(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년06월20일
(11) 등록번호 10-2823187
(24) 등록일자 2025년06월17일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 401/12 (2006.01) *A61K 31/496* (2024.01)
A61P 11/00 (2006.01) *A61P 43/00* (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 401/12 (2013.01)
A61K 31/496 (2024.01)
(21) 출원번호 10-2020-7035245
(22) 출원일자(국제) 2019년05월10일
심사청구일자 2022년05월10일
(85) 번역문제출일자 2020년12월08일
(65) 공개번호 10-2021-0021298
(43) 공개일자 2021년02월25일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2019/062098
(87) 국제공개번호 WO 2019/215341
국제공개일자 2019년11월14일
(30) 우선권주장
62/670,050 2018년05월11일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
WO2016144702 A1
WO2014031438 A1
WO2013138665 A1
WO2007046781 A1

(73) 특허권자
글락소스미스클라인 인털렉츄얼 프로퍼티 디벨로프먼트 리미티드
영국 에스지1 2엔와이 스티버지니 건넬스 우드 로드 지에스케이 메디슨즈 리서치 센터
(72) 발명자
액스텐, 제프리 마이클
미국 19426 펜실베니아주 컬리지빌 글로벌 페이턴츠 유피4110 사우스 컬리지빌 로드 1250
처웅, 무이
미국 19426 펜실베니아주 컬리지빌 글로벌 페이턴츠 유피4110 사우스 컬리지빌 로드 1250
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준

전체 청구항 수 : 총 22 항 심사관 : 방성철

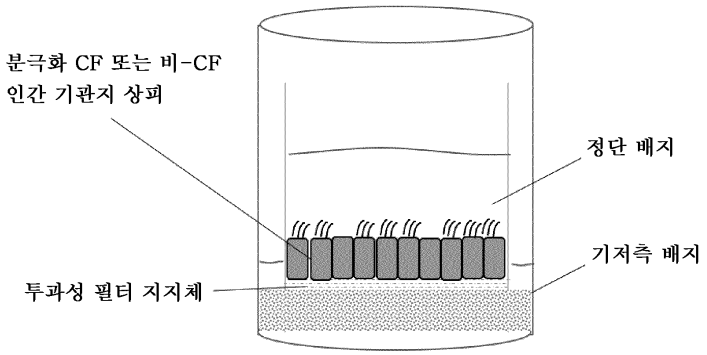
(54) 발명의 명칭 **푸린 억제제**

(57) 요 약

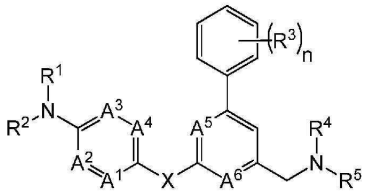
본 발명은 푸린의 억제제인 화학식 (I)에 따른 신규 화합물, 그를 함유하는 제약 조성물, 그의 제조 방법, 및 폐 섬유증, 신섬유증, 간 섬유증, 피부 섬유증, 안구 섬유증, 심장 섬유증 및 다른 기타 섬유화 상태를 포함한 섬유화 질환의 치료를 위한 요법에서의 그의 용도에 관한 것이다. 개시된 화합물은 또한 고혈압, 암, 감염성 질환,

(뒷면에 계속)

대 표 도



및 유전 장애 (예를 들어, 낭성 섬유증 (CF)), 및 신경변성 장애를 포함하나 이에 제한되지는 않는 다른 푸린-매개 상태를 치료하는데 유용할 수 있다.



(I)

(52) CPC특허분류
A61P 11/00 (2018.01)
A61P 43/00 (2018.01)
C07D 401/14 (2013.01)

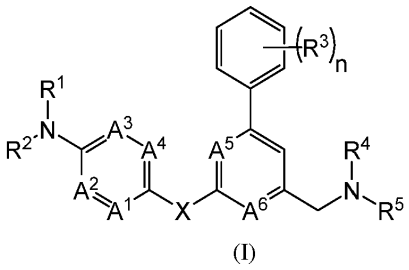
(72) 발명자
드마르티노, 마이클 피.
미국 19426 펜실베니아주 컬리지빌 글로벌 페이턴츠 유피4110 사우스 컬리지빌 로드 1250
구안, 후이핑 아미
미국 19426 펜실베니아주 컬리지빌 글로벌 페이턴츠 유피4110 사우스 컬리지빌 로드 1250
후, 옌
미국 19426 펜실베니아주 컬리지빌 글로벌 페이턴츠 유피4110 사우스 컬리지빌 로드 1250
밀러, 애런 베인
미국 19426 펜실베니아주 컬리지빌 글로벌 페이턴츠 유피4110 사우스 컬리지빌 로드 1250
친, 동후이
미국 19426 펜실베니아주 컬리지빌 글로벌 페이턴츠 유피4110 사우스 컬리지빌 로드 1250
우, 청더
미국 19426 펜실베니아주 컬리지빌 글로벌 페이턴츠 유피4110 사우스 컬리지빌 로드 1250
장, 즈리우
미국 19426 펜실베니아주 컬리지빌 글로벌 페이턴츠 유피4110 사우스 컬리지빌 로드 1250
린, 샤오쥐엔
미국 19426 펜실베니아주 컬리지빌 글로벌 페이턴츠 유피4110 사우스 컬리지빌 로드 1250

명 세 서

청구범위

청구항 1

화학식 (I)에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:



(I)

여기서

A^1, A^2, A^3, A^4, A^5, 및 A^6은 각각 독립적으로 N, CH, 또는 CR^6이고;

X는 O 또는 NR^8이고;

R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 수소, (C_1-C_4)알킬, 또는 $H_2N(C_1-C_4)$알킬-이거나;

또는 R^1 및 R^2는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 산소, 질소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 추가의 헤테로원자를 임의로 함유하는 4-11원 모노시클릭 또는 융합, 가교, 또는 스피로 비시클릭 포화 고리를 나타내고, 여기서 상기 고리는 할로겐, 히드록실, 옥소, $-OCONR^8R^9$, $-CO_2R^8$, $-C(O)CO_2R^8$, R^7, $-OR^7$, $-NHR^8$, $-NR^7R^8$, $-C(O)R^7$, $-CONHR^8$, $-CONR^7R^8$, 및 $-SO_2R^7$로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환되고;

각각의 R^3은 독립적으로 할로겐, 메틸, 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 및 트리플루오로메틸로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^4 및 R^5는 각각 독립적으로 수소, (C_1-C_4)알킬, 또는 (C_1-C_4)알콕시(C_2-C_4)알킬-이거나;

또는 R^4 및 R^5는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 산소, 질소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 추가의 헤테로원자를 임의로 함유하는 4-11원 모노시클릭 또는 융합, 가교, 또는 스피로 비시클릭 포화 고리를 나타내고, 여기서 상기 고리는 할로겐, 히드록실, 옥소, $-OCONR^8R^9$, $-CO_2R^8$, $-C(O)CO_2R^8$, $-SO_2(C_1-C_4)$알킬, R^7, $-OR^7$, $-NHR^8$, $-NR^7R^8$, $-N(R^8)C(O)R^9$, $-N(R^8)SO_2R^9$, $-N(R^8)CONR^8R^9$, $-N(R^8)CON(R^8)SO_2R^9$, $-C(O)R^7$, $-CONHR^8$, $-CONR^7R^8$, 및 $-P(O)R^8R^9$로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환되고;

각각의 R^6은 독립적으로 할로겐, (C_1-C_4)알킬, 할로(C_1-C_4)알킬-, 히드록실, 및 (C_1-C_4)알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고;

각각의 R^7은 독립적으로 (C_1-C_6)알킬, (C_2-C_6)알케닐, 할로(C_1-C_6)알킬-, (C_3-C_6)시클로알킬, 및 (C_3-C_6)시클로알킬(C_1-C_4)알킬-로 이루어진 군으로부터 선택되고, 이들 각각은 트리아졸릴, 테트라졸릴, $-CO_2R^8$, $-CONR^8R^9$, $-CON(R^8)CO_2(C_1-C_4)$알킬, 히드록실, 옥소, (C_1-C_4)알콕시, $-OCONR^8R^9$, $-OCON(R^8)C(O)R^9$, (C_1-C_4)알킬, $HO(C_1-C_4)$알

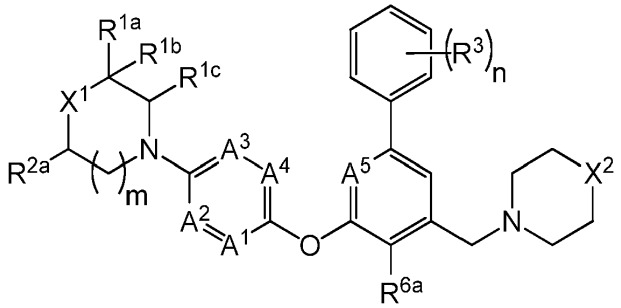
킬-, -NR^8R^9, -$N(O)R^8R^9$, -$N(R^8)C(O)R^9$, -$N(R^8)CO_2(C_1-C_4)$알킬, -$N(R^8)CH_2CO_2R^9$, -$N(R^8)CONR^8R^9$, -$N(R^8)CON(R^8)C(O)R^9$, -$N(R^8)CON(R^8)CO_2(C_1-C_4)$알킬, -$N(R^8)SO_2R^9$, -$N(R^8)CON(R^8)SO_2R^9$, -$SO(C_1-C_4)$알킬, -$SO_2(C_1-C_4)$알킬, -$SO_3R^8$, -$SO_2NR^8R^9$, -$B(OH)_2$, -$P(O)R^8R^9$, 및 -$P(O)(OR^8)(OR^9)$로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기에 의해 임의로 치환되고;

각각의 R^8 및 R^9는 독립적으로 수소, (C_1-C_4)알킬, 또는 (C_3-C_6)시클로알킬이고;

n은 1, 2, 3, 또는 4이다.

청구항 2

제1항에 있어서, 화학식 (II)로 나타내어지는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:



(II)

여기서

A^1, A^2, A^3, A^4, 및 A^5는 각각 독립적으로 N 또는 CH이고, 여기서 A^1, A^2, A^3, A^4, 및 A^5 중 1, 2, 또는 3개는 N이고;

X^1 및 X^2는 각각 독립적으로 NR^{10} 또는 $C(R^{11})R^{12}$이고;

R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, 및 R^{2a}는 각각 독립적으로 수소, 플루오로, (C_1-C_4)알킬, $HO(C_1-C_4)$알킬-, 히드록실, 또는 -$CONR^8R^9$이고, 여기서 R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, 및 R^{2a} 중 적어도 2개는 수소이거나;

또는 X^1은 NR^{10}이고, R^{1a} 및 R^{2a}는 함께 -CH_2- 또는 -$(CH_2)_2$-를 나타내고, R^{1b} 및 R^{1c}는 각각 수소이거나;

또는 X^1은 NR^{10}이고, R^{1c} 및 R^{2a}는 함께 -CH_2- 또는 -$(CH_2)_2$-를 나타내고, R^{1a} 및 R^{1b}는 각각 수소이거나;

또는 X^1은 NR^{10}이고, R^{1c} 및 R^{10}은 함께 -CH_2- 또는 -$(CH_2)_2$-를 나타내고, R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{2a}는 각각 수소이거나;

또는 X^1은 NR^{10}이고, R^{1a} 및 R^{1b}는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 (C_3-C_6)시클로알킬을 나타내고, R^{1c} 및 R^{2a}는 각각 수소이고;

각각의 R^3은 독립적으로 플루오로, 클로로, 메틸, 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 및 트리플루오로메틸로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^{6a}는 수소, 플루오로, 클로로, 또는 메틸이고;

각각의 R^7은 독립적으로 (C_1-C_4)알킬, (C_2-C_4)알케닐, 할로(C_1-C_4)알킬-, (C_3-C_6)시클로알킬, 및 (C_3-C_6)시클로알킬(C_1-C_2)알킬-로 이루어진 군으로부터 선택되고, 이들 각각은 -CO_2R^8, -$CONR^8R^9$, 히드록실, 옥소, (C_1-C_4)알콕시,

$-OCONR^8R^9$, HO(C_1-C_4)알킬-, $-NR^8R^9$, $-N(R^8)C(O)R^9$, $-N(R^8)CO_2(C_1$-$C_4)$알킬, $-N(R^8)CH_2CO_2R^9$, $-N(R^8)CONR^8R^9$, $-N(R^8)SO_2R^9$, $-SO(C_1$-$C_4)$알킬, $-SO_2(C_1$-$C_4)$알킬, $-SO_3R^8$, $-SO_2NR^8R^9$, 및 $-P(O)(OR^8)(OR^9)$로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기에 의해 임의로 치환되고;

각각의 R^8 및 R^9는 독립적으로 수소 또는 (C_1-C_4)알킬이고;

각각의 R^{10}은 독립적으로 수소, R^7, $-C(O)R^7$, $-CONHR^8$, $-CONR^7R^8$, $-C(O)CO_2R^8$, 및 $-SO_2R^7$로 이루어진 군으로부터 선택되고;

각각의 R^{11}은 독립적으로 수소, $-OR^7$, $-NHR^8$, $-NR^7R^8$, 및 R^7로 이루어진 군으로부터 선택되고;

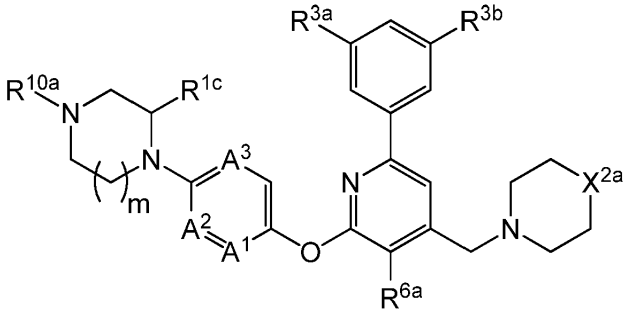
각각의 R^{12}는 독립적으로 수소, 할로겐, 히드록실, $-CO_2R^8$, $-CONHR^8$, 또는 $-CONR^8R^9$로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 R^{12}가 히드록실인 경우에, R^{11}은 수소 또는 R^7이고;

m은 1 또는 2이고;

n은 1, 2, 또는 3이다.

청구항 3

제1항에 있어서, 화학식 (III)으로 나타내어지는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:



(III)

여기서

A^1, A^2, 및 A^3은 각각 독립적으로 N 또는 CH이고, 여기서 A^1, A^2, 및 A^3 중 1 또는 2개는 N이고;

X^{2a}는 NR^{10b} 또는 $C(R^{11a})R^{12a}$이고;

R^{1c}는 수소이고;

R^{3a} 및 R^{3b}는 각각 독립적으로 플루오로 또는 클로로이고;

R^{6a}는 수소, 플루오로, 클로로, 또는 메틸이고;

R^{10a}는 수소, (C_1-C_4)알킬, 또는 (C_3-C_6)시클로알킬이고, 여기서 상기 (C_1-C_4)알킬 또는 (C_3-C_6)시클로알킬은 $-CO_2H$, $-CONH_2$, $-CONH(C_1$-$C_4)$알킬, $-CON((C_1$-$C_4)$알킬)($(C_1$-$C_4)$알킬), 히드록실, (C_1-C_4)알콕시, $-SO_2(C_1$-$C_4)$알킬, 또는 $-SO_2NH_2$에 의해 임의로 치환되거나;

또는 R^{1c} 및 R^{10a}는 함께 $-CH_2-$ 또는 $-(CH_2)_2-$를 나타내고;

R^{10b}는 (C_1-C_4)알킬이고, 이는 $-CONH_2$, $-CONH(C_1$-$C_4)$알킬, 또는 $-CON((C_1$-$C_4)$알킬)($(C_1$-$C_4)$알킬)에 의해 임의로 치

환되고;

R^{11a}는 (C_1-C_4)알킬 또는 (C_1-C_4)알콕시이고, 이들 각각은 -CO_2H, -$CONH_2$, -CONH(C_1-C_4)알킬, -CON((C_1-C_4)알킬)((C_1-C_4)알킬), 히드록실, -OCONH(C_1-C_4)알킬, -NHCO(C_1-C_4)알킬, -NHCO_2(C_1-C_4)알킬, 및 -NHCONH(C_1-C_4)알킬로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기에 의해 임의로 치환되고;

R^{12a}는 수소, 히드록실, 또는 플루오로이고, 여기서 R^{12a}가 히드록실인 경우에, R^{11a}는 (C_1-C_4)알킬이고, 이는 -CO_2H, -$CONH_2$, -CONH(C_1-C_4)알킬, -CON((C_1-C_4)알킬)((C_1-C_4)알킬), 히드록실, -OCONH(C_1-C_4)알킬, -NHCO(C_1-C_4)알킬, -NHCO_2(C_1-C_4)알킬, 및 -NHCONH(C_1-C_4)알킬로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기에 의해 임의로 치환되고;

m은 1 또는 2이다.

청구항 4

제1항에 있어서, A^1, A^2, A^3, A^4, A^5, 및 A^6 중 0, 1, 2, 또는 3개가 N인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 5

제1항 또는 제4항에 있어서, X가 O인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 6

제1항 또는 제4항에 있어서, R^1 및 R^2는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 1 또는 2개의 추가의 질소 헤테로원자를 임의로 함유하는 4-11원 모노시클릭 또는 융합, 가교, 또는 스피로 비시클릭 포화 고리를 나타내고, 여기서 상기 고리는 할로겐, 히드록실, 옥소, R^7, -OR^7, -NHR^8, -NR^7R^8, 및 -C(O)R^7로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환되는 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 7

제1항 또는 제4항에 있어서, 각각의 R^3은 독립적으로 할로겐, 메틸, 및 디플루오로메틸로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 8

제1항 또는 제4항에 있어서, R^4 및 R^5는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 산소 및 질소로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 추가의 헤테로원자를 임의로 함유하는 4-11원 모노시클릭 또는 융합, 가교, 또는 스피로 비시클릭 포화 고리를 나타내고, 여기서 상기 고리는 할로겐, 히드록실, 옥소, -CO_2R^8, R^7, -OR^7, -NHR^8, -N(R^8)C(O)R^9, -N(R^8)SO_2R^9, -N(R^8)CONR^8R^9, -N(R^8)CON(R^8)SO_2R^9, -C(O)R^7, 및 -P(O)R^8R^9로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기에 의해 임의로 치환되는 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 9

제1항 또는 제4항에 있어서, 각각의 R^6은 독립적으로 할로겐 및 (C_1-C_4)알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 10

제1항 또는 제4항에 있어서, 각각의 R^7은 독립적으로 (C_1-C_6)알킬, 할로(C_1-C_6)알킬-, (C_3-C_6)시클로알킬, 및 (C_3-C_6)시클로알킬(C_1-C_4)알킬-로 이루어진 군으로부터 선택되고, 이들 각각은 트리아졸릴, 테트라졸릴, -CO_2R^8, -$CONR^8R^9$, -CON(R^8)CO_2(C_1-C_4)알킬, 히드록실, (C_1-C_4)알콕시, -OCONR^8R^9, -OCON(R^8)C(O)R^9, (C_1-C_4)알킬, HO(C_1-

C_4)알킬-, $-NR^8R^9$, $-N(O)R^8R^9$, $-N(R^8)C(O)R^9$, $-N(R^8)CO_2(C_1-C_4)$알킬, $-N(R^8)CONR^8R^9$, $-N(R^8)CON(R^8)C(O)R^9$, $-N(R^8)CON(R^8)CO_2(C_1-C_4)$알킬, $-N(R^8)SO_2R^9$, $-N(R^8)CON(R^8)SO_2R^9$, $-SO(C_1-C_4)$알킬, $-SO_2(C_1-C_4)$알킬, $-SO_3R^8$, $-SO_2NR^8R^9$, $-B(OH)_2$, $-P(O)R^8R^9$, 및 $-P(O)(OR^8)(OR^9)$로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기에 의해 임의로 치환되는 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 11

제1항 또는 제4항에 있어서, 각각의 R^8 및 R^9는 독립적으로 수소 또는 (C_1-C_4)알킬인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 12

제1항 또는 제4항에 있어서, n은 2 또는 3인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 13

제2항에 있어서,

A^1, A^2, A^3, A^4, 및 A^5는 각각 독립적으로 N 또는 CH이고, 여기서 A^1, A^2, A^3, A^4, 및 A^5 중 2 또는 3개는 N이고;

X^1 및 X^2는 각각 독립적으로 NR^{10} 또는 $C(R^{11})R^{12}$이고;

R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, 및 R^{2a}는 각각 수소이거나;

또는 X^1은 NR^{10}이고, R^{1a} 및 R^{2a}는 함께 $-CH_2-$ 또는 $-(CH_2)_2-$를 나타내고, R^{1b} 및 R^{1c}는 각각 수소이거나;

또는 X^1은 NR^{10}이고, R^{1c} 및 R^{2a}는 함께 $-CH_2-$ 또는 $-(CH_2)_2-$를 나타내고, R^{1a} 및 R^{1b}는 각각 수소이거나;

또는 X^1은 NR^{10}이고, R^{1c} 및 R^{10}은 함께 $-CH_2-$ 또는 $-(CH_2)_2-$를 나타내고, R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{2a}는 각각 수소이고;

각각의 R^3은 독립적으로 플루오로, 클로로, 메틸, 및 디플루오로메틸로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^{6a}는 수소, 플루오로, 클로로, 또는 메틸이고;

각각의 R^7은 독립적으로 (C_1-C_4)알킬, (C_2-C_4)알케닐, 할로(C_1-C_4)알킬-, (C_3-C_6)시클로알킬, 및 (C_3-C_6)시클로알킬(C_1-C_2)알킬-로 이루어진 군으로부터 선택되고, 이들 각각은 $-CO_2R^8$, $-CONR^8R^9$, 히드록실, (C_1-C_4)알콕시, $-OCONR^8R^9$, HO(C_1-C_4)알킬-, $-NR^8R^9$, $-N(R^8)C(O)R^9$, $-N(R^8)CO_2(C_1-C_4)$알킬, $-N(R^8)CONR^8R^9$, $-N(R^8)SO_2R^9$, $-SO(C_1-C_4)$알킬, $-SO_2(C_1-C_4)$알킬, $-SO_3R^8$, $-SO_2NR^8R^9$, 및 $-P(O)(OR^8)(OR^9)$로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기에 의해 임의로 치환되고;

각각의 R^8 및 R^9는 독립적으로 수소 또는 (C_1-C_4)알킬이고;

각각의 R^{10}은 독립적으로 수소 및 R^7로 이루어진 군으로부터 선택되고;

각각의 R^{11}은 R^7이고;

각각의 R^{12}는 독립적으로 수소, 할로겐, 및 히드록실로 이루어진 군으로부터 선택되고;

m은 1 또는 2이고;

n은 2 또는 3인

화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 14

제3항에 있어서,

A^1 및 A^2는 각각 CH이거나;

또는 A^1 및 A^2 중 1개는 N이고 다른 1개는 CH이고;

A^3은 N이고;

X^{2a}는 $C(R^{11a})R^{12a}$이고;

R^{1c}는 수소이고;

R^{3a} 및 R^{3b}는 각각 클로로이고;

R^{6a}는 수소 또는 메틸이고;

R^{10a}는 (C_1-C_4)알킬이고, 이는 $-CO_2H$, 히드록실, 또는 $-SO_2(C_1-C_4)$알킬에 의해 임의로 치환되거나;

또는 R^{1c} 및 R^{10a}는 함께 $-CH_2-$ 또는 $-(CH_2)_2-$를 나타내고;

R^{11a}는 (C_1-C_4)알킬이고, 이는, $-CO_2H$ 또는 $-NHCO(C_1-C_4)$알킬인 1개의 치환기에 의해 임의로 치환되고;

R^{12a}는 수소이고;

m은 1 또는 2인

화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 15

제1항에 있어서,

2-(4-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페라진-1-일)-N-메틸아세트아미드;

N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)-4-히드록시피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드;

3-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)프로판산;

2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

1-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)-4-히드록시피페리딘-4-일)메틸)-3-메틸우레아;

메틸 ((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)-4-히드록시피페리딘-4-일)메틸)카르바메이트;

2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)에탄술폰산;

(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메탄술폰산;

N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드;

2-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)아세트산;

3-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)프로판산;

N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-(2-(메틸술포닐)에틸)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드;

3-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)프로판아미드;

N-((1-((2-((6-(4-(2-(1H-테트라졸-5-일)에틸)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드;

N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-(2-(메틸술피닐)에틸)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드;

N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-(4-(메틸술포닐)부탄-2-일)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드;

1-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(3-(메틸술피닐)부틸)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)-3-메틸우레아;

1-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(4-(메틸술포닐)부탄-2-일)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)-3-메틸우레아;

N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(4-(메틸술포닐)부탄-2-일)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드;

1-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(4-히드록시부탄-2-일)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)-3-메틸우레아;

2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(1-히드록시프로판-2-일)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(3-히드록시시클로부틸)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(1,3-디히드록시프로판-2-일)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-((1s,3s)-3-히드록시-3-메틸시클로부틸)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-((1r,3r)-3-히드록시-3-메틸시클로부틸)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-((트랜스)-3-(메틸술폰아미도)시클로부틸)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드;

N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-((시스)-3-(메틸술폰아미도)시클로부틸)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드;

N-((1-((2-((6-(4-(2-아미노에틸)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드;

N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-(2,4-디히드록시부틸)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드;

(2-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)에틸)포스폰산;

2-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)에틸 카르바메이트;

N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-(2-(N-메틸메틸술폰아미도)에틸)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드;

4-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)-4-옥소부탄산;

N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-((1-(히드록시메틸)시클로프로필)메틸)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드;

N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-((1-히드록시시클로프로필)메틸)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드;

2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-(3-(메틸술포닐)프로필)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)-N-에틸아세트아미드;

1-(2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(3-(메틸술포닐)프로필)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)-N-메틸메탄아민;

3-(4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-(술파모일메틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)프로판산;

3-(4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-((메틸술포닐)메틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)프로판산;

1-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)-3-메틸우레아;

3-(4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-((3-메틸우레이도)메틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)프로판산;

N-((1-((5-(4-아미노페녹시)-3',5'-디클로로-[1,1'-비페닐]-3-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드;

N-((1-((5-((5-아미노피리미딘-2-일)옥시)-3',5'-디클로로-[1,1'-비페닐]-3-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드;

3-(4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-(메틸술폰아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)프로판산;

N-((1-((5-((5-아미노피리딘-2-일)옥시)-3',5'-디클로로-[1,1'-비페닐]-3-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드;

N-((1-((5-((6-아미노-5-플루오로피리딘-3-일)옥시)-3',5'-디클로로-[1,1'-비페닐]-3-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드;

1-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)-3-메틸우레아;

3-(4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-((3-메틸우레이도)메틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)프로판-1-술폰아미드;

메틸 ((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)카르바메이트;

3-(4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((메틸아미노)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)프로판산;

3-(4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-플루오로-4-(((메톡시카르보닐)아미노)메틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)프로판산;

2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)에탄올;

2-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)옥시)아세트산;

3-(4-(5-((4-((4-(2-(카르바모일옥시)에틸)피페라진-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)프로판산;

3-(4-(5-((4-((4-(2-(카르바모일옥시)에틸)피페라진-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)프로판산;

3-(3-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-(((메톡시카르보닐)아미노)메틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)프로판산;

4-(4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-(2-히드록시에틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)-2-메틸부탄산;

3-(4-(5-((4-((4-(시클로프로판카르복스아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)프로판산;

4-(4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-(프로피온아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)-2-메틸부탄산;

4-(4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-플루오로피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)부탄-2-올;

3-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3-클로로-5-(디플루오로메틸)페닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)프로판산;

3-(4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-(((메톡시카르보닐)아미노)메틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)프로판산;

메틸 ((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)카르바메이트;

N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드;

메틸 ((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)카르바메이트;

(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸 메틸카르바메이트;

(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸 메틸카르바메이트;

N-((1-((3',5'-디클로로-5-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드;

1-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)-3-메틸우레아;

1-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)-3-메틸우레아;

N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(8-메틸-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드;

5-((4-((4-((1H-테트라졸-5-일)메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘;

(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸 메틸카르바메이트;

(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸 메틸카르바메이트;

1-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)-3-메틸우레아;

메틸 ((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)카르바메이트;

3-(4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-(((메틸카르바모일)옥시)메틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)프로판산;

3-(4-(5-((4-((4-(3-아미노-3-옥소프로필)피페라진-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)프로판산;

3-(4-(5-((4-((4-(2-아미노-2-옥소에틸)피페라진-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)프로판산;

3-(4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-(((1R,7S,8r)-8-(메틸술폰아미도)-4-아자비시클로[5.1.0]옥탄-4-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)프로판산;

4-(4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-(((1R,7S,8r)-8-(메틸술폰아미도)-4-아자비시클로[5.1.0]옥탄-4-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)-2-메틸부탄산;

4-(4-(5-((4-(((1R,7S,8r)-8-아세트아미도-4-아자비시클로[5.1.0]옥탄-4-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)-2-메틸부탄산;

4-(4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-(피롤리딘-1-일메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)-2-메틸부탄산;

3-(4-(5-((4-((4-(시클로프로판카르복스아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)프로판산;

3-(4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-((디메틸포스포릴)메틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)프로판산;

2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트아미드;

2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)에탄술폰아미드;

3-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)프로판아미드;

N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리미딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드;

N-((1-((6-(3,5-디클로로페닐)-2-((6-(피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리미딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드;

N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((5-플루오로-6-(피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)-4-히드록시피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드;

N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드;

N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드;

3-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)-N-메틸프로판아미드;

3-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)부탄아미드;

4-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)부탄아미드;

1-(5-((3',5'-디클로로-5-(((2-메톡시에틸)아미노)메틸)-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)피리딘-2-일)-N-메틸피페리딘-4-아민;

1-(3',5'-디클로로-5-((6-(헥사히드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)피리딘-3-일)옥시)-[1,1'-비페닐]-3-일)-N-메틸메탄아민;

N1-(5-((3',5'-디클로로-5-(모르폴리노메틸)-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)피리딘-2-일)에탄-1,2-디아민;

1-(5-((3',5'-디클로로-5-((메틸아미노)메틸)-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)피리딘-2-일)피페리딘-4-아민;

N1-(5-((3',5'-디클로로-5-((메틸아미노)메틸)-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)피리딘-2-일)프로판-1,3-디아민;

1-(3',5'-디클로로-5-((6-(3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)-[1,1'-비페닐]-3-일)-N-메틸메탄아민;

1-(5-((6-(1,4-디아제판-1-일)피리딘-3-일)옥시)-3',5'-디클로로-[1,1'-비페닐]-3-일)-N-메틸메탄아민;

1-(3',5'-디클로로-5-((6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)-[1,1'-비페닐]-3-일)-N-메틸메탄아민;

N-((1-((5-((6-((2-아미노-2-메틸프로필)아미노)피리딘-3-일)옥시)-3',5'-디클로로-[1,1'-비페닐]-3-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드;

N-((1-((5-((6-((3S,4R)-4-아미노-3-플루오로피페리딘-1-일)피리딘-3-일)옥시)-3',5'-디클로로-[1,1'-비페닐]-3-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드;

N-((1-((3',5'-디클로로-5-((6-(3-옥소헥사히드로이미다조[1,5-a]피라진-7(1H)-일)피리딘-3-일)옥시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드;

1-(5-((6-(3-클로로-5-메틸페닐)-4-((메틸아미노)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페리딘-4-아민;

N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((5-(피페라진-1-일)피라진-2-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드;

N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((5-(4-메틸피페라진-1-일)피라진-2-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드;

3-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피라진-2-일)피페라진-1-일)프로판산;

2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((5-(피페라진-1-일)피라진-2-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

N-((1-((3',5'-디클로로-5-((2-(4-(3-히드록시프로필)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드;

3-(1-((3',5'-디클로로-5-((2-(4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메틸)피페리딘-4-일)프로판산;

3-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3-클로로-5-플루오로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)프로판산;

3-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3-브로모-5-플루오로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)프로판산;

2-(1-((3',5'-디클로로-5-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

N-((1-((2-((2-(1,4-디아제판-1-일)피리미딘-5-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드;

N-((1-((2-((2-(4-아미노피페리딘-1-일)피리미딘-5-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드;

2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)-N,N-디메틸에탄아민 옥시드;

N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((5-플루오로-6-(피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드;

2-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)옥시)아세트산;

2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(6-히드록시-1,4-디아제판-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

2-(1-((2-((2-(4-아미노-4-(2-히드록시에틸)피페리딘-1-일)피리미딘-5-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)디메틸포스핀 옥시드;

2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

3-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)아제티딘-3-일)부탄산;

2-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피롤리딘-3-일)옥시)아세트산;

2-(2-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)옥타히드로시클로펜타[c]피롤-5-일)아세트산;

3-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)프로판산;

3-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)-2-메틸프로판산;

2-(1-((2-((2-(1,4-디아제판-1-일)피리미딘-5-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(5-메틸헥사히드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

(S)-3-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)-2-메틸프로판산;

1-(7-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일)-2-히드록시에타논;

(1R,7S,8r)-4-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)-4-아자비시클로[5.1.0]옥탄-8-카르복실산;

(R)-3-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)-2-메틸프로판산;

1-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)프로판-2-올;

3-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)-2-히드록시프로판산;

2-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)옥시)아세트산;

9-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)-2-옥사-4,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-온;

2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트아미드;

1-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)옥시)시클로프로판카르복실산;

2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(6-메톡시-4-메틸-1,4-디아제판-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(6-플루오로-4-메틸-1,4-디아제판-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드;

2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(6-히드록시-4,6-디메틸-1,4-디아제판-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(6-플루오로-4-메틸-1,4-디아제판-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((4-메틸-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-메틸-6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-(4-(4-메틸피페라진-1-일)페녹시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((5-플루오로-6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

(S)-2-(4-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)-1,4-옥사제판-7-일)에탄올;

N-((1R,5S,6r)-3-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-6-일)아세트아미드;

1-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)프로판-2-온;

2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-메틸피페라진-1-일)피리다진-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드;

2-(1-((2-((2-(4-아미노피페리딘-1-일)피리미딘-5-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

(S)-2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(3-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(3,3-디메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-

4-일)아세트산;

2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(헥사히드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

2-(1-((2-((2-(3,6-디아자비시클로[3.1.1]헵탄-3-일)피리미딘-5-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

2-(1-((2-((2-(3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리미딘-5-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

2-(1-((2-((2-(4,7-디아자스피로[2.5]옥탄-7-일)피리미딘-5-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

2-(1-((2-((2-(4-아미노-4-(히드록시메틸)피페리딘-1-일)피리미딘-5-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

2-(1-((2-((6-(1,4-디아제판-1-일)피리딘-3-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

N-((1-((3',5'-디클로로-5-((2-(4-(2-(메틸술포닐)에틸)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드;

3-(4-(5-((5-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-3',5'-디클로로-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)프로판산;

3-(4-(6-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리다진-3-일)피페라진-1-일)프로판산;

3-(4-(5-((5-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-3',5'-디클로로-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)프로판아미드;

1-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(3-히드록시프로필)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)-3-메틸우레아;

메틸 (3-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)프로파노일)카르바메이트;

1-(2-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)에틸)시클로프로판카르복실산;

4-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)-2-메틸부탄산;

메틸 (3-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)프로파노일)카르바메이트;

메틸 (3-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)프로파노일)카르바메이트;

2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(2,3-디히드록시프로필)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)-1-메틸피페라진 1-옥시드;

4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)-1,1-비스(2-히드록시에틸)피페라진-1-윰;

N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드;

4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)-

1,1-디메틸피페라진-1-윰;

N-((1-((2-((6-(4-아미노-3-플루오로피페리딘-1-일)피리딘-3-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드;

N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-((1S,4S)-5-(2-(메틸술포닐)에틸)-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드;

N-((1-((2-((6-((3S,4R)-3-(아미노메틸)-4-히드록시피롤리딘-1-일)피리딘-3-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드;

3-((1R,5S)-3-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)프로판산;

(S)-3-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)-2-메틸피페라진-1-일)프로판산;

2-(1-((2-((6-((1S,4S)-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)피리딘-3-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

4-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)-2-에틸부탄산;

3-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)-2,2-디메틸프로판산;

3-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)-1,4-디아제판-1-일)프로판산;

3-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)-2,2-디메틸피페라진-1-일)프로판산;

N-((1-((2-((6-(1,4-디아제판-1-일)피리딘-3-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드;

N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-(메틸아미노)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드;

N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(헥사히드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드;

N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(3-(히드록시메틸)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드;

N-((1-((2-((6-(4-아미노피페리딘-1-일)피리딘-3-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드;

N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드;

N-((1-((2-((6-(4-아미노-3,3-디메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드;

N-((1-((2-((6-(2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)피리딘-3-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드;

N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드;

1-(3',5'-디클로로-5-((6-(헥사히드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)피리딘-3-일)옥시)-[1,1'-비페닐]-3-일)-N-메틸메탄아민;

1-(5-((6-((1S,4S)-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)피리딘-3-일)옥시)-3',5'-디클로로-[1,1'-비페닐]-

3-일)-N-메틸메탄아민;

2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-((1S,4S)-5-메틸-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(3-(메틸술피닐)부틸)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(3-(메틸술포닐)부틸)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

4-(4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-(((메틸카르바모일)옥시)메틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)펜탄산;

(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(4-히드록시부탄-2-일)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸 메틸카르바메이트;

(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(3-(메틸술포닐)프로필)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸 메틸카르바메이트;

3-(4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-(((메틸카르바모일)옥시)메틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)시클로부탄카르복실산;

2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

3-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)-2-메틸프로판산;

N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(3-(메틸술포닐)부틸)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드;

4-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)펜탄산;

3-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)시클로부탄카르복실산;

메틸 ((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-(3-(메틸술포닐)프로필)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)카르바메이트;

N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-(3-(메틸술포닐)부틸)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드;

1-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-(3-(메틸술포닐)부틸)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)-3-메틸우레아;

1-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(3-(메틸술포닐)부틸)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)-3-메틸우레아;

3-(4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-((3-메틸우레이도)메틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)시클로부탄카르복실산;

4-(4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-(((메톡시카르보닐)아미노)메틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)펜탄산;

메틸 ((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(3-(메틸술포닐)프로필)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-

4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)카르바메이트;

2-((1R,7S,8r)-4-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)-4-아자비시클로[5.1.0]옥탄-8-일)아세트산;

2-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)옥시)-2-메틸프로판산;

2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(6-히드록시-4-메틸-1,4-디아제판-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(6-메틸-3,6-디아자비시클로[3.1.1]헵탄-3-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-((1-히드록시시클로프로필)메틸)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-에틸-1,4-디아제판-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-((1S,4S)-5-메틸-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-((1S,4S)-5-에틸-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

2-(1-((2-((2-(4-시클로프로필피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-에틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-이소프로필피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(2-플루오로에틸)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(3-히드록시부틸)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(4-히드록시부탄-2-일)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(4-(메틸아미노)부탄-2-일)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(4-(디메틸아미노)부탄-2-일)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(2-((메틸카르바모일)옥시)에틸)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(3-(메틸술포닐)프로필)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-(3-(메틸술포닐)프로필)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-(2-메톡시에틸)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페

리딘-4-일)아세트산;

N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(2-메톡시에틸)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드;

2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(3-술파모일프로필)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(2-메톡시에틸)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

3-(4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-(((메틸카르바모일)옥시)메틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)프로판산;

4-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)부탄산;

N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-(2-메톡시에틸)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드;

N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-(3-(메틸술포닐)프로필)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드;

2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-(3-술파모일프로필)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(3-술파모일프로필)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드;

1-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-(2-메톡시에틸)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)-3-메틸우레아;

1-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-(3-(메틸술포닐)프로필)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)-3-메틸우레아;

3-(4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-((3-메틸우레이도)메틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)프로판산;

1-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(3-(메틸술포닐)프로필)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)-3-메틸우레아;

3-(4-(5-((5-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-3',5'-디클로로-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)프로판산;

N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(3-(메틸술포닐)프로필)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드;

3-(4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-((3-메틸우레이도)메틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)프로판-1-술폰아미드;

3-(4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-((3-메틸우레이도)메틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)프로판아미드;

1-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(2-메톡시에틸)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)-3-메틸우레아;

3-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)프로판산;

2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-(3-(메틸술포닐)프로필)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트아미드;

3-(4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-히드록시-4-((3-메틸우레이도)메틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥

시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)프로판아미드;

3-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)-3-플루오로피리딘-2-일)피페라진-1-일)프로판산;

3-(4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-(((에톡시카르보닐)아미노)메틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)프로판산;

3-(4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-(2-(에틸아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)프로판산;

3-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)-2-메틸프로판산;

3-(4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-((3-메틸우레이도)메틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)-3-플루오로피리딘-2-일)피페라진-1-일)프로판산;

3-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-(3-(메틸술포닐)프로필)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)프로판산;

3-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(3-(메틸술포닐)프로필)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)프로판산;

3-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3-클로로-4,5-디플루오로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)프로판아미드;

1-((1-((2-(3-클로로-5-플루오로페닐)-6-((2-(4-(3-(메틸술포닐)프로필)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)-3-메틸우레아;

메틸 ((1-((2-(3-클로로-5-플루오로페닐)-6-((2-(피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)카르바메이트;

3-(4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-(2-(메틸술포닐)에틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)프로판산;

3-(4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-(2-술파모일에틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)프로판산;

2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(2-(1-히드록시시클로프로필)에틸)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(3-히드록시-3-메틸부틸)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(3-히드록시-2,2-디메틸프로필)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

3-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)부탄산;

3-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)부탄산;

3-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)-2-메틸프로판산;

3-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)-2-메틸프로판아미드;

N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(2-(메틸술포닐)에틸)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드;

N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(2-술파모일에틸)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메

틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드;

2-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)에탄술폰산;

2-((4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)메틸)부탄산;

N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-(2-술파모일에틸)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드;

1-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-(2-(메틸술포닐)에틸)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)-3-메틸우레아;

3-(4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-((3-메틸우레이도)메틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)-2-메틸프로판아미드;

3-(4-(5-((3',5'-디클로로-5-((4-((3-메틸우레이도)메틸)피페리딘-1-일)메틸)-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)-2-메틸프로판산;

N-((1-((3',5'-디클로로-5-((6-(4-(2-(메틸술포닐)에틸)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드;

(S)-3-(4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-(((메톡시카르보닐)아미노)메틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)-2-메틸피페라진-1-일)프로판산;

1-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(3-히드록시부틸)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)-3-메틸우레아;

3-(3-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)프로판산;

메틸 3-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)프로파노에이트;

(R)-2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(2-히드록시프로필)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

(R)-2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-(2-히드록시프로필)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

3-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-((R)-2-히드록시프로필)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)-2-메틸프로판산;

(R)-N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(2-히드록시프로필)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드;

N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(2-히드록시-2-메틸프로필)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드;

N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(3-플루오로-2-히드록시프로필)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드;

(R)-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-(2-히드록시프로필)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸 메틸카르바메이트;

2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피

페리딘-4-일)메틸 메틸카르바메이트;

(R)-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(2-히드록시프로필)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸 메틸카르바메이트;

(R)-1-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-(2-히드록시프로필)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)-3-메틸우레아;

(R)-1-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(2-히드록시프로필)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)-3-메틸우레아;

메틸 ((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)카르바메이트;

(R)-메틸 ((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(2-히드록시프로필)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)카르바메이트;

1-((1-((3',5'-디클로로-5-((2-(4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)-3-메틸우레아;

3-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)프로판산;

N-((1-((2-(3-클로로-5-플루오로페닐)-6-((2-(4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드;

3-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)-2-히드록시프로판산;

(R)-2-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(2-히드록시프로필)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)옥시)아세트산;

((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)보론산;

(2-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)에틸)보론산;

((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)디메틸포스핀 옥시드;

(1R,7S,8r)-4-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)-4-아자비시클로[5.1.0]옥탄-8-카르복실산;

((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)보론산;

(2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)에틸)보론산;

(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸 아세틸카르바메이트;

N-1-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)-N'-메톡실카르보닐우레아;

N-(((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)카르바모일)메탄술폰아미드;

N-(((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)카르바모일)아세트아미드;

N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-

4-일)카르바모일)메탄술폰아미드;

1-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)우레아;

(S)-(4-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)-1,4-옥사제판-7-일)메탄올;

(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)디메틸포스핀 옥시드;

2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)아미노)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

2-(1-((6-(3,5-디클로로페닐)-3-메틸-2-((5-(4-메틸피페라진-1-일)피라진-2-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

2-(1-((2-((2-(1,4-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-4-일)피리미딘-5-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

N-((1-((2-((2-(3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리미딘-5-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드;

메틸 ((1-((2-((2-(1,4-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-4-일)피리미딘-5-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)카르바메이트;

(1R,7S,8r)-4-((2-((2-(1,4-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-4-일)피리미딘-5-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)-4-아자비시클로[5.1.0]옥탄-8-카르복실산;

4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-플루오로피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)-1,4-디아자비시클로[3.2.1]옥탄;

2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((5-(4-메틸피페라진-1-일)피라진-2-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((5-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)피라진-2-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

4-(4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-(2-히드록시에틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피라진-2-일)피페라진-1-일)-2-메틸부탄산;

2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((5-(피페라진-1-일)피라진-2-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)에탄올;

2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((5-(4-(2-히드록시-2-메틸프로필)피페라진-1-일)피라진-2-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

2-(1-((2-((6-(1,4-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-4-일)피리다진-3-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((5-(4-에틸-1,4-디아제판-1-일)피라진-2-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((5-((1S,4S)-5-메틸-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)피라진-2-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((5-(4-이소프로필피페라진-1-일)피라진-2-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

2-(1-((2-((5-(1,4-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-4-일)피라진-2-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((5-(4-(3-히드록시부틸)피페라진-1-일)피라진-2-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((5-(4-메틸피페라진-1-일)피라진-2-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)에탄올;

3-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((5-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)피라진-2-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)-2-메틸프로판산;

2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((5-(6-메틸-3,6-디아자비시클로[3.1.1]헵탄-3-일)피라진-2-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

1-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((5-(4-메틸피페라진-1-일)피라진-2-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)옥시)시클로프로판카르복실산;

2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((5-(4-(3-(메틸술포닐)프로필)피페라진-1-일)피라진-2-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-에틸-1,4-디아제판-1-일)피리다진-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)피리다진-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-((1S,4S)-5-메틸-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)피리다진-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-에틸피페라진-1-일)피리다진-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-메틸피페라진-1-일)피리다진-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-메틸피페라진-1-일)피리다진-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)에탄올;

(1R,7S,8r)-4-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-메틸피페라진-1-일)피리다진-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)-4-아자비시클로[5.1.0]옥탄-8-카르복실산;

(1R,7S,8r)-4-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)피리다진-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)-4-아자비시클로[5.1.0]옥탄-8-카르복실산;

3-(4-(6-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리다진-3-일)피페라진-1-일)-2-메틸프로판산;

(R)-3-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-메틸피페라진-1-일)피리다진-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)-2-메틸프로판산;

(S)-3-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-메틸피페라진-1-일)피리다진-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)-2-메틸프로판산;

2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-((1S,4S)-5-에틸-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)피리다진-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

3-(4-(5-((4-(((1R,7S,8r)-8-아세트아미도-4-아자비시클로[5.1.0]옥탄-4-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)프로판산;

메틸 4-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)-2-메틸부타노에이트;

4-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)-2-메틸부탄산;

4-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)-2,2-디메틸부탄산;

2-(1-((6-(3,5-디클로로페닐)-3-메틸-2-((6-(4-메틸피페라진-1-일)피리다진-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

N-((1-((2-(3-클로로-5-플루오로페닐)-6-((2-(4-(4-(메틸술포닐)부탄-2-일)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드;

1-((1-((2-(3-클로로-5-플루오로페닐)-6-((2-(4-(4-(메틸술포닐)부탄-2-일)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)-3-메틸우레아;

2-(1-((2-(3-클로로-5-플루오로페닐)-6-((2-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-(이소프로필(2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)아미노)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

2-(1-((3',5'-디클로로-4-플루오로-5-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

2-(1-((6-(3,5-디클로로페닐)-3-플루오로-2-((6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

2-(1-((6-(3,5-디클로로페닐)-3-플루오로-2-((2-(8-메틸-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

2-(1-((6-(3,5-디클로로페닐)-3-플루오로-2-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

2-(1-((6-(3,5-디클로로페닐)-3-플루오로-2-((4-메틸-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

4-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)-3-플루오로피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)-2-메틸부탄산;

2-(1-((2-((2-(3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리미딘-5-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)-3-플루오로피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

2-(1-((6-(3,5-디클로로페닐)-3-플루오로-2-((2-메틸-6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

2-(1-((6-(3,5-디클로로페닐)-3-플루오로-2-((6-(4-메틸피페라진-1-일)피리다진-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

메틸 3-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)프로파노에이트;

2-(1-((6-(3,5-디클로로페닐)-3-메틸-2-((6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

2-(1-((2-((2-(4-((1H-1,2,3-트리아졸-5-일)메틸)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-(메틸(2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)아미노)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-(에틸(2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)아미노)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

2-(1-((6-(3,5-디클로로페닐)-3-플루오로-2-((5-(4-메틸피페라진-1-일)피라진-2-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

3-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피라진-2-일)피페라진-1-일)프로판아미드;

4-(4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-(프로피온아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피라진-2-일)피페라진-1-일)-2-메틸부탄산;

N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((5-(4-(1-히드록시프로판-2-일)피페라진-1-일)피라진-2-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드;

1-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((5-(4-메틸피페라진-1-일)피라진-2-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)-3-메틸우레아;

메틸 ((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((5-(4-메틸피페라진-1-일)피라진-2-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)카르바메이트;

4-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피라진-2-일)피페라진-1-일)-2-메틸부탄산;

(1R,7S,8r)-4-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)-4-아자비시클로[5.1.0]옥탄-8-카르복실산;

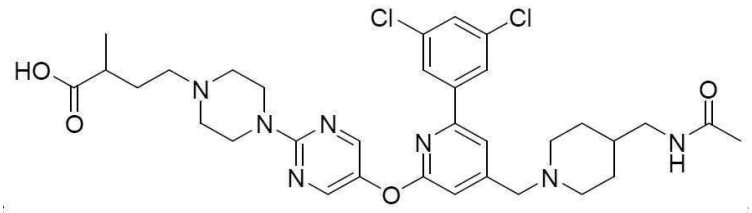
2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(8-메틸-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산; 또는

2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(6-플루오로-1,4-디아제판-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산인

화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

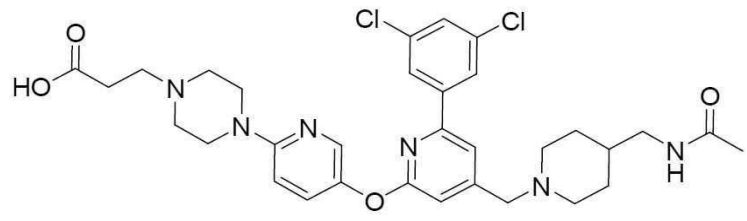
청구항 16

제1항에 있어서, 하기 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.



청구항 17

제1항에 있어서, 하기 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.



청구항 18

N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시) 피리미딘-4-일)메틸) 피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드인 화합물 또는 그의 염.

청구항 19

제1항 및 제15항 내지 제18항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물.

청구항 20

제1항 및 제15항 내지 제18항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는, 폐 섬유증의 치료를 필요로 하는 인간에서 폐 섬유증을 치료하는데 사용하기 위한 제약 조성물.

청구항 21

제1항 및 제15항 내지 제18항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는, 낭성 섬유증의 치료를 필요로 하는 인간에서 낭성 섬유증을 치료하는데 사용하기 위한 제약 조성물.

청구항 22

제1항 및 제15항 내지 제18항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는, 요법의 사용을 필요로 하는 인간에서 요법에 사용하기 위한 제약 조성물.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 관련 출원

[0002] 본 출원은 2018년 5월 11일에 출원된 미국 가출원 U.S.S.N. 62/670,050에 대해 35 U.S.C. § 119(e) 하의 우선권을 주장하며, 그 전문은 본원에 참조로 포함된다.

[0003] 발명의 분야

[0004] 본 발명은 푸린을 억제하고, 따라서 푸린에 의해 매개되는 질환 예컨대 섬유화 질환의 치료에 유용한 화합물에 관한 것이다. 개시된 화합물은 또한 고혈압, 암, 감염성 질환, 유전 장애 및 신경변성 장애를 포함하나 이에 제한되지는 않는 다른 푸린-매개 상태의 치료에 유용할 수 있다.

배 경 기 술

[0005] 발명의 배경

[0006] 많은 효소, 수용체 및 분비 단백질의 불활성 전구체 단백질은 그들의 생물학적 기능을 발휘하기 위해서는 프로세싱 및 성숙이 필요하다 (Thomas G. *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 2002, *3(10)*, 753-766). 프로-펩티드 서열의 단백질분해적 절단은 칼슘-의존성 엔도프로테아제의 전구단백질 컨버타제 (PC) 패밀리에 의존성이다. 이 PC 패밀리는 하기 세린 프로테아제로 이루어진다: 전구단백질 컨버타제 서브틸리신 켁신 1 (PCSK1), PCSK2, 푸린 / PCSK3, PCSK4, PCSK5, PCSK6/쌍형성된 염기성 아미노산 절단 효소 4 (PACE4), PCSK7, PCSK8 / 서브틸리신 켁신 동종효소 1 (SK-1) / 막 결합 전사 인자 펩티다제 부위 1 (MBTPS1) 및 PCSK9 (Thomas G. *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* **2002**, *3(10)*, 753-766; Nakayama K. *Biochem. J.* **1997**, *327(3)*, 625-635; Klein-Szanto AJ, Bassi DE. *Biochem. Pharmacol.* **2017**, *140*, 8-15; Turpeinen H, Ortutay Z, Pesu M. *Curr. Genomics* **2013**, *14(7)*, 453-467) (https://www.genenames.org). 이들 PCSK 중에, 푸린 (PCSK3)은 다양한 생물학적 기능을 갖는 잘 특징화되어 있고 가장 폭넓게 연구된 패밀리 구성원이다.

[0007] 푸린은 많은 세포 유형에서 편재적으로 발현되는 794 아미노-산 유형 1 막횡단 단백질이다 (Thomas G. *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 2002, *3(10)*, 753-766). 이는 PCSK에서 흔히 발견되는 고도로 보존되는 도메인 구조 예컨대 N-말단 신호 펩티드, 억제 프로도메인, 촉매 펩티다제 S8/S53 도메인, P 도메인 및 시스테인-풍부 영역 및 세포질 도메인으로 이루어진다 (Thomas G. *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 2002, *3(10)*, 753-766; Turpeinen H, Ortutay Z, Pesu M. *Curr. Genomics* 2013, *14(7)*, 453-467). 프로도메인은 푸린의 적합한 폴딩, 활성화 및 수송에 필수적이고, 반면에 P 도메인은 pH/ 칼슘-의존성 자가단백질분해적 절단 과정을 조정함으로써 촉매 도메인의 효소 활성을 조절한다 (Thomas G. *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 2002, *3(10)*, 753-766; Turpeinen H, Ortutay Z, Pesu M. *Curr. Genomics* 2013, *14(7)*, 453-467). 마지막으로, 푸린의 세포질 도메인은 형질 막으로부터의 효율적 내재화 및 형질 막에서 트랜스-골지망 (TGN)으로의 빠른 복귀 둘 다를 가능하게 한다 (Thomas G. *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 2002, *3(10)*, 753-766).

[0008] 푸린은 트랜스-골지망 (TGN) 및 엔도솜 시스템에 우세하게 국재화되며, 여기서 생체내 그의 다양한 기질의 대부분을 프로세싱한다. 푸린의 엔도프로테아제 활성은 그의 프로도메인 단편의 방출에 의해 탈마스킹되며, 이는 푸린이 기능적으로 기질을 인 트랜스로 프로세싱할 수 있게 한다 (Thomas G. *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 2002, *3(10)*, 753-766). 카르복시-말단 아르기닌 (Arg) 잔기 후에 위치되는, 푸린이 절단하는 컨센서스 부위는

서열 -Arg-X-Lys / Arg-Arg↓- (Lys는 리신이고, X는 임의의 아미노산이고 ↓는 절단 부위를 나타냄)이다. 이 기질 펩티드 아미노산 모티프를 기반으로, 푸린은 호르몬, 성장 인자, 효소, 수용체, 뉴로펩티드, 및 감염원을 비롯한 >400개의 예측 표적 단백질 기질을 갖는다 (Turpeinen H, Ortutay Z, Pesu M. *Curr. Genomics* 2013, *14(7)*, 453-467; Shiryaev SA, Chernov AV, Golubkov VS, Thomsen ER, Chudin E, Chee MS, et al. *PLoS One* 2013, *8(1)*, e54290) (https://www.ebi.ac.uk/merops). 푸린-의존성 단백질분해적 프로세싱의 생물학적 역할의 중요성은 녹-아웃 마우스를 사용한 다양한 연구의 표현형에 의해 추가로 예증될 수 있다.

[0009] 배선 푸린 녹-아웃 마우스 연구는 배아 발생에서 푸린의 중요한 역할과 함께 배아 치사가 제10.5일과 제11.5일 사이에 발생한다는 것을 입증한다. 복측 폐쇄 및 축 회전의 실패, 뿐만 아니라 융모요막 융합의 부재가 관찰되었다. 내피 세포에서의 푸린 녹-다운의 영향은 TGF-β의 손상된 프로세싱에 기인할 수 있는 중격 및 판막 결손을 포함한 심혈관 결손을 초래한다 (Turpeinen H, Ortutay Z, Pesu M. *Curr. Genomics* 2013, *14(7)*, 453-467; Roebroek AJ, Umans L, Pauli IG, Robertson EJ, van Leuven F, Van de Ven WJ, et al. *Development* 1998, *125(24)*, 4863-4876; Seidah NG, Prat A. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2012, *11(5)*, 367-383; Constam DB, Robertson EJ. *Development* 2000, *127(2)*, 245-254; Susan-Resiga D, Essalmani R, Hamelin J, Asselin MC, Benjannet S, Chamberland A, et al. *J. Biol. Chem.* 2011, *286(26)*, 22785-22794). 그러나, 성체 마우스의 간에서 푸린의 녹아웃 (유도성 Mx1-Cre 트랜스진)은 치명적이지 않고 PCSK들 중의 가능한 중복을 덜 효율적으로 지향하긴 하지만 푸린의 전형적 기질은 절단되었다 (Klein-Szanto AJ, Bassi DE. *Biochem. Pharmacol.* **2017**, *140*, 8-15; Roebroek AJ, Taylor NA, Louagie E, Pauli I, Smeijers L, Snellinx A, et al. *J. Biol. Chem.* **2004**, *279(51)*, 53442-53450). 게다가 T 세포에서 푸린의 표적화된 결실은 결함이 있는 TGFβ1 신호전달의 결과로서 조절 및 이펙터 T 세포의 기능적 손상을 유발하였다 (Pesu M, Watford WT, Wei L, Xu L, Fuss I, Strober W, et al. *Nature* 2008, *455(7210)*, 246-250). 이들 관찰은 TGFβ 생물학에서의 푸린의 역할 및 TGFβ-의존성 질환을 위한 푸린 억제제의 잠재적 치료 용도를 암시한다.

[0010] 기관 섬유증은 과도한 콜라겐 침착을 초래하는 이상 상처 치유 반응의 결과이다. 결합 조직 반흔형성은 조직 기능의 점진적인 손실 및 최종적인 기관 부전으로 이어진다 (Nanthakumar CB, Hatley RJ, Lemma S, Gauldie J, Marshall RP, Macdonald SJ. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2015, *14(10)*, 693-720). TGFβ 패밀리 구성원은 섬유증에서 주요 역할을 하고 (Dubois CM, Blanchette F, Laprise MH, Leduc R, Grondin F, Seidah NG. *Am. J. Pathol.* **2001**, *158(1)*, 305-316), TGFβ1은 섬유화 기관 예컨대 심장, 폐 및 신장에서 상승된다 (Pohlers D, Brenmoehl J, Loeffler I, Mueller CK, Leipner C, Schultze-Mosgau S, et al. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease* **2009**, *1792(8)*, 746-756; Thomas BJ, Kan OK, Loveland KL, Elias JA, Bardin PG. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* **2016**, *55(6)*, 759-766). 프리-프로-TGFβ1은 대부분의 세포에 의해 단일 390 아미노산 펩티드로서 합성된다. 푸린-의존성 프로세싱 이벤트는 성장 인자의 NH_2-말단 Ala 279 잔기에 바로 선행하는 Arg-His-Arg-Arg 서열 뒤에서 발생하는 것으로 예측된다 (Constam DB. *Seminars in Cell & Developmental Biology* 2014, *32*, 85-97). 성숙 TGFβ은 25KDa 이량체를 형성하고, 이는 세포외 매트릭스로의 분비 전에 특이적 결합 단백질 예컨대 TGFβ 잠복-연관 펩티드 (LAP) (전구체 서열의 NH_2-말단 부분) 및 대형 잠복 결합 단백질 (LTBP)과 복합체형성한다 (Constam DB. *Seminars in Cell & Developmental Biology* **2014**, *32*, 85-97; Robertson IB, Horiguchi M, Zilberberg L, Dabovic B, Hadjiolova K, Rifkin DB. *Matrix biology, Journal of the International Society for Matrix Biology* **2015**, *47*, 44-53). 활성 성숙 TGFβ1은 잠복 복합체로부터 유리된 후에야 생물학적 효과를 발휘할 수 있다. TGFβ의 생물학적 효과는 수용체 활성화시에 정규 SMAD-의존성 신호전달 및 PI3K/ATK, Erk 및 p38을 수반한 비정규 경로를 통해 매개된다 (Zhang YE. *Cell Research* 2009, *19(1)*, 128-139). TGFβ1은 정상 상피 세포의 활성 섬유모세포로의 변환 및 후속적 콜라겐의 합성 및 침착을 촉진함으로써 섬유화유발 반응을 유도한다 (Biernacka A, Dobaczewski M, Frangogiannis NG. *Growth Factors (Chur, Switzerland)* 2011, *29(5)*, 196-202). 따라서, 푸린 억제제를 사용하는 치료적 개입은 프리-프로-TGFβ1의 적절한 프로세싱을 방지하고, 따라서 섬유화 질환에서 생물활성 TGFβ를 고갈시킴으로써 이익을 제공할 것이다.

[0011] 푸린의 치료적 개입은 또한 그의 기질의 다양성을 고려하면, 질환 예컨대 고혈압, 암, 감염성, 호흡 및 신경변성 질환에 유익할 수 있다 (Thomas G. *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* **2002**, *3(10)*, 753-766; Nakayama K. *Biochem. J.* **1997**, *327(3)*, 625-635; Shiryaev SA, Chernov AV, Golubkov VS, Thomsen ER, Chudin E, Chee MS, et al. *PLoS One* **2013**, *8(1)*, e54290; Bennett BD, Denis P, Haniu M, Teplow DB, Kahn S, Louis JC, et al. *J. Biol. Chem.* **2000**, *275(48)*, 37712-37717; Takahashi RH, Nagao T, Gouras GK. *Pathology International* **2017**, *67(4)*, 185-193). 고혈압은 혈액이 동맥의 벽에 대하여 증가된 힘을 행사하는 상태이다.

나트륨-전해질 밸런스를 조절하는 레닌-안지오텐신 시스템 및 분자는 혈압에 영향을 줄 수 있고, 푸린 활성과 연관성이 있다 (Turpeinen H, Ortutay Z, Pesu M. *Curr. Genomics* 2013, *14(7)*, 453-467; Cousin C, Bracquart D, Contrepas A, Corvol P, Muller L, Nguyen G. *Hypertension* 2009, *53(6)*, 1077-1082). 2가지의 최근 대규모 유전자 연관 연구 (GWAS)는 고혈압에 대한 위험 인자로서 푸린 유전학의 역할을 증명했다. 한 연구는 유럽 혈통의 200,000명 초과의 대상체를 연구한 GWAS 접근법을 이용하였고, 이로써 수축기 및 확장기 혈압의 상승과 연관된 푸린-FES 유전자좌에서의 단일 뉴클레오티드 다형성 (SNP; rs2521501)을 확인하였다 (Ehret GB, Munroe PB, Rice KM, Bochud M, Johnson AD, et al. *Nature* **2011**, *478(7367)*, 103-109). 2가지 추가의 푸린 다형성인, 각각 수축기 및 확장기 혈압과 연관되는 rs2071410 및 rs6227이 2100종의 후보 유전자 중에 50,000개 SNP를 유전자형결정한 제2 다기관 연구에서 확인되었다 (Turpeinen H, Ortutay Z, Pesu M. *Curr. Genomics* 2013, *14(7)*, 453-467; Ganesh SK, Tragante V, Guo W, Guo Y, Lanktree MB, Smith EN, et al. *Hum. Mol. Genet.* 2013, *22(8)*, 1663-1678). 이러한 강한 인간 유전적 증거를 고려하면, 푸린 활성의 조정은 고혈압에 대한 치료 접근법일 수 있다.

[0012] 암은 신체의 다른 부분으로 퍼질 수 있는 세포의 비정상적, 비제어된 성장 (전이)을 포함하는 일련의 질환이다. 암 진행, 예컨대 증식, 항아폽토시스, 이동/침습, 전이 및 혈관신생에 관련된 다양한 과정과 연관된 푸린 기질이 존재한다. 이들 과정에서 푸린이 표적화하는 기질은 성장 인자 및 그의 수용체, 매트릭스 메탈로프로테아제, 세포 부착 분자 및 혈관신생/림프관신생 인자이다 (Shiryaev SA, Chernov AV, Golubkov VS, Thomsen ER, Chudin E, Chee MS, et al. *PLoS One* 2013, *8(1)*, e54290; Jaaks P, Bernasconi M. *Int. J. Cancer* 2017, *141(4)*, 654-663; Bassi DE, Mahloogi H, Al-Saleem L, Lopez De Cicco R, Ridge JA, Klein-Szanto AJ. *Mol. Carcinog.* 2001, *31(4)*, 224-232). 많은 성장 인자 및 그의 수용체는 아폽토시스 메카니즘과 생존촉진 메카니즘 사이의 밸런스에 중요하다. 따라서, 성장 인자의 조절이상은 암의 발생에서 역할을 한다. 비제어된 성장 외에도, 암 세포가 원발성 부위를 벗어나기 위해 세포외 매트릭스 (ECM) 분해가 필요하다. 유사하게, 파종성 암 세포가 전이 부위에서 생존하고, 콜로니화하고, 증식할 수 있게 하는 전이 틈새의 발생에 ECM 재형성이 필요하다 (Bonnans C, Chou J, Werb Z. *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 2014, *15(12)*, 786-801). ECM 분해를 매개하는 MMP 및 ADAM 프로테아제와 같이 많은 이러한 효소는 푸린에 의한 단백질분해적 활성화가 필요하다 (Maquoi E, Noel A, Frankenne F, Angliker H, Murphy G, Foidart JM. *FEBS Lett.* **1998**, *424(3)*, 262-266; Yana I, Weiss SJ. *Mol. Biol. Cell* **2000**, *11(7)*, 2387-2401; Kang T, Nagase H, Pei D. *Cancer Res.* **2002**, *62(3)*, 675-681; Wang X, Pei D. *J. Biol. Chem.* **2001**, *276(38)*, 35953-35960; Loechel F, Gilpin BJ, Engvall E, Albrechtsen R, Wewer UM. *J. Biol. Chem.* **1998**, *273(27)*, 16993-16997; Schlondorff J, Becherer JD, Blobel CP. *Biochem. J.* **2000**, *347(1)*, 131-138). 최종적으로, 혈관 형성의 과정인 혈관신생은 종양의 성장을 지원한다. 혈관 내피 성장 인자 VEGF-C 및 VEGF-D는 푸린에 의해 프로세싱되어, 이들이 VEGF 신호전달을 촉진할 수 있게 하고, 이로써 혈관신생 및 림프관신생을 자극한다 (Joukov V, Sorsa T, Kumar V, Jeltsch M, Claesson-Welsh L, Cao Y, et al. *EMBO J.* 1997, *16(13)*, 3898-3911; McColl BK, Paavonen K, Karnezis T, Harris NC, Davydova N, Rothacker J, et al. *FASEB J.* 2007, *21(4)*, 1088-1098). 따라서, 푸린 활성의 치료적 개입은 암 세포의 성장 및 전파를 촉진하는 다수의 주요 생물학적 과정을 차단함으로써 암 세포의 성장을 제한할 것이다.

[0013] 감염성 질환은 한 사람에서 또 다른 사람으로 전파될 수 있고, 병원성 미생물 예컨대 박테리아, 바이러스, 기생충 또는 진균에 기인한다. 병원성은 미생물 인자가 질환을 유발하는 능력이고 병독성은 유기체에게 병원성인 정도이다. 바이러스가 숙주 세포에 진입하여 복제하기 위해, 외피 당단백질은 단백질분해로 활성화되어야만 한다 (Nakayama K. *Biochem. J.* **1997**, *327(3)*, 625-635). 일부 경우에 외피 당단백질의 프로세싱은 바이러스 병원성에 영향을 줄 수 있다 (Nakayama K. *Biochem. J.* **1997**, *327(3)*, 625-635). 많은 병독성 바이러스, 예컨대 인간 면역결핍 바이러스 (HIV), 조류 인플루엔자 바이러스, 홍역 바이러스, 호흡기 세포융합 바이러스 (RSV), 에볼라 바이러스, 탄저균 및 지카 바이러스 (ZIKV)의 당단백질 전구체는 푸린 인식과 일치하는 컨센서스 서열에 의해 마킹된 부위에서 절단된다 (Thomas G. *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 2002, *3(10)*, 753-766; 2, 36-38). HIV 당단백질160의 절단 및 감염성 바이러스 생산은 푸린 억제제 α1-PDX가 세포에서 발현되는 경우 차단된다 (Nakayama K. *Biochem. J.* **1997**, *327(3)*, 625-635). 따라서 범유행 상황 또는 세균전에서 푸린 억제제의 치료 용도를 고려할 수 있다.

[0014] 낭성 섬유증 (CF)은 유럽 및 북아메리카에서 흔한 치사적인 상염색체-열성 유전 질환이다 (Hoffman LR, Ramsey BW. *CHEST* 2013, *143(1)*, 207-213). 유체의 박막으로 폐의 유도 기도를 덮어 점액섬모 청소를 용이하게 하고, 이는 흡입된 병원체를 제거함으로써 선천성 면역 방어에 기여한다. 이 유체의 부피는 기도 상피를 가로지르는 클로라이드 및 나트륨 수송에 의해 조절된다. 낭성 섬유증에서 이러한 조절은 상피를 가로질러 클로라이드 분

비 및 후속적 나트륨 재흡수 & 유체 밸런스를 조정하는 낭성 섬유증 막횡단 유도 조절인자 (CFTR)의 부재로 인해 상실된다. 상피 나트륨 채널 (ENaC) 과흡수는 CF 병리생리상태를 시작하는 유체 층의 고갈에 있어서의 기여 인자이다. 푸린과 같은 채널 활성화 프로테아제 (CAP)는 ENaC의 엔도단백질분해를 촉매하고, 달리는 낮게 유지되는 나트륨 채널 전도도를 증가시킨다 (Reihill JA, Walker B, Hamilton RA, Ferguson TE, Elborn JS, Stutts MJ, et al. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016, *194(6)*, 701-710; Myerburg MM, Harvey PR, Heidrich EM, Pilewski JM, Butterworth MB. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 2010, *43(6)*, 712-719). 푸린 억제제는 나트륨 재흡수 차단에 효과적이고 (Reihill JA, Walker B, Hamilton RA, Ferguson TE, Elborn JS, Stutts MJ, et al. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016, *194(6)*, 701-710) 따라서 CF 치료를 위한 푸린 억제제의 잠재적인 용도를 위한 개념 증명 증거를 제공한다.

[0015] 알츠하이머병 (AD)은 점진적 인지 저하로 이어지는 진행성, 다인성 및 이질성 신경변성 질환이다. 뇌 내의 아밀로이드-β (Aβ)-함유 플라크 및 과인산화 타우로 구성된 신경원섬유 엉킴은 AD의 신경병리학적 특징이다 (Takahashi RH, Nagao T, Gouras GK. *Pathology International* **2017**, *67(4)*, 185-193; Rangachari V, Dean DN, Rana P, Vaidya A, Ghosh P. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes* **2018**, https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2018.03.004; Crews L, Masliah E. *Human Molecular Genetics* **2010**, *19(R1)*, R12-R20). 아밀로이드 전구체 단백질 (APP)은 단일 막횡단 도메인을 함유하는 일체성 막 단백질이다 (Takahashi RH, Nagao T, Gouras GK. *Pathology International* **2017**, *67(4)*, 185-193; Rangachari V, Dean DN, Rana P, Vaidya A, Ghosh P. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes* **2018**, https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2018.03.004). 아밀로이드 펩티드는 아스파르틸 프로테아제, β- (BACE) 및 γ-세크레타제에 의한 APP의 순차적 절단에 의해 형성할 수 있다 (Takahashi RH, Nagao T, Gouras GK. *Pathology International* **2017**, *67(4)*, 185-193; Rangachari V, Dean DN, Rana P, Vaidya A, Ghosh P. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes* **2018**, https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2018.03.004; Fiala JC. *Acta Neuropathologica* **2007**, *114(6)*, 551-571). APP의 단백질분해적 절단은 Aβ1-42 단량체의 생성을 초래하고, 이는 병리학적 상태 하에 잠재적으로 독성 올리고머 및 플라크의 형태로 조립할 수 있다 (Takahashi RH, Nagao T, Gouras GK. *Pathology International* **2017**, *67(4)*, 185-193; Rangachari V, Dean DN, Rana P, Vaidya A, Ghosh P. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes* **2018**, https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2018.03.004; Fiala JC. *Acta Neuropathologica* **2007**, *114(6)*, 551-571). 아밀로이드 침착은 Aβ를 분비하는 신경교에 의해 시작된다고 제안되고 있다. 단백질이 자발적으로 아밀로이드 필라멘트로 응집하여 소교세포를 활성화한다. 이어서, 활성화된 소교세포는 축삭 이영양증 및 세포 사멸을 유발하는 산화 종 및 염증성 시토카인을 분비한다 (Rangachari V, Dean DN, Rana P, Vaidya A, Ghosh P. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes* **2018**, https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2018.03.004; Crews L, Masliah E. *Human Molecular Genetics* **2010**, *19(R1)*, R12-R20; Fiala JC. *Acta Neuropathologica* **2007**, *114(6)*, 551-571). γ-세크레타제 복합체의 성분인 APP 및 프레세닐린의 돌연변이는 세크레타제에 의한 APP 프로세싱의 변경 및 프로-플라크 형성 Aβ 펩티드의 생산 증가로 이어지고 (Dai MH, Zheng H, Zeng LD, Zhang Y. *Oncotarget* 2018, *9(19)*, 15132-15143), 이는 질환 진행에서 세크레타제의 중요성을 시사한다. 따라서, APP 프로세싱의 약리학적 조정은 AD의 치료를 위한 우세한 전략이었고, BACE 및 γ-세크레타제 억제제 둘 다가 최근 임상 시험에서 평가되고 있다 (Panza F, Seripa D, Solfrizzi V, Imbimbo BP, Lozupone M, Leo A, et al. *Expert Opinion on Emerging Drugs* 2016, *21(4)*, 377-391). BACE 프로-펩티드는 푸린에 대한 컨센서스 서열을 공유하고 BACE 프로-펩티드의 프로세싱은 활성 푸린에 의존성인 것으로 보여진다 (Bennett BD, Denis P, Haniu M, Teplow DB, Kahn S, Louis JC, et al. *J. Biol. Chem.* 2000, *275(48)*, 37712-37717). 따라서, 선택적 푸린 억제제는 탈조절된 푸린 프로세싱과 연관된 AD 및 신경변성 질환의 치료에 잠재적으로 사용될 수 있다.

