

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

정정판

(19) 세계지식재산권기구  
국제사무국



(43) 국제공개일  
2009년 10월 15일 (15.10.2009)

PCT

(10) 국제공개번호  
WO 2009/126003 A9

- (51) 국제특허분류: C07D 413/14 (2006.01)
- (21) 국제출원번호: PCT/KR2009/001866
- (22) 국제출원일: 2009년 4월 10일 (10.04.2009)
- (25) 출원언어: 한국어
- (26) 공개언어: 한국어
- (30) 우선권정보: 10-2008-0033282 2008년 4월 10일 (10.04.2008) KR
- (71) 출원인 (US 을(를) 제외한 모든 지정국에 대하여): 한국화학연구원 (KOREA RESEARCH INSTITUTE OF CHEMICAL TECHNOLOGY) [KR/KR]; 대전시 유성구 장동 100, 305-343 Taejeon (KR). 한국생명공학연구원 (KOREA RESEARCH INSTITUTE OF BIO-SCIENCE AND BIOTECHNOLOGY) [KR/KR]; 대전시 유성구 과학로 111, 305-806 Daejeon (KR). 한국과학기술연구원 (KOREA INSTITUTE OF SCIENCE AND TECHNOLOGY) [KR/KR]; 서울시 성북구 하월곡동 39-1, 136-792 Seoul (KR).

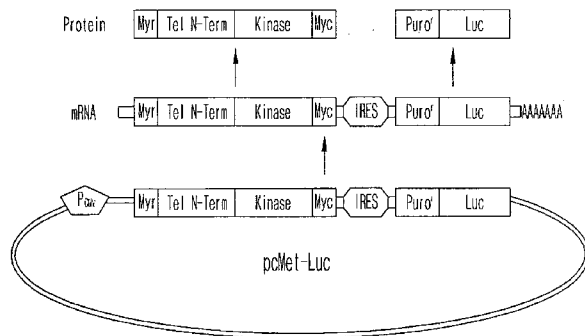
- (72) 발명자: 겸
- (75) 발명자/출원인 (US 에 한하여): 고중성 (KOH, Jong Sung) [KR/KR]; 대전시 유성구 하기동 송림마을 3단지 아파트 303동 1701호, 305-759 Daejeon (KR). 이종국 (LEE, Jong Kook) [KR/KR]; 대전시 유성구 신성동 럭키하나아파트 103동 1303호, 305-721 Daejeon (KR). 조성윤 (CHO, Sung Yun) [KR/KR]; 대전시 유성구 신성동 럭키하나아파트 109동 406호, 305-721 Daejeon (KR). 한선영 (HAN, Sun-Young) [KR/KR]; 서울시 강동구 암사동 268-13 (2/4), 134-050 Seoul (KR). 이정옥 (LEE, Chong Ock) [KR/KR]; 대전시 유성구 도룡동 397-4 쌍용빌라 A동 201호, 305-340 Daejeon (KR). 류재욱 (RYU, Jae Wook) [KR/KR]; 대전시 유성구 어은동 한빛아파트 120동 305호, 305-755 Daejeon (KR). 박경찬 (PARK, Kyung Chan) [KR/KR]; 대전시 유성구 도룡동 타운하우스 5동 201호, 305-340 Daejeon (KR). 한동초 (HAN, Dong Cho) [KR/KR]; 대전시 유성구 전민동 엑스포아파트 403동 903호, 305-762 Daejeon (KR). 하재두 (HA, Jae Du) [KR/KR]; 대전시 유성구 용산동 경남 아너스빌 103동 501호, 305-500 Daejeon (KR). 박성규 (PARK, Song-Kyu) [KR/KR]; 대전시 유성구 관평동 한화꿈에그린 아파트 1002동 503호, 305-509 Daejeon (KR). 정희경 (JUNG, Hee

[다음 쪽 계속]

(54) Title: NOVEL PYRAZOLE AND BENZOXAZOLE-SUBSTITUTED PYRIDINE DERIVATIVES OR PHARMACEUTICALLY ACCEPTABLE SALTS THEREOF, PREPARATION PROCESS FOR SAME, AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR PREVENTION AND TREATMENT OF DISORDERS INVOLVING ABERRANT CELL PROLIFERATION CONTAINING SAME AS ACTIVE INGREDIENTS

(54) 발명의 명칭: 신규 피라졸 및 벤즈옥사졸 치환된 피리딘 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 이의 제조방법 및 이를 유효성분으로 함유하는 이상세포 성장 질환의 예방 및 치료용 약학적 조성물

[Fig. 1]



(57) Abstract: The present invention relates to novel pyrazole and benzoxazole-substituted pyridine derivatives or pharmaceutically acceptable salts thereof, a preparation process for same, and a pharmaceutical composition for preventing and treating disorders involving aberrant cell proliferation containing the same as active ingredients. The present invention exhibits superior effects of inhibiting a wide variety of protein kinases, for example, c-Met, Ron, KDR, Lck, Flt1, Flt3, Tie2, TrkA, TrkB, b-Raf, Aurora-A and the like which are useful for treatment of disorders involving aberrant cell proliferation, and therefore can be valuably used for the prevention and treatment of disorders involving aberrant cell proliferation.

(57) 요약서:

[다음 쪽 계속]

WO 2009/126003 A9



**Jung** [KR/KR]; 대전시 서구 둔산 2 동 등지아파트 107 동 1204 호, 302-734 Daejeon (KR). **권병목 (KWON, Byoung-Mog)** [KR/KR]; 대전시 유성구 신성동 하나아파트 110 동 1506 호, 305-345 Daejeon (KR). **유경호 (YOO, Kyung Ho)** [KR/KR]; 서울시 도봉구 창 2 동 635-42 건영아파트 104 동 1501 호, 132-922 Seoul (KR). **심태보 (SIM, Taebo)** [KR/KR]; 서울시 성북구 하월곡동 39-1, 136-791 Seoul (KR).

(74) **대리인: 이원희 (LEE, Won-Hee)**; 서울시 강남구 역삼동 642-16 성지하이츠 2 차 8 층, 135-080 Seoul (KR).

(81) **지정국** (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) **지정국** (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 유럽 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**공개:**

- 국제조사보고서 없이 공개하며 보고서 접수 후 이를 별도 공개함 (규칙 48.2(g))
- 규칙 91.3(b) 규정에 의한 명백한 잘못의 정정 허가에 관한 정보와 함께 (규칙 48.2(i))

(48) **본 정정판 공개일:** 2009년 12월 10일

(15) **정정사항에 관한 정보:**  
2009년 12월 10일 자 공지 참조

본 발명은 하기 신규 피라졸 및 벤즈옥사졸로 치환된 피리딘 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 이의 제조방법 및 이를 유효성분으로 함유하는 이상세포 성장 질환의 예방 및 치료용 약학적 조성물에 관한 것으로, 이상 세포 성장질환의 치료에 유용한 다양한 단백질 키나아제, 예를 들면 c-Met, Ron, KDR, Lck, Flt1, Flt3, Tie2, TrkA, TrkB, b-Raf, Aurora-A 등에 대하여 우수한 억제효과를 나타내므로, 이상 세포 성장 질환의 예방 및 치료에 유용하게 사용될 수 있다.

## 명세서

### 신규 피라졸 및 벤즈옥사졸 치환된 피리딘 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 이의 제조방법 및 이를 유효성분으로 함유하는 이상세포 성장 질환의 예방 및 치료용 약학적 조성물 기술분야

[1] 본 발명은 신규 피라졸 및 벤즈옥사졸 치환된 피리딘 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 이의 제조방법 및 이를 유효성분으로 함유하는 이상세포 성장 질환의 예방 및 치료용 약학적 조성물에 관한 것이다.

[2]

#### 배경기술

[3] 단백질 키나아제(PK)는 단백질의 티로신, 세린 및 트레오닌 잔사 상의 하이드록시 그룹의 인산화를 촉매하는 효소이다. 상기 단백질 키나아제는 세포 성장, 분화 및 증식을 야기하는 성장 인자 신호 전달에 중요한 역할을 하고, 따라서 단백질 키나아제의 활성은 세포 생명의 거의 모든 양태에 영향을 미친다.

[4] 단백질 키나아제의 돌연변이나 과발현에 의한 세포신호전달체계의 이상은 건선과 같이 비교적 생명에 위협적이지 않은 질환에서부터 암과 같은 독성(병원성) 질환에 걸친 기질(stroma) 질환에 밀접한 영향을 미친다.

[5]

[6] 단백질 키나아제는 티로신 키나아제(TK) 및 세린-트레오닌 키나아제(STK)로 분류할 수 있다.

[7] 티로신 키나아제의 활성의 주요 양태들 중의 하나는 이것이 성장 인자 수용체와 관련이 있다는 것이다. 성장 인자 수용체는 세포 표면 단백질로서, 성장 인자 리간드에 결합된 경우에는 성장 인자 수용체가 활성 형태로 전환되어 세포막의 내부 표면상의 단백질과 상호 작용하여, 상기 수용체와 기타 단백질의 티로신 잔사 상에서 인산화가 유발되고, 세포 내부에 각종 세포질성 시그널링 분자와의 복합체가 형성되어 궁극적으로는 수많은 세포 반응, 예를 들면, 세포 성장, 분화 및 증식, 세포의 미소환경에 대한 대사성 효과 발현 등이 나타난다(Schleessinger and Ullrich, Neuron. 1992 9, 303-391).

[8] 티로신 키나아제의 활성을 지닌 성장 인자 수용체는 수용체 티로신 키나아제(Receptor tyrosine kinase, RTK)로서 알려져 있다. 상기 수용체 티로신 키나아제는 다양한 생물학적 활성을 나타내는 큰 계열의 막관통(transmembrane)수용체를 포함한다.

[9]

[10] 종래에 19개 이상의 "HER RTK"로 명명되는 것과 같은 아계열의 수용체 티로신 키나아제가 알려져 있고, 상기 HER RTK에는 상피 성장 인자 수용체(EGFR), HER2, HER3, HER4 등이 포함된다. 상기 수용체 티로신

키나아제는 세포외 글리코실화리간드 결합성 도메인, 막관통 도메인 및 단백질 상의 티로신 잔사를 인산화시킬 수 있는 세포내 세포질성 도메인으로 이루어진다.

- [11] 또한, 수용체 티로신 키나아제 아계열은 인슐린 수용체(IR), 인슐린 유사 성장 I 수용체(IGF-1R) 및 인슐린 수용체 관련 수용체(IRR)로 이루어진다. IR 및 IGF-1R은 인슐린, IGF-I 및 IGF-II와 상호 작용하여, 세포막을 가로지르고 키나아제 도메인을 함유하는 2개의  $\beta$ 소단위체와 2개의 완전하게 세포외 글리코실화된  $\alpha$ 소단위체의 이종사량체(heterotetramer)를 형성한다.
- [12] 또한, 수용체 티로신 키나아제 아계열은 혈소판 유도된 성장 인자 수용체(PDGFR)로서 명명되는 PDGFR $\alpha$ , PDGFR $\beta$ , CSF1R, c-Kit 및 c-Fms를 포함한다. 상기 수용체는 가변수의 면역글로블린 유사 루프와 세포내 도메인으로 구성된 글리코실화 세포외 도메인으로 이루어진다. PDGFR 아계열과의 유사성으로 인해 상기 PDGFR 그룹에 포함되는 태아 간 키나아제(Flk) 수용체 아계열이 알려져 있다. 상기 Flk 아계열은 키나아제 삽입물 도메인-수용체 태아 간 키나아제-1(KDR/Flk-1), Flk-1R, Flk-1, Fms-유사 티로신 키나아제 1 또는 3(Flt-1 또는 Flt-3) 등으로 이루어진다.
- [13] 티로신 키나아제 성장 인자 수용체 계열로서 MET은 c-Met으로서 명명되고 사람 간세포 성장 인자 수용체 티로신 키나아제(hHGFR)로서 1차적 종양 성장 및 전이에 일정 역할을 하는 것으로 여겨지고 있다(Plowman et al., DN&P, 1994, 7, 6, 334-339).
- [14]
- [15] 수용체 티로신 키나아제 이외에도, 비수용체 티로신 키나아제 또는 세포성 티로신 키나아제(CTK)로 불리우는 특정 계열의 완전한 세포내 TK가 존재한다. 상기 비수용체 티로신 키나아제는 세포외 도메인과 막관통 도메인을 함유하지 않고, Src, Frk, Btk, Csk, Abl, Zap70, Fes, Fak, Jak 및 Ack 아계열로 이루어진다. 이 중 Src 아계열은 Src, Yes, Fyn, Lyn, Lck, Blk, Hck, Fgr, AUR1(Aurora-B), AUR2(Aurora-A), AUR3(Aurora-C), Yrk 등을 포함한다(Bolen, Oncogene. 1993, 8, 2025-2031).
- [16]
- [17] 수용체 티로신 키나아제 및 비수용체 티로신 키나아제와 관련된 병원성 질환은 건선, 간경변, 당뇨병, 혈관형성, 재발 협착증, 안과질환, 류마티스성 관절염, 자가면역 질환, 죽상경화증, 신장 장애 등이 포함된다.
- [18]
- [19] 상기에서 살펴본 PK 중에서 Bcr-Abl, EGFR, VEGFR 등의 수용체 티로신 키나아제는 좋은 항암제 타겟으로 많이 연구되어 왔으며, 글리벡, 이레사 등의 항암제가 개발되어 시판되고 있다.
- [20] 또한, 항암제 타겟으로 연구되고 있는 RTK 중에서도 간세포 성장인자(Hepatocyte Growth Factor/Scatter Factor, HGF/SF) 수용체인

c-Met(Hepatocyte Growth Factor Receptor: HGFR)을 타겟으로 하는 항암제가 많이 개발되고 있다(J. G. Christensen, J. Burrows et al., *Cancer Letters*, 2005, 225, 1-26; WO 2004/076412; WO 2006/021881 A; WO 2006/021886; WO 2007/064797).

[21]

[22] c-Met은 종양 형성, 증대된 세포 운동성 및 침입성 하에서의 종양 진행, 및 전이에 수반되는 폐암, 위암, 피부암, 신장암, 직장암, 췌장암 등의 많은 인간 암에서 과발현 또는 활성화되어 있다(J. G. Christensen et al., *Cancer Letters*, 2005, 225, 1-26; W. G. Jiang et al., *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 2005, 53, 35-69). c-MET 및 이의 리간드인 HGF는 많은 조직에서 발현되지만, 정상적으로는 주로 상피 및 간엽 기원의 세포 각각으로 한정되어 발현된다. c-MET 및 HGF/SF는 정상적인 포유동물의 발육에 필요하며, 세포 전이, 세포 증식 및 생존, 형태 형성성 분화 및 3-차원적 관상 구조물(신 세뇨관 세포, 선 형성 등)의 조직화에서 중요한 것으로 밝혀졌다. HGF/SF는 신생혈관생성 인자이며, 상피 세포에서의 c-MET 신호전달은 신생혈관생성에 필수적인 세포 반응(증식, 운동성, 침입성 등)을 유도한다.

[23] 또한 c-Met 및 이의 리간드인 HGF는 다양한 인간 암에서 증가된 수준으로 공-발현되는 것으로 밝혀졌다. 그러나, 수용체 및 리간드는 통상적으로 상이한 세포 유형에 의해 발현되기 때문에, c-Met 신호전달은 대부분 보편적으로 종양-기질 (tumor-stroma) 상호작용에 의해 조절된다.

[24] 또한, c-Met의 유전자 증폭, 돌연변이 및 재배열이 다양한 인간 암에서 관찰되었다. c-Met 키나아제를 활성화시키는 생식계 돌연변이를 갖는 부류는 다중 신장 종양 및 다른 조직의 종양에 걸리기 쉽다.

[25]

[26] c-Met 및/또는 HGF/SF의 발현은 상이한 유형의 암(폐, 결장, 유방, 전립선, 간, 췌장, 뇌, 신장, 난소, 위, 피부, 뼈 등의 암)의 질환 진행 상태와 연관되어 있으며, c-Met 또는 HGF/SF의 과발현은 폐, 간, 위 및 유방을 포함한 많은 주요 인간 암에서 나쁜 예후 및 질환 결과와 상관되는 것으로 밝혀졌다. 또한, c-Met은 췌장암, 신경교종 및 간세포암과 같은 성공적인 치료법이 없는 암에 직접 관련되어 있다고 보고되었으며, c-Met이 과발현되면서 ERBB3 신호전달체계 활성화로 야기된 폐암이 게피티니브(Gefitinib; 이레사(상품명:Irresa))에 내성을 갖게 된다고 보고되었다 (J. A. Engelman, K. Zejnullahu et. al. *Science*, 2007, 316, 1039-1043).

[27]

[28] HGF/SF는 c-Met의 세포외 도메인에 결합하여 c-Met을 활성화시키며, c-Met의 활성화는 각각 Gab1 및 Grb2 매개된 PI3-키나제 및 Ras/MAPK 활성화를 통한 티로신 포스포릴화 및 다운스트림 시그널화를 이끌어, 세포 운동성 및 증식을 유도한다.

[29] c-Met은 수용체 활성화, 형질전환 및 침습을 이끄는 다른 단백질과

상호작용하는 것으로 밝혀졌고, 또한 c-Met은 초점부착(focal adhesion)을 형성하는  $\alpha6\beta4$  인테그린(Integrin:라미닌과 같은 세포외 기질(ECM) 성분)에 대한 수용체)과 상호작용하여 HGF/SF 의존적 침습적 성장을 촉진하는 것으로 보고되었다.

[30]

[31] 이에, 본 발명자들은 단백질 키나아제 억제제를 개발하기 위한 연구를 수행하던 중, 단백질 키나아제에 대한 우수한 저해 활성을 갖는 피라졸 및 벤즈옥사졸로 치환된 피리딘 유도체가 이상 세포 성장의 치료에 유용한 c-Met, Ron, KDR, Lck, Flt1, Flt3, Tie2, TrkA, TrkB, b-Raf, Aurora-A 등과 같은 단백질 키나아제에 대한 억제효과를 나타내므로, 이상 세포 성장 질환의 예방 및 치료에 유용하게 사용될 수 있음을 알아내고 본 발명을 완성하였다.

[32]

### 발명의 상세한 설명

#### 기술적 과제

[33] 본 발명의 목적은 신규 피라졸 및 벤즈옥사졸 치환된 피리딘 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공하는 데 있다.

[34] 본 발명의 다른 목적은 신규 피라졸 및 벤즈옥사졸 치환된 피리딘 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 제조방법을 제공하는 데 있다.

[35] 본 발명의 또 다른 목적은 신규 피라졸 및 벤즈옥사졸 치환된 피리딘 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 이상세포 성장 질환의 예방 및 치료용 약학적 조성물을 제공하는 데 있다.

[36]

#### 기술적 해결방법

[37] 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 신규 피라졸 및 벤즈옥사졸 치환된 피리딘 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 이의 제조방법 및 이를 유효성분으로 함유하는 이상세포 성장 질환의 예방 및 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

[38]

#### 유리한 효과

[39] 본 발명에 따른 신규 피라졸 및 벤즈옥사졸로 치환된 피리딘 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 단백질 키나아제에 대한 우수한 저해 활성을 나타내는데, 이상 세포 성장질환의 치료에 유용한 다양한 단백질 키나아제, 예를들면 c-Met, Ron, KDR, Lck, Flt1, Flt3, Tie2, TrkA, TrkB, b-Raf, Aurora-A 등에 대하여 우수한 억제효과를 나타내므로, 이상 세포 성장 질환의 예방 및 치료에 유용하게 사용될 수 있다.

[40]

#### 도면의 간단한 설명

[41] 도 1은 본 발명에 따른 활성 c-Met과 루시페라아제(Luciferase) 발현백터를 나타내는 모식도이다.

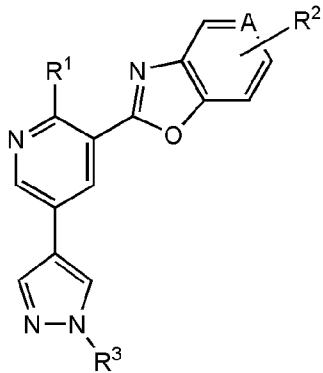
[42]

**발명의 실시를 위한 최선의 형태**

[43] 이하, 본 발명을 상세하게 설명한다.

[44] 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 피라졸 및 벤즈옥사졸로 치환된 피리딘 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다.

[45] 화학식 1



[46] 상기 화학식 1에서,

[47] R<sup>1</sup>은 수소 또는 NHR<sup>4</sup>이고, 여기서, 상기 R<sup>4</sup>는 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>의 직쇄 또는 측쇄 알킬 또는 벤질이고;

[48] R<sup>2</sup>는 수소, 할로젠, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>의 직쇄 또는 측쇄 알킬, -NHR<sup>5</sup>, -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, OR<sup>5</sup>, -CN, -NHC(O)R<sup>6</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, 피롤리딘, 피페리딘 및 모폴린 중에서 선택되며 상기 벤즈옥사졸 고리의 5번 또는 6번 위치에 치환되는 어느 하나 또는 상기 벤즈옥사졸 고리의 5번 및 6번 위치에 접합되는 C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>의 아릴이고, 여기서, 상기 R<sup>5</sup>는 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>의 직쇄 또는 측쇄 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>의 직쇄 또는 측쇄 알킬닐, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>의 직쇄 또는 측쇄 알케닐, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>의 아릴, 할로젠으로 치환된 C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>의 아릴 또는 트리할로젠메틸로 치환된 C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>의 아릴이고, 상기 R<sup>6</sup>은 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>의 직쇄 또는 측쇄 알킬이고, R<sup>7</sup>는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>의 직쇄 또는 측쇄 알킬 또는 C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>의 아릴이고;

[49] R<sup>3</sup>는 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>의 직쇄 또는 측쇄 알킬, 4-피페리딘이며;

[50] A는 탄소 또는 질소이다.

[51]

[52] 바람직하게는 상기 R<sup>1</sup>은 수소 또는 -NHR<sup>4</sup>이고, 여기서 R<sup>4</sup>는 수소, 메틸 또는 벤질이고;

[53] 상기 R<sup>2</sup>는 수소, 불소, 염소, 메틸, -CN, -NHR<sup>5</sup>, -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, OR<sup>5</sup>, -CN, -NHC(O)R<sup>6</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, 피롤리딘, 피페리딘 및 모폴린 중에서 선택되며 상기 벤즈옥사졸 고리의 5번 또는 6번 위치에 치환되는 어느 하나 또는 상기 벤즈옥사졸 고리의 5번 및 6번 위치에 접합되는 벤젠이고, 여기서 R<sup>5</sup>는 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 페닐, 4-플루오로페닐,

2,6-디플루오로페닐, 3,5-디플루오로페닐 또는 3,5-디트리플루오로메틸이고, R<sup>6</sup>는 메틸 또는 에틸이고, R<sup>7</sup>은 메틸 또는 페닐이고;

[54] 상기 R<sup>3</sup>는 수소, 메틸 또는 4-피페리딘이며;

[55] 상기 A는 탄소 또는 질소이다.

[56]

[57] 본 발명의 화학식 1로 표시되는 피라졸 및 벤즈옥사졸로 치환된 피리딘 유도체의 구체적인 화합물은 하기와 같다.

[58] 1)

3-(5-클로로벤즈[d]옥사졸-2-일)-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-아민;

[59] 2)

3-(벤즈[d]옥사졸-2일)-N-메틸-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-아민;

[60] 3)

3-(벤즈[d]옥사졸-2일)-N-벤질-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-아민;

[61] 4) 3-(벤즈[d]옥사졸-2-일)-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-아민;

[62] 5)

3-(5-(에틸설포닐)벤즈[d]옥사졸-2-일)-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-아민;

[63] 6)

3-(5-(에틸설포닐)벤즈[d]옥사졸-2-일)-N-메틸-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-아민;

[64] 7)

2-(2-아미노-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일)벤즈[d]옥사졸-5-카보나이트릴;

[65] 8)

3-(5-(클로로벤즈[d]옥사졸-2-일)-N-메틸-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-아민;

[66] 9)

3-(6-메틸벤즈[d]옥사졸-2-일)-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-아민;

[67] 10)

3-(6-클로로벤즈[d]옥사졸-2-일)-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-아민;

[68] 11)

3-(6-플루오로벤즈[d]옥사졸-2-일)-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-아민;

- [69] 12)  
3-(5-(메틸벤즈[d]옥사졸-2-일)-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-아민;
- [70] 13)  
3-(나프토[2,3-d]옥사졸-2-일)-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-아민;
- [71] 14)  
2-(2-아미노-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일)-N-프로필벤즈[d]옥사졸-5-아민;
- [72] 15)  
2-(2-아미노-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일)-N-메틸벤즈[d]옥사졸-5-아민;
- [73] 16)  
2-(2-아미노-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일)-N-에틸벤즈[d]옥사졸-5-아민;
- [74] 17)  
2-(2-아미노-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일)-N-이소프로필벤즈[d]옥사졸-5-아민;
- [75] 18)  
2-(2-아미노-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일)-N-부틸벤즈[d]옥사졸-5-아민;
- [76] 19)  
2-(2-아미노-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일)-N,N-디메틸벤즈[d]옥사졸-5-아민;
- [77] 20)  
5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)-3-(5-(피롤리딘-1-일)벤즈[d]옥사졸-2-일)피리딘-2-아민;
- [78] 21)  
3-(5-(피페리딘-1-일)벤즈[d]옥사졸-2-일)-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-아민;
- [79] 22)  
3-(5-모폴리노벤즈[d]옥사졸-2-일)-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-아민;
- [80] 23)  
2-(2-아미노-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일)-N-페닐벤즈[d]옥사졸-5-아민;
- [81] 24)  
2-(2-아미노-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일)-N-메틸-N-페닐벤

- 즈[d]옥사졸-5-아민;
- [82] 25)  
N-(2-(2-아미노-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일)벤즈[d]옥사졸-5-일)아세트아마이드;
- [83] 26)  
2-(2-아미노-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일)-N-이소프로필벤즈[d]옥사졸-6-아민;
- [84] 27)  
5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)-3-(6-(피롤리딘-1-일)벤즈[d]옥사졸-2-일)피리딘-2-아민;
- [85] 28)  
3-(6-(피페리딘-1-일)벤즈[d]옥사졸-2일)-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-아민;
- [86] 29)  
3-(6-모폴리노벤즈[d]옥사졸-2-일)-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-아민;
- [87] 30)  
2-(2-아미노-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일)-N-페닐벤즈[d]옥사졸-6-아민;
- [88] 31)  
2-(2-아미노-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일)-N-메틸-N-페닐벤즈[d]옥사졸-6-아민;
- [89] 32)  
2-(2-아미노-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일)-N-(4-플루오로페닐)벤즈[d]옥사졸-6-아민;
- [90] 33)  
2-(2-아미노-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일)-N-(2,6-디플루오로페닐)벤즈[d]옥사졸-6-아민;
- [91] 34)  
2-(2-아미노-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일)-N-(3,5-디플루오로페닐)벤즈[d]옥사졸-6-아민;
- [92] 35)  
2-(2-아미노-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일)-N-(3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐)벤즈[d]옥사졸-6-아민;
- [93] 36)  
2-(2-아미노-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일)벤즈[d]옥사졸-5-아민;
- [94] 37)

