 물층을 에틸 아세테이트(50.0 mL)를 이용해서 3회 재추출하였다. 에틸 아세테이트층은 무수황산나트륨상에서 건조한 다음, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트:헥산 = 1:5)로 정제하여 표제 화합물(581.0 mg, 87.5 %)을 수득하였다.

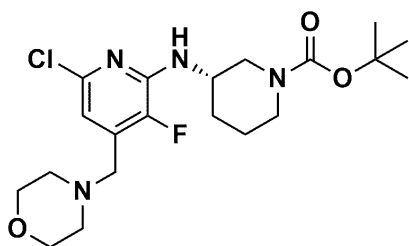
[0668] 단계 52-2: 4-((2,6-디클로로-3-플루오로피리딘-4-일)메틸)몰폴린의 제조



[0669]

[0670] 단계 52-1에서 수득한 중간체(500.0 mg, 1.0 eq)를 디클로로메탄(20.0 mL)에 용해한 후, 실온(25 ~ 30℃)교반하였다. 0.9M 보란-테트라하이드로퓨란(6.0 mL, 3.0 eq)를 천천히 적가하였다. 실온에서 12 시간 교반하여 반응을 완결시켰다. 반응액을 0 ~ 10℃ 로 냉각한 후, 6N-염산 수용액(39.0 mL, 20.0 eq)천천히 적가한 후, 같은 온도에서 1시간 교반하였다. 6N-수산화나트륨 수용액을 이용하여 pH 9 내지 pH 12 로 조절한 후, 디클로로메탄으로 2회 추출하였다. 디클로로메탄층은 분리하여 무수황산나트륨상에서 건조한 다음, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트:헥산 = 1:1)로 정제하여 표제 화합물(430.2 mg, 수율 85.9 %)을 수득하였다.

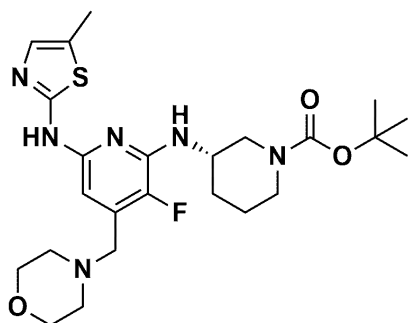
[0672] 단계 52-3: tert-부틸 (S)-3-((6-클로로-3-플루오로-4-(몰폴리노메틸)피리딘-2-일)아미노)피페리딘-1-카복실레이트의 제조



[0673]

[0674] 단계 52-2에서 수득한 중간체(100.0 mg, 1.0 eq)에 1,4-다이옥산(2.0 mL)을 가하여 용해한 후, 팔라듐 아세테이트(9.3 mg, 0.1 eq), 잔포스(43.4 mg, 0.2 eq)를 투입하였다. tert-부틸 (S)-3-아미노피페리딘-1-카복실레이트(75.5 mg, 1.0 eq)을 가한 후, 세슘카보네이트(325.8 mg, 3.0 eq)를 차례로 가하였다. 마이크로웨이브 반응기에서 140℃, 30분 반응시켰다. 30℃ 이하로 냉각한 후, 물(10.0 mL)와 에틸아세테이트(10.0 mL)를 가한 후, 층 분리하였다. 에틸아세테이트층은 무수황산나트륨상에서 건조한 다음, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트:헥산 = 1:1)로 정제하여 표제 화합물(144.0 mg, 수율 89.4 %)을 수득하였다.