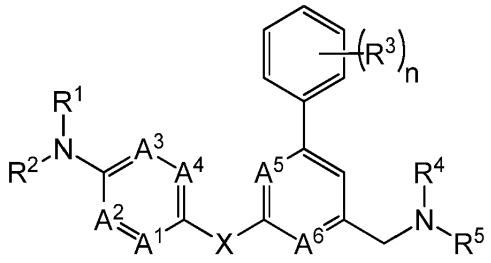
[0016] 공지된 푸린 억제제는 성질이 펩티드성이고 천연 기질 모티프 서열로부터 유래되거나, 또는 푸린에 대한 고친화도 결합을 가능하게 하기 위해 리신 및 아르기닌 측쇄를 갖는 설계된 펩티드모방체 화합물이다. 강력한 펩티드성 푸린 억제제는 반응성 클로로메틸 케톤 (CMK) 모이어티의 혼입에 의해 확인되었다 (WO 2009/023306 A2; Garten W, Hallenberger S, Ortmann D, Schafer W, Vey M, Angliker H, et al. *Biochimie* **1994**, *76(3-4)*, 217-225). 이 비-선택적 CMK 펩티드 (데카노일-Arg-Val-Lys-Arg-CMK)는 촉매 Ser368 잔기에 있는 푸린의 활성 부위에 결속하여 사면체 헤미케탈을 제공하고 이는 비가역적으로 His194 잔기를 알킬화한다. 할로메틸케톤의 이 널리 공지된 비가역적 프로테아제 억제 메카니즘은 매우 고도의 지속적인 효력을 제공하나, 이는 또한 특히 다른 PCSK 패밀리 구성원에 대한 비-선택적 프로테아제 억제의 원인일 수 있다. 푸린 억제제가 대식세포를 탄저균의 프로세싱으로부터 보호하고 (WO 2013/138666 A1) CF 세포에서 유체 밸런스를 복원하는 것으로 밝혀졌다 (Reihill JA, Walker B, Hamilton RA, Ferguson TE, Elborn JS, Stutts MJ, et al. *Am. J. Respir. Crit.*

Care Med. 2016, *194(6)*, 701-710). 약리학적 푸린 억제를 위한 또 다른 전략은 자연 발생 α-1-항트립신 혈청 프로테아제 억제제 α1-PDX의 조작된 변이체의 사용이다. α1-PDX는 600 pM만큼의 낮은 K_i 값으로 푸린 및 PCSK 5/6에 대한 높은 특이성을 갖는 세르핀 슈퍼패밀리 광범위 프로테아제 억제제이다 (Couture F, Kwiatkowska A, Dory YL, Day R. *Expert Opinion on Therapeutic Patents* 2015, *25(4)*, 379-396). α1-PDX는 촉매 세린과의 사면체 부가물의 형성을 통하여 푸린과의 SDS-저항성 복합체를 형성한다. (전구단백질 억제제로서) α1-PDX 또는 푸린의 프로세그먼트를 발현하는 암 세포는 면역손상 마우스에 주사되어 다수의 다양한 종양 및 전이의 감소를 가져왔다.

[0017] 지금까지, 보고된 푸린의 강력한 억제제는 높은 억제 효력을 달성하기 위해 다염기성 잔기를 함유하는 펩티드 유도체 또는 펩티드모방체이다. 억제제의 고도의 염기성 성질, 반응성 및 펩티드 구조의 결과로서, 그의 화학적 및 약동학 특성은 임상적 치료제로서 사용을 제한한다. 푸린은 높은 미충족 의료 필요를 갖는 질환 및 건강에서 다양한 생물학적 역할을 한다. 따라서, 약물-유사 특성을 갖는 강력하고 선택적인 소분자 푸린 억제제는 많은 질환 예컨대 기관 섬유증, 고혈압, 암, 감염성 질환, 신경변성 질환 및 CF에서의 치료 이익을 제공하는 매력적인 접근법으로서 바람직하다. 본 발명은 신규 푸린 억제제의 구조 및 생물학적 특성을 기재한다.

발명의 내용

[0018] 본 발명은 화학식 (I)에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다:



(I)

[0019]

[0020] 여기서

[0021] A^1, A^2, A^3, A^4, A^5, 및 A^6은 각각 독립적으로 N, CH, 또는 CR^6이고;

[0022] X는 O 또는 NR^8이고;

[0023] R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 수소, (C_1-C_4)알킬, 또는 $H_2N(C_1-C_4)$알킬-이거나;

[0024] 또는 R^1 및 R^2는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 산소, 질소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 추가의 헤테로원자를 임의로 함유하는 4-11원 모노시클릭 또는 융합, 가교, 또는 스피로 비시클릭 포화 고리를 나타내고, 여기서 상기 고리는 할로겐, 히드록실, 옥소, $-OCONR^8R^9$, $-CO_2R^8$, $-C(O)CO_2R^8$, R^7, $-OR^7$, $-NHR^8$, $-NR^7R^8$, $-C(O)R^7$, $-CONHR^8$, $-CONR^7R^8$, 및 $-SO_2R^7$로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환되고;

[0025] 각각의 R^3은 독립적으로 할로겐, 메틸, 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 및 트리플루오로메틸로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0026] R^4 및 R^5는 각각 독립적으로 수소, (C_1-C_4)알킬, 또는 (C_1-C_4)알콕시(C_2-C_4)알킬-이거나;

[0027] 또는 R^4 및 R^5는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 산소, 질소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 추가의 헤테로원자를 임의로 함유하는 4-11원 모노시클릭 또는 융합, 가교, 또는 스피로 비시클릭 포화 고리를 나타내고, 여기서 상기 고리는 할로겐, 히드록실, 옥소, $-OCONR^8R^9$, $-CO_2R^8$, $-C(O)CO_2R^8$, $-SO_2(C_1-C_4)$알킬, R^7, $-OR^7$, $-NHR^8$, $-NR^7R^8$, $-N(R^8)C(O)R^9$, $-N(R^8)SO_2R^9$, $-N(R^8)CONR^8R^9$, $-N(R^8)CON(R^8)SO_2R^9$, $-C(O)R^7$, $-CONHR^8$,

$-CONR^7R^8$, 및 $-P(O)R^8R^9$로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환되고;

[0028] 각각의 R^6은 독립적으로 할로겐, (C_1-C_4)알킬, 할로(C_1-C_4)알킬, 히드록실, 및 (C_1-C_4)알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0029] 각각의 R^7은 독립적으로 (C_1-C_6)알킬, (C_2-C_6)알케닐, 할로(C_1-C_6)알킬, (C_3-C_6)시클로알킬, 및 (C_3-C_6)시클로알킬(C_1-C_4)알킬-로 이루어진 군으로부터 선택되고, 이들 각각은 트리아졸릴, 테트라졸릴, $-CO_2R^8$, $-CONR^8R^9$, $-CON(R^8)CO_2(C_1-C_4)$알킬, 히드록실, 옥소, (C_1-C_4)알콕시, $-OCONR^8R^9$, $-OCON(R^8)C(O)R^9$, (C_1-C_4)알킬, $HO(C_1-C_4)$알킬-, $-NR^8R^9$, $-N(O)R^8R^9$, $-N(R^8)C(O)R^9$, $-N(R^8)CO_2(C_1-C_4)$알킬, $-N(R^8)CH_2CO_2R^9$, $-N(R^8)CONR^8R^9$, $-N(R^8)CON(R^8)C(O)R^9$, $-N(R^8)CON(R^8)CO_2(C_1-C_4)$알킬, $-N(R^8)SO_2R^9$, $-N(R^8)CON(R^8)SO_2R^9$, $-SO(C_1-C_4)$알킬, $-SO_2(C_1-C_4)$알킬, $-SO_3R^8$, $-SO_2NR^8R^9$, $-B(OH)_2$, $-P(O)R^8R^9$, 및 $-P(O)(OR^8)(OR^9)$로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기에 의해 임의로 치환되고;

[0030] 각각의 R^8 및 R^9는 독립적으로 수소, (C_1-C_4)알킬, 또는 (C_3-C_6)시클로알킬이고;

[0031] n은 1, 2, 3, 또는 4이다;

[0032] 또는 그의 제약상 허용되는 염.

[0033] 본 발명의 또 다른 측면은 화학식 (I)의 화합물 및 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다.

[0034] 또 다른 측면에서, 푸린에 의해 매개되는 장애, 예컨대 섬유화 질환의 치료에 사용하기 위한 의약의 제조에서의 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물의 용도가 제공된다.

[0035] 또 다른 측면에서, 본 발명은 푸린에 의해 매개되는 질환의 치료에 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다. 본 발명은 추가로 푸린에 의해 매개되는 질환의 치료에 사용하기 위한 활성 치료 물질로서의 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

[0036] 또 다른 측면에서, 본 발명은 요법에 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

[0037] 또 다른 측면에서, 본 발명은 섬유화 질환의 치료에 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

[0038] 또 다른 측면에서, 본 발명은 본 발명의 화학식 (I)의 화합물을 다른 활성 성분과 공-투여하는 방법을 제공한다.

[0039] 본 발명의 또 다른 측면은 화학식 (I-a)의 화합물 및 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다.

[0040] 또 다른 측면에서, 푸린에 의해 매개되는 장애, 예컨대 섬유화 질환의 치료에 사용하기 위한 의약의 제조에서의 화학식 (I-a)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물의 용도가 제공된다.

[0041] 또 다른 측면에서, 본 발명은 푸린에 의해 매개되는 질환의 치료에 사용하기 위한 화학식 (I-a)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다. 본 발명은 추가로 푸린에 의해 매개되는 질환의 치료에 사용하기 위한 활성 치료 물질로서의 화학식 (I-a)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

[0042] 또 다른 측면에서, 본 발명은 요법에 사용하기 위한 화학식 (I-a)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

[0043] 또 다른 측면에서, 본 발명은 섬유화 질환의 치료에 사용하기 위한 화학식 (I-a)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

[0044] 또 다른 측면에서, 본 발명은 본 발명의 화학식 (I-a)의 화합물을 다른 활성 성분과 공-투여하는 방법을 제공한

다.

도면의 간단한 설명

[0045] 도 1은 분극화 CF 또는 비-CF 인간 기관지 상피를 사용한 경상피 전기 저항 (TEER) 검정을 도시한다.

도 2는 상피 나트륨 채널이 활성인 경우의 TEER 검정을 도시한다.

도 3은 상피 나트륨 채널이 폐쇄 (억제)되는 경우의 TEER 검정을 도시한다.

도 4는 상피 나트륨 채널이 활성인 경우 TEER 검정에서 유체 흡수를 위한 삼투 구동력을 도시한다.

도 5는 상피 나트륨 채널이 폐쇄되는 경우 TEER 검정에서 유체 흡수를 위한 삼투 구동력이 없음을 도시한다.

도 6은 분극화 CF 인간 기관지 상피 세포 (CF delF508)와 실시예 11을 사용한 TEER 검정의 결과를 나타낸다.

도 7은 분극화 CF 인간 기관지 상피 세포 (CF delF508)를 사용하여 실시예 11을 카모스타트 및 아프로티닌과 비교한 TEER 검정의 결과를 나타낸다.

도 8은 분극화 CF 인간 기관지 상피 세포 (CF delF508)와 아프로티닌을 사용한 TEER 검정의 결과를 나타낸다.

도 9는 분극화 CF 인간 기관지 상피 세포 (CF delF508)와 카모스타트를 사용한 TEER 검정의 결과를 나타낸다.

도 10은 분극화 CF 인간 기관지 상피 세포 (CF delF508)와 DMSO (대조군)를 사용한 유체 수송 검정의 결과를 나타낸다.

도 11은 분극화 CF 인간 기관지 상피 세포 (CF delF508)와 실시예 11을 사용한 유체 수송 검정의 결과를 나타낸다.

도 12는 분극화 CF 인간 기관지 상피 세포 (CF delF508)와 아프로티닌을 사용한 유체 수송 검정의 결과를 나타낸다.

도 13은 분극화 CF 인간 기관지 상피 세포 (CF delF508)와 카모스타트를 사용한 유체 수송 검정의 결과를 나타낸다.

도 14는 대조군 (DMSO), 실시예 11, 카모스타트, 및 아프로티닌 간의 유체 손실의 결과를 나타낸다.

도 15는 대조군 (DMSO), 실시예 11, 카모스타트, 및 아프로티닌 간의 유체 손실의 결과를 나타낸다.

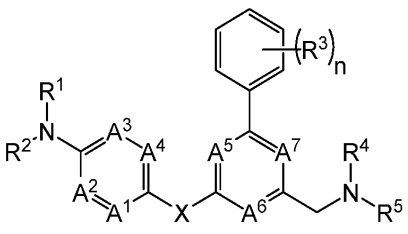
도 16은 대조군 (DMSO), 실시예 11, 카모스타트, 및 아프로티닌 간의 유체 손실 및 보유의 배지 수준을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0046] 발명의 상세한 설명

[0047] 본 발명은 상기 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.

[0048] 본 발명은 또한 화학식 (I-a)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다:



(I-a)

[0049]

[0050] 여기서

[0051] A^1, A^2, A^3, A^4, A^5, A^6, 및 A^7은 각각 독립적으로 N, CH, 또는 CR^6이고;

[0052] X는 O 또는 NR^8이고;

[0053] R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 수소, (C_1-C_4)알킬, 또는 $H_2N(C_1-C_4)$알킬-이거나;

[0054] 또는 R^1 및 R^2는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 산소, 질소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 추가의 헤테로원자를 임의로 함유하는 4-11원 모노시클릭 또는 융합, 가교, 또는 스피로 비시클릭 포화 고리를 나타내고, 여기서 상기 고리는 할로겐, 히드록실, 옥소, $-OCONR^8R^9$, $-CO_2R^8$, $-C(O)CO_2R^8$, R^7, $-OR^7$, $-NHR^8$, $-NR^7R^8$, $-C(O)R^7$, $-CONHR^8$, $-CONR^7R^8$, 및 $-SO_2R^7$로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환되고;

[0055] 각각의 R^3은 독립적으로 할로겐, 메틸, 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 및 트리플루오로메틸로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0056] R^4 및 R^5는 각각 독립적으로 수소, (C_1-C_4)알킬, 또는 (C_1-C_4)알콕시(C_2-C_4)알킬-이거나;

[0057] 또는 R^4 및 R^5는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 산소, 질소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 추가의 헤테로원자를 임의로 함유하는 4-11원 모노시클릭 또는 융합, 가교, 또는 스피로 비시클릭 포화 고리를 나타내고, 여기서 상기 고리는 할로겐, 히드록실, 옥소, $-OCONR^8R^9$, $-CO_2R^8$, $-C(O)CO_2R^8$, $-SO_2(C_1-C_4)$알킬, R^7, $-OR^7$, $-NHR^8$, $-NR^7R^8$, $-N(R^8)C(O)R^9$, $-N(R^8)SO_2R^9$, $-N(R^8)CONR^8R^9$, $-N(R^8)CON(R^8)SO_2R^9$, $-C(O)R^7$, $-CONHR^8$, $-CONR^7R^8$, 및 $-P(O)R^8R^9$로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환되고;

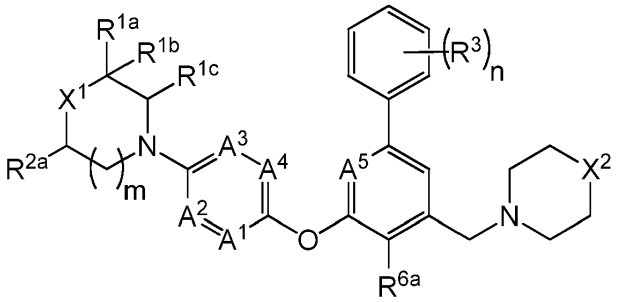
[0058] 각각의 R^6은 독립적으로 할로겐, (C_1-C_4)알킬, 할로(C_1-C_4)알킬, 히드록실, 및 (C_1-C_4)알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0059] 각각의 R^7은 독립적으로 (C_1-C_6)알킬, (C_2-C_6)알케닐, 할로(C_1-C_6)알킬, (C_3-C_6)시클로알킬, 및 (C_3-C_6)시클로알킬(C_1-C_4)알킬-로 이루어진 군으로부터 선택되고, 이들 각각은 트리아졸릴, 테트라졸릴, $-CO_2R^8$, $-CONR^8R^9$, $-CON(R^8)CO_2(C_1-C_4)$알킬, 히드록실, 옥소, (C_1-C_4)알콕시, $-OCONR^8R^9$, $-OCON(R^8)C(O)R^9$, (C_1-C_4)알킬, $HO(C_1-C_4)$알킬-, $-NR^8R^9$, $-N(O)R^8R^9$, $-N(R^8)C(O)R^9$, $-N(R^8)CO_2(C_1-C_4)$알킬, $-N(R^8)CH_2CO_2R^9$, $-N(R^8)CONR^8R^9$, $-N(R^8)CON(R^8)C(O)R^9$, $-N(R^8)CON(R^8)CO_2(C_1-C_4)$알킬, $-N(R^8)SO_2R^9$, $-N(R^8)CON(R^8)SO_2R^9$, $-SO(C_1-C_4)$알킬, $-SO_2(C_1-C_4)$알킬, $-SO_3R^8$, $-SO_2NR^8R^9$, $-B(OH)_2$, $-P(O)R^8R^9$, 및 $-P(O)(OR^8)(OR^9)$로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기에 의해 임의로 치환되고;

[0060] 각각의 R^8 및 R^9는 독립적으로 수소, (C_1-C_4)알킬, 또는 (C_3-C_6)시클로알킬이고;

[0061] n은 1, 2, 3, 또는 4이다.

[0062] 본 발명은 또한 화학식 (II)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다:



(II)

[0063]

[0064] 여기서

[0065] A^1, A^2, A^3, A^4, 및 A^5는 각각 독립적으로 N 또는 CH이고, 여기서 A^1, A^2, A^3, A^4, 및 A^5 중 1, 2, 또는 3개는 N이고;

[0066] X^1 및 X^2는 각각 독립적으로 NR^{10} 또는 $C(R^{11})R^{12}$이고;

[0067] R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, 및 R^{2a}는 각각 독립적으로 수소, 플루오로, (C_1-C_4)알킬, $HO(C_1-C_4)$알킬-, 히드록실, 또는 $-CONR^8R^9$이고, 여기서 R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, 및 R^{2a} 중 적어도 2개는 수소이거나;

[0068] 또는 X^1은 NR^{10}이고, R^{1a} 및 R^{2a}는 함께 $-CH_2-$ 또는 $-(CH_2)_2-$를 나타내고, R^{1b} 및 R^{1c}는 각각 수소이거나;

[0069] 또는 X^1은 NR^{10}이고, R^{1c} 및 R^{2a}는 함께 $-CH_2-$ 또는 $-(CH_2)_2-$를 나타내고, R^{1a} 및 R^{1b}는 각각 수소이거나;

[0070] 또는 X^1은 NR^{10}이고, R^{1c} 및 R^{10}은 함께 $-CH_2-$ 또는 $-(CH_2)_2-$를 나타내고, R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{2a}는 각각 수소이거나;

[0071] 또는 X^1은 NR^{10}이고, R^{1a} 및 R^{1b}는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 (C_3-C_6)시클로알킬을 나타내고, R^{1c} 및 R^{2a}는 각각 수소이고;

[0072] 각각의 R^3은 독립적으로 플루오로, 클로로, 메틸, 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 및 트리플루오로메틸로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0073] R^{6a}는 수소, 플루오로, 클로로, 또는 메틸이고;

[0074] 각각의 R^7은 독립적으로 (C_1-C_4)알킬, (C_2-C_4)알케닐, 할로(C_1-C_4)알킬, (C_3-C_6)시클로알킬, 및 (C_3-C_6)시클로알킬(C_1-C_2)알킬-로 이루어진 군으로부터 선택되고, 이들 각각은 $-CO_2R^8$, $-CONR^8R^9$, 히드록실, 옥소, (C_1-C_4)알콕시, $-OCONR^8R^9$, $HO(C_1-C_4)$알킬-, $-NR^8R^9$, $-N(R^8)C(O)R^9$, $-N(R^8)CO_2(C_1-C_4)$알킬, $-N(R^8)CH_2CO_2R^9$, $-N(R^8)CONR^8R^9$, $-N(R^8)SO_2R^9$, $-SO(C_1-C_4)$알킬, $-SO_2(C_1-C_4)$알킬, $-SO_3R^8$, $-SO_2NR^8R^9$, 및 $-P(O)(OR^8)(OR^9)$로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기에 의해 임의로 치환되고;

[0075] 각각의 R^8 및 R^9는 독립적으로 수소 또는 (C_1-C_4)알킬이고;

[0076] 각각의 R^{10}은 독립적으로 수소, R^7, $-C(O)R^7$, $-CONHR^8$, $-CONR^7R^8$, $-C(O)CO_2R^8$, 및 $-SO_2R^7$로 이루어진 군으로부터 선택되고;

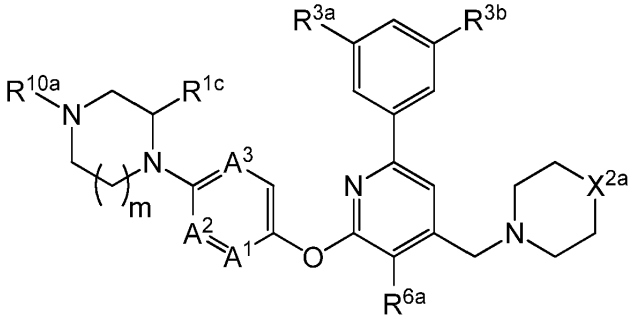
[0077] 각각의 R^{11}은 독립적으로 수소, $-OR^7$, $-NHR^8$, $-NR^7R^8$, 및 R^7로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0078] 각각의 R^{12}는 독립적으로 수소, 할로겐, 히드록실, $-CO_2R^8$, $-CONHR^8$, 및 $-CONR^8R^9$로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 R^{12}가 히드록실인 경우에, R^{11}은 수소 또는 R^7이고;

[0079] m은 1 또는 2이고;

[0080] n은 1, 2, 또는 3이다.

[0081] 본 발명은 추가로 화학식 (III)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다:



(III)

[0082]

[0083] 여기서

[0084] A^1, A^2, 및 A^3은 각각 독립적으로 N 또는 CH이고, 여기서 A^1, A^2, 및 A^3 중 1 또는 2개는 N이고;

[0085] X^{2a}는 NR^{10b} 또는 $C(R^{11a})R^{12a}$이고;

[0086] R^{1c}는 수소이고;

[0087] R^{3a} 및 R^{3b}는 각각 독립적으로 플루오로 또는 클로로이고;

[0088] R^{6a}는 수소, 플루오로, 클로로, 또는 메틸이고;

[0089] R^{10a}는 수소, (C_1-C_4)알킬, 또는 (C_3-C_6)시클로알킬이고, 여기서 상기 (C_1-C_4)알킬 또는 (C_3-C_6)시클로알킬은 $-CO_2H$, $-CONH_2$, $-CONH(C_1-C_4)$알킬, $-CON((C_1-C_4)$알킬$)((C_1-C_4)$알킬), 히드록실, (C_1-C_4)알콕시, $-SO_2(C_1-C_4)$알킬, 또는 $-SO_2NH_2$에 의해 임의로 치환되거나;

[0090] 또는 R^{1c} 및 R^{10a}는 함께 $-CH_2-$ 또는 $-(CH_2)_2-$를 나타내고;

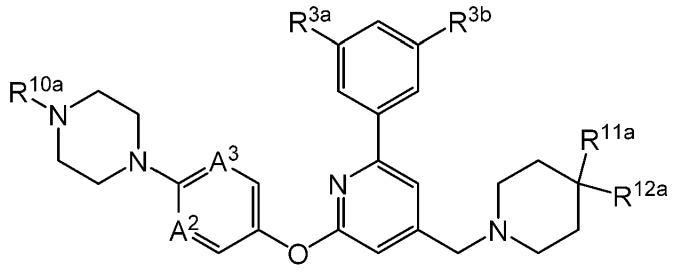
[0091] R^{10b}는 (C_1-C_4)알킬이고, 이는 $-CONH_2$, $-CONH(C_1-C_4)$알킬, 또는 $-CON((C_1-C_4)$알킬$)((C_1-C_4)$알킬)에 의해 임의로 치환되고;

[0092] R^{11a}는 (C_1-C_4)알킬 또는 (C_1-C_4)알콕시이고, 이들 각각은 $-CO_2H$, $-CONH_2$, $-CONH(C_1-C_4)$알킬, $-CON((C_1-C_4)$알킬$)((C_1-C_4)$알킬), 히드록실, $-OCONH(C_1-C_4)$알킬, $-NHCO(C_1-C_4)$알킬, $-NHCO_2(C_1-C_4)$알킬, 및 $-NHCONH(C_1-C_4)$알킬로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기에 의해 임의로 치환되고;

[0093] R^{12a}는 수소, 히드록실, 또는 플루오로이고, 여기서 R^{12a}가 히드록실인 경우에, R^{11a}는 (C_1-C_4)알킬이고, 이는 $-CO_2H$, $-CONH_2$, $-CONH(C_1-C_4)$알킬, $-CON((C_1-C_4)$알킬$)((C_1-C_4)$알킬), 히드록실, $-OCONH(C_1-C_4)$알킬, $-NHCO(C_1-C_4)$알킬, $-NHCO_2(C_1-C_4)$알킬, 및 $-NHCONH(C_1-C_4)$알킬로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기에 의해 임의로 치환되고;

[0094] m은 1 또는 2이다.

[0095] 본 발명은 추가로 화학식 (IV)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다:



(IV)

[0096]

[0097] 여기서

[0098] A^2, 및 A^3은 각각 독립적으로 N 또는 CH이고, 여기서 A^2 또는 A^3 중 적어도 1개는 N이고;

[0099] R^{3a} 및 R^{3b}는 각각 독립적으로 플루오로 또는 클로로이고;

[0100] R^{10a}는 수소, (C_1-C_4)알킬, 또는 (C_3-C_6)시클로알킬이고, 여기서 상기 (C_1-C_4)알킬 또는 (C_3-C_6)시클로알킬은 $-CO_2H$, $-CONH_2$, $-CONH(C_1-C_4)$알킬, $-CON((C_1-C_4)$알킬$)((C_1-C_4)$알킬), 히드록실, (C_1-C_4)알콕시, $-SO_2(C_1-C_4)$알킬, 또는 $-SO_2NH_2$에 의해 임의로 치환되고;

[0101] R^{11a}는 (C_1-C_4)알킬 또는 (C_1-C_4)알콕시이고, 이들 각각은 $-CO_2H$, $-CONH_2$, $-CONH(C_1-C_4)$알킬, $-CON((C_1-C_4)$알킬$)((C_1-C_4)$알킬), 히드록실, $-OCONH(C_1-C_4)$알킬, $-NHCO(C_1-C_4)$알킬, $-NHCO_2(C_1-C_4)$알킬, 및 $-NHCONH(C_1-C_4)$알킬로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기에 의해 임의로 치환되고;

[0102] R^{12a}는 수소, 히드록실, 또는 플루오로이고, 여기서 R^{12a}가 히드록실인 경우에, R^{11a}는 (C_1-C_4)알킬이고, 이는 $-CO_2H$, $-CONH_2$, $-CONH(C_1-C_4)$알킬, $-CON((C_1-C_4)$알킬$)((C_1-C_4)$알킬), 히드록실, $-OCONH(C_1-C_4)$알킬, $-NHCO(C_1-C_4)$알킬, $-NHCO_2(C_1-C_4)$알킬, 및 $-NHCONH(C_1-C_4)$알킬로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기에 의해 임의로 치환된다.

[0103] 한 실시양태에서, A^1, A^2, A^3, A^4, A^5, A^6, 및 A^7은 각각 독립적으로 N, CH, 또는 CR^6이고, 여기서 A^1, A^2, A^3, A^4, A^5, A^6, 및 A^7 중 0, 1, 2, 또는 3개는 N이다. 또 다른 실시양태에서, A^1, A^2, A^3, A^4, A^5, A^6, 및 A^7은 각각 독립적으로 N, CH, 또는 CR^6이고, 여기서 A^1, A^2, A^3, A^4, A^5, A^6, 및 A^7 중 2 또는 3개는 N이다. 한 실시양태에서, A^1, A^2, A^3, A^4, A^5, 및 A^6은 각각 독립적으로 N, CH, 또는 CR^6이고, 여기서 A^1, A^2, A^3, A^4, A^5, 및 A^6 중 0, 1, 2, 또는 3개는 N이다. 또 다른 실시양태에서, A^1, A^2, A^3, A^4, A^5, 및 A^6은 각각 독립적으로 N, CH, 또는 CR^6이고, 여기서 A^1, A^2, A^3, A^4, A^5, 및 A^6 중 2 또는 3개는 N이다. 또 다른 실시양태에서, A^1, A^2, A^3, A^4, 및 A^5는 각각 독립적으로 N 또는 CH이고, 여기서 A^1, A^2, A^3, A^4, 및 A^5 중 2개는 N이다. 또 다른 실시양태에서, A^1, A^2, A^3, A^4, 및 A^5는 각각 독립적으로 N 또는 CH이고, 여기서 A^1, A^2, A^3, A^4, 및 A^5 중 3개는 N이다. 또 다른 실시양태에서, A^1, A^2, A^3, A^4, 및 A^5는 각각 독립적으로 N 또는 CH이고, 여기서 A^1, A^2, A^3, A^4, 및 A^5 중 2개는 N이다. 또 다른 실시양태에서, A^1, A^2, 및 A^3은 각각 독립적으로 N 또는 CH이고, 여기서 A^1, A^2, 및 A^3 중 2개는 N이다. 또 다른 실시양태에서, A^1, A^2, 및 A^3은 각각 독립적으로 N 또는 CH이고, 여기서 A^1, A^2, 및 A^3 중 1개는 N이다. 또 다른 실시양태에서, A^1 및 A^2 중 1개는 N이고 다른 1개는 CH이다. 또 다른 실시양태에서, A^1 및 A^2는 각각 CH이다. 또 다른 실시양태에서, A^1은 N 또는 CH이다. 또 다른 실시양태에서, A^2는 N 또는 CH이다. 또 다른 실시양태에서, A^3은 N 또는 CH이다. 또 다른 실시양태에서, A^4는 N 또는 CH이다. 또 다른 실시양태에서, A^5는 N 또는 CH이다. 또 다른 실시양태에서, A^6은 N 또는 CH이다. 또 다른 실시양태에서, A^6은 CH

또는 CR^6이다. 구체적 실시양태에서, A^1은 N이다. 또 다른 구체적 실시양태에서, A^1은 CH이다. 또 다른 구체적 실시양태에서, A^2는 N이다. 또 다른 구체적 실시양태에서, A^2는 CH이다. 또 다른 구체적 실시양태에서, A^3은 N이다. 또 다른 구체적 실시양태에서, A^3은 CH이다. 또 다른 구체적 실시양태에서, A^4는 N이다. 또 다른 구체적 실시양태에서, A^4는 CH이다. 또 다른 구체적 실시양태에서, A^5는 N이다. 또 다른 구체적 실시양태에서, A^5는 CH이다. 또 다른 구체적 실시양태에서, A^6은 N이다. 또 다른 구체적 실시양태에서, A^6은 CH이다. 또 다른 구체적 실시양태에서, A^7은 N이다. 또 다른 구체적 실시양태에서, A^7은 CH이다. 또 다른 구체적 실시양태에서, A^1 및 A^2는 각각 N이다. 또 다른 구체적 실시양태에서, A^1 및 A^3은 각각 N이다. 또 다른 구체적 실시양태에서, A^2 및 A^3은 각각 N이다. 또 다른 구체적 실시양태에서, A^1 및 A^4는 각각 N이다. 또 다른 구체적 실시양태에서, A^3 및 A^5는 각각 N이다. 또 다른 구체적 실시양태에서, A^4 및 A^6은 각각 CH이다. 또 다른 구체적 실시양태에서, A^5 및 A^7은 각각 N이다.

[0104] 한 실시양태에서, X는 O 또는 NR^8이고, 여기서 R^8은 (C_1-C_4)알킬이다. 또 다른 실시양태에서, X는 NR^8이고, 여기서 R^8은 (C_1-C_4)알킬이다. 구체적 실시양태에서, X는 O이다.

[0105] 한 실시양태에서, R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 수소, (C_1-C_4)알킬, 또는 $H_2N(C_1-C_4)$알킬-이다. 또 다른 실시양태에서, R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 수소 또는 $H_2N(C_1-C_4)$알킬-이다. 또 다른 실시양태에서, R^1 및 R^2는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 산소, 질소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 추가의 헤테로원자를 임의로 함유하는 4-11원 모노시클릭 또는 융합, 가교, 또는 스피로 비시클릭 포화 고리를 나타내고, 여기서 상기 고리는 할로겐, 히드록실, 옥소, $-OCONR^8R^9$, $-CO_2R^8$, $-C(O)CO_2R^8$, R^7, $-OR^7$, $-NHR^8$, $-NR^7R^8$, $-C(O)R^7$, $-CONHR^8$, $-CONR^7R^8$, 및 $-SO_2R^7$로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된다. 또 다른 실시양태에서, R^1 및 R^2는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 1 또는 2개의 추가의 질소 헤테로원자를 임의로 함유하는 4-11원 모노시클릭 또는 융합, 가교, 또는 스피로 비시클릭 포화 고리를 나타내고, 여기서 상기 고리는 할로겐, 히드록실, 옥소, R^7, $-OR^7$, $-NHR^8$, $-NR^7R^8$, 및 $-C(O)R^7$로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된다. 또 다른 실시양태에서, R^1 및 R^2는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 1개의 추가의 질소 헤테로원자를 임의로 함유하는 4-11원 모노시클릭 또는 융합, 가교, 또는 스피로 비시클릭 포화 고리를 나타내고, 여기서 상기 고리는, R^7인 1개의 치환기에 의해 임의로 치환된다. 또 다른 실시양태에서, R^1 및 R^2는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 산소, 질소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 추가의 헤테로원자를 임의로 함유하는 6- 또는 7-원 모노시클릭 고리를 나타내고, 여기서 상기 고리는 할로겐, 히드록실, 옥소, $-OCONR^8R^9$, $-CO_2R^8$, $-C(O)CO_2R^8$, R^7, $-OR^7$, $-NHR^8$, $-NR^7R^8$, $-C(O)R^7$, $-CONHR^8$, $-CONR^7R^8$, 및 $-SO_2R^7$로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된다. 또 다른 실시양태에서, R^1 및 R^2는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 1 또는 2개의 추가의 질소 헤테로원자를 임의로 함유하는 6- 또는 7-원 모노시클릭 고리를 나타내고, 여기서 상기 고리는 할로겐, 히드록실, 옥소, R^7, $-OR^7$, $-NHR^8$, $-NR^7R^8$, 및 $-C(O)R^7$로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된다. 또 다른 실시양태에서, R^1 및 R^2는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 1개의 추가의 질소 헤테로원자를 임의로 함유하는 6- 또는 7-원 모노시클릭 고리를 나타내고, 여기서 상기 고리는, R^7인 1개의 치환기에 의해 임의로 치환된다.

[0106] 한 실시양태에서, 각각의 R^3은 독립적으로 할로겐, 메틸, 및 디플루오로메틸로 이루어진 군으로부터 선택된다. 또 다른 실시양태에서, 각각의 R^3은 독립적으로 플루오로, 클로로, 브로모, 메틸, 및 디플루오로메틸로 이루어진

군으로부터 선택된다. 한 실시양태에서, 각각의 R^3은 독립적으로 할로겐이다. 또 다른 실시양태에서, 각각의 R^3은 독립적으로 플루오로, 클로로, 및 브로모로 이루어진 군으로부터 선택된다. 또 다른 실시양태에서, 각각의 R^3은 독립적으로 플루오로 또는 클로로이다. 구체적 실시양태에서, 각각의 R^3은 클로로이다.

[0107] 한 실시양태에서, R^4 및 R^5는 각각 독립적으로 수소, (C_1-C_4)알킬, 또는 (C_1-C_4)알콕시(C_2-C_4)알킬-이다. 또 다른 실시양태에서, R^4 및 R^5는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 산소, 질소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 추가의 헤테로원자를 임의로 함유하는 4-11원 모노시클릭 또는 융합, 가교, 또는 스피로 비시클릭 포화 고리를 나타내고, 여기서 상기 고리는 할로겐, 히드록실, 옥소, $-OCONR^8R^9$, $-CO_2R^8$, $-C(O)CO_2R^8$, $-SO_2(C_1-C_4)$알킬, R^7, $-OR^7$, $-NHR^8$, $-NR^7R^8$, $-N(R^8)C(O)R^9$, $-N(R^8)SO_2R^9$, $-N(R^8)CONR^8R^9$, $-N(R^8)CON(R^8)SO_2R^9$, $-C(O)R^7$, $-CONHR^8$, $-CONR^7R^8$, 및 $-P(O)R^8R^9$로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된다. 또 다른 실시양태에서, R^4 및 R^5는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 산소 및 질소로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 추가의 헤테로원자를 임의로 함유하는 4-11원 모노시클릭 또는 융합, 가교, 또는 스피로 비시클릭 포화 고리를 나타내고, 여기서 상기 고리는 할로겐, 히드록실, 옥소, $-CO_2R^8$, R^7, $-OR^7$, $-NHR^8$, $-N(R^8)C(O)R^9$, $-N(R^8)SO_2R^9$, $-N(R^8)CONR^8R^9$, $-N(R^8)CON(R^8)SO_2R^9$, $-C(O)R^7$, 및 $-P(O)R^8R^9$로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기에 의해 임의로 치환된다. 또 다른 실시양태에서, R^4 및 R^5는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 산소 및 질소로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 추가의 헤테로원자를 임의로 함유하는 4-11원 모노시클릭 또는 융합, 가교, 또는 스피로 비시클릭 포화 고리를 나타내고, 여기서 상기 고리는, R^7인 1개의 치환기에 의해 임의로 치환된다. 또 다른 실시양태에서, R^4 및 R^5는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 산소 및 질소로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 추가의 헤테로원자를 임의로 함유하는 6- 또는 7-원 모노시클릭 고리를 나타내고, 여기서 상기 고리는 할로겐, 히드록실, 옥소, $-OCONR^8R^9$, $-CO_2R^8$, $-C(O)CO_2R^8$, $-SO_2(C_1-C_4)$알킬, R^7, $-OR^7$, $-NHR^8$, $-NR^7R^8$, $-N(R^8)C(O)R^9$, $-N(R^8)SO_2R^9$, $-N(R^8)CONR^8R^9$, $-N(R^8)CON(R^8)SO_2R^9$, $-C(O)R^7$, $-CONHR^8$, $-CONR^7R^8$, 및 $-P(O)R^8R^9$로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된다. 또 다른 실시양태에서, R^4 및 R^5는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 산소 및 질소로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 추가의 헤테로원자를 임의로 함유하는 6- 또는 7-원 모노시클릭 고리를 나타내고, 여기서 상기 고리는 할로겐, 히드록실, 옥소, $-CO_2R^8$, R^7, $-OR^7$, $-NHR^8$, $-N(R^8)C(O)R^9$, $-N(R^8)SO_2R^9$, $-N(R^8)CONR^8R^9$, $-N(R^8)CON(R^8)SO_2R^9$, $-C(O)R^7$, 및 $-P(O)R^8R^9$로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기에 의해 임의로 치환된다. 또 다른 실시양태에서, R^4 및 R^5는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 산소 및 질소로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 추가의 헤테로원자를 임의로 함유하는 6- 또는 7-원 모노시클릭 고리를 나타내고, 여기서 상기 고리는, R^7인 1개의 치환기에 의해 임의로 치환된다. 또 다른 실시양태에서, R^4 및 R^5는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 6-원 모노시클릭 고리를 나타내고, 여기서 상기 고리는 할로겐, 히드록실, 옥소, $-OCONR^8R^9$, $-CO_2R^8$, $-C(O)CO_2R^8$, $-SO_2(C_1-C_4)$알킬, R^7, $-OR^7$, $-NHR^8$, $-NR^7R^8$, $-N(R^8)C(O)R^9$, $-N(R^8)SO_2R^9$, $-N(R^8)CONR^8R^9$, $-N(R^8)CON(R^8)SO_2R^9$, $-C(O)R^7$, $-CONHR^8$, $-CONR^7R^8$, 및 $-P(O)R^8R^9$로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된다. 또 다른 실시양태에서, R^4 및 R^5는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 6-원 모노시클릭 고리를 나타내고, 여기서 상기 고리는 할로겐, 히드록실, 옥소, $-CO_2R^8$, R^7, $-OR^7$, $-NHR^8$, $-N(R^8)C(O)R^9$, $-N(R^8)SO_2R^9$, $-N(R^8)CONR^8R^9$, $-N(R^8)CON(R^8)SO_2R^9$, $-C(O)R^7$, 및 $-P(O)R^8R^9$로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기에 의해 임의로 치환된다. 또 다른 실시양태에서, R^4 및 R^5는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 6-원 모노시클릭 고리를 나타내고, 여기서 상기 고리는, R^7인 1개의 치환기에 의해 임의로 치

환된다.

[0108] 한 실시양태에서, 각각의 R^6은 독립적으로 할로겐 및 (C_1-C_4)알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다. 또 다른 실시양태에서, 각각의 R^6은 독립적으로 할로겐이다. 또 다른 실시양태에서, 각각의 R^6은 독립적으로 플루오로, 클로로, 브로모, 및 메틸로 이루어진 군으로부터 선택된다. 또 다른 실시양태에서, 각각의 R^6은 독립적으로 플루오로, 클로로, 및 브로모로 이루어진 군으로부터 선택된다. 또 다른 실시양태에서, 각각의 R^6은 독립적으로 플루오로 또는 클로로이다. 구체적 실시양태에서, 각각의 R^6은 플루오로이다. 또 다른 구체적 실시양태에서, 각각의 R^6은 클로로이다. 또 다른 실시양태에서, 각각의 R^6은 독립적으로 (C_1-C_4)알킬이다. 또 다른 구체적 실시양태에서, 각각의 R^6은 메틸이다.

[0109] 한 실시양태에서, 각각의 R^7은 독립적으로 (C_1-C_6)알킬, 할로(C_1-C_6)알킬, (C_3-C_6)시클로알킬, 및 (C_3-C_6)시클로알킬(C_1-C_4)알킬-로 이루어진 군으로부터 선택되고, 이들 각각은 트리아졸릴, 테트라졸릴, $-CO_2R^8$, $-CONR^8R^9$, $-CON(R^8)CO_2(C_1-C_4)$알킬, 히드록실, (C_1-C_4)알콕시, $-OCONR^8R^9$, $-OCON(R^8)C(O)R^9$, (C_1-C_4)알킬, $HO(C_1-C_4)$알킬-, $-NR^8R^9$, $-N(O)R^8R^9$, $-N(R^8)C(O)R^9$, $-N(R^8)CO_2(C_1-C_4)$알킬, $-N(R^8)CONR^8R^9$, $-N(R^8)CON(R^8)C(O)R^9$, $-N(R^8)CON(R^8)CO_2(C_1-C_4)$알킬, $-N(R^8)SO_2R^9$, $-N(R^8)CON(R^8)SO_2R^9$, $-SO(C_1-C_4)$알킬, $-SO_2(C_1-C_4)$알킬, $-SO_3R^8$, $-SO_2NR^8R^9$, $-B(OH)_2$, $-P(O)R^8R^9$, 및 $-P(O)(OR^8)(OR^9)$로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기에 의해 임의로 치환된다. 또 다른 실시양태에서, 각각의 R^7은 독립적으로 (C_1-C_4)알킬, (C_2-C_4)알케닐, 할로(C_1-C_4)알킬, (C_3-C_6)시클로알킬, 및 (C_3-C_6)시클로알킬(C_1-C_2)알킬-로 이루어진 군으로부터 선택되고, 이들 각각은 $-CO_2R^8$, $-CONR^8R^9$, 히드록실, 옥소, (C_1-C_4)알콕시, $-OCONR^8R^9$, $HO(C_1-C_4)$알킬-, $-NR^8R^9$, $-N(R^8)C(O)R^9$, $-N(R^8)CO_2(C_1-C_4)$알킬, $-N(R^8)CH_2CO_2R^9$, $-N(R^8)CONR^8R^9$, $-N(R^8)SO_2R^9$, $-SO(C_1-C_4)$알킬, $-SO_2(C_1-C_4)$알킬, $-SO_3R^8$, $-SO_2NR^8R^9$, 및 $-P(O)(OR^8)(OR^9)$로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기에 의해 임의로 치환된다. 또 다른 실시양태에서, 각각의 R^7은 독립적으로 (C_1-C_4)알킬, (C_2-C_4)알케닐, 할로(C_1-C_4)알킬, (C_3-C_6)시클로알킬, 및 (C_3-C_6)시클로알킬(C_1-C_2)알킬-로 이루어진 군으로부터 선택되고, 이들 각각은 $-CO_2R^8$, $-CONR^8R^9$, 히드록실, (C_1-C_4)알콕시, $-OCONR^8R^9$, $HO(C_1-C_4)$알킬-, $-NR^8R^9$, $-N(R^8)C(O)R^9$, $-N(R^8)CO_2(C_1-C_4)$알킬, $-N(R^8)CONR^8R^9$, $-N(R^8)SO_2R^9$, $-SO(C_1-C_4)$알킬, $-SO_2(C_1-C_4)$알킬, $-SO_3R^8$, $-SO_2NR^8R^9$, 및 $-P(O)(OR^8)(OR^9)$로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기에 의해 임의로 치환된다. 또 다른 실시양태에서, 각각의 R^7은 (C_1-C_6)알킬이고, 이는, $-CO_2H$, 히드록실, $-N(R^8)C(O)R^9$, 또는 $-SO(C_1-C_4)$알킬인 1개의 치환기에 의해 임의로 치환된다. 또 다른 실시양태에서, 각각의 R^7은 (C_1-C_4)알킬이고, 이는, $-CO_2H$, 히드록실, $-N(R^8)C(O)R^9$, 또는 $-SO(C_1-C_4)$알킬인 1개의 치환기에 의해 임의로 치환된다.

[0110] 한 실시양태에서, 각각의 R^8 및 R^9는 독립적으로 수소 또는 (C_1-C_4)알킬이다. 또 다른 실시양태에서, 각각의 R^8 및 R^9는 독립적으로 (C_1-C_4)알킬이다. 또 다른 실시양태에서, R^8 및 R^9는 각각 메틸이다. 또 다른 실시양태에서, 각각의 R^8 및 R^9는 수소이다. 또 다른 실시양태에서, R^8은 수소이고 R^9는 (C_1-C_4)알킬이다. 또 다른 실시양태에서, R^8은 수소이고 R^9는 메틸이다. 또 다른 실시양태에서, R^8은 (C_1-C_4)알킬이다. 또 다른 실시양태에서, R^8은 메틸이다. 또 다른 실시양태에서, R^8은 수소이다. 또 다른 실시양태에서, R^9는

(C_1-C_4)알킬이다. 또 다른 실시양태에서, R^9는 메틸이다. 또 다른 실시양태에서, R^9는 수소이다.

[0111] 한 실시양태에서, n은 1, 2, 또는 3이다. 또 다른 실시양태에서, n은 2 또는 3이다. 또 다른 실시양태에서, n은 2이다.

[0112] 한 실시양태에서, X^1 및 X^2는 각각 독립적으로 NR^{10}이다. 또 다른 실시양태에서, X^1 및 X^2는 각각 독립적으로 $C(R^{11})R^{12}$이다. 또 다른 실시양태에서, X^1은 NR^{10}이다. 또 다른 실시양태에서, X^1은 $C(R^{11})R^{12}$이다. 또 다른 실시양태에서, X^2는 NR^{10}이다. 또 다른 실시양태에서, X^2는 $C(R^{11})R^{12}$이다. 또 다른 실시양태에서, X^1은 NR^{10}이고 X^2는 $C(R^{11})R^{12}$이다. 또 다른 실시양태에서, X^1은 $C(R^{11})R^{12}$이고 X^2는 NR^{10}이다.

[0113] 한 실시양태에서, X^{2a}는 NR^{10b}이다. 또 다른 실시양태에서, X^{2a}는 $C(R^{11a})R^{12a}$이다.

[0114] 한 실시양태에서, R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, 및 R^{2a}는 각각 독립적으로 수소, 플루오로, (C_1-C_4)알킬, $HO(C_1-C_4)$알킬-, 히드록실, 또는 $-CONR^8R^9$이고, 여기서 R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, 및 R^{2a} 중 적어도 2개는 수소이다. 또 다른 실시양태에서, R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, 및 R^{2a}는 각각 수소이다. 구체적 실시양태에서, R^{1c}는 수소이다.

[0115] 한 실시양태에서, X^1은 NR^{10}이고, R^{1a} 및 R^{2a}는 함께 $-CH_2-$ 또는 $-(CH_2)_2-$를 나타내고, R^{1b} 및 R^{1c}는 각각 수소이다. 또 다른 실시양태에서, X^1은 NR^{10}이고, R^{1c} 및 R^{2a}는 함께 $-CH_2-$ 또는 $-(CH_2)_2-$를 나타내고, R^{1a}, 및 R^{1b}는 각각 수소이다. 또 다른 실시양태에서, X^1은 NR^{10}이고, R^{1c} 및 R^{10}은 함께 $-CH_2-$ 또는 $-(CH_2)_2-$를 나타내고, R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{2a}는 각각 수소이다. 또 다른 실시양태에서, X^1은 NR^{10}이고, R^{1a} 및 R^{1b}는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 (C_3-C_6)시클로알킬을 나타내고, R^{1c} 및 R^{2a}는 각각 수소이다.

[0116] 한 실시양태에서, R^{3a} 및 R^{3b}는 각각 플루오로이다. 또 다른 실시양태에서, R^{3a} 및 R^{3b}는 각각 클로로이다. 또 다른 실시양태에서, R^{3a}는 플루오로이고 R^{3b}는 클로로이다.

[0117] 한 실시양태에서, R^{6a}는 수소 또는 메틸이다.

[0118] 한 실시양태에서, 각각의 R^{10}은 독립적으로 수소, R^7, $-C(O)R^7$, $-CONHR^8$, $-CONR^7R^8$, $-C(O)CO_2R^8$, 및 $-SO_2R^7$로 이루어진 군으로부터 선택된다. 또 다른 실시양태에서, 각각의 R^{10}은 독립적으로 수소 및 R^7로 이루어진 군으로부터 선택된다. 또 다른 실시양태에서, 각각의 R^{10}은 R^7이다.

[0119] 한 실시양태에서, R^{10a}는 수소, (C_1-C_4)알킬, 또는 (C_3-C_6)시클로알킬이고, 여기서 상기 (C_1-C_4)알킬 또는 (C_3-C_6)시클로알킬은 $-CO_2H$, $-CONH_2$, $-CONH(C_1-C_4)$알킬, $-CON((C_1-C_4)$알킬$)((C_1-C_4)$알킬$)$, 히드록실, (C_1-C_4)알콕시, $-SO_2(C_1-C_4)$알킬, 또는 $-SO_2NH_2$에 의해 임의로 치환된다. 또 다른 실시양태에서, R^{10a}는 (C_1-C_4)알킬이고, 이는 $-CO_2H$, $-CONH_2$, $-CONH(C_1-C_4)$알킬, $-CON((C_1-C_4)$알킬$)((C_1-C_4)$알킬$)$, 히드록실, (C_1-C_4)알콕시, $-SO_2(C_1-C_4)$알킬, 또는 $-SO_2NH_2$에 의해 임의로 치환된다. 또 다른 실시양태에서, R^{10a}는 (C_1-C_4)알킬이고, 이는 $-CO_2H$, 히드록실, 또는 $-SO_2(C_1-C_4)$알킬에 의해 임의로 치환된다.

[0120] 한 실시양태에서, R^{1c} 및 R^{10a}는 함께 $-CH_2-$ 또는 $-(CH_2)_2-$를 나타낸다.

[0121] 한 실시양태에서, 각각의 R^{11}은 R^7이다. 또 다른 실시양태에서, R^{10} 및 R^{11}은 각각 독립적으로 R^7이다.

[0122] 한 실시양태에서, R^{11a}는 (C_1-C_4)알킬이고, 이는 $-CO_2H$, $-CONH_2$, $-CONH(C_1-C_4)$알킬, $-CON((C_1-C_4)$알킬$)((C_1-C_4)$알킬$)$, 히드록실, $-OCONH(C_1-C_4)$알킬, $-NHCO(C_1-C_4)$알킬, $-NHCO_2(C_1-C_4)$알킬, 및

-NHCONH(C_1-C_4)알킬로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기에 의해 임의로 치환된다. 또 다른 실시양태에서, R^{11a}는 (C_1-C_4)알킬이고, 이는, -CO_2H 또는 -NHCO(C_1-C_4)알킬인 1개의 치환기에 의해 임의로 치환된다.

[0123] 한 실시양태에서, 각각의 R^{12}는 독립적으로 수소, 할로겐, 및 히드록실로 이루어진 군으로부터 선택된다. 또 다른 실시양태에서, 각각의 R^{12}는 수소이다.

[0124] 한 실시양태에서, R^{12a}는 수소이다.

[0125] 한 실시양태에서, m은 1이다. 또 다른 실시양태에서, m은 2이다.

[0126] 한 실시양태에서, 본 발명은 하기와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것으로, 여기서

[0127] A^1, A^2, A^3, A^4, A^5, 및 A^6은 각각 독립적으로 N, CH, 또는 CR^6이고, 여기서 A^1, A^2, A^3, A^4, A^5, 및 A^6 중 0, 1, 2, 또는 3개는 N이고;

[0128] X는 O 또는 NR^8이고;

[0129] R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 수소 또는 H_2N(C_1-C_4)알킬-이거나;

[0130] 또는 R^1 및 R^2는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 1 또는 2개의 추가의 질소 헤테로원자를 임의로 함유하는 4-11원 모노시클릭 또는 융합, 가교, 또는 스피로 비시클릭 포화 고리를 나타내고, 여기서 상기 고리는 할로겐, 히드록실, 옥소, R^7, -OR^7, -NHR^8, -NR^7R^8, 및 -C(O)R^7로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환되고;

[0131] 각각의 R^3은 독립적으로 할로겐, 메틸, 및 디플루오로메틸로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0132] R^4 및 R^5는 각각 독립적으로 수소, (C_1-C_4)알킬, 또는 (C_1-C_4)알콕시(C_2-C_4)알킬-이거나;

[0133] 또는 R^4 및 R^5는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 산소 및 질소로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 추가의 헤테로원자를 임의로 함유하는 4-11원 모노시클릭 또는 융합, 가교, 또는 스피로 비시클릭 포화 고리를 나타내고, 여기서 상기 고리는 할로겐, 히드록실, 옥소, -CO_2R^8, R^7, -OR^7, -NHR^8, -N(R^8)C(O)R^9, -N(R^8)SO_2R^9, -N(R^8)CONR^8R^9, -N(R^8)CON(R^8)SO_2R^9, -C(O)R^7, 및 -P(O)R^8R^9로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기에 의해 임의로 치환되고;

[0134] 각각의 R^6은 독립적으로 할로겐 및 (C_1-C_4)알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0135] 각각의 R^7은 독립적으로 (C_1-C_6)알킬, 할로(C_1-C_6)알킬, (C_3-C_6)시클로알킬, 및 (C_3-C_6)시클로알킬(C_1-C_4)알킬-로 이루어진 군으로부터 선택되고, 이들 각각은 트리아졸릴, 테트라졸릴, -CO_2R^8, -$CONR^8R^9$, -CON(R^8)CO_2(C_1-C_4)알킬, 히드록실, (C_1-C_4)알콕시, -OCONR^8R^9, -OCON(R^8)C(O)R^9, (C_1-C_4)알킬, HO(C_1-C_4)알킬-, -NR^8R^9, -N(O)R^8R^9, -N(R^8)C(O)R^9, -N(R^8)CO_2(C_1-C_4)알킬, -N(R^8)CONR^8R^9, -N(R^8)CON(R^8)C(O)R^9, -N(R^8)CON(R^8)CO_2(C_1-C_4)알킬, -N(R^8)SO_2R^9, -N(R^8)CON(R^8)SO_2R^9, -SO(C_1-C_4)알킬, -SO_2(C_1-C_4)알킬, -SO_3R^8, -$SO_2NR^8R^9$, -$B(OH)_2$, -P(O)R^8R^9, 및 -P(O)(OR^8)(OR^9)로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기에 의해 임의로 치환되고;

[0136] 각각의 R^8 및 R^9는 독립적으로 수소, (C_1-C_4)알킬, 또는 (C_3-C_6)시클로알킬이고;

[0137] n은 2 또는 3이다.

[0138] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 하기와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것으로, 여기서

[0139] A^1 및 A^2는 각각 CH이거나;

[0140] 또는 A^1 및 A^2 중 1개는 N이고 다른 1개는 CH이고;

[0141] A^3 및 A^5는 각각 N이고;

[0142] A^4는 CH이고;

[0143] A^6은 CH 또는 CR^6이고;

[0144] X는 O이고;

[0145] R^1 및 R^2는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 1개의 추가의 질소 헤테로원자를 임의로 함유하는 6- 또는 7-원 모노시클릭 고리를 나타내고, 여기서 상기 고리는, R^7인 1개의 치환기에 의해 임의로 치환되고;

[0146] 각각의 R^3은 독립적으로 플루오로, 클로로, 및 브로모로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0147] R^4 및 R^5는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 6-원 모노시클릭 고리를 나타내고, 여기서 상기 고리는, R^7인 1개의 치환기에 의해 임의로 치환되고;

[0148] R^6은 메틸이고;

[0149] 각각의 R^7은 (C_1-C_6)알킬이고, 이는, $-CO_2H$, 히드록실, $-N(R^8)C(O)R^9$, 또는 $-SO(C_1-C_4)$알킬인 1개의 치환기에 의해 임의로 치환되고;

[0150] 각각의 R^8 및 R^9는 독립적으로 수소 또는 (C_1-C_4)알킬이고;

[0151] n은 2이다.

[0152] 한 실시양태에서, 본 발명은 하기와 같은 화학식 (II)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것으로, 여기서

[0153] A^1, A^2, A^3, A^4, 및 A^5는 각각 독립적으로 N 또는 CH이고, 여기서 A^1, A^2, A^3, A^4, 및 A^5 중 2 또는 3개는 N이고;

[0154] X^1 및 X^2는 각각 독립적으로 NR^{10} 또는 $C(R^{11})R^{12}$이고;

[0155] R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, 및 R^{2a}는 각각 수소이거나;

[0156] 또는 X^1은 NR^{10}이고, R^{1a} 및 R^{2a}는 함께 $-CH_2-$ 또는 $-(CH_2)_2-$를 나타내고, R^{1b} 및 R^{1c}는 각각 수소이거나;

[0157] 또는 X^1은 NR^{10}이고, R^{1c} 및 R^{2a}는 함께 $-CH_2-$ 또는 $-(CH_2)_2-$를 나타내고, R^{1a} 및 R^{1b}는 각각 수소이거나;

[0158] 또는 X^1은 NR^{10}이고, R^{1c} 및 R^{10}은 함께 $-CH_2-$ 또는 $-(CH_2)_2-$를 나타내고, R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{2a}는 각각 수소이고;

[0159] 각각의 R^3은 독립적으로 할로겐, 메틸, 및 디플루오로메틸로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0160] R^{6a}는 수소, 플루오로, 클로로, 또는 메틸이고;

[0161] 각각의 R^7은 독립적으로 (C_1-C_4)알킬, (C_2-C_4)알케닐, 할로(C_1-C_4)알킬, (C_3-C_6)시클로알킬, 및 (C_3-C_6)시클로알킬(C_1-C_2)알킬-로 이루어진 군으로부터 선택되고, 이들 각각은 $-CO_2R^8$, $-CONR^8R^9$, 히드록실, (C_1-C_4)알콕시,

$-OCONR^8R^9$, HO(C_1-C_4)알킬-, $-NR^8R^9$, $-N(R^8)C(O)R^9$, $-N(R^8)CO_2(C_1$-$C_4)$알킬, $-N(R^8)CONR^8R^9$, $-N(R^8)SO_2R^9$, $-SO(C_1$-$C_4)$알킬, $-SO_2(C_1$-$C_4)$알킬, $-SO_3R^8$, $-SO_2NR^8R^9$, 및 $-P(O)(OR^8)(OR^9)$로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기에 의해 임의로 치환되고;

[0162] 각각의 R^8 및 R^9는 독립적으로 수소 또는 (C_1-C_4)알킬이고;

[0163] 각각의 R^{10}은 독립적으로 수소 및 R^7로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0164] 각각의 R^{11}은 R^7이고;

[0165] 각각의 R^{12}는 독립적으로 수소, 할로겐, 및 히드록실로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0166] m은 1 또는 2이고;

[0167] n은 2 또는 3이다.

[0168] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 하기와 같은 화학식 (II)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것으로, 여기서

[0169] A^1 및 A^2는 각각 CH이거나;

[0170] 또는 A^1 및 A^2 중 1개는 N이고 다른 1개는 CH이고;

[0171] A^3 및 A^5는 각각 N이고;

[0172] A^4는 CH이고;

[0173] X^1은 NR^{10}이고 X^2는 $C(R^{11})R^{12}$이고;

[0174] R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, 및 R^{2a}는 각각 수소이거나;

[0175] 또는 X^1은 NR^{10}이고, R^{1c} 및 R^{10}은 함께 $-CH_2-$ 또는 $-(CH_2)_2-$를 나타내고, R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{2a}는 각각 수소이고;

[0176] 각각의 R^3은 독립적으로 플루오로 또는 클로로이고;

[0177] R^{6a}는 수소 또는 메틸이고;

[0178] 각각의 R^7은 (C_1-C_4)알킬이고, 이는, $-CO_2H$, 히드록실, $-N(R^8)C(O)R^9$, 또는 $-SO(C_1$-$C_4)$알킬인 1개의 치환기에 의해 임의로 치환되고;

[0179] 각각의 R^8 및 R^9는 독립적으로 수소 또는 (C_1-C_4)알킬이고;

[0180] R^{10} 및 R^{11}은 각각 독립적으로 R^7이고;

[0181] R^{12}는 수소이고;

[0182] m은 1 또는 2이고;

[0183] n은 2 또는 3이다.

[0184] 한 실시양태에서, 본 발명은 하기와 같은 화학식 (III)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것으로, 여기서

[0185] A^1 및 A^2는 각각 CH이거나;

[0186] 또는 A^1 및 A^2 중 1개는 N이고 다른 1개는 CH이고;

[0187] A^3은 N이고;

[0188] X^{2a}는 $C(R^{11a})R^{12a}$이고;

[0189] R^{1c}는 수소이고;

[0190] R^{3a} 및 R^{3b}는 각각 클로로이고;

[0191] R^{6a}는 수소 또는 메틸이고;

[0192] R^{10a}는 (C_1-C_4)알킬이고, 이는 $-CO_2H$, 히드록실, 또는 $-SO_2(C_1-C_4)$알킬에 의해 임의로 치환되거나;

[0193] 또는 R^{1c} 및 R^{10a}는 함께 $-CH_2-$ 또는 $-(CH_2)_2-$를 나타내고;

[0194] R^{11a}는 (C_1-C_4)알킬이고, 이는, $-CO_2H$ 또는 $-NHCO(C_1-C_4)$알킬인 1개의 치환기에 의해 임의로 치환되고;

[0195] R^{12a}는 수소이고;

[0196] m은 1 또는 2이다.