- 2-(2-아미노-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일)-벤즈[d]옥사졸-6-아민;
- [95] 38) 3-(5-에톡시벤즈[d]옥사졸-2-일)-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-아민;
- [96] 39) 3-(5-메톡시벤즈[d]옥사졸-2-일)-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-아민;
- [97] 40) 3-(6-메톡시벤즈[d]옥사졸-2-일)-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-아민;
- [98] 41) 3-(6-에톡시벤즈[d]옥사졸-2-일)-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-아민;
- [99] 42) 2-(2-아미노-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일)벤즈[d]옥사졸-6-일 메탄설포네이트;
- [100] 43) 2-(2-아미노-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일)벤즈[d]옥사졸-5-올;
- [101] 44) 2-(2-아미노-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일)벤즈[d]옥사졸-6-올;
- [102] 45) 3-(벤즈[d]옥사졸-2-일)-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-아민;
- [103] 46) 3-(벤즈[d]옥사졸-2-일)-N-메틸-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-아민;
- [104] 47) 3-(6-클로로벤즈[d]옥사졸-2-일)-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-아민;
- [105] 48) 3-(벤즈[d]옥사졸-2-일)-5-(1H-피라졸-4-일)피리딘-2-아민;
- [106] 49) 5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-3-(옥사졸로[4,5-c]피리딘-2-일)피리딘-2-아민;
- [107] 50) 3-(옥사졸로[4,5-c]피리딘-2-일)-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-아민;
- [108] 51) 5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)- 3-(옥사졸로[4,5-c]피리딘-2-일)피리딘-2-아민;  
또는
- [109] 52) 2-(5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일)벤즈[d]옥사졸.
- [110]
- [111] 본 발명의 상기 화학식 1로 표시되는 피라졸 및 벤즈옥사졸로 치환된 피리딘 유도체는 약학적으로 허용 가능한 염의 형태로 사용할 수 있으며, 염으로는 약학적으로 허용가능한 유리산(free acid)에 의해 형성된 산부가염이 유용하다. 약학적으로 허용가능한 염이란 표현은 환자에게 비교적 비독성이고 무해한

유효작용을 갖는 농도로서 이 염에 기인한 부작용이 화학식 1의 염기 화합물의 이로운 효능을 떨어뜨리지 않는 화학식 1의 염기 화합물의 어떠한 유기 또는 무기 부가염을 의미한다. 이들 염은 유리산으로는 무기산과 유기산을 사용할 수 있으며, 무기산으로는 염산, 브롬산, 질산, 황산, 과염소산, 인산 등을 사용할 수 있고, 유기산으로는 구연산, 초산, 젖산, 말레산, 푸마린산, 글루콘산, 메탄설폰산, 글리콘산, 숙신산, 타타르산, 갈락투론산, 엠본산, 글루탐산, 아스파르트산, 옥살산, (D) 또는 (L) 말산, 메테인설폰산, 에테인설폰산, 4-톨루엔설폰산, 살리실산, 시트르산, 벤조산, 말론산 등을 사용할 수 있다. 또한, 이들 염은 알칼리 금속염(나트륨염, 칼륨염 등) 및 알칼리 토금속염(칼슘염, 마그네슘염 등) 등을 포함한다. 예를들면, 산부가염으로는 아세테이트, 아스파테이트, 벤즈에이트, 베실레이트, 바이카보네이트/카보네이트, 바이설페이트/설페이트, 보레이트, 캄실레이트, 시트레이트, 에디실레이트, 에실레이트, 포메이트, 푸마레이트, 글루셴테이트, 글루코네이트, 글루쿠로네이트, 헥사플루오로포스페이트, 하이벤제이트, 하이드로클로라이드/클로라이드, 하이드로브로마이드/브로마이드, 하이드로요오디드/요오디드, 이세티오네이트, 락테이트, 말레이트, 말리에이트, 말로네이트, 메실레이트, 메틸설페이트, 나프틸레이트, 2-나프실레이트, 니코티네이트, 나이트레이트, 오로테이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 포스페이트/수소 포스페이트/이수소 포스페이트, 사카레이트, 스테아레이트, 석시네이트, 타르트레이트, 토실레이트, 트리플루오로아세테이트, 알루미늄, 알기닌, 벤자틴, 칼슘, 콜린, 디에틸아민, 디올아민, 글라이신, 라이신, 마그네슘, 메글루민, 올아민, 칼륨, 나트륨, 트로메타민, 아연염 등이 포함될 수 있으며, 이들 중 하이드로클로라이드 또는 트리플루오로아세테이트가 바람직하다.

[112]

[113] 또한, 본 발명의 상기 화학식 1로 표시되는 피라졸 및 벤즈옥사졸로 치환된 피리딘 유도체는 약학적으로 허용되는 염뿐만 아니라, 통상의 방법에 의해 제조될 수 있는 모든 염, 수화물 및 용매화물을 모두 포함한다.

[114] 본 발명에 따른 부가염은 통상의 방법으로 제조할 수 있으며, 예를 들면 화학식 1의 화합물을 수산화성 유기용매, 예를 들면 아세톤, 메탄올, 에탄올, 또는 아세토니트릴 등에 녹이고 과량의 유기산을 가하거나 무기산의 산 수용액을 가한 후 침전시키거나 결정화시켜서 제조할 수 있다. 이어서 이 혼합물에서 용매나 과량의 산을 증발시킨 후 건조시켜서 부가염을 얻거나 또는 석출된 염을 흡인 여과시켜 제조할 수 있다.

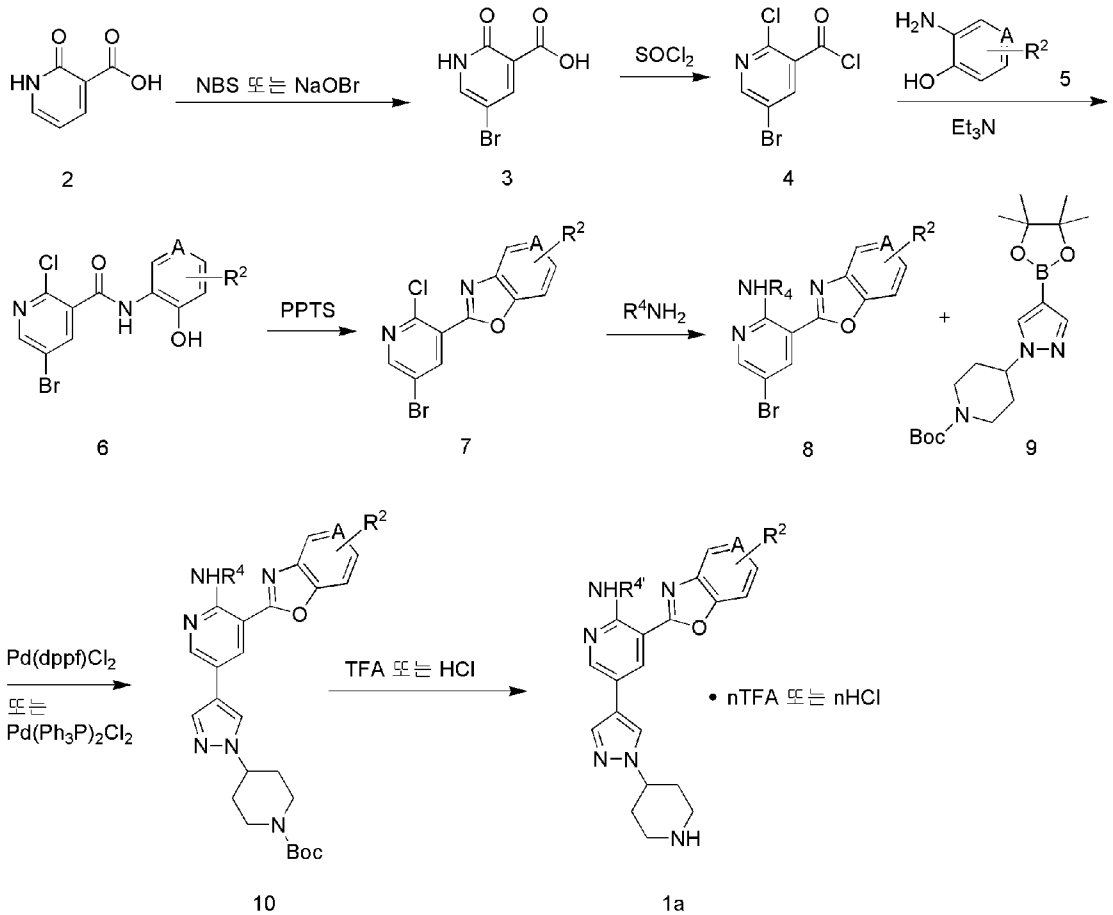
[115]

[116] 또한, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 피라졸 및 벤즈옥사졸로 치환된 피리딘 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 제조방법을 제공한다.

[117] 본 발명에 따른 상기 화학식 1의 화합물은 하기 반응식 1~6에 나타낸 바와 같은 방법으로 제조될 수 있다.

- [118] 이하, 상기 제조방법을 반응식을 이용하여 설명한다.
- [119]
- [120] **제조방법 1**
- [121] 하기 반응식 1로 표시되는 바와 같이, 본 발명의 화학식 1의 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은
- [122] 출발물질인 화학식 2의 화합물을 브롬화반응시켜 화학식 3의 화합물을 제조하는 단계(단계 1);
- [123] 상기 단계 1에서 제조된 화학식 3의 화합물을 염소화반응시켜 화학식 4의 화합물을 제조하는 단계(단계 2);
- [124] 상기 단계 2에서 제조된 화학식 4의 화합물을 화학식 5의 화합물을 치환반응시켜 화학식 6의 화합물을 제조하는 단계(단계 3);
- [125] 상기 단계 3에서 제조된 화학식 6의 화합물을 고리화반응시켜 화학식 7의 화합물을 제조하는 단계(단계 4);
- [126] 상기 단계 4에서 제조된 화학식 7의 화합물과 아민화합물( $R^4NH_2$ )을 치환반응시켜 화학식 8의 화합물을 제조하는 단계(단계 5);
- [127] 상기 단계 5에서 제조된 화학식 8의 화합물과 화학식 9의 화합물을 스즈키 커플링 반응(Suzuki coupling reaction)을 수행하여 화학식 10의 화합물을 제조하는 단계(단계 6); 및
- [128] 상기 단계 6에서 제조된 화학식 10의 화합물을 탈보호반응시켜 화학식 1a의 화합물을 제조하는 단계(단계 7)를 포함하여 이루어지는 제조방법에 의해 제조될 수 있다.
- [129] [반응식 1]
- [130]

12



[131] (상기 반응식 1에서,

[132] R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> 및 A는 화학식 1에서 정의한 바와 같고, R<sup>4</sup>는 수소 또는 R<sup>4</sup>이고, n은 1-3의 정수이고, 화학식 1a는 화학식 1의 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이며, NBS: N-브로모숙신이미드, NaOBr: 나트륨하이포브로마이드 PPTS: 파라톨루엔설폰산-피리딘 염, Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>: 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센디클로로 팔라듐, Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: 비스트리페닐포스핀디클로로팔라듐, TFA: 트리플루오로아세트산, Boc: 3급-부톡시카보닐을 의미한다)

[133]

[134] **제조방법 2**

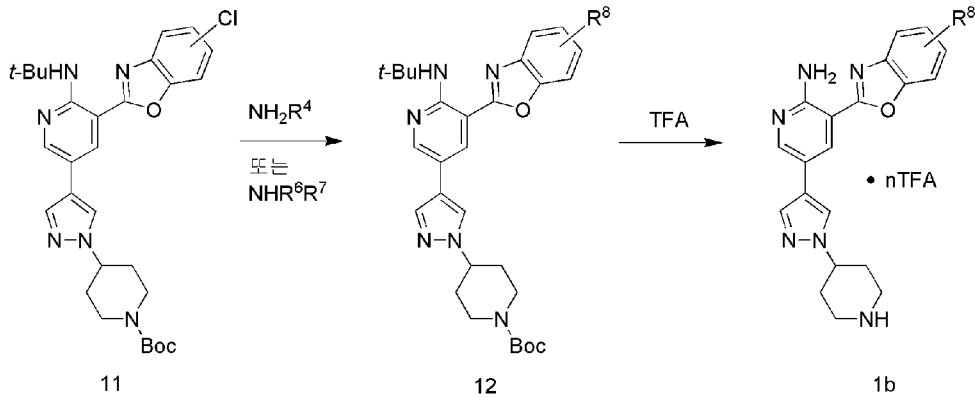
[135] 하기 반응식 2로 표시되는 바와 같이, 본 발명의 화학식 1의 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은

[136] 화학식 11의 화합물과 아민화합물(NH<sub>2</sub>R<sup>4</sup> 또는 NHR<sup>4</sup>)을 치환반응시켜 화학식 12의 화합물을 제조하는 단계(단계 1); 및

[137] 상기 단계 1에서 제조된 화학식 12의 화합물을 탈보호반응시켜 화학식 1b의 화합물을 제조하는 단계(단계 2)를 포함하여 이루어지는 제조방법에 의해 제조될 수 있다.

[138] [반응식 2]

[139]



[140] (상기 반응식 2에서,

[141]  $R^4, R^6$  및  $R^7$ 은 화학식 1에서 정의한 바와 같고,  $R^8$ 은  $-NHR^4$  또는  $-NR^6R^7$ 이고,  $n$ 은 1-3의 정수이며, 화학식 1b는 화학식 1의 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다)

[142]

[143] **제조방법 3**

[144] 하기 반응식 3으로 표시되는 바와 같이, 본 발명의 화학식 1의 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은

[145] 화학식 11의 화합물을 염기성 처리시켜 화학식 13의 화합물을 제조하는 단계(단계 1);

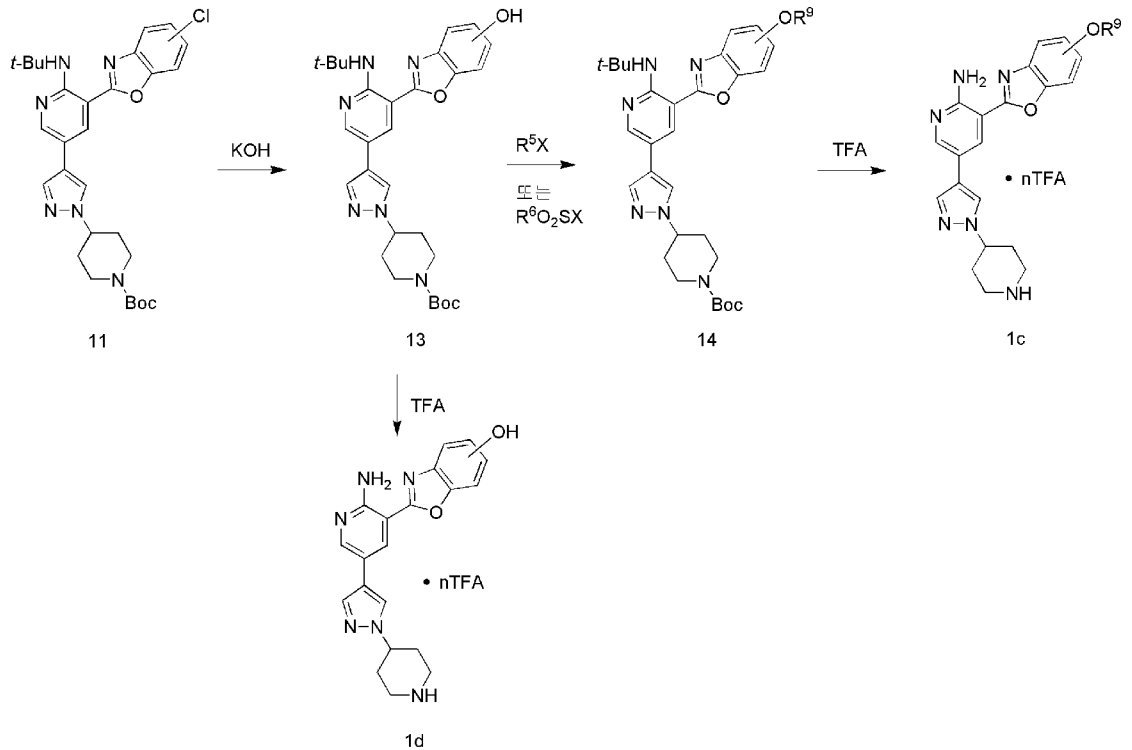
[146] 상기 단계 1에서 제조된 화학식 13을 알킬화반응시켜 화학식 14의 화합물을 제조하는 단계(단계 2); 및

[147] 상기 단계 2에서 제조된 화학식 14의 화합물을 탈보호반응시켜 화학식 1c의 화합물을 제조하는 단계(단계 3)를 포함하여 이루어지거나 또는

[148] 상기 단계 1에서 제조된 화학식 13의 화합물을 탈보호반응시켜 화학식 1d의 화합물을 제조하는 단계(단계 4)를 포함하여 이루어지는 제조방법에 의해 제조될 수 있다.

[149] [반응식 3]

[150]



[151] (상기 반응식 3에서,

[152]  $\text{R}^5$  및  $\text{R}^6$ 는 화학식 1에서 정의한 바와 같고, X는 할로젠이고, n은 1-3의 정수이고,  $\text{R}^9$ 은  $-\text{R}^5$  또는  $-\text{SO}_2\text{R}^6$ 이며, 화학식 1c 및 1d는 화학식 1의 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다)

[153]

[154] **제조방법 4**

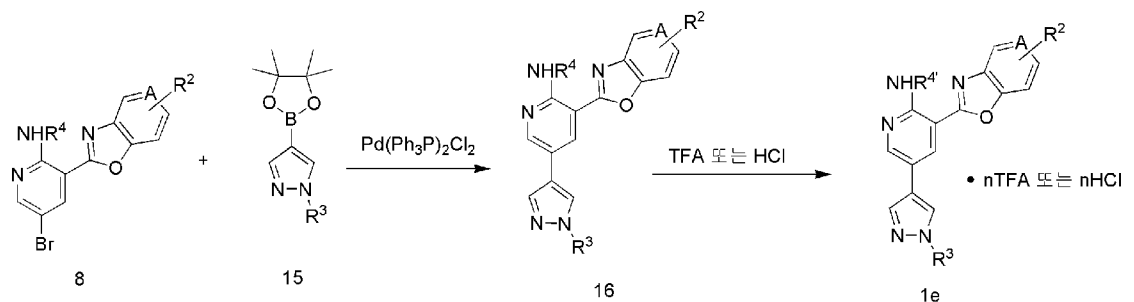
[155] 하기 반응식 4로 표시되는 바와 같이, 본 발명의 화학식 1의 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은

[156] 화학식 8의 화합물과 화학식 15의 화합물을 스즈키 커플링 반응(Suzuki coupling reaction)을 수행하여 화학식 16의 화합물을 제조하는 단계(단계 1); 및

[157] 상기 단계 1에서 제조된 화학식 16의 화합물을 탈보호반응시켜 화학식 1e의 화합물을 제조하는 단계(단계 2)를 포함하여 이루어지는 제조방법에 의해 제조될 수 있다.

[158] [반응식 4]

[159]



[160] (상기 반응식 4에서,

[161] R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> 및 A는 화학식 1에서 정의한 바와 같고, R<sup>4</sup>는 수소 또는 R<sup>4</sup>이고, n은 1-3의 정수이고, 화학식 1e는 화학식 1의 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이며, A는 탄소 또는 질소이다)

[162]

[163] **제조방법 5**

[164] 하기 반응식 5로 표시되는 바와 같이, 본 발명의 화학식 1의 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은

[165] 출발물질인 화학식 17의 화합물을 염소화반응시켜 화학식 18의 화합물을 제조하는 단계(단계 1);

[166] 상기 단계 1에서 제조된 화학식 18의 화합물과 화학식 5의 화합물을 치환반응시켜 화학식 19의 화합물을 제조하는 단계(단계 2);

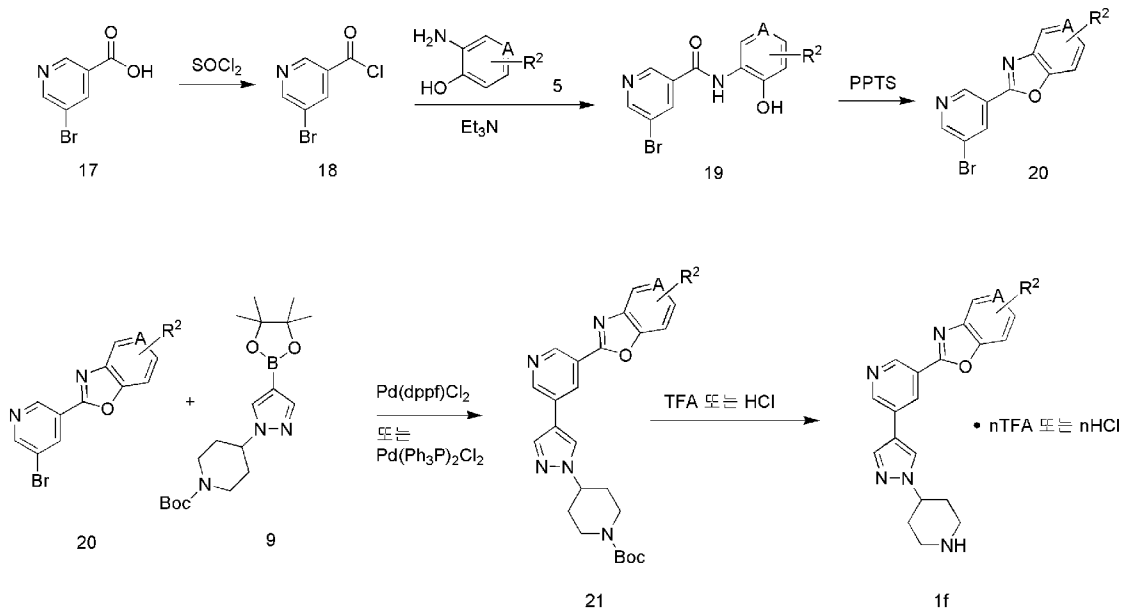
[167] 상기 단계 2에서 제조된 화학식 19의 화합물을 고리화반응시켜 화학식 20의 화합물을 제조하는 단계(단계 3);

[168] 상기 단계 3에서 제조된 화학식 20의 화합물과 화학식 9의 화합물을 스즈키 커플링 반응(Suzuki coupling reaction)을 수행하여 화학식 21의 화합물을 제조하는 단계(단계 4); 및

[169] 상기 단계 4에서 제조된 화학식 21의 화합물을 탈보호반응시켜 화학식 1f의 화합물을 제조하는 단계(단계 5)를 포함하여 이루어지는 제조방법에 의해 제조될 수 있다.

[170] [반응식 5]

[171]



[172] (상기 반응식 5에서,

[173] R<sup>2</sup> 및 A는 화학식 1에서 정의한 바와 같고, n은 1-3의 정수이고, 화학식 1f는 화학식 1의 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다)

[174]

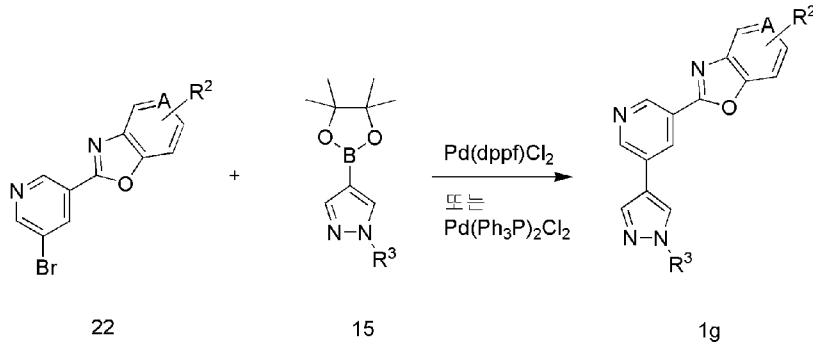
[175] **제조방법 6**

[176] 하기 반응식 6으로 표시되는 바와 같이, 본 발명의 화학식 1의 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은

[177] 화학식 22의 화합물과 화학식 15의 화합물을 스즈키 커플링 반응(Suzuki coupling reaction)을 수행하여 화학식 1g의 화합물을 제조하는 단계를 포함하여 이루어지는 제조방법에 의해 제조될 수 있다.

[178] [반응식 6]

[179]



[180] (상기 반응식 6에서,

[181] R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> 및 A는 화학식 1에서 정의한 바와 같고, 화학식 1g는 화학식 1의 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다)

[182]

[183] 또한, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 피라졸 및 벤즈옥사졸로 치환된 피리딘 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 이상세포 성장 질환의 예방 및 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

[184] 이때, 상기 이상세포 성장 질환은 폐암, 뼈암, 췌장암, 피부암, 두경부암, 피부 또는 안구내 흑색종, 자궁암, 난소암, 직장암, 항문 주위 암, 위암, 결장암, 유방암, 자궁암, 나팔관 암, 자궁내막 암, 자궁경부암, 질암, 외음부암, 호지킨병, 식도암, 소장암, 내분비계암, 갑상선암, 부갑상선암, 부신암, 연조직 육종, 요도암, 음경암, 전립선암, 만성 또는 급성 백혈병, 림프구 림프종, 방광암, 신장 또는 수뇨관 암, 신세포암, 신우암, 중추 신경계(CNS) 종양, 1차 CNS 림프종, 척수 종양, 뇌간 신경교종, 뇌하수체 선종 등이 바람직하다.

[185] 또한, 상기 이상세포 성장 질환은 건선, 양성 전립선 비대 또는 망막증인 것이 바람직하다.

[186] 나아가, 상기 이상세포 성장 질환은 양성 증식성 질환인 것이 바람직하며, 상기 양성 증식성 질환은 섬유선종, 경화성 선질환, 유두종 등이 바람직하다.

[187]

[188] 상기 화학식 1로 표시되는 피라졸 및 벤즈옥사졸로 치환된 피리딘 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 및 수화물은 c-Met, Ron, KDR, Lck, Flt1, Flt3, Tie2, TrkA, TrkB, b-Raf, Aurora-A 등의 단백질 키나아제를 억제할 수 있다.