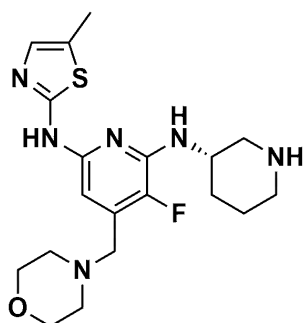
[0676] 단계 52-4: tert-부틸 (S)-3-((3-플루오로-6-((5-메틸티아졸-2-일)아미노)-4-(몰폴리노메틸)피리딘-2-일)아미노)피페리딘-1-카복실레이트의 제조



[0677]

[0678] 단계 52-3에서 수득한 중간체(100.0 mg, 1.0 eq)을 1,4-다이옥산(2.0 mL)에 용해하였다. 팔라듐아세테이트(5.1 mg, 0.1 eq), 잔포스(24.3 mg, 0.2 eq), 5-메틸싸이아놀-2-아민(24.0 mg, 1.0 eq), 세슘카보네이트(205.8 g, 3.0 eq)를 차례로 가하였다. 마이크로웨이브 반응기에서 150℃, 30분 반응시켰다. 30℃ 이하로 냉각한 후, 물(10.0 mL)와 에틸아세테이트(10.0 mL)를 가한 후, 층 분리하였다. 에틸아세테이트층은 무수황산나트륨상에서 건조한 다음, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트:헥산 = 1:1)로 정제하여 표제 화합물(86.2 mg, 수율 81.8 %)을 수득하였다.

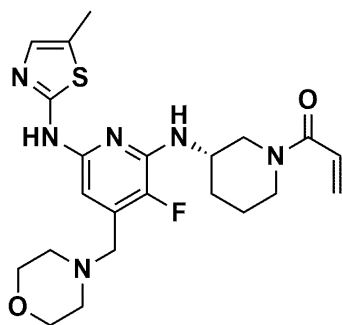
[0680] 단계 52-5: (S)-3-플루오로-N⁶-(5-메틸티아졸-2-일)-4-(몰폴리노메틸)-N²-(피페리딘-3-일)피리딘-2,6-디아민의 제조



[0681]

[0682] 단계 52-4에서 수득한 중간체(80.0 mg, 1.0 eq)을 에틸아세테이트(10.0 mL)에 용해한 후, 6N-염산 수용액(0.6 mL, 20.0 eq)을 천천히 적가한 후, 2시간 동안 교반하였다. 12N-수산화나트륨 수용액을 이용하여 pH9~12 로 조절한 후, 분리된 다이클로로메탄층은 무수황산나트륨상에서 건조한 다음, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사에 에틸아테세이트(10.0 mL)를 가하여 30분 동안 결정을 생성시켰다. 결정은 여과한 후, 건조하여 표제 화합물(60.5 mg, 수율 99.9 %)를 수득하였다.

[0684] 단계 52-6: (S)-1-(3-(3-플루오로-6-(5-메틸티아졸-2-일아미노)-4-(몰폴리노메틸)피리딘-2-일)아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온의 제조

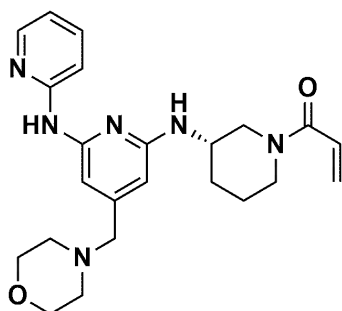


[0685]

[0686] 단계 52-5에서 수득한 중간체(50.0 mg, 1.0 eq)을 테트라하이드로퓨란(4.0 mL)에 용해한 후, 물(1.0 mL)를 가하고 중탄산 나트륨(31.0 mg, 3.0 eq)을 가한 후, 0~10℃ 로 냉각하였다. 아크릴로일 클로라이드(9.9 μ L, 1.0 eq)를 천천히 적가한 후, 30분 동안 교반하여 반응을 완결시켰다. 다이클로로메탄으로 충분히 추출한 후, 무수황산나트륨상에서 건조하고 감압 농축하였다. 얻어진 잔사는 컬럼 크로마토그래피(다이클로로메탄:메탄올 = 15:1)로 정제하여 표제 화합물(26.5 mg, 수율 46.8%)을 수득하였다.