[0197] 본 발명의 구체적 화합물은 하기를 포함한다:

[0198] 2-(4-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페라진-1-일)-N-메틸아세트아미드;

[0199] N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)-4-히드록시피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드;

[0200] 3-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)프로판산;

[0201] 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

[0202] 1-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)-4-히드록시피페리딘-4-일)메틸)-3-메틸우레아;

[0203] 메틸 ((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)-4-히드록시피페리딘-4-일)메틸)카르바메이트;

[0204] 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)에탄술폰산;

[0205] (1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메탄술폰산;

[0206] N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드;

[0207] 2-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)아세트산;

[0208] 3-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)프로판산;

[0209] N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-(2-(메틸술포닐)에틸)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드;

[0210] 3-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)프로판아미드;

[0211] N-((1-((2-((6-(4-(2-(1H-테트라졸-5-일)에틸)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드;

[0212] N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-(2-(메틸술피닐)에틸)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드;

[0213] N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-(4-(메틸술포닐)부탄-2-일)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드;

[0214] 1-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(3-(메틸술피닐)부틸)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)-3-메틸우레아;

[0215] 1-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(4-(메틸술포닐)부탄-2-일)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)-3-메틸우레아;

[0216] N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(4-(메틸술포닐)부탄-2-일)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드;

[0217] 1-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(4-히드록시부탄-2-일)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)-3-메틸우레아;

[0218] 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(1-히드록시프로판-2-일)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

[0219] 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(3-히드록시시클로부틸)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

[0220] 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(1,3-디히드록시프로판-2-일)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

[0221] 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-((1s,3s)-3-히드록시-3-메틸시클로부틸)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

[0222] 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-((1r,3r)-3-히드록시-3-메틸시클로부틸)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

[0223] N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-((트랜스)-3-(메틸술폰아미도)시클로부틸)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드;

[0224] N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-((시스)-3-(메틸술폰아미도)시클로부틸)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드;

[0225] N-((1-((2-((6-(4-(2-아미노에틸)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드;

[0226] N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-(2,4-디히드록시부틸)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드;

[0227] (2-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)에틸)포스폰산;

[0228] 2-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)에틸 카르바메이트;

[0229] N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-(2-(N-메틸메틸술폰아미도)에틸)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드;

[0230] 4-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)-4-옥소부탄산;

[0231] N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-((1-(히드록시메틸)시클로프로필)메틸)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드;

[0232] N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-((1-히드록시시클로프로필)메틸)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드;

[0233] 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-(3-(메틸술포닐)프로필)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)-N-에틸아세트아미드;

[0234] 1-(2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(3-(메틸술포닐)프로필)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)-N-메틸메탄아민;

[0235] 3-(4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-(술파모일메틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)프로판산;

[0236] 3-(4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-((메틸술포닐)메틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)프로판산;

[0237] 1-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)-3-메틸우레아;

[0238] 3-(4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-((3-메틸우레이도)메틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)프로판산;

[0239] N-((1-((5-(4-아미노페녹시)-3',5'-디클로로-[1,1'-비페닐]-3-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드;

[0240] N-((1-((5-((5-아미노피리미딘-2-일)옥시)-3',5'-디클로로-[1,1'-비페닐]-3-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드;

[0241] 3-(4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-(메틸술폰아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)프로판산;

[0242] N-((1-((5-((5-아미노피리딘-2-일)옥시)-3',5'-디클로로-[1,1'-비페닐]-3-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드;

[0243] N-((1-((5-((6-아미노-5-플루오로피리딘-3-일)옥시)-3',5'-디클로로-[1,1'-비페닐]-3-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드;

[0244] 1-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)-3-메틸우레아;

[0245] 3-(4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-((3-메틸우레이도)메틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)프로판-1-술폰아미드;

[0246] 메틸 ((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)카르바메이트;

[0247] 3-(4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((메틸아미노)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)프로판산;

[0248] 3-(4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-플루오로-4-(((메톡시카르보닐)아미노)메틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)프로판산;

[0249] 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)에탄올;

[0250] 2-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)옥시)아세트산;

[0251] 3-(4-(5-((4-((4-(2-(카르바모일옥시)에틸)피페라진-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)프로판산;

[0252] 3-(4-(5-((4-((4-(2-(카르바모일옥시)에틸)피페라진-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)프로판산;

[0253] 3-(3-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-(((메톡시카르보닐)아미노)메틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)프로판산;

[0254] 4-(4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-(2-히드록시에틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)-2-메틸부탄산;

[0255] 3-(4-(5-((4-((4-(시클로프로판카르복스아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)프로판산;

[0256] 4-(4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-(프로피온아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)-2-메틸부탄산;

[0257] 4-(4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-플루오로피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)부탄-2-올;

[0258] 3-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3-클로로-5-(디플루오로메틸)페닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)프로판산;

[0259] 3-(4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-(((메톡시카르보닐)아미노)메틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)프로판산;

[0260] 메틸 ((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)카르바메이트;

[0261] N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드;

[0262] 메틸 ((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)카르바메이트;

[0263] (1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸 메틸카르바메이트;

[0264] (1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸 메틸카르바메이트;

[0265] N-((1-((3',5'-디클로로-5-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드;

[0266] 1-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)-3-메틸우레아;

[0267] 1-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)-3-메틸우레아;

[0268] N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(8-메틸-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드;

[0269] 5-((4-((4-((1H-테트라졸-5-일)메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘;

[0270] (1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸 메틸카르바메이트;

[0271] (1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸 메틸카르바메이트;

[0272] 1-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)-3-메틸우레아;

[0273] 메틸 ((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)카르바메이트;

[0274] 3-(4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-(((메틸카르바모일)옥시)메틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)프로판산;

[0275] 3-(4-(5-((4-((4-(3-아미노-3-옥소프로필)피페라진-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)프로판산;

[0276] 3-(4-(5-((4-((4-(2-아미노-2-옥소에틸)피페라진-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)프로판산;

[0277] 3-(4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-(((1R,7S,8r)-8-(메틸술폰아미도)-4-아자비시클로[5.1.0]옥탄-4-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)프로판산;

[0278] 4-(4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-(((1R,7S,8r)-8-(메틸술폰아미도)-4-아자비시클로[5.1.0]옥탄-4-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)-2-메틸부탄산;

[0279] 4-(4-(5-((4-(((1R,7S,8r)-8-아세트아미도-4-아자비시클로[5.1.0]옥탄-4-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)-2-메틸부탄산;

[0280] 4-(4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-(피롤리딘-1-일메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)-2-메틸부탄산;

[0281] 3-(4-(5-((4-((4-(시클로프로판카르복스아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)프로판산;

[0282] 3-(4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-((디메틸포스포릴)메틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)프로판산;

[0283] 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트아미드;

[0284] 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)에탄술폰아미드;

[0285] 3-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)프로판아미드;

[0286] N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리미딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드;

[0287] N-((1-((6-(3,5-디클로로페닐)-2-((6-(피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리미딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드;

[0288] N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((5-플루오로-6-(피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)-4-히드록시피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드;

[0289] N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드;

[0290] N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드;

[0291] 3-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)-N-메틸프로판아미드;

[0292] 3-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)부탄아미드;

[0293] 4-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)부탄아미드;

[0294] 1-(5-((3',5'-디클로로-5-(((2-메톡시에틸)아미노)메틸)-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)피리딘-2-일)-N-메틸피페리딘-4-아민;

[0295] 1-(3',5'-디클로로-5-((6-(헥사히드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)피리딘-3-일)옥시)-[1,1'-비페닐]-3-일)-N-메틸메탄아민;

[0296] N1-(5-((3',5'-디클로로-5-(모르폴리노메틸)-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)피리딘-2-일)에탄-1,2-디아민;

[0297] 1-(5-((3',5'-디클로로-5-((메틸아미노)메틸)-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)피리딘-2-일)피페리딘-4-아민;

[0298] N1-(5-((3',5'-디클로로-5-((메틸아미노)메틸)-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)피리딘-2-일)프로판-1,3-디아민;

[0299] 1-(3',5'-디클로로-5-((6-(3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)-[1,1'-비페닐]-3-일)-N-메틸메탄아민;

[0300] 1-(5-((6-(1,4-디아제판-1-일)피리딘-3-일)옥시)-3',5'-디클로로-[1,1'-비페닐]-3-일)-N-메틸메탄아민;

[0301] 1-(3',5'-디클로로-5-((6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)-[1,1'-비페닐]-3-일)-N-메틸메탄아민;

[0302] N-((1-((5-((6-((2-아미노-2-메틸프로필)아미노)피리딘-3-일)옥시)-3',5'-디클로로-[1,1'-비페닐]-3-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드;

[0303] N-((1-((5-((6-((3S,4R)-4-아미노-3-플루오로피페리딘-1-일)피리딘-3-일)옥시)-3',5'-디클로로-[1,1'-비페닐]-3-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드;

[0304] N-((1-((3',5'-디클로로-5-((6-(3-옥소헥사히드로이미다조[1,5-a]피라진-7(1H)-일)피리딘-3-일)옥시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드;

[0305] 1-(5-((6-(3-클로로-5-메틸페닐)-4-((메틸아미노)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페리딘-4-아민;

[0306] N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((5-(피페라진-1-일)피라진-2-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드;

[0307] N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((5-(4-메틸피페라진-1-일)피라진-2-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드;

[0308] 3-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피라진-2-일)피페라진-1-일)프로판산;

[0309] 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((5-(피페라진-1-일)피라진-2-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

[0310] N-((1-((3',5'-디클로로-5-((2-(4-(3-히드록시프로필)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드;

[0311] 3-(1-((3',5'-디클로로-5-((2-(4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메틸)피페리딘-4-일)프로판산;

[0312] 3-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3-클로로-5-플루오로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)프로판산;

[0313] 3-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3-브로모-5-플루오로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)프로판산;

[0314] 2-(1-((3',5'-디클로로-5-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

[0315] N-((1-((2-((2-(1,4-디아제판-1-일)피리미딘-5-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드;

[0316] N-((1-((2-((2-(4-아미노피페리딘-1-일)피리미딘-5-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드;

[0317] 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)-N,N-디메틸에탄아민 옥시드;

[0318] N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((5-플루오로-6-(피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드;

[0319] 2-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)옥시)아세트산;

[0320] 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(6-히드록시-1,4-디아제판-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

[0321] 2-(1-((2-((2-(4-아미노-4-(2-히드록시에틸)피페리딘-1-일)피리미딘-5-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

[0322] ((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)디메틸포스핀 옥시드;

[0323] 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

[0324] 3-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)아제티딘-3-일)부탄산;

[0325] 2-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피롤리딘-3-일)옥시)아세트산;

[0326] 2-(2-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)옥타히드로시클로펜타[c]피롤-5-일)아세트산;

[0327] 3-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)프로판산;

[0328] 3-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)-2-메틸프로판산;

[0329] 2-(1-((2-((2-(1,4-디아제판-1-일)피리미딘-5-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

[0330] 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(5-메틸헥사히드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

[0331] (S)-3-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)-2-메틸프로판산;

[0332] 1-(7-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일)-2-히드록시에타논;

[0333] (1R,7S,8r)-4-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)-4-아자비시클로[5.1.0]옥탄-8-카르복실산;

[0334] (R)-3-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)-2-메틸프로판산;

[0335] 1-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)프로판-2-올;

[0336] 3-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)-2-히드록시프로판산;

[0337] 2-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)옥시)아세트산;

[0338] 9-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)-2-옥사-4,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-온;

[0339] 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트아미드;

[0340] 1-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)옥시)시클로프로판카르복실산;

[0341] 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(6-메톡시-4-메틸-1,4-디아제판-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

[0342] N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(6-플루오로-4-메틸-1,4-디아제판-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드;

[0343] 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(6-히드록시-4,6-디메틸-1,4-디아제판-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

[0344] 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(6-플루오로-4-메틸-1,4-디아제판-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

[0345] 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((4-메틸-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

[0346] 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-메틸-6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

[0347] 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-(4-(4-메틸피페라진-1-일)페녹시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

[0348] 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((5-플루오로-6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

[0349] 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

[0350] (S)-2-(4-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)-1,4-옥사제판-7-일)에탄올;

[0351] N-((1R,5S,6r)-3-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-6-일)아세트아미드;

[0352] 1-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)프로판-2-온;

[0353] 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

[0354] N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-메틸피페라진-1-일)피리다진-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드;

[0355] 2-(1-((2-((2-(4-아미노피페리딘-1-일)피리미딘-5-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

[0356] (S)-2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(3-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

[0357] 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(3,3-디메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

[0358] 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(헥사히드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

[0359] 2-(1-((2-((2-(3,6-디아자비시클로[3.1.1]헵탄-3-일)피리미딘-5-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

[0360] 2-(1-((2-((2-(3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리미딘-5-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

[0361] 2-(1-((2-((2-(4,7-디아자스피로[2.5]옥탄-7-일)피리미딘-5-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

[0362] 2-(1-((2-((2-(4-아미노-4-(히드록시메틸)피페리딘-1-일)피리미딘-5-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-

일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

[0363] 2-(1-((2-((6-(1,4-디아제판-1-일)피리딘-3-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

[0364] N-((1-((3',5'-디클로로-5-((2-(4-(2-(메틸술포닐)에틸)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드;

[0365] 3-(4-(5-((5-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-3',5'-디클로로-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)프로판산;

[0366] 3-(4-(6-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리다진-3-일)피페라진-1-일)프로판산;

[0367] 3-(4-(5-((5-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-3',5'-디클로로-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)프로판아미드;

[0368] 1-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(3-히드록시프로필)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)-3-메틸우레아;

[0369] 메틸 (3-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)프로파노일)카르바메이트;

[0370] 1-(2-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)에틸)시클로프로판카르복실산;

[0371] 4-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)-2-메틸부탄산;

[0372] 메틸 (3-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)프로파노일)카르바메이트;

[0373] 메틸 (3-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)프로파노일)카르바메이트;

[0374] 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(2,3-디히드록시프로필)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

[0375] 4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)-1-메틸피페라진 1-옥시드;

[0376] 4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)-1,1-비스(2-히드록시에틸)피페라진-1-윰;

[0377] N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드;

[0378] 4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)-1,1-디메틸피페라진-1-윰;

[0379] N-((1-((2-((6-(4-아미노-3-플루오로피페리딘-1-일)피리딘-3-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드;

[0380] N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-((1S,4S)-5-(2-(메틸술포닐)에틸)-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드;

[0381] N-((1-((2-((6-((3S,4R)-3-(아미노메틸)-4-히드록시피롤리딘-1-일)피리딘-3-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드;

[0382] 3-((1R,5S)-3-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)프로판산;

[0383] (S)-3-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-

2-일)-2-메틸피페라진-1-일)프로판산;

[0384] 2-(1-((2-((6-((1S,4S)-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)피리딘-3-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

[0385] 4-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)-2-에틸부탄산;

[0386] 3-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)-2,2-디메틸프로판산;

[0387] 3-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)-1,4-디아제판-1-일)프로판산;

[0388] 3-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)-2,2-디메틸피페라진-1-일)프로판산;

[0389] N-((1-((2-((6-(1,4-디아제판-1-일)피리딘-3-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드;

[0390] N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-(메틸아미노)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드;

[0391] N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(헥사히드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드;

[0392] N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(3-(히드록시메틸)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드;

[0393] N-((1-((2-((6-(4-아미노피페리딘-1-일)피리딘-3-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드;

[0394] N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드;

[0395] N-((1-((2-((6-(4-아미노-3,3-디메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드;

[0396] N-((1-((2-((6-(2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)피리딘-3-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드;

[0397] N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드;

[0398] 1-(3',5'-디클로로-5-((6-(헥사히드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)피리딘-3-일)옥시)-[1,1'-비페닐]-3-일)-N-메틸메탄아민;

[0399] 1-(5-((6-((1S,4S)-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)피리딘-3-일)옥시)-3',5'-디클로로-[1,1'-비페닐]-3-일)-N-메틸메탄아민;

[0400] 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-((1S,4S)-5-메틸-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

[0401] 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(3-(메틸술피닐)부틸)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

[0402] 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(3-(메틸술포닐)부틸)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

[0403] 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

[0404] 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-

일)아세트산;

[0405] 4-(4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-(((메틸카르바모일)옥시)메틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)펜탄산;

[0406] (1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(4-히드록시부탄-2-일)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸 메틸카르바메이트;

[0407] (1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(3-(메틸술포닐)프로필)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸 메틸카르바메이트;

[0408] 3-(4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-(((메틸카르바모일)옥시)메틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)시클로부탄카르복실산;

[0409] 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

[0410] 3-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)-2-메틸프로판산;

[0411] N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(3-(메틸술포닐)부틸)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드;

[0412] 4-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)펜탄산;

[0413] 3-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)시클로부탄카르복실산;

[0414] 메틸 ((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-(3-(메틸술포닐)프로필)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)카르바메이트;

[0415] N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-(3-(메틸술포닐)부틸)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드;

[0416] 1-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-(3-(메틸술포닐)부틸)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)-3-메틸우레아;

[0417] 1-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(3-(메틸술포닐)부틸)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)-3-메틸우레아;

[0418] 3-(4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-((3-메틸우레이도)메틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)시클로부탄카르복실산;

[0419] 4-(4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-(((메톡시카르보닐)아미노)메틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)펜탄산;

[0420] 메틸 ((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(3-(메틸술포닐)프로필)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)카르바메이트;

[0421] 2-((1R,7S,8r)-4-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)-4-아자비시클로[5.1.0]옥탄-8-일)아세트산;

[0422] 2-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)옥시)-2-메틸프로판산;

[0423] 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(6-히드록시-4-메틸-1,4-디아제판-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

[0424] 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

[0425] 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(6-메틸-3,6-디아자비시클로[3.1.1]헵탄-3-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-

4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

[0426] 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-((1-히드록시시클로프로필)메틸)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

[0427] 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-에틸-1,4-디아제판-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

[0428] 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-((1S,4S)-5-메틸-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

[0429] 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-((1S,4S)-5-에틸-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

[0430] 2-(1-((2-((2-(4-시클로프로필피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

[0431] 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-에틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

[0432] 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-이소프로필피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

[0433] 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(2-플루오로에틸)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

[0434] 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(3-히드록시부틸)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

[0435] 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(4-히드록시부탄-2-일)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

[0436] 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(4-(메틸아미노)부탄-2-일)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

[0437] 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(4-(디메틸아미노)부탄-2-일)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

[0438] 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(2-((메틸카르바모일)옥시)에틸)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

[0439] 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(3-(메틸술포닐)프로필)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

[0440] 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-(3-(메틸술포닐)프로필)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

[0441] 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-(2-메톡시에틸)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

[0442] N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(2-메톡시에틸)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드;

[0443] 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(3-술파모일프로필)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

[0444] 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(2-메톡시에틸)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

[0445] 3-(4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-(((메틸카르바모일)옥시)메틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)프로판산;

[0446] 4-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)

피페라진-1-일)부탄산;

[0447] N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-(2-메톡시에틸)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드;

[0448] N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-(3-(메틸술포닐)프로필)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드;

[0449] 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-(3-술파모일프로필)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

[0450] N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(3-술파모일프로필)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드;

[0451] 1-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-(2-메톡시에틸)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)-3-메틸우레아;

[0452] 1-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-(3-(메틸술포닐)프로필)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)-3-메틸우레아;

[0453] 3-(4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-((3-메틸우레이도)메틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)프로판산;

[0454] 1-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(3-(메틸술포닐)프로필)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)-3-메틸우레아;

[0455] 3-(4-(5-((5-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-3',5'-디클로로-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)프로판산;

[0456] N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(3-(메틸술포닐)프로필)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드;

[0457] 3-(4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-((3-메틸우레이도)메틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)프로판-1-술폰아미드;

[0458] 3-(4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-((3-메틸우레이도)메틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)프로판아미드;

[0459] 1-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(2-메톡시에틸)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)-3-메틸우레아;

[0460] 3-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)프로판산;

[0461] 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-(3-(메틸술포닐)프로필)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트아미드;

[0462] 3-(4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-히드록시-4-((3-메틸우레이도)메틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)프로판아미드;

[0463] 3-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)-3-플루오로피리딘-2-일)피페라진-1-일)프로판산;

[0464] 3-(4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-(((에톡시카르보닐)아미노)메틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)프로판산;

[0465] 3-(4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-(2-(에틸아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)프로판산;

[0466] 3-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)-2-메틸프로판산;

[0467] 3-(4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-((3-메틸우레이도)메틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)-3-플루

오로피리딘-2-일)피페라진-1-일)프로판산;

[0468] 3-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-(3-(메틸술포닐)프로필)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)프로판산;

[0469] 3-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(3-(메틸술포닐)프로필)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)프로판산;

[0470] 3-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3-클로로-4,5-디플루오로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)프로판아미드;

[0471] 1-((1-((2-(3-클로로-5-플루오로페닐)-6-((2-(4-(3-(메틸술포닐)프로필)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)-3-메틸우레아;

[0472] 메틸 ((1-((2-(3-클로로-5-플루오로페닐)-6-((2-(피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)카르바메이트;

[0473] 3-(4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-(2-(메틸술포닐)에틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)프로판산;

[0474] 3-(4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-(2-술파모일에틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)프로판산;

[0475] 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(2-(1-히드록시시클로프로필)에틸)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

[0476] 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(3-히드록시-3-메틸부틸)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

[0477] 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(3-히드록시-2,2-디메틸프로필)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

[0478] 3-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)부탄산;

[0479] 3-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)부탄산;

[0480] 3-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)-2-메틸프로판산;

[0481] 3-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)-2-메틸프로판아미드;

[0482] N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(2-(메틸술포닐)에틸)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드;

[0483] N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(2-술파모일에틸)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드;

[0484] 2-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)에탄술폰산;

[0485] 2-((4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)메틸)부탄산;

[0486] N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-(2-술파모일에틸)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드;

[0487] 1-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-(2-(메틸술포닐)에틸)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)-3-메틸우레아;

[0488] 3-(4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-((3-메틸우레이도)메틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-

2-일)피페라진-1-일)-2-메틸프로판아미드;

[0489] 3-(4-(5-((3',5'-디클로로-5-((4-((3-메틸우레이도)메틸)피페리딘-1-일)메틸)-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)-2-메틸프로판산;

[0490] N-((1-((3',5'-디클로로-5-((6-(4-(2-(메틸술포닐)에틸)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드;

[0491] (S)-3-(4-(5-((6-(3,5-디클로로로페닐)-4-((4-(((메톡시카르보닐)아미노)메틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)-2-메틸피페라진-1-일)프로판산;

[0492] 1-((1-((2-(3,5-디클로로로페닐)-6-((2-(4-(3-히드록시부틸)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)-3-메틸우레아;

[0493] 3-(3-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)프로판산;

[0494] 메틸 3-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)프로파노에이트;

[0495] (R)-2-(1-((2-(3,5-디클로로로페닐)-6-((2-(4-(2-히드록시프로필)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

[0496] (R)-2-(1-((2-(3,5-디클로로로페닐)-6-((6-(4-(2-히드록시프로필)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

[0497] 2-(1-((2-(3,5-디클로로로페닐)-6-((6-(4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

[0498] 3-(1-((2-(3,5-디클로로로페닐)-6-((2-(4-((R)-2-히드록시프로필)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)-2-메틸프로판산;

[0499] (R)-N-((1-((2-(3,5-디클로로로페닐)-6-((2-(4-(2-히드록시프로필)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드;

[0500] N-((1-((2-(3,5-디클로로로페닐)-6-((2-(4-(2-히드록시-2-메틸프로필)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드;

[0501] N-((1-((2-(3,5-디클로로로페닐)-6-((2-(4-(3-플루오로-2-히드록시프로필)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드;

[0502] (R)-(1-((2-(3,5-디클로로로페닐)-6-((6-(4-(2-히드록시프로필)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸 메틸카르바메이트;

[0503] 2-(1-((2-(3,5-디클로로로페닐)-6-((2-(4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

[0504] (1-((2-(3,5-디클로로로페닐)-6-((2-(4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸 메틸카르바메이트;

[0505] (R)-(1-((2-(3,5-디클로로로페닐)-6-((2-(4-(2-히드록시프로필)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸 메틸카르바메이트;

[0506] (R)-1-((1-((2-(3,5-디클로로로페닐)-6-((6-(4-(2-히드록시프로필)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)-3-메틸우레아;

[0507] (R)-1-((1-((2-(3,5-디클로로로페닐)-6-((2-(4-(2-히드록시프로필)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)-3-메틸우레아;

[0508] 메틸 ((1-((2-(3,5-디클로로로페닐)-6-((2-(4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)카르바메이트;

[0509] (R)-메틸 ((1-((2-(3,5-디클로로로페닐)-6-((2-(4-(2-히드록시프로필)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-

4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)카르바메이트;

[0510] 1-((1-((3',5'-디클로로-5-((2-(4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)-3-메틸우레아;

[0511] 3-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)프로판산;

[0512] N-((1-((2-(3-클로로-5-플루오로페닐)-6-((2-(4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드;

[0513] 3-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)-2-히드록시프로판산;

[0514] (R)-2-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(2-히드록시프로필)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)옥시)아세트산;

[0515] ((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)보론산;

[0516] (2-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)에틸)보론산;

[0517] ((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)디메틸포스핀 옥시드;

[0518] (1R,7S,8r)-4-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)-4-아자비시클로[5.1.0]옥탄-8-카르복실산;

[0519] ((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)보론산;

[0520] (2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)에틸)보론산;

[0521] (1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸 아세틸카르바메이트;

[0522] N-1-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)-N'-메톡실카르보닐우레아;

[0523] N-(((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)카르바모일)메탄술폰아미드;

[0524] N-(((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)카르바모일)아세트아미드;

[0525] N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)카르바모일)메탄술폰아미드;

[0526] 1-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)우레아;

[0527] (S)-(4-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)-1,4-옥사제판-7-일)메탄올;

[0528] (1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)디메틸포스핀 옥시드;

[0529] 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)아미노)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

[0530] 2-(1-((6-(3,5-디클로로페닐)-3-메틸-2-((5-(4-메틸피페라진-1-일)피라진-2-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘

-4-일)아세트산;

[0531] 2-(1-((2-((2-(1,4-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-4-일)피리미딘-5-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

[0532] N-((1-((2-((2-(3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리미딘-5-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드;

[0533] 메틸 ((1-((2-((2-(1,4-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-4-일)피리미딘-5-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)카르바메이트;

[0534] (1R,7S,8r)-4-((2-((2-(1,4-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-4-일)피리미딘-5-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)-4-아자비시클로[5.1.0]옥탄-8-카르복실산;

[0535] 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-플루오로피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)-1,4-디아자비시클로[3.2.1]옥탄;

[0536] 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((5-(4-메틸피페라진-1-일)피라진-2-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

[0537] 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((5-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)피라진-2-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

[0538] 4-(4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-(2-히드록시에틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피라진-2-일)피페라진-1-일)-2-메틸부탄산;

[0539] 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((5-(피페라진-1-일)피라진-2-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)에탄올;

[0540] 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((5-(4-(2-히드록시-2-메틸프로필)피페라진-1-일)피라진-2-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

[0541] 2-(1-((2-((6-(1,4-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-4-일)피리다진-3-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

[0542] 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((5-(4-에틸-1,4-디아제판-1-일)피라진-2-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

[0543] 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((5-((1S,4S)-5-메틸-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)피라진-2-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

[0544] 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((5-(4-이소프로필피페라진-1-일)피라진-2-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

[0545] 2-(1-((2-((5-(1,4-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-4-일)피라진-2-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

[0546] 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((5-(4-(3-히드록시부틸)피페라진-1-일)피라진-2-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

[0547] 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((5-(4-메틸피페라진-1-일)피라진-2-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)에탄올;

[0548] 3-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((5-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)피라진-2-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)-2-메틸프로판산;

[0549] 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((5-(6-메틸-3,6-디아자비시클로[3.1.1]헵탄-3-일)피라진-2-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

[0550] 1-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((5-(4-메틸피페라진-1-일)피라진-2-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)옥시)시클로프로판카르복실산;

[0551] 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((5-(4-(3-(메틸술포닐)프로필)피페라진-1-일)피라진-2-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

[0552] 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-에틸-1,4-디아제판-1-일)피리다진-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

[0553] 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)피리다진-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

[0554] 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-((1S,4S)-5-메틸-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)피리다진-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

[0555] 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-에틸피페라진-1-일)피리다진-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

[0556] 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-메틸피페라진-1-일)피리다진-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

[0557] 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-메틸피페라진-1-일)피리다진-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)에탄올;

[0558] (1R,7S,8r)-4-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-메틸피페라진-1-일)피리다진-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)-4-아자비시클로[5.1.0]옥탄-8-카르복실산;

[0559] (1R,7S,8r)-4-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)피리다진-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)-4-아자비시클로[5.1.0]옥탄-8-카르복실산;

[0560] 3-(4-(6-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리다진-3-일)피페라진-1-일)-2-메틸프로판산;

[0561] (R)-3-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-메틸피페라진-1-일)피리다진-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)-2-메틸프로판산;

[0562] (S)-3-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-메틸피페라진-1-일)피리다진-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)-2-메틸프로판산;

[0563] 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-((1S,4S)-5-에틸-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)피리다진-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

[0564] 3-(4-(5-((4-(((1R,7S,8r)-8-아세트아미도-4-아자비시클로[5.1.0]옥탄-4-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)프로판산;

[0565] 메틸 4-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)-2-메틸부타노에이트;

[0566] 4-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)-2-메틸부탄산;

[0567] 4-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)-2,2-디메틸부탄산;

[0568] 2-(1-((6-(3,5-디클로로페닐)-3-메틸-2-((6-(4-메틸피페라진-1-일)피리다진-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

[0569] N-((1-((2-(3-클로로-5-플루오로페닐)-6-((2-(4-(4-(메틸술포닐)부탄-2-일)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드;

[0570] 1-((1-((2-(3-클로로-5-플루오로페닐)-6-((2-(4-(4-(메틸술포닐)부탄-2-일)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)-3-메틸우레아;

[0571] 2-(1-((2-(3-클로로-5-플루오로페닐)-6-((2-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

[0572] 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-(이소프로필(2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)아미노)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

[0573] 2-(1-((3',5'-디클로로-4-플루오로-5-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

[0574] 2-(1-((6-(3,5-디클로로페닐)-3-플루오로-2-((6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

[0575] 2-(1-((6-(3,5-디클로로페닐)-3-플루오로-2-((2-(8-메틸-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

[0576] 2-(1-((6-(3,5-디클로로페닐)-3-플루오로-2-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

[0577] 2-(1-((6-(3,5-디클로로페닐)-3-플루오로-2-((4-메틸-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

[0578] 4-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)-3-플루오로피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)-2-메틸부탄산;

[0579] 2-(1-((2-((2-(3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리미딘-5-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)-3-플루오로피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

[0580] 2-(1-((6-(3,5-디클로로페닐)-3-플루오로-2-((2-메틸-6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

[0581] 2-(1-((6-(3,5-디클로로페닐)-3-플루오로-2-((6-(4-메틸피페라진-1-일)피리다진-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

[0582] 메틸 3-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)프로파노에이트;

[0583] 2-(1-((6-(3,5-디클로로페닐)-3-메틸-2-((6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

[0584] 2-(1-((2-((2-(4-((1H-1,2,3-트리아졸-5-일)메틸)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

[0585] 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-(메틸(2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)아미노)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

[0586] 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-(에틸(2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)아미노)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

[0587] 2-(1-((6-(3,5-디클로로페닐)-3-플루오로-2-((5-(4-메틸피페라진-1-일)피라진-2-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

[0588] 3-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피라진-2-일)피페라진-1-일)프로판아미드;

[0589] 4-(4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-(프로피온아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피라진-2-일)피페라진-1-일)-2-메틸부탄산;

[0590] N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((5-(4-(1-히드록시프로판-2-일)피페라진-1-일)피라진-2-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드;

[0591] 1-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((5-(4-메틸피페라진-1-일)피라진-2-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)-3-메틸우레아;

[0592] 메틸 ((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((5-(4-메틸피페라진-1-일)피라진-2-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)카르바메이트;

[0593] 4-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피라진-2-일)피페라진-1-일)-2-메틸부탄산;

[0594] (1R,7S,8r)-4-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)-4-아자비시클로[5.1.0]옥탄-8-카르복실산;

[0595] 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(8-메틸-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산; 및

[0596] 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(6-플루오로-1,4-디아제판-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

[0597] 또는 그의 제약상 허용되는 염.

[0598] 본 발명의 구체적 화합물은 특히 하기를 포함한다:

[0599] 3-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)프로판산;

[0600] N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-(2-(메틸술포닐)에틸)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드;

[0601] 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

[0602] N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드;

[0603] 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

[0604] 3-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)프로판산;

[0605] 2-(1-((6-(3,5-디클로로페닐)-3-메틸-2-((5-(4-메틸피페라진-1-일)피라진-2-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

[0606] 2-(1-((2-((2-(1,4-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-4-일)피리미딘-5-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

[0607] 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((5-(4-메틸피페라진-1-일)피라진-2-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산; 및

[0608] 4-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)-2-메틸부탄산;

[0609] 또는 그의 제약상 허용되는 염.

[0610] 본 발명의 구체적 화합물은 가장 특히 하기를 포함한다:

[0611] 3-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)프로판산;

[0612] 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

[0613] 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산;

[0614] 2-(1-((2-((2-(1,4-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-4-일)피리미딘-5-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산; 및

[0615] 4-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)-2-메틸부탄산;

[0616] 또는 그의 제약상 허용되는 염.

[0617] 전형적으로, 그러나 절대적이지는 않게, 본 발명의 염은 제약상 허용되는 염이다. 염기성 아민 또는 다른 염기성 관능기를 함유하는 개시된 화합물의 염은 유리 염기의 무기 산, 예컨대 염산, 브로민화수소산, 황산, 질산, 인산 등으로의 처리 또는 유기 산, 예컨대 아세트산, 트리플루오로아세트산, 말레산, 숙신산, 만델산, 푸마르산, 말론산, 피루브산, 옥살산, 글리콜산, 살리실산, 피라노시딜산, 예컨대 글루쿠론산 또는 갈락투론산, 알파-히드록시산, 예컨대 시트르산 또는 타르타르산, 아미노산, 예컨대 아스파르트산 또는 글루탐산, 방향족 산, 예컨대 벤조산 또는 신남산, 술폰산, 예컨대 p-톨루엔술폰산, 메탄술폰산, 에탄술폰산 등으로의 처리를 포함한, 관련 기술분야에 공지된 임의의 적합한 방법에 의해 제조할 수 있다. 제약상 허용되는 염의 예는 술페이트, 피로술페이트, 비술페이트, 술파이트, 비술파이트, 포스페이트, 클로라이드, 브로마이드, 아이오다이드, 아세테이트, 프로피오네이트, 데카노에이트, 카프릴레이트, 아크릴레이트, 포르메이트, 이소부티레이트, 카프로에이트, 헵타노에이트, 프로피올레이트, 옥살레이트, 말로네이트 숙시네이트, 수베레이트, 세바케이트, 푸마레이트, 말레에이트, 부틴-1,4-디오에이트, 헥신-1,6-디오에이트, 벤조에이트, 클로로벤조에이트, 메틸벤조에이트, 디니트로벤조에이트, 히드록시벤조에이트, 메톡시벤조에이트, 프탈레이트, 페닐아세테이트, 페닐프로피오네이트, 페닐부트레이트, 시트레이트, 락테이트, γ-히드록시부티레이트, 글리콜레이트, 타르트레이트 만델레이트, 및 술포네이트, 예컨대 크실렌술포네이트, 메탄술포네이트, 프로판술포네이트, 나프탈렌-1-술포네이트 및 나프탈렌-2-술포네이트를 포함한다.

[0618] 카르복실산 또는 다른 산성 관능기를 함유하는 개시된 화합물의 염은 적합한 염기와 반응시킴으로써 제조될 수 있다. 이러한 제약상 허용되는 염은 제약상 허용되는 양이온을 제공하는 염기를 사용하여 제조될 수 있으며, 이는 알칼리 금속 염 (특히 나트륨 및 칼륨), 알칼리 토금속 염 (특히 칼슘 및 마그네슘), 알루미늄 염 및 암모늄 염, 뿐만 아니라 생리학상 허용되는 유기 염기 예컨대 트리메틸아민, 트리메틸아민, 트리에틸아민, 모르폴린, 피리딘, 피페리딘, 피콜린, 디시클로헥실아민, N,N'-디벤질에틸렌디아민, 2-히드록시에틸아민, 비스-(2-히드록시에틸)아민, 트리-(2-히드록시에틸)아민, 프로카인, 디벤질피페리딘, 데히드로아비에틸아민, N,N'-비스데히드로아비에틸아민, 글루카민, N-메틸글루카민, 콜리딘, 퀴닌, 퀴놀린, 및 염기성 아미노산 예컨대 리신 및 아르기닌으로부터 제조된 염을 포함한다.

[0619] 제약상 허용되지 않는 다른 염이 본 발명의 화합물의 제조에 유용할 수 있고, 이들은 본 발명의 추가 측면을 형성하는 것으로 고려되어야 한다. 이들 염, 예컨대 옥살산염 또는 트리플루오로아세테이트는 그들 자체로는 제약상 허용되지 않지만, 본 발명의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염을 수득하는데 있어서 중간체로서 유용한 염의 제조에 유용할 수 있다.

[0620] 화학식 (I)의 화합물은 결정질 또는 비결정질 형태로, 또는 그의 혼합물로서 존재할 수 있다. 화학식 (I-a)의 화합물은 결정질 또는 비결정질 형태로, 또는 그의 혼합물로서 존재할 수 있다. 통상의 기술자는 결정질 또는 비-결정질 화합물에 대해 제약상 허용되는 용매화물이 형성될 수 있다는 것을 인지할 것이다. 결정질 용매화물에서, 용매 분자는 결정화 동안 결정질 격자에 혼입된다. 용매화물은 비-수성 용매 예컨대 비제한적으로 에탄올, 이소프로판올, DMSO, 아세트산, 에탄올아민 또는 에틸 아세테이트를 수반할 수 있거나, 또는 이들은 결정질 격자에 혼입된 용매로서 물을 수반할 수 있다. 물이 결정질 격자에 혼입된 용매인 용매화물은 전형적으로 "수화물"로 지칭된다. 수화물은 화학량론적 수화물 뿐만 아니라 가변량의 물을 함유하는 조성물을 포함한다. 본 발명은 모든 이러한 용매화물을 포함한다.

[0621] 통상의 기술자는 결정질 형태로 존재하는, 그의 다양한 용매화물을 포함한 본 발명의 화합물이 다형성 (즉, 상이한 결정질 구조로 발생하는 능력)을 나타낼 수 있다는 것을 추가로 인지할 것이다. 이들 상이한 결정질 형태는 전형적으로 "다형체"로 알려져 있다. 본 발명은 모든 이러한 다형체를 포함한다. 다형체는 동일한 화학적 조성을 갖지만, 패킹, 기하학적 배열, 및 결정질 고체 상태의 다른 서술적 특성이 상이하다. 따라서, 다형체는 다양한 물리적 특성 예컨대 형상, 밀도, 경도, 변형성, 안정성 및 용해 특성을 가질 수 있다. 다형체는 전형적으로 확인을 위해 사용될 수 있는 상이한 융점, IR 스펙트럼 및 X선 분말 회절 패턴을 나타낸다. 통상의 기술자는 상이한 다형체가, 예를 들어, 화합물을 제조하는데 사용되는 반응 조건 또는 시약을 변화 또는 조정함으로써 제조될 수 있다는 것을 인지할 것이다. 예를 들어, 온도, 압력 또는 용매의 변화로 다형체를 생성할 수 있다. 또한, 하나의 다형체는 특정 조건 하에 또 다른 다형체로 자발적으로 전환될 수 있다.

[0622] 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염은 입체이성질체 형태로 존재할 수 있다 (예를 들어, 이는 1개 이상의 비대칭 탄소 원자를 함유함). 화학식 (I-a)의 화합물 또는 그의 염은 또한 입체이성질체 형태로 존재할 수 있다. 개별 입체이성질체 (거울상이성질체 및 부분입체이성질체) 및 이들의 혼합물은 본 발명의 범주 내에 포함된다. 마찬가지로, 화학식 (I) 또는 화학식 (I-a)의 화합물 또는 염은 화학식으로 제시되는 것 이외의 호변이성질체 형태로 존재할 수 있고, 이들은 또한 본 발명의 범주 내에 포함되는 것으로 이해된다. 본 발명은 상기 본원에

정의된 특정한 기의 모든 조합 및 하위세트를 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 본 발명의 범주는 입체이성질체의 혼합물 뿐만 아니라 정제된 거울상이성질체 또는 거울상이성질체적으로/부분입체이성질체적으로 풍부한 혼합물을 포함한다. 본 발명은 상기 본원에 정의된 특정한 기의 모든 조합 및 하위세트를 포함하는 것으로 이해되어야 한다.

[0623] 본 발명은 또한 1개 이상의 원자가 자연에서 통상적으로 발견되는 원자 질량 또는 질량수와 상이한 원자 질량 또는 질량수를 갖는 원자로 대체되었다는 사실을 제외하고는 화학식 (I) 및 하기에서 언급된 것과 동일한, 동위원소 표지된 화합물을 포함한다. 본 발명은 또한 화학식 (I-a)의 동위 원소 표지 화합물을 포함한다. 본 발명의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염에 혼입될 수 있는 동위원소의 예는 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 황, 플루오린, 염소, 및 아이오딘, 예컨대 ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{17}O, ^{18}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F, ^{36}Cl, ^{123}I, 및 ^{125}I를 포함한다.

[0624] 상기 언급된 동위원소 및/또는 다른 원자의 다른 동위원소를 함유하는 본 발명의 화합물 및 상기 화합물의 제약상 허용되는 염은 본 발명의 범주 내에 있다. 동위원소-표지된 본 발명의 화합물, 예를 들어 ^{3}H, ^{14}C와 같은 방사성 동위원소가 혼입된 것은 약물 및/또는 기질 조직 분포 검정에 유용하다. 삼중수소, 즉 ^{3}H, 및 탄소-14, 즉 ^{14}C 동위원소는 제조의 용이성 및 검출감도에 있어서 특히 바람직하다. ^{11}C 및 ^{18}F 동위원소는 PET (양전자 방출 단층촬영)에 특히 유용하고, ^{125}I 동위원소는 SPECT (단일 광자 방출 컴퓨터 단층촬영)에 특히 유용하며, 이들은 모두 뇌 영상화에 유용한 것이다. 추가로, 보다 무거운 동위원소, 예컨대 중수소, 즉 ^{2}H에 의한 치환은 보다 큰 대사 안정성으로부터 비롯된 특정 치료 이점, 예를 들어 증가된 생체내 반감기 또는 감소된 투여량 요건을 제공할 수 있으며, 따라서 일부 상황에서 바람직할 수 있다. 동위원소 표지된 본 발명의 화학식 (I) 및 하기의 화합물은 일반적으로 비-동위원소 표지된 시약 대신 용이하게 입수가능한 동위원소 표지된 시약으로 대체하여 하기 반응식 및/또는 실시예에 개시된 절차를 수행함으로써 제조될 수 있다. 화학식 (I-a)의 동위원소 표지 화합물은, 비-동위원소 표지 시약을 입수가 용이한 동위원소 표지 시약으로 치환함으로써, 하기 반응식 및/또는 실시예에 개시된 합성 절차를 수행하여 제조될 수 있다.

[0625] 본 발명은 추가로 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 1종 이상의 부형제 (또한 제약 기술 분야에서 담체 및/또는 희석제로서 지칭됨)를 포함하는 제약 조성물 (또한 제약 제제로서 지칭됨)을 제공한다. 개시내용은 또한 화학식 (I-a)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염과 1종 이상의 부형제를 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 부형제는 제제의 다른 성분과 상용성이며 그의 수용자 (즉, 환자)에게 해롭지 않다는 관점에서 허용된다.

[0626] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 제약 조성물에 유효량으로 제공된다. 특정 실시양태에서, 유효량은 치료 유효량이다. 특정 실시양태에서, 유효량은 예방 유효량이다. 특정 실시양태에서, 치료 유효량은 푸린의 이상 활성을 억제하는데 효과적인 양이다. 특정 실시양태에서, 치료 유효량은 질환 (예를 들어, 푸린의 이상 활성과 연관된 질환 (예를 들어, 섬유화 질환 예컨대 폐 섬유증 (예를 들어, 특발성 폐 섬유증, 비-특이적 간질성 폐렴 (NSIP), 통상성 간질성 폐렴 (UIP), 헤르만스키-푸들라크 증후군, 진행성 거대 섬유증 (탄광부 진폐증의 합병증), 결합 조직 질환-관련 폐 섬유증, 천식 및 COPD에서의 기도 섬유증, 급성 호흡 곤란 증후군 (ARDS) 연관 섬유증, 급성 폐 손상; 방사선-유도된 섬유증; 가족성 폐 섬유증; 폐고혈압), 신섬유증 (예를 들어, 당뇨병성 신병증, IgA 신병증, 루푸스 신염; 초점성 분절성 사구체경화증 (FSGS), 이식 신병증, 자가면역 신병증, 약물-유발 신병증, 고혈압-관련 신병증, 신원성 전신 섬유증), 간 섬유증 (예를 들어, 바이러스-유발 섬유증 (예를 들어 C형 간염 또는 B), 자가면역 간염, 원발성 담즙성 간경변증, 알콜성 간 질환, 비-알콜성 지방간 질환 예컨대 비-알콜성 지방간염 (NASH), 선천성 간 섬유증, 원발성 경화성 담관염, 약물-유발 간염, 간경변증), 피부 섬유증 (예를 들어, 비대성 반흔, 경피증, 켈로이드, 피부근염, 호산구성 근막염, 뒤퓌트랑 구축, 엘러스-단로스 증후군, 페이로니병, 이영양성 수포성 표피박리증, 구강 점막하 섬유증), 안구 섬유증 (예를 들어, AMD, 당뇨병성 황반 부종, 안구 건조, 녹내장), 심장 섬유증 (예를 들어, 울혈성 심부전, 심내막심근 섬유증, 비대성 심근병증 (HCM), 확장성 심근병증 (DCM), 부정맥유발성 우심실 심근병증 (ARVC), 고혈압 심장 질환, 심장 사르코이드증 및 심부전의 다른 형태) 및 다른 기타 섬유화 상태 (예를 들어, 종격 섬유증, 골수섬유증, 복막후 섬유증, 크론병, 신경섬유종증, 자궁 평활근종 (유섬유종), 만성 기관 이식 거부))를 치료하는데 효과적인 양이다.

[0627] 특정 실시양태에서, 유효량은 푸린의 활성을 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 적어도 98%만큼 억제하는데 효과적인

양이다. 특정 실시양태에서, 유효량은 푸린의 활성을 10% 이하, 20% 이하, 30% 이하, 40% 이하, 50% 이하, 60% 이하, 70% 이하, 80% 이하, 90% 이하, 95% 이하, 또는 98% 이하만큼 억제하는데 효과적인 양이다.

[0628] 적합한 제약상 허용되는 부형제는 선택된 특정한 투여 형태에 따라 달라질 것이다. 또한, 적합한 제약상 허용되는 부형제는 이들이 조성물 중에서 수행할 수 있는 특정한 기능으로 인해 선택될 수 있다. 예를 들어, 특정의 제약상 허용되는 부형제는 균일한 투여 형태의 제조를 용이하게 하는 그의 능력으로 인해 선택될 수 있다. 특정의 제약상 허용되는 부형제는 안정한 투여 형태의 제조를 용이하게 하는 그의 능력으로 인해 선택될 수 있다. 특정의 제약상 허용되는 부형제는 환자에게 투여시 본 발명의 화합물 또는 화합물들을 한 기관 또는 신체의 한 부분으로부터 또 다른 기관 또는 신체의 또 다른 부분으로의 운반 또는 수송하는 것을 용이하게 하는 그의 능력으로 인해 선택될 수 있다. 특정의 제약상 허용되는 부형제는 환자 순응도를 증진시키는 그의 능력으로 인해 선택될 수 있다.

[0629] 적합한 제약상 허용되는 부형제는 하기 유형의 부형제를 포함한다: 희석제, 충전제, 결합제, 붕해제, 윤활제, 활택제, 과립화제, 코팅제, 습윤제, 용매, 공-용매, 현탁화제, 유화제, 감미제, 향미제, 향미 차폐제, 착색제, 케이킹방지제, 함습제, 킬레이트화제, 가소제, 점도 증가제, 항산화제, 보존제, 안정화제, 계면활성제, 및 완충제. 통상의 기술자는 특정의 제약상 허용되는 부형제가 1종 초과의 기능을 수행할 수 있고, 제제 중에 부형제가 얼마나 많이 존재하는지 및 제제 중에 존재하는 다른 성분이 무엇인지에 따라 대안적 기능을 수행할 수 있음을 인지할 것이다.

[0630] 통상의 기술자는 본 발명에 사용하기에 적절한 양으로 적합한 제약상 허용되는 부형제를 선택할 수 있게 하는 관련 기술분야의 지식 및 기술을 보유한다. 또한, 제약상 허용되는 부형제가 기재되어 있고, 적합한 제약상 허용되는 부형제를 선택하는데 유용할 수 있는, 통상의 기술자에게 이용가능한 다수의 자료가 존재한다. 예는 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company), The Handbook of Pharmaceutical Additives (Gower Publishing Limited)], 및 [The Handbook of Pharmaceutical Excipients (the American Pharmaceutical Association 및 the Pharmaceutical Press)]을 포함한다.

[0631] 본 발명의 제약 조성물은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 기술 및 방법을 사용하여 제조된다. 관련 기술분야에서 통상적으로 사용되는 방법 중 일부는 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company)]에 기재되어 있다.

[0632] 제약 조성물은 단위 용량당 미리 결정된 양의 활성 성분을 함유하는 단위 투여 형태일 수 있다. 이러한 단위는 치료 유효 용량의 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염, 또는 주어진 시간에 다수의 단위 투여 형태를 투여하여 목적하는 치료 유효 용량을 달성할 수 있도록 하는 치료 유효 용량의 분획을 함유할 수 있다. 이러한 단위는 치료 유효 용량의 화학식 (I-a)의 화합물 또는 그의 염, 또는 주어진 시간에 다수의 단위 투여 형태를 투여하여 목적하는 치료 유효 용량을 달성할 수 있도록 하는 치료 유효 용량의 분획을 함유할 수 있다. 바람직한 단위 투여 제제는, 본원에서 상기 언급된 바와 같은 1일 용량 또는 분할-용량, 또는 그의 적절한 분획의 활성 성분을 함유하는 제제이다. 게다가, 이러한 제약 조성물은 제약 기술분야에 널리 공지된 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0633] 제약 조성물은 임의의 적절한 경로, 예를 들어, 경구 (협측 또는 설하 포함), 직장, 비강, 국소 (협측, 설하 또는 경피 포함), 질 또는 비경구 (피하, 근육내, 정맥내 또는 피내 포함) 경로에 의한 투여에 적합화될 수 있다. 이러한 조성물은 제약 기술분야에 공지된 임의의 방법에 의해, 예를 들어, 활성 성분을 부형제(들)와 회합시킴으로써 제조될 수 있다.

[0634] 경구 투여에 적합화된 경우에, 제약 조성물은 개별 단위 예컨대 정제 또는 캡슐; 분말 또는 과립; 수성 또는 비-수성 액체 중의 용액 또는 현탁액; 식용 폼 또는 휩; 수중유 액체 에멀젼 또는 유중수 액체 에멀젼으로 존재할 수 있다. 본 발명의 화합물 또는 그의 염, 또는 본 발명의 제약 조성물은 또한 "급속-용해" 의약으로서의 투여를 위해 캔디, 웨이퍼 및/또는 혀 테이프 제제에 혼입될 수 있다.

[0635] 예를 들어, 정제 또는 캡슐 형태로의 경구 투여를 위해, 활성 약물 성분은 경구, 비독성 제약상 허용되는 불활성 담체, 예컨대 에탄올, 글리세롤, 물 등과 조합될 수 있다. 분말 또는 과립은 화합물을 적합한 미세 크기로 분쇄하고, 유사하게 분쇄된 제약 담체 예를 들어 전분 또는 만니톨과 같은 식용 탄수화물과 혼합함으로써 제조된다. 향미제, 보존제, 분산제 및 착색제가 또한 존재할 수 있다.

[0636] 캡슐은 상기 기재된 바와 같이 분말 혼합물을 제조하고, 형성된 젤라틴 또는 비-젤라틴성 외피에 충전함으로써 만들어진다. 활택제 및 윤활제 예컨대 콜로이드성 실리카, 활석, 스테아르산마그네슘, 스테아르산칼슘, 고체

폴리에틸렌 글리콜이 충전 작업 전에 분말 혼합물에 첨가될 수 있다. 캡슐 섭취시 의약의 이용가능성을 개선하기 위해 붕해제 또는 가용화제 예컨대 한천-한천, 탄산칼슘 또는 탄산나트륨이 또한 첨가될 수 있다.

[0637] 또한, 요구되거나 필요한 경우에, 적합한 결합제, 윤활제, 붕해제 및 착색제를 또한 혼합물에 혼입시킬 수 있다. 적합한 결합제는 전분, 젤라틴, 천연 당 예컨대 글루코스 또는 베타-락토스, 옥수수 감미제, 천연 및 합성 검 예컨대 아카시아, 트라가칸트, 알긴산나트륨, 카르복시메틸셀룰로스, 폴리에틸렌 글리콜, 왁스 등을 포함한다. 이들 투여 형태에서 사용되는 윤활제는 올레산나트륨, 스테아르산나트륨, 스테아르산마그네슘, 벤조산나트륨, 아세트산나트륨, 염화나트륨 등을 포함한다. 붕해제는, 비제한적으로, 전분, 메틸셀룰로스, 한천, 벤토나이트, 크산탄 검 등을 포함한다.

[0638] 정제는, 예를 들어, 분말 혼합물을 제조하고, 과립화 또는 슬러깅하고, 윤활제 및 붕해제를 첨가하고, 정제로 압축함으로써 제형화된다. 분말 혼합물은 적합하게 분쇄된 화합물을, 상기 기재된 바와 같은 희석제 또는 베이스와 함께, 및 임의로 결합제 예컨대 카르복시메틸셀룰로스, 알기네이트, 젤라틴 또는 폴리비닐 피롤리돈, 용해 지연제 예컨대 파라핀, 흡수 촉진제 예컨대 4급 염, 및/또는 흡수제 예컨대 벤토나이트, 카올린 또는 인산이칼슘과 함께 혼합함으로써 제조된다. 분말 혼합물은 결합제 예컨대 시럽, 전분 페이스트, 아카디아 점액, 또는 셀룰로스 또는 중합체 물질의 용액을 습윤화하고, 체를 통해 밀어냄으로써 과립화될 수 있다. 과립화에 대한 대안으로서, 분말 혼합물을 타정기에 통과시킬 수 있으며, 그 결과 불완전하게 형성된 슬러그가 과립으로 부서진다. 과립은 스테아르산, 스테아레이트 염, 활석, 또는 광유의 첨가에 의하여 정제 성형 다이에 달라붙지 않도록 윤활화시킬 수 있다. 그 다음에, 윤활화된 혼합물을 압축하여 정제로 만든다. 본 발명의 화합물 또는 염은 또한 자유-유동 불활성 담체와 조합되어, 과립화 또는 슬러깅 단계를 거치지 않고 직접 정제로 압축될 수 있다. 쉘락의 실링 코트로 이루어진 투명 또는 불투명 보호 코팅, 당 또는 중합체 물질의 코팅, 및 왁스의 광택 코팅이 제공될 수 있다. 염료가 이들 코팅에 첨가되어 상이한 투여량을 구별할 수 있다.

[0639] 경구 유체 예컨대 용액, 시럽 및 엘릭시르는 주어진 양이 미리 결정된 양의 활성 성분을 함유하도록 투여 단위 형태로 제조될 수 있다. 시럽은 본 발명의 화합물 또는 그의 염을 적합한 향미 수용액에 용해시킴으로써 제조될 수 있는 한편, 엘릭시르는 비-독성 알콜성 비히클의 사용을 통해 제조된다. 현탁액은 본 발명의 화합물 또는 염을 비-독성 비히클 중에 분산시킴으로써 제제화될 수 있다. 또한, 가용화제 및 유화제 예컨대 에톡실화 이소스테아릴 알콜 및 폴리옥시에틸렌 소르비톨 에테르, 보존제, 향미 첨가제 예컨대 페퍼민트 오일, 천연 감미제, 사카린 또는 다른 인공 감미제 등이 첨가될 수 있다.

[0640] 경우에 따라, 경구 투여용 투여 단위 제제는 마이크로캡슐화될 수 있다. 제제는 또한, 예를 들어, 중합체, 왁스 등에 미립자 물질을 코팅 또는 포매시켜 연장 또는 지속 방출되도록 제조될 수 있다.

[0641] 본 발명에서, 정제 및 캡슐은 제약 조성물의 전달에 바람직한 경구 형태이다.

[0642] 또 다른 측면에서, 본 발명은 흡입에 의해 환자에게 투여하기에 적합화된 투여 형태에 관한 것이다. 흡입은 구강을 통해 흡입되든지 비도를 통해 흡입되든지 간에, 환자의 폐 내로의 투여를 지칭한다. 예를 들어, 본 발명의 화합물은 건조 분말, 에어로졸, 현탁액 또는 용액으로서 폐로 흡입될 수 있다.

[0643] 흡입에 의해 폐로 전달하기 위한 건조 분말 조성물은 전형적으로 미분된 분말로서의 본 발명의 화합물을 미분된 분말로서의 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제와 함께 포함한다. 건조 분말에 사용하기에 특히 적합한 제약상 허용되는 부형제는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지되어 있으며, 락토스, 전분, 만니톨, 및 모노-, 디- 및 폴리사카라이드를 포함한다.

[0644] 건조 분말은 건조 분말 형태의 다중 (계량되지 않은 용량)의 의약을 저장하기에 적합한 저장소를 갖는 저장소 건조 분말 흡입기 (RDPI)를 통해 환자에게 투여될 수 있다. RDPI는 전형적으로 저장소로부터 전달 위치로 각각의 의약 용량을 계량하기 위한 수단을 포함한다. 예를 들어, 계량 수단은 계량 컵을 포함할 수 있으며, 이는 저장소로부터의 의약이 컵에 충전될 수 있는 제1 위치로부터, 계량된 의약 용량이 흡입으로 환자에게 이용가능하도록 하는 제2 위치로 이동가능하다.

[0645] 대안적으로, 건조 분말은 캡슐 (예를 들어 젤라틴 또는 플라스틱), 카트리지 또는 다중-용량 건조 분말 흡입기 (MDPI)에 사용하기 위한 블리스터 팩으로 제공될 수 있다. MDPI는 의약의 다중 규정된 용량 (또는 그의 일부)을 함유 (또는 다르게는 운반)하는 다중-용량 팩 내에 의약이 포함된 흡입기이다. 건조 분말이 블리스터 팩으로서 제공되는 경우에, 이는 건조 분말 형태의 의약의 수용을 위한 다중 블리스터를 포함한다. 블리스터는 전형적으로 그로부터의 의약의 방출을 용이하게 하기 위한 규칙적인 방식으로 배열된다. 예를 들어, 블리스터는 일반적으로 디스크형 블리스터 팩 상에 원형 방식으로 배열될 수 있거나, 또는 블리스터는, 예를 들어 스트립

또는 테이프를 포함하는 형태로 연장될 수 있다. 각각의 캡슐, 카트리지 또는 블리스터는, 예를 들어, 본 발명의 화합물의 20 μg-10 mg 사이를 함유할 수 있다.

[0646] 에어로졸은 본 발명의 화합물을 액화 추진제 중에 현탁 또는 용해시킴으로써 형성된다. 적합한 추진제는 할로카본, 탄화수소 및 다른 액화 기체를 포함한다. 대표적인 추진제는 트리클로로플루오로메탄 (추진제 11), 디클로로플루오로메탄 (추진제 12), 디클로로테트라플루오로에탄 (추진제 114), 테트라플루오로에탄 (HFA-134a), 1,1-디플루오로에탄 (HFA-152a), 디플루오로메탄 (HFA-32), 펜타플루오로에탄 (HFA-12), 헵타플루오로프로판 (HFA-227a), 퍼플루오로프로판, 퍼플루오로부탄, 퍼플루오로펜탄, 부탄, 이소부탄, 및 펜탄을 포함한다. 본 발명의 화합물을 포함하는 에어로졸은 전형적으로 계량 용량 흡입기 (MDI)를 통해 환자에게 투여될 것이다. 이러한 장치는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지되어 있다.

[0647] 에어로졸은 제제의 물리적 안정성을 개선시키기 위해, 밸브 성능을 개선시키기 위해, 용해도를 개선시키기 위해 또는 맛을 개선시키기 위해, 다중 용량 흡입기에 전형적으로 사용되는 추가의 제약상 허용되는 부형제 예컨대 계면활성제, 윤활제, 공용매 및 다른 부형제를 함유할 수 있다.

[0648] 본 발명의 화합물을 포함하는 현탁액 및 용액은 또한 네뷸라이저를 통해 환자에게 투여될 수 있다. 네뷸라이징에 이용되는 용매 또는 현탁화제는 임의의 제약상 허용되는 액체 예컨대 물, 수성 염수, 알콜 또는 글리콜, 예를 들어, 에탄올, 이소프로필 알콜, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 등 또는 그의 혼합물일 수 있다. 염수 용액은 투여 후 약리학적 활성을 거의 나타내지 않거나 전혀 나타내지 않는 염을 이용한다. 두 유기 염, 예컨대 알칼리 금속 또는 암모늄 할로겐 염, 예를 들어 염화나트륨, 염화칼륨 또는 유기 염, 예컨대 칼륨, 나트륨 및 암모늄 염 또는 유기 산, 예를 들어 아스코르브산, 시트르산, 아세트산, 타르타르산 등이 이러한 목적을 위해 사용될 수 있다.

[0649] 다른 제약상 허용되는 부형제가 현탁액 또는 용액에 첨가될 수 있다. 본 발명의 화합물은 무기 산, 예를 들어 염산, 질산, 황산 및/또는 인산; 유기 산, 예를 들어 아스코르브산, 시트르산, 아세트산, 및 타르타르산 등, 착화제, 예컨대 EDTA 또는 시트르산 및 그의 염; 또는 항산화제 예컨대 비타민 E 또는 아스코르브산의 첨가에 의해 안정화될 수 있다. 이들은 본 발명의 화합물을 안정화시키기 위해 단독으로 또는 함께 사용될 수 있다. 보존제, 예컨대 벤즈알코늄 클로라이드 또는 벤조산 및 그의 염이 첨가될 수 있다. 특히 현탁액의 물리적 안정성을 개선시키기 위해 계면활성제가 첨가될 수 있다. 이들은 레시틴, 디소듐 디옥틸술포숙시네이트, 올레산 및 소르비탄 에스테르를 포함한다.

[0650] 직장 투여에 적합화된 제약 조성물은 좌제 또는 관장제로서 제공될 수 있다.

[0651] 질 투여에 적합화된 제약 조성물은 페사리, 탐폰, 크림, 겔, 페이스트, 발포체 또는 스프레이 제제로서 제공될 수 있다.

[0652] 비경구 투여에 적합화된 제약 제제는 항산화제, 완충제, 정박테리아제, 및 조성물이 의도되는 수용자의 혈액과 등장성이 되도록 하는 용질을 함유할 수 있는 수성 및 비-수성 멸균 주사 용액; 및 현탁화제 및 증점제를 포함할 수 있는 수성 및 비-수성 멸균 현탁액을 포함한다. 제약 조성물은 단위-용량 또는 다중-용량 용기, 예를 들어 밀봉된 앰플 및 바이알 내에 제공될 수 있고, 사용 직전에 멸균 액체 담체, 예를 들어 주사용수의 첨가만이 필요한 냉동-건조 (동결건조) 상태로 보관될 수 있다. 즉석 주사 용액 및 현탁액은 멸균 분말, 과립 및 정제로부터 제조될 수 있다.

[0653] 특히 상기 언급된 성분에 더하여, 제약 조성물은 해당 제제의 유형과 관련 기술분야에서 통상적인 다른 작용제를 포함할 수 있고, 예를 들어 경구 투여에 적합한 것은 향미제를 포함할 수 있는 것으로 이해되어야 한다.

[0654] 제약 조성물은 단위 용량당 미리 결정된 양의 활성 성분을 함유하는 단위 투여 형태로 제공될 수 있다. 이러한 단위는 치료될 상태, 투여 경로, 및 환자의 연령, 체중 및 상태에 따라, 예를 들어 0.5 mg 내지 1 g, 바람직하게는 1 mg 내지 700 mg, 보다 바람직하게는 5 mg 내지 100 mg의 화학식 (I)의 화합물을 함유할 수 있거나, 또는 제약 조성물은 단위 용량당 미리 결정된 양의 활성 성분을 함유하는 단위 투여 형태로 제공될 수 있다. 이러한 단위는, 예를 들어 0.5 mg 내지 1 g, 바람직하게는 1 mg 내지 700 mg, 보다 바람직하게는 5 mg 내지 100 mg의 화학식 (I-a)의 화합물을 함유할 수 있거나, 또는 제약 조성물은 단위 용량당 미리 결정된 양의 활성 성분을 함유하는 단위 투여 형태로 제공될 수 있다. 바람직한 단위 투여 조성물은 본원에 상기 언급된 바와 같은 1일 용량 또는 하위-용량, 또는 그의 적절한 분획의 활성 성분을 함유하는 것이다. 게다가, 이러한 제약 조성물은 제약 기술분야에 널리 공지된 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0655] 본 발명의 화합물의 치료 유효량은, 예를 들어, 의도되는 수용자의 연령 및 체중, 치료를 필요로 하는 정확한

상태 및 그의 중증도, 제제의 성질, 및 투여 경로를 포함한 다수의 인자에 따라 달라질 것이고, 궁극적으로 의약 처방 담당의가 판단할 것이다. 그러나, 폐 섬유증의 치료를 위한 화학식 (I)의 화합물의 유효량은 일반적으로 1일에 0.001 내지 100 mg/수용자 체중 kg의 범위, 적합하게는 1일에 0.01 내지 10 mg/체중 kg의 범위일 것이다. 그러나, 폐 섬유증의 치료를 위한 화학식 (I-a)의 화합물의 유효량은 일반적으로 1일에 0.001 내지 100 mg/수용자 체중 kg의 범위, 적합하게는 1일에 0.01 내지 10 mg/체중 kg의 범위일 것이다. 70 kg 성체 포유동물의 경우, 1일에 실제량은 적합하게는 7 내지 700 mg일 것이고, 이러한 양은 1일에 단일 용량으로 주어질 수 있거나 또는 총 1일 용량이 동일하도록 1일에 다수회 (예컨대 2, 3, 4, 5 또는 6회)의 하위-용량으로 주어질 수 있다. 흡입된 1일 투여량은 10 μg - 10 mg/일 범위이고, 바람직하게는 10 μg - 2 mg/일이고, 보다 바람직하게는 50 μg - 500 μg/일이다. 염 또는 용매화물 등의 유효량은 화학식 (I) 또는 화학식 (I-a)의 화합물 자체의 유효량의 비율로서 결정될 수 있다. 유사한 투여량이 상기 언급된 다른 상태의 치료에 적절할 것으로 고려된다.

[0656] 본 발명의 또 다른 측면에 따라, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 적어도 1종의 부형제와 함께 혼합 (또는 혼화)하는 것을 포함하는, 제약 조성물의 제조 방법이 제공된다. 본 발명의 또 다른 측면에 따라, 화학식 (I-a)의 화합물 또는 그의 염을 적어도 1종의 부형제와 함께 혼합 (또는 혼화)하는 것을 포함하는, 제약 조성물의 제조 방법이 제공된다.

[0657] 본 발명은 또한 포유동물, 특히 인간에서의 치료 방법을 제공한다. 본원에 제공된 방법 및 조성물에 의해 치료될 수 있는 질환 상태는 섬유화 질환을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 섬유화 질환은 회복 또는 반응성 과정에서 장기 또는 조직에서의 과도한 섬유 결합 조직의 형성을 수반한다. 질환은 폐 섬유증 (예를 들어, 특발성 폐 섬유증, 비-특이적 간질성 폐렴 (NSIP), 통상성 간질성 폐렴 (UIP), 헤르만스키-푸들라크 증후군, 진행성 거대 섬유증 (탄광부 진폐증의 합병증), 결합 조직 질환-관련 폐 섬유증, 천식 및 COPD에서의 기도 섬유증, 급성 호흡 곤란 증후군 (ARDS) 연관 섬유증, 급성 폐 손상, 방사선-유도된 섬유증, 가족성 폐 섬유증, 폐고혈압); 신섬유증 (당뇨병성 신병증, IgA 신병증, 루푸스 신염, 초점성 분절성 사구체경화증 (FSGS), 이식 신병증, 자가면역 신병증, 약물-유발 신병증, 고혈압-관련 신병증, 신원성 전신 섬유증); 간 섬유증 (바이러스-유발 섬유증 (예를 들어, C형 또는 B형 간염), 자가면역 간염, 원발성 담즙성 간경변증, 알콜성 간 질환, 비알콜성 지방간염 (NASH)을 포함한 비알콜성 지방간 질환, 선천성 간 섬유증, 원발성 경화성 담관염, 약물-유발 간염, 간 경변증); 피부 섬유증 (비대성 반흔, 경피증, 켈로이드, 피부근염, 호산구성 근막염, 뒤퓌트랑 구축, 엘러스-단로스 증후군, 페이로니병, 이영양성 수포성 표피박리증, 구강 점막하 섬유증); 안구 섬유증 (AMD, 당뇨병성 황반 부종, 안구 건조, 녹내장); 심장 섬유증 (울혈성 심부전, 심내막심근 섬유증, 비대성 심근병증 (HCM), 확장성 심근병증 (DCM), 부정맥유발성 우심실 심근병증 (ARVC), 고혈압 심장 질환, 심장 사르코이드증 및 심부전의 다른 형태) 및 다른 기타 섬유화 상태 (종격 섬유증, 골수섬유증, 복막후 섬유증, 크론병, 신경섬유종증, 자궁 평활근종 (유섬유종), 만성 기관 이식 거부)를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0658] 본원에 제공된 방법 및 조성물에 의해 치료될 수 있는 추가의 질환 상태는 고혈압, 암, 감염성 질환 (예컨대 인간 면역결핍 바이러스 (HIV), 조류 인플루엔자 바이러스, 홍역 바이러스, 호흡기 세포융합 바이러스 (RSV), 에볼라 바이러스, 탄저병, 및 지카 바이러스 (ZIKV)), 호흡기 질환 (예컨대 낭성 섬유증 (CF)) 및 신경변성 질환 (예컨대 알츠하이머병 (AD))을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0659] 본 발명의 화합물은 다른 치료제, 특히 화합물의 활성 또는 배치 시간을 증진시킬 수 있는 작용제와 조합되거나 또는 공-투여될 수 있다. 본 발명에 따른 조합 요법은 본 발명의 적어도 1종의 화합물의 투여 및 1종 이상의 다른 치료제의 투여를 포함한 적어도 1종의 다른 치료 방법의 사용을 포함한다. 본 발명의 화합물과 조합되어 사용될 수 있는 다른 치료제는 항원 면역요법, 항히스타민제, 코르티코스테로이드 (예를 들어, 플루티카손 프로피오네이트, 플루티카손 푸로에이트, 베클로메타손 디프로피오네이트, 부데소니드, 시클레소니드, 모메타손 푸로에이트, 트리암시놀론, 플루니솔리드), NSAID, 류코트리엔 조정제 (예를 들어 몬테루카스트, 자피르루카스트, 프란루카스트) iNOS 억제제, 트립타제 억제제, IKK2 억제제, p38 억제제, Syk 억제제, 엘라스타제 억제제, 베타-2 인테그린 길항제, 아데노신 a2a 효능제, 케모카인 길항제 예컨대 CCR3 길항제 또는 CCR4 길항제, 매개체 방출 억제제 예컨대 소듐 크로모글리케이트, 5-리폭시게나제 억제제 (지플로), DP1 길항제, DP2 길항제, pI3K 델타 억제제, ITK 억제제, LP (리소포스파티드산) 억제제 또는 FLAP (5-리폭시게나제 활성화 단백질) 억제제 (예를 들어 소듐 3-(3-(tert-부틸티오)-1-(4-(6-에톡시피리딘-3-일)벤질)-5-((5-메틸피리딘-2-일)메톡시)-1H-인돌-2-일)-2,2-디메틸프로파노에이트), 메토트렉세이트, 및 유사한 작용제; 모노클로날 항체 요법 예컨대 항-IgE, 항-TNF, 항-IL-5, 항-IL-6, 항-IL-12, 항-IL-1 및 유사한 작용제; 수용체 요법 예를 들어 에타네르셉트 및 유사한 작용제; 항원 비-특이적 면역요법 (예를 들어 인터페론 또는 다른 시토카인/케모카인, 시토카인/케모카인 수

용체 조정제, 시토카인 효능제 또는 길항제, TLR 효능제 및 유사한 작용제)), TGFβ 합성의 억제제, 예를 들어 피르페니돈, 혈관 내피 성장 인자 (VEGF)를 표적화하는 티로신 키나제 억제제, 혈소판-유래 성장 인자 (PDGF) 및 섬유모세포 성장 인자 (FGF) 수용체 키나제, 예를 들어 인테다닙 (BIBF-1120) 및 이마티닙 메실레이트 (글리벡(Gleevec)), 엔도텔린 수용체 길항제, 예를 들어 암브리센탄 또는 마시텐탄, 항산화제, 예컨대 N-아세틸시스테인 (NAC 또는 플루이뮤실), 광역 항생제, 예컨대 테트라시클린, 예를 들어 미노시클린 히드로클로라이드, 포스포디에스테라제 5 (PDE5) 억제제 예를 들어 실데나필, 또는 $\alpha_v\beta_6$ 인테그린 길항제, 예를 들어 모노클로날 항체 예컨대 WO 2003/100033 A2에 기재된 것을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다.

[0660] 본원에서 사용된 용어 "공-투여" 및 그의 파생어는, 본원에 기재한 바와 같은 푸린 억제 화합물 및 추가의 활성 성분 또는 성분들의 동시 투여 또는 임의의 방식의 별도의 순차적 투여를 지칭한다. 추가적인 활성 성분 또는 성분들이라는 용어는, 본원에서 사용된 바와 같이, 치료를 필요로 하는 환자에게 투여되는 경우 유리한 성질을 나타내는 것으로 공지된 또는 유리한 성질을 나타내는 임의의 화합물 또는 치료제를 포함한다. 바람직하게는, 투여가 동시적이지 않은 경우에, 화합물은 서로 근접하여 가까운 시간 내에 투여된다. 또한, 화합물이 동일한 투여 형태로 투여되는지의 여부는 문제되지 않고, 예를 들어 1종의 화합물은 정맥내로 투여될 수 있고, 또 다른 화합물은 경구로 투여될 수 있다.

[0661] 본 개시내용의 또 다른 측면은 본원에 기재된 바와 같은 화합물 또는 그의 제약 조성물을 갖는 용기를 포함하는 키트에 관한 것이다. 본원에 기재된 키트는 단일 용량 또는 다중 용량의 화합물 또는 제약 조성물을 포함할 수 있다. 키트는 본 개시내용의 방법에 유용할 수 있다. 특정 실시양태에서, 키트는 화합물 또는 제약 조성물을 사용하는 것에 대한 지침서를 추가로 포함한다. 본원에 기재된 키트는 또한 규제 기관, 예컨대 미국 식품 의약품국 (FDA)이 요구하는 정보 (예를 들어, 처방 정보)를 포함할 수 있다.

[0662] 본 발명의 하나 이상의 실시양태의 세부사항은 본원에 제시된다. 본 발명의 다른 특징, 대상 및 이점은 상세한 설명, 실시예, 도면 및 청구범위로부터 명백할 것이다.

[0663] 정의

[0664] 용어는 그의 허용되는 의미 내에서 사용된다. 하기 정의는 정의된 용어를 명확하게 하기 위한 것으로, 제한하려는 의도는 아니다.

[0665] 본원에 사용된 용어 "알킬"은 명시된 개수의 탄소 원자를 갖는 포화, 직쇄형 또는 분지형 탄화수소 모이어티를 나타낸다. 용어 "(C_1-C_6)알킬"은 1 내지 6개의 탄소 원자를 함유하는 알킬 모이어티를 지칭한다. 예시적인 알킬은 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, s-부틸, t-부틸, 펜틸 및 헥실을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0666] "알콕시"는 산소 연결 원자를 통해 부착된, 상기 정의된 알킬 라디칼을 함유하는 기를 지칭한다. 용어 "(C_1-C_4)알콕시"는 산소 연결 원자를 통해 부착된 적어도 1개 및 최대 4개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 본 발명에 유용한 예시적인 "(C_1-C_4)알콕시" 기는 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시, n-부톡시, s-부톡시, 이소부톡시, 및 t-부톡시를 포함한다.

[0667] 용어 "알킬"이 다른 치환기와 조합되어 예컨대 "할로(C_1-C_6)알킬", "(C_3-C_6)시클로알킬(C_1-C_4)알킬-", 또는 "(C_1-C_4)알콕시(C_2-C_4)알킬-"과 같이 사용되는 경우에, 용어 "알킬"은 2가 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 라디칼을 포괄하는 것으로 의도되며, 여기서 부착 지점은 알킬 모이어티를 통한다. 용어 "할로(C_1-C_6)알킬"은 1 내지 6개의 탄소 원자를 함유하는 알킬 모이어티의 1개 이상의 탄소 원자에서 동일하거나 또는 상이할 수 있는 1개 이상의 할로겐 원자를 갖는 라디칼을 의미하는 것으로 의도되며, 이는 직쇄 또는 분지쇄 탄소 라디칼이다. 본 발명에서 유용한 "할로(C_1-C_6)알킬" 기의 예는 $-CH_2F$ (플루오로메틸), $-CHF_2$ (디플루오로메틸), $-CF_3$ (트리플루오로메틸), $-CCl_3$ (트리클로로메틸), 1,1-디플루오로에틸, 2-플루오로-2-메틸프로필, 2,2-디플루오로프로필, 2,2,2-트리플루오로에틸, 및 헥사플루오로이소프로필을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 본 발명에 유용한 "(C_3-C_6)시클로알킬(C_1-C_4)알킬-" 기의 예는 시클로부틸메틸, 시클로펜틸메틸, 시클로헥실메틸, 시클로부틸에틸, 시클로펜틸에틸 및 시클로헥실에틸을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 본 발명에 유용한 "(C_1-C_4)알콕시(C_2-C_4)알킬-" 기의 예는 메톡시에틸, 메톡시이소프로필, 에톡시에틸, 에톡시이소프로필, 이소프로폭시에틸, 이소프로폭시이소프로필, t-부톡시에틸, 및 t-부톡시이소프로필을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0668] 용어 "알케닐" (또는 "알케닐렌")이 사용되는 경우에, 이는 명시된 개수의 탄소 원자 및 적어도 1개 및 최대 3개의 탄소-탄소 이중 결합을 함유하는 직쇄형 또는 분지형 탄화수소 쇄를 지칭한다. 예는 에테닐 (또는 에테닐렌) 및 프로페닐 (또는 프로페닐렌)을 포함한다.

[0669] 본원에 사용된 용어 "시클로알킬"은 명시된 개수의 탄소 원자를 함유하는 비-방향족, 포화, 시클릭 탄화수소 고리를 지칭한다. 용어 "(C_3-C_6)시클로알킬"은 3 내지 6개의 고리 탄소 원자를 갖는 비 방향족 시클릭 탄화수소 고리를 지칭한다. 본 발명에 유용한 예시적인 "(C_3-C_6)시클로알킬" 기는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 및 시클로헥실을 포함한다.

[0670] 용어 "할로겐" 및 "할로"는 플루오로, 클로로, 브로모, 또는 아이오도 치환기를 나타낸다.

[0671] "옥소"는 이중-결합된 산소 모이어티를 나타내며; 예를 들어, 탄소 원자에 직접 부착된 경우, 카르보닐 모이어티 (C=O)를 형성한다.

[0672] "히드록시" 또는 "히드록실"은 라디칼 -OH를 의미하는 것으로 의도된다.

[0673] 본원에 사용된 용어 "임의로"는 후속적으로 기재된 사건(들)이 발생할 수 있거나 발생하지 않을 수 있음을 의미하고, 발생한 사건(들) 및 발생하지 않은 사건(들) 둘 다를 포함한다.

[0674] 본원에 사용된 용어 "치료"는 명시된 상태를 완화하고, 상태의 1종 이상의 증상을 제거하거나 감소시키고, 상태의 진행을 늦추거나 제거하고, 이전에 앓았거나 진단된 환자 또는 대상체에서 상태의 재발을 지연시키는 것을 지칭한다.

[0675] 본원에 사용된 용어 "유효량"은, 예를 들어, 연구원 또는 임상의에 의해 추구되는 조직, 시스템, 동물, 또는 인간의 생물학적 또는 의학적 반응을 도출할 약물 또는 제약 작용제의 양을 의미한다.

[0676] 용어 "치료 유효량"은 이러한 양을 제공받은 바 없는 상응하는 대상체와 비교시, 질환, 장애, 또는 부작용의 개선된 치료, 치유, 또는 호전, 또는 질환 또는 장애의 진행 속도에서의 감소를 발생시키는 임의의 양을 의미한다. 상기 용어는 또한 정상적인 생리학적 기능을 증진시키기에 효과적인 양을 그의 범주 내에 포함한다. 요법에 사용하기 위해, 치료 유효량의 화학식 (I)의 화합물, 뿐만 아니라 그의 염은 미가공 화학물질로서 투여될 수 있다. 요법에 사용하기 위해, 치료 유효량의 화학식 (I-a)의 화합물, 뿐만 아니라 그의 염은 미가공 화학물질로서 투여될 수 있다. 추가적으로, 활성 성분은 제약 조성물로서 제시될 수 있다.

[0677] 용어 "유전 질환"은 대상체의 게놈에서의 1종 이상의 이상으로 인한 질환, 예컨대 대상체의 출생 시부터 존재하는 질환을 지칭한다. 유전 질환은 유전가능할 수 있으며, 부모의 유전자로부터 물려 받을 수 있다. 유전 질환은 또한 대상체의 DNA 및/또는 RNA의 돌연변이 또는 변화로 인한 것일 수 있다. 이러한 경우에, 유전 질환은 배선에서 발생하는 경우 유전가능할 것이다. 예시적인 유전 질환은 호흡기 질환 (예를 들면, 낭성 섬유증), 신경변성 장애 (예를 들면, 알츠하이머병), 및 관상 동맥 질환을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0678] 용어 "신경계 질환"은 중추 신경계 (뇌, 뇌간 및 소뇌), 말초 신경계 (두개 신경 포함), 및 자율 신경계 (중추 및 말초 신경계 둘 다에 위치하는 부분)가 관여된 질환을 포함한, 신경계의 임의의 질환을 지칭한다. 신경변성 질환은 알츠하이머병, 파킨슨병, 근위축성 측삭 경화증, 타우병증 (전두측두엽 치매 포함) 및 헌팅톤병을 포함하나 이에 제한되지는 않는, 신경 세포의 손실을 특징으로 하는 신경계 질환의 유형을 지칭한다.

[0679] 용어 "억제", "억제하는", "억제하다" 또는 "억제제"는 비히클에 비해, 세포에서의 특정한 생물학적 과정의 활성 (예를 들어, 푸린 활성)을 감소, 저속화, 정지 및/또는 방해하는 화합물의 능력을 지칭한다.

[0680] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 키트는 본원에 기재된 화합물 또는 제약 조성물을 포함하는 제1 용기를 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 키트는 질환, 예컨대 폐 섬유증을 포함한 섬유화 질환, 다른 기타 섬유화 상태, 고혈압, 암, 감염성 질환, 유전 장애, 또는 신경변성 장애의 치료 및/또는 예방에 유용하다.

[0681] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 키트는 키트에 포함된 화합물 또는 제약 조성물의 사용에 대한 지침서를 추가로 포함한다. 본원에 기재된 키트는 또한 규제 기관, 예컨대 미국 식품 의약품국 (FDA)이 요구하는 정보를 포함할 수 있다. 특정 실시양태에서, 키트에 포함된 정보는 처방 정보이다. 특정 실시양태에서, 키트 및 지침서는 섬유화 질환, 다른 기타 섬유화 상태, 고혈압, 암, 감염성 질환, 유전 장애 또는 신경변성 장애의 치료를 제공한다. 본원에 기재된 키트는 본원에 기재된 1종 이상의 추가의 제약 작용제를 개별 조성물로서 포함할 수 있다.