[189]

- [190] 상기 단백질 키나아제 중 c-Met은 항암제 타겟으로 연구되고 있는 간세포 성장인자(HGF/SF) 수용체로서, 이를 타겟으로 하는 항암제가 많이 보고되어 있다(J. G. Christensen, J. Burrows et al., *Cancer Letters*, 2005, 225, 1-26; WO 2004/076412; WO 2006/021881 A; WO 2006/021886; WO 2007/064797).
- [191]
- [192] c-Met은 종양 형성, 증대된 세포 운동성 및 침입성 하에서의 종양 진행, 및 전이에 수반되는 폐암, 위암, 피부암, 신장암, 직장암, 췌장암 등의 많은 인간 암에서 과발현 또는 활성화되어 있다(J. G. Christensen et al., *Cancer Letters*, 2005, 225, 1-26; W. G. Jiang et al., *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 2005, 53, 35-69). c-MET 및 이의 리간드인 HGF는 많은 조직에서 발현되지만, 정상적으로는 주로 상피 및 간엽 기원의 세포 각각으로 한정되어 발현된다. c-MET 및 HGF/SF는 정상적인 포유동물의 발육에 필요하며, 세포 전이, 세포 증식 및 생존, 형태 형성성 분화 및 3-차원적 관상 구조물(신 세뇨관 세포, 선 형성 등)의 조직화에서 중요한 것으로 밝혀졌다. HGF/SF는 신생혈관생성 인자이며, 상피 세포에서의 c-MET 신호전달은 신생혈관생성에 필수적인 세포 반응(증식, 운동성, 침입성 등)을 유도한다.
- [193] 또한 c-Met 및 이의 리간드인 HGF는 다양한 인간 암에서 증가된 수준으로 공-발현되는 것으로 밝혀졌다. 그러나, 수용체 및 리간드는 통상적으로 상이한 세포 유형에 의해 발현되기 때문에, c-Met 신호전달은 대부분 보편적으로 종양-기질(tumor-stroma) 상호작용에 의해 조절된다.
- [194] 또한, c-Met은 유전자 증폭, 돌연변이 및 재배열이 다양한 인간 암에서 관찰되었다. c-Met 키나아제를 활성화시키는 생식계 돌연변이를 갖는 부류는 다중 신장 종양 및 다른 조직의 종양에 걸리기 쉽다.
- [195]
- [196] c-Met 및/또는 HGF/SF의 발현은 상이한 유형의 암(폐, 결장, 유방, 전립선, 간, 췌장, 뇌, 신장, 난소, 위, 피부, 뼈 등의 암)의 질환 진행 상태와 연관되어 있으며, c-Met 또는 HGF/SF의 과발현은 폐, 간, 위 및 유방을 포함한 많은 주요 인간 암에서 나쁜 예후 및 질환 결과와 상관되는 것으로 밝혀졌다. 또한, c-Met은 췌장암, 신경교종 및 간세포암과 같은 성공적인 치료법이 없는 암에 직접 관련되어 있다고 보고되었으며, c-Met이 과발현되면서 ERBB3 신호전달체계 활성화로 야기된 폐암이 게피티니브(Gefitinib; 이레사(상품명:Irresa))에 내성을 갖게 된다고 보고되었다 (J. A. Engelman, K. Zejnullahu et al. *Science*, 2007, 316, 1039-043).
- [197]
- [198] 본 발명에 따른 화학식 1의 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 c-Met 키나아제 활성 실험에서 IC<sub>50</sub>가 20 μM 이하의 c-Met 키나아제 저해 활성을 갖는 결과를 나타내었다.
- [199] 또한, 본 발명에 따른 화학식 1의 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한

염은 암세포 증식억제 실험에서 GI<sub>50</sub>가 HT-29, A549 및 SK-MEL-28에 대해서 100  $\mu$ M 이하의 암세포 증식억제 활성을 갖는 결과를 나타내었다.

[200] 따라서, 본 발명에 따른 피라졸 및 벤즈옥사졸 치환된 피리딘 유도체 또는 이의 약학적인 염을 유효성분으로 함유하는 약학적 조성물은 c-Met의 발현으로부터 유도되는 상술한 각종 암을 치료하는데 유용하게 사용될 수 있다.

[201]

[202] 본 발명의 화합물은 임상 투여시에 경구 및 비경구의 여러 가지 제형으로 투여될 수 있으며, 제제화할 경우에는 보통 사용하는 충전제, 증량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 제조된다.

[203] 경구투여를 위한 고형 제제에는 정제, 환자, 산제, 과립제, 캡슐제, 트로키제 등이 포함되며, 이러한 고형 제제는 하나 이상의 본 발명의 화합물에 적어도 하나 이상의 부형제 예를 들면, 전분, 탄산칼슘, 수크로스(sucrose) 또는 락토오스(lactose) 또는 젤라틴 등을 섞어 조제된다. 또한, 단순한 부형제 외에 마그네슘 스티레이트 탈크 같은 윤활제들도 사용된다. 경구 투여를 위한 액상 제제로는 현탁제, 내용액제, 유제 또는 시럽제 등이 해당되는데, 흔히 사용되는 단순 희석제인 물, 리퀴드 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등이 포함될 수 있다.

[204] 비경구 투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁용제, 유제, 동결건조제, 좌제 등이 포함된다. 비수성용제, 현탁용제로는 프로필렌글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기제로는 위텡솔(witepsol), 마크로골, 트윈(tween) 61, 카카오지, 라우린지, 글리세롤, 젤라틴 등이 사용될 수 있다.

[205] 또한, 본 발명의 화합물의 인체에 대한 효과적인 투여량은 환자의 나이, 몸무게, 성별, 투여형태, 건강상태 및 질환 정도에 따라 달라질 수 있으며, 일반적으로 약 0.001-100 mg/kg/일이며, 바람직하게는 0.01-35 mg/kg/일이다. 몸무게가 70 kg인 성인 환자를 기준으로 할 때, 일반적으로 0.07-7000 mg/일이며, 바람직하게는 0.7-2500 mg/일이며, 의사 또는 약사의 판단에 따라 일정시간 간격으로 1일 1회 내지 수회로 분할 투여할 수도 있다.

[206]

### 발명의 실시를 위한 형태

[207] 이하, 본 발명을 실시예에 의해 상세히 설명한다. 단, 하기의 실시예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐, 본 발명의 내용이 하기의 실시예에 의해 한정되는 것은 아니다.

[208] 하기 실시예에서, "Et"는 에틸을 의미하고, "Me"는 메틸을 의미하고, "*t*-Bu"는 3급-부틸을 의미하고, "Boc"는 3급-부톡시카보닐을 의미하고, "EtOAc"는 에틸 아세테이트를 의미하고, "NEt<sub>3</sub>" 또는 "Et<sub>3</sub>N"은 트리에틸아민을 의미하고, "Et<sub>2</sub>

O"는 디에틸에테르를 의미하고, "MeOH"는 메탄올을 의미하고, "DMSO"는 디메틸설펍사이드를 의미하고, "CDCl<sub>3</sub>"는 중수소화 클로로폼을 의미하고, "CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>"는 메틸렌클로라이드(이염화탄소)를 의미하고, "DMF"는 디메틸 폼아미드를 의미하고, "SOCl<sub>2</sub>"는 티오닐클로라이드를 의미하고, "MsCl"는 메탄설포닐클로라이드를 의미하고, "PPTS"는 파라톨루엔설포산-피리딘 염을 의미하고, "TFA"는 트리플루오로아세트산을 의미하고, "X-Phos"는 2-디사이클로헥실포스피노-2',4',6'-트리아이소프로필바이페닐을 의미하고, "*t*-Butyl X-Phos"는 2-디-3급-부틸포스피노-2',4',6'-트리아이소프로필바이페닐을 의미하고, "Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>"는 비스트리페닐포스핀디클로로팔라듐을 의미하고, "Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>"는 트리스(디벤질리딘아세톤)디팔라듐을 의미하고, "Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>"는 1,1'-비스(디페닐포스피노페로센)디클로로팔라듐을 의미하고, "*t*-BuONa"는 나트륨3급-부톡사이드를 의미하고, "Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>"는 탄산나트륨을 의미하고, "K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>"는 탄산칼륨을 의미하고, "KI"는 요오드화칼륨을 의미하고, "MgSO<sub>4</sub>"는 황산마그네슘을 의미하고, "KOH"는 수산화칼륨을 의미한다.

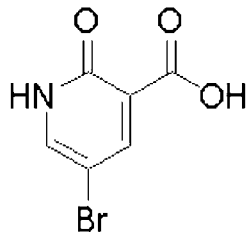
[209]

[210] <실시예 1>

**3-(5-클로로벤즈[d]옥사졸-2-일)-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-아민의 이트리플루오로아세트산 염의 제조**

[211] 단계 1: 5-브로모-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-카복실산의 제조

[212]

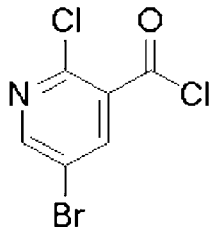


[213] 2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-카복실산으로부터 참조문헌에 나와 있는 방법으로 목적화합물(5-브로모-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-카복실산)을 얻었다(참조문헌: A. D. Cale, Jr., T. W. Gero et. al. J. Med. Chem. 1989, 32, 2178-2199; 미국특허 등록번호 5,034,531).

[214]

[215] 단계 2: 5-브로모-2-클로로니코티노일 클로라이드의 제조

[216]



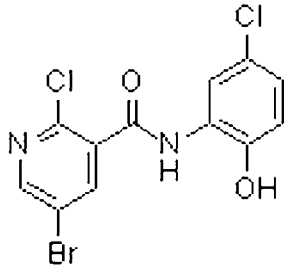
[217] 반응용기에 5-브로모-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-카복실산(20.0 g, 91.7

mmol), 티오닐클로라이드(SOCl<sub>2</sub>, 91.7 mL)와 DMF(1.4 mL)를 차례로 넣은 후, 70-80 °C에서 4시간 동안 교반하였다. 반응물의 온도를 실온으로 낮추고 반응물을 감압농축하여 주황색 고체의 목적화합물(5-브로모-2-클로로니코티노일 클로라이드)을 얻었다(22.7 g 97%). 상기 화합물을 더 이상의 정제 없이 다음 반응에 사용하였다.

[218]

[219] 단계 3: 5-브로모-2-클로로-N-(5-클로로-2-하이드록시페닐)니코틴아마이드의 제조

[220]

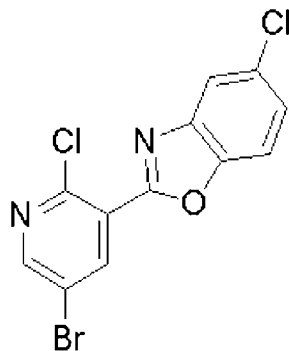


[221] 2-아미노-4-클로로페놀(14.5 g)과 트리에틸아민(12.8 mL)이 용해되어 있는 메틸렌클로라이드 용액에 5-브로모-2-클로로니코티노일 클로라이드(22.7 g, 89.1 mmol)를 얼음중탕을 이용하여 0 °C에서 천천히 넣었다. 반응물의 온도를 실온으로 높이고 질소분위기 하에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 물에 넣고 30분 동안 교반한 후 유기층을 분리하고, 수층을 메틸렌클로라이드를 이용하여 추출하였다. 혼합한 유기층을 무수 황산마그네슘을 이용하여 건조시키고, 감압농축하였다. 상기 농축물에 에틸에테르를 넣고 30분 동안 교반한 후, 여과하여 갈색 고체의 목적화합물(5-브로모-2-클로로-N-(5-클로로-2-하이드록시페닐)니코틴아마이드)을 얻었다(16.5 g, 51%). 상기 화합물은 더 이상의 정제 없이 다음 반응에 사용하였다.

[222]

[223] 단계 4: 2-(5-브로모-2-클로로피리딘-3-일)-5-클로로벤즈[d]옥사졸의 제조

[224]



[225]

반응용기에 5-브로모-2-클로로-N-(5-클로로-2-하이드록시페닐)니코틴아미드(16.5 g), 파라톨루엔설폰산 피리딘염(2.9 g) 및 크실렌(xylene, 228 mL)을 넣고, 150~170

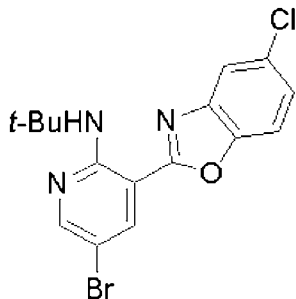
°C에서 24시간 동안 교반하였다. 반응물의 온도를 약 100 °C 로 낮추고 반응 중 생성된 타르가 흘러나오지 않게 반응물을 여과하고, 뜨거운 크실렌으로 생성된 타르를 여러 번 씻고 여과하였다. 여액을 감압농축하고, 에틸에테르에 농축물을 넣고 30분 동안 교반하였다. 에틸에테르에 용해되지 않은 고체를 여과하고, 차가운 에틸아세테이트로 씻어 준 후 건조하여 갈색 고체의 목적화합물(2-(5-브로모-2-클로로피리딘-3-일)-5-클로로벤즈[d]옥사졸)을 얻었다(7.2 g, 45%).

[226] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.66-8.62 (m, 2H), 7.85 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.44 (dd, *J* = 8.7, 2.1 Hz, 1H).

[227]

[228] 단계 5: 5-브로모-N-3급-부틸-3-(5-클로로벤즈[d]옥사졸-2-일)피리딘-2-아민의 제조

[229]



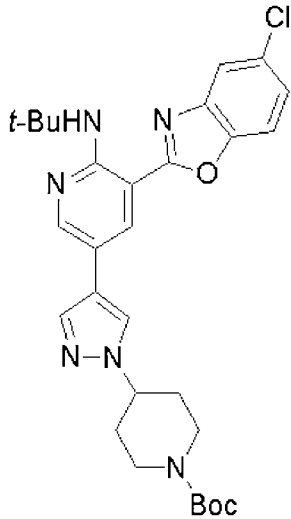
[230] 고압반응용기(sealed tube)에 2-(5-브로모-2-클로로피리딘-3-일)-5-클로로벤즈[d]옥사졸(8.1 g), 3급 부틸아민(50.4 mL) 및 디메틸폼아마이드(60 mL)를 넣고 마개를 막아 밀봉하였다. 반응물을 50-70 °C에서 65시간 동안 교반한 후 감압농축하였다. 고체 농축물에 에틸에테르를 넣고 40-50 °C에서 30분 동안 교반한 후, 얼음 증탕을 이용하여 냉각시켰다. 생성된 고체를 여과하고 차가운 에틸에테르로 씻어주어 등황색 고체의 목적화합물(5-브로모-N-3급-부틸-3-(5-클로로벤즈[d]옥사졸-2-일)피리딘-2-아민)을 얻었다(5.2 g, 57%).

[231] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.64 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 1.57 (s, 9H); GC-MS (EI) *m/z* calcd for C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>NBrClN<sub>3</sub>O(M<sup>+</sup>) 381.0, 379.0, found 380.9.

[232]

[233] 단계 6: 3급-부틸 4-(4-(6-(3급-부틸아미노)-5-(5-클로로벤즈[d]옥사졸-2-일)피리딘-3-일)-1H-피라졸-1-일)피페리딘-1-카복실레이트의 제조

[234]



[235] 반응용기에

5-브로모-N-3급-부틸-3-(5-클로로벤즈[d]옥사졸-2-일)피리딘-2-아민(3.5 g, 9.3 mmol), 3급-부틸

4-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸-1-일)-피페리딘-1-카복실레이트(4.6 g), Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(330 mg) 및 1,4-디옥산(30 mL)을 넣고 질소분위기 및 실온에서 30분 동안 교반하였다. 반응물에 1 M 탄산나트륨 수용액(27.9 mL)을 넣고 2시간 동안 110 °C에서 교반하였다. 실온으로 냉각한 후 반응물을 셀라이트를 이용하여 여과하고 여액을 농축하였다. 농축물에 물을 넣어 주고 메틸렌클로라이드로 여러 번 추출하였다. 혼합한 유층을 황산마그네슘으로 건조하고 감압농축하였다. 농축물에 에틸에테르를 넣고 10분 동안 교반하고 여과하여 초록색 고체의

목적화합물(3급-부틸-4-(4-(6-(3급-부틸아미노)-5-(5-클로로벤즈[d]옥사졸-2-일)-1H-피라졸-1-일)피페리딘-1-카복실레이트)을 얻었다(4.3 g, 84%).

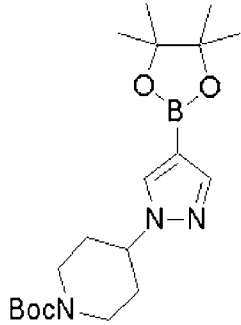
[236] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.63 (s, 1H), 8.45 (d, J= 2.5 Hz, 1H), 8.30 (d, J= 2.5 Hz, 1H), 7.77(s, 1H), 7.72 (d, J= 2.0 Hz, 1H), 7.48 (d, J= 8.6 Hz, 1H), 7.32 (dd, J= 8.6, 2.0 Hz, 1H), 4.35-4.26 (m, 3H), 2.92 (t, J= 12.1 Hz, 2H), 2.20-2.17 (m, 2H), 2.05-1.90 (m, 2H), 1.60 (d, J= 3.7 Hz, 9H), 1.48 (s, 9H) ; GC-MS (EI) *m/z* calcd for C<sub>29</sub>H<sub>35</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>3</sub> (M<sup>+</sup>) 550.3, found 550.2.

[237]

[238] 여기서 사용된 3급-부틸

4-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸-1-일)-피페리딘-1-카복실레이트는 참고문헌에 나와 있는 방법으로 제조하였다(참고문헌: WO 2006/021881).

[239]

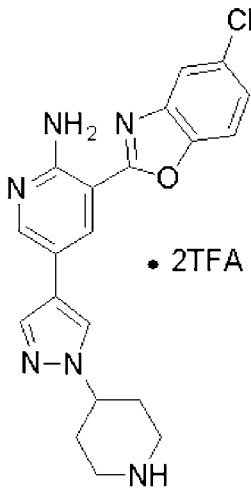


[240]

[241] **단계 7:**

**3-(5-클로로벤즈[d]옥사졸-2-일)-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-아민의 이트리플루오로아세트산 염의 제조**

[242]



[243] 3급-부틸-4-(4-(6-(3급-부틸아미노)-5-(5-클로로벤즈[d]옥사졸-2-일)-1H-피라졸-1-일)피페리딘-1-카복실레이트(1.5 g, 2.7 mmol) 및 트리플루오로아세트산(10 mL) 반응물을 60 °C에서 24시간 동안 교반하였다. 반응물의 온도를 실온으로 낮추고 감압농축하였다. 농축물에 에틸에테르를 넣고 30분 동안 교반한 후 여과하여 연두색 고체의

목적화합물(3-(5-클로로벤즈[d]옥사졸-2-일)-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-아민의 이트리플루오로아세트산 염)을 얻었다(1.8 g, 85%).

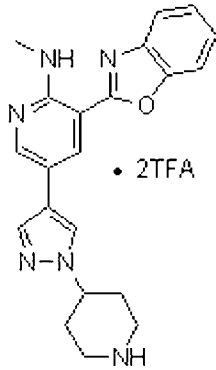
[244] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.78 (d, J= 1.8 Hz, 1H), 8.41 (d, J= 2.1 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.86 (d, J= 1.5 Hz, 1H), 7.72 (d, J= 8.7 Hz, 1H), 7.49 (dd, J= 8.7, 1.8 Hz, 1H), 4.64-4.56 (m, 1H), 3.62-3.57 (m, 2H), 3.24-3.21 (m, 2H), 2.36-2.26 (m, 4H) ; GC-MS (EI) *m/z* calcd for C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>6</sub>O(M<sup>+</sup>) 394.1, found 394.1.

[245]

[246] <실시예 2>

**3-(벤즈[d]옥사졸-2일)-N-메틸-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-아민의 이트리플루오로아세트산 염의 제조**

[247]



[248]

실시에 1에서 사용한 t-부틸아민과 2-아미노-4-클로로페놀 대신 메틸아민과 2-아미노페놀을 사용한 것을 제외하고는 실시예 1의 단계 1 내지 단계 7과 동일한 방법으로 수행하여 연두색 고체의 목적화합물(3-(벤즈[d]옥사졸-2일)-N-메틸-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-아민의 이트리플루오로아세트산 염)을 얻었다(38.8 mg, 65%).

[249]

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.73 (d, J= 1.9 Hz, 1H), 8.33 (d, J= 1.9 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.78 (d, J= 8.1 Hz, 1H), 7.66 (d, J= 7.4 Hz, 1H), 7.44-7.40 (m, 2H), 4.57-4.52 (m, 1H), 3.56-3.52 (m, 2H), 3.31-3.15 (m, 5H), 2.31-2.24 (m, 4H); GC-MS (EI) *m/z* calcd for C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>N<sub>6</sub>O(M<sup>+</sup>) 374.2, found 374.1.

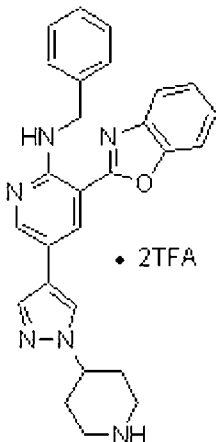
[250]

[251]

<실시예 3>

3-(벤즈[d]옥사졸-2일)-N-벤질-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-아민의 이트리플루오로아세트산 염의 제조

[252]



[253]

실시에 1에서 사용한 t-부틸아민과 2-아미노-4-클로로페놀 대신 벤질아민과 2-아미노페놀을 사용한 것을 제외하고는 실시예 1의 단계 1 내지 단계 7과 동일한 방법으로 수행하여 연두색 고체의 목적화합물(3-(벤즈[d]옥사졸-2일)-N-벤질-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-아민의 이트리플루오로아세트산 염)을 얻었다(8.6 mg, 25%).

[254]

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.56 (d, J= 2.4 Hz, 1H), 8.44 (d, J= 2.1 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.73-7.66 (m, 2H), 7.42-7.26 (m, 7H), 4.60-4.55 (m, 1H),

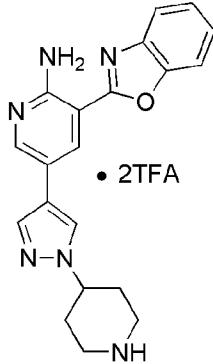
3.61-3.57 (m, 2H), 3.24-3.21 (m, 2H), 2.42-2.22 (m, 4H); GC-MS (EI) *m/z* calcd for C<sub>27</sub>H<sub>26</sub>N<sub>6</sub>O(M<sup>+</sup>) 450.2, found 450.1.

[255]

[256] <실시예 4>

**3-(벤즈[d]옥사졸-2-일)-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-아민**의 이트리플루오로아세트산 염의 제조

[257]



[258] 실시예 1에서 사용한 2-아미노-4-클로로페놀 대신 대신 2-아미노페놀을 사용한 것을 제외하고는 실시예 1의 단계 1 내지 단계 7과 동일한 방법으로 수행하여 고체의

목적화합물(3-(벤즈[d]옥사졸-2-일)-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-아민)의 이트리플루오로아세트산 염을 얻었다(52 mg, 63%).

[259]

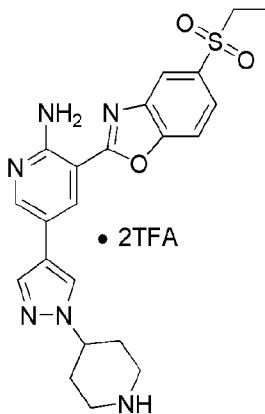
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.76 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.83 (d, J= 7.5Hz, 1H), 7.72 (d, J= 7.2 Hz, 1H), 7.51-7.45 (m, 2H), 4.65-4.60 (m, 1H), 3.62-3.53 (m, 2H), 3.06-2.90 (m, 2H), 2.40-2.29 (m, 4H); GC-MS (EI) *m/z* calcd for C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> (M<sup>+</sup>) 360.2, found 360.1.

[260]

[261] <실시예 5>

**3-(5-(에틸설포닐)벤즈[d]옥사졸-2-일)-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-아민**의 이트리플루오로아세트산 염의 제조

[262]



[263]

실시예 1에서 사용한 2-아미노-4-클로로페놀 대신 2-아미노-4-에틸설포닐페놀을 사용한 것을 제외하고는 실시예 1의 단계 1 내지

단계 7과 동일한 방법으로 수행하여 고체의 목적화합물(3-(5-(에틸설포닐)벤즈[d]옥사졸-2-일)-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-아민)의 이트리플루오로아세트산 염)을 얻었다(19 mg, 57%).

[264] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.76 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.05-7.95 (m, 3H), 4.66-4.55 (m, 1H), 3.62-3.57 (m, 2H), 3.30-3.21 (m, 2H), 2.36-2.29 (m, 5H), 1.35-1.17 (m, 4H); GC-MS (EI) *m/z* calcd for C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S (M<sup>+</sup>) 452.2, found 452.2.

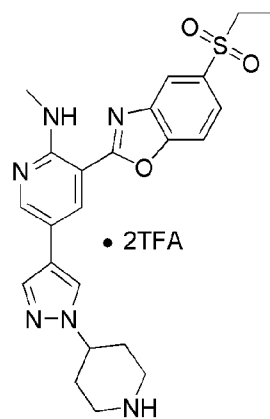
[265]

[266]

<실시예 6>

**3-(5-(에틸설포닐)벤즈[d]옥사졸-2-일)-N-메틸-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-아민**의 이트리플루오로아세트산 염의 제조

[267]



[268]

실시예 1에서 사용한 t-부틸아민과 2-아미노-4-클로로페놀 대신 메틸아민과 2-아미노-4-에틸설포닐페놀을 사용한 것을 제외하고는 실시예 1의 단계 1 내지 단계 7과 동일한 방법으로 수행하여 고체의 목적화합물(3-(5-(에틸설포닐)벤즈[d]옥사졸-2-일)-N-메틸-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-아민)의 이트리플루오로아세트산 염)을 얻었다(20 mg, 58%).

[269]

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.55 (s, 1H), 8.48 (d, J= 2.1 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.96 (m, 3H), 4.70-4.50 (m, 1H), 3.62-3.58 (m, 2H), 3.26-3.20 (m, 5H), 2.36-2.29 (m, 6H), 1.26 (t, J= 7.4 Hz, 3H); GC-MS (EI) *m/z* calcd for C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S (M<sup>+</sup>) 466.2, found 466.1.

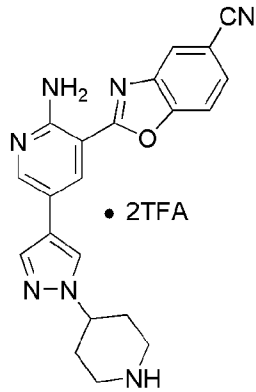
[270]

[271]

<실시예 7>

**2-(2-아미노-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일)벤즈[d]옥사졸-5-카보나이트릴**의 이트리플루오로아세트산 염의 제조

[272]



[273] 실시예 1에서 사용한 2-아미노-4-클로로페놀 대신 2-아미노-4-시아노페놀을 사용한 것을 제외하고는 실시예 1의 단계 1 내지 단계 7과 동일한 방법으로 수행하여 고체의

목적화합물(2-(2-아미노-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일)벤즈[d]옥사졸-5-카보나이트릴의 이트리플루오로아세트산 염)을 얻었다(16 mg, 91%).

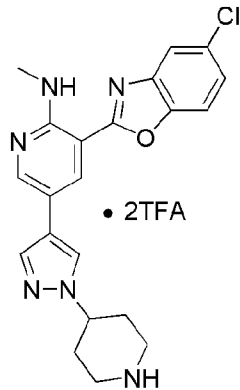
[274] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.75 (d, J= 2.3 Hz, 1H), 8.47 (d, J= 2.3 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.91 (d, J= 7.9 Hz, 1H), 7.86 (dd, J= 1.6, 8.5 Hz, 1H), 4.65-4.55 (m, 1H), 3.63-3.50 (m, 4H), 3.39-2.30 (m, 4H); LC/MS m/z calcd for C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>N<sub>7</sub>O (MH<sup>+</sup>) 386.2, found 385.9.

[275]

[276] <실시예 8>

**3-(5-(클로로벤즈[d]옥사졸-2-일)-N-메틸-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-아민**의 이트리플루오로아세트산 염의 제조

[277]



[278] 실시예 1에서 사용한 t-부틸아민 대신 메틸아민을 사용한 것을 제외하고는 실시예 1의 단계 1 내지 단계 7과 동일한 방법으로 수행하여 고체의 목적화합물(3-(5-(클로로벤즈[d]옥사졸-2-일)-N-메틸-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-아민)의 이트리플루오로아세트산 염)을 얻었다(6 mg, 24%).