[0687] ^1H NMR(500 MHz, MeOD): 6.88-6.80(m, 1H), 6.65(m, 1H), 6.21-6.15(m, 1 H), 5.68(d, 1H), 5.37-5.28(m, 1H), 3.72-3.65(m, 4H), 3.53-3.48(s, 3H), 2.76-2.69(m, 2H), 2.52-2.42(m, 4H), 2.28-2.14 (m, 3H), 2.12-1.98(m, 2H), 1.66-1.53(m, 4H)

[0689] 실시예 53: (S)-1-(3-(4-(몰폴리노메틸)-6-(피리딘-2-일아미노)피리딘-2-일아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온의 제조



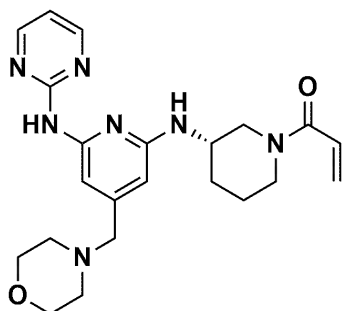
[0690]

[0691] 단계 48-1에서 1H-피라졸-3-아민 대신 피리딘-2-아민을 사용한 것을 제외하고, 실시예 48와 동일한 방법으로 표제 화합물(11.0 mg, 수율 31.0%)을 수득하였다.

[0692] ^1H NMR(500 MHz, MeOD): 8.50-8.45(t, 2H), 7.51(d, 1H), 6.80-6.75(m, 1H), 6.70-6.62(m, 0.5H), 6.24-6.16(m, 1.5H), 6.14-6.08(d, 0.5H), 5.77-5.51(m, 0.5H), 4.03-3.92 (m, 1H), 3.91-3.77(m, 2H), 3.74-3.65(m, 4H), 3.42-3.37(m, 3H), 3.26-3.18(m, 0.5H), 2.81-2.74(m, 0.5H), 2.54-2.40(m, 4H), 2.12-1.98(m, 1H), 1.89-1.81(m, 1H)

[0694] 실시예 54: (S)-1-(3-(4-(몰폴리노메틸)-6-(피리미딘-2-일아미노)피리딘-2-일아미노)피페리딘-1-일)프로프-2-엔

-1-온의 제조



[0695]

[0696]

단계 48-1에서 1H-피라졸-3-아민 대신 피리미딘-2-아민을 사용한 것을 제외하고, 실시예 1와 동일한 방법으로 표제 화합물(24.2mg, 24.3%)을 수득하였다.

[0697]

¹H NMR(500 MHz, MeOD): 8.15-8.10(m, 1H), 7.80(d, 1H), 7.62-7.56(m, 1H), 6.86-6.80 (m, 1H), 6.58-6.45(m, 1.5H), 6.24-6.19(m, 0.5H), 6.09(m, 1H), 6.06-6.00(m, 0.5H), 5.79-5.73(m, 0.5H), 4.01-3.80 (m, 4H) 3.73-3.65(m, 4H), 3.36(s, 2H), 2.52-2.41(m, 4H), 2.14-2.304(m, 1H), 1.94-1.86 (m, 2H), 1.73-1.56(m, 2H)

[0699]

실험예: BTK 및 ITK에 대한 저해 활성

[0700]

상기 실시예에서 제조된 화합물의 BTK 및 ITK에 대한 저해 활성을 다음과 같이 측정하였다.

[0702]