[0682] 화합물 제조

[0683] 약어

[0684] Ac_2O 아세트산 무수물

[0685] AcOH 아세트산

[0686] AIBN 아조비스이소부티로니트릴

[0687] aq. 수성

[0688] BBr_3 삼브로민화붕소

[0689] $BF_3 \cdot OEt_2$ 삼플루오린화붕소 디에틸 에테레이트

[0690] $BH_3 \cdot DMS$ 보란 디메틸 술피드 착물

[0691] (±)-BINAP 라세미 2,2'-비스(디페닐포스피노)-1,1'-비나프탈렌

[0692] Bn 벤질

[0693] BnOH 벤질 알콜

[0694] Boc_2O 디-tert-부틸 디카르보네이트

[0695] BPin 4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란

[0696] Br_2 브로민

[0697] $CaCl_2$ 염화칼슘

[0698] CBr_4 사브로민화탄소

[0699] CbzCl 벤질 클로로포르메이트

[0700] CCl_4 사염화탄소

[0701] CDI 1,1'-카르보닐디이미다졸

[0702] Cl_2 염소 기체

[0703] Cs_2CO_3 탄산세슘

[0704] CuI 아이오딘화구리(I)

[0705] $CuSO_4$ 황산구리(II)

[0706] DAST 디에틸아미노황 트리플루오라이드

[0707] DCE 디클로로에탄

[0708] DCM 또는 CH_2Cl_2 디클로로메탄

[0709] DEAD 디에틸 아조디카르복실레이트

[0710] 데스-마르틴 1,1,1-트리스(아세틸옥시)-1,1-디히드로-1,2-벤즈아이오독솔-3-(1H)-온

[0711] DIAD 디이소프로필 아조디카르복실레이트

[0712] DIEA 디이소프로필에틸아민

[0713] DMF N,N-디메틸포름아미드

[0714] DMSO 디메틸술폭시드

[0715] DPPA 디페닐포스포릴 아지드

[0716] EA 또는 EtOAc 에틸 아세테이트

[0717] EDC 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드

[0718] ES-LCMS 전기분무 액체 크로마토그래피-질량 분광측정법

[0719] EtI 에틸 아이오다이드

[0720] EtMgBr 에틸마그네슘 브로마이드

[0721] Et_3N 트리에틸아민

[0722] EtOH 에탄올

[0723] g 그램

[0724] 그럽스 I 벤질리덴-비스(트리시클로헥실포스핀)디클로로루테늄

[0725] h 시간

[0726] H_2 수소 기체

[0727] HATU O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N"-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트

[0728] HCl 염산

[0729] H_2O 물

[0730] HOBt 히드록시벤조트리아졸

[0731] HPLC 고성능 액체 크로마토그래피

[0732] in vacuo 진공 하에

[0733] i-PrOH 이소프로필 알콜

[0734] $[Ir(COD)OMe]_2$ 디-μ-메톡소비스(1,5-시클로옥타디엔)디이리듐(I)

[0735] KCN 시안화칼륨

[0736] K_2CO_3 탄산칼륨

[0737] KI 아이오딘화칼륨

[0738] KOAc 아세트산칼륨

[0739] K_3PO_4 삼염기성 인산칼륨

[0740] L 리터

[0741] LAH 또는 $LiAlH_4$ 수소화알루미늄리튬

[0742] LCMS 액체 크로마토그래피-질량 분광측정법

[0743] LiHMDS 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드

[0744] LiOH 수산화리튬

[0745] $LiOH \cdot H_2O$ 수산화리튬 1수화물

[0746] M 몰

[0747] m-CPBA 메타-클로로퍼옥시벤조산

[0748] MeCN 아세토니트릴

[0749] MeI 메틸 아이오다이드

[0750] MeMgBr 메틸마그네슘 브로마이드

[0751] $MeNH_2$ 메틸아민

[0752] MeOH 메탄올

[0753] $MgSO_4$ 마그네슘 술페이트

[0754] min 분

[0755] mL 밀리리터

[0756] mmol 밀리몰

[0757] mol 몰

[0758] MsCl 메탄술포닐 클로라이드

[0759] MTBE 메틸 tert-부틸 에테르

[0760] N 노르말

[0761] N_2 질소 기체

[0762] $NaBH_4$ 수소화붕소나트륨

[0763] $NaBH_3CN$ 소듐 시아노보로히드라이드

[0764] $NaBH(OAc)_3$ 소듐 트리아세톡시보로히드라이드

[0765] NaCN 시안화나트륨

[0766] NaH 수소화나트륨

[0767] $NaHCO_3$ 중탄산나트륨

[0768] NaOH 수산화나트륨

[0769] Na_2SO_4 황산나트륨

[0770] NBS N-브로모숙신이미드

[0771] n-BuLi n-부틸리튬

[0772] n-BuMgCl n-부틸마그네슘 클로라이드

[0773] NH_3 암모니아

[0774] NH_4Cl 염화암모늄

[0775] NH_4OAc 아세트산암모늄

[0776] NH_4OH 수산화암모늄

[0777] NMP N-메틸-2-피롤리돈

[0778] NMR 핵 자기 공명

[0779] OTf 트리플루오로메탄술포네이트

[0780] 옥손® 칼륨 퍼옥시모노술페이트

[0781] $Pd(OAc)_2$ 아세트산팔라듐(II)

[0782] Pd/C 탄소 상 팔라듐

[0783] $PdCl_2(dppf)$ [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II)

[0784] $Pd_2(dba)_3$ 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)

[0785] $Pd(OH)_2$ 수산화팔라듐(II)

[0786] $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 디클로라이드

[0787] PE 석유 에테르

[0788] $POCl_3$ 포스포릴 클로라이드

[0789] PPh_3 트리페닐포스핀

[0790] p-TsCl 파라-톨루엔술포닐 클로라이드

[0791] p-TsOH 파라-톨루엔술폰산

[0792] SFC 초임계 유체 크로마토그래피

[0793] $SOCl_2$ 티오닐 클로라이드

[0794] TBAF 테트라-n-부틸암모늄 플루오라이드

[0795] TBS tert-부틸디메틸실릴

[0796] TBSCl tert-부틸디메틸실릴 클로라이드

[0797] t-BuOH tert-부틸 알콜

[0798] t-BuOK 포타슘 tert-부톡시드

[0799] t-BuONa 소듐 tert-부톡시드

[0800] TFA 트리플루오로아세트산

[0801] Tf_2O 트리플루오로메탄술폰산 무수물

[0802] THF 테트라히드로푸란

[0803] TLC 박층 크로마토그래피

[0804] $TMS-N_3$ 트리메틸실릴 아지드

[0805] TosMIC 파라-톨루엔술포닐메틸 이소시아나이드

[0806] Xantphos 4,5-비스(디페닐포스피노)-9,9-디메틸크산텐

[0807] Zn 아연 금속

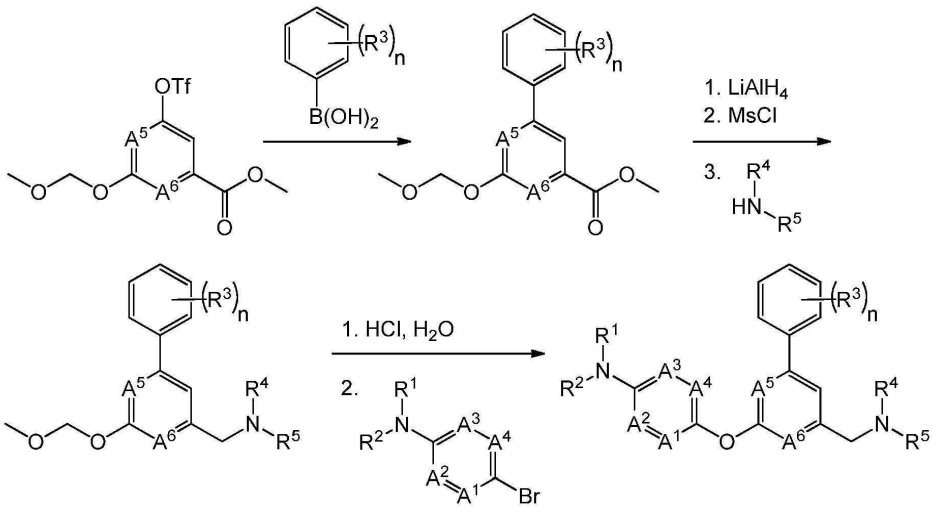
[0808] 일반적 합성 반응식

[0809] 본 발명의 화합물은 널리 공지된 표준 합성 방법을 포함한 다양한 방법에 의해 제조될 수 있다. 예시적인 일반적 합성 방법이 하기 제시되고, 이어서 본 발명의 구체적 화합물이 작업 실시예에서 제조된다. 통상의 기술자는 본원에 기재된 치환기가 본원에 기재된 합성 방법과 상용성이 아닌 경우에, 치환기는 반응 조건에 대해 안정한 적합한 보호기로 보호될 수 있다는 것을 인지할 것이다. 보호기는 반응 순서 중 적합한 지점에서 제거되어 목적 중간체 또는 표적 화합물을 제공할 수 있다. 하기 기재된 모든 반응식에서, 감수성 또는 반응성 기를 위한 보호기가 합성 화학의 일반 원리에 따라 필요한 경우에 사용된다. 보호기는 유기 합성의 표준 방법에 따라 다루어진다 (문헌 [T.W. Green and P.G.M. Wuts, (1991) Protecting Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons], 보호기와 관련하여 참조로 포함됨). 이들 기는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 용이하게 명백한 방법을 사용하여 화합물 합성의 편리한 단계에서 제거된다. 방법 뿐만 아니라 반응 조건 및 이들의 수행 순서의 선택은 본 발명의 화합물의 제조와 일치해야 한다. 출발 물질은 상업적으로 입수가능하거나, 또는

관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 방법을 사용하여 상업적으로 입수가능한 출발 물질로부터 제조된다.

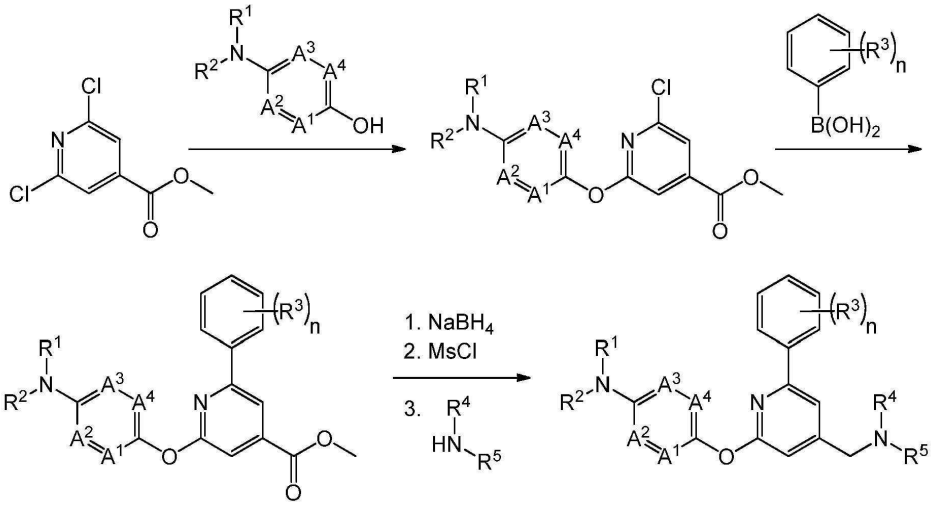
[0810] 화학식 (I)의 특정 화합물은 하기 반응식 1, 2 또는 3 또는 유사한 방법에 따라 제조할 수 있다.

[0811] 반응식 1



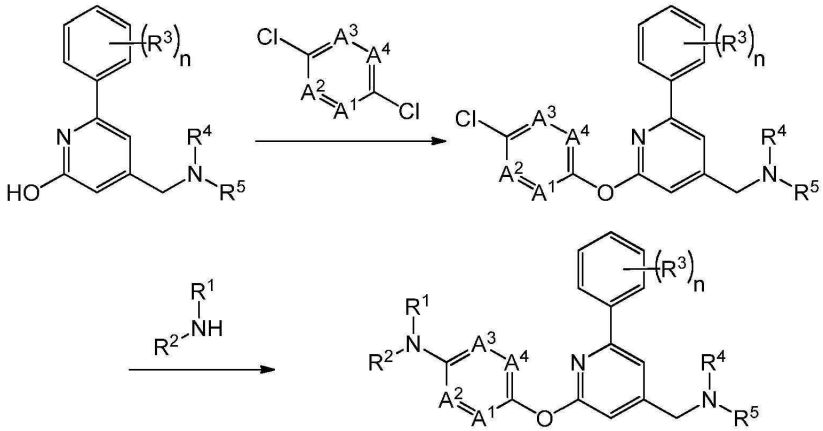
[0812]

[0813] 반응식 2



[0814]

[0815] 반응식 3



[0816]

[0817] 실험

[0818] 하기 실시예는 본 발명을 예시한다. 이들 실시예는 본 발명의 범주를 제한하는 것으로 의도되지 않으나, 오히려 통상의 기술자에게 본 발명의 화합물, 조성물, 및 방법을 제조 및 사용하는 것에 대한 지침을 제공한다. 본 발명의 특정한 실시양태가 기재되어 있지만, 통상의 기술자는 본 발명의 취지 및 범주로부터 벗어나지 않으면서 다양한 변화 및 변형이 이루어질 수 있다는 것을 인지할 것이다. 달리 나타내지 않는 한, 시약은 상업적으로 입수가능하거나 또는 문헌에서의 절차에 따라 제조된다. 과정, 반응식 및 실시예의 기재에 사용된 기호 및 규정은 현대 과학 문헌, 예를 들어 문헌 [the Journal of the American Chemical Society or the Journal of Biological Chemistry]에 사용된 것들과 일치한다.

[0819] 실시예에서:

[0820] 정제용 HPLC는 220/254 nm 길슨(Gilson) 281 자동 수집으로 UV 검출을 사용하는 길슨 UV/VIS-156에서 수행되었다. HPLC 칼럼은 통상적으로 ASB-C18 21.2 x 150 mm 또는 페노메넥스(Phenomenex) 21.2 x 150 mm을 사용했다. HPLC 구배 (산성 조건, 0.01% HCl 또는 0.1% 포름산)는 0-100% 아세토니트릴 (물 및 상응하는 산 포함)을 사용하였으며, 구배 형상은 개별적 분리에 대해 최적화시켰다. 달리 특별히 언급되지 않는 한, 화합물은 HCl 시스템 중에서 단리되며 따라서 HCl 염으로서 수득된다. 그러나, 화합물은 또한 유리 염기로서 단리되고 사용된다. HPLC 구배 (염기성 조건, 0.05% $NH_3 \cdot H_2O$ 또는 중성 조건, 0.01% NH_4HCO_3)는 개별적 분리에 대해 최적화시켰다.

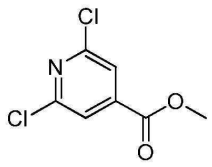
[0821] 화학적 이동은 백만분율 (ppm) 단위로 표현된다. 커플링 상수 (J)는 헤르츠 (Hz) 단위이다. 분할 패턴은 겉보기 다중도를 기재하며, s (단일선), d (이중선), t (삼중선), dd (이중 이중선), dt (이중 삼중선), dq (이중 사중선), m (다중선), br (넓음)로 지정된다.

[0822] 플래쉬 칼럼 크로마토그래피는 실리카 겔 상에서 수행하였다.

[0823] 사용한 명명 프로그램은 ACDLABs 11.0 네임배치(Namebatch), ACD IUPAC, 또는 켐드로우(ChemDraw)이다.

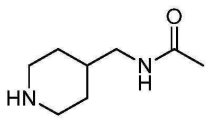
[0824] 중간체

[0825] 중간체 1: 메틸 2,6-디클로로이소니코티네이트, 히드로클로라이드

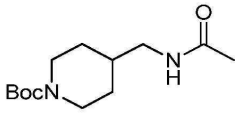
[0826] 

[0827] MeOH (2 L) 중 2,6-디클로로이소니코틴산 (300 g, 1563 mmol)의 용액에 $SOCl_2$ (0.228 L, 3125 mmol)를 0℃에서 조금씩 첨가하였다. 혼합물을 70℃에서 14시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액 (500 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 DCM (500 mL x 3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (200 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 메틸 2,6-디클로로이소니코티네이트 (300 g, 1311 mmol, 84.0% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.87 (s, 2H), 3.96 (s, 3H); ES-LCMS m/z 206.1, 208.1 $[M+H]^+$.

[0828] 중간체 2: N-(피페리딘-4-일메틸)아세트아미드, 히드로클로라이드

[0829] 

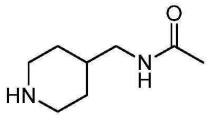
[0830] 단계 1: tert-부틸 4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-카르복실레이트

[0831] 

[0832] DCM (1.2 L) 중 tert-부틸 4-(아미노메틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (150 g, 700 mmol)의 혼합물에 Ac_2O (93

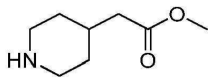
g, 910 mmol)를 적가하였다. 혼합물을 15℃에서 2시간 동안 교반하였다. 용액을 농축시켜 tert-부틸 4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (180 g, 697 mmol, 100.0% 수율)의 연황색 오일을 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 5.67 (br. s, 1H), 4.09 (br. s, 2H), 3.18-2.99 (m, 2H), 2.66 (t, J = 11.7 Hz, 2H), 1.98 (s, 3H), 1.71-1.55 (m, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.10 (m, 2H); ES-LCMS m/z 157.1 $[M-t-Bu+H]^+$.

[0833] 단계 2: N-(피페리딘-4-일메틸)아세트아미드, 히드로클로라이드

[0834] 

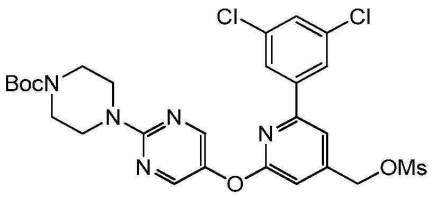
[0835] tert-부틸 4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (360 g, 1404 mmol)를 HCl 용액 (EtOAc 중 4 M, 1 L, 4 mol) 중에 용해시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 15℃에서에서 0.5시간 동안 교반하였다. 다량의 고체가 형성되었으며, 반응이 완료되었다. 생성물 N-(피페리딘-4-일메틸)아세트아미드, 히드로클로라이드 (265 g, 1307 mmol, 93.0% 수율)를 여과에 의해 백색 고체로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 3.41 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 3.22 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.99 (t, J = 12.3 Hz, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.99-1.85 (m, 3H), 1.52-1.39 (m, 2H).

[0836] 중간체 3: 메틸 2-(피페리딘-4-일)아세테이트, 히드로클로라이드

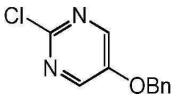
[0837] 

[0838] MeOH (300 mL) 중 2-(1-(tert-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일)아세트산 (62 g, 255 mmol)의 용액에 아황산 디클로라이드 (40 mL, 353 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 10시간 동안 교반한 다음, 농축시켜 메틸 2-(피페리딘-4-일)아세테이트, 히드로클로라이드 (50 g, 245 mmol, 96.0% 수율)의 백색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 3.68 (s, 3H), 3.43-3.33 (m, 2H), 3.01 (t, J = 12.8 Hz, 2H), 2.40-2.29 (m, 2H), 2.09 (m, 1H), 1.97 (d, J = 14.1 Hz, 2H), 1.57-1.41 (m, 2H); ES-LCMS m/z 158.2 $[M+H]^+$.

[0839] 중간체 4: tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-(((메틸술포닐)옥시)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트

[0840] 

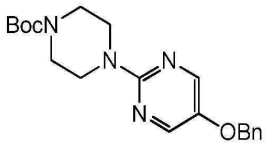
[0841] 단계 1: 5-(벤질옥시)-2-클로로피리미딘

[0842] 

[0843] DMF (1 L) 중 2-클로로피리미딘-5-올 (45 g, 345 mmol)의 혼합물에 Cs_2CO_3 (337 g, 1034 mmol) 및 (브로모메틸)벤젠 (49.1 mL, 414 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 N_2 분위기 하에 15℃에서 8시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 농축시키고, 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액 (150 mL)을 첨가하였다. 수성 층을 EtOAc (500 mL x 2)로 추출하고, 합한 추출물을 염수 (150 mL x 2)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 5-(벤질옥시)-2-클로로피리미딘 (78 g, 318 mmol, 92.0% 수율)의 황색 오일을 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ

ppm 8.45 (s, 2H), 7.52-7.29 (m, 5H), 5.23 (s, 2H); ES-LCMS m/z 221.2, 223.1 $[M+H]^+$.

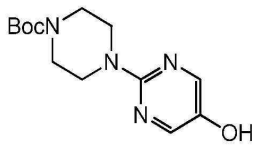
[0844] 단계 2: tert-부틸 4-(5-(벤질옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트



[0845]

[0846] DMF (200 mL) 중 5-(벤질옥시)-2-클로로피리미딘 (15 g, 61.2 mmol) 및 tert-부틸 피페라진-1-카르복실레이트 (17.09 g, 92 mmol)의 혼합물에 Cs_2CO_3 (59.8 g, 184 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 120℃에서 10시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 5/1)에 의해 정제하였다. TLC (PE/EA = 3/1, R_f = 0.6)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 확인된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 tert-부틸 4-(5-(벤질옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (10 g, 25.6 mmol, 41.9% 수율)의 백색 고체를 수득하였다: ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.13 (s, 2H), 7.43-7.31 (m, 5H), 5.03 (s, 2H), 3.75-3.65 (m, 4H), 3.56-3.43 (m, 4H), 1.49 (s, 9H); ES-LCMS m/z 371.3 $[M+H]^+$.

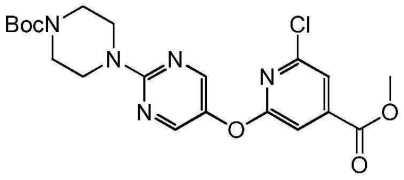
[0847] 단계 3: tert-부틸 4-(5-히드록시피리미딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트



[0848]

[0849] MeOH (30 mL) 중 tert-부틸 4-(5-(벤질옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (10 g, 25.6 mmol)의 용액에 Pd/C (10 wt%, 2.73 g, 2.56 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 15℃에서 1 atm H_2 분위기 하에 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 농축시켜 tert-부틸 4-(5-히드록시피리미딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (7.5 g, 22.74 mmol, 89.0% 수율)의 담황색 고체를 수득하였다: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.03 (s, 2H), 3.70-3.59 (m, 4H), 3.50 (d, J = 4.5 Hz, 4H), 1.50 (s, 9H); ES-LCMS m/z 225.2 $[M-t-Bu+H]^+$.

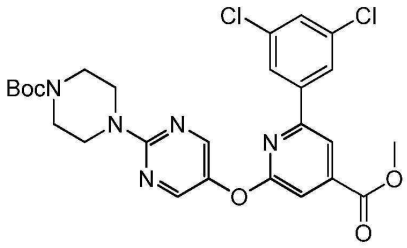
[0850] 단계 4: tert-부틸 4-(5-((6-클로로-4-(메톡시카르보닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트



[0851]

[0852] DMF (80 mL) 중 메틸 2,6-디클로로이소니코티네이트, 히드로클로라이드 (6.7 g, 27.4 mmol) 및 tert-부틸 4-(5-히드록시피리미딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (7.4 g, 22.44 mmol)의 혼합물에 K_2CO_3 (9.30 g, 67.3 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 10시간 동안 교반하였다. 이어서, 용액을 농축시키고, 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액 (150 mL)을 첨가하였다. 수성 층을 DCM (500 mL x 2)으로 추출하고, 합한 추출물을 염수 (150 mL x 2)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 5/1)에 의해 정제하였다. TLC (PE/EA = 3/1, R_f = 0.5)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 확인된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 tert-부틸 4-(5-((6-클로로-4-(메톡시카르보닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (8.4 g, 16.80 mmol, 74.9% 수율)의 황색 오일을 수득하였다: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.31 (s, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.90-3.80 (m, 4H), 3.55 (m, 4H), 1.51 (s, 9H); ES-LCMS m/z 394.2, 396.1 $[M-t-Bu+H]^+$.

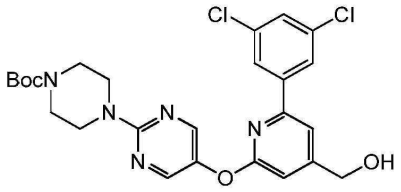
[0853] 단계 5: tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-(메톡시카르보닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트



[0854]

[0855] DMF (100 mL) 중 tert-부틸 4-(5-((6-클로로-4-(메톡시카르보닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (8 g, 16.00 mmol) 및 (3,5-디클로로페닐)보론산 (7.63 g, 40.0 mmol)의 혼합물에 K_2CO_3 (6.64 g, 48.0 mmol) 및 $PdCl_2(dppf)$ (0.586 g, 0.800 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 N_2 분위기 하에 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 5/1)에 의해 정제하였다. TLC (PE/EA = 3/1, R_f = 0.4)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 확인된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-(메톡시카르보닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (7.4 g, 11.22 mmol, 70.1% 수율)의 무색 오일을 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.30 (s, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.75 (d, J = 1.3 Hz, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.89-3.75 (m, 4H), 3.60-3.45 (m, 4H), 1.49 (s, 9H); ES-LCMS m/z 504.1, 506.1 $[M-t-Bu+H]^+$.

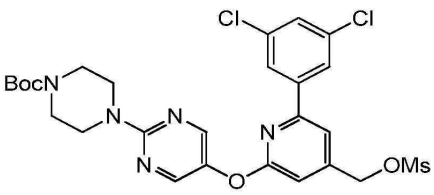
[0856] 단계 6: tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-(히드록시메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트



[0857]

[0858] MeOH (150 mL) 중 tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-(메톡시카르보닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (7.4 g, 11.22 mmol)의 혼합물에 $NaBH_4$ (2.123 g, 56.1 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 N_2 분위기 하에 15℃에서 10분 동안 교반한 다음, 농축시키고, 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액 (150 mL)을 첨가하였다. 수성 층을 DCM (500 mL x 2)으로 추출하고, 합한 추출물을 염수 (150 mL x 2)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-(히드록시메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (7.2 g, 10.82 mmol, 96.0% 수율)의 황색 오일을 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.35 (s, 2H), 7.81 (s, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 4.75 (s, 2H), 3.89-3.82 (m, 4H), 3.54 (m, 4H), 1.51 (s, 9H); ES-LCMS m/z 532.2, 534.2 $[M+H]^+$.

[0859] 단계 7: tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-(((메틸술포닐)옥시)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트

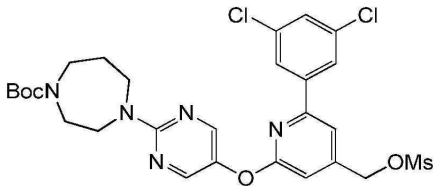


[0860]

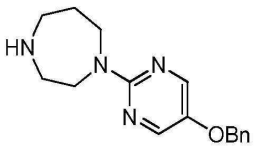
[0861] DCM (150 mL) 중 tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-(히드록시메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피

페라진-1-카르복실레이트 (4.5 g, 6.76 mmol)의 혼합물에 MsCl (0.79 mL, 10.14 mmol) 및 DIEA (3.54 mL, 20.28 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 N_2 분위기 하에 15℃에서 10분 동안 교반하였다. 이어서, 용액을 농축시키고, 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액 (150 mL)을 첨가하였다. 수성 층을 DCM (500 mL x 2)으로 추출하고, 합한 추출물을 염수 (150 mL x 2)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-(((메틸술포닐)옥시)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (5 g, 6.55 mmol, 97.0% 수율)의 황색 오일을 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.37 (s, 2H), 7.85 (s, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 3.86 (d, J = 5.5 Hz, 6H), 3.55 (s, 4H), 3.25-3.23 (m, 3H), 1.51 (s, 9H); ES-LCMS m/z 554.2, 556.2 $[M-t-Bu+H]^+$.

[0862] 중간체 5: tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-(((메틸술포닐)옥시)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)-1,4-디아제판-1-카르복실레이트

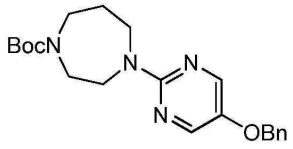
[0863] 

[0864] 단계 1: 1-(5-(벤질옥시)피리미딘-2-일)-1,4-디아제판

[0865] 

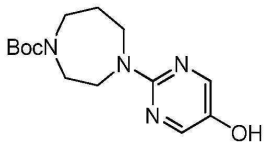
[0866] DMF (50 mL) 중 5-(벤질옥시)-2-클로로피리미딘 (4 g, 17.22 mmol) 및 Cs_2CO_3 (11.22 g, 34.4 mmol)의 용액에 1,4-디아제판 (3.45 g, 34.4 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 130℃에서 12시간 동안 교반하였다. 고체를 여과하고, 용액을 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 1/0 → 1/2)에 의해 정제하였다. TLC (PE/EtOAc = 2/1, R_f = 0.15)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 확인된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 1-(5-(벤질옥시)피리미딘-2-일)-1,4-디아제판 (4.0 g, 12.97 mmol, 75.0% 수율)의 연황색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.17-7.97 (m, 2H), 7.45-7.25 (m, 5H), 5.00 (s, 2H), 3.92-3.65 (m, 4H), 3.12-2.96 (m, 2H), 2.90-2.71 (m, 2H), 1.95-1.82 (m, 2H); ES-LCMS m/z 285.2 $[M+H]^+$.

[0867] 단계 2: tert-부틸 4-(5-(벤질옥시)피리미딘-2-일)-1,4-디아제판-1-카르복실레이트

[0868] 

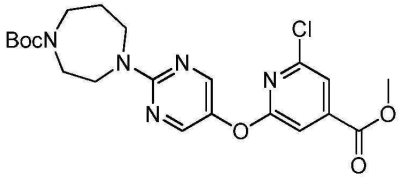
[0869] DCM (50 mL) 중 1-(5-(벤질옥시)피리미딘-2-일)-1,4-디아제판 (4 g, 12.97 mmol) 및 DIEA (5.03 g, 38.9 mmol)의 용액에 Boc_2O (3.61 mL, 15.57 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. DCM (50 mL)을 첨가하고, 수성 시트르산 (50 mL x 3)으로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켜 tert-부틸 4-(5-(벤질옥시)피리미딘-2-일)-1,4-디아제판-1-카르복실레이트 (3.9 g, 9.13 mmol, 70.4% 수율)의 연황색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.11 (d, J = 2.6 Hz, 2H), 7.44-7.28 (m, 5H), 5.05 (d, J = 3.1 Hz, 2H), 3.82 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.72 (q, J = 5.6 Hz, 2H), 3.55 (td, J = 5.7, 19.4 Hz, 2H), 3.39-3.31 (m, 2H), 1.92-1.81 (m, 2H), 1.32 (s, 9H); ES-LCMS m/z 385.2 $[M+H]^+$.

[0870] 단계 3: tert-부틸 4-(5-히드록시피리미딘-2-일)-1,4-디아제판-1-카르복실레이트

[0871] 

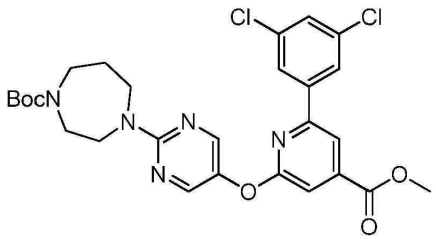
[0872] MeOH (50 mL) 중 tert-부틸 4-(5-(벤질옥시)피리미딘-2-일)-1,4-디아제판-1-카르복실레이트 (3.9 g, 9.13 mmol)의 용액에 Pd/C (10 wt%, 0.972 g, 0.913 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 H_2 분위기 (15 psi) 하에 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 고체를 여과하고, 용액을 농축시켜 tert-부틸 4-(5-히드록시피리미딘-2-일)-1,4-디아제판-1-카르복실레이트 (2.9 g, 8.87 mmol, 97.0% 수율)의 황색 오일을 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.97 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 3.80 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.70 (q, J = 5.6 Hz, 2H), 3.61-3.52 (m, 2H), 3.36 (s, 2H), 1.91-1.79 (m, 2H), 1.36 (d, J = 15.9 Hz, 9H); ES-LCMS m/z 295.2 $[M+H]^+$.

[0873] 단계 4: tert-부틸 4-(5-((6-클로로-4-(메톡시카르보닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)-1,4-디아제판-1-카르복실레이트

[0874] 

[0875] DMF (50 mL) 중 tert-부틸 4-(5-히드록시피리미딘-2-일)-1,4-디아제판-1-카르복실레이트 (2.9 g, 8.87 mmol) 및 메틸 2,6-디클로로이소니코티네이트 (3.08 g, 13.30 mmol)의 용액에 K_2CO_3 (2.451 g, 17.73 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 고체를 여과하고, 용액을 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 칼럼 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 1/0 → 1/1)에 의해 정제하였다. TLC (PE/EtOAc = 5/1, R_f = 0.45)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 확인된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 tert-부틸 4-(5-((6-클로로-4-(메톡시카르보닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)-1,4-디아제판-1-카르복실레이트 (3.2 g, 6.78 mmol, 76.0% 수율)의 연황색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.22 (s, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.92-3.85 (m, 2H), 3.80-3.74 (m, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.42-3.29 (m, 2H), 1.97 (q, J = 6.1 Hz, 2H), 1.43 (d, J = 7.9 Hz, 9H); ES-LCMS m/z 464.2, 466.2 $[M+H]^+$.

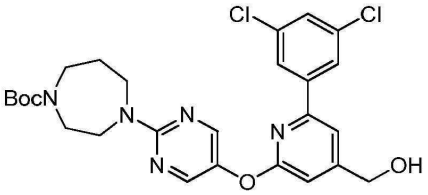
[0876] 단계 5: tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-(메톡시카르보닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)-1,4-디아제판-1-카르복실레이트

[0877] 

[0878] DMF (50 mL) 중 tert-부틸 4-(5-((6-클로로-4-(메톡시카르보닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)-1,4-디아제판-1-카르복실레이트 (3.2 g, 6.78 mmol) 및 (3,5-디클로로페닐)보론산 (1.940 g, 10.17 mmol)의 용액에 N_2 분위기 하에 K_2CO_3 (1.873 g, 13.55 mmol) 및 $PdCl_2$(dppf) (0.248 g, 0.339 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 용액을 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 칼럼 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 1/0 → 1/1)에 의해 정제하였다. TLC (PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.55)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 확인된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-(메톡시카르보닐)피리

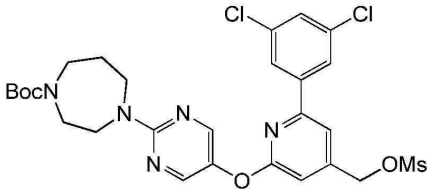
딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)-1,4-디아제판-1-카르복실레이트 (3.1 g, 4.88 mmol, 72.0% 수율)의 연황색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.29 (s, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.77 (d, J = 0.9 Hz, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.94-3.86 (m, 2H), 3.79 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 3.58 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 3.40-3.27 (m, 2H), 2.04-1.97 (m, 2H), 1.45 (d, J = 6.2 Hz, 9H); ES-LCMS m/z 574.2, 576.2 $[M+H]^+$.

[0879] 단계 6: tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-(히드록시메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)-1,4-디아제판-1-카르복실레이트

[0880] 

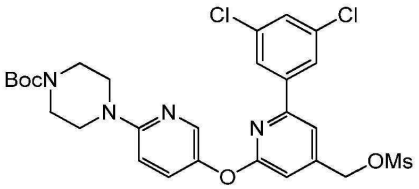
[0881] MeOH (50 mL) 중 tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-(메톡시카르보닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)-1,4-디아제판-1-카르복실레이트 (1.2 g, 1.889 mmol)의 용액에 $NaBH_4$ (0.429 g, 11.33 mmol)를 20℃에서 조금씩 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. TLC (PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.55)은 반응이 완결되었음을 나타내었다. 용액을 농축시키고, DCM (50 mL)을 첨가하였다. 유기 층을 물 (50 mL) 및 염수 (50 mL)로 세척하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켜 tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-(히드록시메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)-1,4-디아제판-1-카르복실레이트 (1.1 g, 1.707 mmol, 90.0% 수율)의 연황색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.15-8.00 (m, 2H), 7.56 (s, 2H), 7.30-7.22 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.65 (s, 2H), 3.74 (s, 2H), 3.63 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 3.42 (s, 2H), 3.24-3.09 (m, 2H), 1.86 (s, 2H), 1.29 (d, J = 4.4 Hz, 9H); ES-LCMS m/z 546.2, 548.2 $[M+H]^+$.

[0882] 단계 7: tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-(((메틸술포닐)옥시)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)-1,4-디아제판-1-카르복실레이트

[0883] 

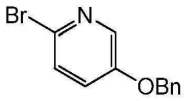
[0884] DCM (20 mL) 중 tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-(히드록시메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)-1,4-디아제판-1-카르복실레이트 (1.1 g, 1.707 mmol) 및 DIEA (0.662 g, 5.12 mmol)의 용액에 MsCl (0.2 mL, 2.56 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 0℃에서 10분 동안 교반하였다. 물 (50 mL)을 첨가하고, DCM (25 mL x 3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켜 tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-(((메틸술포닐)옥시)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)-1,4-디아제판-1-카르복실레이트 (1.25 g, 1.629 mmol, 95.0% 수율)의 황색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.28 (s, 2H), 7.72 (s, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 5.29 (s, 2H), 3.96-3.88 (m, 2H), 3.79 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 3.58 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 3.39-3.28 (m, 2H), 3.13 (s, 3H), 2.02 (m, 2H), 1.45 (d, J = 5.5 Hz, 9H); ES-LCMS m/z 624.2, 626.2 $[M+H]^+$.

[0885] 중간체 6: tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-(((메틸술포닐)옥시)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트



[0886]

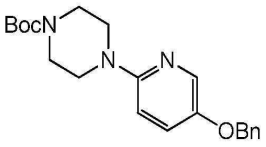
[0887] 단계 1: 5-(벤질옥시)-2-브로모피리딘



[0888]

[0889] DMF (300 mL) 중 6-브로모피리딘-3-올 (30 g, 172 mmol) 및 (브로모메틸)벤젠 (35.4 g, 207 mmol)의 용액에 K_2CO_3 (35.7 g, 259 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축시키고, DCM (500 mL) 및 포화 수성 $NaHCO_3$ (300 mL) 용액 사이에 분리하였다. 합한 유기 추출물을 염수 (200 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 5/1)에 의해 정제하였다. TLC (PE/EtOAc = 5/1, R_f = 0.6)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 확인된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 5-(벤질옥시)-2-브로모피리딘 (40 g, 148 mmol, 86.0% 수율)의 갈색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.13 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.49-7.29 (m, 6H), 7.21-7.09 (m, 1H), 5.08 (s, 2H); ES-LCMS m/z 264.0, 266.0 $[M+H]^+$.

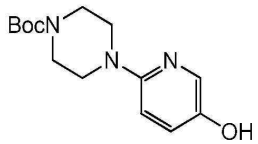
[0890] 단계 2: tert-부틸 4-(5-(벤질옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트



[0891]

[0892] THF (500 mL) 중 tert-부틸 피페라진-1-카르복실레이트 (30.5 g, 164 mmol) 및 Cs_2CO_3 (89 g, 273 mmol)의 혼합물에 N_2 분위기 하에 $Pd_2(dba)_3$ (12.48 g, 13.63 mmol), 5-(벤질옥시)-2-브로모피리딘 (36 g, 136 mmol) 및 (±)-BINAP (8.49 g, 13.63 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 70℃에서 12시간 동안 교반한 다음, 농축시키고, DCM (500 mL) 및 포화 수성 NaHCO3 (200 mL) 용액 사이에 분리하였다. 합한 유기 추출물을 염수 (200 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 4/1)에 의해 정제하였다. TLC (PE/EtOAc = 4/1, R_f = 0.6)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 확인된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 tert-부틸 4-(5-(벤질옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (50 g, 122 mmol, 89.0% 수율)의 담황색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.39 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.40-7.36 (m, 5H), 5.03 (s, 2H), 3.53 (d, J = 5.3 Hz, 4H), 3.39 (d, J = 5.3 Hz, 4H), 1.48 (s, 9H); ES-LCMS m/z 370.3 $[M+H]^+$.

[0893] 단계 3: tert-부틸 4-(5-히드록시피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트

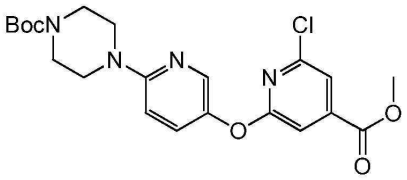


[0894]

[0895] MeOH (500 mL) 중 tert-부틸 4-(5-(벤질옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (45 g, 122 mmol)의 용액에 Pd/C (10 wt%, 12.96 g, 12.18 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 H_2 분위기 하에 50 psi에서 20℃에서 10시간 동안 교반하였다. 용액을 여과하고, 농축시켜 tert-부틸 4-(5-히드록시피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트

(26 g, 88 mmol, 72.6% 수율)의 담황색 오일을 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.86 (br. s, 1H), 7.18-7.04 (m, 1H), 6.61 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.62-3.47 (m, 4H), 3.33 (d, J = 4.0 Hz, 4H), 1.47 (s, 9H); ES-LCMS m/z 280.2 $[M+H]^+$.

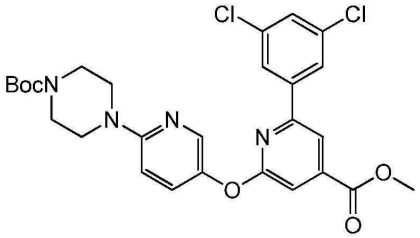
[0896] 단계 4: tert-부틸 4-(5-((6-클로로-4-(메톡시카르보닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트



[0897]

[0898] DMF (200 mL) 중 메틸 2,6-디클로로이소니코티네이트 (8 g, 38.8 mmol) 및 K_2CO_3 (10.73 g, 78 mmol)의 혼합물에 tert-부틸 4-(5-히드록시피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (14.10 g, 50.5 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 용액을 농축시키고, DCM (600 mL) 및 포화 $NaHCO_3$ 용액 (300 mL) 사이에 분리하였다. 합한 유기 추출물을 염수 (200 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 1/1)에 의해 정제하였다. TLC (PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0.3)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 확인된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 tert-부틸 4-(5-((6-클로로-4-(메톡시카르보닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (15 g, 30.1 mmol, 77.0% 수율)의 담황색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.07 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.37-7.27 (m, 2H), 6.68 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.95-3.91 (m, 3H), 3.56-3.54 (m, 8H), 1.48 (s, 9H); ES-LCMS m/z 449.1, 451.1 $[M+H]^+$.

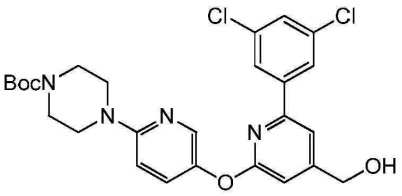
[0899] 단계 5: tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-(메톡시카르보닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트



[0900]

[0901] 1,4-디옥산 (200 mL) 중 tert-부틸 4-(5-((6-클로로-4-(메톡시카르보닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (15 g, 33.4 mmol) 및 (3,5-디클로로페닐)보론산 (8.93 g, 46.8 mmol)의 용액에 N_2 분위기 하에 $PdCl_2$(dppf) (2.445 g, 3.34 mmol) 및 K_2CO_3 (13.85 g, 100 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 90℃에서 4시간 동안 교반하였다. 물 (200 mL)을 첨가한 다음, DCM (200 mL x 3)으로 추출하였다. 유기 층을 합하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 칼럼 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 1/1)에 의해 정제하여 tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-(메톡시카르보닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (10 g, 16.27 mmol, 48.7% 수율)의 갈색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.13 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.78 (d, J = 1.3 Hz, 2H), 7.54-7.38 (m, 2H), 7.38-7.33 (m, 1H), 6.73 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.56-3.54 (m, 8H), 1.49 (s, 9H); ES-LCMS m/z 559.1, 561.1 $[M+H]^+$.

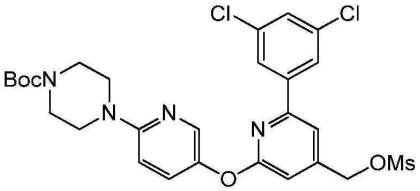
[0902] 단계 6: tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-(히드록시메틸)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트



[0903]

[0904] MeOH (300 mL) 중 tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-(메톡시카르보닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (9.9 g, 17.70 mmol)의 용액에 $NaBH_4$ (2.008 g, 53.1 mmol)를 첨가하였다. 용액을 20℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 포화 수성 NH_4Cl 용액 (10 mL)을 첨가하고, 용액을 농축시키고, DCM (300 mL) 및 포화 $NaHCO_3$ 용액 (100 mL) 사이에 분리하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 1/1)에 의해 정제하였다. TLC (PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0.6)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 확인된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-(히드록시메틸)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (8 g, 13.55 mmol, 77.0% 수율)의 담황색 오일을 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.10 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.44-7.38 (m, 2H), 7.33 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.72 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.78 (d, J = 3.5 Hz, 2H), 3.56-3.54 (m, 8H), 1.49 (s, 9H); ES-LCMS m/z 531.1, 533.1 $[M+H]^+$.

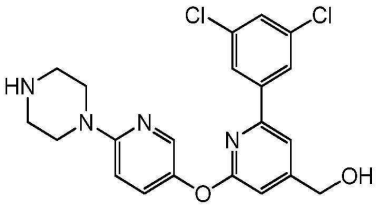
[0905] 단계 7: tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-(((메틸술포닐)옥시)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트



[0906]

[0907] DCM (200 mL) 중 tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-(히드록시메틸)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (6 g, 11.29 mmol) 및 DIEA (2.92 g, 22.58 mmol)의 용액에 MsCl (1.552 g, 13.55 mmol)을 첨가하였다. 용액을 20℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 이어서, 용액을 물 (100 mL x 3)로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-(((메틸술포닐)옥시)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (6 g, 8.86 mmol, 78.0% 수율)의 갈색 오일을 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.12 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.46-7.32 (m, 3H), 6.88 (s, 1H), 6.73 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 3.58-3.55 (m, 8H), 3.10 (s, 3H), 1.49 (s, 9H); ES-LCMS m/z 609.1, 611.1 $[M+H]^+$.

[0908] 중간체 7: (2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메탄올, 3 히드로클로라이드

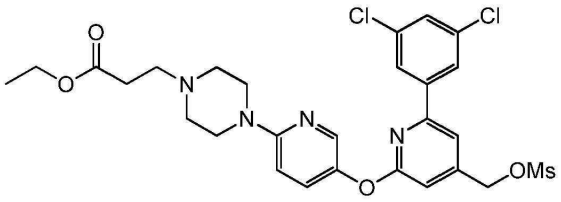


[0909]

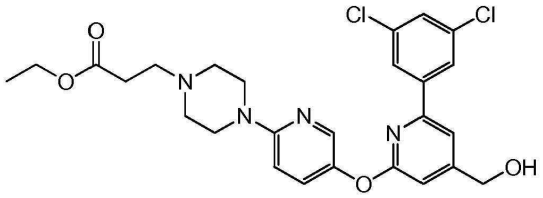
[0910] MeOH (20 mL) 중 tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-(히드록시메틸)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (2.5 g, 3.39 mmol)의 용액에 HCl 용액 (MeOH 중 4 M, 20 mL, 80 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켜 (2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메탄올, 3 히드로클로라이드 (1.8

g, 2.483 mmol, 73.3% 수율)의 갈색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.29-8.19 (m, 2H), 7.83 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.66-7.61 (m, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.11-4.06 (m, 4H), 3.56-3.51 (m, 4H); ES-LCMS m/z 431.1, 433.1 $[M+H]^+$.

[0911] 중간체 8: 에틸 3-(4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-(((메틸술포닐)옥시)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)프로파노에이트

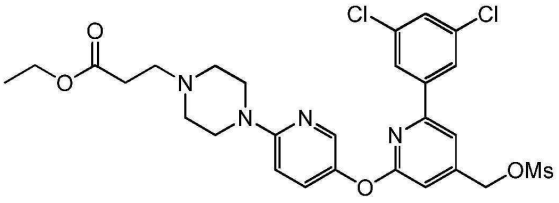
[0912] 

[0913] 단계 1: 에틸 3-(4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-(히드록시메틸)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)프로파노에이트

[0914] 

[0915] DMF (5 mL) 중 (2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메탄올, 3 히드로클로라이드 (1.8 g, 2.483 mmol), K_2CO_3 (1.030 g, 7.45 mmol)의 혼합물에 에틸 3-브로모프로파노에이트 (1.349 g, 7.45 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 3시간 동안 교반한 다음, 농축시키고, 잔류물을 DCM (100 mL) 및 물 (100 mL)로 희석하였다. 수성 상을 DCM (100 mL x 2)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 상에서 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 1/0 → 10/1)에 의해 정제하였다. TLC (DCM/MeOH = 10/1, R_f = 0.5)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 확인된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 에틸 3-(4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-(히드록시메틸)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)프로파노에이트 (1.2 g, 2.073 mmol, 83.0% 수율)의 갈색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.08 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.78-7.73 (m, 2H), 7.39 (td, J = 5.8, 3.0 Hz, 2H), 7.32 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.70 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.79-4.72 (m, 2H), 4.14 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.52 (d, J = 5.3 Hz, 4H), 2.77-2.72 (m, 2H), 2.63-2.54 (m, 6H), 1.25 (t, J = 7.1 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 531.1, 533.1 $[M+H]^+$.

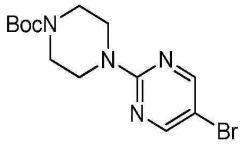
[0916] 단계 2: 에틸 3-(4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-(((메틸술포닐)옥시)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)프로파노에이트

[0917] 

[0918] DCM (50 mL) 중 에틸 3-(4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-(히드록시메틸)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)프로파노에이트 (0.15 g, 0.259 mmol), DIEA (0.136 mL, 0.777 mmol)의 혼합물에 MsCl (0.040 mL, 0.518 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 0.5시간 동안 교반하고, 이어서 물 (50 mL)을 첨가하고, DCM (50 mL x 2)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 에틸 3-(4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-(((메틸술포닐)옥시)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)프로파노에

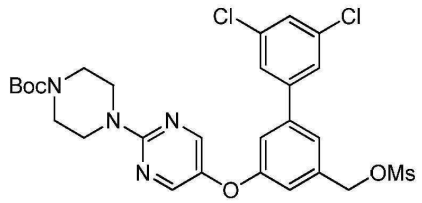
이트 (160 mg, 0.191 mmol, 73.5% 수율)의 갈색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.07 (br. s, 1H), 7.71 (br. s, 2H), 7.40-7.33 (m, 2H), 7.20 (br. s, 1H), 6.82 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.28-5.18 (m, 2H), 4.15-4.07 (m, 2H), 3.51 (br. s, 4H), 3.13-3.03 (m, 3H), 2.76-2.66 (m, 2H), 2.60-2.49 (m, 6H), 1.27-1.20 (m, 3H); ES-LCMS m/z 609.2, 611.2 $[M+H]^+$.

[0919] 중간체 9: tert-부틸 4-(5-브로모피리미딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트

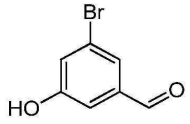
[0920] 

[0921] DMF (200 mL) 중 tert-부틸 피페라진-1-카르복실레이트 (28.9 g, 155 mmol)의 용액에 5-브로모-2-클로로피리미딘 (20 g, 103 mmol) 및 Cs_2CO_3 (101 g, 310 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 10시간 동안 교반하였다. 이어서, 조 생성물을 DCM (500 mL) 및 포화 $NaHCO_3$ 용액 (300 mL) 사이에 분리하였다. 합한 유기 추출물을 염수 (200 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 3/1)에 의해 정제하였다. TLC (PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.6)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 확인된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 tert-부틸 4-(5-브로모피리미딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (38 g, 100 mmol, 96.0% 수율)의 백색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.39 (s, 2H), 3.87-3.74 (m, 4H), 3.50 (s, 4H), 1.57-1.45 (m, 9H); ES-LCMS m/z 287.1, 289.1 $[M-t-Bu+H]^+$.

[0922] 중간체 10: tert-부틸 4-(5-((3',5'-디클로로-5-(히드록시메틸)-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트

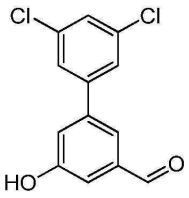
[0923] 

[0924] 단계 1: 3-브로모-5-히드록시벤즈알데히드

[0925] 

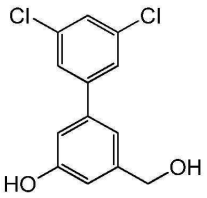
[0926] 톨루엔 (200 mL) 및 n-BuLi (THF 중 3.0 M, 167 mL, 417 mmol)의 혼합물에 -10℃에서 n-BuMgCl (THF 중 2.0 M, 59.5 mL, 119 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 -10℃에서 0.5시간 동안 교반한 다음, 톨루엔 (200 mL) 중 3,5-디브로모페놀 (50 g, 198 mmol)의 용액을 0.5시간에 걸쳐 적가하였다. -10℃에서 추가로 0.5시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 -40℃로 냉각시키고, DMF (309 mL, 3.97 mol)를 0.4시간에 걸쳐 적가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 20℃로 천천히 가온하고, 10.5시간 동안 교반하였다. 반응물을 0℃에서 수성 HCl (10%)로 조심스럽게 켄칭하고, EtOAc (500 mL x 3)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물 (500 mL x 2) 및 염수 (500 mL x 3)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하였다. 조 물질을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 7/1 → 4/1)에 의해 정제하였다. TLC (PE/EA = 3/1, R_f = 0.4)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 확인된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 3-브로모-5-히드록시벤즈알데히드 (15 g, 52.2 mmol, 26.3% 수율)의 담황색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.82 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.22 (d, J = 2.0 Hz, 2H); ES-LCMS m/z 201.2 $[M+H]^+$.

[0927] 단계 2: 3',5'-디클로로-5-히드록시-[1,1'-비페닐]-3-카르브알데히드

[0928] 

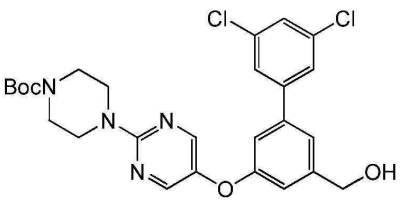
[0929] 1,4-디옥산 (2 L) 중 (3,5-디클로로페닐)보론산 (84 g, 438 mmol) 및 3-브로모-5-히드록시벤즈알데히드 (80 g, 398 mmol)의 용액에 Cs_2CO_3 (389 g, 1194 mmol) 및 $PdCl_2$(dppf) (1.456 g, 1.990 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 N_2 분위기 하에 80℃에서 8시간 동안 교반하였다. 혼합물을 묽은 HCl (수성, 1.0 M)을 사용하여 pH = 6으로 조정하고, 농축시켜 갈색 고체를 수득하였으며, 이를 추가의 H_2O (2 L)로 희석하고, 여과하여 3',5'-디클로로-5-히드록시-[1,1'-비페닐]-3-카르브알데히드 (110 g, 268 mmol, 67.3% 수율)의 백색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.96 (s, 1H), 7.62 (d, J = 1.5 Hz, 3H), 7.52 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 4.4 Hz, 2H); ES-LCMS m/z 267.1 $[M+H]^+$.

[0930] 단계 3: 3',5'-디클로로-5-(히드록시메틸)-[1,1'-비페닐]-3-올

[0931] 

[0932] MeOH (50 mL) 중 3',5'-디클로로-5-히드록시-[1,1'-비페닐]-3-카르브알데히드 (3 g, 8.99 mmol)의 용액에 $NaBH_4$ (2 g, 52.9 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 포화 수성 NH_4Cl (40 mL) 용액을 첨가하고, 용액을 농축시킨 다음 DCM (50 mL) 및 포화 $NaHCO_3$ (30 mL) 용액 사이에 분리하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 3/1)에 의해 정제하였다. TLC (PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.2)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 확인된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 3',5'-디클로로-5-(히드록시메틸)-[1,1'-비페닐]-3-올 (2.5 g, 8.52 mmol, 95.0% 수율)의 백색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.55 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 7.41 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.90 (d, J = 16.1 Hz, 2H), 4.62 (s, 2H).

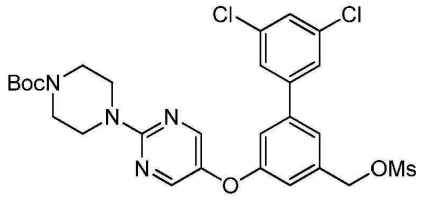
[0933] 단계 4: tert-부틸 4-(5-((3',5'-디클로로-5-(히드록시메틸)-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트

[0934] 

[0935] DMSO (10 mL) 중 tert-부틸 4-(5-브로모피리미딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (2.89 g, 7.58 mmol) 및 3',5'-디클로로-5-(히드록시메틸)-[1,1'-비페닐]-3-올 (2 g, 6.32 mmol)의 혼합물에 CuI (0.060 g, 0.316 mmol), 피콜린산 (0.039 g, 0.316 mmol) 및 K_3PO_4 (4.02 g, 18.95 mmol)를 첨가하였다. 용액을 N_2 분위기 하에 130℃에서 10시간 동안 교반하였다. 포화 수성 NH_4Cl (40 mL)을 첨가하고, 용액을 농축시키고, 이어서 DCM (50 mL) 및 포화 $NaHCO_3$ (50 mL) 용액 사이에 분리하였다. 합한 유기 추출물을 염수 (50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 1/0 → 1/1)

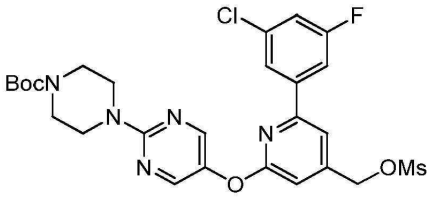
에 의해 정제하였다. TLC (PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.45)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 확인된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 tert-부틸 4-(5-((3',5'-디클로로-5-(히드록시메틸)-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (850 mg, 1.441 mmol, 22.8% 수율)의 갈색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.19 (s, 2H), 7.39 (s, 2H), 7.33 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 4.71 (s, 2H), 3.78 (d, J = 5.3 Hz, 4H), 3.50 (d, J = 4.9 Hz, 4H), 1.48 (s, 9H); ES-LCMS m/z 475.2, 477.2 $[M-t-Bu+H]^+$.

[0936] 단계 5: tert-부틸 4-(5-((3',5'-디클로로-5-(히드록시메틸)-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트

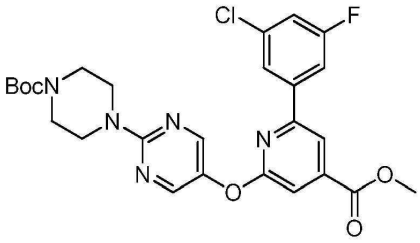
[0937] 

[0938] DCM (10 mL) 중 tert-부틸 4-(5-((3',5'-디클로로-5-(히드록시메틸)-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (850 mg, 1.441 mmol) 및 DIEA (559 mg, 4.32 mmol)의 용액에 0℃에서 MsCl (0.168 mL, 2.162 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 0℃에서 10분 동안 교반하였다. 물 (50 mL)을 첨가하고, 수성 상을 DCM (25 mL x 3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 tert-부틸 4-(5-((3',5'-디클로로-5-(((메틸술포닐)옥시)메틸)-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (950 mg, 1.403 mmol, 97.0% 수율)의 황색 오일을 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.30-8.26 (m, 2H), 7.73 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.61-7.57 (m, 2H), 7.28-7.23 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.77 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 3.80 (d, J = 5.1 Hz, 4H), 3.56-3.52 (m, 4H), 3.10 (s, 3H), 1.48 (s, 9H); ES-LCMS m/z 553.1, 555.1 $[M-t-Bu+H]^+$.

[0939] 중간체 11: tert-부틸 4-(5-((6-(3-클로로-5-플루오로페닐)-4-(((메틸술포닐)옥시)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트

[0940] 

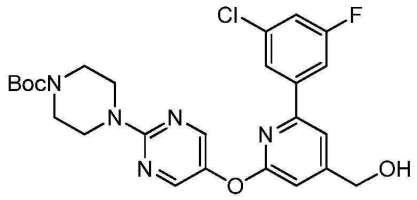
[0941] 단계 1: tert-부틸 4-(5-((6-(3-클로로-5-플루오로페닐)-4-(메톡시카르보닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트

[0942] 

[0943] DMF (5 mL) 중 tert-부틸 4-(5-((6-클로로-4-(메톡시카르보닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (750 mg, 1.167 mmol)의 용액에 (3-클로로-5-플루오로페닐)보론산 (305 mg, 1.750 mmol), $PdCl_2$(dppf) (85 mg, 0.117 mmol) 및 K_2CO_3 (484 mg, 3.50 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 N_2 분위기 하에 80℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 3/1)에 의해 정제하였다. TLC (PE/EA = 3/1, R_f = 0.5)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 확인된 모든 분획을 합하고, 농축

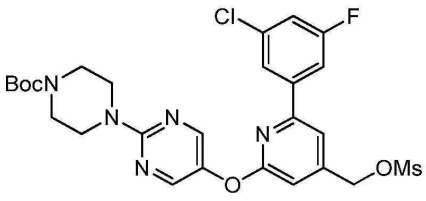
시켜 tert-부틸 4-(5-((6-(3-클로로-5-플루오로페닐)-4-(메톡시카르보닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (500 mg, 0.643 mmol, 55.1% 수율)의 황색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.38 (s, 1H), 7.45-7.35 (^{3}H), 7.16-7.15 (m, 1H), 6.61-6.60 (m, 1H), 6.51-6.40 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.50-3.40 (m, 8H), 1.45 (s, 9H); ES-LCMS m/z 488.2 $[M-t-Bu+H]^+$.

[0944] 단계 2: tert-부틸 4-(5-((6-(3-클로로-5-플루오로페닐)-4-(히드록시메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트

[0945] 

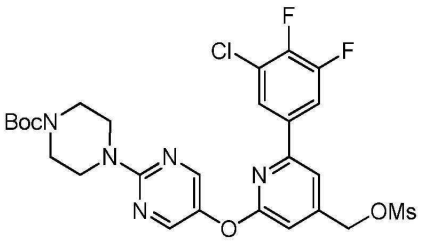
[0946] MeOH (20 mL) 중 tert-부틸 4-(5-((6-(3-클로로-5-플루오로페닐)-4-(메톡시카르보닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (500 mg, 0.643 mmol)의 혼합물에 $NaBH_4$ (48.7 mg, 1.287 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 15℃에서 20분 동안 교반한 다음, 농축시켰다. 물 (50 mL)을 첨가하고, 혼합물을 DCM (50 mL x 2)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 tert-부틸 4-(5-((6-(3-클로로-5-플루오로페닐)-4-(히드록시메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (400 mg, 0.543 mmol, 84.0% 수율)의 백색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.32 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.59-7.53 (m, 2H), 7.33-7.30 (m, 1H), 7.22-7.18 (m, 1H), 7.04 (s, 1H), 4.73 (s, 2H), 3.84-3.80 (m, 4H), 3.52 (s, 4H), 1.49 (s, 9H); ES-LCMS m/z 516.2, 518.2 $[M+H]^+$.

[0947] 단계 3: tert-부틸 4-(5-((6-(3-클로로-5-플루오로페닐)-4-(((메틸술포닐)옥시)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트

[0948] 

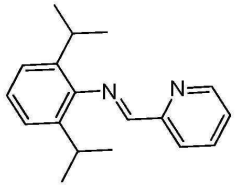
[0949] DCM (20 mL) 중 tert-부틸 4-(5-((6-(3-클로로-5-플루오로페닐)-4-(히드록시메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (1 g, 1.357 mmol)의 혼합물에 MsCl (0.159 mL, 2.035 mmol) 및 DIEA (0.711 mL, 4.07 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 20분 동안 교반한 후, H_2O (100 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 DCM (100 mL x 2)으로 추출하고, 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 tert-부틸 4-(5-((6-(3-클로로-5-플루오로페닐)-4-(((메틸술포닐)옥시)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (800 mg, 0.902 mmol, 66.5% 수율)의 황색 오일을 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.80 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.73-7.70 (m, 2H), 7.60-7.57 (m, 1H), 7.29-7.19 (m, 2H), 5.45 (s, 2H), 3.97-3.89 (m, 4H), 3.73-3.59 (m, 4H), 3.21 (s, 3H), 1.49 (s, 9H); ES-LCMS m/z 538.2, 540.2 $[M+H]^+$.

[0950] 중간체 12: tert-부틸 4-(5-((6-(3-클로로-4,5-디플루오로페닐)-4-(((메틸술포닐)옥시)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트



[0951]

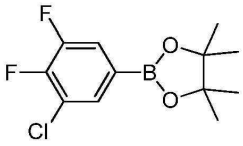
[0952] 단계 1: (E)-2,6-디이소프로필-N-(피리딘-2-일메틸렌)아닐린



[0953]

[0954] 2,6-디이소프로필아닐린 (2.70 mL, 11.28 mmol)을 딘-스타크(Dean-Stark) 트랩이 구비된 둥근 바닥 플라스크에 들은 톨루엔 (100 mL) 중 피콜린알데히드 (0.822 mL, 11.28 mmol)의 용액에 첨가하고, 이어서 촉매량의 p-TsOH (0.1 g)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 140℃에서 24시간 동안 환류하여 물을 제거하였다. 반응 혼합물을 25℃로 냉각시킨 다음 물 (100 mL)로 1회 세척하고, 용액을 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 4/1)에 의해 정제하였다. TLC (DCM/MeOH = 30/1, R_f = 0.7)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 확인된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 (E)-2,6-디이소프로필-N-(피리딘-2-일메틸렌)아닐린 (450 mg, 1.351 mmol, 12.0% 수율)의 갈색 오일을 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.73 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.27 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.85 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 5.3, 6.6 Hz, 1H), 7.20-7.11 (m, 3H), 2.97 (d, J = 6.7, 13.9 Hz, 2H), 1.18 (d, J = 6.6 Hz, 12H).

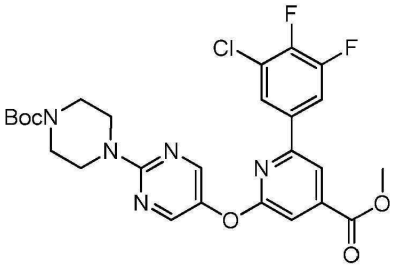
[0955] 단계 2: 2-(3-클로로-4,5-디플루오로페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란



[0956]

[0957] n-헵탄 (30 mL) 중 1-클로로-2,3-디플루오로벤젠 (3 g, 20.20 mmol) 및 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보롤란) (6.15 g, 24.24 mmol)의 용액에 (E)-2,6-디이소프로필-N-(피리딘-2-일메틸렌)아닐린 (0.336 g, 1.010 mmol) 및 클로로(1,5-시클로옥타디엔)이리듐(I)이량체 (0.678 g, 1.010 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 N_2 분위기 하에 110℃에서 12시간 동안 교반하였다. 이어서, DCM (50 mL)을 첨가하고, 혼합물을 수성 $NaHCO_3$ (20 mL)으로 세척하였다. 수성 상을 DCM (50 mL x 2)으로 추출하고, 합한 유기 층을 염수 (20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 이어서 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (PE/EA = 1/0)에 의해 정제하였다. TLC (PE/EA = 2/1, R_f = 0.3)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 확인된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 2-(3-클로로-4,5-디플루오로페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란 (800 mg, 2.62 mmol, 12.9% 수율)의 무색 오일을 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.60 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 1.33 (s, 12H); ES-LCMS m/z 275.1 $[M+H]^+$.

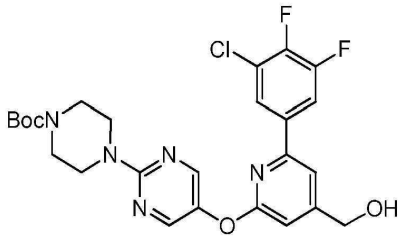
[0958] 단계 3: tert-부틸 4-(5-((6-(3-클로로-4,5-디플루오로페닐)-4-(메톡시카르보닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트



[0959]

[0960] 1,4-디옥산 (20 mL) 중 tert-부틸 4-(5-((6-클로로-4-(메톡시카르보닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (700 mg, 1.400 mmol) 및 2-(3-클로로-4,5-디플루오로페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란 (700 mg, 2.295 mmol)의 혼합물에 K_2CO_3 (581 mg, 4.20 mmol) 및 $PdCl_2$(dppf) (51.2 mg, 0.070 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 N_2 분위기 하에 80℃에서 6시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 5/1)에 의해 정제하였다. TLC (PE/EA = 3/1, R_f = 0.4)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 확인된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 tert-부틸 4-(5-((6-(3-클로로-4,5-디플루오로페닐)-4-(메톡시카르보닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (800 mg, 1.025 mmol, 73.2% 수율)의 무색 오일을 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.30 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.73 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.68-7.60 (m, 1H), 7.48 (s, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.83 (d, J = 5.3 Hz, 4H), 3.53 (d, J = 3.5 Hz, 4H), 1.50 (s, 9H); ES-LCMS m/z 506.1 $[M-t-Bu+H]^+$.

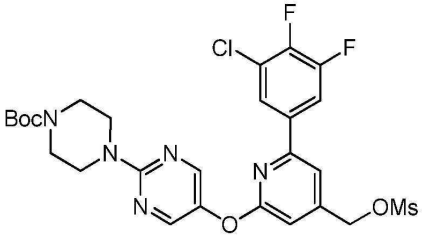
[0961] 단계 4: tert-부틸 4-(5-((6-(3-클로로-4,5-디플루오로페닐)-4-(히드록시메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트



[0962]

[0963] MeOH (15 mL) 중 tert-부틸 4-(5-((6-(3-클로로-4,5-디플루오로페닐)-4-(메톡시카르보닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (750 mg, 0.961 mmol)의 혼합물에 $NaBH_4$ (327 mg, 8.65 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 15℃에서 20분 동안 교반하였다. 이어서, 용액을 농축시키고, 포화 $NaHCO_3$ 용액 (150 mL)을 첨가하였다. 수성 층을 DCM (500 mL x 3)으로 추출하고, 합한 추출물을 염수(150 mL x 2)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 tert-부틸 4-(5-((6-(3-클로로-4,5-디플루오로페닐)-4-(히드록시메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (750 mg, 0.843 mmol, 88.0% 수율)의 황색 오일을 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.29 (s, 2H), 7.69 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.65-7.55 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 4.81 (s, 2H), 3.81 (d, J = 5.0 Hz, 4H), 3.52 (d, J = 3.5 Hz, 4H), 1.50 (s, 9H); ES-LCMS m/z 478.2 $[M-t-Bu+H]^+$.

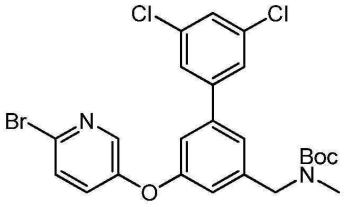
[0964] 단계 5: tert-부틸 4-(5-((6-(3-클로로-4,5-디플루오로페닐)-4-(((메틸술포닐)옥시)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트



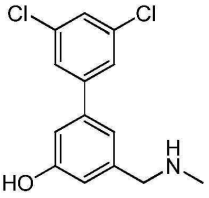
[0965]

[0966] DCM (15 mL) 중 tert-부틸 4-(5-((6-(3-클로로-4,5-디플루오로페닐)-4-(히드록시메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (750 mg, 0.843 mmol)의 혼합물에 DIEA (0.442 mL, 2.53 mmol)를 첨가하였다. MsCl (0.079 mL, 1.011 mmol)을 15℃에서 첨가한 다음, 혼합물을 N_2 분위기 하에 15분 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 포화 $NaHCO_3$ 용액 (150 mL)을 첨가하였다. 수성 층을 DCM (150 mL x 2)으로 추출하고, 합한 추출물을 염수 (150 mL x 2)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 tert-부틸 4-(5-((6-(3-클로로-4,5-디플루오로페닐)-4-(((메틸술포닐)옥시)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (880 mg, 0.820 mmol, 97.0% 수율)의 황색 오일을 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.30 (s, 2H), 7.68 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.64-7.55 (m, 1H), 7.41-7.37 (m, 1H), 6.96 (s, 1H), 5.32-5.28 (m, 2H), 3.83 (d, J = 4.5 Hz, 4H), 3.54 (s., 4H), 3.13 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.50 (s, 9H); ES-LCMS m/z 556.1[M-t-Bu+H]$^+$.

[0967] 중간체 13: tert-부틸 ((5-((6-브로모피리딘-3-일)옥시)-3',5'-디클로로-[1,1'-비페닐]-3-일)메틸)(메틸)카르바메이트

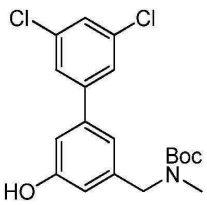
[0968] 

[0969] 단계 1: 3',5'-디클로로-5-((메틸아미노)메틸)-[1,1'-비페닐]-3-올

[0970] 

[0971] DCM (2 L) 중 3',5'-디클로로-5-히드록시-[1,1'-비페닐]-3-카르브알데히드 (90 g, 337 mmol)에 EtOH 중 $MeNH_2$ (192 g, 674 mmol)의 용액을 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 N_2 분위기 하에 20℃에서 8시간 동안 교반하였다. AcOH을 첨가하여 pH를 6으로 조정하고, $NaBH(OAc)_3$ (143 g, 674 mmol)을 0℃에서 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 4시간 동안 교반한 다음, 용액을 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 10/1)에 의해 정제하였다. TLC (DCM/MeOH = 10/1, R_f = 0.5)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 확인된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 3',5'-디클로로-5-((메틸아미노)메틸)-[1,1'-비페닐]-3-올 (85 g, 271 mmol, 80.0% 수율)의 담황색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.55 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 7.41 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 4.11 (s, 2H), 2.67 (s, 3H); ES-LCMS m/z 282.0, 284.0 [M+H]$^+$.

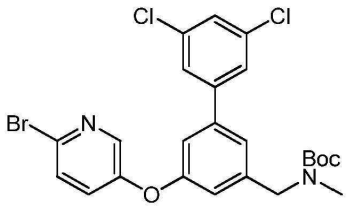
[0972] 단계 2: tert-부틸 ((3',5'-디클로로-5-히드록시-[1,1'-비페닐]-3-일)메틸)(메틸)카르바메이트

[0973] 

[0974] DCM (2 L) 중 3',5'-디클로로-5-((메틸아미노)메틸)-[1,1'-비페닐]-3-올 (85 g, 301 mmol) 및 DIEA (58.4 g, 452 mmol)의 현탁액에 0℃에서 $(Boc)_2O$ (64.4 g, 295 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 N_2 분위기 하에 20℃에

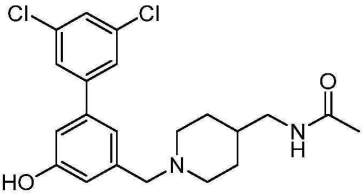
서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM (1 L)으로 희석하고, 포화 $NaHCO_3$ 용액 (2 L x 2)으로 세척하였다. 유기 상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하였다. 조 물질을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 10/1 → 5/1)에 의해 정제하였다. TLC (PE/EA = 5/1, R_f = 0.5)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 확인된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 tert-부틸 ((3',5'-디클로로-5-히드록시-[1,1'-비페닐]-3-일)메틸)(메틸)카르바메이트 (50 g, 105 mmol, 34.7% 수율)의 담황색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.49 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 7.39 (s, 1H), 6.90 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 6.71 (s, 1H), 4.41 (s, 2H), 2.84 (s, 3H), 1.47 (s, 9H); ES-LCMS m/z 325.9, 327.9 $[M-t-Bu+H]^+$.