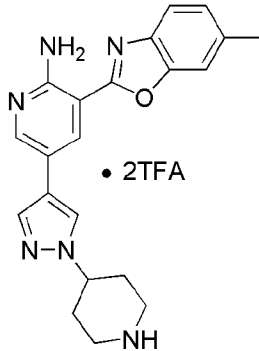
[279] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.64 (d, J= 2.4 Hz, 1H), 8.44 (d, J= 2.4 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.93 (d, J= 2.1 Hz, 1H), 7.81 (d, J= 8.7 Hz, 1H), 7.49 (dd, J= 8.7, 2.1 Hz, 1H), 4.58-4.40 (m, 1H), 3.44-3.40 (m, 2H), 3.20-3.00 (m, 5H), 2.26-1.97 (m, 4H); GC-MS (EI) m/z calcd for C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>N<sub>6</sub>O (M<sup>+</sup>) 408.2, found 408.1.

[280]

[281] <실시예 9>

**3-(6-메틸벤즈[d]옥사졸-2-일)-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-아민**의 이트리플루오로아세트산 염의 제조

[282]



[283]

실시예 1에서 사용한 2-아미노-4-클로로페놀 대신 2-아미노-5-메틸페놀을 사용한 것을 제외하고는 실시예 1의 단계 1 내지 단계 7과 동일한 방법으로 수행하여 고체의 목적화합물(3-(6-메틸벤즈[d]옥사졸-2-일)-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-아민)의 이트리플루오로아세트산 염을 얻었다(105 mg, 69%).

[284]

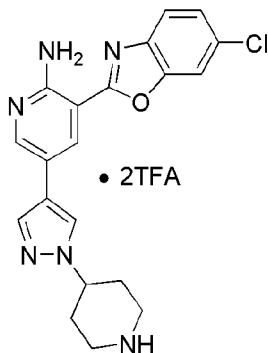
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.52 (d, J= 2.1 Hz, 1H), 8.44 (d, J= 2.4 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.70 (d, J= 8.1 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.33 (d, J= 8.1 Hz, 1H), 4.49-4.46 (m, 1H), 3.43-3.39 (m, 2H), 3.12-3.09 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.26-2.14 (m, 4H); LC/MS m/z calcd for C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>N<sub>6</sub>O (MH<sup>+</sup>) 375.2, found 375.1.

[285]

[286] <실시예 10>

**3-(6-클로로벤즈[d]옥사졸-2-일)-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-아민**의 이트리플루오로아세트산 염의 제조

[287]



[288]

실시예 1에서 사용한 2-아미노-4-클로로페놀 대신 2-아미노-5-클로로페놀을 사용한 것을 제외하고는 실시예 1의 단계 1 내지 단계 7과 동일한 방법으로 수행하여 고체의 목적화합물(3-(6-클로로벤즈[d]옥사졸-2-일)-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-아민)의 이트리플루오로아세트산 염을 얻었다(25 mg, 45%).

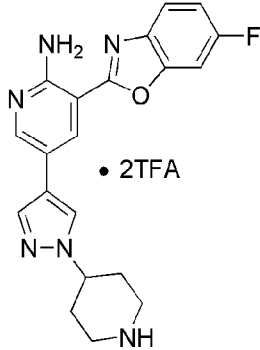
[289] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.56 (d, J= 2.4 Hz, 1H), 8.44 (d, J= 2.3 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.96 (d, J= 1.8 Hz, 1H), 7.86 (d, J= 8.5 Hz, 1H), 7.5 (dd, J= 2.0, 8.5 Hz, 1H), 4.55-4.48 (m, 1H), 3.46-3.37 (m, 2H), 3.18-3.07 (m, 2H), 2.28-1.99 (m, 4H); LC/MS m/z calcd for C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>6</sub>O (MH<sup>+</sup>) 395.1, found 395.5.

[290]

[291] <실시예 11>

**3-(6-플루오로벤즈[d]옥사졸-2-일)-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-아민의 이트리플루오로아세트산 염의 제조**

[292]



[293] 실시예 1에서 사용한 2-아미노-4-클로로페놀 대신 2-아미노-5-플루오로페놀을 사용한 것을 제외하고는 실시예 1의 단계 1 내지 단계 7과 동일한 방법으로 수행하여 고체의

목적화합물(3-(6-플루오로벤즈[d]옥사졸-2-일)-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-아민의 이트리플루오로아세트산 염)을 얻었다(9 mg, 41%).

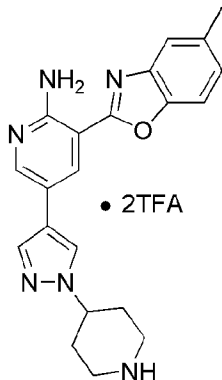
[294] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.78 (d, J= 2.4 Hz, 1H), 8.4 (d, J= 2.1 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.85-7.81 (m, 1H), 7.56 (dd, J= 2.7, 7.8 Hz, 1H), 7.27-7.24 (m, 1H), 4.63-4.58 (m, 1H), 3.62-3.57 (m, 2H), 3.24-3.21 (m, 2H), 2.36-2.30 (m, 4H); LC/MS m/z calcd for C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>6</sub>O (MH<sup>+</sup>) 379.2, found 379.1.

[295]

[296] <실시예 12>

**3-(5-(메틸벤즈[d]옥사졸-2-일)-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-아민의 이트리플루오로아세트산 염의 제조**

[297]



[298] 실시예 1에서 사용한 2-아미노-4-클로로페놀 대신 2-아미노-4-메틸페놀을

사용한 것을 제외하고는 실시예 1의 단계 1 내지 단계 7과 동일한 방법으로 수행하여 고체의

목적화합물(3-(5-(메틸벤즈[d]옥사졸-2-일)-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일) 피리딘-2-아민의 이트리플루오로아세트산 염)을 얻었다(24 mg, 33%).

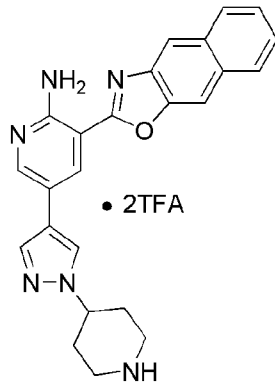
[299] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.83 (d, J= 2.1 Hz, 1H), 8.38 (d, J= 2.1 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.64-7.53 (m, 2H), 7.33 (d, J= 9.9 Hz, 1H), 4.61-4.58 (m, 1H), 3.60-3.52 (m, 2H), 3.29-3.21 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.36-2.30 (m, 4H); LC/MS m/z calcd for C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>N<sub>6</sub>O (MH<sup>+</sup>) 375.2, found 375.1.

[300]

[301] <실시예 13>

**3-(나프토[2,3-d]옥사졸-2-일)-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-아민**의 이트리플루오로아세트산 염의 제조

[302]



[303] 실시예 1에서 사용한 2-아미노-4-클로로페놀 대신 2-아미노-나프탈레놀을 사용한 것을 제외하고는 실시예 1의 단계 1 내지 단계 7과 동일한 방법으로 수행하여 고체의

목적화합물(3-(나프토[2,3-d]옥사졸-2-일)-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일) 피리딘-2-아민의 이트리플루오로아세트산 염)을 얻었다(22 mg, 44%).

[304] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.84 (d, J= 1.96 Hz, 1H), 8.43 (d, J= 1.8 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.08-8.01 (m, 3H), 7.60-7.52 (m, 2H), 4.62-4.59 (m, 1H), 3.62-3.56 (m, 2H), 3.24-3.18 (m, 2H), 2.40-2.28 (m, 4H); LC/MS m/z calcd for C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>N<sub>6</sub>O (MH<sup>+</sup>) 411.2, found 411.0.

[305]

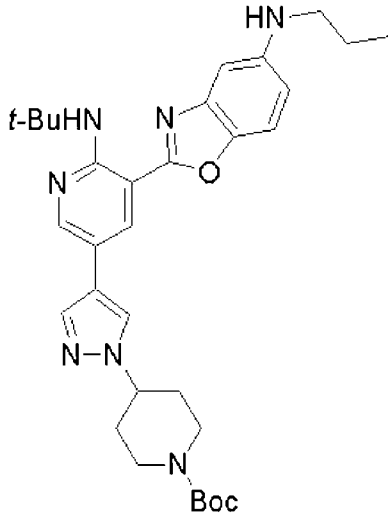
[306] <실시예 14>

**2-(2-아미노-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일)-N-프로필벤즈[d]옥사졸-5-아민**의 삼트리플루오로아세트산 염의 제조

[307] 단계 1:

3급-부틸-4-(4-(6-(3급-부틸아미노)-5-(5-(프로필아미노)벤즈[d]옥사졸-2-일)피리딘-3-일)-1H-피라졸-1-일)피페리딘-1-카복실레이트의 제조

[308]



[309] 고압반응용기에 3급-부틸-4-(4-(6-(3급-부틸아미노)-5-(5-클로로벤즈[d]옥사졸-2-일)-1H-피라졸-1-일)피페리딘-1-카복실레이트(198 mg, 0.36 mmol), 트리스(디벤질리딘아세톤)디팔라듐(66 mg), 나트륨-3급-부톡사이드(104 mg), 2-디-3급-부틸포스포노-2',3',6'-트리아이소프로필바이페닐(61 mg), 프로필아민(0.3 mL) 및 톨루엔(1.2 mL)을 넣고 질소로 반응용기의 공기를 치환한 후 밀봉하였다. 반응물을 110 °C에서 24시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시킨 후 메틸렌클로라이드로 희석하고 셀라이트를 이용하여 여과하였다. 여액을 농축하고 농축물을 관크로마토그래피로 정제하여 연두색 고체의 목적화합물(3급-부틸-4-(4-(6-(3급-부틸아미노)-5-(5-(프로필아미노)벤즈[d]옥사졸-2-일)-1H-피라졸-1-일)피페리딘-1-카복실레이트)을 얻었다(99 mg, 48%).

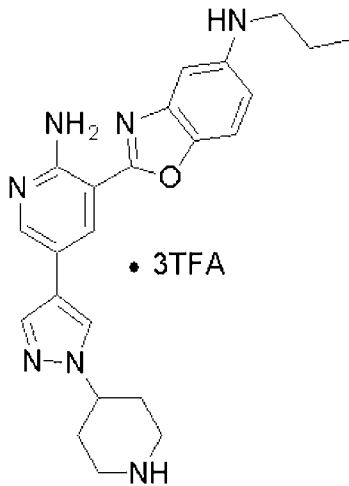
[310] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.76 (s, 1H), 8.41 (d, J= 2.5Hz, 1H), 8.28 (d, J= 2.5 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.33 (d, J= 8.7 Hz, 1H), 6.90 (d, J= 2.1 Hz, 1H), 6.63 (dd, J= 8.7, 2.3 Hz, 1H), 4.32-4.26 (m, 3H), 3.70 (s, 1H), 3.14 (t, J= 7.1 Hz, 2H), 2.92 (t, J= 12.2 Hz, 2H), 2.20-2.17 (m, 2H), 1.99-1.94 (m, 2H), 1.73-1.67 (m, 2H), 1.61 (s, 9H), 1.49 (s, 9H), 1.04 (t, J= 7.4 Hz, 3H).

[311]

[312] **단계 2:**

**2-(2-아미노-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일)-N-프로필벤즈[d]옥사졸-5-아민의 삼트리플루오로아세트산 염의 제조**

[313]



[314] 반응용기에

3급-부틸-4-(4-(6-(3급-부틸아미노)-5-(5-(프로필아미노)벤즈[d]옥사졸-2-일)-1H-피라졸-1-일)피페리딘-1-카복실레이트(99 mg, 0.17 mmol) 및 트리플루오로아세트산(2 mL)을 넣고, 반응물을 60 °C에서 24시간 동안 교반하였다. 반응물의 온도를 실온으로 낮추고, 감압농축하였다. 농축물에 에틸에테르를 넣고 30분 동안 교반한 후 여과하여 연두색 고체의 목적화합물(2-(2-아미노-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일)-N-프로필벤즈[d]옥사졸-5-아민)의 삼트리플루오로아세트산 염)을 얻었다(105 mg, 81%).

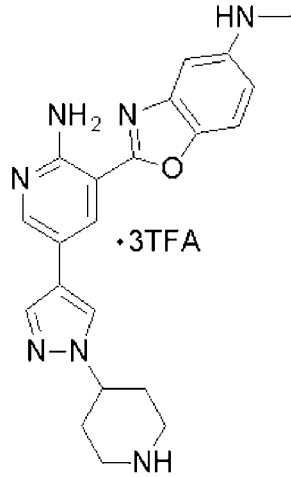
[315] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.89 (d, J= 2.1 Hz, 1H), 8.41 (d, J= 2.1 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.78 (d, J= 8.8 Hz, 1H), 7.65 (d, J= 2.1 Hz, 1H), 7.36 (dd, J= 8.8, 2.2 Hz, 1H), 4.68-4.58 (m, 1H), 3.63-3.56 (m, 2H), 3.35-3.20 (m, 4H), 2.41-2.27 (m, 4H), 1.83-1.71 (m, 2H), 1.06 (t, J= 7.4 Hz, 3H); GC-MS (EI) *m/z* calcd for C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>N<sub>7</sub>O(M<sup>+</sup>) 417.2, found 417.2.

[316]

[317] <실시예 15>

2-(2-아미노-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일)-N-메틸벤즈[d]옥사졸-5-아민의 삼트리플루오로아세트산 염의 제조

[318]



[319] 실시예 14에서 사용한 프로필아민 대신 메틸아민을 사용한 것을 제외하고는 실시예 14의 단계 1 및 단계 2와 동일한 방법으로 수행하여 고체의 목적화합물(2-(2-아미노-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일)-N-메틸벤즈[d]옥사졸-5-아민)의 삼트리플루오로아세트산 염)을 얻었다(6 mg, 83%).

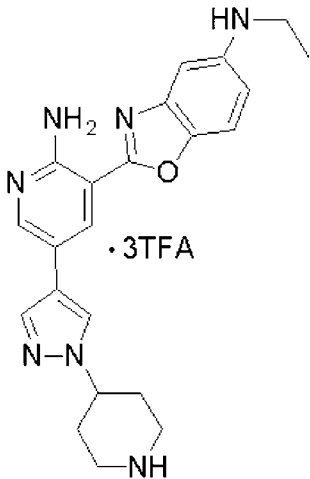
[320] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.83 (d, J= 2.1 Hz, 1H), 8.39 (d, J= 2.1 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.67 (d, J= 8.7 Hz, 1H), 7.38 (d, J= 2.1 Hz, 1H), 7.16 (dd, J= 8.7, 2.4 Hz, 1H), 4.65-4.56 (m, 1H), 3.59 (d, J= 13.5 Hz, 2H), 3.22 (dd, J= 12.6, 3.6 Hz, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.40-2.25 (m, 4H); GC-MS (EI) *m/z* calcd for C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>N<sub>7</sub>O (M<sup>+</sup>) 389.2, found 389.1.

[321]

[322] <실시예 16>

**2-(2-아미노-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일)-N-에틸벤즈[d]옥사졸-5-아민**의 삼트리플루오로아세트산 염의 제조

[323]



[324] 실시예 14에서 사용한 프로필아민 대신 에틸아민을 사용한 것을 제외하고는 실시예 14의 단계 1 및 단계 2와 동일한 방법으로 수행하여 고체의 목적화합물(2-(2-아미노-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일)-N-에틸벤즈[d]옥사졸-5-아민)의 삼트리플루오로아세트산 염)을 얻었다(3 mg, 48%).

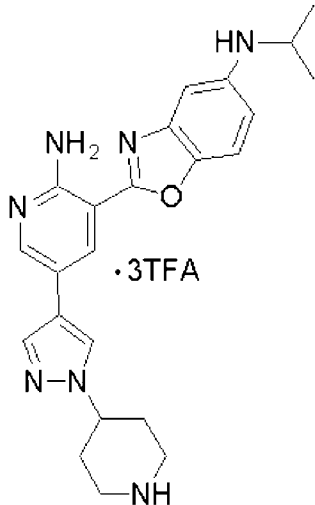
[325] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.77 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.73 (d, J= 11.7 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.31 (d, J= 11.7 Hz, 1H), 4.65-4.56 (m, 1H), 3.59 (d, J= 13.2 Hz, 2H), 3.24 (d, J= 13.2 Hz, 2H), 2.42-2.22 (m, 4H); GC-MS (EI) *m/z* calcd for C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>N<sub>7</sub>O (M<sup>+</sup>) 403.2, found 403.1.

[326]

[327] <실시예 17>

**2-(2-아미노-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일)-N-이소프로필벤즈[d]옥사졸-5-아민의 삼트리플루오로아세트산 염의 제조**

[328]



[329] 실시예 14에서 사용한 프로필아민 대신 이소프로필아민을 사용한 것을 제외하고는 실시예 14의 단계 1 및 단계 2와 동일한 방법으로 수행하여 고체의 목적화합물(2-(2-아미노-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일)-N-이소프로필벤즈[d]옥사졸-5-아민의 삼트리플루오로아세트산 염)을 얻었다(9 mg, 41%).

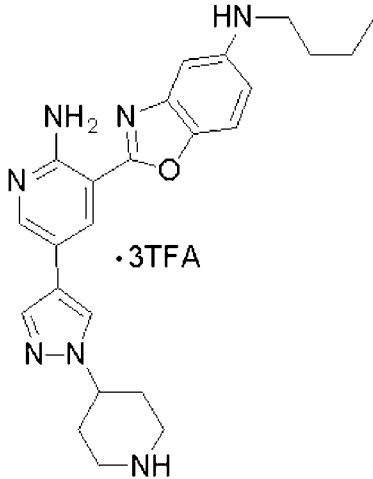
[330] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.65 (d, J= 2.3 Hz, 1H), 8.43 (d, J= 2.3 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.76 (d, J= 8.7 Hz, 1H), 7.60 (d, J= 2.1 Hz, 1H), 7.30 (dd, J= 8.7, 2.2 Hz, 1H), 4.65-4.59 (m, 1H), 3.85-3.77 (m, 1H), 3.63-3.59 (m, 2H), 3.27-3.22 (m, 2H), 2.43-2.31 (m, 4H), 1.36 (d, J= 6.5 Hz, 6H); GC-MS (EI) *m/z* calcd for C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>N<sub>7</sub>O (M<sup>+</sup>) 417.2, found 417.2.

[331]

[332] <실시예 18>

**2-(2-아미노-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일)-N-부틸벤즈[d]옥사졸-5-아민의 삼트리플루오로아세트산 염의 제조**

[333]



[334] 실시예 14에서 사용한 프로필아민 대신 부틸아민을 사용한 것을 제외하고는 실시예 14의 단계 1 및 단계 2와 동일한 방법으로 수행하여 고체의 목적화합물(2-(2-아미노-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일)-N-부틸벤즈[d]옥사졸-5-아민의 삼트리플루오로아세트산 염)을 얻었다(13 mg, 85%).

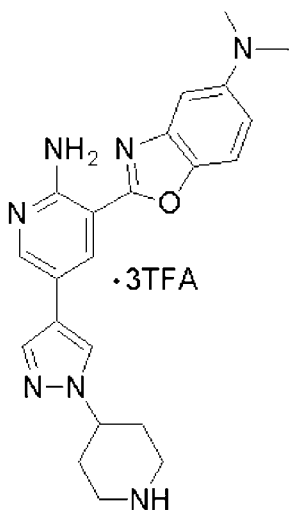
[335] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.82 (d, J= 2.1 Hz, 1H), 8.40 (d, J= 2.1 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.72 (d, J= 8.7 Hz, 1H), 7.53 (d, J= 2.1 Hz, 1H), 7.27 (dd, J= 8.7, 2.1 Hz, 1H), 4.65-4.56 (m, 1H), 3.54 (d, J= 15.6 Hz, 2H), 3.23 (d, J= 13.8 Hz, 2H), 2.40-2.30 (m, 4H), 1.79-1.64 (m, 2H), 1.56-1.40 (m, 2H), 1.38-1.24 (m, 2H), 0.99 (t, J= 7.4 Hz, 3H); GC-MS (EI) *m/z* calcd for C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>N<sub>7</sub>O (M<sup>+</sup>) 431.2, found 431.1.

[336]

[337] <실시예 19>

2-(2-아미노-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일)-N,N-디메틸벤즈[d]옥사졸-5-아민의 삼트리플루오로아세트산 염의 제조

[338]



[339] 실시예 14에서 사용한 프로필아민 대신 디메틸아민을 사용한 것을 제외하고는 실시예 14의 단계 1 및 단계 2와 동일한 방법으로 수행하여 고체의

목적화합물(2-(2-아미노-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일)-N,N-디메틸벤즈[d]옥사졸-5-아민의 삼트리플루오로아세트산 염)을 얻었다(92 mg, 76%).

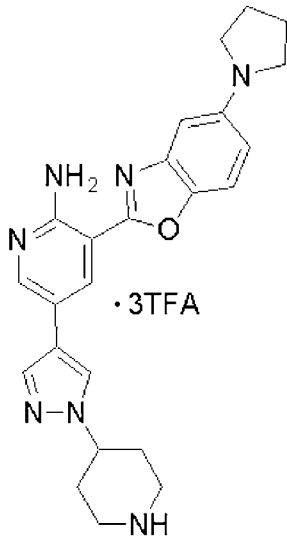
[340] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.81 (d, J= 2.2 Hz, 1H), 8.38 (d, J= 2.2 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.68 (d, J= 9.0 Hz, 1H), 7.44 (d, J= 2.3 Hz, 1H), 7.25 (dd, J= 9.0, 2.5 Hz, 1H), 4.63 (m, 1H), 3.62 (dd, J= 9.8, 3.6 Hz, 2H), 3.25 (dd, J= 12.1, 3.3 Hz, 2H), 2.42-2.32 (m, 4H); GC-MS (EI) *m/z* calcd for C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>N<sub>7</sub>O (M<sup>+</sup>) 403.2, found 403.1.

[341]

[342] <실시예 20>

**5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)-3-(5-(피롤리딘-1-일)벤즈[d]옥사졸-2-일)피리딘-2-아민**의 삼트리플루오로아세트산 염의 제조

[343]



[344] 실시예 14에서 사용한 프로필아민 대신 피롤리딘을 사용한 것을 제외하고는 실시예 14의 단계 1 및 단계 2와 동일한 방법으로 수행하여 고체의 목적화합물(5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)-3-(5-(피롤리딘-1-일)벤즈[d]옥사졸-2-일)피리딘-2-아민)의 삼트리플루오로아세트산 염)을 얻었다(4 mg, 59%).

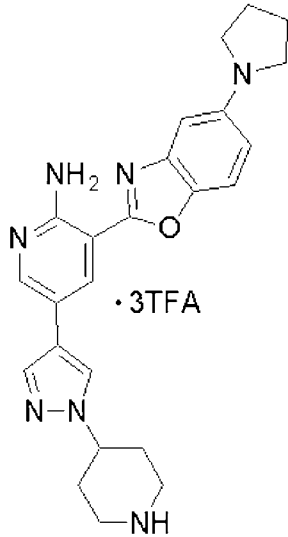
[345] <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.65 (d, J= 2.2 Hz, 1H), 8.24 (d, J= 2.2 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.41 (d, J= 8.9 Hz, 1H), 6.80 (d, J= 2.2 Hz, 1H), 6.69 (dd, J= 9.0, 2.4 Hz, 1H), 4.53-4.48 (m, 1H), 3.55-3.44 (m, 2H), 3.26-3.10 (m, 6H), 2.31-2.20 (m, 4H), 2.00-1.91 (m, 4H); GC-MS (EI) *m/z* calcd for C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>N<sub>7</sub>O (M<sup>+</sup>) 429.2, found 429.2.

[346]

[347] <실시예 21>

**3-(5-(피페리딘-1-일)벤즈[d]옥사졸-2일)-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-아민**의 삼트리플루오로아세트산 염의 제조

[348]



[349] 실시예 14에서 사용한 프로필아민 대신 피페리딘을 사용한 것을 제외하고는 실시예 14의 단계 1 및 단계 2와 동일한 방법으로 수행하여 고체의 목적화합물(3-(5-(피페리딘-1-일)벤즈[d]옥사졸-2-일)-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-아민의 삼트리플루오로아세트산 염)을 얻었다(14 mg, 49%).

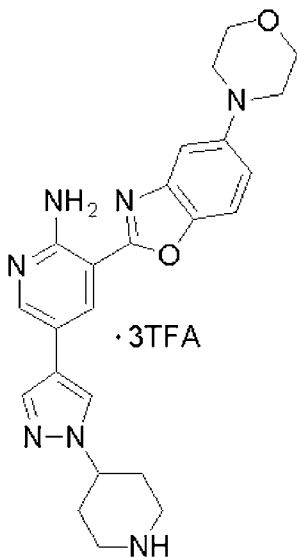
[350] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.64 (d, J= 2.1 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.81 (d, J= 8.7 Hz, 1H), 7.56 (d, J= 7.8 Hz, 1H), 4.64-4.58 (m, 1H), 3.62-3.48 (m, 6H), 3.26-3.20 (m, 2H), 2.36-2.29 (m, 4H), 2.20-1.96 (m, 4H), 1.84-1.72 (m, 2H); GC-MS (EI) *m/z* calcd for C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>N<sub>7</sub>O (M<sup>+</sup>) 443.2, found 443.2.

[351]

[352] <실시예 22>

**3-(5-모폴리노벤즈[d]옥사졸-2-일)-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-아민의 삼트리플루오로아세트산 염의 제조**

[353]



[354] 실시예 14에서 사용한 프로필아민 대신 모폴린을 사용한 것을 제외하고는

실시에 14의 단계 1 및 단계 2와 동일한 방법으로 수행하여 고체의 목적화합물(3-(5-모폴리노벤즈[d]옥사졸-2-일)-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-아민의 삼트리플루오로아세트산 염)을 얻었다(10 mg, 62%).

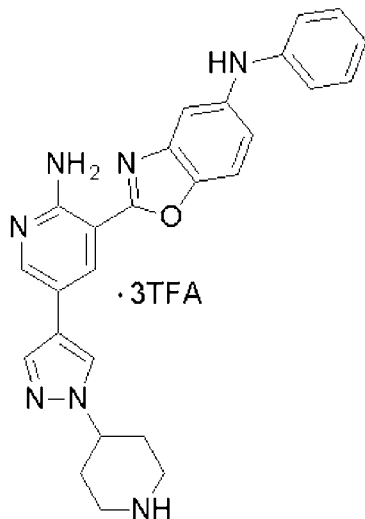
[355] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.84 (d, J= 1.8 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.26(s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.61 (d, J= 9.0 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.23 (dd, J= 9.0, 2.0 Hz, 1H), 4.66-4.59 (m, 1H), 3.88 (t, J= 4.4 Hz, 4H), 3.63-3.58 (m, 2H), 3.35-3.19 (m, 6H), 2.41-2.31 (m, 4H); GC-MS (EI) *m/z* calcd for C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub> (M<sup>+</sup>) 445.2, found 445.2.