BTK에 대한 저해활성 평가는 Promega사의 'ADP-GloTM + BTK Kinase enzyme system' kit를 사용하여 평가하였다. White 96-well plate에서 최종농도가 1 ng/ μ l이 되도록 준비한 BTK 효소 10 μ l와 화합물의 단일 농도 평가일 경우 최종농도가 1 μ M, IC₅₀ 평가일 경우 1000, 300, 100, 30, 10, 3, 1, 0.3, 0.1, 0.03 nM 농도의 화합물 5 μ l를 섞은 뒤 상온에서 15분 반응시켰다. 반응이 끝난 plate에 substrate 5 μ l와 최종 농도가 10 μ M이 되도록 준비한 ATP 5 μ l를 넣은 뒤, 30℃에서 1시간 반응시켰다. 반응이 끝난 plate의 모든 well에 ADP-GloTM reagent를 25 μ l 처리하여 30℃에서 40분 반응시켰다. 그 뒤, 모든 well에 kinase detection buffer를 50 μ l 처리한 뒤, 빛을 차단하여 30℃에서 30분 반응시켰다. 모든 반응이 끝난 plate는 luminescence를 측정하여 결과를 산출하였다. 평가는 duplicate로 진행하였으며, 화합물의 처리 없이 효소의 첨가 여부에 따라 negative control과 positive control을 산출하여, 그 값을 기준으로 IC₅₀을 계산하였다.

[0704]

ITK에 대한 저해활성 평가는 Promega사의 'ADP-GloTM + ITK Kinase enzyme system' kit를 사용하여 평가하였다. White 96-well plate에서 최종농도가 0.4 ng/ μ l가 되도록 준비한 ITK 효소 10 μ l와 단일 농도 평가일 경우 최종농도가 1 μ M, IC₅₀ 평가일 경우 1000, 300, 100, 30, 10, 3, 1, 0.3, 0.1, 0.03 nM 농도의 화합물 5 μ l를 섞은 뒤 상온에서 15분 반응시켰다. 반응이 끝난 plate에 substrate 5 μ l와 최종 농도가 25 μ M이 되도록 준비한 ATP 5 μ l를 넣은 뒤, 30℃에서 1시간 반응시켰다. 반응이 끝난 plate의 모든 well에 ADP-GloTM reagent를 25 μ l 처리하여 30에서 40분 반응시켰다. 그 뒤, 모든 well에 kinase detection buffer를 50 μ l 처리한 뒤, 빛을 차단하여 30℃에서 30분 반응시켰다. 모든 반응이 끝난 plate는 luminescence를 측정하여 결과를 산출하였다. 평가는 duplicate로 진행하였으며, 화합물의 처리 없이 효소의 첨가 여부에 따라 negative control과 positive control을 산출하여, 그 값을 기준으로 IC₅₀을 계산하였다. 상기 결과를 하기 표 1에 나타내었다.

표 1

[0706]

실시예 번호	저해활성		실시예 번호	저해활성	
	ITK IC ₅₀ (nM)	BTK IC ₅₀ (nM)		ITK IC ₅₀ (nM)	BTK IC ₅₀ (nM)
1	4.1	4.7	28	31.7	8.8
2	2.6	3.1	29	50.4	18.5
3	9.1	10.3	30	47.0	67.1
4	1.6	0.4	31	15.6	8.8
5	>200	151.6	32	5.6	3
6	36.0	27.7	33	3.9	1.8
7	3.5	3.6	34	1.7	1.1
8	71.7	72.5	35	13.4	2.1
9	>1000	>1000	36	1.8	3.9
10	>40	2.4	37	1.9	3.2
11	7.8	8.5	38	2.6	1.6
12	2	2	39	4.8	7.5
13	>200	>200	40	10.8	10.3
14	49.1	3.3	41	128.0	9.5
15	47.3	2.3	42	2.2	2.5
16	>1000	1.1	43	2.1	1.6
17	1.9	1.5	44	~1000	>1000
18	50.5	5.2	45	91.6	30.8
19	200.0	875.3	46	31.8	5.2
20	1.1	1.1	47	9.0	6.1
21	1.9	1.3	48	~1000	~1000
22	1.0	1.2	49	3.0	2.0
23	200.0	36.6	50	~1000	~1000
24	2.3	2.2	51	~1000	~1000
25	~1000	~1000	52	~ 1000	~ 1000
26	17.7	2.2	53	42.8	7.7
27	43.8	85.2	54	~ 1000	~1000