[0975] 단계 3: tert-부틸 ((5-((6-브로모피리딘-3-일)옥시)-3',5'-디클로로-[1,1'-비페닐]-3-일)메틸)(메틸)카르바메이트

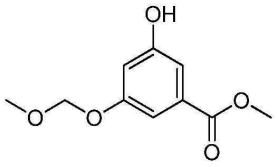
[0976] 

[0977] DMF (30 mL) 중 tert-부틸 ((3',5'-디클로로-5-히드록시-[1,1'-비페닐]-3-일)메틸)(메틸)카르바메이트 (1 g, 2.62 mmol) 및 2-브로모-5-플루오로피리딘 (1.381 g, 7.85 mmol)의 용액에 Cs_2CO_3 (4.26 g, 13.08 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 8시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 농축시키고, 실리카 겔 (PE/EtOAc = 4/1)에 의해 정제하여 tert-부틸 ((5-((6-브로모피리딘-3-일)옥시)-3',5'-디클로로-[1,1'-비페닐]-3-일)메틸)(메틸)카르바메이트 (1.3 g, 2.294 mmol, 88.0% 수율)을 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.22-8.14 (m, 1H), 7.53-7.42 (m, 1H), 7.42-7.32 (m, 3H), 7.22-7.17 (m, 2H), 7.07 (br. s, 1H), 6.89 (br. s, 1H), 4.45 (br. s, 2H), 2.84 (s, 3H), 1.46 (br. s, 9H); ES-LCMS m/z 480.9, 482.9, 484.9 $[M-t-Bu+H]^+$.

[0978] 중간체 14: N-((1-((3',5'-디클로로-5-히드록시-[1,1'-비페닐]-3-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드

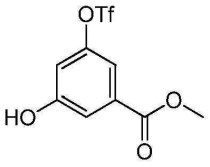
[0979] 

[0980] 단계 1: 메틸 3-히드록시-5-(메톡시메톡시)벤조에이트

[0981] 

[0982] 아세톤 (1 L) 중 메틸 3,5-디히드록시벤조에이트 (200 g, 1189 mmol)의 혼합물에 클로로(메톡시)메탄 (105 g, 1308 mmol), K_2CO_3 (493 g, 3568 mmol)을 0℃에서 적가하였다. 혼합물을 0℃에서 20시간 동안 교반한 다음, 농축시켰다. 잔류물을 DCM (1 L) 중에 용해시키고, 용액을 물 (1 L x 3)로 세척하였다. 유기 상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 실리카 겔 (EtOAc/PE, 0-50%)에 의해 정제하였다. 분획 (EtOAc/PE = 5/1, R_f = 0.4)을 합하고, 농축시켜 메틸 3-히드록시-5-(메톡시메톡시)벤조에이트 (60 g, 226 mmol, 19.0% 수율)의 백색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.28-7.25 (m, 1H), 7.18 (d, J = 1.10 Hz, 1H), 6.75 (t, J = 2.32 Hz, 1H), 5.18-5.16 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.47 (s, 3H); ES-LCMS m/z 213.1 $[M+H]^+$.

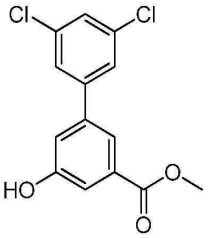
[0983] 단계 2: 메틸 3-히드록시-5-(((트리플루오로메틸)술포닐)옥시)벤조에이트



[0984]

[0985] DCM (1 L) 중 메틸 3-히드록시-5-(메톡시메톡시)벤조에이트 (200 g, 943 mmol)의 혼합물에 20℃에서 Tf_2O (175 mL, 1037 mmol), DIEA (247 mL, 1414 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 2시간 동안 교반한 다음, 물 (1 L x 3)로 세척하였다. 유기 상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 농축시켜 메틸 3-히드록시-5-(((트리플루오로메틸)술포닐)옥시)벤조에이트 (220 g, 586 mmol, 62.2% 수율)의 갈색 고체를 수득하였다: ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.71 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 3.90 (s, 3H); ES-LCMS m/z 301.0 $[M+H]^+$.

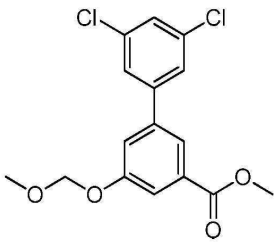
[0986] 단계 3: 메틸 3',5'-디클로로-5-히드록시-[1,1'-비페닐]-3-카르복실레이트



[0987]

[0988] 1,4-디옥산 (1.5 L) 및 물 (500 mL) 중 메틸 3-히드록시-5-(((트리플루오로메틸)술포닐)옥시)벤조에이트 (100 g, 333 mmol)의 혼합물에 N_2 분위기 하에 80℃에서 (3,5-디클로로페닐)보론산 (63.6 g, 333 mmol), K_2CO_3 (138 g, 999 mmol), $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ 부가물 (27.2 g, 33.3 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 N_2 분위기 하에 80℃에서 4시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 DCM (1 L) 중에 용해시키고, 물 (1 L x 3)로 세척하였다. 유기 상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 실리카 겔 (EtOAc/PE = 3/1, R_f = 0.4)에 의해 정제하여 메틸 3',5'-디클로로-5-히드록시-[1,1'-비페닐]-3-카르복실레이트 (80 g, 215 mmol, 64.7% 수율)을 백색 고체로 수득하였다: ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.72 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.43-7.37 (m, 2H), 7.33-7.28 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 3.88 (s, 3H); ES-LCMS m/z 297.1 $[M+H]^+$.

[0989] 단계 4: 메틸 3',5'-디클로로-5-(메톡시메톡시)-[1,1'-비페닐]-3-카르복실레이트

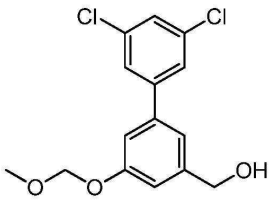


[0990]

[0991] DCM (1 L) 중 메틸 3',5'-디클로로-5-히드록시-[1,1'-비페닐]-3-카르복실레이트 (80 g, 269 mmol)의 혼합물에 20℃에서 클로로(메톡시)메탄 (26.0 mL, 538 mmol), DIEA (188 mL, 1077 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 2시간 동안 교반한 다음, 농축시키고, 생성된 조 물질을 DCM (1 L) 중에 용해시켰다. 혼합물을 물 (1 L x 3)로 세척하고, 유기 상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 실리카 겔 상에서 실리카 칼럼 크로마토그래피 (EtOAc/PE = 5/1, R_f = 0.4)에 의해 정제하여 메틸 3',5'-디클로로-5-(메톡시메톡시)-[1,1'-비페닐]-3-카르복실레이트 (60 g, 141 mmol, 52.3% 수율)의 갈색 고체를 수득하였다: ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.88-7.81 (m, 1H), 7.75-7.69 (m, 1H), 7.46 (d, J = 1.71 Hz, 2H), 7.40-7.32 (m, 2H), 5.25

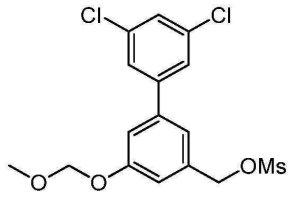
(s, 2H), 3.96-3.91 (m, 3H), 3.52-3.48 (m, 3H); ES-LCMS m/z 341.1 $[M+H]^+$.

[0992] 단계 5: (3',5'-디클로로-5-(메톡시메톡시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메탄올

[0993] 

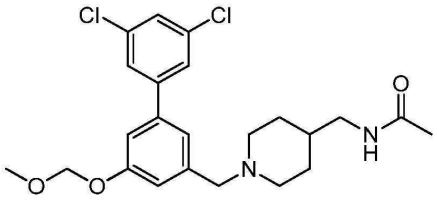
[0994] THF (80 mL) 중 메틸 3',5'-디클로로-5-(메톡시메톡시)-[1,1'-비페닐]-3-카르복실레이트 (8.3 g, 19.46 mmol)의 용액에 -10℃에서 $LiAlH_4$ (0.886 g, 23.35 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 -10℃에서 20분 동안 교반한 다음, 물 (1 mL) 및 NaOH (수성, 10%, 1 mL)을 첨가하여 켄칭하였다. 혼합물을 여과하고, 농축시켜 (3',5'-디클로로-5-(메톡시메톡시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메탄올 (8 g, 19.16 mmol, 98.0% 수율)의 황색 오일을 수득하였다: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.54 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.12 (d, J = 9.5 Hz, 2H), 5.26 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 3.49 (s, 3H); ES-LCMS m/z 335.1, 337.1 $[M+Na]^+$.

[0995] 단계 6: (3',5'-디클로로-5-(메톡시메톡시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메틸 메탄술포네이트

[0996] 

[0997] DCM (80 mL) 중 (3',5'-디클로로-5-(메톡시메톡시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메탄올 (8 g, 19.16 mmol)의 용액에 MsCl (1.792 mL, 22.99 mmol) 및 DIEA (10.23 mL, 57.5 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 10℃에서 0.5시간에 동안 교반하고, 이어서 농축시키고, DCM (300 mL) 및 포화 $NaHCO_3$ (300 mL) 용액 사이에 분배하였다. 합한 유기 추출물을 염수 (200 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 (3',5'-디클로로-5-(메톡시메톡시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메틸 메탄술포네이트 (8 g, 15.33 mmol, 80.0% 수율)의 황색 오일을 수득하였다: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.54 (s, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.88 (s, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.12 (s, 3H); ES-LCMS m/z 413.1, 415.1 $[M+Na]^+$.

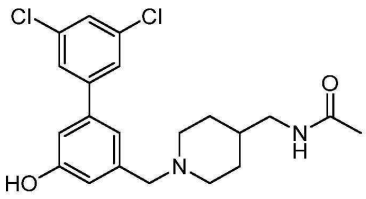
[0998] 단계 7: N-((1-((3',5'-디클로로-5-(메톡시메톡시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드

[0999] 

[1000] DMF (50 mL) 중 (3',5'-디클로로-5-(메톡시메톡시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메틸 메탄술포네이트 (8 g, 15.33 mmol)의 혼합물에 K_2CO_3 (8.48 g, 61.3 mmol) 및 N-(피페리딘-4-일메틸)아세트아미드, 히드로클로라이드 (6.22 g, 30.7 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 N_2 분위기 하에 15℃에서 10시간 동안 교반한 다음, 농축시키고, 포화 $NaHCO_3$ 용액 (150 mL)을 첨가하였다. 수성 층을 DCM (300 mL x 2)으로 추출하고, 합한 추출물을 염수 (150 mL x 2)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 5/1)에 의해 정제하였다. TLC (DCM/MeOH = 10/1, R_f = 0.5)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 확인된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 N-((1-((3',5'-디클로로-5-(메톡시메톡시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메틸)피페리

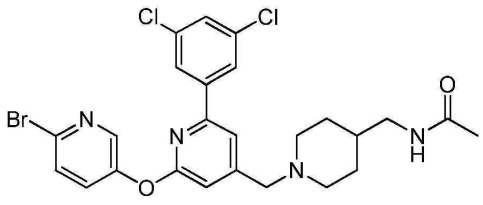
딘-4-일)메틸)아세트아미드 (7 g, 12.41 mmol, 81.0% 수율)의 황색 오일을 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.58 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 5.31-5.22 (m, 2H), 3.58-3.54 (m, 2H), 3.52-3.48 (m, 3H), 3.08 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 2.96 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 2.06 (t, J = 10.9 Hz, 2H), 1.95 (s, 3H), 1.73 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 1.61-1.45 (m, 1H), 1.39-1.23 (m, 2H); ES-LCMS m/z 451.3, 453.3 $[M+H]^+$.

[1001] 단계 8: N-((1-((3',5'-디클로로-5-히드록시-[1,1'-비페닐]-3-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드

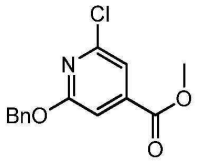
[1002] 

[1003] 물 (30 mL) 중 N-((1-((3',5'-디클로로-5-(메톡시메톡시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드 (7 g, 12.41 mmol)의 혼합물에 진한 HCl (30 mL, 238 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 N_2 분위기 하에 15℃에서 10시간 동안 교반한 다음, 농축시켜 N-((1-((3',5'-디클로로-5-히드록시-[1,1'-비페닐]-3-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드 (6.2 g, 12.18 mmol, 98.0% 수율)의 황색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.63 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 4.36-4.27 (m, 2H), 3.56 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 3.20 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.10 (br. s, 2H), 2.09 (br. s, 3H), 1.99 (d, J = 14.1 Hz, 2H), 1.90-1.87 (m, 1H), 1.68-1.50 (m, 2H); ES-LCMS m/z 407.2, 409.2 $[M+H]^+$.

[1004] 중간체 15: N-((1-((2-((6-브로모피리딘-3-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드

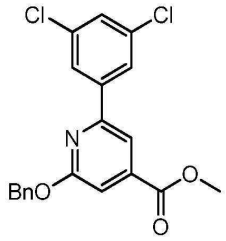
[1005] 

[1006] 단계 1: 메틸 2-(벤질옥시)-6-클로로이소니코티네이트

[1007] 

[1008] DMF (500 mL) 중 페닐메탄올 (15.75 g, 146 mmol)의 용액에 25℃에서 NaH (7.57 g, 189 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 0.5시간 동안 교반한 후, DMF (100 mL) 중 메틸 2,6-디클로로이소니코티네이트 (30 g, 146 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축시켜 잔류물을 수득하였으며, 이를 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 메틸 2-(벤질옥시)-6-클로로이소니코티네이트 (16 g, 57.6 mmol, 39.6% 수율)의 무색 오일을 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.43-7.36 (m, 3H), 7.36-7.26 (m, 4H), 5.32 (s, 2H), 3.87 (s, 3H); ES-LCMS m/z 278.1 $[M+H]^+$.

[1009] 단계 2: 메틸 2-(벤질옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)이소니코티네이트



[1010]

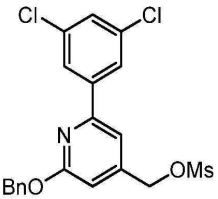
[1011] 1,4-디옥산 (200 mL) 중 메틸 2-(벤질옥시)-6-클로로이소니코티네이트 (12 g, 43.2 mmol), (3,5-디클로로페닐)보론산 (12.37 g, 64.8 mmol), $PdCl_2(dppf)$ (6.32 g, 8.64 mmol) 및 K_2CO_3 (11.94 g, 86 mmol)의 혼합물을 N_2 분위기 하에 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 메틸 2-(벤질옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)이소니코티네이트 (13 g, 33.5 mmol, 77.0% 수율)의 무색 오일을 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.96-7.92 (m, 1H), 7.91-7.87 (m, 2H), 7.85-7.80 (m, 2H), 7.42-7.38 (m, 5H), 5.50 (s, 2H), 3.92 (d, J = 2.0 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 388.0, 389.9 $[M+H]^+$.

[1012] 단계 3: (2-(벤질옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메탄올

[1013]

[1014] THF (300 mL) 중 메틸 2-(벤질옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)이소니코티네이트 (12 g, 30.9 mmol)의 용액에 -78℃에서 $LiAlH_4$ (2.35 g, 61.8 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 12시간 동안 25℃로 가온되도록 하였다. 반응물을 0℃에서 수성 NaOH (20%, 10 mL)의 첨가에 의해 켄칭하고, 이어서 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (2-(벤질옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메탄올 (10.7 g, 29.7 mmol, 96.0% 수율)의 황색 오일을 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.83-7.78 (m, 1H), 7.46-7.41 (m, 1H), 7.40-7.36 (m, 1H), 7.30 (d, J = 4.0 Hz, 4H), 7.23 (s, 3H), 5.29 (s, 2H), 4.68 (d, J = 4.9 Hz, 2H); ES-LCMS m/z 359.9, 362.0 $[M+H]^+$.

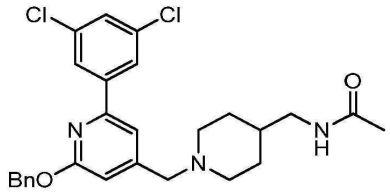
[1015] 단계 4: (2-(벤질옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸 메탄술포네이트



[1016]

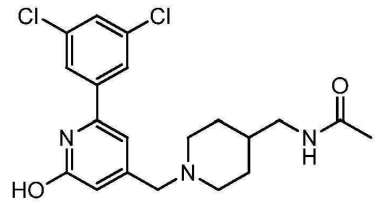
[1017] DCM (40 mL) 중 (2-(벤질옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메탄올 (3.0 g, 8.33 mmol) 및 DIEA (2.91 mL, 16.66 mmol)의 용액에 0℃에서 MsCl (0.779 mL, 9.99 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 3시간 동안 교반하였다. DCM (100 mL)을 첨가하고, 물 (30 mL x 3)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 유기 상을 농축시켜 (2-(벤질옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸 메탄술포네이트 (3.0 g, 6.84 mmol, 82.0% 수율)의 황색 오일을 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.80-7.78 (m, 2H), 7.43-7.41 (m, 2H), 7.40-7.36 (m, 1H), 7.36-7.31 (m, 5H), 5.42 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 3.01 (s, 3H); ES-LCMS m/z 437.9, 439.9 $[M+H]^+$.

[1018] 단계 5: N-((1-((2-(벤질옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드

[1019] 

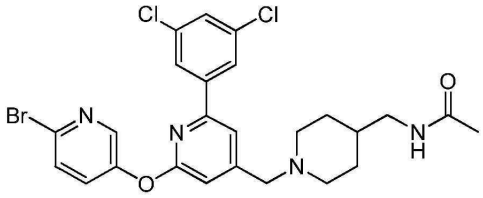
[1020] DMF (30 mL) 중 (2-(벤질옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸 메탄술포네이트 (3.0 g, 6.84 mmol) 및 K_2CO_3 (1.892 g, 13.69 mmol)의 용액에 N-(피페리딘-4-일메틸)아세트아미드 (1.069 g, 6.84 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 N-((1-((2-(벤질옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드 (3.0 g, 6.02 mmol, 88.0% 수율)의 황색 오일을 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.93-7.84 (m, 2H), 7.53-7.47 (m, 2H), 7.46-7.42 (m, 1H), 7.41-7.34 (m, 4H), 7.34-7.30 (m, 1H), 5.47-5.44 (m, 2H), 3.54-3.50 (m, 2H), 3.18-3.11 (m, 2H), 2.91-2.77 (m, 4H), 2.11-2.07 (m, 3H), 1.71-1.67 (m, 2H), 1.55-1.49 (m, 1H), 1.32-1.23 (m, 2H); ES-LCMS m/z 498.1, 500.1 $[M+H]^+$.

[1021] 단계 6: N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-히드록시피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드

[1022] 

[1023] THF (20 mL) 중 N-((1-((2-(벤질옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드 (2.0 g, 4.01 mmol)의 용액에 진한 HCl (15 mL, 180 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 4시간 동안 교반한 다음, 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-히드록시피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드 (1.0 g, 2.449 mmol, 61.0% 수율)의 갈색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.74-7.66 (m, 2H), 7.61-7.54 (m, 1H), 6.81-6.72 (m, 1H), 6.57-6.48 (m, 1H), 3.44 (s, 2H), 3.09-3.02 (m, 2H), 2.95-2.86 (m, 2H), 2.12-2.00 (m, 2H), 1.92 (s, 3H), 1.76-1.65 (m, 2H), 1.60-1.45 (m, 1H), 1.38-1.21 (m, 2H); ES-LCMS m/z 408.2, 410.1 $[M+H]^+$.

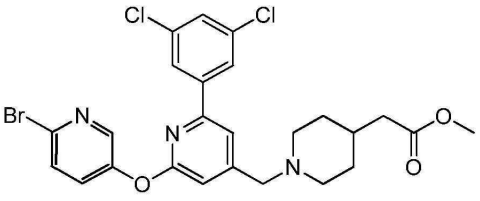
[1024] 단계 7: N-((1-((2-((6-브로모피리딘-3-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드

[1025] 

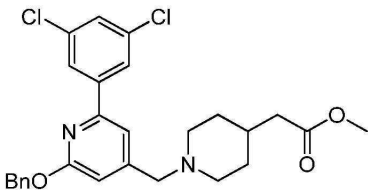
[1026] NMP (15 mL) 중 N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-히드록시피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드 (1 g, 2.449 mmol), 2-브로모-5-플루오로피리딘 (0.646 g, 3.67 mmol) 및 Cs_2CO_3 (3.99 g, 12.25 mmol)의 혼합물을 130℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 여과하였다. 여과물을 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (MeOH/DCM = 1/10)에 의해 2회 정제하였다. TLC (MeOH/DCM = 1/10)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 확인된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 N-((1-((2-((6-브로모피리딘-3-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4yl)메틸)아세트아미드 (580 mg, 0.504 mmol, 20.6% 수율)의 갈색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.36-8.30 (m, 1H), 7.73 (d, J = 1.7 Hz,

1H), 7.68 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.54-7.51 (m, 1H), 7.50-7.47 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.35-7.31 (m, 1H), 7.01-6.93 (m, 1H), 3.53 (s, 2H), 3.18-3.14 (m, 2H), 2.88 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 2.00-1.96 (m, 5H), 1.73-1.60 (m, 2H), 1.53 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 1.32 (d, J = 7.6 Hz, 2H); ES-LCMS m/z 563.0, 564.9 $[M+H]^+$.

[1027] 중간체 16: 메틸 2-(1-((2-((6-브로모피리딘-3-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트

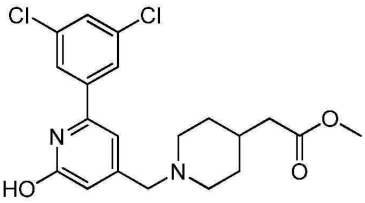
[1028] 

[1029] 단계 1: 메틸 2-(1-((2-(벤질옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트

[1030] 

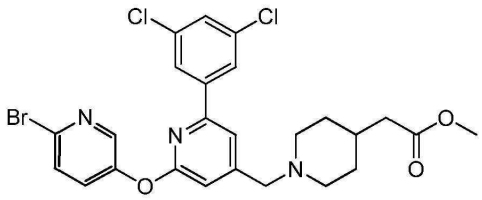
[1031] DMF (400 mL) 중 (2-(벤질옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸 메탄술포네이트 (27 g, 52.7 mmol) 및 메틸 2-(피페리딘-4-일)아세테이트, 히드로클로라이드 (12.90 g, 63.3 mmol)의 혼합물에 K_2CO_3 (21.86 g, 158 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 70℃에서 10시간 동안 교반한 다음, 농축시켰다. 잔류물을 DCM (300 mL)과 혼합하고, 여과하였다. 여과물을 농축시켜 메틸 2-(1-((2-(벤질옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트 (25 g, 46.3 mmol, 88.0% 수율)의 황색 오일을 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.97 (s, 2H), 7.50-7.45 (m, 4H), 7.39-7.35 (m, 2H), 7.28-7.26 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.47 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.55 (s, 2H), 2.91-2.89 (m, 2H), 2.28-2.27 (m, 2H), 2.08-2.06 (m, 2H), 1.78-1.71 (m, 3H), 1.36-1.32 (m, 2H); ES-LCMS m/z 499.3, 501.3 $[M+H]^+$.

[1032] 단계 2: 메틸 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-히드록시피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트

[1033] 

[1034] 메틸 2-(1-((2-(벤질옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트 (25 g, 46.3 mmol) 및 TFA (300 mL, 3894 mmol)의 혼합물을 50℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 빙수 (200 mL)에 붓고, 포화 Na_2CO_3 용액을 사용하여 pH 8로 중화시킨 다음, DCM/MeOH (10/1, 100 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 1/0 → 10/1)에 의해 정제하였다. TLC (DCM/MeOH = 10/1, R_f = 0.6)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 확인된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 황색 오일을 수득하였다. 황색 오일을 PE/EtOAc (5/1, 100 mL)로 연화처리한 다음, 여과하였다. 필터 케이크를 PE/EtOAc (5/1, 10 mL)로 세척하고, 건조시켜 메틸 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-히드록시피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트 (17 g, 34.7 mmol, 74.9% 수율)의 황색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.80 (s, 2H), 7.64 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.50-3.48 (m, 2H), 3.01-2.98 (m, 2H), 2.39-2.37 (m, 2H), 2.03-2.00 (m, 3H), 1.56-1.54 (m, 2H); ES-LCMS m/z 409.2, 411.2 $[M+H]^+$.

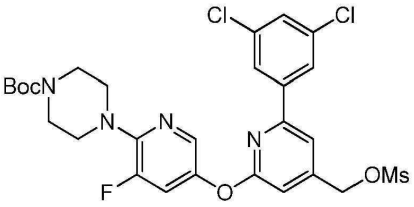
[1035] 단계 3: 메틸 2-(1-((2-((6-브로모피리딘-3-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트



[1036]

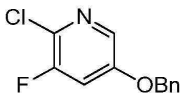
[1037] NMP (300 mL) 중 메틸 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-히드록시피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트 (14.5 g, 29.6 mmol) 및 2-브로모-5-플루오로피리딘 (17.59 mL, 148 mmol)의 혼합물에 K_2CO_3 (12.26 g, 89 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 150℃에서 30시간 동안 교반한 다음, 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 5/1 → 1/1 → DCM/MeOH = 10/1)에 의해 정제하였다. TLC (PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0.4)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 확인된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 추가로 정제용 HPLC (용리액으로서 MeCN/H_2O, 산성 조건)에 의해 정제하였다. 목적 분획을 합하고, 약 100 mL로 농축시키고, 이어서 포화 Na_2CO_3 용액을 사용하여 pH = 8로 염기성화시키고, DCM/MeOH (10/1, 100 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 메틸 2-(1-((2-((6-브로모피리딘-3-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트 (6.15 g, 10.87 mmol, 36.8% 수율)의 백색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.34 (s, 1H), 7.82 (s, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.75-7.66 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.24-3.22 (m, 2H), 2.62-2.60 (m, 2H), 2.34-2.32 (m, 2H), 1.91-1.87 (m, 3H), 1.51-1.43 (m, 2H); ES-LCMS m/z 564.2, 566.1 $[M+H]^+$.

[1038] 중간체 17: tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-(히드록시메틸)피리딘-2-일)옥시)-3-플루오로피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트



[1039]

[1040] 단계 1: 5-(벤질옥시)-2-클로로-3-플루오로피리딘



[1041]

[1042] DMF (15 mL) 중 6-클로로-5-플루오로피리딘-3-올 (1 g, 6.78 mmol), K_2CO_3 (2.81 g, 20.33 mmol)의 혼합물에 (브로모메틸)벤젠 (2.319 g, 13.56 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 20℃에서 2시간 동안 교반하고, 이어서 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 DCM (50 mL) 및 H_2O (20 mL) 사이에 분리하였다. 수성 상을 DCM (50 mL x 2)으로 추출하였다. 유기 상을 합하고, 염수 (30 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 5-(벤질옥시)-2-클로로-3-플루오로피리딘 (1.3 g, 4.38 mmol, 64.6% 수율)의 황색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.04-7.95 (m, 1H), 7.40-7.35 (m, 5H), 7.10 (dd, J = 2.6, 9.4 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H); ES-LCMS m/z 238.0, 240.0 $[M+H]^+$.

[1043] 단계 2: tert-부틸 4-(5-(벤질옥시)-3-플루오로피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트

[1044]

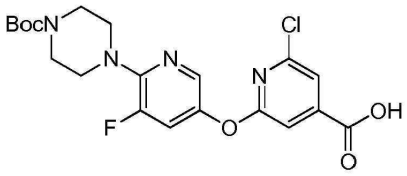
[1045] THF (20 mL) 중 tert-부틸 피페라진-1-카르복실레이트 (2.038 g, 10.94 mmol), (±)-BINAP (0.681 g, 1.094 mmol), 5-(벤질옥시)-2-클로로-3-플루오로피리딘 (1.3 g, 5.47 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (0.501 g, 0.547 mmol) 및 소듐 tert-부톡시드 (1.577 g, 16.41 mmol)의 혼합물을 N_2 분위기 하에 65℃로 12시간 동안 가열하였다. 혼합물을 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 2/1)에 의해 정제하였다. TLC (EtOAc/PE = 1/3, R_f = 0.5)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 확인된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 tert-부틸 4-(5-(벤질옥시)-3-플루오로피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (1 g, 2.323 mmol, 42.5% 수율)의 황색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.82 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.43-7.39 (m, 4H), 7.37-7.33 (m, 1H), 7.02 (dd, J = 2.0, 13.1 Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 3.61-3.51 (m, 4H), 3.35-3.22 (m, 4H), 1.48 (s, 9H); ES-LCMS m/z 388.2 $[M+H]^+$.

[1046] 단계 3: tert-부틸 4-(3-플루오로-5-히드록시피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트

[1047]

[1048] MeOH (20 mL) 중 tert-부틸 4-(5-(벤질옥시)-3-플루오로피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (1 g, 2.58 mmol), Pd/C (0.275 g, 0.258 mmol)의 혼합물을 H_2 분위기 하에 50 psi에서 50℃로 10시간 동안 가열하였다. 혼합물을 여과하고, 농축시켜 조 생성물을 tert-부틸 4-(3-플루오로-5-히드록시피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (800 mg, 2.153 mmol, 83.0% 수율)의 황색 고체로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.62 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.05-6.91 (m, 1H), 3.61-3.48 (m, 4H), 3.20-3.12 (m, 4H), 1.49-1.45 (m, 9H); ES-LCMS m/z 298.1 $[M+H]^+$.

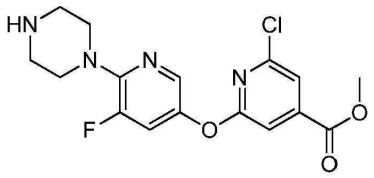
[1049] 단계 4: 2-((6-(4-(tert-부톡시카르보닐)피페라진-1-일)-5-플루오로피리딘-3-일)옥시)-6-클로로이소니코틴산



[1050]

[1051] THF (10 mL) 중 tert-부틸 4-(3-플루오로-5-히드록시피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (1.3 g, 4.37 mmol), 메틸 2,6-디클로로이소니코티네이트 (1.802 g, 8.74 mmol) 및 K_2CO_3 (1.813 g, 13.12 mmol)의 혼합물을 N_2 분위기 하에 65℃로 3시간 동안 가열하였다. 휘발성 물질을 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 10/1)에 의해 정제하였다. TLC (DCM/MeOH = 10/1, R_f = 0.5)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 확인된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 2-((6-(4-(tert-부톡시카르보닐)피페라진-1-일)-5-플루오로피리딘-3-일)옥시)-6-클로로이소니코틴산 (800 mg, 1.237 mmol, 28.3% 수율)의 황색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.21-7.09 (m, 1H), 6.60 (br. s, 2H), 6.53-6.47 (m, 1H), 2.78 (br. s, 4H), 2.59 (s, 4H), 0.69 (br. s, 9H); ES-LCMS m/z 397.1, 399.1 $[M-t-Bu+H]^+$.

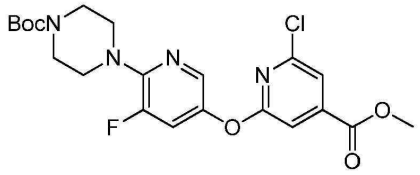
[1052] 단계 5: 메틸 2-클로로-6-((5-플루오로-6-(피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)이소니코티네이트



[1053]

[1054] MeOH (10 mL) 중 2-((6-(4-(tert-부톡시카르보닐)피페라진-1-일)-5-플루오로피리딘-3-일)옥시)-6-클로로이소니코틴산 (800 mg, 1.767 mmol)의 혼합물에 $SOCl_2$ (1.289 mL, 17.67 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 5시간 동안 교반하고, 이어서 냉각시키고, 농축시켜 메틸 2-클로로-6-((5-플루오로-6-(피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)이소니코티네이트 (600 mg, 1.472 mmol, 83.0% 수율)의 갈색 오일을 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.96 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.63-7.57 (m, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.28 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.84 (br. s, 4H), 3.37 (d, J = 4.4 Hz, 4H); ES-LCMS m/z 367.1, 369.0 $[M+H]^+$.

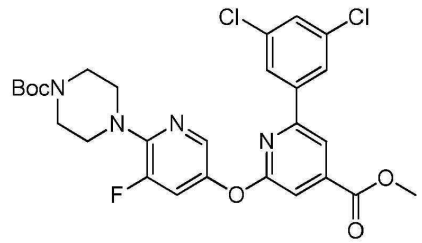
[1055] 단계 6: tert-부틸 4-(5-((6-클로로-4-(메톡시카르보닐)피리딘-2-일)옥시)-3-플루오로피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트



[1056]

[1057] DCM (10 mL) 중 메틸 2-클로로-6-((5-플루오로-6-(피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)이소니코티네이트 (600 mg, 1.636 mmol), Boc_2O (0.570 mL, 2.454 mmol) 및 DIEA (0.857 mL, 4.91 mmol)의 혼합물을 15℃에서 6시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (30 mL)로 희석한 다음, DCM (50 mL x 3)으로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 4/1)에 의해 정제하였다. TLC (EtOAc/PE = 1/1, R_f = 0.5)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 확인된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 tert-부틸 4-(5-((6-클로로-4-(메톡시카르보닐)피리딘-2-일)옥시)-3-플루오로피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (800 mg, 1.456 mmol, 89.0% 수율)의 황색 오일을 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.95 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.20 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.57 (d, J = 4.9 Hz, 4H), 3.42 (br. s, 4H), 1.48 (s, 9H); ES-LCMS m/z 411.0, 413.0 $[M-t\text{-}Bu+H]^+$.

[1058] 단계 7: tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-(메톡시카르보닐)피리딘-2-일)옥시)-3-플루오로피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트

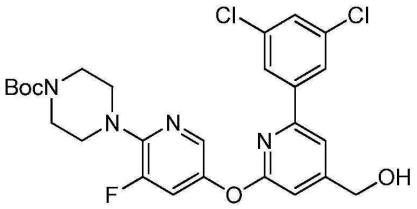


[1059]

[1060] 1,4-디옥산 (10 mL) 및 물 (1 mL) 중 tert-부틸 4-(5-((6-클로로-4-(메톡시카르보닐)피리딘-2-일)옥시)-3-플루오로피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (0.8 g, 1.713 mmol), $PdCl_2$(dppf) (0.125 g, 0.171 mmol), K_2CO_3 (0.474 g, 3.43 mmol), (3,5-디클로로페닐)보론산 (0.49 g, 2.57 mmol)의 혼합물을 65℃에서 N_2 분위기 하에 8시간 동안 가열하였다. 휘발성 물질을 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 DCM (30 mL) 및 H_2O (20 mL)

사이에 분배하고, DCM (50 mL x 2)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 4/1)에 의해 정제하였다. TLC (EtOAc/PE = 1/3, R_f = 0.6)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 확인된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-(메톡시카르보닐)피리딘-2-일)옥시)-3-플루오로피리딘-2일)피페라진-1-카르복실레이트 (800 mg, 1.178 mmol, 68.7% 수율)의 담황색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.11 (s, 1H), 8.02 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 1.3 Hz, 2H), 7.57-7.52 (m, 2H), 7.48 (s, 1H), 4.02-3.96 (m, 3H), 3.59 (br. s, 4H), 3.44 (d, J = 5.3 Hz, 4H), 1.49 (s, 9H); ES-LCMS m/z 577.1, 579.1 $[M+H]^+$.

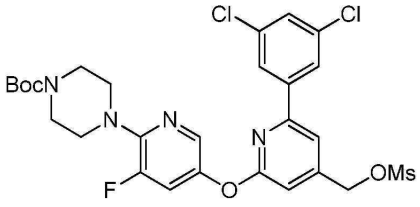
[1061] 단계 8: tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-(히드록시메틸)피리딘-2-일)옥시)-3-플루오로피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트



[1062]

[1063] MeOH (10 mL) 중 tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-(메톡시카르보닐)피리딘-2-일)옥시)-3-플루오로피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (800 mg, 1.385 mmol), $NaBH_4$ (524 mg, 13.85 mmol)의 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 DCM (50 mL) 및 H_2O (20 mL) 사이에 분리하였다. 수성 상을 DCM (50 mL x 2)으로 추출하고, 합한 유기 층을 염수 (20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 4/1)에 의해 정제하였다. TLC (DCM/MeOH = 1/1, R_f = 0.4)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 확인된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-(히드록시메틸)피리딘-2-일)옥시)-3-플루오로피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (500 mg, 0.819 mmol, 59.1% 수율)의 담황색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.04-7.98 (m, 1H), 7.75 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.30 (dd, J = 2.0, 12.5 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 4.87-4.76 (m, 2H), 3.63-3.54 (m, 4H), 3.44 (d, J = 5.0 Hz, 4H), 1.50 (s, 9H); ES-LCMS m/z 549.1, 551.1 $[M+H]^+$.

[1064] 단계 9: tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-(히드록시메틸)피리딘-2-일)옥시)-3-플루오로피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트

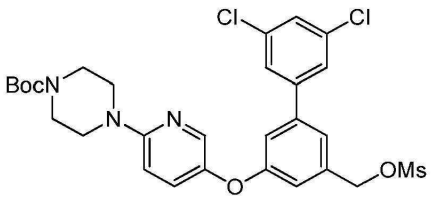


[1065]

[1066] DCM (10 mL) 중 tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-(히드록시메틸)피리딘-2-일)옥시)-3-플루오로피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (500 mg, 0.910 mmol), DIEA (0.477 mL, 2.73 mmol)의 혼합물에 25℃에서 MsCl (0.106 mL, 1.365 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 20분 동안 교반한 후, $NaHCO_3$ 용액 (수성, 5 wt%, 10 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 DCM (50 mL x 2)으로 추출하고, 합한 유기 층을 염수 (20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-(((메틸술포닐)옥시)메틸)피리딘-2-일)옥시)-3-플루오로피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (500 mg, 0.637 mmol, 70.0% 수율)의 황색 오일을 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.04-7.99 (m, 1H), 7.73 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 7.47-7.43 (m, 1H), 7.39-7.36 (m, 1H), 7.31 (dd, J = 2.0, 12.5 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.63-4.57 (m, 2H),

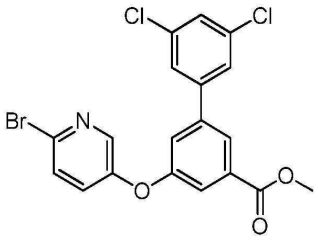
3.62-3.56 (m, 4H), 3.45 (d, J = 5.5 Hz, 4H), 2.79 (s, 3H), 1.43 (s, 9H); ES-LCMS m/z 627.1, 629.1 $[M+H]^+$.

[1067] 중간체 18: tert-부틸 4-(5-((3',5'-디클로로-5-(((메틸술포닐)옥시)메틸)-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트



[1068]

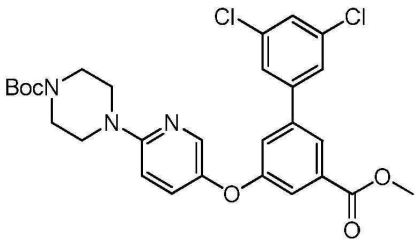
[1069] 단계 1: 메틸 5-((6-브로모피리딘-3-일)옥시)-3',5'-디클로로-[1,1'-비페닐]-3-카르복실레이트



[1070]

[1071] DMF (50 mL) 중 2-브로모-5-플루오로피리딘 (1.895 g, 10.77 mmol)의 혼합물에 메틸 3',5'-디클로로-5-히드록시-[1,1'-비페닐]-3-카르복실레이트 (2 g, 5.38 mmol), K_2CO_3 (2.233 g, 16.15 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 120℃에서 5시간 동안 교반하고, 이어서 농축시키고, DCM (100 mL)과 H_2O (100 mL) 사이에 분배하였다. 수성 상을 DCM (100 mL x 2)으로 추출하고, 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 물질을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 20/1 → 5/1)에 의해 정제하였다. TLC (PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.6)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 확인된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 메틸 5-((6-브로모피리딘-3-일)옥시)-3',5'-디클로로-[1,1'-비페닐]-3-카르복실레이트 (1500 mg, 2.65 mmol, 49.2% 수율)의 갈색 고체를 수득하였다: ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.21 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.46 (d, J = 1.5 Hz, 3H), 7.41-7.37 (m, 2H), 7.28-7.24 (m, 1H), 3.95-3.91 (m, 3H); ES-LCMS m/z 452.0, 454.0 $[M+H]^+$.

[1072] 단계 2: tert-부틸 4-(5-((3',5'-디클로로-5-(메톡시카르보닐)-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트

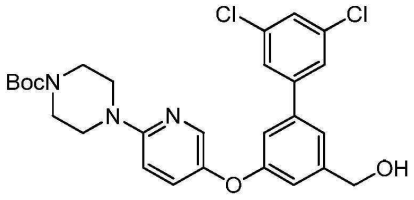


[1073]

[1074] THF (20 mL) 중 메틸 5-((6-브로모피리딘-3-일)옥시)-3',5'-디클로로-[1,1'-비페닐]-3-카르복실레이트 (1.5 g, 2.65 mmol)의 혼합물에 tert-부틸 피페라진-1-카르복실레이트 (0.740 g, 3.97 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (0.073 g, 0.079 mmol), Cs_2CO_3 (2.59 g, 7.95 mmol) 및 Xantphos (0.766 g, 1.324 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 N_2 분위기 하에 70℃에서 4시간 동안 교반하고, 이어서 농축시키고, DCM (100 mL)과 H_2O (100 mL) 사이에 분배하였다. 수성 상을 DCM (100 mL x 2)으로 추출하고, 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 20/1 → 5/1)에 의해 정제하였다. TLC (DCM/MeOH = 30/1, R_f = 0.5)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 확인된 모든 분획을 합

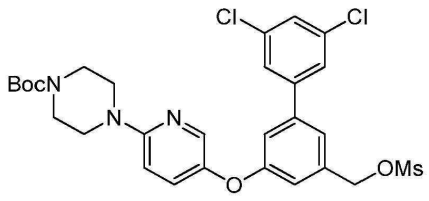
하고, 농축시켜 tert-부틸 4-(5-((3',5'-디클로로-5-(메톡시카르보닐)-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (1.6 g, 2.292 mmol, 87.0% 수율)의 녹색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400M Hz, $CDCl_3$) δ ppm 8.09-8.04 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.57-7.53 (m, 1H), 7.43 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.40-7.37 (m, 1H), 7.31-7.28 (m, 1H), 6.93 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.52 (dd, J = 1.5, 7.3 Hz, 1H), 3.95-3.89 (m, 3H), 3.56 (d, J = 5.3 Hz, 4H), 3.53-3.49 (m, 4H), 1.48 (s, 9H); ES-LCMS m/z 558.2, 560.2 $[M+H]^+$.

[1075] 단계 3: tert-부틸 4-(5-((3',5'-디클로로-5-(히드록시메틸)-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트

[1076] 

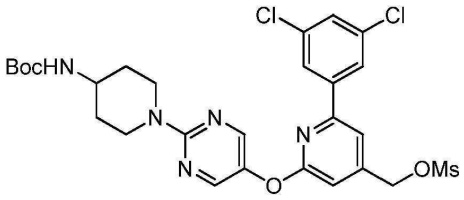
[1077] THF (20 mL) 중 tert-부틸 4-(5-((3',5'-디클로로-5-(메톡시카르보닐)-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (1.6 g, 2.292 mmol)의 혼합물에 -20℃에서 $LiAlH_4$ (0.096 g, 2.52 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 -20℃에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O (0.1 mL)에 이어서 10% NaOH 용액 H_2O (0.1 mL)에 의해 켄칭한 다음, 여과하고, 여과물을 농축시켜 조 생성물 tert-부틸 4-(5-((3',5'-디클로로-5-(히드록시메틸)-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (1.4 g, 2.111 mmol, 92.0% 수율)의 녹색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.03-7.96 (m, 1H), 7.34 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.27 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.91-6.83 (m, 2H), 6.67-6.58 (m, 1H), 6.49-6.43 (m, 1H), 4.74-4.58 (m, 2H), 3.50 (d, J = 5.7 Hz, 4H), 3.46-3.41 (m, 4H), 1.42 (s, 9H); ES-LCMS m/z 530.1, 532.1 $[M+H]^+$.

[1078] 단계 4: tert-부틸 4-(5-((3',5'-디클로로-5-(((메틸술포닐)옥시)메틸)-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트

[1079] 

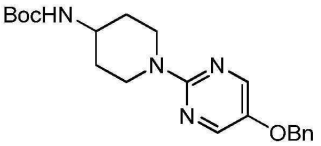
[1080] DCM (50 mL) 중 tert-부틸 4-(5-((3',5'-디클로로-5-(히드록시메틸)-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (600 mg, 0.905 mmol), DIEA (0.5 mL, 2.86 mmol)의 혼합물에 30℃에서 MsCl (0.106 mL, 1.357 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 30℃에서 0.5시간 동안 교반한 다음, 물 (50 mL x 3)로 세척하였다. 유기 상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 농축시켜 tert-부틸 4-(5-((3',5'-디클로로-5-(((메틸술포닐)옥시)메틸)-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (700 mg, 0.663 mmol, 73.2% 수율)의 갈색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.32 (br. s, 1H), 7.28 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 7.26-7.20 (m, 2H), 7.15 (br. s, 1H), 7.03 (br. s, 1H), 6.92-6.89 (m, 1H), 6.64 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 3.50-3.48 (m, 8H), 2.94 (s, 3H), 1.47 (s, 9H); ES-LCMS m/z 608.1, 610.1 $[M+H]^+$.

[1081] 중간체 19: (2-((2-(4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)피페리딘-1-일)피리미딘-5-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸 메탄술포네이트



[1082]

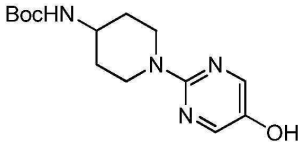
[1083] 단계 1: tert-부틸 (1-(5-(벤질옥시)피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)카르바메이트



[1084]

[1085] DMF (100 mL) 중 5-(벤질옥시)-2-클로로피리미딘 (4 g, 16.32 mmol) 및 tert-부틸 피페리딘-4-일카르바메이트 (6.54 g, 32.6 mmol)의 혼합물에 Cs_2CO_3 (15.95 g, 48.9 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 10시간 동안 교반하고, 이어서 여과하고, 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 5/1)에 의해 정제하였다. TLC (PE/EA = 3/1, R_f = 0.6)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 확인된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 tert-부틸 (1-(5-(벤질옥시)피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)카르바메이트 (3.5 g, 8.65 mmol, 53.0% 수율)의 백색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.09 (s, 2H), 7.37-7.32 (m, 5H), 4.99 (s, 2H), 4.49-4.46 (m, 3H), 3.02-2.96 (m, 2H), 2.02-1.97 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.35-1.33 (m, 2H); ES-LCMS m/z 385.2 $[M+H]^+$.

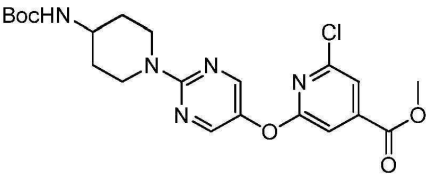
[1086] 단계 2: tert-부틸 (1-(5-히드록시피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)카르바메이트



[1087]

[1088] MeOH (50 mL) 중 tert-부틸 (1-(5-(벤질옥시)피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)카르바메이트 (3.5 g, 8.65 mmol), Pd/C (0.920 g, 0.865 mmol)의 혼합물을 H_2 분위기 하에 15 psi에서 25℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 농축시켜 tert-부틸 (1-(5-히드록시피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)카르바메이트 (1.5 g, 4.08 mmol, 47.1% 수율)의 황색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.95 (s, 2H), 4.38 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 3.74 (m, 1H), 3.16-3.05 (m, 2H), 2.00-1.80 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.38-1.36 (m, 2H); ES-LCMS m/z 295.2 $[M+H]^+$.

[1089] 단계 3: 메틸 2-((2-(4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)피페리딘-1-일)피리미딘-5-일)옥시)-6-클로로이소니코티네이트

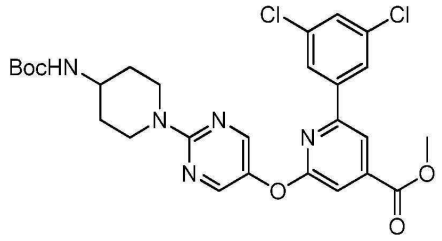


[1090]

[1091] DMF (30 mL) 중 메틸 2,6-디클로로이소니코티네이트 (0.923 g, 4.08 mmol) 및 tert-부틸 (1-(5-히드록시피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)카르바메이트 (1.5 g, 4.08 mmol)의 혼합물에 K_2CO_3 (1.690 g, 12.23 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 10시간 동안 교반하고, 이어서 농축시키고, 포화 $NaHCO_3$ 용액 (150 mL)을 첨가하였다. 수성 층을 DCM (150 mL x 2)으로 추출하고, 합한 추출물을 염수 (150 mL x 2)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 5/1)에 의해 정제하였

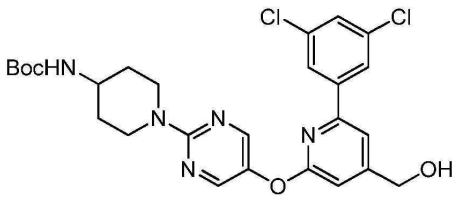
다. TLC (PE/EA = 3/1, R_f = 0.6)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 확인된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 메틸 2-((2-(4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)피페리딘-1-일)피리미딘-5-일)옥시)-6-클로로이소니코티네이트 (600 mg, 1.203 mmol, 29.5% 수율)의 황색 오일을 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.21 (s, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.38-7.36 (m, 1H), 4.66-4.60 (m, 2H), 4.46 (br. s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.71-3.67 (m, 1H), 3.11-2.07 (m, 2H), 2.02-1.99 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.40-1.38 (m, 2H); ES-LCMS m/z 464.1, 466.1 $[M+H]^+$.

[1092] 단계 4: 메틸 2-((2-(4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)피페리딘-1-일)피리미딘-5-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)이소니코티네이트

[1093] 

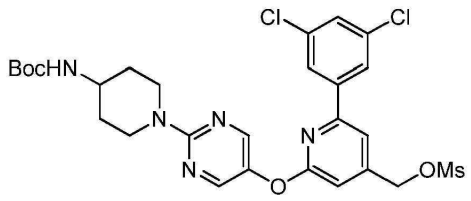
[1094] DMF (10 mL) 중 메틸 2-((2-(4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)피페리딘-1-일)피리미딘-5-일)옥시)-6-클로로이소니코티네이트 (0.6 g, 1.203 mmol) 및 (3,5-디클로로페닐)보론산 (0.574 g, 3.01 mmol)의 혼합물에 K_2CO_3 (0.499 g, 3.61 mmol) 및 $PdCl_2$(dppf) (0.044 g, 0.060 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 N_2 분위기 하에 80℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 5/1)에 의해 정제하였다. TLC (PE/EA = 3/1, R_f = 0.4)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 확인된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 메틸 2-((2-(4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)피페리딘-1-일)피리미딘-5-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)이소니코티네이트 (700 mg, 1.097 mmol, 91.0% 수율)의 황색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.27 (s, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.78-7.70 (m, 2H), 7.50-7.43 (m, 1H), 7.38-7.26 (m, 1H), 4.74-4.59 (m, 2H), 4.46 (br. s, 1H), 4.01-3.93 (m, 3H), 3.83-3.66 (m, 1H), 3.10 (t, J = 11.2 Hz, 2H), 2.03 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.40-1.38 (m, 2H); ES-LCMS m/z 574.2, 576.2 $[M+H]^+$.

[1095] 단계 5: tert-부틸 (1-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-(히드록시메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)카르바메이트

[1096] 

[1097] MeOH (20 mL) 중 메틸 2-((2-(4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)피페리딘-1-일)피리미딘-5-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)이소니코티네이트 (0.7 g, 1.097 mmol), $NaBH_4$ (0.415 g, 10.97 mmol)의 혼합물을 25℃에서 5시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 농축시키고, 잔류물을 DCM (50 mL)과 H_2O (20 mL) 사이에 분배하였다. 수성상을 DCM (50 mL x 2)으로 추출하고, 합한 유기 층을 염수 (20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 tert-부틸 (1-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-(히드록시메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)카르바메이트 (500 mg, 0.668 mmol, 60.9% 수율)의 황색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.28 (s, 2H), 7.80 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.41 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 4.75-4.71 (m, 2H), 4.64-4.60 (m, 2H), 3.70-3.57 (m, 1H), 3.18-3.04 (m, 2H), 1.93 (d, J = 10.1 Hz, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.40-1.38 (m, 2H); ES-LCMS m/z 546.1, 548.1 $[M+H]^+$.

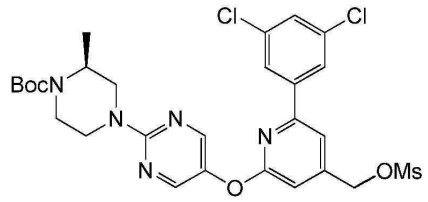
[1098] 단계 6: (2-((2-(4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)피페리딘-1-일)피리미딘-5-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸 메탄술포네이트



[1099]

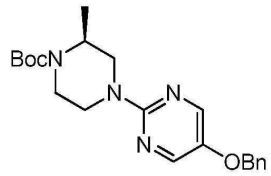
[1100] DCM (10 mL) 중 tert-부틸 (1-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-(히드록시메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)카르바메이트 (500 mg, 0.668 mmol), DIEA (0.350 mL, 2.004 mmol) 및 MsCl (0.078 mL, 1.002 mmol)의 혼합물을 25℃에서 20분 동안 교반하였다. 반응물에 5% $NaHCO_3$ (10 mL)을 첨가하고, DCM (50 mL x 2)으로 추출하였다. 유기 추출물을 염수 (20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 (2-((2-(4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)피페리딘-1-일)피리미딘-5-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸 메탄술포네이트 (580 mg, 0.650 mmol, 97.0% 수율)의 황색 오일을 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.20 (s, 2H), 7.68-7.65 (m, 2H), 7.39-7.28 (m, 2H), 6.88 (s, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.57 (d, J = 13.7 Hz, 2H), 4.41 (br. s, 1H), 3.09-3.06 (m, 2H), 3.04 (s, 3H), 1.98-1.96 (m, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.38-1.36 (m, 2H); ES-LCMS m/z 624.1, 626.1 $[M+H]^+$.

[1101] 중간체 20: (S)-tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-(((메틸술포닐)옥시)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트



[1102]

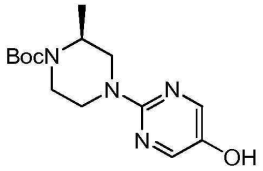
[1103] 단계 1: (S)-tert-부틸 4-(5-(벤질옥시)피리미딘-2-일)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트



[1104]

[1105] DMF (100 mL) 중 5-(벤질옥시)-2-클로로피리미딘 (3 g, 12.92 mmol)의 혼합물에 (S)-tert-부틸 2-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (5 g, 24.97 mmol) 및 Cs_2CO_3 (8.42 g, 25.8 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 130℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 3/1)에 의해 정제하였다. TLC (PE/EA = 3/1, R_f = 0.6)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 확인된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 (S)-tert-부틸 4-(5-(벤질옥시)피리미딘-2-일)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (3 g, 5.61 mmol, 43.4% 수율)의 담황색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.13 (s, 2H), 7.43-7.32 (m, 5H), 5.06 (s, 2H), 4.36 (d, J = 13.2 Hz, 3H), 3.84 (br. s, 1H), 3.15-3.05 (m, 2H), 2.91 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.12 (d, J = 6.6 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 385.2 $[M+H]^+$.

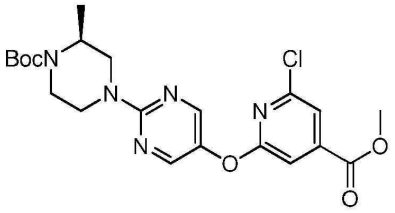
[1106] 단계 2: (S)-tert-부틸 4-(5-히드록시피리미딘-2-일)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트



[1107]

[1108] EtOAc (50 mL) 중 (S)-tert-부틸 4-(5-(벤질옥시)피리미딘-2-일)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (2.5 g, 4.68 mmol)의 용액에 Pd/C (10 wt%, 0.8 g, 0.752 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 H_2 (15 psi) 하에 25℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 농축시켜 (S)-tert-부틸 4-(5-히드록시피리미딘-2-일)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (1.8 g, 4.53 mmol, 97.0% 수율)의 황색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.99 (s, 2H), 4.42-4.27 (m, 3H), 3.85 (br. s, 1H), 3.16-3.06 (m, 2H), 2.89 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.14 (d, J = 6.6 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 239.2 $[M-t-Bu+H]^+$..

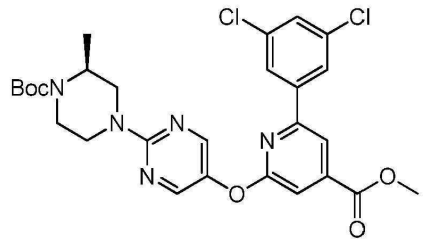
[1109] 단계 3: (S)-tert-부틸 4-(5-((6-클로로-4-(메톡시카르보닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트



[1110]

[1111] DMF (50 mL) 중 (S)-tert-부틸 4-(5-히드록시피리미딘-2-일)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (1.8 g, 4.53 mmol)의 용액에 K_2CO_3 (1.876 g, 13.58 mmol) 및 메틸 2,6-디클로로이소니코티네이트 (1.571 g, 6.79 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 농축시켜 (S)-tert-부틸 4-(5-((6-클로로-4-(메톡시카르보닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (3 g, 4.20 mmol, 93.0% 수율)의 담황색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.30-8.19 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.49-7.42 (m, 1H), 4.61-4.47 (m, 2H), 4.37-4.29 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.85 (br. s, 1H), 3.24 (dd, J = 3.7, 13.0 Hz, 2H), 3.04 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.17 (d, J = 6.6 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 408.1, 410.1 $[M-t-Bu+H]^+$.

[1112] 단계 4: (S)-tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-(메톡시카르보닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트

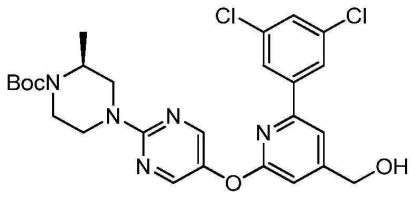


[1113]

[1114] DMF (60 mL) 중 (S)-tert-부틸 4-(5-((6-클로로-4-(메톡시카르보닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (2.9 g, 4.06 mmol)의 용액에 (3,5-디클로로페닐)보론산 (1.163 g, 6.09 mmol), K_2CO_3 (1.685 g, 12.19 mmol) 및 $PdCl_2$(dppf) (0.297 g, 0.406 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 N_2 분위기 하에 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 5/1)에 의해 정제하였다. TLC (PE/EtOAc = 5/1, R_f = 0.5)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 확인된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 (S)-tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-(메톡시카르보닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)-2-메

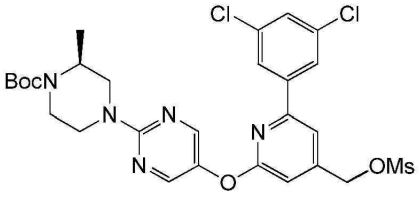
틸피페라진-1-카르복실레이트 (2.3 g, 3.56 mmol, 88.0% 수율)의 황색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.30 (s, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.74 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.49-7.36 (m, 2H), 4.62-4.51 (m, 2H), 4.38-4.29 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.90 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.28-3.19 (m, 2H), 3.05 (br. s, 1H), 1.49 (s, 9H), 1.16 (d, J = 6.6 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 518.1, 520.1 $[M-t-Bu+H]^+$.

[1115] 단계 5: (S)-tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-(히드록시메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트

[1116] 

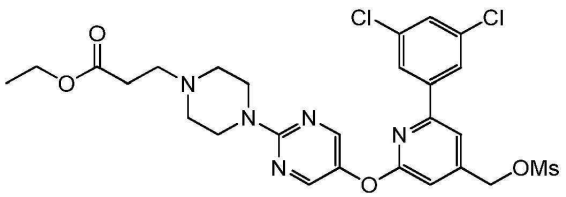
[1117] MeOH (50 mL) 중 (S)-tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-(메톡시카르보닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (2.2 g, 3.41 mmol)의 용액에 $NaBH_4$ (0.645 g, 17.04 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 0.5시간 동안 교반한 다음, 농축시켰다. 물 (200 mL)을 첨가하고, 혼합물을 DCM (200 mL x 2)으로 추출하고, 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 (S)-tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-(히드록시메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (2.2 g, 3.08 mmol, 90.0% 수율)의 황색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.32 (s, 2H), 7.82 (s, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.65-4.58 (m, 2H), 4.34 (br. s, 1H), 3.93 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.25 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 3.08 (br. s, 1H), 1.51 (s, 9H), 1.19 (d, J = 6.5 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 490.1, 492.1 $[M-t-Bu+H]^+$.

[1118] 단계 6: (S)-tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-(((메틸술포닐)옥시)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트

[1119] 

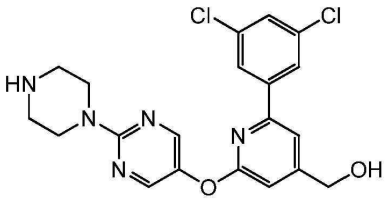
[1120] DCM (30 mL) 중 (S)-tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-(히드록시메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (1 g, 1.400 mmol)의 용액에 DIEA (0.734 mL, 4.20 mmol) 및 MsCl (0.164 mL, 2.100 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 20분 동안 교반하였다. 물 (50 mL)을 첨가하고, 혼합물을 DCM (100 mL x 2)으로 추출하고, 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 (S)-tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-(((메틸술포닐)옥시)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (1 g, 1.078 mmol, 77.0% 수율)의 황색 오일을 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.31 (s, 2H), 7.78 (s, 2H), 7.65 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 7.44-7.39 (m, 1H), 7.11 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.57 (d, J = 14.6 Hz, 2H), 4.33 (br. s, 1H), 3.91 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.29- 3.20 (m, 3H), 2.87 (m, 3H), 1.50 (s, 9H), 1.17 (br. s, 3H); ES-LCMS m/z 568.1, 570.1 $[M-t-Bu+H]^+$.

[1121] 중간체 21: 에틸 3-(4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-(((메틸술포닐)옥시)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)프로파노에이트



[1122]

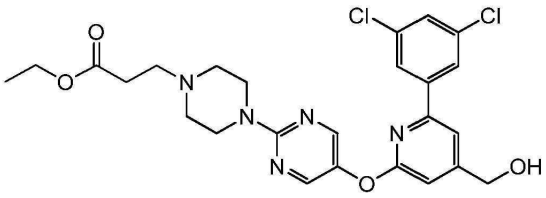
[1123] 단계 1: (2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메탄올



[1124]

[1125] MeOH (10 mL) 중 tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-(히드록시메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (1 g, 1.690 mmol)의 용액에 HCl 용액 (MeOH 중 4 M, 2 mL, 8.00 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 0.2시간 동안 교반한 다음, 농축시켰다. 잔류물을 DCM (30 mL)과 포화 $NaHCO_3$ (20 mL) 용액 사이에 분배하였다. 수성 상을 DCM (10 mL x 2)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수 (20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 (2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메탄올 (0.7 g, 1.376 mmol, 81.0% 수율)의 황색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.54 (s, 2H), 7.80 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.45 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.19-4.11 (m, 4H), 3.38-3.33 (m, 4H); ES-LCMS m/z 432.1, 434.0 $[M+H]^+$.

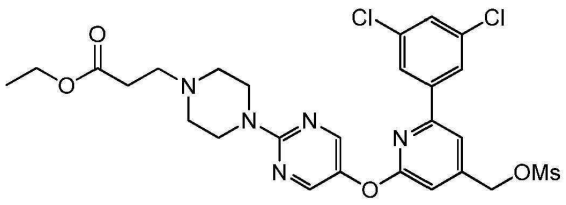
[1126] 단계 2: 에틸 3-(4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-(히드록시메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)프로파노에이트



[1127]

[1128] DMF (5.00 mL) 중 (2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메탄올 (0.5 g, 0.983 mmol)의 용액에 에틸 3-브로모프로파노에이트 (0.214 g, 1.180 mmol) 및 K_2CO_3 (0.272 g, 1.966 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 용액을 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 DCM (30 mL)과 포화 $NaHCO_3$ (20 mL) 용액 사이에 분배하였다. 수성 상을 DCM (10 mL x 2)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수 (20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 에틸 3-(4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-(히드록시메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)프로파노에이트 (0.5 g, 0.808 mmol, 82.0% 수율)의 황색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.31 (s, 2H), 7.81 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.15 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.90-3.78 (m, 4H), 2.79-2.70 (m, 2H), 2.63-2.52 (m, 6H), 1.31-1.23 (m, 3H); ES-LCMS m/z 532.1, 534.1 $[M+H]^+$.

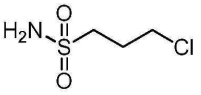
[1129] 단계 3: 에틸 3-(4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-(((메틸술포닐)옥시)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)프로파노에이트



[1130]

[1131] DCM (10 mL) 중 에틸 3-(4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-(히드록시메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)프로파노에이트 (0.5 g, 0.808 mmol)의 용액에 DIEA (0.209 g, 1.615 mmol) 및 MsCl (0.370 g, 3.23 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 30℃에서 0.5시간 동안 교반한 다음, 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 10/1 → 5/1)에 의해 정제하였다. TLC (PE/EtOAc = 5/1, R_f = 0.4)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 확인된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 에틸 3-(4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-(((메틸술포닐)옥시)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)프로파노에이트 (0.5 g, 0.704 mmol, 87.0% 수율)의 담황색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.37-8.29 (m, 2H), 7.86-7.79 (m, 2H), 7.70-7.66 (m, 1H), 7.49-7.43 (m, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.18 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.89-3.83 (m, 4H), 3 3.05 (s, 3H), 2.81-2.70 (m, 2H), 2.57 (t, J = 5.1 Hz, 6H), 1.23-1.19 (m, 3H); ES-LCMS m/z 610.0, 612.1 $[M+H]^+$.

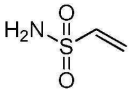
[1132] 중간체 22: 3-클로로프로판-1-술폰아미드



[1133]

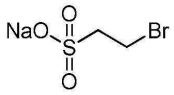
[1134] 기체상 암모니아를 THF (40 mL) 중 3-클로로프로판-1-술포닐 클로라이드 (5 g, 28.2 mmol)의 차가운 (-78℃) 용액에 버블링시켰다. 용액을 -78℃에서 0.5시간 동안 교반하고, 이어서 농축시키고, DCM (50 mL)과 포화 $NaHCO_3$ (30 mL) 용액 사이에 분배하였다. 합한 유기 추출물을 염수 (20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 3-클로로프로판-1-술폰아미드 (3 g, 18.08 mmol, 64.0% 수율)의 갈색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 3.72 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.27-3.19 (m, 2H), 2.32-2.21 (m, 2H).

[1135] 중간체 23: 에텐술폰아미드



[1136]

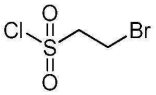
[1137] 단계 1: 2-브로모에탄술포네이트



[1138]

[1139] EtOH (250 mL) 및 H_2O (250 mL) 중 1,2-디브로모에탄 (100 g, 532 mmol) 및 아황산나트륨 (22.14 g, 176 mmol)의 혼합물을 100℃에서 10시간 동안 교반한 다음, 반응 혼합물을 농축시켰다. EtOH (500 mL)를 첨가하고, 여과하였다. 여과물을 농축시켜 소듐 2-브로모에탄술포네이트 (15 g, 56.9 mmol, 10.7% 수율)의 백색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ ppm 3.62 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.46-3.34 (m, 2H).

[1140] 단계 2: 2-브로모에탄술포닐 클로라이드

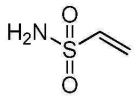


[1141]

[1142] 펜타클로로포스포란 (2.5 g, 12.01 mmol) 및 소듐 2-브로모에탄술포네이트 (4 g, 15.17 mmol)의 혼합물을 110

℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각시킨 다음, 얼음에 부었다. 혼합물을 DCM (150 mL x 2)으로 추출하고, 유기 층을 물 (150 mL x 2), $NaHCO_3$ 용액 (150 mL x 2) 및 물 (150 mL x 2)로 연속적으로 세척하였다. 유기 용액을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 농축시켜 2-브로모에탄술포닐 클로라이드 (1.5 g, 5.78 mmol, 38.1% 수율)의 갈색 오일을 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 4.54-4.46 (m, 2H), 3.91-3.83 (m, 2H).

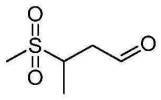
[1143] 단계 3: 에텐술폰아미드



[1144]

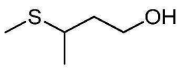
[1145] THF (35 mL) 중 2-브로모에탄술포닐 클로라이드 (1.5 g, 5.78 mmol)의 용액을 -40℃로 냉각시킨 다음, 암모니아 기체를 혼합물로 1시간 동안 천천히 버블링시켰다. 반응물을 여과하고, 농축시켜 에텐술폰아미드 (500 mg, 3.27 mmol, 56.5% 수율)의 갈색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 6.80 (dd, J = 9.9, 16.5 Hz, 1H), 6.15 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 5.88 (d, J = 10.1 Hz, 1H); ES-LCMS m/z 130.2 $[M+Na]^+$.

[1146] 중간체 24: 3-(메틸술포닐)부탄알



[1147]

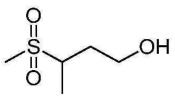
[1148] 단계 1: 3-(메틸티오)부탄-1-올



[1149]

[1150] MeOH (10 mL) 중 3-(메틸티오)부탄알 (2.5 g, 21.15 mmol)의 용액에 $NaBH_4$ (1.600 g, 42.3 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응물을 TLC (PE/EA = 1/1, R_f = 0.6)에 의해 모니터링하였다. 혼합물을 여과하고, 농축시켜 3-(메틸티오)부탄-1-올 (2 g, 13.31 mmol, 62.9% 수율)의 황색 오일을 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 3.76-3.50 (m, 2H), 2.96-2.69 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.84-1.58 (m, 2H), 1.28 (d, J = 6.6 Hz, 3H)

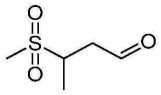
[1151] 단계 2: 3-(메틸술포닐)부탄-1-올



[1152]

[1153] DCM (150 mL) 중 3-(메틸티오)부탄-1-올 (2 g, 13.31 mmol)의 용액에 m-CPBA (3.28 g, 13.31 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 10시간 동안 교반하였다. 물 (50 mL)을 첨가하고, 혼합물을 DCM (50 mL x 2)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 10/1)에 의해 정제하였다. TLC (DCM/MeOH = 10/1, R_f = 0.4)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 확인된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 3-(메틸술포닐)부탄-1-올 (500 mg, 2.63 mmol, 19.7% 수율)의 황색 오일을 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 3.82-3.71 (m, 1H), 3.65 (ddd, J = 5.3, 8.8, 11.0 Hz, 1H), 3.28-3.16 (m, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.30-2.15 (m, 1H), 1.71-1.55 (m, 1H), 1.39 (d, J = 7.1 Hz, 3H)

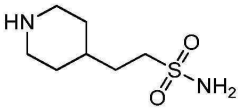
[1154] 단계 3: 3-(메틸술포닐)부탄알



[1155]

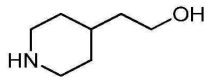
[1156] DCM (5 mL) 중 옥살릴 디클로라이드 (400 mg, 3.15 mmol)의 용액에 DMSO (0.448 mL, 6.31 mmol, DCM 5.0 mL 중에 용해됨)을 -78℃에서 5분에 걸쳐 첨가하였다. 이어서, DCM (5 mL) 중 3-(메틸술포닐)부탄-1-올 (400 mg, 2.102 mmol)의 용액을 10분에 걸쳐 적가하고, 이어서 DCM 5 mL 중 DIEA (2.203 mL, 12.61 mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 -78℃에서 10분 동안 교반되도록 하고, 이어서 실온으로 가온하였다. 빙냉 염산 용액 (1.0 M, 30 mL)을 첨가하여 반응물을 켄칭하였다. 2개의 상을 분리하고, 수성 상을 DCM (50 mL x 3)으로 추출하였다. 합한 유기 상을 합하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축시켜 3-(메틸술포닐)부탄알 (500 mg, 1.997 mmol, 95.0% 수율)의 황색 오일을 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCCl_3$) δ ppm 9.78 (s, 1H), 3.32-3.19 (m, 2H), 3.14-3.01 (m, 1H), 2.87 (s, 3H), 1.50 (d, J = 6.6 Hz, 3H)

[1157] 중간체 25: 2-(피페리딘-4-일)에탄술폰아미드



[1158]

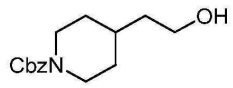
[1159] 단계 1: 2-(피페리딘-4-일)에탄올, 히드로클로라이드



[1160]

[1161] MeOH (50 mL) 중 tert-부틸 4-(2-히드록시에틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (8 g, 33.1 mmol)의 용액에 HCl 용액 (MeOH 중 4 M, 10 mL, 40.0 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 30℃에서 0.5시간 동안 교반한 다음, 농축시켜 2-(피페리딘-4-일)에탄올, 히드로클로라이드 (5.5 g, 28.2 mmol, 85.0% 수율)의 갈색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 3.61 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.36 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 2.95 (t, J = 12.8 Hz, 2H), 1.94 (d, J = 14.1 Hz, 2H), 1.77 (m, 1H), 1.51 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 1.46-1.32 (m, 2H).

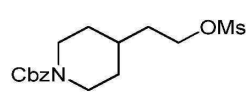
[1162] 단계 2: 벤질 4-(2-히드록시에틸)피페리딘-1-카르복실레이트



[1163]

[1164] 1,4-디옥산 (100 mL) 및 물 (100 mL) 중 2-(피페리딘-4-일)에탄올, 히드로클로라이드 (5.5 g, 28.2 mmol), Na_2CO_3 (11.85 g, 141 mmol)의 혼합물에 CbzCl (5.78 g, 33.9 mmol)을 적가하였다. 이어서, 혼합물을 30℃에서 10시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 물 (200 mL)로 희석하고, EtOAc (100 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 상을 물 (200 mL x 2)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 실리카 상에서 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 20/1, R_f = 0.6)에 의해 정제하여 벤질 4-(2-히드록시에틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (7 g, 25.9 mmol, 92.0% 수율)의 갈색 오일을 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.43-7.30 (m, 5H), 5.14 (s, 2H), 4.25-4.10 (m, 2H), 3.72 (t, J = 6.65 Hz, 2H), 2.80 (br. s, 2H), 1.80-1.57 (m, 5H), 1.24-1.09 (m, 2H); ES-LCMS m/z 264.2 $[M+H]^+$.

[1165] 단계 3: 벤질 4-(2-((메틸술포닐)옥시)에틸)피페리딘-1-카르복실레이트

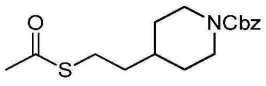


[1166]

[1167] DCM (20 mL) 중 벤질 4-(2-히드록시에틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (5.5 g, 20.33 mmol), DIEA (7.10 mL,

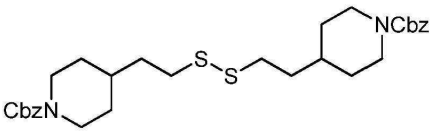
40.7 mmol)의 혼합물에 MsCl (1.901 mL, 24.40 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 30℃에서 0.5시간 동안 교반한 다음, 농축시켰다. 잔류물을 DCM (200 mL)과 물 (200 mL) 사이에 분배하고, DCM (200 mL x 2)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 벤질 4-(2-((메틸술포닐)옥시)에틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (6 g, 14.06 mmol, 69.2% 수율)의 황색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.31 (d, J = 15.4 Hz, 5H), 5.08 (d, J = 15.4 Hz, 2H), 4.34-4.03 (m, 4H), 3.08 (s, 3H), 2.74-2.72 (m, 2H), 1.66-1.50 (m, 5H), 1.14-1.09 (m, 2H); ES-LCMS m/z 342.2 $[M+H]^+$.