[356]

[357] <실시예 23>

2-(2-아미노-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일)-N-페닐벤즈[d]옥사졸-5-아민의 삼트리플루오로아세트산 염의 제조

[358]



[359] 실시예 14에서 사용한 프로필아민 대신 아닐린을 사용한 것을 제외하고는 실시예 14의 단계 1 및 단계 2와 동일한 방법으로 수행하여 고체의 목적화합물(2-(2-아미노-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일)-N-페닐벤즈[d]옥사졸-5-아민의 삼트리플루오로아세트산 염)을 얻었다(7 mg, 76%).

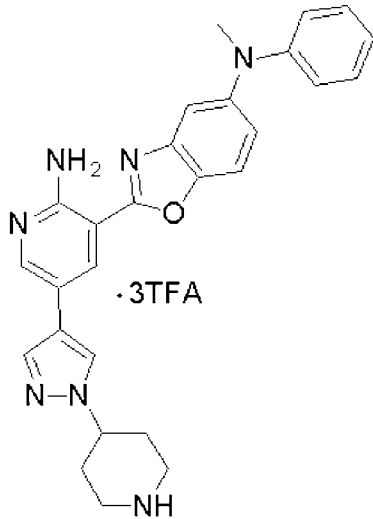
[360] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.80 (d, J= 1.8 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.57 (d, J= 8.7 Hz, 1H), 7.49 (d, J= 1.8 Hz, 1H), 7.28-7.18 (m, 3H), 7.13-7.11 (m, 2H), 6.88 (t, J= 7.4 Hz, 1H), 4.64-4.58 (m, 1H), 3.64-3.57 (m, 2H), 3.24-3.20 (m, 2H), 2.40-2.29 (m, 4H); GC-MS (EI) *m/z* calcd for C<sub>26</sub>H<sub>25</sub>N<sub>7</sub>O (M<sup>+</sup>) 451.2, found 451.2.

[361]

[362] <실시예 24>

2-(2-아미노-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일)-N-메틸-N-페닐벤즈[d]옥사졸-5-아민의 삼트리플루오로아세트산 염의 제조

[363]



[364] 실시예 14에서 사용한 프로필아민 대신 N-메틸아닐린을 사용한 것을 제외하고는 실시예 14의 단계 1 및 단계 2와 동일한 방법으로 수행하여 고체의 목적화합물(2-(2-아미노-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일)-N-메틸-N-페닐벤즈[d]옥사졸-5-아민의 삼트리플루오로아세트산 염)을 얻었다(61 mg, 47%).

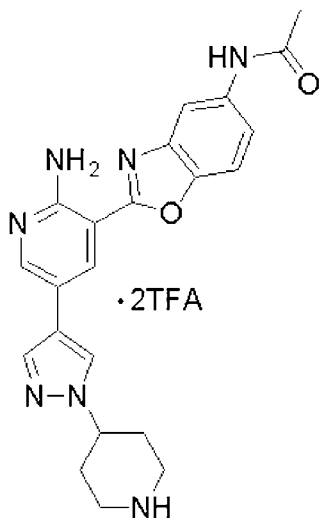
[365] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.84 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.61 (d, J= 8.7 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.29 (t, J= 7.8 Hz, 2H), 7.17 (d, J= 7.2 Hz, 1H), 7.04-6.95 (m, 3H), 4.64-4.61 (m, 1H), 3.63-3.58 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.25-3.22 (m, 2H), 2.38-2.30 (m, 4H); GC-MS (EI) *m/z* calcd for C<sub>27</sub>H<sub>27</sub>N<sub>7</sub>O (M<sup>+</sup>) 465.2, found 465.2.

[366]

[367] <실시예 25>

N-(2-(2-아미노-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일)벤즈[d]옥사졸-5-일)아세트아마이드의 이트리플루오로아세트산 염의 제조

[368]



[369] 실시예 14에서 사용한 프로필아민 대신 아세트아미드를 사용한 것을

제외하고는 실시예 14의 단계 1 및 단계 2와 동일한 방법으로 수행하여 고체의 목적화합물(N-(2-(2-아미노-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일)벤즈[d]옥사졸-5-일)아세트아마이드의 이트리플루오로아세트산 염)을 얻었다(13 mg, 90%).

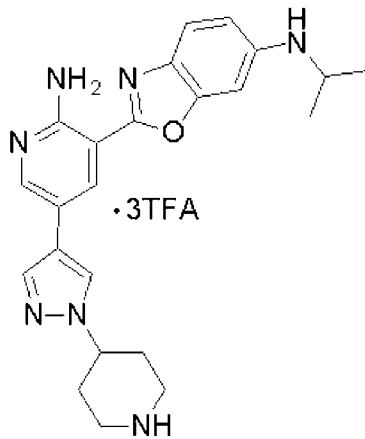
[370] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.85 (d, J= 2.1 Hz, 1H), 8.38 (d, J= 2.4 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.21 (d, J= 2.1 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.67 (d, J= 8.7 Hz, 1H), 7.53 (dd, J= 8.9, 2.0 Hz, 1H), 4.67-4.58 (m, 1H), 3.62-3.56 (m, 2H), 3.25-3.19 (m, 2H), 2.41-2.27 (m, 4H), 2.17 (s, 3H); GC-MS (EI) *m/z* calcd for C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub> (M<sup>+</sup>) 417.2, found 417.2.

[371]

[372] <실시예 26>

2-(2-아미노-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일)-N-이소프로필벤즈[d]옥사졸-6-아민의 삼트리플루오로아세트산 염의 제조

[373]



[374] 실시예 1에서 사용한 2-아미노-4-클로로페놀과 실시예 14에서 사용한 프로필아민 대신 2-아미노-5-클로로페놀과 이소프로필아민을 사용한 것을 제외하고는 실시예 1의 단계 1 내지 단계 6 및 실시예 14의 단계 1 및 단계 2와 동일한 방법으로 수행하여 고체의 목적화합물(2-(2-아미노-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일)-N-이소프로필벤즈[d]옥사졸-6-아민의 삼트리플루오로아세트산 염)을 얻었다(8 mg, 99%).

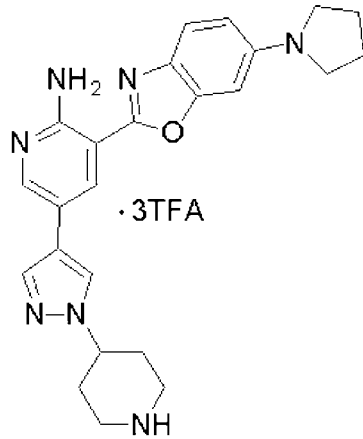
[375] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.84 (d, J= 2.2 Hz, 1H), 8.34 (d, J= 2.2 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.67 (d, J= 8.7 Hz, 1H), 7.14 (d, J= 1.8 Hz, 1H), 6.99 (dd, J= 2.1, 8.7 Hz, 1H), 4.65-4.60 (m, 1H), 3.64-3.6 (m, 2H), 3.27-3.22 (m, 2H), 2.39-2.36 (m, 4H), 1.31 (d, J= 6.4 Hz, 6H); LC/MS *m/z* calcd for C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>N<sub>7</sub>O (MH<sup>+</sup>) 418.2, found 418.1.

[376]

[377] <실시예 27>

5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)-3-(6-(피롤리딘-1-일)벤즈[d]옥사졸-2-일)피리딘-2-아민의 삼트리플루오로아세트산 염의 제조

[378]



[379] 실시예 1에서 사용한 2-아미노-4-클로로페놀과 실시예 14에서 사용한 프로필아민 대신 2-아미노-5-클로로페놀과 피롤리딘을 사용한 것을 제외하고는 실시예 1의 단계 1 내지 단계 6 및 실시예 14의 단계 1 및 단계 2와 동일한 방법으로 수행하여 고체의

목적화합물(5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)-3-(6-(피롤리딘-1-일)벤즈[d]옥사졸-2-일)피리딘-2-아민의 삼트리플루오로아세트산 염)을 얻었다(15 mg, 23%).

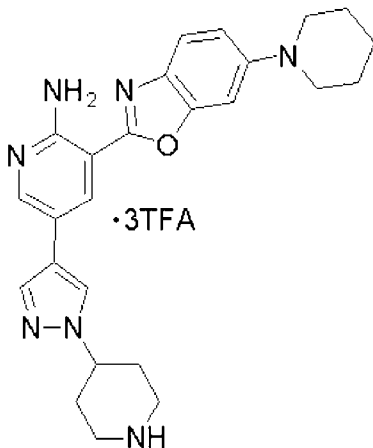
[380] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.76 (d, J= 2.2 Hz, 1H), 8.31 (d, J= 2.2 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.61 (d, J= 8.8 Hz, 1H), 6.81 (d, J= 1.9 Hz, 1H), 6.77 (dd, J= 2.3, 8.8 Hz, 1H), 4.65-4.60 (m, 1H), 3.64-3.62 (m, 2H), 3.42-3.38 (m, 4H), 3.27-3.22 (m, 2H), 2.45-2.30 (m, 4H), 2.15-2.05 (m, 4H); LC/MS m/z calcd for C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>N<sub>7</sub>O (MH<sup>+</sup>) 430.2, found 430.3.

[381]

[382] <실시예 28>

**3-(6-(피페리딘-1-일)벤즈[d]옥사졸-2일)-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-아민**의 삼트리플루오로아세트산 염의 제조

[383]



[384] 실시예 1에서 사용한 2-아미노-4-클로로페놀과 실시예 14에서 사용한 프로필아민 대신 2-아미노-5-클로로페놀과 피페리딘을 사용한 것을 제외하고는 실시예 1의 단계 1 내지 단계 6 및 실시예 14의 단계 1 및 단계 2와 동일한

방법으로 수행하여 고체의 목적화합물(3-(6-(피페리딘-1-일)벤즈[d]옥사졸-2-일)-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-아민의 삼트리플루오로아세트산 염)을 얻었다(16 mg, 30%).

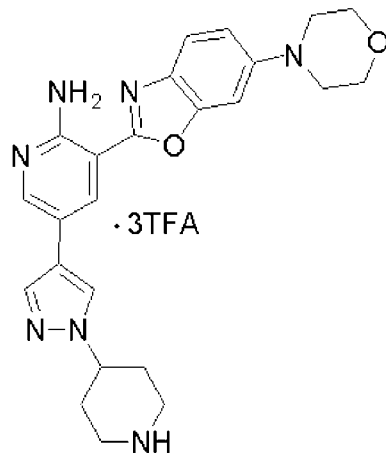
[385] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.49 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.64 (d, J= 8.7 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.12 (d, J= 9.0 Hz, 1H), 4.60-4.50 (m, 1H), 3.46-3.41 (m, 2H), 3.25-3.11 (m, 6H), 2.28-2.12 (m, 4H), 1.70-1.60 (m, 6H).

[386]

[387] <실시예 29>

**3-(6-모폴리노벤즈[d]옥사졸-2-일)-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-아민의 삼트리플루오로아세트산 염의 제조**

[388]



[389] 실시예 1에서 사용한 2-아미노-4-클로로페놀과 실시예 14에서 사용한 프로필아민 대신 2-아미노-5-클로로페놀과 모폴린을 사용한 것을 제외하고는 실시예 1의 단계 1 내지 단계 6 및 실시예 14의 단계 1 및 단계 2와 동일한 방법으로 수행하여 고체의 목적화합물(3-(6-모폴리노벤즈[d]옥사졸-2-일)-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-아민의 삼트리플루오로아세트산 염)을 얻었다(33 mg, 52%).

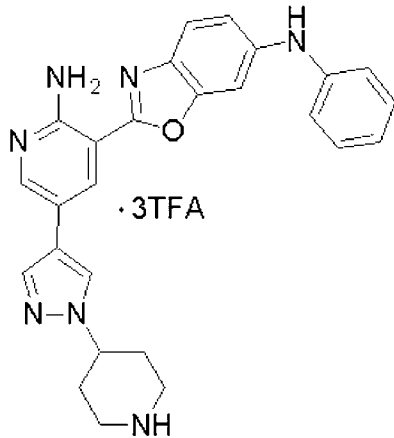
[390] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.84 (d, J= 2.2 Hz, 1H), 8.35 (d, J= 2.2 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.21 (d, J= 8.9 Hz, 1H), 7.79 (d, J= 2.2 Hz, 1H), 7.21 (dd, J= 2.3, 8.1Hz, 1H), 4.66-4.63 (m, 1H), 3.90-3.84 (m, 4H), 3.64-3.54 (m, 2H), 3.30-3.10 (m, 6H), 2.40-2.30 (m, 4H); LC/MS m/z calcd for C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub> (MH<sup>+</sup>) 446.2, found 446.1.

[391]

[392] <실시예 30>

**2-(2-아미노-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일)-N-페닐벤즈[d]옥사졸-6-아민의 삼트리플루오로아세트산 염의 제조**

[393]



[394] 실시예 1에서 사용한 2-아미노-4-클로로페놀과 실시예 14에서 사용한 프로필아민 대신 2-아미노-5-클로로페놀과 아닐린을 사용한 것을 제외하고는 실시예 1의 단계 1 내지 단계 6 및 실시예 14의 단계 1 및 단계 2와 동일한 방법으로 수행하여 고체의 목적화합물(2-(2-아미노-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일)-N-페닐벤즈[d]옥사졸-6-아민)의 삼트리플루오로아세트산 염을 얻었다(46 mg, 65%).

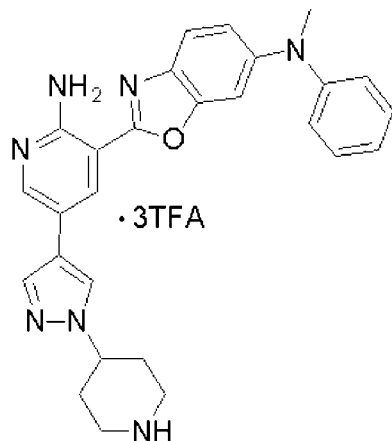
[395] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.86 (d, J= 2.2 Hz, 1H), 8.33 (d, J= 2.2 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.66 (d, J= 8.7 Hz, 1H), 7.41 (d, J= 1.8 Hz, 1H), 7.35-7.30 (m, 2H), 7.23-7.14 (m, 3H), 7.01-6.96 (m, 1H), 5.00-4.67 (m, 1H), 3.63-3.56 (m, 2H), 3.26-3.21 (m, 2H), 2.38-2.31 (m, 4H); LC/MS m/z calcd for C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>N<sub>7</sub>O (MH<sup>+</sup>) 452.2, found 452.1.

[396]

[397] <실시예 31>

2-(2-아미노-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일)-N-메틸-N-페닐벤즈[d]옥사졸-6-아민의 삼트리플루오로아세트산 염의 제조

[398]



[399] 실시예 1에서 사용한 2-아미노-4-클로로페놀과 실시예 14에서 사용한 프로필아민 대신 2-아미노-5-클로로페놀과 N-메틸아닐린을 사용한 것을 제외하고는 실시예 1의 단계 1 내지 단계 6 및 실시예 14의 단계 1 및 단계 2와

동일한 방법으로 수행하여 고체의 목적화합물(2-(2-아미노-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일)-N-메틸-N-페닐벤즈[d]옥사졸-6-아민의 삼트리플루오로아세트산 염)을 얻었다(40 mg, 41%).

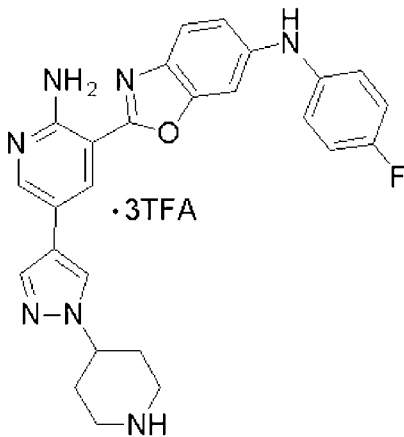
[400] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.51 (d, J= 2.1 Hz, 1H), 8.43 (d, J= 2.1 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.68 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 7.38-7.33 (m, 2H), 7.27 (d, J= 1.8 Hz, 1H), 7.15-7.00 (m, 4H), 4.53-4.46 (m, 1H), 3.54-3.40 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.13-3.10 (m, 2H), 2.23-2.00 (m, 4H).

[401]

[402] <실시예 32>

2-(2-아미노-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일)-N-(4-플루오로페닐)벤즈[d]옥사졸-6-아민의 삼트리플루오로아세트산 염의 제조

[403]



[404] 실시예 1에서 사용한 2-아미노-4-클로로페놀과 실시예 14에서 사용한 프로필아민 대신 2-아미노-5-클로로페놀과 4-플루오로아닐린을 사용한 것을 제외하고는 실시예 1의 단계 1 내지 단계 6 및 실시예 14의 단계 1 및 단계 2와 동일한 방법으로 수행하여 고체의 목적화합물(2-(2-아미노-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일)-N-(4-플루오로페닐)벤즈[d]옥사졸-6-아민의 삼트리플루오로아세트산 염)을 얻었다(26 mg, 50%).

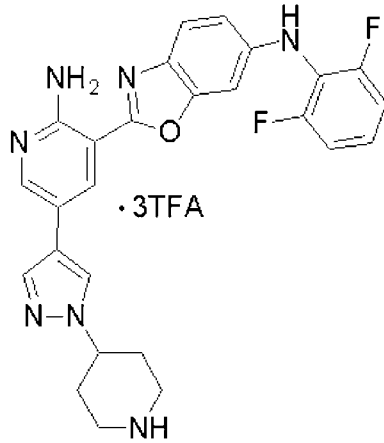
[405] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.82 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.63 (d, J= 9.0 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.23-7.18 (m, 2H), 7.09-7.03 (m, 3H), 4.63-4.59 (m, 1H), 3.61-3.57 (m, 2H), 3.24-3.21 (m, 2H), 2.36-2.28 (m, 4H); LC/MS m/z calcd for C<sub>26</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>7</sub>O (MH<sup>+</sup>) 470.2, found 470.1.

[406]

[407] <실시예 33>

2-(2-아미노-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일)-N-(2,6-디플루오로페닐)벤즈[d]옥사졸-6-아민의 삼트리플루오로아세트산 염의 제조

[408]



[409] 실시예 1에서 사용한 2-아미노-4-클로로페놀과 실시예 14에서 사용한 프로필아민 대신 2-아미노-5-클로로페놀과 2,6-디플루오로아닐린을 사용한 것을 제외하고는 실시예 1의 단계 1 내지 단계 6 및 실시예 14의 단계 1 및 단계 2와 동일한 방법으로 수행하여 고체의 목적화합물(2-(2-아미노-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일)-N-(2,6-디플루오로페닐)벤즈[d]옥사졸-6-아민)의 삼트리플루오로아세트산 염을 얻었다(18 mg, 23%).

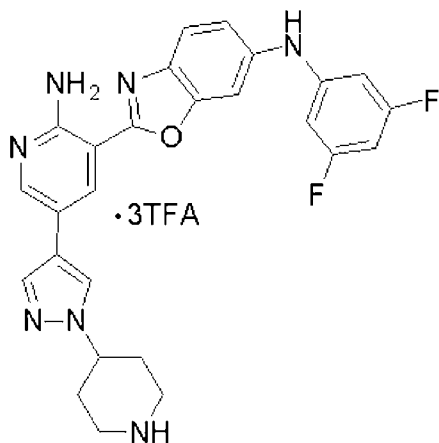
[410] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.74 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.63 (d, J= 9.1 Hz, 1H), 7.18 (m, 1H), 6.92 (m, 2H), 6.74 (m, 2H), 4.59 (m, 1H), 3.60 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 2.35 (m, 4H); LC/MS m/z calcd for C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>F<sub>2</sub>N<sub>7</sub>O (MH<sup>+</sup>) 488.2, found 488.1.

[411]

[412] <실시예 34>

2-(2-아미노-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일)-N-(3,5-디플루오로페닐)벤즈[d]옥사졸-6-아민의 삼트리플루오로아세트산 염의 제조

[413]



[414] 실시예 1에서 사용한 2-아미노-4-클로로페놀과 실시예 14에서 사용한 프로필아민 대신 2-아미노-5-클로로페놀과 3,5-디플루오로아닐린을 사용한 것을 제외하고는 실시예 1의 단계 1 내지 단계 6 및 실시예 14의 단계 1 및 단계 2와

동일한 방법으로 수행하여 고체의 목적화합물(2-(2-아미노-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일)-N-(3,5-디플루오로페닐)벤즈[d]옥사졸-6-아민)의 삼트리플루오로아세트산 염을 얻었다(56 mg, 73%).

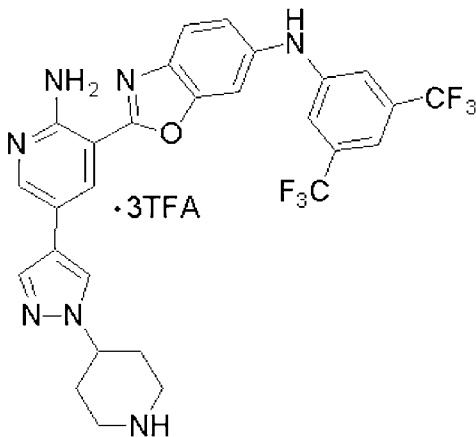
[415] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.74 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.63 (d, J= 9.0 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.10 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 6.58 (d, J= 9.9 Hz, 2H), 6.36 (m, 1H), 4.59 (m, 1H), 3.58 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 2.32 (m, 4H); LC/MS m/z calcd for C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>F<sub>2</sub>N<sub>7</sub>O (MH<sup>+</sup>) 488.2, found 488.1.

[416]

[417] <실시예 35>

2-(2-아미노-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일)-N-(3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐)벤즈[d]옥사졸-6-아민)의 삼트리플루오로아세트산 염의 제조

[418]



[419] 실시예 1에서 사용한 2-아미노-4-클로로페놀과 실시예 14에서 사용한 프로필아민 대신 2-아미노-5-클로로페놀과 3,5-디(트리플루오로메틸)아닐린을 사용한 것을 제외하고는 실시예 1의 단계 1 내지 단계 6 및 실시예 14의 단계 1 및 단계 2와 동일한 방법으로 수행하여 고체의 목적화합물(2-(2-아미노-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일)-N-(3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐)벤즈[d]옥사졸-6-아민)의 삼트리플루오로아세트산 염을 얻었다(51 mg, 58%).

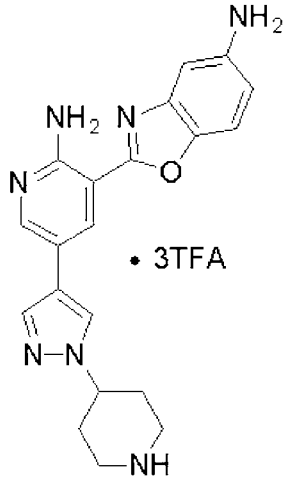
[420] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.79 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.79 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 7.57 (s, 3H), 7.35 (s, 1H), 7.25 (d, J= 9.0 Hz, 1H), 4.64-4.57 (m, 1H), 3.61-3.57 (m, 2H), 3.24-3.21 (m, 2H), 2.36-2.28 (m, 4H); LC/MS m/z calcd for C<sub>28</sub>H<sub>24</sub>F<sub>6</sub>N<sub>7</sub>O (MH<sup>+</sup>) 588.2, found 588.1.

[421]

[422] <실시예 36>

2-(2-아미노-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일)벤즈[d]옥사졸-5-아민의 삼트리플루오로아세트산 염의 제조

[423]



[424] 실시예 14에서 사용한 프로필아민 대신 2,4-디메톡시페닐메틸아민을 사용한 것을 제외하고는 실시예 14의 단계 1 및 단계 2와 동일한 방법으로 수행하여 고체의 목적화합물(2-(2-아미노-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일)벤즈[d]옥사졸-5-아민의 삼트리플루오로아세트산 염)을 얻었다(55 mg, 93%).

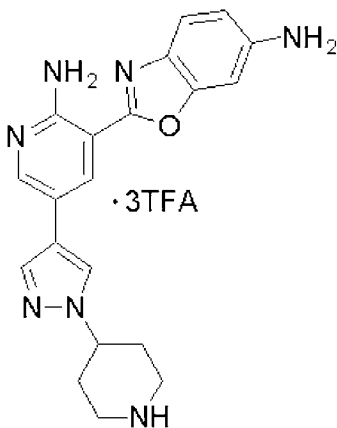
[425] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.76 (d, J= 1.8 Hz, 1H), 8.43 (d, J= 2.4 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.77 (d, J= 8.7 Hz, 1H), 7.64 (d, J= 2.1 Hz, 1H), 7.32 (dd, J= 8.7, 2.1 Hz, 1H), 4.64-4.58 (m, 1H), 3.60 (d, J= 13.5 Hz, 2H), 3.23 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 2.42-2.30 (m, 4H); GC-MS (EI) *m/z* calcd for C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>N<sub>7</sub> (M<sup>+</sup>) 375.2, found 375.2.

[426]

[427] <실시예 37>

2-(2-아미노-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일)-벤즈[d]옥사졸-6-아민의 삼트리플루오로아세트산 염의 제조

[428]



[429] 실시예 1에서 사용한 2-아미노-4-클로로페놀과 실시예 14에서 사용한 프로필아민 대신 2-아미노-5-클로로페놀과 2,4-디메톡시페닐메틸아민을 사용한 것을 제외하고는 실시예 1의 단계 1 내지 단계 6 및 실시예 14의 단계 1 및 단계 2와 동일한 방법으로 수행하여 고체의

목적화합물(2-(2-아미노-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일)-벤즈[d]옥사졸-6-아민의 삼트리플루오로아세트산 염)을 얻었다(8 mg, 95%).

[430] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.68 (d, J= 2.2 Hz, 1H), 8.33 (d, J= 2.2 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.57 (d, J= 8.6 Hz, 1H), 7.01 (d, J= 2.0 Hz, 1H), 6.94 (dd, J= 2.0, 8.6 Hz, 1H), 4.64-4.62 (m, 1H), 3.64-3.55 (m, 2H), 3.30-3.20 (m, 2H), 2.40-2.31 (m, 4H); LC/MS m/z calcd for C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>7</sub>O (MH<sup>+</sup>) 376.2, found 376.1.

[431]

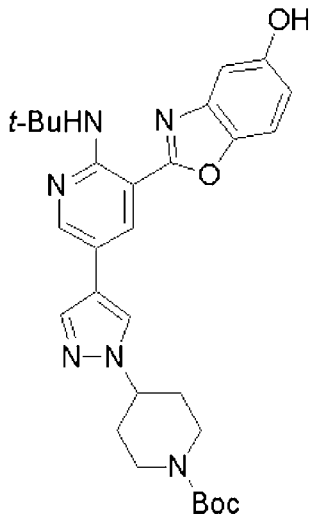
[432] <실시예 38>

**3-(5-에톡시벤즈[d]옥사졸-2-일)-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-아민**의 이트리플루오로아세트산 염의 제조

[433] **단계 1:**

**3급-부틸-4-(4-(6-(3급-부틸아미노)-5-(5-하이드록시벤즈[d]옥사졸-2-일)피리딘-3-일)-1H-피라졸-1-일)피페리딘-1-카복실레이트의 제조**

[434]



[435] 고압반응용기에

3급-부틸-4-(4-(6-(3급-부틸아미노)-5-(5-클로로벤즈[d]옥사졸-2-일)-1H-피라졸-1-일)피페리딘-1-카복실레이트(1.0 g, 1.8 mmol), 수산화칼륨(310 mg),

트리스(디벤질리딘아세톤)디팔라듐(339 mg),

2-디-3급-부틸포스포노-2',4,6'-트라이소프로필바이페닐(314 mg) 및

증류수/1,4-디옥산(1/1, 5.5 mL)를 넣고 질소로 반응용기의 공기를 치환한 후

밀봉하였다. 반응물을 105 °C에서 24시간 동안 교반하고, 반응물의 온도를

실온으로 냉각시킨 후 메틸렌클로라이드로 희석하고 셀라이트를 이용하여

여과하였다. 여액을 농축하고 농축물을 관크로마토그래피로 정제하여 연두색

고체의

목적화합물(3급-부틸-4-(4-(6-(3급-부틸아미노)-5-(5-하이드록시벤즈[d]옥사졸-2-일)피리딘-3-일)-1H-피라졸-1-일)피페리딘-1-카복실레이트)을 얻었다(291 mg,

30%).