[1168] 단계 4: 벤질 4-(2-(아세틸티오)에틸)피페리딘-1-카르복실레이트

[1169] 

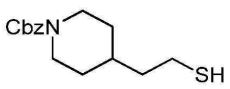
[1170] DMF (50 mL) 중 벤질 4-(2-((메틸술포닐)옥시)에틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (6 g, 14.06 mmol), K_2CO_3 (5.83 g, 42.2 mmol)의 혼합물에 에탄티오 S-산 (2.140 g, 28.1 mmol)을 첨가하였다. LCMS가 반응이 완결되었음을 나타낼 때까지 혼합물을 25℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축시키고, DCM (100 mL) 및 물 (100 mL)로 희석하고, DCM (100 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 5/1, R_f = 0.3)에 의해 정제하여 벤질 4-(2-(아세틸티오)에틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (5 g, 12.44 mmol, 89.0% 수율)의 갈색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.51-7.16 (m, 5H), 5.21-5.00 (m, 2H), 4.14 (br. s, 2H), 2.90-2.67 (m, 4H), 2.39-2.20 (m, 3H), 1.68-1.60 (d, J = 10.1 Hz, 5H), 1.10 (br. s, 2H); ES-LCMS m/z 322.1 $[M+H]^+$.

[1171] 단계 5: 디벤질 4,4'-(디술판디일비스(에탄-2,1-디일))비스(피페리딘-1-카르복실레이트)

[1172] 

[1173] MeOH (50 mL) 및 물 (100 mL) 중 벤질 4-(2-(아세틸티오)에틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (5 g, 12.44 mmol)의 용액에 K_2CO_3 (8.60 g, 62.2 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 30℃에서 2시간 동안 교반한 다음, 농축시켰다. 잔류물을 물 (100 mL)로 희석하고, DCM (100 mL x 2)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 갈색 고체 디벤질 4,4'-(디술판디일비스(에탄-2,1-디일))비스(피페리딘-1-카르복실레이트) (3.6 g, 5.56 mmol, 89.4% 수율)을 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.36-7.12 (m, 10H), 5.05 (s, 4H), 4.10 (br. s, 4H), 2.81-2.56 (m, 8H), 1.59 (d, J = 13.7 Hz, 10H), 1.07 (d, J = 8.8 Hz, 4H); ES-LCMS m/z 557.3 $[M+H]^+$.

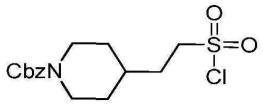
[1174] 단계 6: 벤질 4-(2-메르캅토에틸)피페리딘-1-카르복실레이트

[1175] 

[1176] AcOH (10 mL, 175 mmol) 중 디벤질 4,4'-(디술판디일비스(에탄-2,1-디일))비스(피페리딘-1-카르복실레이트) (1 g, 1.545 mmol)의 혼합물에 Zn 분말 (0.505 g, 7.72 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 30℃에서 5시간 동안 교반한 다음, 여과하였다. 여과물을 농축시켜 갈색 고체 벤질 4-(2-메르캅토에틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (0.90 g, 3.332 mmol, 75.0% 수율)을 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.50-7.17 (m, 5H), 5.11 (br. s, 2H), 4.17 (br. s, 2H), 2.76 (br. s, 2H), 2.64-2.46 (m, 2H), 1.65 (d, J = 11.5 Hz, 4H), 1.39-1.28 (m,

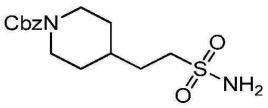
1H), 1.12-1.10 (m, 2H); ES-LCMS m/z 280.2 $[M+H]^+$.

[1177] 단계 7: 벤질 4-(2-(클로로술포닐)에틸)피페리딘-1-카르복실레이트

[1178] 

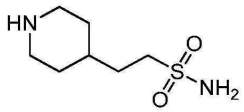
[1179] 물 (10 mL) 및 THF (10 mL) 중 벤질 4-(2-메르캅토에틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (900 mg, 2.332 mmol)의 교반 현탁액을 -10℃로 냉각시킨 다음, -10℃ 내지 0℃에서 10분 동안 Cl_2 기체를 반응 혼합물을 통해 버블링하였다. 혼합물을 N_2 하에 플러싱하여 과량의 염소를 제거한 후, 농축시켰다. 잔류물을 DCM (50 mL) 및 물 (50 mL)로 희석하고, DCM (50 mL x 2)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 벤질 4-(2-(클로로술포닐)에틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (1g, 1.521 mmol, 65.2% 수율)의 갈색 오일을 수득하였다: ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.35-7.23 (m, 5H), 5.06 (s, 2H), 4.15 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 2.71-2.69 (m, 2H), 2.60-2.50 (m, 2H), 1.97-1.91 (m, 4H), 1.64 (d, J = 13.7 Hz, 1H). 1.22-1.16 (m, 2H); ES-LCMS m/z 346.2 $[M+H]^+$.

[1180] 단계 8: 벤질 4-(2-술파모일에틸)피페리딘-1-카르복실레이트

[1181] 

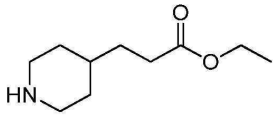
[1182] THF (10 mL) 중 벤질 4-(2-(클로로술포닐)에틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (1 g, 1.521 mmol)의 용액에 암모니아 기체를 -40℃에서 20분 동안 버블링하였다. 혼합물을 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 정제용 HPLC (용리액으로서 MeCN/H_2O, 산성 조건)에 의해 정제하고, 동결건조에 의해 건조시켜 벤질 4-(2-술파모일에틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (200 mg, 0.613 mmol, 40.3% 수율)의 백색 고체를 수득하였다: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.42-7.28 (m, 5H), 5.12 (s, 2H), 4.16 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 3.17-3.09 (m, 2H), 2.85 (br s, 2H), 1.82-1.71 (m, 4H), 1.66 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 1.19-1.08 (m, 2H); ES-LCMS m/z 327.2 $[M+H]^+$.

[1183] 단계 9: 2-(피페리딘-4-일)에탄술폰아미드

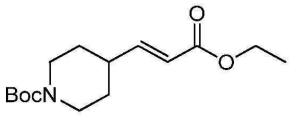
[1184] 

[1185] MeOH (15 mL) 중 벤질 4-(2-술파모일에틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (200 mg, 0.613 mmol)의 용액에 Pd/C (10 wt%, 65.2 mg, 0.061 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 H_2 분위기 (15 psi) 하에 20℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축시켜 2-(피페리딘-4-일)에탄술폰아미드 (130 mg, 0.541 mmol, 88.0% 수율)의 갈색 고체를 수득하였다: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 3.24-3.16 (m, 1H), 3.14-3.06 (m, 2H), 2.93-2.86 (m, 2H), 2.77 (dt, J = 2.8, 12.7 Hz, 1H), 1.80-1.71 (m, 4H), 1.48-1.39 (m, 1H), 1.31-1.22 (m, 2H); ES-LCMS m/z 193.5 $[M+H]^+$.

[1186] 중간체 26: 에틸 3-(피페리딘-4-일)프로파노에이트

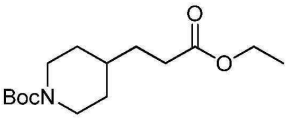
[1187] 

[1188] 단계 1: (E)-tert-부틸 4-(3-에톡시-3-옥소프로프-1-엔-1-일)피페리딘-1-카르복실레이트

[1189] 

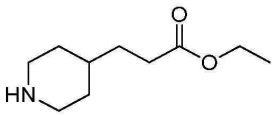
[1190] THF (300 mL) 중 에틸 2-(디에톡시포스포릴)아세테이트 (32.0 mL, 211 mmol)의 용액에 t-BuOK (23.68 g, 211 mmol)를 첨가하였다. 25℃에서 0.5시간 동안 교반한 후, tert-부틸 4-포르밀피페리딘-1-카르복실레이트 (30 g, 141 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 동일한 온도에서 1.5시간 동안 교반하였다. TLC (PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.61)은 반응이 완결되었음을 나타내었다. 혼합물을 농축시키고, 물 (500 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 DCM (200 mL x 3)으로 추출하고, 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 120 g 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 1/0 → 2/1)에 의해 정제하였다. TLC (PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.61)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 확인된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 (E)-tert-부틸 4-(3-에톡시-3-옥소프로프-1-엔-1-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (32 g, 102 mmol, 72.3% 수율)의 연황색 오일을 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 6.88 (dd, J = 6.4, 15.7 Hz, 1H), 5.81-5.74 (m, 1H), 4.21-4.15 (m, 2H), 4.14-4.03 (m, 2H), 2.74 (t, J = 11.9 Hz, 2H), 2.27 (dd, J = 3.7, 7.3 Hz, 1H), 1.71 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.33-1.23 (m, 5H); ES-LCMS m/z 184.2 $[M-Boc+H]^+$.

[1191] 단계 2: tert-부틸 4-(3-에톡시-3-옥소프로필)피페리딘-1-카르복실레이트

[1192] 

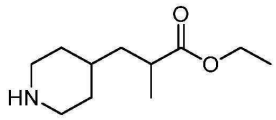
[1193] MeOH (300 mL) 중 (E)-tert-부틸 4-(3-에톡시-3-옥소프로프-1-엔-1-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (32 g, 102 mmol)의 용액에 Pd/C (10 wt%, 5 g, 4.70 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 H_2 분위기 하에 50 psi에서 12시간 동안 25℃에서 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축시켜 tert-부틸 4-(3-에톡시-3-옥소프로필)피페리딘-1-카르복실레이트 (27 g, 85 mmol, 84.0% 수율)의 연황색 오일을 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4.11 (q, J = 7.4 Hz, 4H), 2.64 (t, J = 11.9 Hz, 2H), 2.30 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 1.63 (d, J = 13.7 Hz, 2H), 1.59-1.53 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.37 (td, J = 3.7, 7.5 Hz, 1H), 1.24 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.12-1.00 (m, 2H); ES-LCMS m/z 186.2 $[M-Boc+H]^+$.

[1194] 단계 3: 에틸 3-(피페리딘-4-일)프로파노에이트

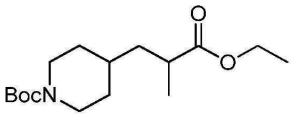
[1195] 

[1196] tert-부틸 4-(3-에톡시-3-옥소프로필)피페리딘-1-카르복실레이트 (13 g, 41.0 mmol)를 HCl 용액 (MeOH 중 4.0 M, 60 mL, 240 mmol) 중에 용해시켰다. 반응 혼합물을 15℃에서 10분 동안 교반한 다음, 농축시켰다. 수성 $NaHCO_3$을 첨가하고, DCM (50 mL x 5)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켜 에틸 3-(피페리딘-4-일)프로파노에이트 (8 g, 38.9 mmol, 95.0% 수율)의 연황색 오일을 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4.11 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.10 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 2.56 (s, 2H), 2.30 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 1.68 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 1.60-1.52 (m, 2H), 1.43-1.34 (m, 1H), 1.28-1.08 (m, 5H); ES-LCMS m/z 186.2 $[M+H]^+$.

[1197] 중간체 27: 에틸 2-메틸-3-(피페리딘-4-일)프로파노에이트, 히드로클로라이드

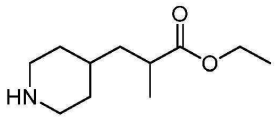
[1198] 

[1199] 단계 1: tert-부틸 4-(3-에톡시-2-메틸-3-옥소프로필)피페리딘-1-카르복실레이트

[1200] 

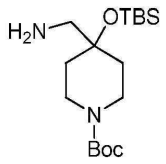
[1201] THF (40 mL) 중 tert-부틸 4-(3-에톡시-3-옥소프로필)피페리딘-1-카르복실레이트 (3 g, 9.46 mmol)의 용액에 0 ℃에서 LiHMDS (3.17 g, 18.92 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 이어서, MeI (1.611 g, 11.35 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 25℃에서 7.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 수성 NH_4Cl 용액 5 mL로 켄칭하였다. 유기 상을 분리하고, 농축시키고, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 0-100/30)에 의해 정제하였다. TLC (PE /EtOAc = 3/1, R_f = 0.5)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 확인된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 무색 오일 tert-부틸 4-(3-에톡시-2-메틸-3-옥소프로필)피페리딘-1-카르복실레이트 (2 g, 6.01 mmol, 63.5% 수율)을 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4.16-3.92 (m, 4H), 2.63 (t, J = 11.2 Hz, 2H), 2.55-2.44 (m, 1H), 1.72-1.52 (m, 4H), 1.43 (s, 10H), 1.23 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.16-0.99 (m, 5H); ES-LCMS m/z 200.2 $[M-Boc+H]^+$.

[1202] 단계 2: 에틸 2-메틸-3-(피페리딘-4-일)프로파노에이트, 히드로클로라이드

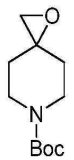
[1203] 

[1204] tert-부틸 4-(3-에톡시-2-메틸-3-옥소프로필)피페리딘-1-카르복실레이트 (2 g, 6.01 mmol)를 HCl 용액 (EtOAc 중 4.0 M, 24 mL, 96 mmol)에 용해시켰다. 혼합물을 20℃에서 0.5시간 동안 교반한 다음, 농축시켜 에틸 2-메틸-3-(피페리딘-4-일)프로파노에이트, 히드로클로라이드 (1.5 g, 5.09 mmol, 85.0% 수율)의 갈색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4.17-4.09 (m, 4H), 4.46-3.50 (m, 2H), 2.86-2.70 (m, 2H), 2.53-2.40 (m, 1H), 2.10-2.01 (m, 4H), 1.82-1.56 (m, 4H), 1.41-1.29 (m, 3H); ES-LCMS m/z 200.3 $[M+H]^+$.

[1205] 중간체 28: tert-부틸 4-(아미노메틸)-4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)피페리딘-1-카르복실레이트

[1206] 

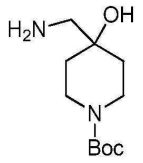
[1207] 단계 1: tert-부틸 1-옥사-6-아자스피로[2.5]옥탄-6-카르복실레이트

[1208] 

[1209] DMSO (100 mL) 중 트리메틸술폭소늄 아이오다이드 (26.5 g, 120 mmol)의 용액에 0℃에서 NaH (4.82 g, 120 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 0.5시간 동안 교반한 후, tert-부틸 4-옥소피페리딘-1-카르복실레이트 (20 g, 100 mmol)를 첨가하고, 용액을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 용액을 빙수 (500 mL)에 붓고,

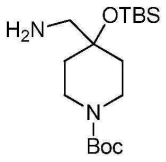
EtOAc (200 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 PE/EtOAc = 3/1로 용리시키면서 정제하여 tert-부틸 1-옥사-6-아자스피로[2.5]옥탄-6-카르복실레이트 (13 g, 54.9 mmol, 54.7% 수율)의 무색 오일을 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.77-3.62 (m, 2H), 3.48-3.35 (m, 2H), 2.67 (s, 2H), 1.86-1.73 (m, 2H), 1.54-1.37 (m, 11H); ES-LCMS m/z 158.1 $[M-t-Bu+H]^+$.

[1210] 단계 2: tert-부틸 4-(아미노메틸)-4-히드록시피페리딘-1-카르복실레이트

[1211] 

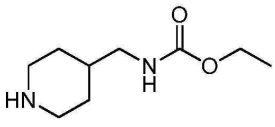
[1212] 수성 암모니아 (200 mL, 3484 mmol) 중 tert-부틸 1-옥사-6-아자스피로[2.5]옥탄-6-카르복실레이트 (26 g, 122 mmol)의 용액을 50℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켜 tert-부틸 4-(아미노메틸)-4-히드록시피페리딘-1-카르복실레이트 (27 g, 94 mmol, 77.0% 수율)의 무색 오일을 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.90-3.75 (m, 2H), 3.60-3.49 (m, 1H), 3.43-3.32 (m, 1H), 3.23-3.07 (m, 2H), 2.70 (s, 2H), 1.55 (br. s, 2H), 1.43 (s, 9H); ES-LCMS m/z 175.0 $[M-t-Bu+H]^+$.

[1213] 단계 3: tert-부틸 4-(아미노메틸)-4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)피페리딘-1-카르복실레이트

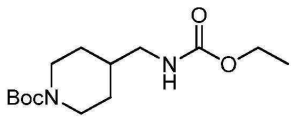
[1214] 

[1215] DCM (200 mL) 중 tert-부틸 4-(아미노메틸)-4-히드록시피페리딘-1-카르복실레이트 (25 g, 109 mmol) 및 이미다졸 (11.08 g, 163 mmol)에 0℃에서 DCM (100 mL) 중 TBSCl (19.63 g, 130 mmol)의 용액을 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 용액을 DCM (300 mL) 중에 용해시키고, 물 (100 mL x 3)로 세척하였다. 유기 상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켜 tert-부틸 4-(아미노메틸)-4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)피페리딘-1-카르복실레이트 (36 g, 84 mmol, 77.0% 수율)의 갈색 오일을 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.71-3.60 (m, 2H), 3.48-3.38 (m, 1H), 3.31-3.21 (m, 2H), 3.19-3.09 (m, 1H), 2.68 (s, 2H), 1.55-1.52 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 0.85 (s, 9H), 0.03-0.02 (m, 6H); ES-LCMS m/z 289.2 $[M+H]^+$.

[1216] 중간체 29: 에틸 (피페리딘-4-일메틸)카르바메이트, 히드로클로라이드

[1217] 

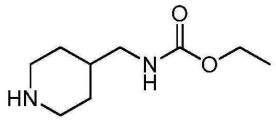
[1218] 단계 1: tert-부틸 4-(((에톡시카르보닐)아미노)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트

[1219] 

[1220] DCM (100 mL) 중 tert-부틸 4-(아미노메틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (10 g, 46.7 mmol) 및 DIEA (12.06 g, 93 mmol)의 용액에 에틸 카르보노클로리데이트 (5.57 g, 51.3 mmol)를 적가하였다. 혼합물을 0℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. DCM (500 mL)을 첨가하고, 혼합물을 1 N HCl (100 mL), 수성 $NaHCO_3$ (300 mL) 용액 및 물 (300 mL x 2)로 연속적으로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 tert-부틸

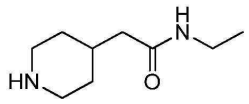
4-(((에톡시카르보닐)아미노)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (9 g, 28.3 mmol, 60.6% 수율)의 담황색 오일을 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4.80 (br. s, 1H), 4.23-3.93 (m, 4H), 3.03 (br. s, 2H), 2.64 (t, J = 11.7 Hz, 2H), 1.68-1.56 (m, 3H), 1.42 (s, 9H), 1.20 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 1.13-1.03 (m, 2H); ES-LCMS m/z 231.2. $[M-t-Bu+H]^+$.

[1221] 단계 2: 에틸 (피페리딘-4-일메틸)카르바메이트, 히드로클로라이드

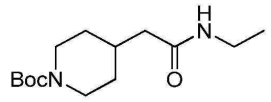
[1222] 

[1223] EtOAc (50 mL) 중 tert-부틸 4-(((에톡시카르보닐)아미노)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (9 g, 28.3 mmol)의 용액에 HCl 용액 (EtOAc 중 4.0 M, 30 mL, 120 mmol)을 적가하였다. 혼합물을 25℃에서 0.5시간 동안 교반한 다음, 농축시켜 분홍색 고체 에틸 (피페리딘-4-일메틸)카르바메이트, 히드로클로라이드 (7.5 g, 26.9 mmol, 95.0% 수율)을 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 4.11-4.01 (m, 2H), 3.40 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 3.04 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.97 (t, J = 12.3 Hz, 2H), 1.92 (d, J = 13.7 Hz, 2H), 1.49-1.35 (m, 3H), 1.25-1.18 (m, 3H); ES-LCMS m/z 187.2 $[M+H]^+$.

[1224] 중간체 30: N-에틸-2-(피페리딘-4-일)아세트아미드, 히드로클로라이드

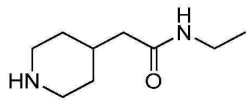
[1225] 

[1226] 단계 1: tert-부틸 4-(2-(에틸아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-1-카르복실레이트

[1227] 

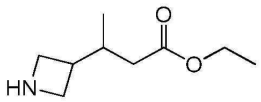
[1228] DCM (100 mL) 중 2-(1-(tert-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일)아세트산 (10 g, 32.9 mmol) 및 에탄아민, 히드로클로라이드 (5.36 g, 65.8 mmol)의 용액에 DIEA (34.5 mL, 197 mmol) 및 HATU (25.00 g, 65.8 mmol)를 첨가하였다. TLC (PE/EtOAc = 3/1)가 은 반응이 완결되었음을 나타낼 때까지 반응 혼합물을 30℃에서 8시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 10/1 → 1/1,)에 의해 정제하였다. TLC (PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.25)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 확인된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 무색 오일 tert-부틸 4-(2-(에틸아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (5 g, 14.79 mmol, 45.0% 수율)을 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.33-3.21 (m, 2H), 2.77-2.56 (m, 4H), 2.11-1.98 (m, 2H), 1.95-1.93 (m, 1H), 1.64 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.40-1.38 (m, 2H), 1.10 (t, J = 7.3 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 215.0 $[M-t-Bu+H]^+$.

[1229] 단계 2: N-에틸-2-(피페리딘-4-일)아세트아미드, 히드로클로라이드

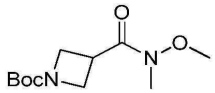
[1230] 

[1231] tert-부틸 4-(2-(에틸아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (5 g, 14.79 mmol)를 HCl 용액 (MeOH 중 4.0 M, 24 mL, 96 mmol) 중에 용해시켰다. 혼합물을 20℃에서 0.5시간 동안 교반한 다음, 농축시켜 갈색 고체 N-에틸-2-(피페리딘-4-일)아세트아미드, 히드로클로라이드 (3 g, 10.16 mmol, 68.7% 수율)을 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.77-3.55 (m, 2H), 3.19-2.87 (m, 4H), 2.86 (m, 2H), 1.97-1.78 (m, 1H), 1.51 (br. s, 4H), 1.42 (d, J = 4.4 Hz, 3H).

[1232] 중간체 31: 에틸 3-(아제티딘-3-일)부타노에이트, TFA 염

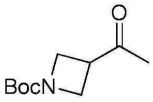
[1233] 

[1234] 단계 1: tert-부틸 3-(메톡시(메틸)카르바모일)아제티딘-1-카르복실레이트

[1235] 

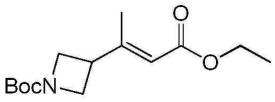
[1236] CDI (6.04 g, 37.3 mmol)를 THF (50 mL) 중 1-(tert-부톡시카르보닐)아제티딘-3-카르복실산 (5 g, 24.85 mmol)의 용액에 조금씩 첨가하였다. 혼합물을 15℃에서에서 2시간 동안 교반하였다. MeCN (50 mL) 중 N,O-디메틸히드록실아민, 히드로클로라이드 (3.64 g, 37.3 mmol) 및 DIEA (13.02 mL, 74.5 mmol)의 현탁액을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 15℃에서 8시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 농축시킨 다음, 물 (100 mL) 및 EtOAc (100 mL)를 첨가하였다. 유기 층을 분리하고, 5% 수성 시트르산 (100 mL), 물 (100 mL) 및 염수 (100 mL)로 연속적으로 세척하고, 이어서 무수 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 농축시켜 tert-부틸 3-(메톡시(메틸)카르바모일)아제티딘-1-카르복실레이트 (5 g, 17.40 mmol, 70.0% 수율)의 연황색 오일을 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 4.11-3.97 (m, 4H), 3.85-3.74 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 1.43 (s, 9H); ES-LCMS m/z 189.1[M-t-Bu+H]$^+$.

[1237] 단계 2: tert-부틸 3-아세틸아제티딘-1-카르복실레이트

[1238] 

[1239] THF (70 mL) 중 tert-부틸 3-(메톡시(메틸)카르바모일)아제티딘-1-카르복실레이트 (4 g, 13.92 mmol)의 용액을 THF (30 mL) 중 MeMgBr (13.92 mL, 41.8 mmol)의 용액에 0.5시간에 걸쳐 적가하였다. 반응 온도를 0℃에서 유지하였다. 첨가한 후, 혼합물을 15℃에서 2.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 10% 수성 시트르산 (50 mL)을 첨가하였다. 유기 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc (200 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 tert-부틸 3-아세틸아제티딘-1-카르복실레이트 (3 g, 12.05 mmol, 87.0% 수율)의 황색 오일을 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 4.10-3.97 (m, 4H), 3.59 (s, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.45 (s, 9H); ES-LCMS m/z 144.1 [M-t-Bu+H]$^+$.

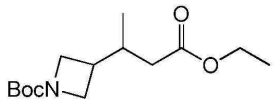
[1240] 단계 3: (E)-tert-부틸 3-(4-에톡시-4-옥소부트-2-엔-2-일)아제티딘-1-카르복실레이트

[1241] 

[1242] THF (30 mL) 중 에틸 2-(디에톡시포스포릴)아세테이트 (2.70 g, 12.05 mmol)의 용액에 t-BuOK (1.352 g, 12.05 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 15℃에서 2시간 동안 교반하고, 이어서 THF (20 mL) 중 tert-부틸 3-아세틸아제티딘-1-카르복실레이트 (2 g, 8.03 mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 15℃에서 6시간 동안 교반한 다음, H_2O (50 mL)로 켄칭하였다. 혼합물을 DCM (200 mL x 2)로 추출하고, 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 2/1)에 의해 정제하였다. TLC (PE/EtOAc = 2/1, R_f = 0.5)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 확인된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 (E)-tert-부틸 3-(4-에톡시-4-옥소부트-2-엔-2-일)아제티딘-1-카르복실레이트 (2.5 g, 7.43 mmol, 92.0% 수율)의 무색 오일을 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 5.77 (s, 1H), 4.20-4.10 (m, 4H), 3.87 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.49- 3.37 (m, 1H), 2.23-2.04 (m, 3H), 1.47-1.45 (m, 9H), 1.31-1.26 (m, 3H);

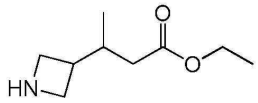
ES-LCMS m/z 270.2 $[M+H]^+$

[1243] 단계 4: tert-부틸 3-(4-에톡시-4-옥소부탄-2-일)아제티딘-1-카르복실레이트

[1244] 

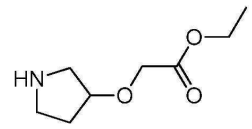
[1245] MeOH (50 mL) 중 (E)-tert-부틸 3-(4-에톡시-4-옥소부트-2-엔-2-일)아제티딘-1-카르복실레이트 (2 g, 5.94 mmol)의 용액에 Pd/C (10 wt%, 1.897 g, 1.782 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 H_2 분위기 (15 psi) 하에 15℃에서 0.5시간 동안 교반하고, 이어서 여과하고, 농축시켜 tert-부틸 3-(4-에톡시-4-옥소부탄-2-일)아제티딘-1-카르복실레이트 (2 g, 5.53 mmol, 93.0% 수율)의 무색 오일을 수득하였다: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 4.15 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 3.96 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.64 (br. s, 2H), 2.32 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 2.17-2.01 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.27 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 0.94 (d, J = 6.0 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 216.2 $[M-t-Bu+H]^+$.

[1246] 단계 5: 에틸 3-(아제티딘-3-일)부타노에이트, TFA 염

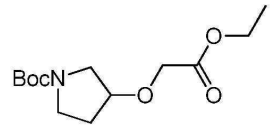
[1247] 

[1248] DCM (10 mL) 중 tert-부틸 3-(4-에톡시-4-옥소부탄-2-일)아제티딘-1-카르복실레이트 (1 g, 2.76 mmol)의 용액에 TFA (2 mL, 26.0 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 15℃에서 0.5시간 동안 교반한 다음, 농축시켜 에틸 3-(아제티딘-3-일)부타노에이트, TFA 염 (1 g, 2.454 mmol, 89.0% 수율)의 무색 오일을 수득하였다: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 4.23-3.79 (m, 6H), 2.82-2.71 (m, 1H), 2.45-2.39 (m, 3H) 1.23-1.19 (m, 3H), 0.89 (d, J = 5.3 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 172.2$[M+H]^+$.

[1249] 중간체 32: 에틸 2-(피롤리딘-3-일옥시)아세테이트, 히드로클로라이드

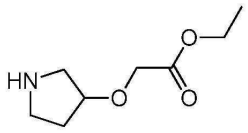
[1250] 

[1251] 단계 1: tert-부틸 3-(2-에톡시-2-옥소에톡시)피롤리딘-1-카르복실레이트

[1252] 

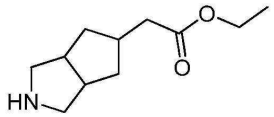
[1253] THF (50 mL) 중 tert-부틸 3-히드록시피롤리딘-1-카르복실레이트 (3 g, 16.02 mmol)의 현탁액에 N_2 분위기 하에 0℃에서 NaH (0.961 g, 24.03 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 0.5시간 동안 교반한 다음, 에틸 2-브로모아세테이트 (5.35 g, 32.0 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 N_2 분위기 하에 20℃에서 9.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 수성 NH_4Cl 용액 (30 mL)으로 켄칭하고, EtOAc (30 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 조 물질을 수득하였다. 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.5)에 의해 정제하고, 목적 분획을 농축시켜 무색 오일 tert-부틸 3-(2-에톡시-2-옥소에톡시)피롤리딘-1-카르복실레이트 (3 g, 8.78 mmol, 54.8% 수율)을 수득하였다: ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4.22 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.15 (br. s, 1H), 4.11-4.02 (m, 2H), 3.57-3.34 (m, 4H), 2.11-1.88 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.31-1.25 (m, 3H); ES-LCMS m/z 218.2 $[M-t-Bu+H]^+$.

[1254] 단계 2: 에틸 2-(피롤리딘-3-일옥시)아세테이트, 히드로클로라이드

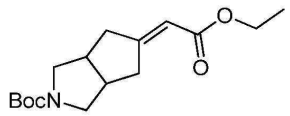
[1255] 

[1256] DCM (30 mL) 중 tert-부틸 3-(2-에톡시-2-옥소에톡시)피롤리딘-1-카르복실레이트 (3 g, 8.78 mmol)의 현탁액에 HCl 용액 (EtOAc 중 4.0 M, 20 mL, 80 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 15℃에서 0.5시간 동안 교반한 다음, 농축시켜 에틸 2-(피롤리딘-3-일옥시)아세테이트, 히드로클로라이드 (1.5 g, 5.72 mmol, 65.2% 수율)의 무색 검 조 물질을 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4.37 (br. s, 1H), 4.21 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 4.13-4.07 (m, 2H), 3.92 (br. s, 1H), 3.62-3.38 (m, 4H), 2.25 (dd, J = 5.6, 13.9 Hz, 1H), 2.15-2.05 (m, 1H), 1.31-1.25 (m, 3H).

[1257] 중간체 33: 에틸 2-(옥타히드로시클로펜타[c]피롤-5-일)아세테이트, 히드로클로라이드

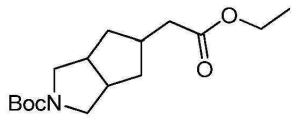
[1258] 

[1259] 단계 1: tert-부틸 5-(2-에톡시-2-옥소에틸리덴)헥사히드로시클로펜타[c]피롤-2(1H)-카르복실레이트

[1260] 

[1261] THF (10 mL) 중 에틸 2-(디에톡시포스포릴)아세테이트 (1.493 g, 6.66 mmol)의 용액에 t-BuOK (0.747 g, 6.66 mmol)를 첨가하였다. 15℃에서 0.5시간 동안 교반한 후, tert-부틸 5-옥소헥사히드로시클로펜타[c]피롤-2(1H)-카르복실레이트 (1 g, 4.44 mmol)를 첨가하였다. TLC (PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.58)가 반응이 완결되었음을 나타낼 때까지 혼합물을 동일한 온도에서 11.5시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 농축시키고, 물 (50 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 DCM (20 mL x 3)으로 추출하고, 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 플래쉬 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 1/0 → 2/1, PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.58)에 의해 정제하여 연황색 오일 tert-부틸 5-(2-에톡시-2-옥소에틸리덴)헥사히드로시클로펜타[c]피롤-2(1H)-카르복실레이트 (600 mg, 1.844 mmol, 41.5% 수율)을 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 5.76 (s, 1H), 4.06 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.46 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 3.07 (dd, J = 4.2, 10.8 Hz, 1H), 3.02-2.90 (m, 2H), 2.76-2.55 (m, 4H), 2.36 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.23-1.12 (m, 3H); ES-LCMS m/z 240.2 $[M-t-Bu+H]^+$.

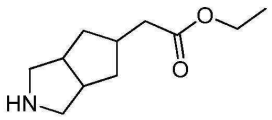
[1262] 단계 2: tert-부틸 5-(2-에톡시-2-옥소에틸)헥사히드로시클로펜타[c]피롤-2(1H)-카르복실레이트

[1263] 

[1264] MeOH (20 mL) 중 tert-부틸 5-(2-에톡시-2-옥소에틸리덴)헥사히드로시클로펜타[c]피롤-2(1H)-카르복실레이트 (600 mg, 1.844 mmol)의 용액에 H_2 분위기 (15 psi) 하에 Pd/C (10 wt%, 200 mg, 0.188 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 15℃에서 8시간 동안 교반한 다음, 여과하였다. 여과물을 농축시켜 무색 오일 tert-부틸 5-(2-에톡시-2-옥소에틸)헥사히드로시클로펜타[c]피롤-2(1H)-카르복실레이트 (500 mg, 1.429 mmol, 77.0% 수율)을 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4.11 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.41 (s, 2H), 3.21 (s, 2H), 2.59 (s, 2H), 2.38-2.21 (m, 3H), 2.18-2.05 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.24 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.07 (s, 2H). ES-LCMS

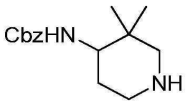
m/z 242.2 $[M-t-Bu+H]^+$.

[1265] 단계 3: 에틸 2-(옥타히드로시클로펜타[c]피롤-5-일)아세테이트, 히드로클로라이드

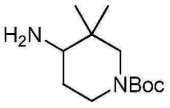
[1266] 

[1267] tert-부틸 5-(2-에톡시-2-옥소에틸)헥사히드로시클로펜타[c]피롤-2(1H)-카르복실레이트 (500 mg, 1.429 mmol)를 HCl 용액 (EtOAc 중 4.0 M, 6 mL, 24.00 mmol) 중에 용해시켰다. 반응 혼합물을 15℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 용액을 농축시켜 에틸 2-(옥타히드로시클로펜타[c]피롤-5-일)아세테이트, 히드로클로라이드 (380 mg, 1.382 mmol, 97.0% 수율)의 연황색 오일을 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4.13-4.05 (m, 2H), 3.21 (s, 4H), 2.91-2.81 (m, 2H), 2.42 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 2.27-2.12 (m, 3H), 1.39-1.28 (m, 2H), 1.26-1.18 (m, 3H); ES-LCMS m/z 198.3 $[M+H]^+$.

[1268] 중간체 34: 벤질 (3,3-디메틸피페리딘-4-일)카르바메이트

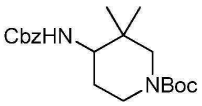
[1269] 

[1270] 단계 1: tert-부틸 4-아미노-3,3-디메틸피페리딘-1-카르복실레이트

[1271] 

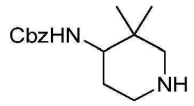
[1272] MeOH (10 mL) 중 tert-부틸 3,3-디메틸-4-옥소피페리딘-1-카르복실레이트 (1.2 g, 5.28 mmol)의 용액에 NH_4OAc (4.07 g, 52.8 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 N_2 분위기 하에 15℃에서 10시간 동안 교반한 다음, $NaBH_3CN$ (0.995 g, 15.84 mmol)을 첨가하고, 추가로 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 농축시켜 tert-부틸 4-아미노-3,3-디메틸피페리딘-1-카르복실레이트 (600 mg, 2.102 mmol, 39.8% 수율)의 무색 오일을 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 4.00 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 3.64 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 2.49 (dd, J = 4.2, 11.0 Hz, 1H), 1.67-1.52 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 0.93 (s, 3H), 0.81 (s, 3H); ES-LCMS m/z 173.1 $[M+H]^+$.

[1273] 단계 2: tert-부틸 4-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-3,3-디메틸피페리딘-1-카르복실레이트

[1274] 

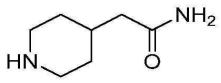
[1275] DCM (8 mL) 중 tert-부틸 4-아미노-3,3-디메틸피페리딘-1-카르복실레이트 (400 mg, 1.752 mmol) 및 DIEA (679 mg, 5.26 mmol)의 혼합물에 CbzCl (448 mg, 2.63 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 15℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 TLC (PE/EtOAc = 10/3, R_f = 0.6)에 의해 정제하여 tert-부틸 4-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-3,3-디메틸피페리딘-1-카르복실레이트 (500 mg, 1.104 mmol, 63.0% 수율)의 황색 오일을 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.40-7.29 (m, 5H), 5.15-5.05 (m, 2H), 4.60 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 3.83-3.60 (m, 1H), 3.57-3.45 (m, 1H), 2.80 (br. s, 1H), 2.62 (br. s, 1H), 1.77-1.67 (m, 1H), 1.55-1.47 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 0.94 (s, 3H), 0.82 (s, 3H); ES-LCMS m/z 263.2 $[M-Boc+H]^+$.

[1276] 단계 3: 벤질 (3,3-디메틸피페리딘-4-일)카르바메이트

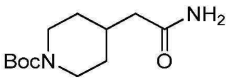
[1277] 

[1278] DCM (10 mL) 중 tert-부틸 4-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-3,3-디메틸피페리딘-1-카르복실레이트 (300 mg, 0.828 mmol)의 용액에 TFA (1887 mg, 16.55 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 15℃에서 0.5시간 동안 교반한 다음, 물 (50 mL)을 첨가하였다. 수성 상을 고체 Na_2CO_3을 사용하여 pH = 9로 조정한 다음, DCM (15 mL x 2)으로 추출하였다. 합한 추출물을 염수 (15 mL x 2)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 벤질 (3,3-디메틸피페리딘-4-일)카르바메이트 (200 mg, 0.686 mmol, 83.0% 수율)의 황색 오일을 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.40-7.29 (m, 5H), 5.14-5.04 (m, 2H), 4.61 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 3.55-3.46 (m, 1H), 3.04 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 2.72-2.59 (m, 2H), 2.48 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 1.72-1.67 (m, 1H), 1.42-1.40 (m, 1H), 0.90 (d, J = 3.7 Hz, 6H); ES-LCMS m/z 263.2 $[M+H]^+$.

[1279] 중간체 35: 2-(피페리딘-4-일)아세트아미드

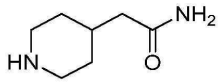
[1280] 

[1281] 단계 1: tert-부틸 4-(2-아미노-2-옥소에틸)피페리딘-1-카르복실레이트

[1282] 

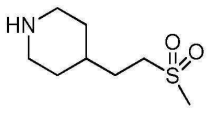
[1283] DCM (100 mL) 중 2-(1-(tert-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일)아세트산 (5 g, 20.55 mmol) 및 DIEA (14.36 mL, 82 mmol)의 용액에 NH_4Cl (10.99 g, 206 mmol) 및 HATU (15.63 g, 41.1 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 30℃에서 8시간 동안 교반하고, 이어서 농축시키고, 플래쉬 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 100/1 → 10/1)에 의해 정제하였다. TLC (DCM/MeOH = 10/1), R_f = 0.6)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 확인된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 tert-부틸 4-(2-아미노-2-옥소에틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (3 g, 9.90 mmol, 48.2% 수율)의 백색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 5.82-5.52 (m, 2H), 4.12-3.95 (m, 2H), 2.77-2.61 (m, 2H), 2.06-1.88 (m, 2H), 1.72 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 1.54-1.40 (m, 9H), 1.13 (dq, J = 4.0, 12.3 Hz, 2H); ES-LCMS m/z 187.2 $[M-t-Bu+H]^+$.

[1284] 단계 2: 2-(피페리딘-4-일)아세트아미드, 히드로클로라이드

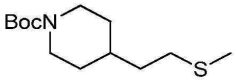
[1285] 

[1286] tert-부틸 4-(2-아미노-2-옥소에틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (0.8 g, 2.64 mmol)를 HCl 용액 (EtOAc 중 4.0 M, 10 mL, 40 mmol) 중에 용해시켰다. 혼합물을 20℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켜 2-(피페리딘-4-일)아세트아미드, 히드로클로라이드 (0.5 g, 2.239 mmol, 85.0% 수율)의 백색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.16-3.10 (m, 4H), 2.12-2.02 (m, 2H), 1.43-1.40 (m, 5H).

[1287] 중간체 36: 4-(2-(메틸술포닐)에틸)피페리딘, 히드로클로라이드

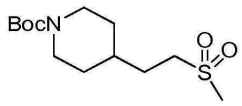
[1288] 

[1289] 단계 1: tert-부틸 4-(2-(메틸티오)에틸)피페리딘-1-카르복실레이트

[1290] 

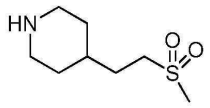
[1291] DMF (50 mL) 중 tert-부틸 4-(2-((메틸술포닐)옥시)에틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (3.75 g, 9.76 mmol) 및 소듐 메탄티올레이트 (2.74 g, 39.0 mmol)의 용액에 25℃에서 K_2CO_3 (2.70 g, 19.52 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반한 다음, 여과하였다. 여과물을 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 상에서 플래쉬 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 1/0 → 1/1, PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.45)에 의해 정제하여 tert-부틸 4-(2-(메틸티오)에틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (1.5 g, 5.20 mmol, 53.3% 수율)의 황색 오일을 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4.06 (s, 2H), 2.67 (t, J = 11.9 Hz, 2H), 2.54-2.46 (m, 2H), 2.11-2.02 (m, 3H), 1.65 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 1.55-1.48 (m, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.13-1.03 (m, 2H); ES-LCMS m/z 160.2 $[M-Boc+H]^+$.

[1292] 단계 2: tert-부틸 4-(2-(메틸술포닐)에틸)피페리딘-1-카르복실레이트

[1293] 

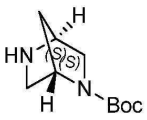
[1294] DCM (10 mL) 중 tert-부틸 4-(2-(메틸티오)에틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (500 mg, 1.735 mmol)의 용액에 25℃에서 m-CPBA (704 mg, 3.47 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 고체를 여과하고, 혼합물을 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 1/0 에서 1/3, PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0.25)에 의해 정제하여 tert-부틸 4-(2-(메틸술포닐)에틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (350 mg, 0.961 mmol, 55.4% 수율)의 연황색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4.15-4.07 (m, 2H), 2.78-2.65 (m, 4H), 2.58 (s, 3H), 1.84-1.77 (m, 1H), 1.69-1.64 (m, 2H), 1.63-1.48 (m, 2H), 1.56 (s, 9H), 1.17-1.09 (m, 2H); ES-LCMS m/z 236.1 $[M-t-Bu+H]^+$.

[1295] 단계 3: 4-(2-(메틸술포닐)에틸)피페리딘, 히드로클로라이드

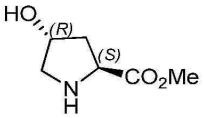
[1296] 

[1297] tert-부틸 4-(2-(메틸술포닐)에틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (350 mg, 0.961 mmol)를 HCl 용액 (EtOAc 중 4.0 M, 8 mL, 32.0 mmol) 중에 용해시켰다. 반응 혼합물을 15℃에서 10분 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 농축시켜 4-(2-(메틸술포닐)에틸)피페리딘, 히드로클로라이드 (235 mg, 0.929 mmol, 97.0% 수율)의 백색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 3.40 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 3.24-3.14 (m, 2H), 3.04-2.90 (m, 5H), 1.99 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 1.83-1.72 (m, 3H), 1.48-1.36 (m, 2H).

[1298] 중간체 37: (1S,4S)-tert-부틸 2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실레이트

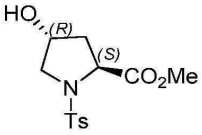
[1299] 

[1300] 단계 1: (2S,4R)-메틸 4-히드록시피롤리딘-2-카르복실레이트, 히드로클로라이드

[1301] 

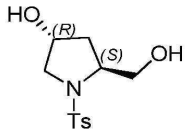
[1302] MeOH (1 L) 중 (2S,4R)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복실산 (90 g, 686 mmol)의 현탁액에 -15℃ 하에 $SOCl_2$ (100 mL, 1373 mmol)를 적가하였다. 혼합물을 20℃에서 20시간 동안 교반한 다음, 농축시켜 (2S,4R)-메틸 4-히드록시피롤리딘-2-카르복실레이트, 히드로클로라이드 (100 g, 523 mmol, 76.0% 수율)의 백색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.89 (br. s, 1H), 5.64 (br. s, 1H), 4.53-4.35 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.36 (dd, J = 4.4, 11.9 Hz, 1H), 3.06 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.23-2.15 (m, 1H), 2.13-2.03 (m, 1H); ES-LCMS m/z 146.2 $[M+H]^+$.

[1303] 단계 2: (2S,4R)-메틸 4-히드록시-1-토실피롤리딘-2-카르복실레이트

[1304] 

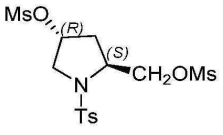
[1305] DCM (1500 mL) 중 (2S,4R)-메틸 4-히드록시피롤리딘-2-카르복실레이트, 히드로클로라이드 (100 g, 523 mmol) 및 Et_3N (219 mL, 1569 mmol)의 현탁액에 p-TsCl (120 g, 628 mmol)을 0℃에서 조금씩 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 18시간 동안 교반한 다음, 물 (500 mL)을 첨가하였다. 유기 추출물을 포화 $NaHCO_3$ 용액 (500 mL x 2), 염수 (500 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 (2S,4R)-메틸 4-히드록시-1-토실피롤리딘-2-카르복실레이트 (105 g, 228 mmol, 43.5% 수율)의 연황색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.51-4.36 (m, 2H), 3.78-3.71 (m, 3H), 3.62 (dd, J = 11.6, 4.0 Hz, 1H), 3.39 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.26-2.18 (m, 1H), 2.16-2.05 (m, 1H); ES-LCMS m/z 300.1 $[M+H]^+$.

[1306] 단계 3: (3R,5S)-5-(히드록시메틸)-1-토실피롤리딘-3-올

[1307] 

[1308] $LiAlH_4$ (12.34 g, 325 mmol)를 무수 THF 800 mL에 N_2 분위기 하에 현탁시키고, 격렬한 교반 하에 0℃로 냉각시켰다. 건조 THF 400 mL 중 (2S,4R)-메틸 4-히드록시-1-토실피롤리딘-2-카르복실레이트 (100 g, 217 mmol)의 용액을 5℃ 미만에서 적가하였다. 반응물을 20℃로 가온되도록 하고, 18시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 물 (13 mL)을 첨가하고, 이어서 15% NaOH (13 mL) 및 물 (39 mL)을 첨가하였다. 현탁액을 20분 동안 교반하고, EtOAc (200 mL)으로 희석하고, $MgSO_4$ 80 g으로 처리한 다음, 추가로 20분 동안 교반하였다. 고체를 여과하고, 여과물을 농축시켜 (3R,5S)-5-(히드록시메틸)-1-토실피롤리딘-3-올 (74.29 g, 210 mmol, 97.0% 수율)의 연황색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.72-7.64 (m, 2H), 7.45-7.36 (m, 2H), 4.85-4.69 (m, 2H), 4.26-4.16 (m, 1H), 3.63-3.52 (m, 2H), 3.42-3.39 (m, 2H), 2.91 (dd, J = 10.0, 4.8 Hz, 1H), 2.42-2.36 (m, 3H), 1.92 (d, J = 12.4, 5.2 Hz, 1H), 1.52-1.43 (m, 1H); ES-LCMS m/z 272.2 $[M+H]^+$.

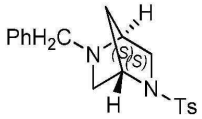
[1309] 단계 4: ((2S,4R)-4-((메틸술포닐)옥시)-1-토실피롤리딘-2-일)메틸 메탄술포네이트

[1310] 

[1311] DCM (1.3 L) 중 (3R,5S)-5-(히드록시메틸)-1-토실피롤리딘-3-올 (78 g, 221 mmol) 및 Et_3N (139 mL, 994 mmol)의 용액에 MsCl (157 mL, 2010 mmol)을 0℃에서 적가하였다. 혼합물을 20℃로 가온되도록 하고, 20℃에서 20시간 동안 교반하였다. 반응물을 물 (500 mL)로 켄칭하였다. 수성 상을 DCM (600 mL x 2)으로 추출하였다.

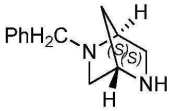
유기 상을 합하고, 포화 $NaHCO_3$ 용액 (500 mL x 2)으로 세척하고, Na_2SO_4으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 ((2S,4R)-4-((메틸술포닐)옥시)-1-토실피롤리딘-2-일)메틸 메탄술포네이트 (100 g, 161 mmol, 73.0% 수율)의 황색 오일을 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.81-7.74 (m, 2H), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.10 (br. s, 1H), 4.62-4.54 (m, 1H), 4.47 (dd, J = 10.8, 2.4 Hz, 1H), 4.05-3.96 (m, 1H), 3.75-3.68 (m, 2H), 3.14-3.09 (m, 3H), 2.73-2.65 (m, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.36-2.24 (m, 2H); ES-LCMS m/z 428.1 $[M+H]^+$.

[1312] 단계 5: (1S,4S)-2-벤질-5-토실-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄

[1313] 

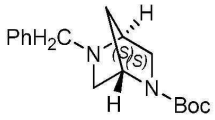
[1314] 톨루엔 (1 L) 중 ((2S,4R)-4-((메틸술포닐)옥시)-1-토실피롤리딘-2-일)메틸 메탄술포네이트 (100 g, 161 mmol)의 현탁액에 페닐메탄아민 (60.5 g, 564 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 18시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 여과하였다. 여과물을 농축시키고, 잔류물을 PE로 세척하고, 여과하고, 건조시켜 (1S,4S)-2-벤질-5-토실-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄 (60 g, 154 mmol, 96.0% 수율)의 연황색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.74 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.36-7.23 (m, 7H), 4.28 (br. s, 1H), 3.72-3.59 (m, 3H), 3.46-3.38 (m, 1H), 3.03 (dd, J = 9.6, 2.0 Hz, 1H), 2.83 (dd, J = 10.0, 2.4 Hz, 1H), 2.71-2.62 (m, 1H), 2.48-2.41 (m, 3H), 1.71 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 1.11 (d, J = 9.6 Hz, 1H); ES-LCMS m/z 343.2 $[M+H]^+$.

[1315] 단계 6: (1S,4S)-2-벤질-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄, 2 히드로브로마이드

[1316] 

[1317] 아세트산 (600 mL) 중 (1S,4S)-2-벤질-5-토실-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄 (60 g, 154 mmol)의 현탁액에 아세트산 중 브로민화수소 (120 mL, 419 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 70℃에서 20시간 동안 교반하였다. 생성된 현탁액을 냉각시키고, 침전물을 여과하고, PE로 세척하고, 건조시켜 (1S,4S)-2-벤질-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄, 2 히드로브로마이드 (60 g, 146 mmol, 95.0% 수율)의 황색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.54-9.18 (m, 2H), 7.66 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 7.56-7.37 (m, 3H), 4.67-4.31 (m, 4H), 3.74-3.61 (m, 1H), 3.47 (br. s, 3H), 2.07 (d, J = 11.6 Hz, 2H).

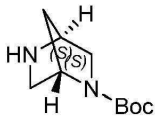
[1318] 단계 7: (1S,4S)-tert-부틸 5-벤질-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실레이트

[1319] 

[1320] (1S,4S)-2-벤질-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄, 2 히드로브로마이드 (60 g, 146 mmol) 및 Et_3N (60.9 mL, 437 mmol)을 DCM (600 mL) 중에 용해시켰다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각시켰다. Boc_2O (35.5 mL, 153 mmol)를 0℃에서 상기 용액에 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 18시간 동안 교반한 다음, 물 (300 mL)로 켄칭하였다. 유기 상을 포화 수성 $NaHCO_3$ (수성, 300 mL x 2)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 20/1 → 5/1)에 의해 정제하였다. TLC (PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.4)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 확인된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 (1S,4S)-tert-부틸 5-벤질-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실레이트 (45 g, 140 mmol, 96.0% 수율)의 연황색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.48-7.18 (m, 5H), 4.44-4.24 (m, 1H), 3.77 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.69-3.45 (m, 2H), 3.26-3.14 (m, 1H), 3.01-2.86 (m, 1H), 2.80-2.55 (m, 1H), 1.93-1.84 (m,

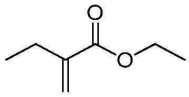
1H), 1.77-1.65 (m, 1H), 1.50 (br. s, 9H); ES-LCMS m/z 289.3 $[M+H]^+$.

[1321] 단계 8: (1S,4S)-tert-부틸 2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실레이트

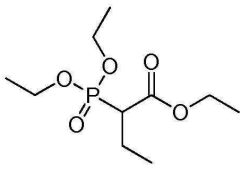
[1322] 

[1323] MeOH (150 mL) 중 (1S,4S)-tert-부틸 5-벤질-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실레이트 (15 g, 46.8 mmol)의 현탁액에 Pd/C (10 wt%, 4.98 g, 4.68 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 H_2 분위기 (50 psi) 하에 50℃에서 18시간 동안 교반하였다. 용액을 여과하고, 농축시켜 잔류물을 수득하였으며, 이를 Na_2SO_4으로 건조시키고, DCM (120 mL) 중에 용해시키고, 여과하고, 농축시켜 (1S,4S)-tert-부틸 2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실레이트 (8 g, 39.9 mmol, 85.0% 수율)의 회백색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4.49-4.25 (m, 1H), 3.69 (br. s, 1H), 3.44-3.29 (m, 1H), 3.16 (dd, J = 17.2, 10.4 Hz, 1H), 3.09-2.93 (m, 2H), 1.79-1.63 (m, 2H), 1.58 (br. s, 1H), 1.45 (d, J = 4.8 Hz, 9H); ES-LCMS m/z 199.2 $[M+H]^+$.

[1324] 중간체 38: 에틸 2-메틸렌부타노에이트

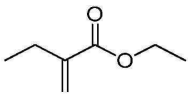
[1325] 

[1326] 단계 1: 에틸 2-(디에톡시포스포릴)부타노에이트

[1327] 

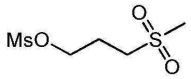
[1328] DMSO (50 mL) 중 에틸 2-(디에톡시포스포릴)아세테이트 (15 g, 66.9 mmol)의 용액에 t-BuOK (9.01 g, 80 mmol) 및 EtI (12.52 g, 80 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc (200 mL) 중에 용해시키고, 포화 NH_4Cl 용액 (100 mL x 2)으로 세척하였다. 유기 상을 농축시켜 에틸 2-(디에톡시포스포릴)부타노에이트 (16 g, 57.1 mmol, 85.0% 수율)의 황색 오일을 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4.25-3.98 (m, 6H), 2.86-2.71 (m, 1H), 1.95-1.80 (m, 2H), 1.30-1.15 (m, 9H), 0.91 (t, J = 7.3 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 253.1 $[M+H]^+$.

[1329] 단계 2: 에틸 2-메틸렌부타노에이트

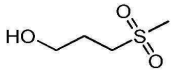
[1330] 

[1331] THF (10 mL) 및 물 (80 mL) 중 에틸 2-(디에톡시포스포릴)부타노에이트 (16 g, 57.1 mmol) 및 파라포름알데히드 (5.14 g, 171 mmol)의 용액에 K_2CO_3 (15.78 g, 114 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 3시간 동안 교반하였다. TLC (PE/EtOAc = 10/1, R_f = 0.5)은 반응이 완결되었음을 나타내었다. 혼합물을 DCM (200 mL x 2)으로 추출하고, 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켜 에틸 2-메틸렌부타노에이트 (10 g, 54.6 mmol, 96.0% 수율)의 무색 오일을 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 6.12 (s, 1H), 5.50 (s, 1H), 4.20 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 2.48-2.13 (m, 2H), 1.28 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.07 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

[1332] 중간체 39: 3-(메틸술포닐)프로필 메탄술포네이트

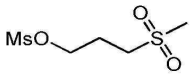
[1333] 

[1334] 단계 1: 3-(메틸술포닐)프로판-1-올

[1335] 

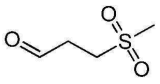
[1336] DCM (200 mL) 중 3-(메틸티오)프로판-1-올 (20 g, 188 mmol)의 용액에 15℃에서 m-CPBA (98 g, 565 mmol)를 첨가하였다. 이어서, TLC가 반응이 완결되었음을 나타낼 때까지 반응 혼합물을 15℃에서 12시간 동안 교반하였다. 고체를 여과하였다. H_2O (200 mL)를 여과물에 첨가하고, DCM (250 mL x 2)으로 추출하고, 합한 유기 층을 수성 $NaHSO_3$ (200 mL) 및 염수 (200 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (MeOH/DCM = 5/95)에 의해 정제하였다. TLC (DCM/MeOH = 10/1, R_f = 0.5)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 확인된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 3-(메틸술포닐)프로판-1-올 (2.5 g, 16.28 mmol, 8.6% 수율)의 황색 오일을 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.78 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.21-3.10 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.18 (br. s, 1H), 2.13-1.99 (m, 2H).

[1337] 단계 2: 3-(메틸술포닐)프로필 메탄술포네이트

[1338] 

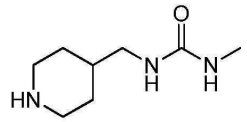
[1339] DCM (10 mL) 중 3-(메틸술포닐)프로판-1-올 (0.5 g, 3.26 mmol)의 용액에 15℃에서 MsCl (0.381 mL, 4.88 mmol), DIEA (1.706 mL, 9.77 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 15℃에서 20분 동안 교반한 다음, DCM (50 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 포화 수성 $NaHCO_3$ (20 mL) 용액으로 세척하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켜 3-(메틸술포닐)프로필 메탄술포네이트 (0.4 g, 1.480 mmol, 45.4% 수율)의 갈색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4.39 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.18 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 2.38-2.28 (m, 2H)

[1340] 중간체 40: 3-(메틸술포닐)프로판알

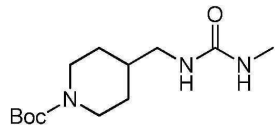
[1341] 

[1342] DCM (120 mL) 중 옥살릴 디클로라이드 (8.38 mL, 98 mmol)의 용액에 N_2 분위기 하에 -78℃에서 DMSO (15.27 g, 195 mmol)를 적가하였다. 혼합물을 1시간 동안 교반한 후, 3-(메틸술포닐)프로판-1-올 (10 g, 65.1 mmol)을 혼합물에 0.5시간 동안 N_2 분위기 하에 -78℃에서 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 교반하고, DIEA (68.3 mL, 391 mmol)를 반응물에 N_2 분위기 하에 -78℃에서 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 0℃로 0.5시간에 걸쳐 가온되도록 하고, 0℃에서 추가로 1시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 DCM (250 mL x 3)으로 추출하고, 합한 유기 상을 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 10/1)에 의해 정제하였다. TLC (DCM/MeOH = 10/1, R_f = 0.6)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 확인된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 3-(메틸술포닐)프로판알 (2.5 g, 14.69 mmol, 22.6% 수율)의 담황색 오일을 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.82 (s, 1H), 3.37-3.33 (m, 2H), 3.09 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.95 (s, 3H).

[1343] 중간체 41: 1-메틸-3-(피페리딘-4-일메틸)우레아, 히드로클로라이드

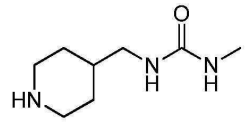
[1344] 

[1345] 단계 1: tert-부틸 4-((3-메틸우레이도)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트

[1346] 

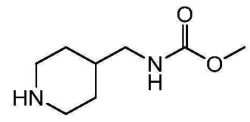
[1347] DCM (1 L) 중 tert-부틸 4-(아미노메틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (70 g, 327 mmol) 및 Et_3N (45.5 mL, 327 mmol)의 혼합물에 메틸카르밤산 클로라이드 (24.77 mL, 392 mmol)를 0℃에서 적가하였다. 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반한 다음, DCM (500 mL) 및 물 (800 mL)을 첨가하였다. 수성 층을 DCM (500 mL x 2)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 5% HCl 용액 (500 mL), 10% $NaHCO_3$ 용액 (500 mL) 및 물 (500 mL)로 세척하였다. 유기 상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 tert-부틸 4-((3-메틸우레이도)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (88 g, 292 mmol, 89.0% 수율)의 백색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4.55 (br. s, 1H), 4.40 (br. s, 1H), 4.03 (m, 2H), 3.12-2.92 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.60 (m, 2H), 1.72-1.58 (m, 4H), 1.38 (s, 9H), 1.03 (dd, J = 3.79, 12.10 Hz, 1H); ES-LCMS m/z 216.0 $[M-t-Bu+H]^+$.

[1348] 단계 2: 1-메틸-3-(피페리딘-4-일메틸)우레아, 히드로클로라이드

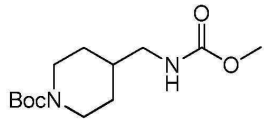
[1349] 

[1350] MeOH (600 mL) 중 tert-부틸 4-((3-메틸우레이도)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (85 g, 313 mmol)의 용액을 HCl 용액 (MeOH 중 4.0 M, 250 mL, 1.0 mol)과 함께 30℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켜 1-메틸-3-(피페리딘-4-일메틸)우레아, 히드로클로라이드 (70 g, 303 mmol, 97.0% 수율)의 황색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 3.42 (d, J = 13.05 Hz, 2H), 3.18-3.09 (m, 2H), 3.05-2.93 (m, 2H), 2.76 (s, 3H), 1.96 (d, J = 13.55 Hz, 2H), 1.89-1.78 (m, 1H), 1.52-1.34 (m, 2H).

[1351] 중간체 42: 메틸 (피페리딘-4-일메틸)카르바메이트, 히드로클로라이드

[1352] 

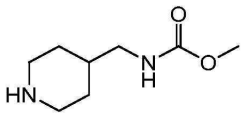
[1353] 단계 1: tert-부틸 4-(((메톡시카르보닐)아미노)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트

[1354] 

[1355] DCM (1 L) 중 tert-부틸 4-(아미노메틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (70 g, 327 mmol) 및 DIEA (211 g, 1633 mmol)의 용액에 메틸 카르보노클로리데이트 (37 g, 392 mmol)을 적가하였다. 혼합물을 0℃에서 0.5시간 동안 교반한 다음, DCM (500 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 1 N HCl (300 mL), 포화 $NaHCO_3$ 용액 (300 mL) 및 물 (300 mL x 2)로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 tert-부틸 4-(((메톡시카르보닐)아미노)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (85 g, 297 mmol, 91.0% 수율)의 담황색 오일을 수득하였다:

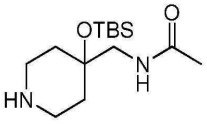
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4.08 (br. s, 2H), 3.71-3.60 (m, 3H), 3.04 (br. s, 2H), 2.64 (br. s, 2H), 1.69-1.54 (m, 3H), 1.42 (s, 9H), 1.16-1.01 (m, 2H); ES-LCMS m/z 295.0 $[M+Na]^+$.

[1356] 단계 2: 메틸 (피페리딘-4-일메틸)카르바메이트, 히드로클로라이드

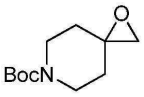
[1357] 

[1358] MeOH (500 mL) 중 tert-부틸 4-(((메톡시카르보닐)아미노)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (86 g, 316 mmol)의 용액에 HCl 용액 (MeOH 중 4.0 M, 400 mL, 1.6 mol)을 첨가하였다. 용액을 20℃에서 0.5시간 동안 교반한 다음, 농축시켜 메틸 (피페리딘-4-일메틸)카르바메이트, 히드로클로라이드 (65 g, 296 mmol, 94.0% 수율)의 백색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 3.69-3.58 (m, 3H), 3.44-3.35 (m, 2H), 3.04 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.95 (t, J = 12.5 Hz, 2H), 1.97-1.87 (m, 2H), 1.85-1.72 (m, 1H), 1.47-1.31 (m, 2H).

[1359] 중간체 43: N-((4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드

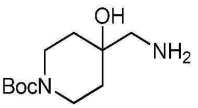
[1360] 

[1361] 단계 1: tert-부틸 1-옥사-6-아자스피로[2.5]옥탄-6-카르복실레이트

[1362] 

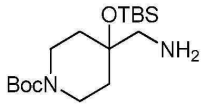
[1363] 실온에서 DMSO (350 mL) 중 트리메틸술포늄 아이오다이드 (23.19 g, 105 mmol)의 용액에 NaH (4.22 g, 105 mmol)를 조금씩 첨가하였다. 동일한 온도에서 2시간 동안 교반한 후, tert-부틸 4-옥소피페리딘-1-카르복실레이트 (20 g, 100 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 물 (500 mL)을 첨가한 다음, MTBE (200 mL X 3)로 추출하였다. 유기 층을 진공 하에 제거하여 조 생성물을 수득하였으며, 이를 120 g 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피 (PE/EA = 10/1 → PE/EA = 8/1)에 의해 정제하여 tert-부틸 1-옥사-6-아자스피로[2.5]옥탄-6-카르복실레이트 (13 g, 54.9 mmol, 54.7% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.70 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 3.41 (ddd, J = 3.6, 9.6, 13.2 Hz, 2H), 2.72-2.63 (m, 2H), 1.80-1.75 (m, 2H), 1.50-1.35 (m, 11H); ES-LCMS m/z 157.9 $[M-t-Bu+H]^+$.

[1364] 단계 2: tert-부틸 4-(아미노메틸)-4-히드록시피페리딘-1-카르복실레이트

[1365] 

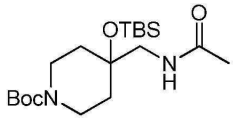
[1366] tert-부틸 1-옥사-6-아자스피로[2.5]옥탄-6-카르복실레이트 (11 g, 51.6 mmol)를 실온에서 NH_3/H_2O (120 mL) 중에 용해시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 50℃에서 12시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하여 tert-부틸 4-(아미노메틸)-4-히드록시피페리딘-1-카르복실레이트 (11.5 g, 44.9 mmol, 87.0% 수율)을 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.85-3.73 (m, 2H), 3.18 (br s., 2H), 2.60-2.48 (m, 2H), 1.58-1.43 (m, 13H); ES-LCMS m/z 175.1 $[M-t-Bu+H]^+$.

[1367] 단계 3: tert-부틸 4-(아미노메틸)-4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)피페리딘-1-카르복실레이트

[1368] 

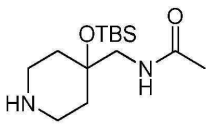
[1369] 실온에서 DCM (200 mL) 중 tert-부틸 4-(아미노메틸)-4-히드록시피페리딘-1-카르복실레이트 (9 g, 39.1 mmol) 및 4H-이미다졸 (3.99 g, 58.6 mmol)의 용액에 TBSCl (7.07 g, 46.9 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 15℃에서 12시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하여 조 생성물을 수득하였으며, 이를 80 g 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피 (50분 동안 PE:EA = 1:1 → PE:EA = 0:1)에 의해 정제하여 tert-부틸 4-(아미노메틸)-4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)피페리딘-1-카르복실레이트 (6 g, 15.67 mmol, 40.1% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.59 (brs., 2H), 3.31 (ddd, J = 3.4, 9.6, 13.1 Hz, 2H), 2.58 (s, 2H), 1.74-1.62 (m, 2H), 1.42 (dd, J=3.8, 9.2 Hz, 2H), 1.36 (s, 9H), 0.78 (s, 3H), 0.00 (s, 2H); ES-LCMS m/z 289.1 $[M-t-Bu+H]^+$.

[1370] 단계 4: tert-부틸 4-(아세트아미도메틸)-4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)피페리딘-1-카르복실레이트

[1371] 

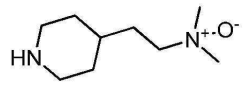
[1372] 실온에서 DCM (60 mL) 중 tert-부틸 4-(아미노메틸)-4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)피페리딘-1-카르복실레이트 (3.1 g, 9.00 mmol) 및 N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민 (3.49 g, 27.0 mmol)의 용액에 아세틸 클로라이드 (0.902 mL, 10.80 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 15℃에서 1시간 동안 교반하였다. 물 (60 mL)을 첨가하고, DCM (30 mL X 2)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 tert-부틸 4-(아세트아미도메틸)-4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)피페리딘-1-카르복실레이트 (3.5 g, 8.15 mmol, 91.0% 수율)을 회백색 오일로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 5.50 (s, 1H), 3.38-3.20 (m, 6H), 1.87 (s, 3H), 1.35-1.31 (m, 9H), 1.10 (d, J = 6.1 Hz, 4H), 0.78 (s, 9H), 0.00 (s, 6H); ES-LCMS m/z 287.1 $[M- Boc +H]^+$.

[1373] 단계 5: N-((4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드

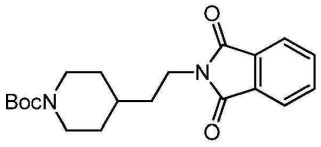
[1374] 

[1375] 실온에서 DCM (50 mL) 중 tert-부틸 4-(아세트아미도메틸)-4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)피페리딘-1-카르복실레이트 (3.5 g, 9.05 mmol)의 용액에 2,2,2-트리플루오로아세트산 (12 mL, 9.05 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 15℃에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 포화 수성 $NaHCO_3$ (60 mL) 용액을 첨가하고, DCM (50 mL x 2)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 N-((4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드 (2.6 g, 8.17 mmol, 90.0% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.54 (qd, J=6.6, 10.5 Hz, 1H), 3.28 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.14 (s, 2H), 3.01-2.92 (m, 1H), 1.92 (s, 3H), 1.89-1.81 (m, 2H), 1.59 (d, J = 14.2 Hz, 2H), 0.74 (s, 9H), 0.06 (s, 6H); ES-LCMS m/z 287.1 $[M +H]^+$.

[1376] 중간체 44: N,N-디메틸-2-(피페리딘-4-일)에탄아민 옥시드, 히드로클로라이드

[1377] 

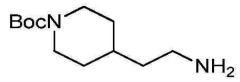
[1378] 단계 1: tert-부틸 4-(2-(1,3-디옥소이소인돌린-2-일)에틸)피페리딘-1-카르복실레이트



[1379]

[1380] THF (30 mL) 중 tert-부틸 4-(2-히드록시에틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (2.7 g, 11.77 mmol) 및 이소인돌린-1,3-디온 (1.906 g, 12.95 mmol)의 혼합물에 PPh_3 (4.01 g, 15.31 mmol) 및 DIAD (3.43 mL, 17.66 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 N_2 분위기 하에 15℃에서 10시간 동안 교반한 다음, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 5/1)에 의해 정제하였다. TLC (PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.5)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 확인된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 tert-부틸 4-(2-(1,3-디옥소이소인돌린-2-일)에틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (3 g, 7.11 mmol, 60.4% 수율)의 담황색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.91-7.76 (m, 4H), 4.07 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 3.74 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.74 (br. s, 2H), 1.82 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 1.63 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.47 (m, 9H), 1.31 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 1.12 (dq, J = 4.0, 12.4 Hz, 2H); ES-LCMS m/z 259.2 $[M-Boc+H]^+$.

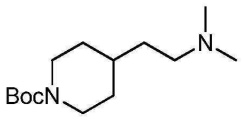
[1381] 단계 2: tert-부틸 4-(2-아미노에틸)피페리딘-1-카르복실레이트



[1382]

[1383] DCM (10 mL) 중 tert-부틸 4-(2-(1,3-디옥소이소인돌린-2-일)에틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (2 g, 5.58 mmol)의 용액에 히드라진 수화물 (85%, 1.972 g, 33.5 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 15℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 여과하였다. 여과물을 농축시켜 tert-부틸 4-(2-아미노에틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (1.4 g, 5.21 mmol, 93.0% 수율)의 황색 오일을 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 4.04 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 2.83-2.60 (m, 4H), 1.68 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 1.58-1.51 (m, 1H), 1.49-1.37 (m, 10H), 1.31-1.21 (m, 1H), 1.15-0.99 (m, 2H); ES-LCMS m/z 173.2 $[M-t-Bu+H]^+$.

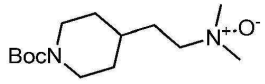
[1384] 단계 3: tert-부틸 4-(2-(디메틸아미노)에틸)피페리딘-1-카르복실레이트



[1385]

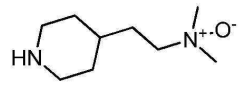
[1386] MeOH (15 mL) 중 tert-부틸 4-(2-아미노에틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (1.4 g, 6.13 mmol)의 용액에 포름알데히드 (수성, 30%, 5.40 mL, 36.8 mmol) 및 포름산 (0.235 mL, 6.13 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 N_2 분위기 하에 15℃에서 11시간 동안 교반한 다음, $NaBH_3CN$ (3.08 g, 49.1 mmol)을 첨가하고, 추가로 1시간 동안 교반하였다. 용액을 농축시키고, 포화 $NaHCO_3$ 용액 (15 mL)을 첨가하였다. 수성 층을 DCM (150 mL x 2)으로 추출하고, 합한 추출물을 염수 (15 mL x 2)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 5/1)에 의해 정제하였다. TLC (DCM/MeOH = 10/1, R_f = 0.4)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 확인된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 tert-부틸 4-(2-(디메틸아미노)에틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (1.3 g, 4.06 mmol, 66.2% 수율)의 담황색 오일을 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 4.08 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 3.06-2.96 (m, 2H), 2.86-2.69 (m, 8H), 1.73 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 1.67-1.55 (m, 3H), 1.47 (s, 9H), 1.22-1.06 (m, 2H); ES-LCMS m/z 257.3 $[M+H]^+$.

[1387] 단계 4: 2-(1-(tert-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일)-N,N-디메틸에탄아민 옥시드

[1388] 

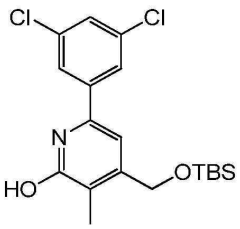
[1389] DCM (15 mL) 중 tert-부틸 4-(2-(디메틸아미노)에틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (1 g, 3.90 mmol)의 혼합물에 m-CPBA (1.010 g, 5.85 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 15℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 5/1)에 의해 정제하였다. TLC (DCM/MeOH = 10/1, R_f = 0.3)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 확인된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 2-(1-(tert-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일)-N,N-디메틸에탄아민 옥시드 (950 mg, 2.96 mmol, 76.0% 수율)의 황색 오일을 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 4.08 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 3.40 (dd, J = 4.3, 7.8 Hz, 2H), 3.21 (s, 6H), 2.78 (br. s, 2H), 1.88-1.78 (m, 2H), 1.73 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 1.58-1.46 (m, 10H), 1.18 (dq, J = 4.0, 12.2 Hz, 2H); ES-LCMS m/z 273.3 $[M+H]^+$.