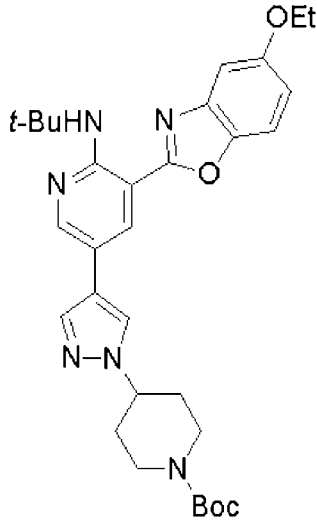
[436] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.70 (s, 1H), 8.83 (d, J= 2.5 Hz, 1H), 8.22 (d, J= 2.5 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.38 (d, J= 8.7 Hz, 1H), 7.18 (d, J= 2.4 Hz, 1H), 6.91 (dd, J= 8.7, 2.4 Hz, 1H), 4.38-4.29 (m, 3H), 2.92 (t, J= 12.2 Hz, 2H), 2.22-2.18 (m, 2H), 2.01-1.96 (m, 2H), 1.58 (s, 9H), 1.50 (s, 9H).

[437]

[438] **단계 2:**

**3급-부틸-4-(4-(6-(3급-부틸아미노)-5-(5-하이드록시벤즈[d]옥사졸-2-일)피리딘-3-일)-1H-피라졸-1-일)피페리딘-1-카복실레이트의 제조**

[439]



[440] 고압반응용기에 3급-부틸 4-(4-(6-(3급-부틸아미노)-5-(5-하이드록시벤즈[d]옥사졸-2-일)-1H-피라졸-1-일) 피페리딘-1-카복실레이트(27 mg, 0.051 mmol), 탄산칼륨(28 mg), 요오드화칼륨(2 mg), 에틸 요오드(0.008 mL)와 디메틸포름아미드(0.5 mL)를 넣고 밀봉하였다. 반응물을 실온에서 48시간 동안 교반한 후, 물을 넣고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조하고 감압농축하였다. 농축물을 판크로마토그래피로 정제하여 연두색 고체의 목적화합물(3급-부틸-4-(4-(6-(3급-부틸아미노)-5-(5-에톡시벤즈[d]옥사졸-2-일) 피리딘-3-일)-1H-피라졸-1-일)피페리딘-1-카복실레이트)을 얻었다(12 mg, 43%).

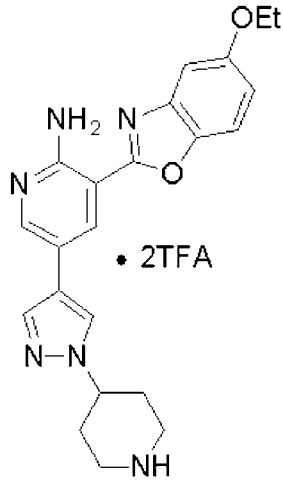
[441] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.72 (s, 1H), 8.42 (d, J= 2.5 Hz, 1H), 8.30 (d, J= 2.5 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.43 (d, J= 8.8 Hz, 1H), 7.20 (d, J= 2.4 Hz, 1H), 6.94 (dd, J= 8.9, 2.5 Hz, 1H), 4.36-4.27 (m, 3H), 4.11 (q, J= 7.0 Hz, 2H), 2.92 (t, J= 12.0 Hz, 2H), 2.20-2.12 (m, 2H), 2.04-1.90 (m, 2H), 1.61 (s, 9H), 1.49-1.44 (m, 12H).

[442]

[443] **단계 3:**

**3-(5-에톡시벤즈[d]옥사졸-2-일)-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-아민의 이트립플루오로아세트산 염의 제조**

[444]



[445] 반응용기에

3급-부틸-4-(4-(6-(3급-부틸아미노)-5-(5-에톡시벤즈[d]옥사졸-2-일)피리딘-3-일)-1H-피라졸-1-일)피페리딘-1-카복실레이트(12 mg, 0.021 mmol) 및 트리플루오로아세트산(1 mL)을 넣고 60 °C에서 24시간 동안 교반하였다. 반응물의 온도를 실온으로 낮추고, 감압농축하였다. 농축물에 에틸에테르를 넣고 30분 동안 교반한 후 여과하여 연두색 고체의 목적화합물(3-(5-에톡시벤즈[d]옥사졸-2-일)-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-아민)의 이트리플루오로아세트산 염을 얻었다(7 mg, 54%).

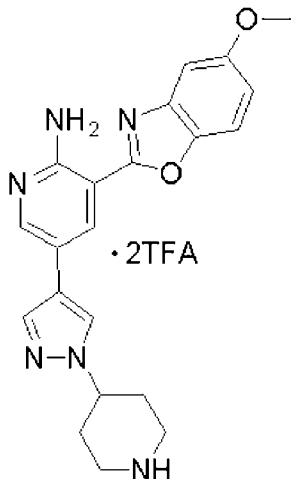
[446] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.78 (d, J= 1.8 Hz, 1H), 8.35 (d, J= 1.8 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.58 (d, J= 9.0 Hz, 1H), 7.30 (d, J= .2.4 Hz, 1H), 7.06 (dd, J= 8.9, 2.6 Hz, 1H), 4.63-4.60 (m, 1H), 4.09 (q, J= 7.2 Hz, 2H), 3.62-3.57 (m, 2H), 3.25-3.20 (m, 2H), 2.37-2.29 (m, 4H), 1.43 (t, J= 6.9 Hz, 3H); GC-MS (EI) *m/z* calcd for C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>(M<sup>+</sup>) 404.2, found 404.1.

[447]

[448] <실시예 39>

**3-(5-메톡시벤즈[d]옥사졸-2-일)-5-(1-(4-피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-아민**의 이트리플루오로아세트산 염의 제조

[449]



[450] 실시예 38에서 사용한 에틸요오드 대신 메틸요오드를 사용한 것을 제외하고는 실시예 38의 단계 1 내지 단계 3의 동일한 방법으로 수행하여 고체의 목적화합물(3-(5-메톡시벤즈[d]옥사졸-2-일)-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-아민)의 이트리플루오로아세트산 염을 얻었다(15 mg, 81%).

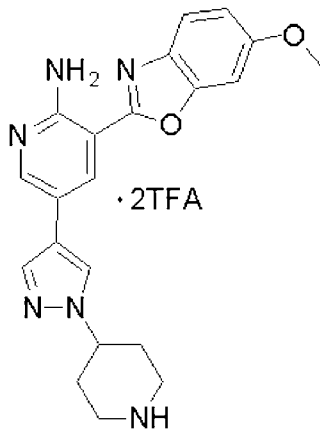
[451] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.80 (d, J= 2.1 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.60 (d, J= 8.9 Hz, 1H), 7.33 (d, J= 2.3 Hz, 1H), 7.08 (dd, J= 9.0, 2.5 Hz, 1H), 4.66-4.59 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.63-3.59 (m, 2H), 3.26-3.23 (m, 2H), 2.38-2.31 (m, 4H); GC-MS (EI) *m/z* calcd for C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> (M<sup>+</sup>) 390.2, found 391.1.

[452]

[453] <실시예 40>

**3-(6-메톡시벤즈[d]옥사졸-2-일)-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-아민**의 이트리플루오로아세트산 염의 제조

[454]



[455] 실시예 1에서 사용한 2-아미노-4-클로로페놀과 실시예 38에서 사용한 에틸요오드 대신 2-아미노-5-클로로페놀과 메틸요오드를 사용한 것을 제외하고는 실시예 1의 단계 1 내지 단계 6 및 실시예 38의 단계 1 내지 단계 3과 동일한 방법으로 수행하여 고체의 목적화합물(3-(6-메톡시벤즈[d]옥사졸-2-일)-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-아민)의 이트리플루오로아세트산 염을 얻었다(10 mg, 46%).

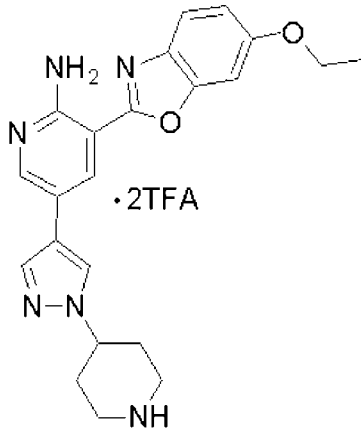
[456] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.71 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.69 (d, J= 8.7 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.06, J= 7.5 Hz, 1H), 4.75-4.60 (m, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.62-3.57 (m, 2H), 2.50-2.36 (m, 4H); LC/MS *m/z* calcd for C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> (MH<sup>+</sup>) 391.2, found (M<sup>+</sup>+1) 391.1.

[457]

[458] <실시예 41>

**3-(6-메톡시벤즈[d]옥사졸-2-일)-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-아민**의 이트리플루오로아세트산 염의 제조

[459]



[460] 실시예 1에서 사용한 2-아미노-4-클로로페놀 대신 2-아미노-5-클로로페놀을 사용한 것을 제외하고는 실시예 1의 단계 1 내지 단계 6 및 실시예 38의 단계 1 내지 단계 3과 동일한 방법으로 수행하여 고체의 목적화합물(3-(6-에톡시벤즈[d]옥사졸-2-일)-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-아민)의 이트리플루오로아세트산 염을 얻었다(19 mg, 89%).

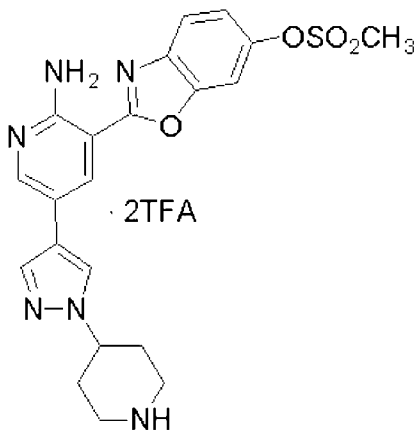
[461] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.82 (d, J= 2.2 Hz, 1H), 8.37 (d, J= 2.2 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.72 (d, J= 8.8 Hz, 1H), 7.31 (d, J= 2.2 Hz, 1H), 7.08 (dd, J= 2.4, 8.8 Hz, 1H), 4.70-4.60 (m, 1H), 4.16 (q, J= 6.9 Hz, 1H), 3.64-3.59 (m, 2H), 3.30-3.20 (m, 2H), 2.39-2.36 (m, 4H), 1.47 (t, J= 6.0 Hz, 3H); LC/MS m/z calcd for C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> (MH<sup>+</sup>) 405.2, found 405.1.

[462]

[463] <실시예 42>

**2-(2-아미노-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일)벤즈[d]옥사졸-6-일 메탄설포네이트의 이트리플루오로아세트산 염의 제조**

[464]



[465] 실시예 1에서 사용한 2-아미노-4-클로로페놀과 실시예 38에서 사용한 에틸요오드 대신 2-아미노-5-클로로페놀과 메탄설포닐클로라이드를 사용한 것을 제외하고는 실시예 1의 단계 1 내지 단계 6 및 실시예 38의 단계 1 내지 단계 3과 동일한 방법으로 수행하여 고체의

목적화합물(2-(2-아미노-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일)벤즈[d]옥사졸-6-일 메탄설포네이트의 이트리플루오로아세트산 염)을 얻었다(19 mg, 87%).

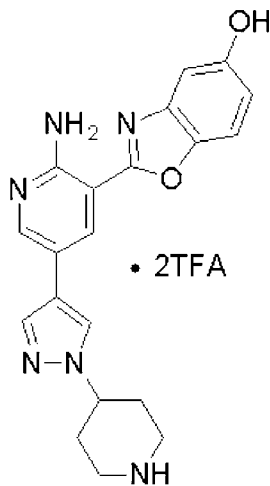
[466] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.64 (d, J= 2.4 Hz, 1H), 8.57 (d, J= 2.4 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.92 (d, J= 8.7 Hz, 1H), 3.07 (m, 2H), 7.45 (dd, J= 8.6, 1.8 Hz, 1H), 4.52 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.35 (m, 2H), 3.10 (m, 1H), 2.21 (m, 4H); LC/MS m/z calcd for C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S (MH<sup>+</sup>) 454.1, found 454.5.

[467]

[468] <실시예 43>

2-(2-아미노-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일)벤즈[d]옥사졸-5-올의 이트리플루오로아세트산 염의 제조

[469]



[470] 실시예 38의 단계 1과 동일한 방법으로 수행한 뒤 다음과 같은 단계 4를 수행하였다.

[471] 반응용기에

3급-부틸-4-(4-(6-(3급-부틸아미노)-5-(5-하이드록시벤즈[d]옥사졸-2-일)-1H-피라졸-1-일)피페리딘-1-카복실레이트(11 mg, 0.021 mmol) 및 트리플루오로아세트산(1 mL)을 넣고 60 °C에서 24시간 동안 교반하였다. 반응물의 온도를 실온으로 낮추고, 감압농축하였다. 농축물에 에틸에테르를 넣고 30분 동안 교반한 후 여과하여 연두색 고체의 목적화합물(2-(2-아미노-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일)벤즈[d]옥사졸-5-올의 이트리플루오로아세트산 염)을 얻었다(12 mg, 92%).

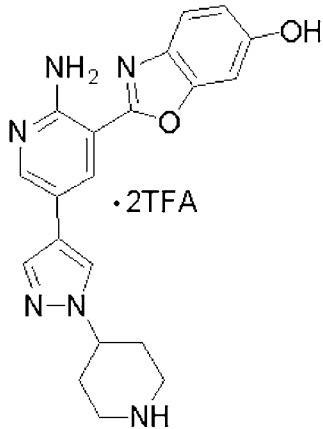
[472] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.82 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.52 (d, J= 9.0 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.95 (dd, J= 8.7, 1.8 Hz, 1H), 4.62-4.58 (m, 1H), 3.60 (d, J= 13.5 Hz, 2H), 3.24 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 2.40-2.24 (m, 4H); GC-MS (EI) m/z calcd for C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> (M<sup>+</sup>) 376.2, found 376.1.

[473]

[474] <실시예 44>

**2-(2-아미노-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일)벤즈[d]옥사졸-6-올의 이트리플루오로아세트산 염의 제조**

[475]



[476]

실시에 44를 얻기 위해, 실시에 1에서 사용한 2-아미노-4-클로로페놀 대신 2-아미노-5-클로로페놀을 사용한 것을 제외하고는 실시에 1의 단계 1 내지 단계 6 및 실시에 43과 동일한 방법으로 수행하여 고체의 목적화합물(2-(2-아미노-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일)벤즈[d]옥사졸-6-올의 이트리플루오로아세트산 염)을 얻었다(20 mg, 78%).

[477]

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.81 (d, J= 2.1Hz, 1H), 8.35 (d, J= 2.2 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.64 (d, J= 8.7 Hz, 1H), 7.12 (d, J= 2.1 Hz, 1H), 6.96 (dd, J= 2.1, 8.5 Hz, 1H), 4.67-4.60 (m, 1H), 3.64-3.56 (m, 2H), 3.30-3.20 (m, 2H), 2.40-2.30 (m, 4H); LC/MS m/z calcd for C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> (MH<sup>+</sup>) 377.2, found 377.1.

[478]

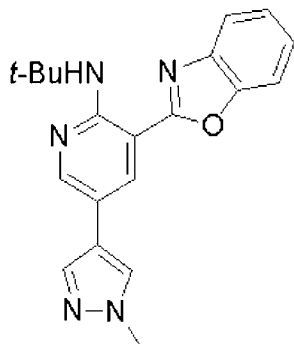
[479]

**<실시예 45>**  
**3-(벤즈[d]옥사졸-2-일)-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-아민의 제조**

[480]

**단계 1:**  
**3-(벤즈[d]옥사졸-2일)-N-3급-부틸-5-(1메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-아민의 제조**

[481]



[482]

반응용기에 5-브로모-N-3급-부틸-3-(벤즈[d]옥사졸-2-일)피리딘-2-아민(20 mg, 0.058 mmol), 1-메틸피라졸-4-보론산 피나콜에스테르(36 mg), 비스트리페닐포스핀디클로로팔라듐(2 mg) 및 1,4-디옥산(30 mL)을 넣고

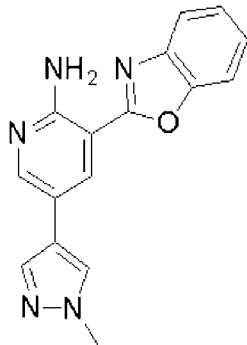
질소분위기 및 실온에서 30분 동안 교반하였다. 반응물에 1 M 탄산나트륨 수용액(0.17 mL)을 넣고 2시간 동안 100 °C에서 교반하였다. 실온으로 냉각한 후 반응물을 셀라이트를 이용하여 여과시키고 메틸렌클로라이드로 씻어주었다. 여액을 농축하고, 농축물을 관크로마토그래피로 정제하여 연두색 고체의 목적화합물(3-(벤즈[d]옥사졸-2-일)-N-3급-부틸-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-아민)을 얻었다(16 mg, 80%).

[483] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.74 (s, 1H), 8.43 (d, J= 2.5 Hz, 1H), 8.34 (d, J= 2.5 Hz, 1H), 7.76-7.71 (m, 2H), 7.60-7.56 (m, 2H), 7.38-7.33 (m, 2H), 3.96 (d, J= 6.5 Hz, 3H), 1.61 (d, J= 2.2 Hz, 9H); GC-MS (EI) *m/z* calcd for C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O (M<sup>+</sup>) 347.2, found 347.1.

[484]

[485] 단계 2: 3-(벤즈[d]옥사졸-2-일)-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-아민의 제조

[486]



[487] 반응용기에

3-(벤즈[d]옥사졸-2-일)-N-3급-부틸-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-아민(10.0 mg, 0.029 mmol) 및 트리플루오로아세트산(1 mL)을 넣고 60 °C에서 24시간 동안 교반하였다. 반응물의 온도를 실온으로 낮추고, 감압농축하였다. 농축물을 관크로마토그래피로 정제하여 연두색 고체의 목적화합물(3-(벤즈[d]옥사졸-2-일)-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-아민)을 얻었다(7.5 mg, 89%).

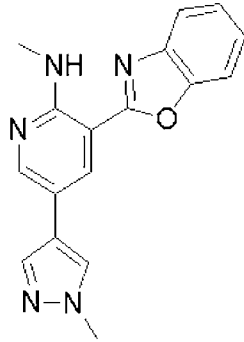
[488] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.00 (d, J= 2.2 Hz, 1H), 8.38 (d, J= 2.2 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.88 (d, J= 7.4 Hz, 1H), 7.79 (d, J= 8.0 Hz, 1H) 7.58-7.50 (m, 2H), 3.99 (s, 3H); GC-MS (EI) *m/z* calcd for C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>N<sub>5</sub>O (M<sup>+</sup>) 291.1, found 291.1.

[489]

[490] <실시예 46>

**3-(벤즈[d]옥사졸-2-일)-N-메틸-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-아민의 제조**

[491]



[492] 실시예 45에서 사용한 t-부틸아민 대신 메틸아민을 사용한 것을 제외하고는 실시예 45의 단계 1 및 단계 2와 동일한 방법으로 수행하여 고체의 목적화합물(3-(벤즈[d]옥사졸-2-일)-N-메틸-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-아민)을 얻었다(6 mg, 38%).

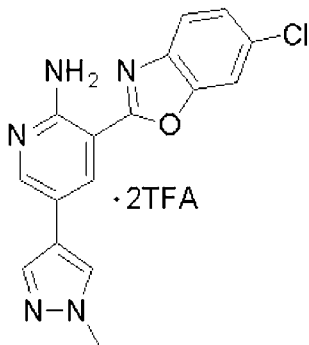
[493] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.56 (s, 1H), 8.47 (d, J= 2.1 Hz, 1H), 8.36 (d, J= 1.8 Hz, 1H), 7.76-7.70 (m, 2H), 7.61-7.57 (m, 2H), 7.40-7.35 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.27-3.23 (m, 3H); GC-MS (EI) *m/z* calcd for C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>N<sub>5</sub>O (M<sup>+</sup>) 305.1, found 305.1.

[494]

[495] <실시예 47>

**3-(6-클로로벤즈[d]옥사졸-2-일)-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-아민의 이트리플루오로아세트산 염의 제조**

[496]



[497] 실시예 1에서 사용한 2-아미노-4-클로로페놀 대신 2-아미노-5-클로로페놀을 사용한 것을 제외하고는 실시예 1의 단계 1 내지 단계 5 및 실시예 45의 단계 2에서 농축물을 관크로마토그래피를 이용하여 정제하는 대신 에틸에테르를 이용하여 고체화를 실시한 것을 제외하고는 실시예 45의 단계 1 및 단계 2와 동일한 방법으로 수행하여 고체의 목적화합물(3-(6-클로로벤즈[d]옥사졸-2-일)-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-아민의 이트리플루오로아세트산 염)을 얻었다(10 mg, 73%).

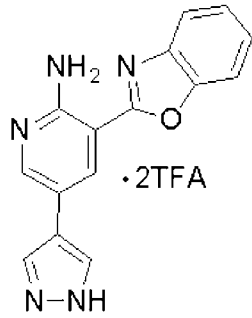
[498] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.66 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.90 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 7.54 (d, J= 8.7Hz, 1H), 3.89 (s, 3H).

[499]

[500] <실시예 48> **3-(벤즈[d]옥사졸-2-일)-5-(1H-피라졸-4-일)피리딘-2-아민의**

이트리플루오로아세트산 염의 제조

[501]



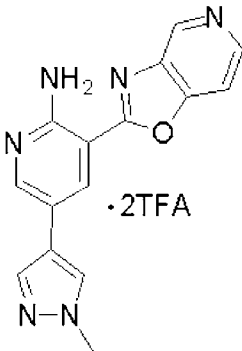
[502] 실시예 45에서 사용한 1-메틸피라졸-4-보론산 피나콜에스테르 대신 피라졸-4-보론산 피나콜에스테르를 사용한 것과 실시예 45의 단계 2에서 농축물을 판크로마토그래피를 이용하여 정제하는 대신 에틸에테르를 이용하여 고체화를 실시한 것을 제외하고는 실시예 45의 단계 1 및 단계 2와 동일한 방법으로 수행하여 고체의 목적화합물(3-(벤즈[d]옥사졸-2-일)-5-(1H-피라졸-4-일)피리딘-2-아민의 이트리플루오로아세트산 염)을 얻었다(13 mg, 49%).

[503] <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.54 (s, 2H), 8.14 (s, 2H), 7.89-7.69 (m, 2H), 7.64-7.51 (m, 2H); GC-MS (EI) *m/z* calcd for C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>N<sub>5</sub>O (M<sup>+</sup>) 277.1, found 277.1.

[504]

[505] <실시예 49> 5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-3-(옥사졸로[4,5-*c*]피리딘-2-일)피리딘-2-아민의 이트리플루오로아세트산 염의 제조

[506]



[507] 실시예 1에서 사용한 2-아미노-4-클로로페놀 대신 3-아미노-피리딘-4-올을 사용한 것을 제외하고는 실시예 1의 단계 1 내지 단계 5 및 실시예 45의 단계 2에서 농축물을 판크로마토그래피를 이용하여 정제하는 대신 에틸에테르를 이용하여 고체화를 실시한 것을 제외하고는 실시예 45의 단계 1 및 단계 2와 동일한 방법으로 수행하여 고체의 목적화합물(5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-3-(옥사졸로[4,5-*c*]피리딘-2-일)피리딘-2-아민의 이트리플루오로아세트산 염)을 얻었다(25 mg, 40%).

[508] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.13 (s, 1H), 8.62 (d, J= 5.5 Hz 1H), 8.55 (d, J=

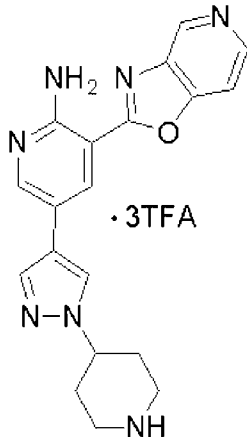
1.9 Hz, 1H), 8.42(d, J= 1.7 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.66 (brs, 2H), 3.88 (s, 3H); GC-MS(EI)m/z calcd for C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>N<sub>6</sub>O (M<sup>+</sup>) 292.0 found 292.0.

[509]

[510] <실시예 50>

**3-(옥사졸로[4,5-c]피리딘-2-일)-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-아민의 삼트리플루오로아세트산 염의 제조**

[511]



[512] 실시예 1에서 사용한 2-아미노-4-클로로페놀 대신 3-아미노-피리딘-4-올을 사용한 것을 제외하고는 실시예 1의 단계 1 내지 단계 7과 동일한 방법으로 수행하여 고체의

목적화합물(3-(옥사졸로[4,5-c]피리딘-2-일)-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-아민의 삼트리플루오로아세트산 염)을 얻었다(33 mg, 48%).

[513] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.21 (s, 1H), 8.73 (brs, 1H), 8.68 (d, J= 5.6 Hz, 1H), 8.61 (d, J= 2.4 Hz, 1H), 8.51 (d, J= 2.4 Hz, 1H), 8.50 (brs, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.98 (t, J= 9.9 Hz, 1H), 4.52-4.47 (m, 1H), 3.42-3.33 (m, 2H), 3.15-3.07 (m, 2H), 2.29-2.08 (m, 4H); GC-MS(EI)m/z calcd for C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>N<sub>7</sub>O (M<sup>+</sup>) 361.2 found 361.1.

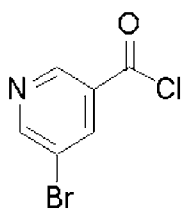
[514]

[515] <실시예 51> **5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-**

**3-(옥사졸로[4,5-c]피리딘-2-일)피리딘-2-아민의 이트리플루오로아세트산 염의 제조**

[516] 단계 1: 5-브로모니코틴산 클로라이드의 제조

[517]



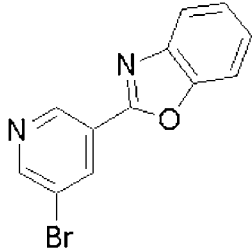
[518] 반응용기에 5-브로모니코틴산(2.0 g, 10.0 mmol), 티오닐클로라이드(SOCl<sub>2</sub>, 10 mL) 및 디메틸포름아미드(0.15 mL)를 넣고, 70-80 °C에서 4시간 동안 교반하였다. 반응물의 온도를 실온으로 낮추고, 감압 농축하여 주황색 고체의

목적화합물(5-브로모니코티노일 클로라이드)을 얻었다(2.1 g, 97%). 상기 화합물은 더 이상의 정제없이 다음 반응에 사용하였다.