[1390] 단계 5: N,N-디메틸-2-(피페리딘-4-일)에탄아민 옥시드, 히드로클로라이드

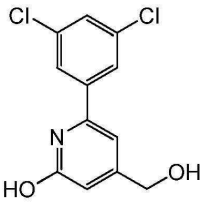
[1391] 

[1392] HCl (이소프로필에테르 중 4.0 M, 3 mL, 12 mmol) 중 2-(1-(tert-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일)-N,N-디메틸에탄아민 옥시드 (950 mg, 3.49 mmol)의 혼합물을 15℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 N,N-디메틸-2-(피페리딘-4-일)에탄아민 옥시드, 히드로클로라이드 (950 mg, 3.41 mmol, 98.0% 수율)의 황색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 3.80-3.76 (m, 2H), 3.54 (br. s, 6H), 3.44-3.41 (m, 2H), 3.06-3.03 (m, 2H), 2.02-2.00 (m, 2H), 1.94-1.91 (m, 2H), 1.81-1.78 (m, 1H), 1.56-1.53 (m, 2H); ES-LCMS m/z 173.4 $[M+H]^+$.

[1393] 중간체 45: 4-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)-3-메틸피리딘-2-올

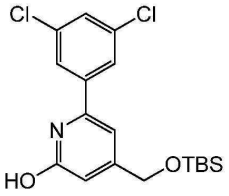
[1394] 

[1395] 단계 1: 6-(3,5-디클로로페닐)-4-(히드록시메틸)피리딘-2-올

[1396] 

[1397] (2-(벤질옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메탄올 (20 g, 55.5 mmol)을 TFA (90 mL, 1168 mmol) 중에 용해시켰다. 혼합물을 50℃에서 4시간 동안 교반하였다. 잔류물을 MeOH (200 mL) 및 DIEA (20 mL)에 첨가하고, 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켜 6-(3,5-디클로로페닐)-4-(히드록시메틸)피리딘-2-올 (15 g, 52.8 mmol, 95.0% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.40-7.35 (m, 3H), 7.29-7.28 (m, 1H), 7.19-7.08 (m, 1H), 4.69 (s, 2H); ES-LCMS m/z 270.0, 272.0 $[M+H]^+$.

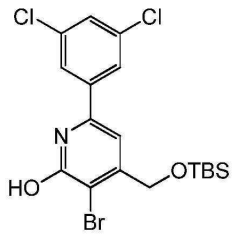
[1398] 단계 2: 4-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-올



[1399]

[1400] $CHCl_3$ (150 mL) 중 TBSCl (26.5 g, 176 mmol), 6-(3,5-디클로로페닐)-4-(히드록시메틸)피리딘-2-올 (10 g, 35.2 mmol) 및 이미다졸 (23.94 g, 352 mmol)의 혼합물을 80℃에서 10시간 동안 교반하였다. 혼합물에 H_2O (150 mL)를 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 DCM (100 mL x 3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (150 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 10/1 → 2/1, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.6)에 의해 정제하여 4-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-올 (15 g, 32.8 mmol, 93.0% 수율):을 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.62 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 7.43 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 6.63 (q, J = 1.1 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 1.1 Hz, 2H), 0.99-0.94 (m, 9H), 0.16-0.10 (m, 6H); ES-LCMS m/z 384.1, 386.1 $[M+H]^+$.

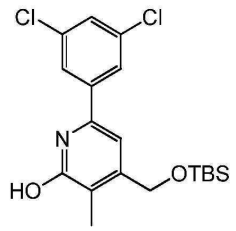
[1401] 단계 3: 3-브로모-4-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-올



[1402]

[1403] AcOH (50 mL) 중 4-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-올 (2.5 g, 5.46 mmol) 및 NH_4OAc (0.421 g, 5.46 mmol)의 혼합물에 AcOH (20 mL) 중 Br_2 (0.225 mL, 4.37 mmol)의 용액을 적가하였다. 혼합물을 20℃에서에서 5분 동안 교반하였다. 혼합물에 H_2O (200 mL)를 첨가하고, 백색 침전물이 형성되었다. 여과한 후, 필터 케이크를 물 (50 mL x 3)로 세척하였다. 필터 케이크를 진공 하에 건조시켜 3-브로모-4-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-올 (2.5 g, 4.50 mmol, 82.0% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.74 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.47 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 4.69 (s, 2H), 1.01-0.98 (m, 9H), 0.18-0.16 (m, 6H); ES-LCMS m/z 462.0, 464.0, 466.0 $[M+H]^+$.

[1404] 단계 4: 4-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)-3-메틸피리딘-2-올

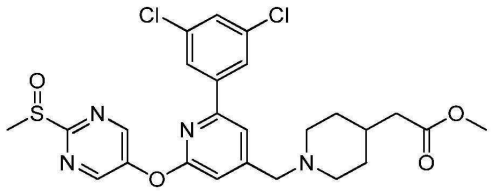


[1405]

[1406] 1,4-디옥산 (45 mL) 및 물 (4.5 mL) 중 3-브로모-4-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-올 (1.7 g, 3.06 mmol), 2,4,6-트리메틸-1,3,5,2,4,6-트리옥사트리보리난 (15.37 g, 122 mmol) 및 K_2CO_3 (1.269 g, 9.18 mmol)의 혼합물에 N_2 분위기 하에 $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 부가물 (0.750 g, 0.918 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 N_2 분위기 하에 110℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 5/1 → 2/1, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f =

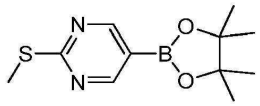
0.6)에 의해 정제하여 4-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)-3-메틸피리딘-2-올 (540 mg, 1.220 mmol, 39.9% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.64 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 7.27-7.21 (m, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.51 (s, 2H), 1.98 (s, 3H), 0.83 (s, 9H), 0.00 (s, 6H); ES-LCMS m/z 398.1, 400.1 $[M+H]^+$.

[1407] 중간체 46: 메틸 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(메틸술피닐)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트



[1408]

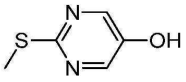
[1409] 단계 1: 2-(메틸티오)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리미딘



[1410]

[1411] 1,4-디옥산 (200 mL) 중 5-브로모-2-(메틸티오)피리미딘 (3 g, 14.63 mmol) 및 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보롤란) (4.46 g, 17.55 mmol)의 용액에 아세트산칼륨 (2.154 g, 21.94 mmol) 및 $PdCl_2$(dppf) (0.535 g, 0.731 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 N_2 분위기 하에 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. 용매를 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 40 g 실리카 겔 (순수한 PE → PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.40 (PE/EtOAc = 3/1))에 의해 정제하여 2-(메틸티오)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리미딘 (2.1 g, 7.50 mmol, 51.2% 수율)의 연황색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.75 (s, 2H), 2.56 (s, 3H), 1.31 (s, 12H); ES-LCMS m/z 171.2 $[M-pin+H]^+$.

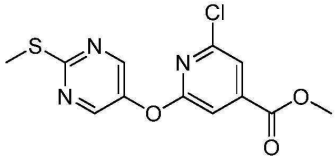
[1412] 단계 2: 2-(메틸티오)피리미딘-5-올



[1413]

[1414] THF (20 mL) 및 물 (20.00 mL) 중 2-(메틸티오)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리미딘 (2.05 g, 7.32 mmol)의 용액에 10℃에서 과붕산나트륨 4수화물 (3.38 g, 21.95 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 12시간 동안 교반하였다. 포화 NH_4Cl (50 mL) 용액을 첨가하여 반응물을 켄칭하고, DCM (30 mL x 10)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켜 2-(메틸티오)피리미딘-5-올 (1.1 g, 6.96 mmol, 95.0% 수율)의 연황색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.16-8.12 (m, 2H), 2.49 (s, 3H); ES-LCMS m/z 143.2 $[M+H]^+$.

[1415] 단계 3: 메틸 2-클로로-6-((2-(메틸티오)피리미딘-5-일)옥시)이소니코티네이트

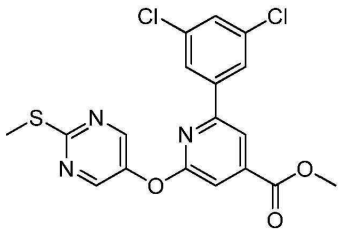


[1416]

[1417] DMF (20 mL) 중 2-(메틸티오)피리미딘-5-올 (1.1 g, 6.96 mmol) 및 메틸 2,6-디클로로이소니코티네이트 (2.295 g, 11.14 mmol)의 용액에 K_2CO_3 (2.89 g, 20.89 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 80℃로 2시간 동안 가열하였다. 고체를 여과하고, 용매를 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 플래쉬 크로마토그래피

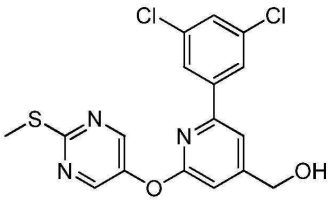
(순수한 PE → PE/EtOAc = 3/1, TLC: R_f = 0.50)에 의해 정제하여 메틸 2-클로로-6-((2-(메틸티오)피리미딘-5-일)옥시)이소니코티네이트 (1.2 g, 3.46 mmol, 49.8% 수율)의 연황색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.46 (s, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.57 (s, 3H); ES-LCMS m/z 312.1, 314.2 $[M+H]^+$.

[1418] 단계 4: 메틸 2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(메틸티오)피리미딘-5-일)옥시)이소니코티네이트

[1419] 

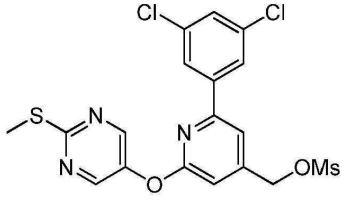
[1420] DMF (12 mL) 중 메틸 2-클로로-6-((2-(메틸티오)피리미딘-5-일)옥시)이소니코티네이트 (1.2 g, 3.46 mmol) 및 (3,5-디클로로페닐)보론산 (1.058 g, 5.54 mmol)의 용액에 N_2 분위기 하에 K_2CO_3 (0.958 g, 6.93 mmol) 및 $PdCl_2$(dppf) (0.127 g, 0.173 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 여과한 후, 여과물을 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 40 g 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피 (순수한 PE → PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.55 (PE/EtOAc = 3/1))에 의해 정제하여 메틸 2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(메틸티오)피리미딘-5-일)옥시)이소니코티네이트 (1.2 g, 2.56 mmol, 73.8% 수율)의 연황색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.59-8.49 (m, 2H), 8.00 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.39-7.34 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.63-2.59 (m, 3H); ES-LCMS m/z 422.1, 424.1 $[M+H]^+$.

[1421] 단계 5: (2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(메틸티오)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메탄올

[1422] 

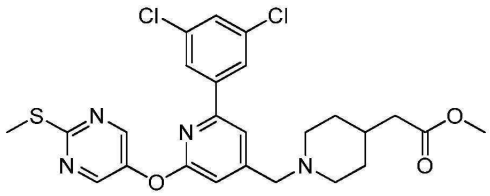
[1423] THF (100 mL) 중 메틸 2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(메틸티오)피리미딘-5-일)옥시)이소니코티네이트 (6 g, 12.79 mmol)의 용액에 LAH (0.388 g, 10.23 mmol)를 -40℃에서 조금씩 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 -40℃에서 30분 동안 교반하였다. 수성 NaOH 용액 (1 mL, 10%) 및 H_2O (1 mL)를 첨가하여 반응물을 켄칭하였다. 고체를 여과하고, 용매를 제거하였다. 조 잔류물에 석유 에테르 (500 mL) 및 EtOAc (100 mL)를 첨가하고, 혼합물을 40℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 석유 에테르 (100 mL x 2)로 세척하여 (2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(메틸티오)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메탄올 (4.5 g, 8.27 mmol, 64.7% 수율)을 갈색 고체로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.49-8.46 (m, 2H), 7.63 (s, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 4.78 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 2.55 (s, 3H); ES-LCMS m/z 394.0, 396.1 $[M+H]^+$.

[1424] 단계 6: (2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(메틸티오)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸 메탄술포네이트

[1425] 

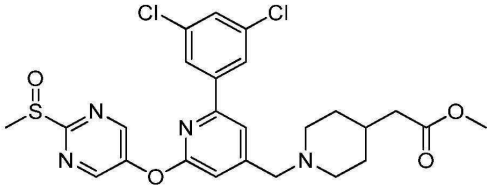
[1426] DCM (150 mL) 중 (2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(메틸티오)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메탄올 (7 g, 12.87 mmol) 및 DIEA (4.05 mL, 23.21 mmol)의 용액에 0℃에서 MsCl (1.304 mL, 16.73 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 0℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 물 (100 mL)을 첨가하고, DCM (200 mL x 2)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켜 (2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(메틸티오)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸 메탄술포네이트 (7.5 g, 11.11 mmol, 86.0% 수율)의 황색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.55-8.51 (m, 2H), 7.66 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.37 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 5.31-5.27 (m, 2H), 3.13 (s, 3H), 2.61 (s, 3H); ES-LCMS m/z 472.0, 474.0 $[M+H]^+$.

[1427] 단계 7: 메틸 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(메틸티오)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트

[1428] 

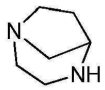
[1429] DMF (150 mL) 중 (2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(메틸티오)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸메탄술포네이트 (7.5 g, 11.11 mmol) 및 DIEA (9.71 mL, 55.6 mmol)의 혼합물에 메틸 2-(피페리딘-4-일)아세테이트, 히드로클로라이드 (5.4 g, 25.09 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 30℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (순수한 DCM → DCM/MeOH = 10/1, TLC: DCM/MeOH = 10/1, R_f = 0.6)에 의해 정제하여 메틸 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(메틸티오)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트 (7.2 g, 9.45 mmol, 85.0% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.55 (s, 2H), 7.74 (s, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.29 (s, 2H), 3.14-3.05 (m, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.33 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 2.05-1.95 (m, 2H), 1.87 (s, 3H); ES-LCMS m/z 533.2, 535.2 $[M+H]^+$.

[1430] 단계 8: 메틸 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(메틸술피닐)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트

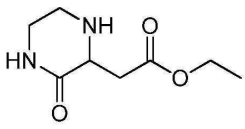
[1431] 

[1432] MeOH (100 mL) 중 메틸 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(메틸티오)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트 (7.2 g, 9.45 mmol)의 용액에 옥손 (4.65 g, 7.56 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. 고체를 여과하고, 수성 Na_2SO_3 (80 mL)을 첨가하고, DCM (200 mL x 2)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (순수한 DCM → DCM/MeOH = 10/1, TLC: DCM/MeOH = 10/1, R_f = 0.3)에 의해 정제하여 메틸 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(메틸술피닐)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트 (4.5 g, 6.55 mmol, 69.3% 수율)을 갈색 고체로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.88 (s, 2H), 7.65 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.35 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.57 (s, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.89-2.85 (m, 2H), 2.27 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 2.14-2.08 (m, 2H), 1.84 (dt, J = 3.7, 7.5 Hz, 1H), 1.74 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 1.42-1.35 (m, 2H); ES-LCMS m/z 549.2, 551.2 $[M+H]^+$.

[1433] 중간체 47: 14-디아자비시클로[3.2.1]옥탄

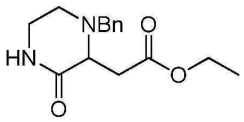
[1434] 

[1435] 단계 1: 에틸 2-(3-옥소피페라진-2-일)아세테이트

[1436] 

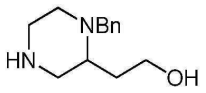
[1437] i-PrOH (1200 mL) 중 에탄-1,2-디아민 (30 g, 499 mmol) 및 디에틸 말레에이트 (86 g, 499 mmol)의 혼합물을 60℃에서 16시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 농축시켜 에틸 2-(3-옥소피페라진-2-일)아세테이트 (100 g, 483 mmol, 97.0% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 4.22-4.08 (m, 2H), 3.74-3.57 (m, 1H), 3.44-3.21 (m, 2H), 3.12-2.79 (m, 2H), 2.78-2.55 (m, 2H), 1.25 (tt, J = 4.3, 7.2 Hz, 3H).

[1438] 단계 2: 에틸 2-(1-벤질-3-옥소피페라진-2-일)아세테이트

[1439] 

[1440] EtOH (500 mL) 중 에틸 2-(3-옥소피페라진-2-일)아세테이트 (84 g, 406 mmol)의 현탁액에 (브로모메틸)벤젠 (76 g, 447 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 60℃에서 12시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 농축시켜 잔류물을 수득하였으며, 이를 물 (200 mL) 및 EtOAc (200 mL)의 혼합물 중에 용해시키고, 2 M HCl을 사용하여 pH = 1로 조정하였다. 혼합물을 EtOAc (200 mL x 2)로 추출하고, 수성 층을 2 N NaOH 용액을 사용하여 pH = 11로 조정하고, EtOAc (200 mL x 2)로 추출하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물에 PE (200 mL)를 첨가하였다. 여과한 후, 필터 케이크를 수집하여 에틸 2-(1-벤질-3-옥소피페라진-2-일)아세테이트 (65 g, 115 mmol, 28.4% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 7.85 (s, 1H), 7.33-7.16 (m, 5H), 4.10-3.94 (m, 2H), 3.85 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.36 (s, 1H), 3.23 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 3.15-2.98 (m, 2H), 2.93-2.84 (m, 1H), 2.80-2.69 (m, 2H), 2.32 (ddd, J = 4.0, 8.4, 12.3 Hz, 1H), 1.13 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 277.3 $[M+H]^+$.

[1441] 단계 3: 2-(1-벤질피페라진-2-일)에탄올

[1442] 

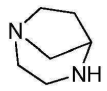
[1443] 0℃에서 THF (400 mL) 중 에틸 2-(1-벤질-3-옥소피페라진-2-일)아세테이트 (20 g, 35.5 mmol)의 현탁액에 LAH (8.08 g, 213 mmol)를 조금씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 N_2 분위기 하에 20℃에서 16시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 0℃에서 H_2O (8.08 mL)에 이어서 10% NaOH 용액 (8.08 mL)으로 켄칭하였다. 이어서, 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축시켜 2-(1-벤질피페라진-2-일)에탄올 (10 g, 34.0 mmol, 96.0% 수율)을 담황색 오일로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.48-7.12 (m, 5H), 4.07 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.73-3.57 (m, 2H), 3.22 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.01-2.92 (m, 1H), 2.82-2.73 (m, 1H), 2.72-2.59 (m, 3H), 2.49-2.41 (m, 1H), 2.16-2.08 (m, 1H), 2.01 (dtd, J = 3.2, 7.2, 14.3 Hz, 1H), 1.72 (qd, J = 7.1, 13.8 Hz, 1H).

[1444] 단계 4: 4-벤질-1,4-디아자비시클로[3.2.1]옥탄

[1445]

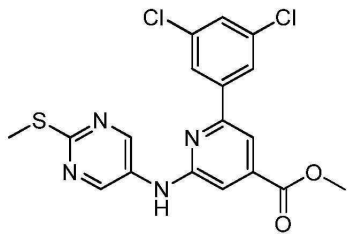
[1446] 0℃에서 THF (600 mL) 중 PPh_3 (17.86 g, 68.1 mmol)의 현탁액에 DEAD (10.78 mL, 68.1 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 N_2 분위기 하에 20℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. THF (200 mL) 중 2-(1-벤질피페라진-2-일)에탄올 (10 g, 34.0 mmol)의 용액을 반응 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 20℃에서 11.5시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc (100 mL) 및 물 (100 mL) 중에 용해시키고, 2 N HCl 용액을 사용하여 pH = 1로 조정하였다. 수성 층을 분리하고, EtOAc (100 mL x 2)로 세척한 다음, 2 N NaOH 용액을 사용하여 pH = 11로 조정하였다. 혼합물을 EtOAc (100 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (100 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 100/1 → 10/1, TLC: DCM/MeOH = 10/1, R_f = 0.3)에 의해 정제하여 4-벤질-1,4-디아자비시클로[3.2.1]옥탄 (6 g, 26.7 mmol, 78.0% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.60-7.02 (m, 5H), 3.49-3.39 (m, 2H), 3.25-3.19 (m, 1H), 3.01-2.80 (m, 4H), 2.63 (dd, J = 4.4, 13.5 Hz, 1H), 2.52 (dd, J = 4.5, 12.2 Hz, 2H), 2.45-2.35 (m, 1H), 2.14 (dddd, J = 2.3, 5.6, 8.2, 13.7 Hz, 1H), 1.56 (tdd, J = 5.3, 10.7, 13.6 Hz, 1H); ES-LCMS m/z 203.2 $[M+H]^+$.

[1447] 단계 5: 1.4-디아자비시클로[3.2.1]옥탄

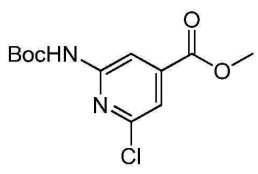
[1448] 

[1449] MeOH (150 mL) 중 4-벤질-1,4-디아자비시클로[3.2.1]옥탄 (12 g, 53.4 mmol)의 용액에 N_2 분위기 하에 Pd/C (10 wt%, 11.36 g, 10.68 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 H_2 분위기 (50 psi) 하에 36시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축시켜 1,4-디아자비시클로[3.2.1]옥탄 (4.7 g, 35.6 mmol, 66.7% 수율)을 담황색 오일로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 3.60 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 3.19-3.02 (m, 5H), 2.79 (dt, J = 4.3, 12.1 Hz, 2H), 2.69 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 2.12-2.02 (m, 2H).

[1450] 중간체 48: 메틸 2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(메틸티오)피리미딘-5-일)아미노)이소니코티네이트

[1451] 

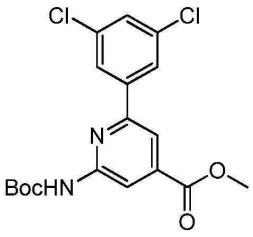
[1452] 단계 1: 메틸 2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-6-클로로이소니코티네이트

[1453] 

[1454] THF (40 mL) 중 메틸 2,6-디클로로이소니코티네이트 (1000 mg, 4.85 mmol), tert-부틸 카르바메이트 (910 mg, 7.77 mmol), Xantphos (281 mg, 0.485 mmol), K_3PO_4 (3085 mg, 14.56 mmol)의 혼합물에 $Pd_2(dba)_3$ (444 mg, 0.485 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 N_2 분위기 하에 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (순수한 PE → PE/EtOAc = 3/1, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f

= 0.7)에 의해 정제하여 메틸 2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-6-클로로이소니코티네이트 (1.1 g, 3.45 mmol, 71.1% 수율)을 연황색 고체로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.37 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 1.52 (s, 9H); ES-LCMS m/z 231.1, 233.1 $[M-t-Bu+H]^+$.

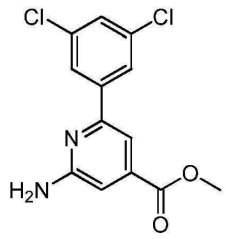
[1455] 단계 2: 메틸 2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-6-(3,5-디클로로페닐)이소니코티네이트



[1456]

[1457] DMF (30 mL) 중 메틸 2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-6-클로로이소니코티네이트 (1100 mg, 3.45 mmol) 및 (3,5-디클로로페닐)보론산 (1977 mg, 10.36 mmol)의 용액에 N_2 분위기 하에 K_2CO_3 (1432 mg, 10.36 mmol) 및 $PdCl_2$(dppf) (253 mg, 0.345 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 85℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (순수한 PE → PE/EtOAc = 5/1, TLC: PE/EtOAc = 5/1, R_f = 0.6)에 의해 정제하여 메틸 2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-6-(3,5-디클로로페닐)이소니코티네이트 (1.1 g, 2.215 mmol, 64.2% 수율)을 연황색 고체로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.47 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 7.40 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 0.00 (s, 9H); ES-LCMS m/z 341.0, 343.0 $[M-t-Bu+H]^+$.

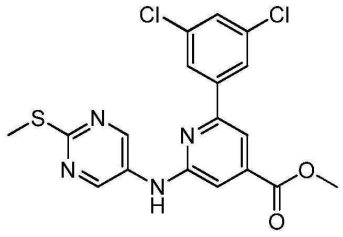
[1458] 단계 3: 메틸 2-아미노-6-(3,5-디클로로페닐)이소니코티네이트



[1459]

[1460] 메틸 2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-6-(3,5-디클로로페닐)이소니코티네이트 (1.0800 g, 2.175 mmol)를 TFA (5 mL, 64.9 mmol) 및 DCM (15 mL) 중에 용해시켰다. 혼합물을 20℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 DCM (100 mL)과 포화 수성 Na_2CO_3 용액 (80 mL) 사이에 분배하였다. 혼합물을 DCM (50 mL x 3)으로 추출하였다. 유기 층을 염수 (80 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 5/1 → 2/1, TLC: PE/EtOAc = 5/1, R_f = 0.5)에 의해 정제하여 메틸 2-아미노-6-(3,5-디클로로페닐)이소니코티네이트 (750 mg, 2.019 mmol, 93.0% 수율)을 연황색 고체로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.91 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H); ES-LCMS m/z 297.0, 299.0 $[M+H]^+$.

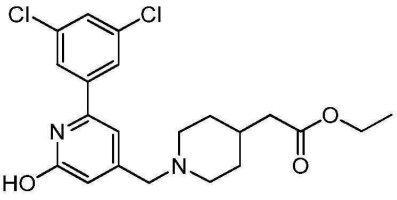
[1461] 단계 4: 메틸 2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(메틸티오)피리미딘-5-일)아미노)이소니코티네이트



[1462]

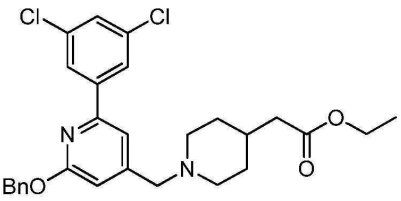
[1463] THF (30 mL) 중 메틸 2-아미노-6-(3,5-디클로로페닐)이소니코티네이트 (650 mg, 1.750 mmol), 5-브로모-2-(메틸티오)피리미딘 (538 mg, 2.63 mmol), Xantphos (101 mg, 0.175 mmol), K_3PO_4 (1112 mg, 5.25 mmol)의 혼합물에 $Pd_2(dba)_3$ (160 mg, 0.175 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 N_2 분위기 하에 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (순수한 DCM → DCM/MeOH = 20/1, TLC: DCM/MeOH = 20/1, R_f = 0.65)에 의해 정제하여 메틸 2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(메틸티오)피리미딘-5-일)아미노)이소니코티네이트 (750 mg, 1.424 mmol, 81.0% 수율)을 연황색 고체로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.95 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.52-7.50 (m, 1H), 7.38 (br s, 1H), 7.37-7.35 (m, 1H), 7.32-7.30 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.66-2.53 (m, 3H); ES-LCMS m/z 421.0, 423.0 $[M+H]^+$.

[1464] 중간체 49: 에틸 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-히드록시피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트



[1465]

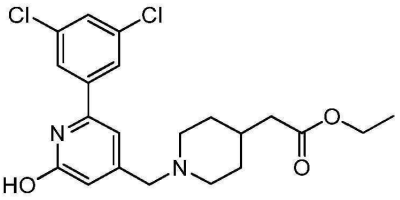
[1466] 단계 1: 에틸 2-(1-((2-(벤질옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트



[1467]

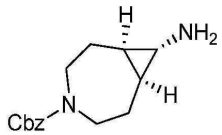
[1468] DMF (450 mL) 중 (2-(벤질옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸 메탄술포네이트 (39.6 g, 81 mmol) 및 에틸 2-(피페리딘-4-일)아세테이트, 히드로클로라이드 (28.1 g, 122 mmol)의 용액에 K_2CO_3 (33.7 g, 244 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 12시간 동안 교반하였다. 고체를 여과하고, 용매를 진공 하에 제거하여 조생성물을 수득하였으며, 이를 플래쉬 크로마토그래피 (순수한 DCM → DCM/MeOH = 10/1, TLC: DCM/MeOH = 10/1, R_f = 0.65)에 의해 정제하여 에틸 2-(1-((2-(벤질옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트 (42 g, 77 mmol, 95.0% 수율)을 연황색 고체로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.96 (s, 3H), 7.48 (br d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.43-7.28 (m, 4H), 6.92 (br s, 1H), 5.46 (s, 2H), 4.17-4.10 (m, 2H), 3.65 (s, 1H), 3.51-3.24 (m, 2H), 3.09-3.05 (m, 1H), 2.62 (br s, 2H), 2.30 (br s, 2H), 1.97-1.72 (m, 5H), 1.24 (d, J = 7.9 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 513.2, 515.2 $[M+H]^+$.

[1469] 단계 2: 에틸 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-히드록시피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트

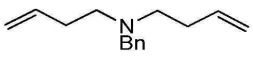
[1470] 

[1471] DCM (150 mL) 중 에틸 2-(1-((2-(벤질옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트 (42 g, 77 mmol)의 용액에 TFA (150 mL, 1947 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액 (500 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 DCM (200 mL x 3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 에틸 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-히드록시피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트 (34 g, 68.3 mmol, 88.0% 수율)을 연황색 고체로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.61 (s, 2H), 7.42 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.14-4.08 (m, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.68-3.55 (m, 2H), 2.69 (s, 2H), 2.30 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 1.95 (d, J = 14.1 Hz, 3H), 1.80-1.69 (m, 2H), 1.25-1.19 (m, 3H); ES-LCMS m/z 423.2, 425.1 $[M+H]^+$.

[1472] 중간체 50: (1R,7S,8r)-벤질 8-아미노-4-아자비시클로[5.1.0]옥탄-4-카르복실레이트, 히드로클로라이드

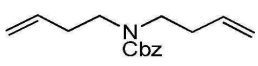
[1473] 

[1474] 단계 1: N-벤질-N-(부트-3-엔-1-일)부트-3-엔-1-아민

[1475] 

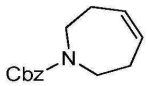
[1476] DMF (500 mL) 중 4-브로모부트-1-엔 (151 g, 1120 mmol) 및 페닐메탄아민 (60 g, 560 mmol)의 용액에 K_2CO_3 (232 g, 1680 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. 여과한 후, 여과물을 농축시켰다. 조 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (순수한 PE → PE/EtOAc = 100/1 → 10/1, TLC: PE/EtOAc = 10/1, R_f = 0.65)에 의해 정제하여 N-벤질-N-(부트-3-엔-1-일)부트-3-엔-1-아민 (75 g, 327 mmol, 58.5% 수율)을 담황색 오일로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.29-7.13 (m, 5H), 5.71 (tdd, J = 6.7, 10.3, 17.1 Hz, 2H), 5.08-4.80 (m, 4H), 3.53 (s, 2H), 2.50-2.43 (m, 4H), 2.21-2.12 (m, 4H); ES-LCMS m/z 216.2 $[M+H]^+$.

[1477] 단계 2: 벤질 디(부트-3-엔-1-일)카르바메이트

[1478] 

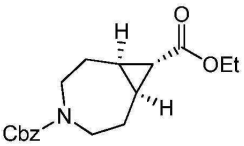
[1479] 톨루엔 (500 mL) 중 N-벤질-N-(부트-3-엔-1-일)부트-3-엔-1-아민 (75 g, 327 mmol)의 용액에 CbzCl (56.1 mL, 393 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 110℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켰다. 조 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (순수한 PE → PE/EtOAc = 10/1, TLC: PE/EtOAc = 10/1, R_f = 0.5)에 의해 정제하여 벤질 디(부트-3-엔-1-일)카르바메이트 (73 g, 197 mmol, 60.2% 수율)을 담황색 오일로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.39-7.30 (m, 5H), 5.87-5.57 (m, 2H), 5.13 (s, 2H), 5.12-4.92 (m, 4H), 3.31 (s, 4H), 2.39-2.21 (m, 4H); ES-LCMS m/z 260.2 $[M+H]^+$.

[1480] 단계 3: 벤질 2,3,6,7-테트라히드로-1H-아제핀-1-카르복실레이트

[1481] 

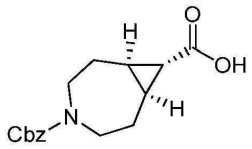
[1482] DCM (3600 mL) 중 벤질 디(부트-3-엔-1-일)카르바메이트 (36 g, 97 mmol)의 현탁액에 그럽스 I (4.07 g, 4.86 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 N_2 분위기 하에 40℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 조 물질을 수득하였다. 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (순수한 PE → PE/EtOAc = 10/1, TLC: PE/EtOAc = 10/1, R_f = 0.6)에 의해 정제하여 벤질 2,3,6,7-테트라히드로-1H-아제핀-1-카르복실레이트 (22.2 g, 87 mmol, 90.0% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.38-7.24 (m, 5H), 5.77-5.67 (m, 2H), 5.12 (s, 2H), 3.55-3.45 (m, 4H), 2.28 (d, J = 4.2 Hz, 4H); ES-LCMS m/z 232.2 $[M+H]^+$.

[1483] 단계 4: (1R, 7S, 8r)-4-벤질 8-에틸 4-아자비시클로[5.1.0]옥탄-4,8-디카르복실레이트

[1484] 

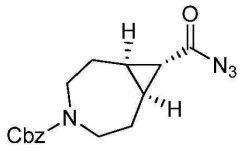
[1485] 110℃에서 N_2 분위기 하에 교반하는 벤질 2,3,6,7-테트라히드로-1H-아제핀-1-카르복실레이트 (23 g, 90 mmol) 및 $CuSO_4$ (1.444 g, 9.05 mmol)의 현탁액에 에틸 디아조아세테이트 (94 mL, 905 mmol)를 2시간 동안 첨가하였다. 반응 혼합물을 110℃에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 조 물질을 수득하였다. 이 반응 혼합물을 농축시켜 조 물질을 수득하였다. 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (순수한 PE → PE/EtOAc = 90/5, TLC: PE/EtOAc = 10/1, R_f = 0.6)에 의해 정제하고, 합하고, 농축시켜 담황색 오일을 수득하였으며, 이를 정제용 HPLC (용리액으로서 MeCN/H_2O, 산성 조건)에 의해 정제하고, 동결건조시켜 (1R,7S,8r)-4-벤질 8-에틸 4-아자비시클로[5.1.0]옥탄-4,8-디카르복실레이트 (8.9 g, 26.6 mmol, 29.4% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.38-7.27 (m, 5H), 5.09 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 4.11-4.06 (m, 2H), 3.52-3.37 (m, 4H), 2.24 (d, J = 9.5 Hz, 2H), 1.70-1.59 (m, 5H), 1.25-1.21 (m, 3H); ES-LCMS m/z 318.2 $[M+H]^+$.

[1486] 단계 5: (1R,7S,8r)-4-((벤질옥시)카르보닐)-4-아자비시클로[5.1.0]옥탄-8-카르복실산

[1487] 

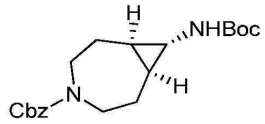
[1488] MeOH (100 mL) 및 H_2O (20 mL) 중 (1R,7S,8r)-4-벤질 8-에틸 4-아자비시클로[5.1.0]옥탄-4,8-디카르복실레이트 (8 g, 23.95 mmol)의 용액에 LiOH·H_2O (5.02 g, 120 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켰다. 잔류물에 H_2O (50 mL)를 첨가하고, 1 N HCl을 사용하여 pH = 6.5-7로 산성화시켰다. 침전물을 여과하고, 진공 하에 건조시켜 (1R,7S,8r)-4-((벤질옥시)카르보닐)-4-아자비시클로[5.1.0]옥탄-8-카르복실산 (5.6 g, 18.58 mmol, 78.0% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.43-7.27 (m, 5H), 5.11 (s, 2H), 3.42 (br s, 4H), 2.29 (br s, 2H), 1.75 (br s, 2H), 1.71-1.58 (m, 3H); ES-LCMS m/z: 290.1 $[M+H]^+$.

[1489] 단계 6: (1R,7S,8r)-벤질 8-(아지도카르보닐)-4-아자비시클로[5.1.0]옥탄-4-카르복실레이트

[1490] 

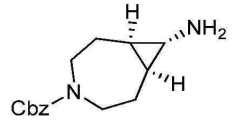
[1491] DCM (20 mL) 및 DMF (0.2 mL) 중 (1R,7S,8r)-4-((벤질옥시)카르보닐)-4-아자비시클로[5.1.0]옥탄-8-카르복실산 (1.5 g, 4.98 mmol)의 용액에 0℃에서 옥살릴 디클로라이드 (0.509 mL, 5.97 mmol)를 첨가하였다. 동일한 온도에서 1시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 농축시키고, 아세톤 (20 mL) 중에 용해시켰다. 물 (2 mL) 중 아지드화나트륨 (0.971 g, 14.93 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 반응물을 25℃에서 추가로 2.5시간 동안 교반하였다. 포화 수성 $NaHCO_3$ (50 mL) 용액을 첨가하고, DCM (30 mL x 2)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 (1R,7S,8r)-벤질 8-(아지도카르보닐)-4-아자비시클로[5.1.0]옥탄-4-카르복실레이트 (1.55 g, 4.44 mmol, 89.0% 수율)을 연황색 오일로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.43-7.24 (m, 5H), 5.11 (d, J = 1.98 Hz, 2H), 3.65-3.38 (m, 4H), 2.49-2.08 (m, 3H), 1.81-1.43 (m, 4H); ES-LCMS m/z: 315.2 $[M+H]^+$.

[1492] 단계 7: (1R,7S,8r)-벤질 8-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-4-아자비시클로[5.1.0]옥탄-4-카르복실레이트

[1493] 

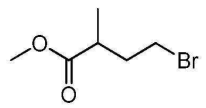
[1494] t-BuOH (15 mL) 중 (1R,7S,8r)-벤질 8-(아지도카르보닐)-4-아자비시클로[5.1.0]옥탄-4-카르복실레이트 (1.55 g, 4.44 mmol)의 용액을 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 포화 수성 $NaHCO_3$ (60 mL) 용액을 첨가하고, DCM (50 mL x 2)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 (1R,7S,8r)-벤질 8-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-4-아자비시클로[5.1.0]옥탄-4-카르복실레이트 (1.75 g, 3.88 mmol, 88.0% 수율)을 연황색 오일로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.32-7.20 (m, 5H), 5.03 (s, 2H), 4.65 (brs, 1H), 3.71-3.42 (m, 2H), 3.24-3.08 (m, 2H), 2.38-2.14 (m, 3H), 1.57 (br s, 2H), 1.37 (s, 9H), 1.07 (br s, 2H); ES-LCMS m/z 305.2 $[M-t-Bu+H]^+$.

[1495] 단계 8: (1R,7S,8r)-벤질 8-아미노-4-아자비시클로[5.1.0]옥탄-4-카르복실레이트, 히드로클로라이드

[1496] 

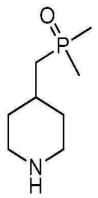
[1497] (1R,7S,8r)-벤질 8-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-4-아자비시클로[5.1.0]옥탄-4-카르복실레이트 (1.75 g, 3.88 mmol)를 HCl 용액 (MeOH 중 4 M, 20 mL, 80 mmol) 중에 용해시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 20℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 (1R,7S,8r)-벤질 8-아미노-4-아자비시클로[5.1.0]옥탄-4-카르복실레이트, 히드로클로라이드 (1.35 g, 3.64 mmol, 94.0% 수율)을 연황색 고체로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.47-7.12 (m, 5H), 5.07 (brs, 2H), 3.64-3.41 (m, 3H), 2.65-2.14 (m, 4H), 1.67-1.35 (m, 4H); ES-LCMS m/z 261.0 $[M+H]^+$.

[1498] 중간체 51: 메틸 4-브로모-2-메틸부타노에이트

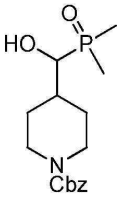
[1499] 

[1500] DCM (500 mL) 중 3-메틸디히드로푸란-2(3H)-온 (30 g, 300 mmol)의 용액에 BBr_3 (34.0 mL, 360 mmol)을 0℃에서 조금씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 30℃에서 8시간 동안 교반하였다. MeOH (100 mL)를 혼합물에 첨가하고, 8시간 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM (500 mL) 및 포화 수성 $NaHCO_3$ (600 mL) 용액에 첨가하였다. 혼합물을 DCM (150 mL x 2)으로 추출하였다. 유기 층을 염수 (200 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 조 생성물을 메틸 4-브로모-2-메틸부타노에이트 (50 g, 244 mmol, 81.0% 수율)의 황색 오일로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.70 (s, 3H), 3.50-3.36 (m, 2H), 2.72 (t, J = 7.03 Hz, 1H), 2.35-2.17 (m, 1H), 2.00-1.85 (m, 1H), 1.20 (d, J = 7.28 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 195.0, 197.0 $[M+H]^+$.

[1501] 중간체 52: 디메틸(피페리딘-4-일메틸)포스핀 옥시드

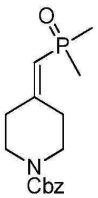
[1502] 

[1503] 단계 1: 벤질 4-((디메틸포스포릴)(히드록시)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트

[1504] 

[1505] i-PrOH (20 mL) 중 벤질 4-포르밀피페리딘-1-카르복실레이트 (2 g, 8.09 mmol) 및 디메틸포스핀 옥시드 (0.757 g, 9.71 mmol)의 용액에 Et_3N (2.455 g, 24.26 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 90℃에서 10시간 동안 교반하였다. 물 (30 mL)을 첨가하고, DCM (50 mL x 2)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (순수한 DCM → DCM/MeOH = 10/1, TLC: DCM/MeOH = 10/1, R_f = 0.4)에 의해 정제하여 벤질 4-((디메틸포스포릴)(히드록시)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (1.5 g, 3.69 mmol, 45.6% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.33-7.16 (m, 5H), 5.04 (br s, 2H), 4.37 (br s, 1H), 4.15 (br s, 2H), 3.49 (br s, 1H), 2.72 (br s, 2H), 2.11-1.73 (m, 4H), 1.44 (dd, J = 4.5, 12.7 Hz, 6H); ES-LCMS m/z 326.2 $[M+H]^+$.

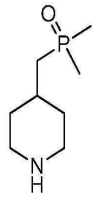
[1506] 단계 2: 벤질 4-((디메틸포스포릴)메틸렌)피페리딘-1-카르복실레이트

[1507] 

[1508] DCM (30 mL) 중 벤질 4-((디메틸포스포릴)(히드록시)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (1200 mg, 2.95 mmol)의 용액에 20℃에서 DAST (1.170 mL, 8.85 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 N_2 분위기 하에 20℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액 (50 mL)의 첨가에 의해 0℃에서 켄칭하였다. 혼합물을 DCM (100 mL x 3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (용리액으로서 MeCN/H_2O, 산성 조건)에 의해 정제하고, 동결건조에 의해 건조시켜 벤질 4-((디메틸포스포릴)메틸렌)피페리딘-1-카르복실레이트 (210 mg, 0.608 mmol, 20.6% 수율)를 무색 오일로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.29 (d, J = 2.2 Hz, 5H), 5.46-5.27

(m, 1H), 5.07 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 3.57-3.46 (m, 4H), 2.81 (br s, 2H), 2.22 (br s, 2H), 1.53-1.49 (m, 6H); ES-LCMS m/z 308.2 $[M+H]^+$.

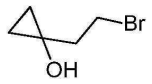
[1509] 단계 3: 디메틸(피페리딘-4-일메틸)포스핀 옥시드



[1510]

[1511] MeOH (20 mL) 중 벤질 4-((디메틸포스포릴)메틸렌)피페리딘-1-카르복실레이트 (200 mg, 0.579 mmol) 및 Pd/C (10 wt%, 339 mg, 0.319 mmol)의 혼합물을 H_2 (15 psi) 하에 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축시켜 디메틸(피페리딘-4-일메틸)포스핀 옥시드 (140 mg, 0.479 mmol, 83.0% 수율)을 갈색 고체로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 3.03 (s, 2H), 2.30 (s, 2H), 2.08-1.99 (m, 4H), 1.75 (d, J = 11.5 Hz, 3H), 1.50-1.48 (m, 6H).

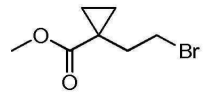
[1512] 중간체 53: 1-(2-브로모에틸)시클로프로판올



[1513]

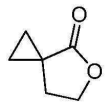
[1514] 0℃로 냉각시킨 THF (30 mL) 중 에틸 3-브로모프로파노에이트 (500 mg, 2.76 mmol)의 용액에 테트라이소프로폭시티타늄 (79 mg, 0.276 mmol)에 이어서 EtMgBr (THF 중 1 M, 8.29 mL, 8.29 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 0℃에서 포화 수성 NH_4Cl 용액 (2 mL)으로 켄칭하였다. 혼합물을 EtOAc (15 mL)와 물 (15 mL) 사이에 분배하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 플래쉬 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 5/1)에 의해 정제하여 1-(2-브로모에틸)시클로프로판올 (400 mg, 2.181 mmol, 79.0% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.66-3.55 (m, 2H), 2.14-2.10 (m, 2H), 0.85-0.78 (m, 2H), 0.59-0.52 (m, 2H).

[1515] 중간체 54: 메틸 1-(2-브로모에틸)시클로프로판카르복실레이트



[1516]

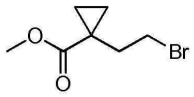
[1517] 단계 1: 5-옥사스피로[2.4]헵탄-4-온



[1518]

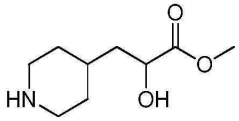
[1519] 에테르 (50 mL) 중 3-메틸렌디히드로푸란-2(3H)-온 (5g, 51.0 mmol), $BF_3 \cdot OEt_2$ (0.646 mL, 5.10 mmol) 및 $Pd(OAc)_2$ (0.080 g, 0.357 mmol)의 용액에 N_2 분위기 하에 0℃에서 트리메틸실릴디아조메탄 (15.72 g, 138 mmol)을 적가하였다. 이어서, 혼합물을 N_2 분위기 하에 26℃에서 5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 50/1 → 4/1, TLC: PE/EtOAc = 5/1, R_f = 0.7)에 의해 정제하여 5-옥사스피로[2.4]헵탄-4-온 (150 mg, 1.204 mmol, 2.4% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4.35 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.24 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.22-1.15 (m, 2H), 0.93-0.85 (m, 2H); ES-LCMS m/z 113.1 $[M+H]^+$.

[1520] 단계 2: 메틸 1-(2-브로모에틸)시클로프로판카르복실레이트

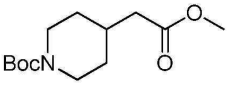
[1521] 

[1522] DCM (10 mL) 중 5-옥사스피로[2.4]헵탄-4-온 (150 mg, 1.204 mmol)의 혼합물에 BBr_3 (0.171 mL, 1.806 mmol)을 0℃에서 N_2 분위기 하에 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 N_2 분위기 하에 25℃에서 8시간 동안 교반하였다. MeOH (10.0 mL)를 혼합물에 첨가하고, 25℃에서 8시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액 (30 mL)의 첨가에 의해 0℃에서 켄칭하였다. 혼합물을 EtOAc (50 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (30 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 메틸 1-(2-브로모에틸)시클로프로판카르복실레이트 (200 mg, 0.676 mmol, 56.2% 수율)을 갈색 오일로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.69-3.65 (m, 3H), 3.60-3.58 (m, 2H), 2.41-2.38 (m, 2H), 1.95 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 1.81 (t, J = 2.1 Hz, 2H).

[1523] 중간체 55: 메틸 2-히드록시-3-(피페리딘-4-일)프로파노에이트, 히드로클로라이드

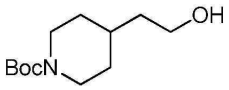
[1524] 

[1525] 단계 1: tert-부틸 4-(2-메톡시-2-옥소에틸)피페리딘-1-카르복실레이트

[1526] 

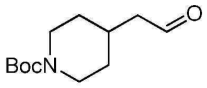
[1527] DCM (300 mL) 중 메틸 2-(피페리딘-4-일)아세테이트, 히드로클로라이드 (15 g, 69.7 mmol) 및 DIEA (27.0 g, 209 mmol)의 용액에 Boc_2O (19.42 mL, 84 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 수성 아세트산 (200 mL x 2) 및 포화 수성 $NaHCO_3$ (200 mL) 용액으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 tert-부틸 4-(2-메톡시-2-옥소에틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (17 g, 59.5 mmol, 85.0% 수율)을 연황색 오일로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.07 (s, 2H), 3.70 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.69 (t, J = 11.5 Hz, 2H), 1.75-1.60 (m, 3H), 1.55-1.49 (m, 2H), 1.48-1.30 (m, 9H), 1.18-1.03 (m, 2H); ES-LCMS m/z 202.2 $[M-t-Bu+H]^+$.

[1528] 단계 2: tert-부틸 4-(2-히드록시에틸)피페리딘-1-카르복실레이트

[1529] 

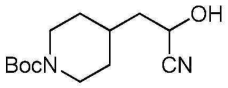
[1530] THF (300 mL) 중 tert-부틸 4-(2-메톡시-2-옥소에틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (17 g, 59.5 mmol)의 용액에 LAH (2.482 g, 65.4 mmol)를 조금씩 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 물 (2.5 mL) 및 수성 NaOH (2.5 mL, 10%)을 첨가하여 반응물을 켄칭하였다. 고체를 여과하고, 용매를 진공 하에 제거하여 tert-부틸 4-(2-히드록시에틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (12 g, 49.7 mmol, 84.0% 수율)을 연황색 오일로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4.07 (s, 2H), 3.70 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.69 (t, J = 11.5 Hz, 2H), 1.75-1.60 (m, 3H), 1.55-1.49 (m, 2H), 1.48-1.30 (m, 9H), 1.18-1.03 (m, 2H); ES-LCMS m/z: 174.2 $[M-t-Bu+H]^+$.

[1531] 단계 3: tert-부틸 4-(2-옥소에틸) 피페리딘-1-카르복실레이트

[1532] 

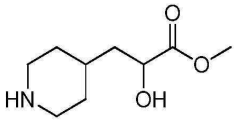
[1533] DCM 40 mL 중 옥살릴 디클로라이드 (2.65 mL, 31.1 mmol)의 용액을 -78℃로 냉각시켰다. DCM (30 mL) 중 DMSO (4.41 mL, 62.1 mmol)의 용액을 30분에 걸쳐 적가하였다. 첨가의 종료시 반응 용액을 -70℃로 20분에 걸쳐 가온한 다음, DCM (30 mL) 중 tert-부틸 4-(2-히드록시에틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (5 g, 20.71 mmol)의 용액을 30분에 걸쳐 적가하였다. 적하 깔때기를 메틸렌 클로라이드 5-mL로 세척한 다음 DCM 20 mL 중 DIEA (21.71 mL, 124 mmol)의 용액으로 채우고, 20분에 걸쳐 첨가하고, 이어서 반응 플라스크를 조로부터 제거하고, 60분에 걸쳐 0℃로 가온되도록 하였다. 혼합물을 TLC (PE:EtOAc=2:1, R_f = 0.55)에 의해 모니터링하였다. 반응 용액을 빙냉 1 M HCl 용액 30 mL으로 채워진 250 mL 분리 깔때기에 옮겼다. 2개의 상을 분리하고, 수성 상을 메틸렌 클로라이드 (50 mL x 3)로 추출하고, 합한 유기 상을 pH = 7 수성 인산염 완충액 (100 mL x 4)으로 세척하고, 이어서 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 tert-부틸 4-(2-옥소에틸) 피페리딘-1-카르복실레이트 (4.8 g, 19.01 mmol, 92.0% 수율)의 연황색 오일을 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.78 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 4.08 (s, 2H), 2.73 (t, J = 11.7 Hz, 2H), 2.38 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 2.11-1.96 (m, 1H), 1.68 (d, J 2.8 Hz, 2H), 1.61-134 (m, 9H), 1.30-1.08 (m, 2H); ES-LCMS m/z: 172.2 $[M-t-Bu+H]^+$.

[1534] 단계 4: tert-부틸 4-(2-시아노-2-히드록시에틸)피페리딘-1-카르복실레이트

[1535] 

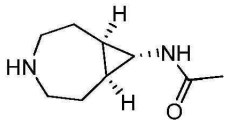
[1536] 물 (20 mL) 중 tert-부틸 4-(2-옥소에틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (2 g, 7.92 mmol)의 용액에 메타중아황산나트륨 (1.505 g, 7.92 mmol)을 첨가하였다. 15℃에서 2시간 동안 교반한 후, NaCN (0.776 g, 15.84 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 15℃에서 10시간 동안 교반하였다. 물 (50 mL)을 첨가하고, DCM (50 mL x 2)으로 추출하고, 합한 유기 상을 포화 수성 $NaHCO_3$ (50 mL) 용액 및 염수 (50 mL)으로 세척하고, 이어서 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 농축시켜 tert-부틸 4-(2-시아노-2-히드록시에틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (2 g, 7.08 mmol, 89.0% 수율)의 연황색 오일을 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.63-4.52 (m, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.81-3.66 (m, 2H), 2.71 (s, 2H), 1.76-1.63 (m, 3H), 1.55-1.35 (m, 9H), 1.25-1.06 (m, 2H); ES-LCMS m/z: 199.2 $[M-t-Bu+H]^+$.

[1537] 단계 5: 메틸 2-히드록시-3-(피페리딘-4-일)프로파노에이트, 히드로클로라이드

[1538] 

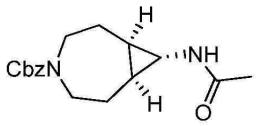
[1539] tert-부틸 4-(2-시아노-2-히드록시에틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (1.9 g, 6.72 mmol)를 HCl 용액 (MeOH 중 4 M, 30 mL, 120 mmol) 중에 용해시켰다. 이어서, 혼합물을 15℃에서 12시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하여 메틸 2-히드록시-3-(피페리딘-4-일)프로파노에이트, 히드로클로라이드 (1.5 g, 5.70 mmol, 85.0% 수율)을 연황색 고체로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4.58 (dd, J = 3.5, 9.7 Hz, 1H), 4.31-4.04 (m, 3H), 3.43-3.36 (m, 2H), 3.05-2.97 (m, 2H), 2.07 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 1.94 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 1.77-1.66 (m, 2H), 1.54-1.42 (m, 2H).

[1540] 중간체 56: N-((1R,7S,8r)-4-아자비시클로[5.1.0]옥탄-8-일)아세트아미드, 트리플루오로아세트산 염



[1541]

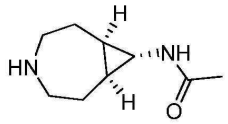
[1542] 단계 1: (1R,7S,8r)-벤질 8-아세트아미도-4-아자비시클로[5.1.0]옥탄-4-카르복실레이트



[1543]

[1544] DCM (10 mL) 중 (1R,7S,8r)-벤질 8-아미노-4-아자비시클로[5.1.0]옥탄-4-카르복실레이트, 히드로클로라이드 (500 mg, 1.348 mmol)의 용액에 25℃에서 DIEA (209 mg, 1.617 mmol) 및 Ac_2O (165 mg, 1.617 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 용매를 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 플래쉬 크로마토그래피 (순수한 DCM → DCM/MeOH = 10/1, R_f = 0.50 (DCM/MeOH = 10/1))에 의해 정제하여 (1R,7S,8r)-벤질 8-아세트아미도-4-아자비시클로[5.1.0]옥탄-4-카르복실레이트 (415 mg, 1.167 mmol, 87.0% 수율)의 연황색 오일을 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.40-7.28 (m, 5H), 5.55 (brs, 1H), 5.10 (s, 2H), 3.77-3.47 (m, 2H), 3.34-3.15 (m, 2H), 2.63-2.21 (m, 3H), 1.64 (s, 3H), 1.62-1.44 (m, 2H), 1.26-1.10 (m, 2H); ES-LCMS m/z 303.0 $[M+H]^+$.

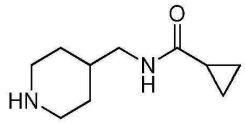
[1545] 단계 2: N-((1R,7S,8r)-4-아자비시클로[5.1.0]옥탄-8-일)아세트아미드, 트리플루오로아세트산 염



[1546]

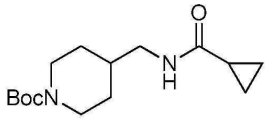
[1547] TFA (5 mL, 64.9 mmol) 중 (1R,7S,8r)-벤질 8-(메틸술폰아미도)-4-아자비시클로[5.1.0]옥탄-4-카르복실레이트 (360 mg, 1.064 mmol)를 50℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켜 N-((1R,7S,8r)-4-아자비시클로[5.1.0]옥탄-8-일)아세트아미드, 트리플루오로아세트산 (400 mg, 1.134 mmol, 97.0% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 3.39-3.34 (m, 2H), 3.12-3.02 (m, 2H), 2.52-2.42 (m, 3H), 1.87 (s, 3H), 1.49 (dd, J = 9.26, 17.20 Hz, 2H), 1.25 (s, 2H); ES-LCMS m/z 169.2 $[M+H]^+$.

[1548] 중간체 57: N-(피페리딘-4-일메틸)시클로프로판카르복스아미드, 트리플루오로아세트산 염



[1549]

[1550] 단계 1: tert-부틸 4-(시클로프로판카르복스아미도메틸)피페리딘-1-카르복실레이트

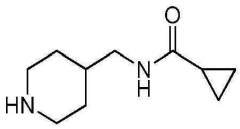


[1551]

[1552] DMF (30 mL) 중 시클로프로판카르복실산 (1 g, 11.62 mmol), DIEA (6.09 mL, 34.8 mmol) 및 EDC (4.45 g, 23.23 mmol)의 용액에 tert-부틸 4-(아미노메틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (2.74 g, 12.78 mmol) 및 HOBt (3.56 g, 23.23 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 26℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시킨 다음, 10% 시트르산 (40 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 DCM (100 mL x 3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (40 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피

(PE/EtOAc = 20/1 → 1/1, TLC: PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0.5)에 의해 정제하여 tert-부틸 4-(시클로프로판카르복스아미도메틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (1.4 g, 4.46 mmol, 38.4% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 5.88 (s, 1H), 4.15-4.06 (m, 2H), 3.15 (s, 2H), 2.66 (s, 2H), 1.71-1.59 (m, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.36-1.29 (m, 1H), 1.17-1.05 (m, 2H), 1.00-0.90 (m, 2H), 0.77-0.66 (m, 2H); ES-LCMS m/z 227.2 $[M+H-t-Bu]^+$.

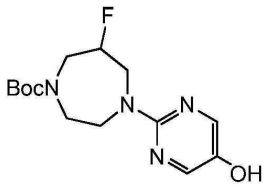
[1553] 단계 2: N-(피페리딘-4-일메틸)시클로프로판카르복스아미드, 트리플루오로아세트산 염



[1554]

[1555] DCM (5 mL) 중 tert-부틸 4-(시클로프로판카르복스아미도메틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (700 mg, 2.231 mmol)의 용액에 TFA (1 mL, 12.98 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켜 N-(피페리딘-4-일메틸)시클로프로판카르복스아미드, 트리플루오로아세트산 (0.7 g, 2.126 mmol, 95.0% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 3.39 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 3.14 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 2.96 (dt, J = 2.5, 12.8 Hz, 2H), 1.93 (d, J = 14.1 Hz, 2H), 1.87-1.74 (m, 1H), 1.59-1.54 (m, 1H), 1.46-1.34 (m, 2H), 0.86-0.79 (m, 2H), 0.78-0.71 (m, 2H); ES-LCMS m/z 183.2 $[M+H]^+$.

[1556] 중간체 58: tert-부틸 6-플루오로-4-(5-히드록시피리미딘-2-일)-1,4-디아제판-1-카르복실레이트



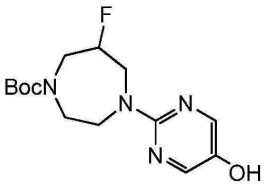
[1557]

[1558] 단계 1: tert-부틸 4-(5-(벤질옥시)피리미딘-2-일)-6-플루오로-1,4-디아제판-1-카르복실레이트

[1559]

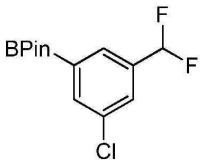
[1560] DCM (20 mL) 중 tert-부틸 4-(5-(벤질옥시)피리미딘-2-일)-6-히드록시-1,4-디아제판-1-카르복실레이트 (760 mg, 1.708 mmol)의 용액에 DAST (0.237 mL, 1.793 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 15분 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 농축시켜 잔류물을 수득하였으며, 이를 DCM (30 mL) 및 H_2O (20 mL) 사이에 분배하고, DCM (30 mL x 2)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (20% EtOAc: 80% 석유 에테르, TLC: PE/EtOAc = 5/1)에 의해 정제하여 tert-부틸 4-(5-(벤질옥시)피리미딘-2-일)-6-플루오로-1,4-디아제판-1-카르복실레이트 (700 mg, 1.652 mmol, 97.0% 수율)의 담황색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.15 (d, J = 13.9 Hz, 2H), 7.43-7.28 (m, 5H), 5.10-5.05 (m, 2H), 4.42-4.24 (m, 1H), 4.24-4.16 (m, 2H), 3.76-3.41 (m, 6H), 1.48-1.29 (m, 9H); ES-LCMS m/z 403.3 $[M+H]^+$.

[1561] 단계 2: tert-부틸 6-플루오로-4-(5-히드록시피리미딘-2-일)-1,4-디아제판-1-카르복실레이트

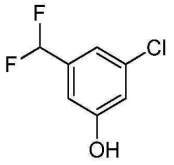
[1562] 

[1563] MeOH (50 mL) 중 tert-부틸 4-(5-(벤질옥시)피리미딘-2-일)-6-플루오로-1,4-디아제판-1-카르복실레이트 (650 mg, 1.534 mmol)의 용액에 Pd/C (10 wt%, 163 mg, 0.153 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 H_2 분위기 (16 psi) 하에 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 고체를 여과하고, 용매를 진공 하에 제거하여 tert-부틸 6-플루오로-4-(5-히드록시피리미딘-2-일)-1,4-디아제판-1-카르복실레이트 (500 mg, 1.281 mmol, 83.0% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.98 (s, 2H), 4.35-4.31 (m, 1H), 4.35-4.28 (m, 1H), 4.25-4.12 (m, 2H), 3.78-3.60 (m, 2H), 3.53-3.44 (m, 4H), 1.38 (d, J = 19.0 Hz, 9H); ES-LCMS m/z 313.3 $[M+H]^+$.

[1564] 중간체 59: 2-(3-클로로-5-(디플루오로메틸)페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란

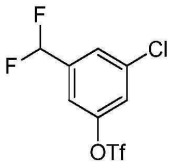
[1565] 

[1566] 단계 1: 3-클로로-5-(디플루오로메틸)페놀

[1567] 

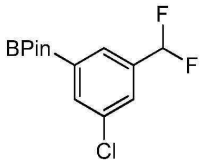
[1568] DCM (20 mL) 중 3-클로로-5-히드록시벤즈알데히드 (2 g, 12.77 mmol)의 용액에 DAST (3.38 mL, 25.5 mmol)를 적가하였다. 혼합물을 10℃에서 2시간 동안 교반하였다. 물 (50 mL)을 첨가하고, 혼합물을 DCM (2 x 50 mL)으로 추출하고, 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 3-클로로-5-(디플루오로메틸)페놀 (1.5 g, 6.72 mmol, 52.6% 수율)의 황색 오일을 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 6.97 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.80-6.50 (m, 1H)

[1569] 단계 2: 3-클로로-5-(디플루오로메틸)페닐 트리플루오로메탄술포네이트

[1570] 

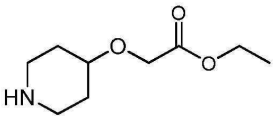
[1571] DCM (20 mL) 중 3-클로로-5-(디플루오로메틸)페놀 (700 mg, 3.14 mmol)의 용액에 DIEA (1.643 mL, 9.41 mmol) 및 Tf_2O (1.060 mL, 6.27 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 10℃에서 3시간 동안 교반하였다. 물 (50 mL)을 첨가하고, 혼합물을 DCM (2 x 50 mL)으로 추출하고, 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 3-클로로-5-(디플루오로메틸)페닐 트리플루오로메탄술포네이트 (1 g, 1.610 mmol, 51.3% 수율)의 황색 오일을 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.72 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.04-6.69 (m, 1H)

[1572] 단계 3: 2-(3-클로로-5-(디플루오로메틸)페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란

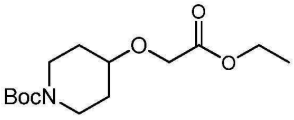
[1573] 

[1574] N_2 분위기 하에 교반하는 1,4-디옥산 (10 mL) 중 3-클로로-5-(디플루오로메틸)페닐 트리플루오로메탄술포네이트 (1 g, 1.610 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보롤란) (0.613 g, 2.414 mmol) 및 KOAc (0.474 g, 4.83 mmol)의 현탁액에 $PdCl_2$(dppf) (0.118 g, 0.161 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 N_2 분위기 하에 80℃에서 5시간 동안 교반하였다. 여과한 후, 여과물을 농축시켰다. 잔류물에 DCM (30 mL) 및 물 (30 mL)을 첨가하고, DCM (30 mL x 3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 조 2-(3-클로로-5-(디플루오로메틸)페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란 (0.8 g, 1.386 mmol, 86.0% 수율)을 암색 오일로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 직접 사용하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.86-7.68 (m, 1H), 7.65-7.49 (m, 2H), 7.08-6.62 (m, 1H), 1.24-1.21 (m, 12H)

[1575] 중간체 60: 에틸 2-(피페리딘-4-일옥시)아세테이트, 히드로클로라이드

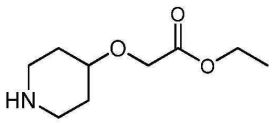
[1576] 

[1577] 단계 1: tert-부틸 4-(2-에톡시-2-옥소에톡시)피페리딘-1-카르복실레이트

[1578] 

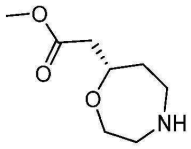
[1579] THF (200 mL) 중 tert-부틸 4-히드록시피페리딘-1-카르복실레이트 (10 g, 49.7 mmol)의 용액에 N_2 분위기 하에 15℃에서 60% NaH (3.97 g, 99 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 15℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 에틸 2-브로모아세테이트 (16.60 g, 99 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 50℃에서 9시간 동안 교반하였다. 물 (2 mL)을 첨가하고, 혼합물을 농축시켜 잔류물을 수득하였으며, 이를 DCM (150 mL) 및 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액 (150 mL) 사이에 분배하고, DCM (150 mL x 2)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 tert-부틸 4-(2-에톡시-2-옥소에톡시)피페리딘-1-카르복실레이트 (3 g, 7.31 mmol, 14.7% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 4.23 4.09 (m, 4H), 3.76-3.58 (m, 3H), 3.14 (t, J = 10.4 Hz, 2H), 1.89-1.81 (m, 2H), 1.57-1.48 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.27 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 232.1 $[M-t-Bu+H]^+$.

[1580] 단계 2: 에틸 2-(피페리딘-4-일옥시)아세테이트, 히드로클로라이드

[1581] 

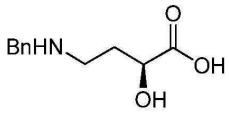
[1582] DCM (10 mL) 중 tert-부틸 4-(2-에톡시-2-옥소에톡시)피페리딘-1-카르복실레이트 (3 g, 7.31 mmol)의 용액에 HCl 용액 (EtOAc 중 4 M, 10 mL, 40.0 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 10℃에서 20분 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켜 에틸 2-(피페리딘-4-일옥시)아세테이트, 히드로클로라이드 (2 g, 7.15 mmol, 98.0% 수율)의 황색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 4.21-4.12 (m, 4H), 3.90-3.72 (m, 1H), 3.37-3.31 (m, 2H), 3.18-3.03 (m, 2H), 2.08-1.94 (m, 4H), 1.31-1.25 (m, 3H); ES-LCMS m/z 188.1 $[M+H]^+$.

[1583] 중간체 61: (S)-메틸 2-(1,4-옥사제판-7-일)아세테이트



[1584]

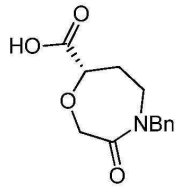
[1585] 단계 1: (S)-4-(벤질아미노)-2-히드록시부탄산



[1586]

[1587] 물 (120 mL) 중 (S)-4-아미노-2-히드록시부탄산 (13.5 g, 113 mmol), NaOH (4.85 g, 121 mmol)의 용액에 25℃에서 벤즈알데히드 (12.26 mL, 121 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 25℃에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 0℃로 냉각시키고, $NaBH_4$ (2.92 g, 77 mmol)를 30분 동안 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 11시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc (100 mL)로 세척하였다. 수성 상을 12 N HCl 용액을 사용하여 pH = 6으로 산성화시키고, 고체를 수집하고, 건조시켜 (S)-4-(벤질아미노)-2-히드록시부탄산 (23 g, 33.0 mmol, 29.1% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.40-7.20 (m, 5H), 4.01-3.91 (m, 1H), 3.82-3.72 (m, 2H), 2.90-2.71 (m, 2H), 2.08-1.94 (m, 1H), 1.89-1.75 (m, 1H); ES-LCMS m/z 210.2 $[M+H]^+$.

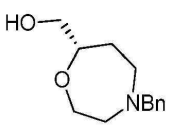
[1588] 단계 2: (S)-4-벤질-3-옥소-1,4-옥사제판-7-카르복실산



[1589]

[1590] 물 (150 mL) 중 (S)-4-(벤질아미노)-2-히드록시부탄산 (23 g, 33.0 mmol), NaOH (14 g, 350 mmol)의 용액에 2-클로로아세틸 클로라이드 (11.2 mL, 141 mmol)를 0℃에서 적가하였다. 이어서, 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM (15 mL x 2)으로 추출하고, 수성 상을 12 M HCl 용액을 사용하여 pH = 3으로 산성화시켰다. 고체를 여과하고, 건조시켜 담색 오일을 수득하였으며, 이를 정제용 HPLC (용리액으로서 MeCN/H_2O, 산성 조건)에 의해 정제하고, 이어서 동결건조시켜 (S)-4-벤질-3-옥소-1,4-옥사제판-7-카르복실산 (7 g, 27.1 mmol, 82.0% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.40-7.21 (m, 5H), 4.61 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 4.52-4.36 (m, 2H), 4.29 (dd, J = 4.6, 9.5 Hz, 1H), 3.64-3.44 (m, 2H), 2.32-2.18 (m, 1H), 2.05-1.92 (m, 1H); ES-LCMS m/z 250.3 $[M+H]^+$.

[1591] 단계 3: (S)-(4-벤질-1,4-옥사제판-7-일)메탄올

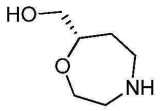


[1592]

[1593] THF (80 mL) 중 (S)-4-벤질-3-옥소-1,4-옥사제판-7-카르복실산 (5 g, 19.35 mmol)의 용액에 0℃에서 LAH (2.204 g, 58.1 mmol)를 조금씩 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O (2.2 mL)에 이어서 10% NaOH 용액 (2.2 mL)에 의해 켄칭하였다. 이어서, 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축시켜 (S)-(4-벤질-1,4-옥사제판-7-일)메탄올 (3.8 g, 14.60 mmol, 75.0% 수율)을 담황색 오일로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.39-7.19 (m, 5H), 3.93-3.84 (m, 1H), 3.83-3.75 (m, 1H), 3.71-3.58 (m, 3H), 3.51-3.37 (m, 2H), 2.79-2.71 (m, 1H), 2.68-2.60 (m, 2H), 1.96-1.85 (m, 1H), 1.79-1.66 (m,

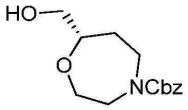
1H); ES-LCMS m/z 222.2 $[M+H]^+$.

[1594] 단계 4: (S)-(1,4-옥사제판-7-일)메탄올

[1595] 

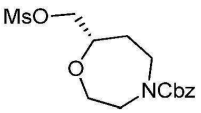
[1596] MeOH (50 mL) 중 (S)-(4-벤질-1,4-옥사제판-7-일)메탄올 (3.8 g, 14.60 mmol)의 용액에 N_2 분위기 하에 Pd/C (10 wt%, 1.553 g, 1.460 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 H_2 분위기 (50 psi) 하에 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축시켜 (S)-(1,4-옥사제판-7-일)메탄올 (1.9 g, 12.31 mmol, 84.0% 수율)을 담황색 오일로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 4.18-4.02 (m, 1H), 3.88-3.66 (m, 2H), 3.59-3.34 (m, 2H), 2.89-2.66 (m, 4H), 2.04 (m, 1H), 1.94-1.90 (m, 1H).

[1597] 단계 5: (S)-벤질 7-(히드록시메틸)-1,4-옥사제판-4-카르복실레이트

[1598] 

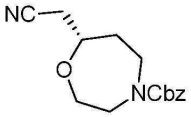
[1599] DCM (80 mL) 중 (S)-(1,4-옥사제판-7-일)메탄올 (1.9 g, 12.31 mmol) 및 DIEA (4.30 mL, 24.62 mmol)의 용액에 CbzCl (1.933 mL, 13.54 mmol)을 적가하였다. 이어서, 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시킨 다음, 물 (30 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 DCM (50 mL x 2)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 5/1 → 1/1, TLC: PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0.2)에 의해 정제하여 (S)-벤질 7-(히드록시메틸)-1,4-옥사제판 -4-카르복실레이트 (1.7 g, 5.84 mmol, 47.5% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.40-7.25 (m, 5H), 5.20-5.08 (m, 2H), 4.00 (m, 1H), 3.80-3.33 (m, 8H), 1.98-1.83 (m, 1H), 1.65-1.50 (m, 1H); ES-LCMS m/z 288.2 $[M+Na]^+$.

[1600] 단계 6: (S)-벤질 7-(((메틸술포닐)옥시)메틸)-1,4-옥사제판-4-카르복실레이트

[1601] 

[1602] DCM (30 mL) 중 (S)-벤질 7-(히드록시메틸)-1,4-옥사제판-4-카르복실레이트 (850 mg, 2.92 mmol), Et_3N (0.865 mL, 4.38 mmol)의 용액에 0℃에서 MsCl (0.250 mL, 3.21 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 10분 동안 교반하였다. 혼합물에 물 (20 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 DCM (30 mL x 2)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 (S)-벤질 7-(((메틸술포닐)옥시)메틸)-1,4-옥사제판-4-카르복실레이트 (1.1 g, 2.81 mmol, 96.0% 수율)을 담황색 오일로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.40-7.27 (m, 5H), 5.19-5.11 (m, 2H), 4.21-4.11 (m, 2H), 4.07-3.97 (m, 1H), 3.75 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 3.66-3.43 (m, 4H), 3.06 (s, 3H), 2.02-1.90 (m, 1H), 1.75-1.58 (m, 1H); ES-LCMS m/z 344.2 $[M+H]^+$.