[519]

[520] 단계 2 및 단계 3: 2-(5-브로모피리딘-3-일)벤즈[d]옥사졸의 제조

[521]



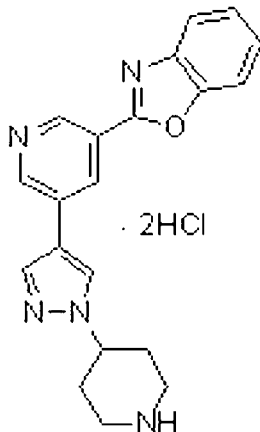
[522] 반응용기에 2-아미노페놀(982 mg), 트리에틸아민(1.4 mL), 파라톨루엔설폰산 피리딘염(628 mg) 및 크실렌(100 mL) 혼합물에 5-브로모니코티노일 클로라이드(2.1 g, 9.5 mmol)를 얼음중탕을 이용하여 0 °C에서 천천히 넣었다. 반응물의 온도를 상온으로 높이고, 질소분위기 하에서 2시간 동안 교반한 후, 150~170 °C에서 24시간 동안 교반하였다. 반응물을 약 100 °C로 낮추고, 생성된 타르를 여과하였다. 여액을 감압농축하고, 에틸에테르에 농축물을 넣고 30분간 동안 교반하였다. 에틸에테르에 용해되지 않은 고체를 여과하고, 차가운 에틸아세테이트로 씻어 준 후 건조하여 갈색 고체의 목적화합물(2-(5-브로모피리딘-3-일)벤즈[d]옥사졸)을 얻었다(1.2 g, 46%).

[523] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.38 (s, 1H), 8.82 (d, J= 2.2 Hz, 1H), 8.68 (t, J= 2.0 Hz, 1H), 7.83-7.78 (m, 1H), 7.64-7.60 (m, 1H), 7.46-7.26 (m, 2H).

[524]

[525] 단계 4 및 단계 5: 2-(5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일)벤즈[d]옥사졸의 이트리플루오로아세트산 염의 제조

[526]



[527] 반응용기에 2-(5-브로모피리딘-3-일)벤즈[d]옥사졸 (100 mg, 0.36 mmol), 3급-부틸-4-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸-1-일)-피페리딘-1-카복실레이트(407 mg), 비스트리페닐포스핀디클로로팔라듐(13 mg) 및

1,4-디옥산(1.2 mL)을 넣고 질소분위기 및 실온에서 30분 동안 교반하였다. 반응물에 1 M 탄산나트륨 수용액(1.1 mL)을 넣고 2시간 동안 110 °C에서 교반하였다. 반응물의 온도를 실온으로 낮추고, 셀라이트를 이용하여 여과시키고 메틸렌클로라이드로 씻어주었다. 여액을 농축한 후 관크로마토그래피로 정제하여 초록색 고체의 3급-부틸-4-(4-(5-(벤즈[d]옥사졸-2-일)피리딘-3-일)-1H-피라졸-1-일)피페리딘-1-카복실레이트를 얻었다(130 mg).

[528] 반응용기에 상기

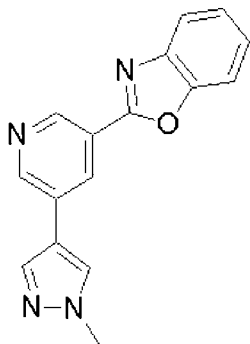
3급-부틸-4-(4-(5-(벤즈[d]옥사졸-2-일)피리딘-3-일)-1H-피라졸-1-일)피페리딘-1-카복실레이트(130 mg)을 에틸아세테이트(3 mL)에 용해시키고, 여기에 4 N HCl/1,4-디옥산 용액(1 mL)을 넣어 주었다. 실온에서 3시간 동안 교반한 후 생성된 고체 침전물을 여과하였다. 여과물을 메탄올에 녹이고 에틸에테르를 천천히 가하여 고체가 생성되도록 하고, 생성된 고체를 다시 여과 및 건조하여 연두색 고체의 목적화합물(2-(5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일)벤즈[d]옥사졸의 이트리플루오로아세트산 염)을 얻었다(111 mg, 74%).

[529] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.38 (s, 1H), 9.24 (t, J= 1.8 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.89 (d, J= 7.2 Hz, 1H), 7.81 (d, J= 6.9 Hz, 1H), 7.59-7.51 (m, 2H), 4.83-4.70 (m, 1H), 3.65-3.60 (m, 2H), 3.40-3.31 (m, 2H), 2.44-2.31 (m, 4H); GC-MS (EI) *m/z* calcd for C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O (M<sup>+</sup>) 345.2, found 345.1.

[530]

[531] <실시예 52> 2-(5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일)벤즈[d]옥사졸의 제조

[532]



[533] 반응용기에 2-(5-브로모피리딘-3-일)벤즈[d]옥사졸(100 mg, 0.36 mmol), 1-메틸피라졸-4-보론산 피나콜에스테르 (150 mg), 비스트리페닐포스핀디클로로팔라듐(13 mg) 및 1,4-디옥산(1.2 mL)을 넣고 질소분위기 및 실온에서 30분 동안 교반하였다. 반응물에 1 M 탄산나트륨 수용액(1.1 mL)을 넣고 2시간 동안 110 °C에서 교반하였다. 반응물의 온도를 실온으로 낮추고, 셀라이트를 이용하여 여과시키고 메틸렌클로라이드로 씻어주었다. 여액을 농축한 후 관크로마토그래피로 1차 정제하여 80% 이상 순수한 초록색 고체를 얻었다. 상기 고체에 에틸에테르를 넣고 1시간 동안

교반한 후 여과 및 건조하여 밝은 갈색 고체의 목적화합물(2-(5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일)벤즈[d]옥사졸)을 얻었다(33 mg, 33%).

[534]  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.30 (d,  $J=2.0$  Hz, 1H), 8.89 (d,  $J=2.2$  Hz, 1H), 8.57 (t,  $J=2.1$  Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.84-7.81 (m, 2H), 7.66-7.63 (m, 1H), 7.43-7.26 (m, 2H), 4.01 (s, 3H); GC-MS (EI)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}$  ( $\text{M}^+$ ) 276.1, found 276.1.

[535]

[536] <실험예 1> c-Met 키나아제 억제활성 실험

[537] 본 발명에 따른 피라졸 및 벤즈옥사졸 치환된 피리딘 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 이상세포의 증식억제활성을 세포단계에서 측정하기 위하여 하기와 같은 실험을 수행하였다.

[538]

[539] c-Met 키나아제에 대한 저해활성을 시간분해형광도(Time-resolved fluorescence, TRF)의 일종인 분리 증강된 란탄족플루오로 면역 분석(Dissociation Enhanced Lanthanide Fluoro Immuno Assay, DELFIA; Perkin Elmer)을 이용하여 분석하였다.

[540] 그레이너 96웰 V형 바닥 플레이트에 실시예 1, 4, 5, 7, 9~45 및 47~50(10 mL)을 가하고 c-Met 효소를 섞은 티로신 키나아제 버퍼(20  $\mu\text{L}$ )를 가한 후, 상기 효소 및 실시예 1, 4, 5, 7, 9~45 및 47~50 혼합물을 15분 동안 혼합하여 배양하였다.

여기에 ATP용액(10  $\mu\text{L}$ )을 가하여 상온에서 30분 동안 키나아제 반응을 시킨 후, 50 mM 에틸렌디아민테트라아세트산 용액(EDTA, 40  $\mu\text{L}$ )을 가하여 반응을 중지시켰다. 스트렙트아비딘이 코팅된 플레이트에 반응물을 옮기고 진탕하에 배양하고 2시간 후 PBS-T 완충액(PBS 0.05% 트윈20)으로 3회 세척하였다.

[541] 유로퓸이 붙은 항-포스포타이로신 항체를 1:2,500으로 희석시켜 웰 당 100 ml씩 가하고 진탕하에 배양하고 1시간 후, PBS-T 완충액(PBS 0.05% 트윈20)으로 5회 세척하였다.

[542] 개선제(enhancement solution, 100 mL)을 가하고 5분 동안 진탕배양한 후, 왈락 인비전 2103(Wallac Envision 2103) 기기로 615/665 nm의 파장 범위에서 판독하였다.

[543] 상기 실험을 수행한 실시예 1, 4, 5, 7, 9~45 및 47~50 화합물의  $\text{IC}_{50}$ 는 2개씩의 데이터 세트로 결정하였고 프리즘(버전 5.01, 그래프패드) 소프트웨어를 이용하여 구하였다.

[544] c-Met 키나아제 효소활성을 50%로 감소시키는 상기 화합물의  $\text{IC}_{50}$ 는 하기 표 2에 나타내었다.

[545] 표 2

c-Met 키나아제에 대한 저해활성분석[IC<sub>50</sub>( $\mu$ M)]

실시예	c-Met	실시예	c-Met	실시예	c-Met
1	<20	20	<20	35	<20
4	<20	21	<20	36	<20
5	<20	22	<20	37	<20
7	<20	23	<20	38	<20
9	<20	24	<20	39	<20
10	<20	25	<20	40	<20
11	<20	26	<20	41	<20
12	<20	27	<20	42	<20
13	<20	28	<20	43	<20
14	<20	29	<20	44	<20
15	<20	30	<20	45	<20
16	<20	31	<20	47	<20
17	<20	32	<20	48	<20
18	<20	33	<20	49	<20
19	<20	34	<20	50	<20

[546]

[547] 표 2의 결과로부터, 실시예 1, 4, 5, 7, 9~45 및 47~50 화합물의 IC<sub>50</sub>가 20  $\mu$ M 이하로 측정되었으며, 이로부터 본 발명에 따른 피라졸 및 벤즈옥사졸 치환된 피리딘 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 c-Met 키나아제에 대한 우수한 억제효과가 있음을 알 수 있다.

[548]

[549] <실험예 2> 암세포 증식억제 실험

[550] 본 발명에 따른 피라졸 및 벤즈옥사졸 치환된 피리딘 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 암세포 증식 억제능을 알아보기 위해 하기와 같은 실험을 수행하였다.

[551]

[552] 1) 실험 재료

[553] 가. 시약

[554] 세포배양액인 RPMI 1640 배지, FBS(fetal bovine serum) 및 트립신은 Gibco 사(Grand Island, NY)로부터 구입하였으며, 탄산수소나트륨, 암포테리신 B 및 겐타마이신은 시그마케미컬 제품을 사용하였다.

- [555] 또한, 세포독성 측정 실험에 사용한 시약인 SRB(sulforhodamine) B, 트리스마 염기(tris base), 트리클로로아세트산(TCA)등의 시약은 시그마케미컬사로부터 구입하였다.
- [556] 나아가, 세포배양을 위해 사용한 T-25 배양용기, 96-웰(well) 플레이트 및 기타 세포배양에 사용한 일회용 초자류는 팔콘사(Lincoln Park, NJ) 제품을 사용하였다.
- [557]
- [558] 나. 사용기기
- [559] 세포독성 측정을 위한 엘라이자 리더기(microplate reader)는 Molecular Devices사(Sunnyvale, CA)의 E-max 기종을 사용하였다.
- [560]
- [561] 2) 실험방법
- [562] A. 실험약물의 조제
- [563] 실험에 사용한 약물은 시험에 원하는 농도까지 실험용 배지로서 희석하여 사용하였고, 최종 다이메틸설폭사이드 농도는 0.5% 이하가 되도록 하였다.
- [564]
- [565] B. 세포배양
- [566] 실험에 사용한 암세포주는 모두 인체기원 암세포주들로서, 미소세포폐암 세포주인 A549, 피부암 세포주인 SK-MEL-28, 및 대장암세포주인 HT-29를 사용하였다.
- [567] 배양액으로는 5% FBS(fetal bovine serum)가 첨가된 RPMI 1640 배지를 사용하여 37 °C 및 5% 이산화탄소 인큐베이터에서 배양하였고, 3~4일에 한번씩 계대 유지하였다.
- [568]
- [569] C. 세포독성 실험
- [570] D96 웰(well) 평평한 바닥 마이크로플레이트(flat-bottom microplate)의 각 웰(well)에 A549는  $5 \times 10^3$  cells을 분주하고, SKMEL-28 및 HT-29는  $1 \times 10^4$  cells를 분주하고, 세포가 바닥면에 부착하도록 24시간 동안 배양한 후, 배양액을 제거하고, 여기에 실시예 1, 4, 5, 7, 9~45 및 47~50 화합물이 각각 포함된 배양액을 가하고 72시간 동안 배양하였다. 상기 화합물과의 배양이 종료된 후, 세포독성의 측정은 단백질 염색 시약인 SRB를 이용하여 측정하였다.
- [571] 구체적으로, 실시예 1, 4, 5, 7, 9~45 및 47~50 화합물과의 배양이 종료된 후, 배양액을 제거하고 각 웰(well)에 차가운 TCA 용액을 처리하고 4 °C에서 1시간 동안 방치하여 세포들을 고정시켰다. 상기 TCA 용액을 제거하고 실온에서 건조시킨 후, 1% 아세트산 용액에 0.4% SRB를 녹인 염색용액을 가하여 실온에서 30분 동안 방치하여 세포를 염색하였다. 세포와 결합하지 않은 여분의 SRB를 1% 아세트산 용액으로 세척하여 제거하고, 염색된 세포들에 pH

10.3~10.5의 10 mM 트리스 완충용액(Trisma base; unbuffered)을 가하여 SRB를 용출시켰다. 각 웰(well)의 흡광도는 엘라이자 리더기(microplate reader)를 이용하여 520 nm의 파장 범위에서 측정하였다.

[572] 약물을 가하지 않은 웰(well)(C)과 약물을 가한 각 웰(well)(T) 및 약물을 처음 가할 때의 웰(well)(Tz)의 OD값으로부터,

[573]  $Tz=T$ 인 경우에는  $[(T-Tz)/(C-Tz)] \times 100$ 의 수식으로; 또는

[574]  $Tz > T$ 인 경우에는  $[(T-Tz)/(Tz)] \times 100$ 의 수식으로 약물의 세포독성을 계산하였다.

[575] 암세포(HT-29, A549 및 SK-MEL-28) 증식을 50%로 억제하는 상기 화합물의 GI<sub>50</sub>는 하기 표 3에 나타내었다.

[576] 표 3

암세포(HT-29, A549 및 SK-MEL-28) 증식 억제 분석[GI<sub>50</sub>( $\mu$ M)]

실시예	HT-29	A549	SK-MEL-28	실시예	HT-29	A549	SK-MEL-28
1	<100	<100	<100	28	<100	<100	<100
4	<100	<100	<100	29	<100	<100	<100
5	<100	<100	<100	30	<100	<100	<100
7	<100	<100	<100	31	<100	<100	<100
9	<100	<100	<100	32	<100	<100	<100
10	<100	<100	<100	33	<100	<100	<100
11	<100	<100	<100	34	<100	<100	<100
12	<100	<100	<100	35	<100	<100	<100
13	<100	<100	<100	36	<100	<100	<100
14	<100	<100	<100	37	<100	<100	<100
15	<100	<100	<100	38	<100	<100	<100
16	<100	<100	<100	39	<100	<100	<100
17	<100	<100	<100	40	<100	<100	<100
18	<100	<100	<100	41	<100	<100	<100
19	<100	<100	<100	42	<100	<100	<100
20	<100	<100	<100	43	<100	<100	<100
21	<100	<100	<100	44	<100	<100	<100
22	<100	<100	<100	45	<100	<100	<100
23	<100	<100	<100	47	<100	<100	<100
24	<100	<100	<100	48	<100	<100	<100
25	<100	<100	<100	49	<100	<100	<100
26	<100	<100	<100	50	<100	<100	<100
27	<100	<100	<100	Đ	Đ	Đ	Đ

[577]

[578]

표 3의 결과로부터, 실시예 1, 4, 5, 7, 9~45 및 47~50 화합물의 암세포(HT-29, A549 및 SK-MEL-28)에 대한 GI<sub>50</sub>가 모두 100  $\mu$ M 이하로 측정되었으며, 이로부터 본 발명에 따른 피라졸 및 벤즈옥사졸 치환된 피리딘 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 암세포 등의 이상세포 증식을 억제하는 우수한

효과가 있음을 알 수 있다.

[579]

[580] <실험예 3> Ba/F3 c-Met 세포주에 대한 c-Met 키나아제 저해활성 실험

[581] c-Met 키나아제 억제제들의 c-Met 특이적 억제활성을 평가하기 위해

노바티스사에서 키나아제 프로파일링(kinase profiling)을 위해 사용한 Ba/F3 세포 시스템을 이용하였다. Ba/F3 세포는 인터루킨-3(IL-3)가 매질(media)에 있을 경우에만 증식할 수 있는 IL-3 의존적 pro-B cell 세포주이나, 티로신 키나아제들에 의해 형질변환이 일어나는 경우, IL-3 비의존적 증식을 할 수 있다. 이에, 활성화된 c-Met을 발현하는 벡터를 제작하고 c-Met 활성화에 의한 IL-3의 비의존적 성장이 가능한 Ba/F3 c-Met 세포주를 제작하였다.

[582]

[583] c-Met 발현벡터 제작

[584] 1. IL-3 비의존적 성장이 가능한 Ba/F3\_c-Met 세포주를 제작하기 위해 항상 활성을 지닌 c-Met을 발현할 수 있는 벡터를 제작하였다(도 1). pcDNA3.0 벡터를 모(母)벡터로 선택하였으며 제작될 벡터의 전체 크기를 줄이기 위해 불필요한 부위인 네오(Neo<sup>r</sup>) 유전자부분을 SmaI/BstBI 제한효소들을 이용하여 제거하였다

[585] 2. 세포의 증식을 측정하기 위한 표지자로 루시페라제(luciferase)를 이용하였으며 루시페라제가 세포에서 c-Met 키나아제와 항상 함께 발현되도록 IRES(internal ribosome entry site)를 이용하였다. IRES는 전진프라이머(forward primer; 5'-CTCATCTCAGAAGAGGATCTGAATTAGCAATTCCTCGACGACTGC-3')와 역전사프라이머(reverse primer; 5'-TTTTTCTAGA AGTGGCCATTATCATCGTG-3')를 이용하여 스트라테이진(Stratagene; pShuttle-IRES-hrGFP-1) 벡터로부터 얻었으며, 이때 카이나제의 탄소 말단에 myc 항원결정기(epitope)를 붙이기 위해 myc 항원결정기 시퀀스(epitope sequence)를 포함하는 IRES 2<sup>nd</sup> 전진프라이머(5'-TTTTCTCGAG GAACAAAACTCATCTCAGAAGAGGATCTG-3')와 상기한 IRES 역전사프라이머로 2<sup>nd</sup> PCR을 수행하여 IRES 시퀀스를 얻었다. 한편 전진프라이머(5'-TTTTTCTAGAACCATGACCGAGTACAAGCC-3')와 역전사프라이머(5'-TTTTTCTAGAGCTAGCGGCACCGGGCTTGC GGTC-3')를 이용하여 푸로마이신 저항(Puro<sup>r</sup>; puromycin resistant) 유전자를, 전진프라이머(5'-TTTTGCTAGCATGGAAGACGCCAAAAACATA-3')와 역전사프라이머(5'-TTTTGCTAGCATTACACGGCGATCTTCCG-3')를 이용하여 pGL3 벡터로부터 루시페라제 유전자를 얻어서 Puro<sup>r</sup>와 루시페라제가 결합한 형태의 단백질로 발현되는 pcDNA-myc-IRES-Puro<sup>r</sup>-Luc(pcDNA-Luc) 벡터를 제작하였다.

[586] 3. c-Met 키나아제 활성화에 필요한 막 위치화(membrane localization)과 키나아제 이합체화(dimerization)을 위해 우선 N-말단에 Src의 미리스틸화(myristoylation)

시퀀스(myr)를 포함하는 Tel 유전자의 N-말단 도메인을 PCR을 통해 얻은 후 pShuttle-IRES-hrGFP-1 벡터에 클로닝(cloning)한 후, c-Met 키나아제 도메인의 N-말단에 myr-Tel이 퓨전(fusion)되고 C-말단에 myc 항원결정기가 붙도록 PCR로 얻은 c-Met 키나아제 도메인을 넣어 pShuttle-myrTel-Met 벡터를 제작하였다. 본 발명에 사용한 프라이머는 하기에 나타내었다.

[587]

[588] A. Tel PCR

[589] 전진프라이머(5'-GAGACATGTCTGAGACTCCTGCTCAG-3')

[590] 역전사프라이머(5'-AAGCAGTCTACAGTCTGCTATTCTCCC-3')

[591]

[592] B. myrTel PCR[593] 전진프라이머(5'-GCAACAAGAGCAAGCCCAAGGATGCCATGTCTGAGACT  
CCTGC-3'(1<sup>st</sup>PCR)/ 5'-TTTTGCGGCCGCACCATGGGTAGCAACAAGAGCAAGCCCAAG-3'(2<sup>nd</sup> PCR))

[594] 역전사프라이머(5'-TTTTACTAGTAAGCAGTCTACAGTCTGCTA-3')

[595]

[596] C. c-Met 키나아제 도메인 PCR

[597] 전진프라이머(5'-TTTTACTAGTGCAGTGCAGCATGTAGTG-3')

[598] 역전사프라이머(5'-TTTTGTCGACTCACATGGACATAGTGCTCC-3')

[599]

[600] pShuttle-myrTel-Met 벡터로부터 myrTel-Met 부분을 NotI/SalI으로 잘라내어  
NotI/XhoI이 처리된 pcDNA-Luc 벡터에 넣어서 myr-Tel-cMet-myc과 Puro<sup>r</sup>-Luc 두  
fusion 단백질들이 하나의 mRNA로부터 발현되도록 하는 pcMet-Luc 발현벡터를  
제작하였다.

[601]

[602] 4. 상기의 pcMet-Luc 벡터를 Ba/F3 세포주에 주입하고 1 mg/mL 의  
푸로마이신(puromycin)을 이용하여 선택한 Ba/F3 c-Met 세포주를 IL-3를  
첨가하지 않은 매질(media)로 배양하여 c-Met 활성 의존적으로 IL-3 없이 증식  
가능한c-Met 키나아제 억제제 활성 평가용 Ba/F3 c-Met 세포주를 제작하였다.

[603]

[604] 상기와 같이 제작된 Ba/F3 c-Met 세포주에 대하여 c-Met 키나아제에 대한  
저해활성분석을 수행하였고 이를 하기 표 4에 나타내었다.

[605] 표 4

Ba/F3 c-Met 세포주를 이용한 c-Met 키나아제에 대한 저해활성분석[IC<sub>50</sub>(μM)]

실시예	c-Met	실시예	c-Met	실시예	c-Met
1	<50	20	<50	35	<50
4	<50	21	<50	36	<50
5	<50	22	<50	37	<50
7	<50	23	<50	38	<50
9	<50	24	<50	39	<50
10	<50	25	<50	40	<50
11	<50	26	<50	41	<50
12	<50	27	<50	42	<50
13	<50	28	<50	43	<50
14	<50	29	<50	44	<50
15	<50	30	<50	45	<50
16	<50	31	<50	47	<50
17	<50	32	<50	48	<50
18	<50	33	<50	49	<50
19	<50	34	<50	50	<50

[606]

[607] 표 4에 나타낸 바와 같이, Ba/F3 c-Met 세포주를 이용한 c-Met 키나아제에 대한 저해활성분석 실험에서 실시예 1, 4, 5, 7, 9~45 및 47~50 화합물의 IC<sub>50</sub>가 모두 20 μM 이하로 측정되었으며, 이로부터 본 발명에 따른 피라졸 및 벤즈옥사졸 치환된 피리딘 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 c-Met 키나아제에 대한 우수한 억제효과가 있음을 알 수 있다.

[608]

[609] 하기에 본 발명의 조성물을 위한 제제예를 예시한다.

[610]

[611] <제제예 1> 약학적 제제의 제조

[612] <1-1> 산제의 제조

[613] 화학식 1의 피라졸 및 벤즈옥사졸 치환된 피리딘 유도체 2 g

[614] 유당 1 g

[615] 상기의 성분을 혼합한 후, 기밀포에 충전하여 산제를 제조하였다.

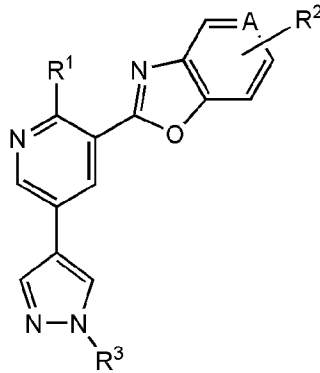
[616]

[617] <1-2> 정제의 제조

- [618] 화학식 1의 피라졸 및 벤즈옥사졸 치환된 피리딘 유도체 100 mg
- [619] 옥수수전분 100 mg
- [620] 유 당 100 mg
- [621] 스테아린산 마그네슘 2 mg
- [622] 상기의 성분을 혼합한 후, 통상의 정제의 제조방법에 따라서 타정하여 정제를 제조하였다.
- [623]
- [624] <1-3> 캡슐제의 제조
- [625] 화학식 1의 피라졸 및 벤즈옥사졸 치환된 피리딘 유도체 100 mg
- [626] 옥수수전분 100 mg
- [627] 유 당 100 mg
- [628] 스테아린산 마그네슘 2 mg
- [629] 상기의 성분을 혼합한 후, 통상의 캡슐제의 제조방법에 따라서 젤라틴 캡슐에 충전하여 캡슐제를 제조하였다.
- [630]
- [631] <1-4> 주사액제의 제조
- [632] 화학식 1의 피라졸 및 벤즈옥사졸 치환된 피리딘 유도체 10  $\mu\text{g}/\text{ml}$
- [633] 묽은 염산 BP pH 3.5로 될 때까지
- [634] 주사용 염화나트륨 BP 최대 1 ml
- [635] 적당한 용적의 주사용 염화나트륨 BP 중에 본 발명에 따른 화학식 1의 피라졸 및 벤즈옥사졸 치환된 피리딘 유도체를 용해시키고, 생성된 용액의 pH를 묽은 염산 BP를 사용하여 pH 3.5로 조절하고, 주사용 염화나트륨 BP를 사용하여 용적을 조절하고 충분히 혼합하였다. 용액을 투명 유리로 된 5 ml 타입 I 앰플 중에 충전시키고, 유리를 용해시킴으로써 공기의 상부 격자하에 봉입시키고, 120 °C에서 15 분 이상 오토클레이브시켜 살균하여 주사액제를 제조하였다.

### 청구범위

- [1] 하기 화학식 1로 표시되는 피라졸 및 벤즈옥사졸로 치환된 피리딘 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:  
[화학식 1]



(상기 화학식 1에서,

R<sup>1</sup>은 수소 또는 NHR<sup>4</sup>이고, 여기서, 상기 R<sup>4</sup>는 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>의 직쇄 또는 측쇄 알킬 또는 벤질이고;

R<sup>2</sup>는 수소, 할로젠, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>의 직쇄 또는 측쇄 알킬, -NHR<sup>5</sup>, -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, OR<sup>5</sup>, -CN, -NHC(O)R<sup>6</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, 피롤리딘, 피페리딘 및 모폴린 중에서 선택되되 상기 벤즈옥사졸 고리의 5번 또는 6번 위치에 치환되는 어느 하나 또는 상기 벤즈옥사졸 고리의 5번 및 6번 위치에 접합되는 C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>의 아릴이고, 여기서, 상기 R<sup>5</sup>는 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>의 직쇄 또는 측쇄 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>의 직쇄 또는 측쇄 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>의 직쇄 또는 측쇄 알케닐, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>의 아릴, 할로젠으로 치환된 C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>의 아릴 또는 트리할로젠메틸로 치환된 C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>의 아릴이고, 상기 R<sup>6</sup>은 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>의 직쇄 또는 측쇄 알킬이고, R<sup>7</sup>는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>의 직쇄 또는 측쇄 알킬 또는 C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>의 아릴이고;

R<sup>3</sup>는 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>의 직쇄 또는 측쇄 알킬, 4-피페리딘이며;

A는 탄소 또는 질소이다)

- [2] 제1항에 있어서,

상기 R<sup>1</sup>은 수소 또는 -NHR<sup>4</sup>이고, 여기서 R<sup>4</sup>는 수소, 메틸 또는 벤질이고;

상기 R<sup>2</sup>는 수소, 불소, 염소, 메틸, -CN, -NHR<sup>5</sup>, -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, OR<sup>5</sup>, -CN, -NHC(O)R<sup>6</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, 피롤리딘, 피페리딘 및 모폴린 중에서 선택되되 상기 벤즈옥사졸 고리의 5번 또는 6번 위치에 치환되는 어느 하나 또는 상기 벤즈옥사졸 고리의 5번 및 6번 위치에 접합되는 벤젠이고, 여기서 R<sup>5</sup>는 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 페닐, 4-플루오로페닐, 2,6-디플루오로페닐, 3,5-디플루오로페닐 또는 3,5-디트리플루오로메틸이고, R<sup>6</sup>는 메틸 또는 에틸이고, R<sup>7</sup>은 메틸 또는 페닐이고;

상기 R<sup>3</sup>는 수소, 메틸 또는 4-피페리딘이며;

상기 A는 탄소 또는 질소인 것을 특징으로 하는 피라졸 및 벤즈옥사졸로 치환된 피리딘 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[3] 제1항에 있어서, 상기 화학식 1로 표시되는 피리딘 유도체는

1)

3-(5-클로로벤즈[d]옥사졸-2-일)-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-아민;

2)

3-(벤즈[d]옥사졸-2-일)-N-메틸-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-아민;

3)

3-(벤즈[d]옥사졸-2-일)-N-벤질-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-아민;

4)

3-(벤즈[d]옥사졸-2-일)-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-아민 ;

5)

3-(5-(에틸설포닐)벤즈[d]옥사졸-2-일)-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-아민;

6)

3-(5-(에틸설포닐)벤즈[d]옥사졸-2-일)-N-메틸-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-아민;

7)

2-(2-아미노-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일)벤즈[d]옥사졸-5-카보나이트릴;

8)

3-(5-(클로로벤즈[d]옥사졸-2-일)-N-메틸-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-아민;

9)

3-(6-메틸벤즈[d]옥사졸-2-일)-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-아민;

10)

3-(6-클로로벤즈[d]옥사졸-2-일)-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-아민;

11)

3-(6-플루오로벤즈[d]옥사졸-2-일)-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-아민;

12)

3-(5-(메틸벤즈[d]옥사졸-2-일)-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-아민;

13)

3-(나프토[2,3-d]옥사졸-2-일)-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-아민;

14)

2-(2-아미노-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일)-N-프로필벤즈[d]옥사졸-5-아민;

15)

2-(2-아미노-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일)-N-메틸벤즈[d]옥사졸-5-아민;

16)

2-(2-아미노-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일)-N-에틸벤즈[d]옥사졸-5-아민;

17)

2-(2-아미노-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일)-N-이소프로필벤즈[d]옥사졸-5-아민;

18)

2-(2-아미노-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일)-N-부틸벤즈[d]옥사졸-5-아민;

19)

2-(2-아미노-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일)-N,N-디메틸벤즈[d]옥사졸-5-아민;

20)

5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)-3-(5-(피롤리딘-1-일)벤즈[d]옥사졸-2-일)피리딘-2-아민;

21)

3-(5-(피페리딘-1-일)벤즈[d]옥사졸-2-일)-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-아민;

22)

3-(5-모폴리노벤즈[d]옥사졸-2-일)-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-아민;

23)

2-(2-아미노-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일)-N-페닐벤즈[d]옥사졸-5-아민;

24)

2-(2-아미노-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일)-N-메틸-N-페닐벤즈[d]옥사졸-5-아민;

- 25)  
N-(2-(2-아미노-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일)벤즈[d]옥사졸-5-일)아세트아마이드;
- 26)  
2-(2-아미노-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일)-N-이소프로필벤즈[d]옥사졸-6-아민;
- 27)  
5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)-3-(6-(피롤리딘-1-일)벤즈[d]옥사졸-2-일)피리딘-2-아민;
- 28)  
3-(6-(피페리딘-1-일)벤즈[d]옥사졸-2일)-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-아민;
- 29)  
3-(6-모폴리노벤즈[d]옥사졸-2-일)-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-아민;
- 30)  
2-(2-아미노-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일)-N-페닐벤즈[d]옥사졸-6-아민;
- 31)  
2-(2-아미노-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일)-N-메틸-N-페닐벤즈[d]옥사졸-6-아민;
- 32)  
2-(2-아미노-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일)-N-(4-플루오로페닐)벤즈[d]옥사졸-6-아민;
- 33)  
2-(2-아미노-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일)-N-(2,6-디플루오로페닐)벤즈[d]옥사졸-6-아민;
- 34)  
2-(2-아미노-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일)-N-(3,5-디플루오로페닐)벤즈[d]옥사졸-6-아민;
- 35)  
2-(2-아미노-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일)-N-(3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐)벤즈[d]옥사졸-6-아민;
- 36)  
2-(2-아미노-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일)벤즈[d]옥사졸-5-아민;
- 37)  
2-(2-아미노-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일)-벤즈[d]옥사

- 졸-6-아민;
- 38)
- 3-(5-에톡시벤즈[d]옥사졸-2-일)-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-아민;
- 39)
- 3-(5-메톡시벤즈[d]옥사졸-2-일)-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-아민;
- 40)
- 3-(6-메톡시벤즈[d]옥사졸-2-일)-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-아민;
- 41)
- 3-(6-에톡시벤즈[d]옥사졸-2-일)-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-아민;
- 42) 2-(2-아미노-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일)벤즈[d]옥사졸-6-일 메탄설포네이트;
- 43)
- 2-(2-아미노-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일)벤즈[d]옥사졸-5-올;
- 44)
- 2-(2-아미노-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일)벤즈[d]옥사졸-6-올;
- 45) 3-(벤즈[d]옥사졸-2-일)-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-아민;
- 46) 3-(벤즈[d]옥사졸-2일)-N-메틸-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-아민;
- 47)
- 3-(6-클로로벤즈[d]옥사졸-2-일)-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-아민;
- 48) 3-(벤즈[d]옥사졸-2-일)-5-(1H-피라졸-4-일)피리딘-2-아민;
- 49)
- 5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-3-(옥사졸로[4,5-c]피리딘-2-일)피리딘-2-아민;
- 50)
- 3-(옥사졸로[4,5-c]피리딘-2-일)-5-(1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-아민;
- 51) 5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-3-(옥사졸로[4,5-c]피리딘-2-일)피리딘-2-아민; 또는
- 52) 2-(5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일)벤즈[d]옥사졸로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 피라졸 및 벤즈옥사졸로 치환된 피리딘 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[4] 하기 반응식 1로 표시되는 바와 같이, 출발물질인 화학식 2의 화합물을 브롬화반응시켜 화학식 3의 화합물을

제조하는 단계(단계 1);

상기 단계 1에서 제조된 화학식 3의 화합물을 염소화반응시켜 화학식 4의 화합물을 제조하는 단계(단계 2);

상기 단계 2에서 제조된 화학식 4의 화합물을 화학식 5의 화합물을 치환반응시켜 화학식 6의 화합물을 제조하는 단계(단계 3);

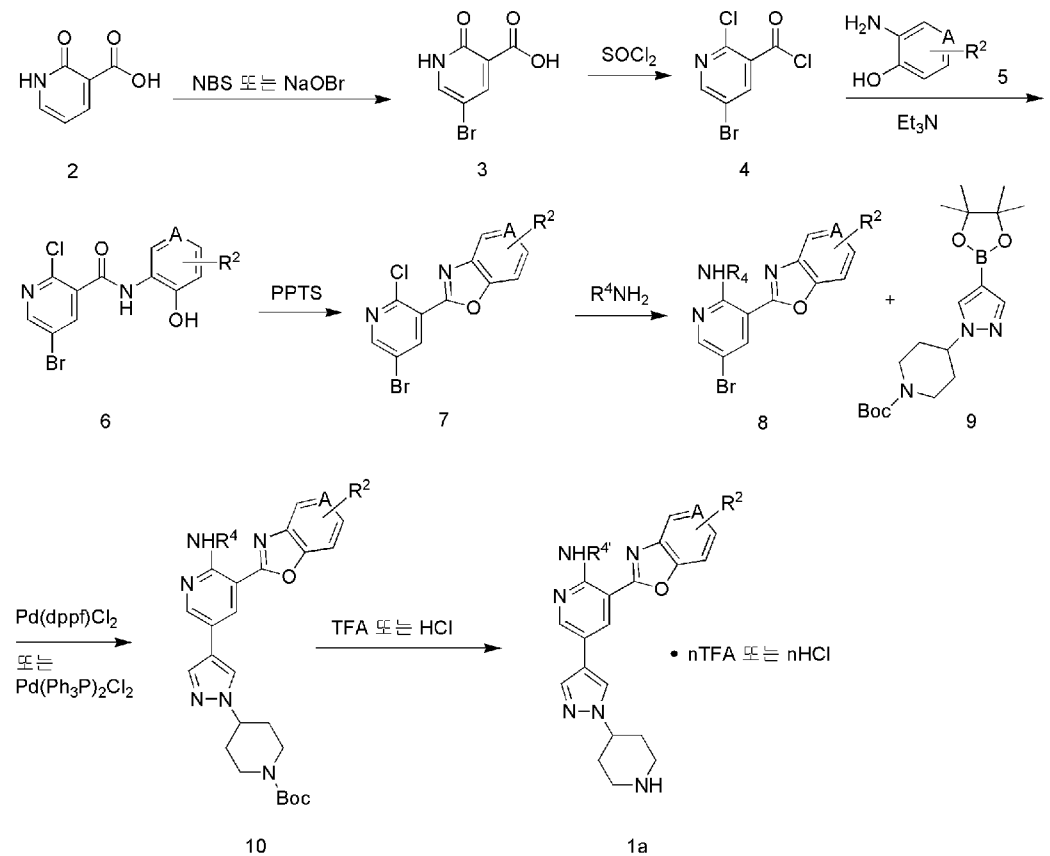
상기 단계 3에서 제조된 화학식 6의 화합물을 고리화반응시켜 화학식 7의 화합물을 제조하는 단계(단계 4);

상기 단계 4에서 제조된 화학식 7의 화합물과 아민화합물(R<sup>4</sup>NH<sub>2</sub>)을 치환반응시켜 화학식 8의 화합물을 제조하는 단계(단계 5);

상기 단계 5에서 제조된 화학식 8의 화합물과 화학식 9의 화합물을 스즈키 커플링 반응(Suzuki coupling reaction)을 수행하여 화학식 10의 화합물을 제조하는 단계(단계 6); 및

상기 단계 6에서 제조된 화학식 10의 화합물을 탈보호반응시켜 화학식 1a의 화합물을 제조하는 단계(단계 7)를 포함하여 이루어지는 제1항의 화학식 1로 표시되는 피라졸 및 벤즈옥사졸로 치환된 피리딘 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 제조방법.

[반응식 1]



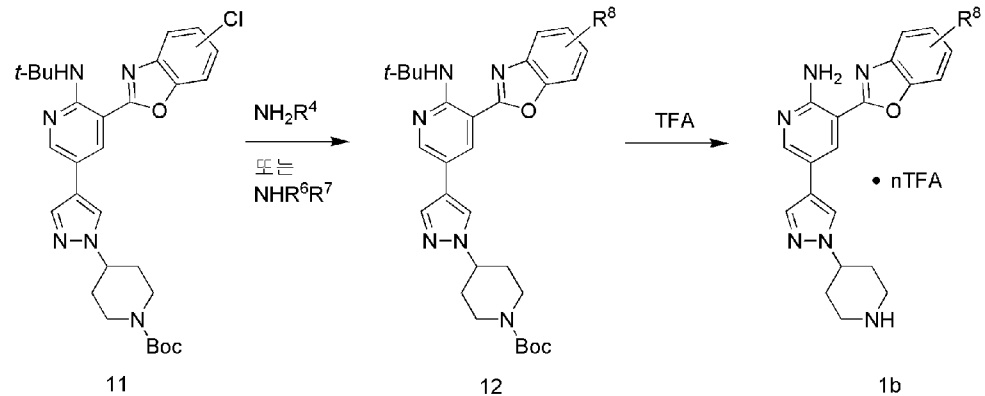
(상기 반응식 1에서,

R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> 및 A는 제1항의 화학식 1에서 정의한 바와 같고, R<sup>4</sup>는 수소 또는 R<sup>4</sup>

이고, n은 1-3의 정수이고, 화학식 1a는 제1항의 화학식 1의 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이며, NBS: N-브로모숙신이미드, NaOBr: 나트륨하이포브로마이드 PPTS: 파라톨루엔설폰산-피리딘 염, Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>: 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센디클로로 팔라듐, Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: 비스트리페닐포스핀디클로로팔라듐, TFA: 트리플루오로아세트산, Boc: 3급-부톡시카보닐을 의미한다)

- [5] 하기 반응식 2로 표시되는 바와 같이, 화학식 11의 화합물과 아민화합물(NH<sub>2</sub>R<sup>4</sup> 또는 NHR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)을 치환반응시켜 화학식 12의 화합물을 제조하는 단계(단계 1); 및 상기 단계 1에서 제조된 화학식 12의 화합물을 탈보호반응시켜 화학식 1b의 화합물을 제조하는 단계(단계 2)를 포함하여 이루어지는 제1항의 화학식 1로 표시되는 피라졸 및 벤즈옥사졸로 치환된 피리딘 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 제조방법.

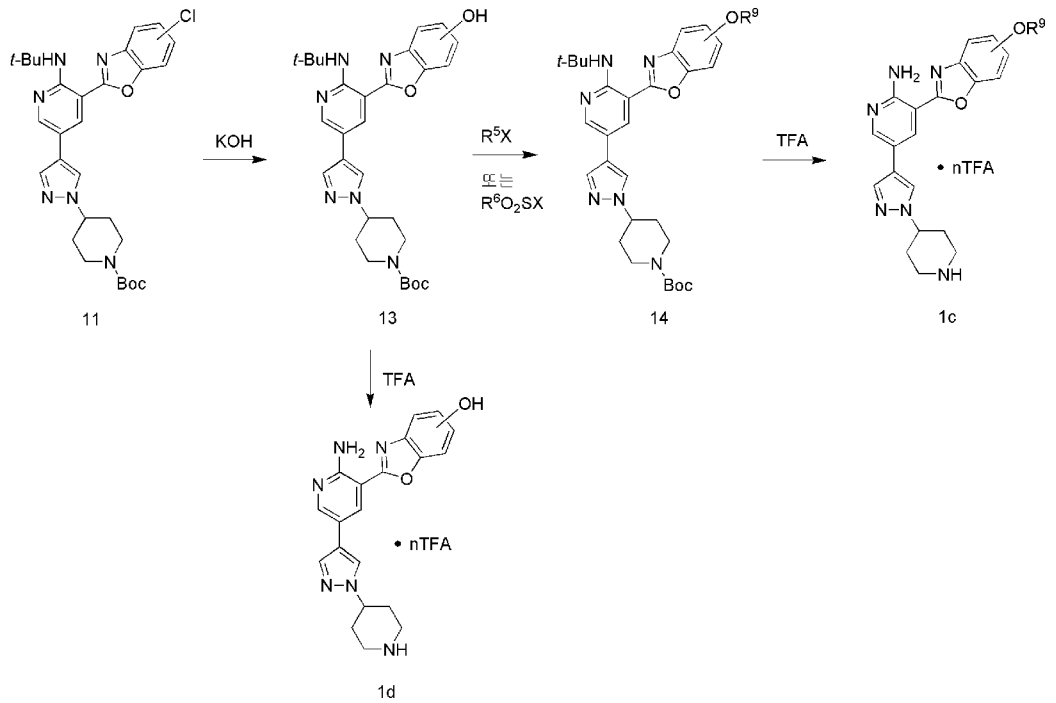
[반응식 2]



(상기 반응식 2에서, R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup> 및 R<sup>7</sup>은 제1항의 화학식 1에서 정의한 바와 같고, R<sup>8</sup>은 -NHR<sup>4</sup> 또는 -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>이고, n은 1-3의 정수이며, 화학식 1b는 제1항의 화학식 1의 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다)

- [6] 하기 반응식 3으로 표시되는 바와 같이, 화학식 11의 화합물을 염기성 처리시켜 화학식 13의 화합물을 제조하는 단계(단계 1); 상기 단계 1에서 제조된 화학식 13을 알킬화반응시켜 화학식 14의 화합물을 제조하는 단계(단계 2); 및 상기 단계 2에서 제조된 화학식 14의 화합물을 탈보호반응시켜 화학식 1c의 화합물을 제조하는 단계(단계 3)를 포함하여 이루어지거나 또는 상기 단계 1에서 제조된 화학식 13의 화합물을 탈보호반응시켜 화학식 1d의 화합물을 제조하는 단계(단계 4)를 포함하여 이루어지는 제1항의 화학식 1로 표시되는 피라졸 및 벤즈옥사졸로 치환된 피리딘 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 제조방법.

[반응식 3]



(상기 반응식 3에서,

$R^5$  및  $R^6$ 는 제1항의 화학식 1에서 정의한 바와 같고, X는 할로젠이고, n은 1-3의 정수이고,  $R^9$ 은  $-R^5$  또는  $-SO_2R^6$ 이며, 화학식 1c 및 1d는 제1항의 화학식 1의 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다)

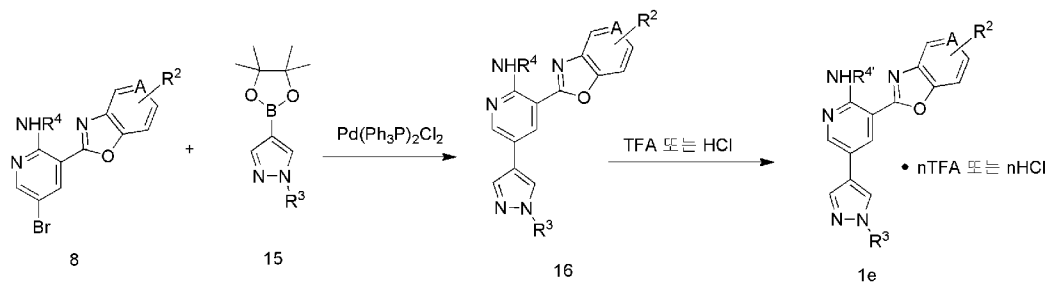
[7]

하기 반응식 4로 표시되는 바와 같이,

화학식 8의 화합물과 화학식 15의 화합물을 스즈키 커플링 반응(Suzuki coupling reaction)을 수행하여 화학식 16의 화합물을 제조하는 단계(단계 1); 및

상기 단계 1에서 제조된 화학식 16의 화합물을 탈보호반응시켜 화학식 1e의 화합물을 제조하는 단계(단계 2)를 포함하여 이루어지는 제1항의 화학식 1로 표시되는 피라졸 및 벤즈옥사졸로 치환된 피리딘 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 제조방법.

[반응식 4]



(상기 반응식 4에서,

$R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  및 A는 제1항의 화학식 1에서 정의한 바와 같고,  $R^4$ 는 수소 또는 R

4이고, n은 1-3의 정수이고, 화학식 1e는 제1항의 화학식 1의 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이며, A는 탄소 또는 질소이다)

[8]

하기 반응식 5로 표시되는 바와 같이,

출발물질인 화학식 17의 화합물을 염소화반응시켜 화학식 18의 화합물을 제조하는 단계(단계 1);

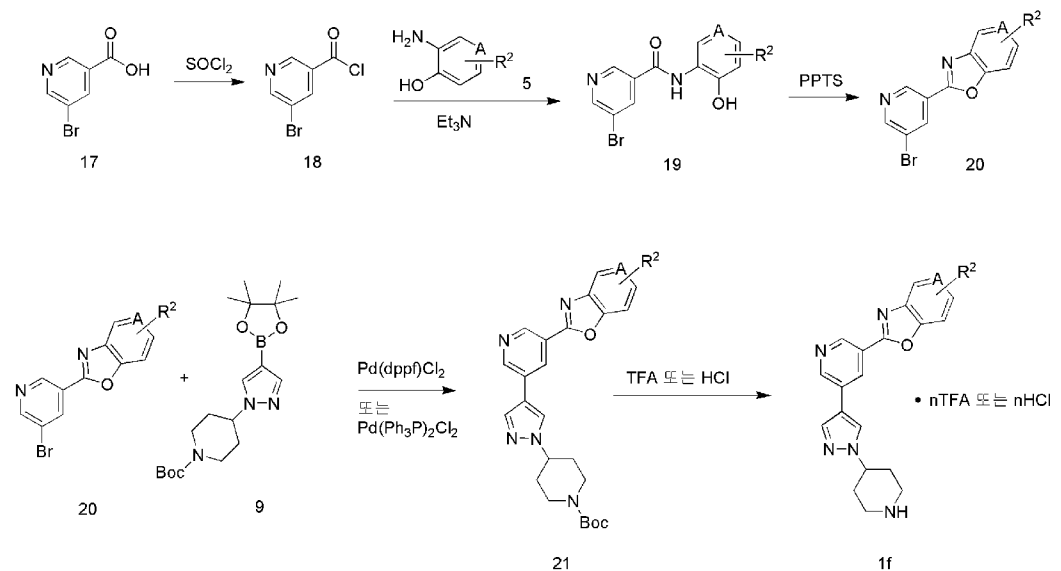
상기 단계 1에서 제조된 화학식 18의 화합물과 화학식 5의 화합물을 치환반응시켜 화학식 19의 화합물을 제조하는 단계(단계 2);

상기 단계 2에서 제조된 화학식 19의 화합물을 고리화반응시켜 화학식 20의 화합물을 제조하는 단계(단계 3);

상기 단계 3에서 제조된 화학식 20의 화합물과 화학식 9의 화합물을 스즈키 커플링 반응(Suzuki coupling reaction)을 수행하여 화학식 21의 화합물을 제조하는 단계(단계 4); 및

상기 단계 4에서 제조된 화학식 21의 화합물을 탈보호반응시켜 화학식 1f의 화합물을 제조하는 단계(단계 5)를 포함하여 이루어지는 제1항의 화학식 1로 표시되는 피라졸 및 벤즈옥사졸로 치환된 피리딘 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 제조방법.

[반응식 5]



(상기 반응식 5에서,

R<sup>2</sup> 및 A는 제1항의 화학식 1에서 정의한 바와 같고, n은 1-3의 정수이고, 화학식 1f는 제1항의 화학식 1의 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다)

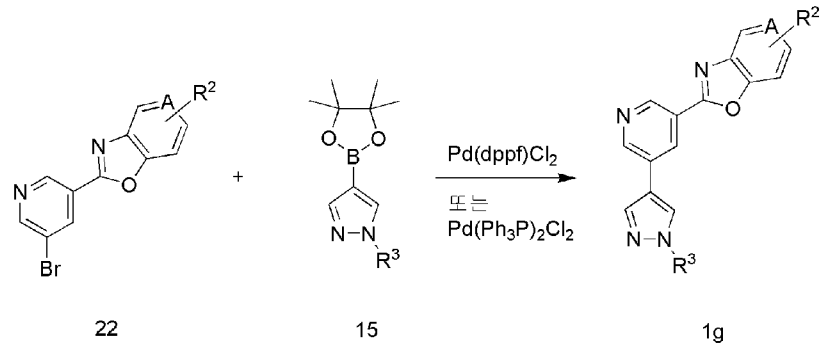
[9]

하기 반응식 6으로 표시되는 바와 같이,

화학식 22의 화합물과 화학식 15의 화합물을 스즈키 커플링 반응(Suzuki coupling reaction)을 수행하여 화학식 1g의 화합물을 제조하는 단계를 포함하여 이루어지는 제1항의 화학식 1로 표시되는 피라졸 및

벤즈옥사졸로 치환된 피리딘 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 제조방법.

[반응식 6]



(상기 반응식 6에서,

R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> 및 A는 제1항의 화학식 1에서 정의한 바와 같고, 화학식 1g는 제1항의 화학식 1의 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다)

- [10] 제1항의 피라졸 및 벤즈옥사졸로 치환된 피리딘 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 이상세포 성장 질환의 예방 및 치료용 약학적 조성물.
- [11] 제10항에 있어서, 상기 피라졸 및 벤즈옥사졸로 치환된 피리딘 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 단백질 키나아제를 억제하여 세포의 증식을 억제하는 이상세포 성장 질환의 예방 및 치료용 약학적 조성물.
- [12] 제11항에 있어서, 단백질 키나아제는 c-Met, Ron, KDR, Lck, Flt1, Flt3, Tie2, TrkA, TrkB, b-Raf 및 Aurora-A로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 이상세포 성장 질환의 예방 및 치료용 약학적 조성물.
- [13] 제11항에 있어서, 상기 이상세포 성장 질환은 폐암, 뼈암, 췌장암, 피부암, 두경부암, 피부 또는 안구내 흑색종, 자궁암, 난소암, 직장암, 항문 주위 암, 위암, 결장암, 유방암, 자궁암, 나팔관 암, 자궁내막 암, 자궁경부암, 질암, 외음부암, 호지킨병, 식도암, 소장암, 내분비계암, 갑상선암, 부갑상선암, 부신암, 연조직 육종, 요도암, 음경암, 전립선암, 만성 또는 급성 백혈병, 림프구 림프종, 망광암, 신장 또는 수뇨관 암, 신세포암, 신우암, 중추 신경계(CNS) 종양, 1차 CNS 림프종, 척수 종양, 뇌간 신경교종 및 뇌하수체 선종으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 이상세포 성장 질환의 예방 및 치료용 약학적 조성물.
- [14] 제10항에 있어서, 상기 이상세포 성장질환은 건선, 양성 전립선 비대 또는 망막증인 것을 특징으로 하는 이상세포 성장 질환의 예방 및 치료용 약학적 조성물.
- [15] 제10항에 있어서, 상기 이상세포 성장질환은 양성 증식성 질환인 것을 특징으로 하는 이상세포 성장 질환의 예방 및 치료용 약학적 조성물.
- [16] 제15항에 있어서, 양성 증식성 질환은 섬유선종, 경화성 선질환 또는

유두종인 것을 특징으로 하는 이상세포 성장 질환의 예방 및 치료용 약학적 조성물.

[Fig.1]