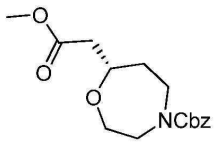
[1603] 단계 7: (S)-벤질 7-(시아노메틸)-1,4-옥사제판-4-카르복실레이트

[1604] 

[1605] DMSO (20 mL) 중 (S)-벤질 7-(((메틸술포닐)옥시)메틸)-1,4-옥사제판-4-카르복실레이트 (1.1g, 2.81 mmol)의

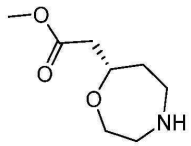
용액에 KCN (0.549 g, 8.44 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 80℃에서 10시간 동안 교반하였다. 혼합물에 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액 (30 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 DCM (50 mL x 2)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 5/1 → 1/1, TLC: PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0.45)에 의해 정제하여 (S)-벤질 7-(시아노메틸)-1,4-옥사제판-4-카르복실레이트 (700 mg, 2.493 mmol, 89.0% 수율)을 담황색 오일로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.46-7.16 (m, 5H), 5.18-5.10 (m, 2H), 4.07-3.96 (m, 1H), 3.82-3.42 (m, 6H), 2.73-2.53 (m, 2H), 2.06-1.92 (m, 1H), 1.80-1.65 (m, 1H);ES-LCMS m/z 275.2 $[M+H]^+$.

[1606] 단계 8: (S)-벤질 7-(2-메톡시-2-옥소에틸)-1,4-옥사제판-4-카르복실레이트

[1607] 

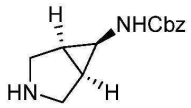
[1608] HCl 용액 (MeOH 중 4 M, 15 mL, 60.0 mmol) 중 (S)-벤질 7-(시아노메틸)-1,4-옥사제판-4-카르복실레이트 (700 mg, 2.493 mmol)의 용액을 20℃에서 72시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켜 (S)-벤질 7-(2-메톡시-2-옥소에틸)-1,4-옥사제판-4-카르복실레이트 (580 mg, 1.887 mmol, 76.0% 수율)을 담황색 고체로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.38-7.23 (m, 5H), 5.16-5.07 (m, 2H), 4.05-3.79 (m, 3H), 3.66-3.63 (m, 3H), 3.61-3.41 (m, 4H), 2.56-2.40 (m, 2H), 1.99-1.89 (m, 1H), 1.69-1.56 (m, 1H); ES-LCMS m/z 330.1 $[M+Na]^+$

[1609] 단계 9: (S)-메틸 2-(1,4-옥사제판-7-일)아세테이트, 트리플루오로아세트산 염

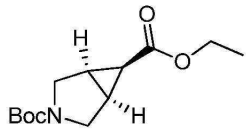
[1610] 

[1611] TFA (10 mL, 130 mmol) 중 (S)-벤질 7-(2-메톡시-2-옥소에틸)-1,4-옥사제판-4-카르복실레이트 (350 mg, 0.994 mmol)의 용액을 50℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 농축시켜 (S)-메틸 2-(1,4-옥사제판-7-일)아세테이트, 트리플루오로아세트산 (300 mg, 0.909 mmol, 91.0% 수율)을 담황색 오일로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 4.18-4.08 (m, 1H), 4.00 (d, J = 4.8, 13.8 Hz, 1H), 3.79 (ddd, J = 3.9, 7.9, 14.1 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.46-3.31 (m, 4H), 2.59-2.49 (m, 2H), 2.20-2.13 (m, 1H), 1.98-1.86 (m, 1H).

[1612] 중간체 62: 벤질 (1R,5S,6r)-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-6-일카르바메이트

[1613] 

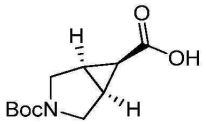
[1614] 단계 1: (1R,5S,6s)-3-tert-부틸 6-에틸 3-아자비시클로[3.1.0]헥산-3,6-디카르복실레이트

[1615] 

[1616] DCM (120 mL) 중 tert-부틸 2,5-디히드로-1H-피롤-1-카르복실레이트 (10 g, 59.1 mmol) 및 로듐(II) 아세테이트 이량체 (1.828 g, 4.14 mmol)의 혼합물에 에틸 디아조아세테이트 (7.36 mL, 70.9 mmol)를 25℃에서 적가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 조 물질

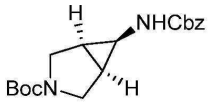
을 플래쉬 크로마토그래피 (순수한 PE → PE/EtOAc = 3/1, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.7)에 의해 정제하여 (1R,5S,6s)-3-tert-부틸 6-에틸 3-아자비시클로[3.1.0]헥산-3,6-디카르복실레이트 (1.3 g, 4.58 mmol, 7.8% 수율)을 무색 액체로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4.10 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.80-3.70 (m, 2H), 3.43 (t, J = 9.9 Hz, 2H), 1.90-1.84 (m, 2H), 1.79-1.75 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.25 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ES-LCMS m/z: 200.1 $[M+H-t-Bu]^+$.

[1617] 단계 2: (1R,5S,6s)-3-(tert-부톡시카르보닐)-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-6-카르복실산

[1618] 

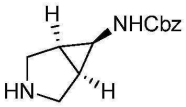
[1619] THF (6.00 mL) 및 H_2O (6.00 mL) 중 (1R,5S,6s)-3-tert-부틸 6-에틸 3-아자비시클로[3.1.0]헥산-3,6-디카르복실레이트 (500.00 mg, 1.763 mmol)의 용액에 LiOH·H_2O (740 mg, 17.63 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, H_2O (30 mL)에 의해 용해시켰다. 혼합물을 1 N HCl를 사용하여 pH를 4로 조정하였다. 혼합물을 DCM (100 mL x 2)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (30 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 (1R,5S,6s)-3-(tert-부톡시카르보닐)-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-6-카르복실산 (350 mg, 1.386 mmol, 79.0% 수율)을 연황색 고체로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.75 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 3.50 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 2.00-1.95 (m, 2H), 1.81-1.75 (m, 1H), 1.43 (s, 9H); ES-LCMS m/z: 172.1 $[M+H-t-Bu]^+$.

[1620] 단계 3: (1R,5S,6r)-tert-부틸 6-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-3-카르복실레이트

[1621] 

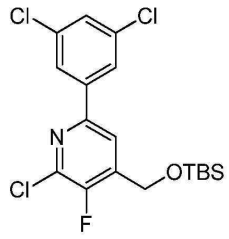
[1622] 톨루엔 (10 mL) 중 (1R,5S,6s)-3-(tert-부톡시카르보닐)-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-6-카르복실산 (350 mg, 1.386 mmol), DPPA (0.329 mL, 1.525 mmol) 및 Et_3N (0.386 mL, 2.77 mmol)의 혼합물에 BnOH (300 mg, 2.77 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 N_2 분위기 하에 115℃에서 12시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 농축시켜 조 물질을 수득하였다. 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (순수한 PE → PE/EtOAc = 1/1, TLC: PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0.5)에 의해 정제하여 (1R,5S,6r)-tert-부틸 6-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-3-카르복실레이트 (380 mg, 1.029 mmol, 74.2% 수율)을 갈색 고체로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.38-7.32 (m, 5H), 5.12 (s, 2H), 3.62-3.48 (m, 3H), 3.39 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 2.90 (s, 1H), 1.80 (s, 2H), 1.40 (s, 9H); ES-LCMS m/z: 277.1 $[M+H-t-Bu]^+$.

[1623] 단계 4: 벤질 (1R,5S,6r)-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-6-일카르바메이트, 히드로클로라이드

[1624] 

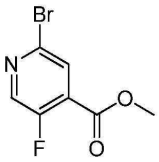
[1625] HCl 용액 (EtOAc 중 4 M) (10 mL, 40.0 mmol) 중 (1R,5S,6r)-tert-부틸 6-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-3-카르복실레이트 (380 mg, 1.029 mmol)의 혼합물을 25℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켜 벤질 (1R,5S,6r)-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-6-일카르바메이트, 히드로클로라이드 (300 mg, 1.005 mmol, 98.0% 수율)을 갈색 고체로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.43-7.28 (m, 5H), 5.13 (s, 2H), 3.65-3.56 (m, 2H), 3.33 (s, 1H), 3.30 (s, 1H), 2.78 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 2.17-2.12 (m, 2H); ES-LCMS m/z: 233.2 $[M+H]^+$.

[1626] 중간체 63: 4-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-2-클로로-6-(3,5-디클로로페닐)-3-플루오로피리딘



[1627]

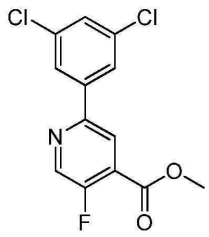
[1628] 단계 1: 메틸 2-브로모-5-플루오로이소니코티네이트



[1629]

[1630] MeOH (150 mL) 중 2-브로모-5-플루오로이소니코틴산 (25 g, 114 mmol)의 용액에 $SOCl_2$ (25 mL, 343 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 25℃에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, DCM (40 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 4 N NaOH를 사용하여 pH = 7-8로 중화시켰다. 혼합물을 DCM (50 mL x 3)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수 (50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 10/1 → 8/1, TLC: PE/EtOAc = 2/1, R_f = 0.7)에 의해 정제하여 메틸 2-브로모-5-플루오로이소니코티네이트 (25 g, 89 mmol, 78.0% 수율)을 무색 고체로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.34 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 3.94-3.93 (m, 3H); ES-LCMS m/z 233.9, 235.9 $[M+H]^+$.

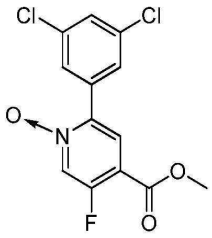
[1631] 단계 2: 메틸 2-(3,5-디클로로페닐)-5-플루오로이소니코티네이트



[1632]

[1633] 1,4-디옥산 (6 mL) 중 메틸 2-브로모-5-플루오로이소니코티네이트 (7 g, 24.86 mmol), (3,5-디클로로페닐)보론산 (7.11 g, 37.3 mmol), K_2CO_3 (7.56 g, 54.7 mmol) 및 $PdCl_2$(dppf) (1.5 g, 2.050 mmol)의 용액을 N_2 분위기하에 80℃에서 4시간 동안 교반하였다. 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 5/1 → 2/1, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.6)에 의해 정제하여 메틸 2-(3,5-디클로로페닐)-5-플루오로이소니코티네이트 (8 g, 21.33 mmol, 86.0% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.27-9.17 (m, 1H), 8.77-8.67 (m, 1H), 8.47-8.37 (m, 2H), 8.02-7.90 (m, 1H), 4.60-4.56 (m, 3H); ES-LCMS m/z 300.0, 302.0 $[M+H]^+$.

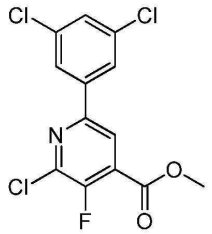
[1634] 단계 3: 2-(3,5-디클로로페닐)-5-플루오로-4-(메톡시카르보닐)피리딘 1-옥시드



[1635]

[1636] MeOH (30.0 mL) 및 DCM (90 mL) 중 메틸 2-(3,5-디클로로페닐)-5-플루오로이소니코티네이트 (9 g, 23.99 mmol)의 용액에 m-CPBA (14.79 g, 60.0 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 25℃에서 66시간 동안 교반하였다. 혼합물을 2 N NaOH를 사용하여 pH = 8로 중화시켰다. 혼합물을 DCM (70 mL x 3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 20/1 → 15/1, TLC: PE/EtOAc = 5/1, R_f = 0.5)에 의해 정제하여 2-(3,5-디클로로페닐)-5-플루오로-4-(메톡시카르보닐)피리딘 1-옥시드 (5 g, 13.35 mmol, 55.6% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.26 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.96 (m, J = 5.8, 8.5 Hz, 1H), 7.62 (m, J = 1.9, 5.8 Hz, 2H), 7.45 (m, J = 1.9, 3.9 Hz, 1H), 3.97 (d, J = 6.0 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 316.1, 318.0 $[M+H]^+$.

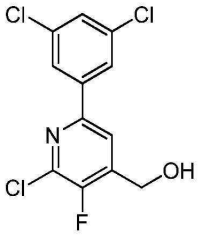
[1637] 단계 4: 메틸 2-클로로-6-(3,5-디클로로페닐)-3-플루오로이소니코티네이트



[1638]

[1639] $POCl_3$ (31.4 mL, 337 mmol) 중 2-(3,5-디클로로페닐)-5-플루오로-4-(메톡시카르보닐)피리딘 1-옥시드 (3 g, 8.01 mmol)의 용액을 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 잔류물을 수득하였다. DCM (10 mL)을 첨가하고, 혼합물을 10% NaOH (50 mL)에 천천히 첨가하였다. 혼합물을 DCM (20 mL x 3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (30 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 19/1 → 16/1, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.7)에 의해 정제하여 메틸 2-클로로-6-(3,5-디클로로페닐)-3-플루오로이소니코티네이트 (1.5 g, 3.59 mmol, 67.2% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.01 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.82-7.78 (m, 2H), 7.38-7.34 (m, 1H), 3.96 (s, 3H); ES-LCMS m/z 334.0, 336.0 $[M+H]^+$.

[1640] 단계 5: (2-클로로-6-(3,5-디클로로페닐)-3-플루오로피리딘-4-일)메탄올

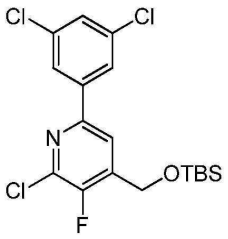


[1641]

[1642] MeOH (40 mL) 중 메틸 2-클로로-6-(3,5-디클로로페닐)-3-플루오로이소니코티네이트 (3 g, 7.62 mmol)의 용액에 $NaBH_4$ (0.577 g, 15.24 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 25℃에서 40분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 NH_4Cl 용액 (50 mL)의 첨가에 의해 켄칭하였다. 혼합물을 DCM (50 mL x 3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을

염수 (50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 20/1 → 10/1, TLC: PE/EtOAc = 5/1, R_f = 0.6)에 의해 정제하여 (2-클로로-6-(3,5-디클로로페닐)-3-플루오로피리딘-4-일)메탄올 (3 g, 7.19 mmol, 94.0% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.36 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 8.35-8.28 (m, 2H), 7.86 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H); ES-LCMS m/z 306.0, 308.0 $[M+H]^+$

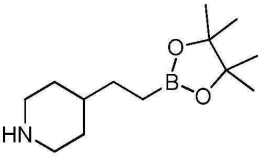
[1643] 단계 6: 4-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-2-클로로-6-(3,5-디클로로페닐)-3-플루오로피리딘



[1644]

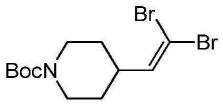
[1645] DCM (60 mL) 중 (2-클로로-6-(3,5-디클로로페닐)-3-플루오로피리딘-4-일)메탄올 (3.3 g, 7.91 mmol)의 용액에 1H-이미다졸 (2.155 g, 31.6 mmol) 및 TBSCl (4.77 g, 31.6 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 40℃에서 1시간 동안 교반하였다. H_2O (60 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 DCM (50 mL x 3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 10/1 → 5/1, TLC: PE/EtOAc = 5/1, R_f = 0.6)에 의해 정제하여 4-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-2-클로로-6-(3,5-디클로로페닐)-3-플루오로피리딘 (3.5 g, 7.07 mmol, 89.0% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.86-7.84 (m, 2H), 7.83 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.45-7.38 (m, 1H), 4.87 (s, 2H), 1.00 (s, 9H), 0.18 (s, 6H); ES-LCMS m/z 419.8, 421.8 $[M+H]^+$.

[1646] 중간체 64: 4-(2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)에틸)피페리딘



[1647]

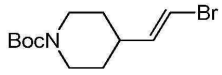
[1648] 단계 1: tert-부틸 4-(2,2-디브로모비닐)피페리딘-1-카르복실레이트



[1649]

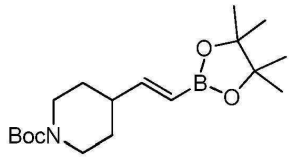
[1650] DCM (100 mL) 중 tert-부틸 4-포르밀피페리딘-1-카르복실레이트 (9 g, 42.2 mmol) 및 PPh_3 (22.14 g, 84 mmol)의 혼합물에 CBr_4 (28.0 g, 84 mmol)를 0℃에서 조금씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 N_2 분위기 하에 0℃에서 3시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 N_2 분위기 하에 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (순수한 PE → PE/EtOAc = 5/1, R_f = 0.7 (PE/EtOAc = 5/1))에 의해 정제하여 tert-부틸 4-(2,2-디브로모비닐)피페리딘-1-카르복실레이트 (6.91 g, 16.82 mmol, 39.9% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 6.16 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.00 (s, 2H), 2.70 (t, J = 12.0 Hz, 2H), 2.43-2.31 (m, 1H), 1.64 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.31-1.21 (m, 2H); ES-LCMS m/z 312.0, 314.0, 316.0 $[M-t-Bu+H]^+$.

[1651] 단계 2: (E)-tert-부틸 4-(2-브로모비닐)피페리딘-1-카르복실레이트

[1652] 

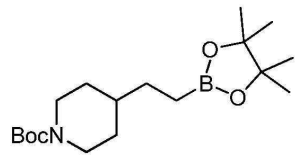
[1653] MeOH (40 mL) 및 THF (20.00 mL) 중 tert-부틸 4-(2,2-디브로모비닐)피페리딘-1-카르복실레이트 (5.91 g, 14.39 mmol)의 혼합물에 0℃에서 NH_4Cl (6.16 g, 115 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 N_2 분위기 하에 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, 아연 (3.76 g, 57.6 mmol)을 첨가하고, 전체 반응 혼합물을 N_2 분위기 하에 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. 여과한 후, 여과물을 농축시켜 (E)-tert-부틸 4-(2-브로모비닐)피페리딘-1-카르복실레이트 (4.3 g, 14.08 mmol, 98.0% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 6.21-5.85 (m, 2H), 4.06 (s, 2H), 2.82-2.64 (m, 2H), 2.21-2.05 (m, 1H), 1.66 (d, J = 13.0 Hz, 2H), 1.44-1.42 (m, 9H), 1.35-1.21 (m, 2H); ES-LCMS m/z 234.0, 236.0 $[M-t-Bu+H]^+$.

[1654] 단계 3: (E)-tert-부틸 4-(2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)비닐)피페리딘-1-카르복실레이트

[1655] 

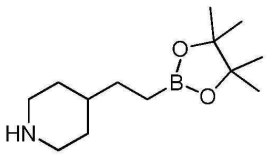
[1656] 1,4-디옥산 (30 mL) 중 (E)-tert-부틸 4-(2-브로모비닐)피페리딘-1-카르복실레이트 (2.3 g, 7.53 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보롤란) (2.87 g, 11.29 mmol), PPh_3 (0.197 g, 0.753 mmol), KOAc (1.478 g, 15.06 mmol) 및 $Pd_2(dba)_3$ (0.345 g, 0.376 mmol)의 혼합물을 110℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (순수한 PE → PE/EtOAc = 5/1, R_f = 0.7 (PE/EtOAc = 5/1))에 의해 정제하여 (E)-tert-부틸 4-(2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)비닐)피페리딘-1-카르복실레이트 (2 g, 2.97 mmol, 39.4% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 5.43 (dd, J = 1.5, 18.1 Hz, 1H), 5.03-4.96 (m, 1H), 2.78-2.70 (m, 4H), 2.22-2.15 (m, 1H), 1.69 (d, J = 16.3 Hz, 4H), 1.45 (s, 9H), 1.27 (s, 12H); ES-LCMS m/z 238.2 $[M-Boc+H]^+$.

[1657] 단계 4: tert-부틸 4-(2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)에틸)피페리딘-1-카르복실레이트

[1658] 

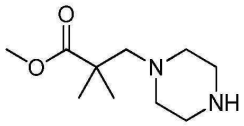
[1659] MeOH (30 mL) 중 (E)-tert-부틸 4-(2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)비닐)피페리딘-1-카르복실레이트 (2 g, 2.97 mmol)의 혼합물에 Pd/C (10 wt%, 3.16 g, 2.97 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 H_2 분위기 (15 psi) 하에 20℃에서 10분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축시켜 tert-부틸 4-(2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)에틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (1.6 g, 2.358 mmol, 80.0% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.70-2.57 (m, 4H), 1.62 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 1.42 (d, J = 2.0 Hz, 9H), 1.21 (s, 12H), 1.09-0.93 (m, 4H), 0.88-0.84 (m, 1H), 0.78-0.70 (m, 2H); ES-LCMS m/z 240.2 $[M+H]^+$.

[1660] 단계 5: 4-(2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)에틸)피페리딘, 트리플루오로아세트산 염

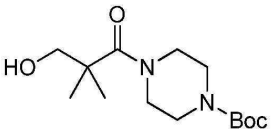
[1661] 

[1662] DCM (16 mL) 중 tert-부틸 4-(2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)에틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (600 mg, 0.884 mmol)의 용액에 TFA (4 mL, 51.9 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 30℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켜 4-(2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)에틸)피페리딘, 트리플루오로아세트산 염 (420 mg, 0.595 mmol, 67.2% 수율)을 갈색 오일로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.47 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 2.93 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 1.93 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 1.47-1.38 (m, 4H), 1.36-1.34 (m, 1H), 1.28-1.25 (m, 12H), 0.91-0.75 (m, 2H); ES-LCMS m/z 240.1 $[M+H]^+$.

[1663] 중간체 65: 메틸 2,2-디메틸-3-(피페라진-1-일)프로파노에이트

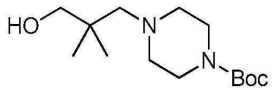
[1664] 

[1665] 단계 1: tert-부틸 4-(3-히드록시-2,2-디메틸프로파노일)피페라진-1-카르복실레이트

[1666] 

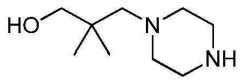
[1667] DCM (100 mL) 중 3-히드록시-2,2-디메틸프로판산 (3 g, 25.4 mmol), DIEA (13.31 mL, 76 mmol) 및 tert-부틸 피페라진-1-카르복실레이트 (5.68 g, 30.5 mmol)의 용액에 EDC (9.74 g, 50.8 mmol) 및 HOBt (7.78 g, 50.8 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 26℃에서 8시간 동안 교반하였다. 혼합물에 물 (80 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 EtOAc (100 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (60 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 20/1 → 2/1, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.4)에 의해 정제하여 tert-부틸 4-(3-히드록시-2,2-디메틸프로파노일)피페라진-1-카르복실레이트 (6 g, 18.86 mmol, 74.3% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.63-3.58 (m, 4H), 3.52-3.48 (m, 2H), 3.45-3.38 (m, 4H), 1.49-1.47 (m, 9H), 1.30-1.25 (m, 6H); ES-LCMS m/z 287.1 $[M+H]^+$.

[1668] 단계 2: tert-부틸 4-(3-히드록시-2,2-디메틸프로필)피페라진-1-카르복실레이트

[1669] 

[1670] THF (70 mL) 중 tert-부틸 4-(3-히드록시-2,2-디메틸프로파노일)피페라진-1-카르복실레이트 (5g, 15.71 mmol)의 용액에 BH_3·DMS (3.14 mL, 31.4 mmol)를 26℃에서 조금씩 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 80℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 MeOH (10 mL)로 켄칭하고, 농축시켰다. 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 5/1 → 1/1, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.3)에 의해 정제하여 tert-부틸 4-(3-히드록시-2,2-디메틸프로필)피페라진-1-카르복실레이트 (3 g, 9.91 mmol, 63.1% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.50 (s, 2H), 3.42 (brs, 4H), 2.54 (brs, 4H), 2.39 (s, 2H), 1.47-1.43 (m, 9H), 0.93 (s, 6H); ES-LCMS m/z 273.2 $[M+H]^+$.

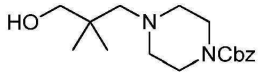
[1671] 단계 3: 2,2-디메틸-3-(피페라진-1-일)프로판-1-올, 2 히드로클로라이드



[1672]

[1673] EtOAc (10 mL) 중 tert-부틸 4-(3-히드록시-2,2-디메틸프로필)피페라진-1-카르복실레이트 (2 g, 6.61 mmol)의 용액에 HCl 용액 (EtOAc 중 4 M, 5 mL, 20.00 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 26℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켜 2,2-디메틸-3-(피페라진-1-일)프로판-1-올, 2 히드로클로라이드 (1.6 g, 5.55 mmol, 84.0% 수율)의 백색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 3.90 (br s, 1H), 3.77-3.59 (m, 6H), 3.58-3.51 (m, 3H), 3.34 (s, 2H), 1.12 (s, 6H); ES-LCMS m/z 173.2 $[M+H]^+$.

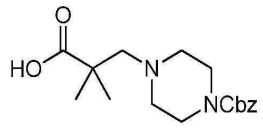
[1674] 단계 4: 벤질 4-(3-히드록시-2,2-디메틸프로필)피페라진-1-카르복실레이트



[1675]

[1676] DCM (50 mL) 중 2,2-디메틸-3-(피페라진-1-일)프로판-1-올, 2 히드로클로라이드 (1.6 g, 5.55 mmol) 및 DIEA (2.91 mL, 16.64 mmol)의 용액에 CbzCl (1.188 mL, 8.32 mmol)을 0℃에서 적가하였다. 이어서, 혼합물을 26℃에서 8시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (20 mL)로 켄칭하였다. 혼합물을 DCM (100 mL x 3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 5/1 → 1/1, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.5)에 의해 정제하여 벤질 4-(3-히드록시-2,2-디메틸프로필)피페라진-1-카르복실레이트 (1.8 g, 5.29 mmol, 95.0% 수율)을 연황색 오일로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.37-7.27 (m, 5H), 5.10 (s, 2H), 3.57-3.44 (m, 6H), 2.54 (br s, 4H), 2.38 (s, 2H), 0.91 (s, 6H); ES-LCMS m/z 307.3 $[M+H]^+$.

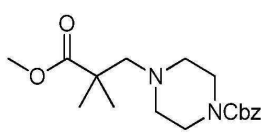
[1677] 단계 5: 3-(4-((벤질옥시)카르보닐)피페라진-1-일)-2,2-디메틸프로판산



[1678]

[1679] 아세톤 (5 mL) 중 벤질 4-(3-히드록시-2,2-디메틸프로필)피페라진-1-카르복실레이트 (1.3 g, 3.82 mmol)의 용액에 0℃에서 존스 시약 (5 mL) (존스 시약: H_2SO_4 (1 mL, 18.76 mmol) 중 크로뮴(VI) 옥시드 (1 g, 10.00 mmol)를 물을 사용하여 5 mL로 희석함)을 첨가하였다. 혼합물을 26℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 i-PrOH (10 mL)에 의해 켄칭하였다. 혼합물을 0℃에서 10분 동안 교반하였다. 수산화암모늄 (10 mL)을 혼합물에 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 여과하고, 농축시켜 3-(4-((벤질옥시)카르보닐)피페라진-1-일)-2,2-디메틸프로판산 (300 mg, 0.655 mmol, 44.6% 수율)을 갈색 오일로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.28 (br s, 5H), 5.11 (br s, 2H), 3.64-3.41 (m, 6H), 2.79-2.50 (m, 4H), 1.47-0.66 (m, 6H); ES-LCMS m/z 321.2 $[M+H]^+$.

[1680] 단계 6: 벤질 4-(3-메톡시-2,2-디메틸-3-옥소프로필)피페라진-1-카르복실레이트

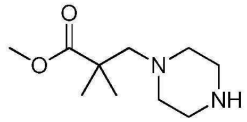


[1681]

[1682] MeOH (10.0 mL) 및 DCM (10.0 mL) 중 3-(4-((벤질옥시)카르보닐)피페라진-1-일)-2,2-디메틸프로판산 (1500 mg, 3.28 mmol)의 용액에 0℃에서 (디아조메틸)트리메틸실란 (헥산 중 2 M) (3.28 mL, 6.55 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 20/1 → 2/1, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.6)에 의해 정제하여 벤질 4-

(3-메톡시-2,2-디메틸-3-옥소프로필)피페라진-1-카르복실레이트 (600 mg, 1.669 mmol, 50.9% 수율)을 연황색 오일로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.40-7.24 (m, 5H), 5.09 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 3.63 (d, J = 4.2 Hz, 3H), 3.41 (d, J = 4.9 Hz, 4H), 2.51-2.31 (m, 6H), 1.14 (d, J = 4.2 Hz, 6H); ES-LCMS m/z 335.2 $[M+H]^+$.

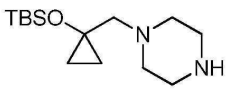
[1683] 단계 7: 메틸 2,2-디메틸-3-(피페라진-1-일)프로파노에이트



[1684]

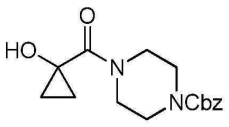
[1685] MeOH (10.0 mL) 중 벤질 4-(3-메톡시-2,2-디메틸-3-옥소프로필)피페라진-1-카르복실레이트 (600 mg, 1.669 mmol)의 용액에 26℃에서 Pd/C (10 wt%, 1776 mg, 1.669 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 H_2 분위기 하에 15 psi에서 26℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 여과하고, 농축시켜 메틸 2,2-디메틸-3-(피페라진-1-일)프로파노에이트 (250 mg, 0.999 mmol, 59.8% 수율)의 황색 오일을 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 3.67-3.60 (m, 3H), 2.85-2.76 (m, 3H), 2.57-2.34 (m, 7H), 1.16-1.11 (m, 6H); ES-LCMS m/z 201.2 $[M+H]^+$.

[1686] 중간체 66: 1-((1-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)시클로프로필)메틸)피페라진



[1687]

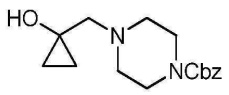
[1688] 단계 1: 벤질 4-(1-히드록시시클로프로판카르보닐)피페라진-1-카르복실레이트



[1689]

[1690] DCM (150 mL) 중 벤질 피페라진-1-카르복실레이트 (5 g, 22.70 mmol), 1-히드록시시클로프로판카르복실산 (2.78 g, 27.2 mmol), DIEA (39.6 mL, 227 mmol)의 혼합물에 EDC (6.53 g, 34.0 mmol) 및 HOBt (5.21 g, 34.0 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 20℃에서 10시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 DCM (100 mL) 및 물 (100 mL)로 희석하고, DCM (200 mL x 2)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 20:1, R_f = 0.5)에 의해 정제하여 벤질 4-(1-히드록시시클로프로판카르보닐)피페라진-1-카르복실레이트 (6 g, 18.89 mmol, 83.0% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.40-7.29 (m, 5H), 5.15 (s, 2H), 3.71 (br. s., 4H), 3.57-3.50 (m, 4H), 1.09-1.04 (m, 2H), 0.95-0.91 (m, 2H); ES-LCMS m/z 305.2 $[M+H]^+$.

[1691] 단계 2: 벤질 4-((1-히드록시시클로프로필)메틸)피페라진-1-카르복실레이트

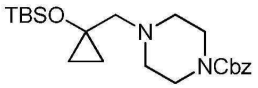


[1692]

[1693] THF (100 mL) 중 벤질 4-(1-히드록시시클로프로판카르보닐)피페라진-1-카르복실레이트 (5.5 g, 17.62 mmol)의 용액에 $BH_3 \cdot DMS$ (4 mL, 40.0 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 50℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 MeOH (20 mL)에 의해 켄칭하였다. 혼합물을 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 20:1, R_f = 0.5)에 의해 정제하여 벤질 4-((1-히드록시시클로프로필)메틸)피페라진-1-카르복실레이트 (3 g, 8.27 mmol, 46.9% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm

7.04-6.88 (m, 5H), 4.76 (s, 2H), 3.23-3.10 (m, 4H), 2.20 (br. s., 4H), 2.12 (s, 2H), 0.45 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 0.06-0.03 (m, 2H); ES-LCMS m/z 291.2 $[M+H]^+$.

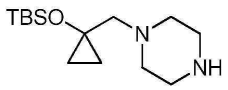
[1694] 단계 3: 벤질 4-((1-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)시클로프로필)메틸)피페라진-1-카르복실레이트



[1695]

[1696] DCM (100 mL) 중 벤질 4-((1-히드록시시클로프로필)메틸)피페라진-1-카르복실레이트 (3 g, 8.27 mmol), 1H-이미다졸 (1.688 g, 24.80 mmol)의 용액에 TBSCl (2.492 g, 16.53 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 40℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM (50 mL) 및 물 (100 mL)로 희석하고, DCM (100 mL x 2)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 5:1, R_f = 0.5)에 의해 정제하여 벤질 4-((1-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)시클로프로필)메틸)피페라진-1-카르복실레이트 (3 g, 7.31 mmol, 88.0% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.31-7.19 (m, 5H), 5.03 (s, 2H), 3.44-3.37 (m, 4H), 2.40 (br. s., 4H), 2.34 (s, 2H), 0.74 (s, 9H), 0.64-0.59 (m, 2H), 0.41-0.36 (m, 2H), 0.00 (s, 6H); ES-LCMS m/z 405.3 $[M+H]^+$.

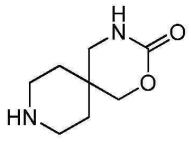
[1697] 단계 4: 1-((1-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)시클로프로필)메틸)피페라진



[1698]

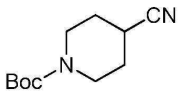
[1699] MeOH (40 mL) 중 벤질 4-((1-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)시클로프로필)메틸)피페라진-1-카르복실레이트 (3 g, 7.31 mmol)의 혼합물에 Pd/C (10 wt%, 0.778 g, 0.731 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 H_2 분위기 (40 psi) 하에 20℃에서 10시간 동안 교반하였다. 이어서, 용액을 여과하고, 농축시켜 1-((1-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)시클로프로필)메틸)피페라진 (2 g, 6.28 mmol, 86.0% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.90 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 2.54 (br. s., 4H), 2.36 (s, 2H), 0.75 (s, 9H), 0.64-0.58 (m, 2H), 0.40-0.37 (m, 2H), 0.00 (s, 6H); ES-LCMS m/z 271.2 $[M+H]^+$.

[1700] 중간체 67: 2-옥사-4,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-온



[1701]

[1702] 단계 1: tert-부틸 4-시아노피페리딘-1-카르복실레이트

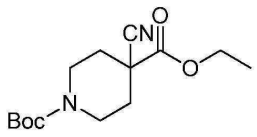


[1703]

[1704] DME (150 mL) 중 tert-부틸 4-옥소피페리딘-1-카르복실레이트 (5 g, 25.09 mmol), TosMIC (7.35 g, 37.6 mmol) 및 EtOH (2.93 mL, 50.2 mmol)의 용액에 -10℃에서 t-BuOK (8.45 g, 75 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 -10℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 25℃로 가온하고, 12시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (순수한 PE → PE/EtOAc = 3/1, TLC: PE/EtOAc = 5/1, R_f = 0.4)에 의해 정제하여 tert-부틸 4-시아노피페리딘-1-카르복실레이트 (3.5 g, 14.15 mmol, 56.4% 수율)을 갈색 오일로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.64 (ddd, J = 3.7, 7.1, 13.6 Hz, 2H), 3.32 (ddd, J = 3.6, 7.8, 13.9 Hz, 2H), 2.79 (tt, J = 4.1, 7.8 Hz, 1H), 1.91-1.74 (m,

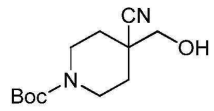
4H), 1.44 (s, 9H); ES-LCMS m/z 155.1 $[M-t-Bu+H]^+$.

[1705] 단계 2: 1-tert-부틸 4-에틸 4-시아노피페리딘-1,4-디카르복실레이트

[1706] 

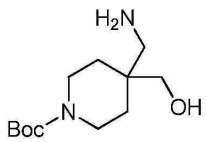
[1707] THF (50 mL) 중 tert-부틸 4-시아노피페리딘-1-카르복실레이트 (3.50 g, 14.15 mmol)의 용액에 N_2 분위기 하에 -78℃에서 LiHMDS (THF 중 1 M, 28.3 mL, 28.3 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 에틸 클로로포르메이트 (3 mL, 31.2 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 수성 NH_4Cl 용액에 의해 켄칭하였다. 이어서, 혼합물을 DCM (100 mL) 및 H_2O (100 mL) 사이에 분배하고, DCM (150 mL x 3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (100 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (순수한 PE → PE/EtOAc = 5/1, TLC: PE/EtOAc = 5/1, R_f = 0.6)에 의해 정제하여 1-tert-부틸 4-에틸 4-시아노피페리딘-1,4-디카르복실레이트 (3.9 g, 11.64 mmol, 82.0% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다: ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4.30-4.20 (m, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.08 (s, 2H), 2.07-1.89 (m, 4H), 1.45-1.40 (m, 9H), 1.34-1.26 (m, 3H); ES-LCMS m/z 183.1 $[M-Boc+H]^+$.

[1708] 단계 3: tert-부틸 4-시아노-4-(히드록시메틸)피페리딘-1-카르복실레이트

[1709] 

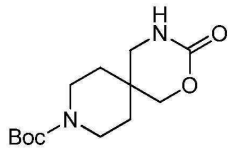
[1710] MeOH (30 mL) 중 1-tert-부틸 4-에틸 4-시아노피페리딘-1,4-디카르복실레이트 (3.8 g, 11.35 mmol)의 용액에 $NaBH_4$ (1.288 g, 34.0 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 수성 NH_4Cl 용액 (20 mL)에 의해 켄칭하고, DCM (100 mL x 3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 10/1 → 3/1, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.3)에 의해 정제하여 tert-부틸 4-시아노-4-(히드록시메틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (2.6 g, 9.74 mmol, 86.0% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다: ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4.16 (s, 2H), 3.66 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.02 (s, 2H), 2.37 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 1.95 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 1.45 (s, 11H); ES-LCMS m/z 141.2 [M+H-Boc]+.

[1711] 단계 4: tert-부틸 4-(아미노메틸)-4-(히드록시메틸)피페리딘-1-카르복실레이트

[1712] 

[1713] THF (15 mL) 중 tert-부틸 4-시아노-4-(히드록시메틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (1.5 g, 5.62 mmol)의 용액에 N_2 분위기 하에 0℃에서 $LiAlH_4$ (0.640 g, 16.85 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O (1.5 mL)에 이어서 10% NaOH 용액 (1.5 mL)에 의해 켄칭하였다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축시켜 tert-부틸 4-(아미노메틸)-4-(히드록시메틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (1.2 g, 2.95 mmol, 52.5% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다: ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4.34 (s, 2H), 3.73-3.66 (m, 4H), 2.83-2.80 (m, 4H), 2.27 (s, 2H), 1.44 (s, 9H); ES-LCMS m/z 189.2 $[M-t-Bu+H]^+$.

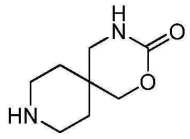
[1714] 단계 5: tert-부틸 3-옥소-2-옥사-4,9-디아자스피로[5.5]운데칸-9-카르복실레이트

[1715] 

[1716] DCM (10 mL) 중 tert-부틸 4-(아미노메틸)-4-(히드록시메틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (1.2 g, 2.95 mmol) 및 DIEA (1.029 mL, 5.89 mmol)의 혼합물에 디(1H-이미다졸-1-일)메타논 (0.573 g, 3.54 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 25℃에서 3시간 동안 교반하였다. 합한 반응 혼합물을 농축시켜 조 물질을 수득하였다. 조 물질을 정제용 HPLC (용리액으로서 MeCN/H_2O, 산성 조건)에 의해 정제하고, 이어서 동결건조시켜 tert-부틸 3-옥소-2-옥사-4,9-디아자스피로[5.5]운데칸-9-카르복실레이트 (50 mg, 0.175 mmol, 5.9% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 4.11 (s, 2H), 3.54 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 3.40-3.35 (m, 2H), 3.18 (s, 2H), 1.53 (t, J = 5.8 Hz, 4H), 1.45 (s, 9H);.

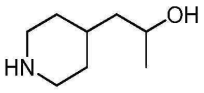
[1717] ES-LCMS m/z 215.1 $[M-t-Bu+H]^+$.

[1718] 단계 6: 2-옥사-4,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-온, 히드로클로라이드

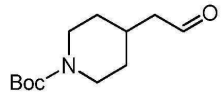
[1719] 

[1720] tert-부틸 3-옥소-2-옥사-4,9-디아자스피로[5.5]운데칸-9-카르복실레이트 (50 mg, 0.175 mmol) 및 HCl 용액 (EtOAc 중 4 M, 3 mL, 12.00 mmol)의 혼합물을 20℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 농축시켜 2-옥사-4,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-온, 히드로클로라이드 (35 mg, 0.152 mmol, 87.0% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 4.18 (s, 2H), 3.27-3.23 (m, 4H), 1.81 (t, J = 5.7 Hz, 4H), 1.38 (d, J = 6.0 Hz, 2H).

[1721] 중간체 68: 1-(피페리딘-4-일)프로판-2-올, 트리플루오로아세트산 염

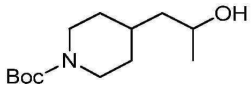
[1722] 

[1723] 단계 1: tert-부틸 4-(2-옥소에틸)피페리딘-1-카르복실레이트

[1724] 

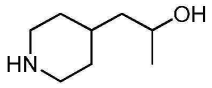
[1725] -78℃로 냉각시킨 DCM (160 mL) 중 옥살릴 디클로라이드 (13.39 mL, 157 mmol)의 용액에 DCM (120 mL) 중 DMSO (16.71 mL, 235 mmol)의 용액을 30분에 걸쳐 적가하였다. 첨가가 완결된 후, 혼합물을 - 70℃로 20분에 걸쳐 가온하였다. 이어서, 혼합물에 DCM (120 mL) 중 tert-부틸 4-(2-히드록시에틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (20 g, 78 mmol)의 용액을 30분에 걸쳐 적가하였다. 후속적으로, DCM (80 mL) 중 DIEA (82 mL, 471 mmol)의 용액을 20분에 걸쳐 첨가하고, 이어서 반응 플라스크를 조로부터 제거하고, 60분에 걸쳐 0℃로 가온되도록 하였다. 반응 용액을 빙냉 0.5 N HCl 용액 (240 mL)이 채워진 1000 mL 분리 깔때기에 옮겼다. 2개의 상을 분리하고, 수성 상을 DCM (200 mL x 3)으로 추출하였다. 합한 유기 상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 tert-부틸 4-(2-옥소에틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (16.5 g, 65.3 mmol, 83.0% 수율)의 연황색 오일을 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.77 (s, 1H), 4.07 (s, 2H), 2.73 (bt, J = 12.5 Hz, 2H), 2.37 (dd, J = 1.7, 6.7 Hz, 2H), 2.11-1.93 (m, 1H), 1.68 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 1.48-1.38 (m, 9H), 1.26-1.03 (m, 2H)

[1726] 단계 2: tert-부틸 4-(2-히드록시프로필)피페리딘-1-카르복실레이트

[1727] 

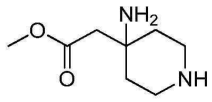
[1728] 0℃로 냉각시킨 THF (20 mL) 중 tert-부틸 4-(2-옥소에틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (1 g, 3.96 mmol)의 용액에 N_2 분위기 하에 MeMgBr (THF 중 3 M, 1.980 mL, 5.94 mmol)을 적가하였다. 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 수성 NH_4Cl 용액 (20 mL)으로 켄칭하고, EtOAc (30 mL x 2)로 추출하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (순수한 PE → PE/EtOAc = 5/1, TLC: PE/EtOAc = 3:1, R_f = 0.3)에 의해 정제하여 tert-부틸 4-(2-히드록시프로필)피페리딘-1-카르복실레이트 (700 mg, 2.59 mmol, 65.4% 수율)의 무색 오일을 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4.08-4.01 (m, 2H), 3.86 (s, 1H), 2.66-2.63 (m, 2H), 1.67-1.65 (m, 1H), 1.57-1.54 (m, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.24-1.19 (m, 6H), 1.14-1.13 (m, 2H); ES-LCMS m/z: 188.1 $[M-t-Bu+H]^+$.

[1729] 단계 3: 1-(피페리딘-4-일)프로판-2-올, 트리플루오로아세트산 염

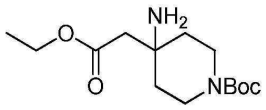
[1730] 

[1731] DCM (20 mL) 중 tert-부틸 4-(2-히드록시프로필)피페리딘-1-카르복실레이트 (700 mg, 2.59 mmol)의 용액에 TFA (5 mL, 64.9 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켜 1-(피페리딘-4-일)프로판-2-올, 트리플루오로아세트산 (700 mg, 2.313 mmol, 89.0% 수율)의 갈색 오일을 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 5.28-5.20 (m, 1H), 3.38-3.34 (m, 2H), 2.98-2.95 (m, 2H), 2.00-1.98 (m, 2H), 1.79-1.77 (m, 2H), 1.64-1.55 (m, 1H), 1.49-1.40 (m, 2H), 1.38-1.37 (m, 3H); ES-LCMS m/z: 144.1 $[M+H]^+$.

[1732] 중간체 69: 에틸 2-(4-아미노피페리딘-4-일)아세테이트, 2 히드로클로라이드

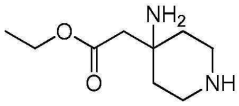
[1733] 

[1734] 단계 1: tert-부틸 4-아미노-4-(2-에톡시-2-옥소에틸)피페리딘-1-카르복실레이트

[1735] 

[1736] EtOH (200 mL) 중 3-에톡시-3-옥소프로판산 (13.26 g, 100 mmol) 및 NH_4OAc (10.83 g, 141 mmol)의 혼합물에 N_2 분위기 하에 85℃에서 tert-부틸 4-옥소피페리딘-1-카르복실레이트 (20 g, 100 mmol)를 여러 번으로 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 85℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시킨 다음, 포화 수성 $NaHCO_3$ (100 mL) 용액을 첨가하였다. 혼합물을 DCM (100 mL x 3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (순수한 DCM → DCM/MeOH = 10/1; TLC: DCM/MeOH = 8/1, R_f = 0.5)에 의해 정제하여 tert-부틸 4-아미노-4-(2-에톡시-2-옥소에틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (12 g, 33.5 mmol, 33.4% 수율)을 갈색 오일로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4.23-4.13 (m, 2H), 3.73-3.59 (m, 2H), 3.42 (d, J = 13.5 Hz, 2H), 2.77 (s, 2H), 2.02-1.87 (m, 2H), 1.79 (s, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.31-1.20 (m, 3H); ES-LCMS m/z 287.4 $[M+H]^+$.

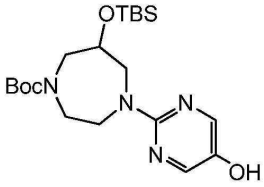
[1737] 단계 2: 에틸 2-(4-아미노피페리딘-4-일)아세테이트, 2 히드로클로라이드



[1738]

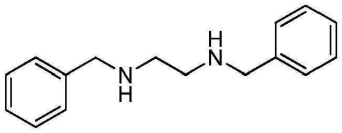
[1739] tert-부틸 4-아미노-4-(2-에톡시-2-옥소에틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (15 g, 41.9 mmol)의 혼합물에 25℃에서 HCl 용액 (EtOAc 중 4 M, 100 mL)을 여러 번으로 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 25℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켜 에틸 2-(4-아미노피페리딘-4-일)아세테이트, 2 히드로클로라이드 (12 g, 37.0 mmol, 88.0% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4.27-4.15 (m, 2H), 3.47-3.34 (m, 2H), 3.29-3.25 (m, 2H), 2.99 (s, 2H), 2.27-2.12 (m, 4H), 1.31-1.23 (m, 3H).

[1740] 중간체 70: tert-부틸 6-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-4-(5-히드록시피리미딘-2-일)-1,4-디아제판-1-카르복실레이트



[1741]

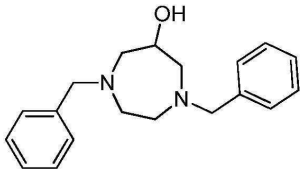
[1742] 단계 1: N^1,N^2-디벤질에탄-1,2-디아민



[1743]

[1744] MeOH (400 mL) 중 에탄-1,2-디아민 (22.27 mL, 333 mmol) 및 4 Å 분자체 (8 g, 333 mmol)의 혼합물에 벤즈알데히드 (67.3 mL, 666 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 N_2 분위기 하에 80℃에서 4시간 동안 교반한 다음, 빙조로 냉각시켰다. 이어서, $NaBH_4$ (54.1 g, 1431 mmol)를 천천히 첨가하고, 혼합물을 0℃에서 4시간 동안 교반하였다. 포화 수성 NH_4Cl 용액 (800 mL)을 혼합물에 천천히 첨가하였다. 혼합물을 여과하고, 농축시켜 잔류물을 수득하였으며, 이를 DCM (500 mL) 및 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액 (500 mL) 사이에 분배하고, DCM (500 mL x 2)으로 추출하였다 . 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 20:1 → 10/1, TLC: DCM/MeOH = 10:1, R_f = 0.5)에 의해 정제하여 N^1,N^2-디벤질에탄-1,2-디아민 (42 g, 140 mmol, 42.0% 수율)을 연황색 고체로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.31 (d, J = 4.4 Hz, 10H), 3.71 (s, 4H), 2.71 (s, 4H); ES-LCMS m/z 241.3 $[M+H]^+$.

[1745] 단계 2: 1,4-디벤질-1,4-디아제판-6-올

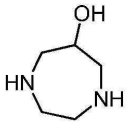


[1746]

[1747] 톨루엔 (100 mL) 중 N^1,N^2-디벤질에탄-1,2-디아민 (5 g, 16.64 mmol)의 용액에 1,3-디브로모프로판-2-올 (3.81 g, 17.47 mmol) 및 Et_3N (4.64 mL, 33.3 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 125℃에서 7시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켜 잔류물을 수득하였으며, 이를 DCM (30 mL) 및 H_2O (20 mL) 사이에 분배하고, DCM (30 mL x 2)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다.

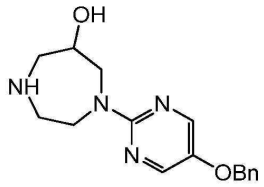
조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 20/1 → 10/1, TLC: PE/EtOAc = 1:1 R_f = 0.5)에 의해 정제하여 1,4-디벤질-1,4-디아제판-6-올 (3.8 g, 10.26 mmol, 61.6% 수율)의 연황색 오일을 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.40-7.17 (m, 10H), 3.85-3.78 (m, 1H), 3.71-3.61 (m, 4H), 2.89 (dd, J = 4.4, 12.8 Hz, 2H), 2.73-2.59 (m, 6H); ES-LCMS m/z 297.1 $[M+H]^+$.

[1748] 단계 3: 1,4-디아제판-6-올

[1749] 

[1750] MeOH (10 mL) 중 1,4-디벤질-1,4-디아제판-6-올 (3.8 g, 10.26 mmol)의 용액에 Pd/C (10 wt%, 800 mg, 0.752 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 H_2 분위기 (50 psi) 하에 25℃에서 8시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 농축시켜 1,4-디아제판-6-올 (1.2 g, 8.26 mmol, 81.0% 수율)의 황색 오일을 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.80-3.73 (m, 1H), 3.05-2.94 (m, 4H), 2.90-2.77 (m, 4H), 2.30 (br.s, 2H).

[1751] 단계 4: 1-(5-(벤질옥시)피리미딘-2-일)-1,4-디아제판-6-올

[1752] 

[1753] DMSO (100 mL) 중 5-(벤질옥시)-2-클로로피리미딘 (850 mg, 3.66 mmol) 및 1,4-디아제판-6-올 (1063 mg, 7.32 mmol)의 혼합물에 DIEA (0.639 mL, 3.66 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 130℃에서 8시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 플래쉬 크로마토그래피 (순수한 DCM → DCM/MeOH = 10/1, TLC: DCM/MeOH = 10/1, R_f = 0.12)에 의해 정제하여 1-(5-(벤질옥시) 피리미딘-2-일)-1,4-디아제판-6-올 (1 g, 3.06 mmol, 84.0% 수율)을 연황색 고체로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.01 (s, 2H), 7.35-7.20 (m, 5H), 4.94 (s, 2H), 4.13 (td, J = 4.2, 8.7 Hz, 1H), 4.03-3.76 (m, 4H), 3.16-3.07 (m, 1H), 3.01-2.86 (m, 3H); ES-LCMS m/z 301.1 $[M+H]^+$.

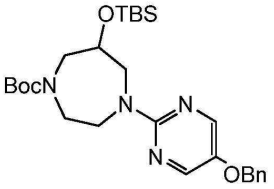
[1754] 단계 5: tert-부틸 4-(5-(벤질옥시)피리미딘-2-일)-6-히드록시-1,4-디아제판-1-카르복실레이트

[1755]

[1756] DCM (50 mL) 중 1-(5-(벤질옥시)피리미딘-2-일)-1,4-디아제판-6-올 (1 g, 3.06 mmol) 및 DIEA (1.188 g, 9.19 mmol)의 용액에 Boc_2O (0.711 mL, 3.06 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. DCM (50 mL)을 첨가하고, 수성 시트르산 (10%, 50 mL x 3)로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 tert-부틸 4-(5-(벤질옥시)피리미딘-2-일)-6-히드록시-1,4-디아제판-1-카르복실레이트 (1 g, 2.460 mmol, 80.0% 수율)을 연황색 고체로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.02 (s, 2H), 7.35-7.27 (m, 5H), 4.95 (s, 2H), 4.01 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 3.90 (dd, J = 6.0, 14.3 Hz, 1H), 3.78-3.66 (m, 1H), 3.64-3.45 (m, 2H), 3.38 (dd, J = 4.9, 15.4 Hz, 1H), 3.11-3.01 (m, 1H), 2.94-2.83 (m, 1H), 2.51 (dd, J = 9.0, 14.3 Hz, 1H), 1.40 (s, 9H); ES-LCMS m/z 401.2 $[M+H]^+$.

[1757] 단계 6: tert-부틸 4-(5-(벤질옥시)피리미딘-2-일)-6-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-1,4-디아제판-1-카르복실레

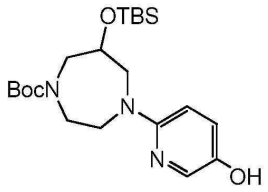
이트



[1758]

[1759] DCM (100 mL) 중 tert-부틸 4-(5-(벤질옥시)피리미딘-2-일)-6-히드록시-1,4-디아제판-1-카르복실레이트 (1 g, 2.460 mmol), 1H-이미다졸 (0.502 g, 7.38 mmol)의 용액에 TBSCl (0.741 g, 4.92 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 40℃에서 20시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 이 반응 혼합물을 DCM (100 mL) 및 물 (100 mL)로 희석하고, DCM (100 mL x 2)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 8/1 → 5/1, TLC: PE/EtOAc = 5:1, R_f = 0.5)에 의해 정제하여 tert-부틸 4-(5-(벤질옥시)피리미딘-2-일)-6-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-1,4-디아제판-1-카르복실레이트 (1.3 g, 2.432 mmol, 99.0% 수율)을 연황색 고체로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.96 (s, 2H), 7.32-7.19 (m, 5H), 4.87 (d, J = 3.5 Hz, 2H), 4.30-4.11 (m, 2H), 3.86-3.75 (m, 1H), 3.65 (dd, J = 3.5, 14.1 Hz, 1H), 3.24-3.11 (m, 1H), 3.07-2.95 (m, 2H), 2.80 (dd, J = 9.0, 13.9 Hz, 1H), 2.66 (dd, J = 9.5, 13.5 Hz, 1H), 1.25-1.15 (m, 9H), 0.84-0.73 (m, 9H), 0.08-0.02 (m, 6H); ES-LCMS m/z 515.3 $[M+H]^+$.

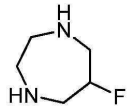
[1760] 단계 7: tert-부틸 6-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-4-(5-히드록시피리미딘-2-일)-1,4-디아제판-1-카르복실레이트



[1761]

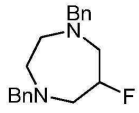
[1762] MeOH (50 mL) 중 tert-부틸 4-(5-(벤질옥시)피리미딘-2-일)-6-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-1,4-디아제판-1-카르복실레이트 (1.3 g, 2.432 mmol)의 용액에 Pd/C (10 wt%, 0.259 g, 0.243 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 H_2 분위기 (16 psi) 하에 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 여과한 후, 여과물을 농축시켜 tert-부틸 6-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-4-(5-히드록시피리미딘-2-일)-1,4-디아제판-1-카르복실레이트 (1 g, 2.256 mmol, 93.0% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.99-7.92 (m, 2H), 4.44-4.33 (m, 2H), 4.14-3.91 (m, 3H), 3.88-3.76 (m, 1H), 3.15-3.03 (m, 2H), 2.90 (dt, J = 4.2, 13.6 Hz, 1H), 1.30 (d, J = 9.3 Hz, 9H), 0.96-0.90 (m, 9H), 0.21-0.13 (m, 6H); ES-LCMS m/z 425.3 $[M+H]^+$.

[1763] 중간체 71:6-플루오로-1,4-디아제판



[1764]

[1765] 단계 1: 1,4-디벤질-6-플루오로-1,4-디아제판

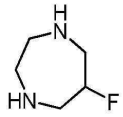


[1766]

[1767] DCM (50 mL) 중 1,4-디벤질-1,4-디아제판-6-올 (3 g, 8.10 mmol)의 혼합물에 0℃에서 DAST (1.605 mL, 12.15 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액 (50

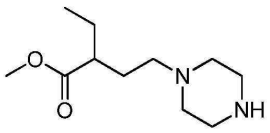
mL)의 첨가에 의해 0℃에서 켄칭하였다. 혼합물을 DCM (50 mL x 3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (EtOAc/PE = 0/1 → 1/2, TLC: EtOAc/PE = 1/3, R_f = 0.5)에 의해 정제하여 1,4-디벤질-6-플루오로-1,4-디아제판 (900 mg, 2.56 mmol, 31.7% 수율)을 연황색 고체로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.31-7.18 (m, 10H), 4.59 (dd, J = 4.4, 9.9 Hz, 1H), 4.10-3.96 (m, 2H), 3.54-3.47 (m, 2H), 2.80-2.64 (m, 4H), 2.37-2.13 (m, 4H); ES-LCMS m/z 298.8 $[M+H]^+$.

[1768] 단계 2: 6-플루오로-1,4-디아제판

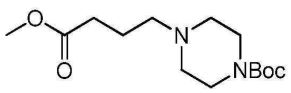
[1769] 

[1770] MeOH (10 mL) 중 1,4-디벤질-6-플루오로-1,4-디아제판 (300 mg, 0.855 mmol)의 혼합물에 Pd/C (10 wt%, 455 mg, 0.427 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 H_2 (50 psi) 하에 50℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, MeOH (20 mL x 2)로 세척하였다. 여과물을 농축시켜 6-플루오로-1,4-디아제판 (110 mg, 0.745 mmol, 87.0% 수율)을 연황색 고체로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 4.44-4.36 (m, 1H), 2.99-2.91 (m, 4H), 2.83-2.34 (m, 4H).

[1771] 중간체 72: 메틸 2-에틸-4-(피페라진-1-일)부타노에이트, 2 히드로클로라이드

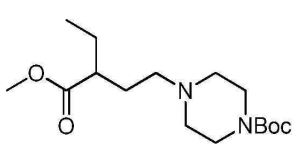
[1772] 

[1773] 단계 1: tert-부틸 4-(4-메톡시-4-옥소부틸)피페라진-1-카르복실레이트

[1774] 

[1775] MeCN (60 mL) 중 tert-부틸 피페라진-1-카르복실레이트 (3 g, 16.11 mmol), 메틸 4-브로모부타노에이트 (4.37 g, 24.16 mmol) 및 K_2CO_3 (6.68 g, 48.3 mmol)의 혼합물을 80℃에서 6시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 10/1 → 2/1, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.4)에 의해 정제하여 tert-부틸 4-(4-메톡시-4-옥소부틸)피페라진-1-카르복실레이트 (4.5 g, 14.14 mmol, 88.0% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.67 (s, 3H), 3.45-3.35 (m, 4H), 2.36 (dt, J = 1.4, 7.2 Hz, 8H), 1.81 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.46 (s, 9H); ES-LCMS m/z 287.2 $[M+H]^+$.

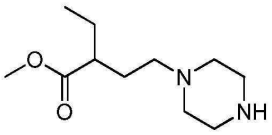
[1776] 단계 2: tert-부틸 4-(3-(메톡시카르보닐)펜틸)피페라진-1-카르복실레이트

[1777] 

[1778] THF (50 mL) 중 디이소프로필아민 (1.792 mL, 12.57 mmol)의 혼합물에 n-BuLi (헥산 중 2.5 M, 5.03 mL, 12.57 mmol)을 -78℃에서 적가하였다. 이어서, 혼합물을 -78℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. tert-부틸 4-(4-메톡시-4-옥소부틸)피페라진-1-카르복실레이트 (2 g, 6.29 mmol)를 혼합물에 N_2 분위기 하에 -78℃에서 적가하였다. 이어서, 혼합물을 N_2 분위기 하에 0℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 아이오도에탄 (1.524 mL, 18.86 mmol)을 -78℃에서 혼합물에 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 N_2 분위기 하에 26℃에서 7시간 동안 교반하였다. 혼합물

을 포화 수성 NH_4Cl 용액 (20 mL)의 첨가에 의해 0℃에서 켄칭하였다. 혼합물을 EtOAc (100 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 5/1 → 2/1, TLC: PE/EtOAc = 5/1, R_f = 0.6)에 의해 정제하여 tert-부틸 4-(3-(메톡시카르보닐)펜틸)피페라진-1-카르복실레이트 (1.5 g, 4.29 mmol, 68.3% 수율)을 연황색 오일로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.65 (s, 3H), 3.37 (d, J = 4.0 Hz, 4H), 2.37-2.20 (m, 7H), 1.68-1.49 (m, 4H), 1.43 (s, 9H), 0.87 (t, J = 7.4 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 315.3 $[M+H]^+$.

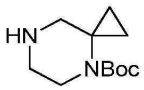
[1779] 단계 3: 메틸 2-에틸-4-(피페라진-1-일)부타노에이트, 2 히드로클로라이드



[1780]

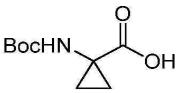
[1781] EtOAc (10 mL) 중 tert-부틸 4-(3-(메톡시카르보닐)펜틸)피페라진-1-카르복실레이트 (500 mg, 1.431 mmol)의 용액에 26℃에서 HCl 용액 (EtOAc 중 4 M) (5 mL, 20.00 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 26℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켜 메틸 2-에틸-4-(피페라진-1-일)부타노에이트, 2 히드로클로라이드 (450 mg, 1.332 mmol, 93.0% 수율)을 연한색 고체로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 4.17-3.39 (m, 11H), 3.28-3.18 (m, 2H), 2.53-2.41 (m, 1H), 2.16-1.90 (m, 2H), 1.77-1.57 (m, 2H), 0.92 (t, J = 7.4 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 215.1 $[M+H]^+$.

[1782] 중간체 73: tert-부틸 4,7-디아자스피로[2.5]옥탄-4-카르복실레이트



[1783]

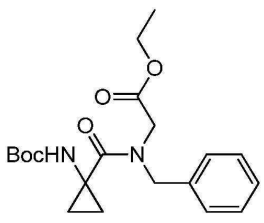
[1784] 단계 1: 1-((tert-부톡시카르보닐)아미노)시클로프로판카르복실산



[1785]

[1786] MeCN (400 mL) 중 1-아미노시클로프로판카르복실산 (30 g, 297 mmol) 및 테트라메틸암모늄 수산화물 (27.0 g, 297 mmol)의 용액에 Boc_2O (130 g, 593 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 15℃에서 24시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, EtOAc (500 mL)로 용해시켰다. 혼합물을 포화 시트르산 용액 (200 mL x 2)으로 세척하였다. 유기 상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켜 1-((tert-부톡시카르보닐)아미노)시클로프로판카르복실산 (30 g, 142 mmol, 47.7% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.26 (br. s., 1H), 7.40 (s, 1H), 1.37 (s, 9H), 1.29-1.22 (m, 2H), 1.02-0.89 (m, 2H); ES-LCMS m/z 146.1 $[M-t-Bu+H]^+$.

[1787] 단계 2: 에틸 2-(N-벤질-1-((tert-부톡시카르보닐)아미노)시클로프로판카르복스아미도)아세테이트

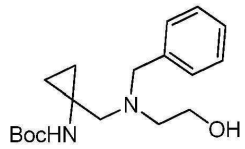


[1788]

[1789] DMF (500 mL) 중 에틸 2-(벤질아미노)아세테이트 (27.4 g, 142 mmol), EDC (32.6 g, 170 mmol), HOBt (26.0 g, 170 mmol) 및 1-((tert-부톡시카르보닐)아미노)시클로프로판카르복실산 (30 g, 142 mmol)의 용액에 DIEA (124 mL, 708 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 15℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을

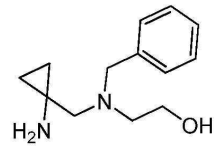
농축시키고, DCM (1 L)으로 용해시켰다. 혼합물을 포화 시트르산 용액 (500 mL x 2) 및 10% 수성 NaOH 용액 (500 mL)으로 세척하였다. 유기 상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켜 에틸 2-(N-벤질-1-((tert-부톡시카르보닐)아미노)시클로프로판카르복스아미도)아세테이트 (40 g, 94 mmol, 66.7% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.38-7.27 (m, 3H), 7.21 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 5.30-4.49 (m, 4H), 4.19-4.14 (m, 2H), 1.35 (s., 9H), 1.27-1.23 (m, 3H), 1.23-0.76 (m, 4H); ES-LCMS m/z 321.1 $[M-t-Bu+H]^+$.

[1790] 단계 3: tert-부틸 (1-((벤질(2-히드록시에틸)아미노)메틸)시클로프로필)카르바메이트

[1791] 

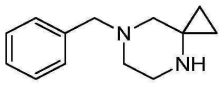
[1792] THF (100 mL) 중 에틸 2-(N-벤질-1-((tert-부톡시카르보닐)아미노)시클로프로판카르복스아미도)아세테이트 (15 g, 35.4 mmol)를 THF (400 mL) 중 $LiAlH_4$ (13.45 g, 354 mmol)의 혼합물에 적가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 용액에 H_2O (13.5 mL), 10% 수성 NaOH 용액 (13.5 mL) 및 H_2O (40.5 mL)를 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 여과하고, 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 플래쉬 크로마토그래피 (순수한 DCM → DCM/MeOH = 10/1, TLC: DCM/MeOH = 10/1, R_f = 0.53)에 의해 정제하여 tert-부틸 (1-((벤질(2-히드록시에틸)아미노)메틸)시클로프로필)카르바메이트 (3.75 g, 11.7 mmol, 22.5% 수율)을 갈색 오일로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.37-7.22 (m, 5H), 3.75-3.64 (m, 2H), 3.59 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 2.80-2.68 (m, 2H), 2.61 (s, 2H), 1.44 (s, 9H), 0.84-0.74 (m, 2H), 0.65-0.52 (m, 2H); ES-LCMS m/z 321.3 $[M+H]^+$.

[1793] 단계 4: 2-(((1-아미노시클로프로필)메틸)(벤질)아미노)에탄올

[1794] 

[1795] tert-부틸 (1-((벤질(2-히드록시에틸)아미노)메틸)시클로프로필)카르바메이트 (10 g, 28.1 mmol)를 HCl 용액 (EtOAc 중 4 M, 50 mL, 200 mmol) 중에 용해시켰다. 혼합물을 20℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, DCM(100 mL)으로 용해시켰다. 혼합물을 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액(50 mL)으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켜 2-(((1-아미노시클로프로필)메틸)(벤질)아미노)에탄올 (6 g, 24.51 mmol, 87.0% 수율)을 갈색 오일로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 6.98-6.86 (m, 5H), 3.37-3.30 (m, 2H), 3.25 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 2.35 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 2.10 (s, 2H), 0.32-0.14 (m, 2H), 0.06-0.07 (m, 2H); ES-LCMS m/z 221.1 $[M+H]^+$.

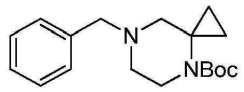
[1796] 단계 5: 7-벤질-4,7-디아자스피로[2.5]옥탄

[1797] 

[1798] THF (50 mL) 중 2-(((1-아미노시클로프로필)메틸)(벤질)아미노)에탄올 (6 g, 24.51 mmol) 및 PPh_3 (9.64 g, 36.8 mmol)의 용액에 DIAD (7.15 mL, 36.8 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 N_2 분위기 하에 15℃에서 8시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc (100 mL)로 희석하고, 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액 (50 mL)으로 세척하였다. 이어서, 유기 상을 EtOAc (150 mL) 및 1 N HCl 용액 (50 mL) 사이에 분배하였다. 수성 상을 NaOH 고체를 사용하여 pH = 9로 조정하고, EtOAc (200 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켜 7-벤질-4,7-디아자스피로[2.5]옥탄 (7 g, 20.76 mmol, 85.0% 수율)을 갈색 오일로서 수득

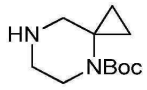
하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.38-7.25 (m, 5H), 3.49 (s, 2H), 2.97 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 2.55-2.37 (m, 2H), 2.22 (s, 2H), 0.65-0.54 (m, 2H), 0.48-0.36 (m, 2H).

[1799] 단계 6: tert-부틸 7-벤질-4,7-디아자스피로[2.5]옥탄-4-카르복실레이트

[1800] 

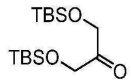
[1801] DCM (200 mL) 중 7-벤질-4,7-디아자스피로[2.5]옥탄 (7 g, 20.76 mmol) 및 DIEA (14.50 mL, 83 mmol)의 용액에 Boc_2O (9.64 mL, 41.5 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 15℃에서 8시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 플래쉬 크로마토그래피 (순수한 DCM → DCM/MeOH = 10/1, TLC: DCM/MeOH = 10/1, R_f = 0.7)에 의해 정제하여 tert-부틸 7-벤질-4,7-디아자스피로[2.5]옥탄-4-카르복실레이트 (6 g, 17.86 mmol, 86.0% 수율)을 갈색 고체로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.37-7.24 (m, 5H), 3.64-3.52 (m, 2H), 3.47 (s, 2H), 2.47 (s., 2H), 2.20 (s., 2H), 1.52-1.43 (m, 9H), 0.95 (s., 2H), 0.67 (s., 2H); ES-LCMS m/z 303.3 $[M+H]^+$.

[1802] 단계 7: tert-부틸 4,7-디아자스피로[2.5]옥탄-4-카르복실레이트

[1803] 

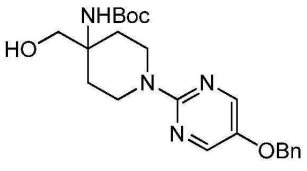
[1804] MeOH (50 mL) 중 tert-부틸 7-벤질-4,7-디아자스피로[2.5]옥탄-4-카르복실레이트 (6 g, 17.86 mmol)의 용액에 N_2 분위기 하에 Pd/C (10 wt%, 1.900 g, 1.786 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 H_2 분위기 (15 psi) 하에 15℃에서 8시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 농축시켜 tert-부틸 4,7-디아자스피로[2.5]옥탄-4-카르복실레이트 (3.9 g, 16.53 mmol, 93.0% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.60-3.37 (m, 2H), 2.83 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 2.64 (s., 2H), 1.51-1.38 (m, 9H), 1.05-0.85 (m, 2H), 0.70 (s., 2H); ES-LCMS m/z 303.3 $[M+H]^+$.

[1805] 중간체 74: 2,2,3,3,9,9,10,10-옥타메틸-4,8-디옥사-3,9-디실라운데칸-6-온

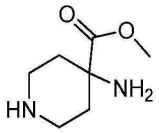
[1806] 

[1807] DCM (80 mL) 중 1,3-디히드록시프로판-2-온 (5 g, 55.5 mmol) 및 1H-이미다졸 (11.34 g, 167 mmol)의 용액에 TBSCl (16.73 g, 111 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 40℃에서에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물에 포화 수성 NH_4Cl 용액 (30 mL)을 첨가하고, DCM (80 mL x 2)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (30 mL)로 세척하고, dried over Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (순수한 PE → PE/EtOAc = 10:1, TLC PE/EtOAc = 10:1, R_f = 0.7)에 의해 정제하여 2,2,3,3,9,9,10,10-옥타메틸-4,8-디옥사-3,9-디실라운데칸-6-온 (7.277 g, 18.27 mmol, 32.9% 수율)의 무색 오일을 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4.40 (s, 4H), 0.91 (s, 18H), 0.08 (s, 12H).

[1808] 중간체 75: tert-부틸 (1-(5-(벤질옥시)피리미딘-2-일)-4-(히드록시메틸)피페리딘-4-일) 카르바메이트

[1809] 

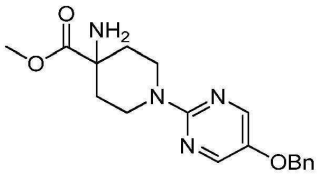
[1810] 단계 1: 메틸 4-아미노피페리딘-4-카르복실레이트, 2 히드로클로라이드



[1811]

[1812] HCl 용액 (MeOH 중 4 M) (50 mL, 200 mmol) 중 4-아미노-1-(tert-부톡시카르보닐)피페리딘-4-카르복실산 (3 g, 12.28 mmol)의 혼합물을 80℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 농축시켜 메틸 4-아미노피페리딘-4-카르복실레이트, 2 히드로클로라이드 (2.8 g, 11.51 mmol, 94.0% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 3.91 (s, 3H), 3.53-3.46 (m, 2H), 3.44-3.35 (m, 2H), 2.47 (d, J = 14.8 Hz, 2H), 2.23 (ddd, J = 4.6, 10.9, 14.9 Hz, 2H); ES-LCMS m/z 159.2 $[M+H]^+$.

[1813] 단계 2: 메틸 4-아미노-1-(5-(벤질옥시)피리미딘-2-일)피페리딘-4-카르복실레이트



[1814]

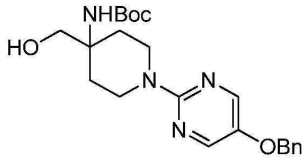
[1815] DMSO (30 mL) 중 메틸 4-아미노피페리딘-4-카르복실레이트, 2 히드로클로라이드 (2.8 g, 11.51 mmol), 5-(벤질옥시)-2-클로로피리미딘 (3.17 g, 13.81 mmol) 및 DIEA (8.04 mL, 46.0 mmol)의 혼합물을 N_2 분위기 하에 120℃에서 12시간 동안 교반하였다. 이어서, 물 (50 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 DCM (150 mL x 3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 조 물질을 수득하였다. 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (순수한 DCM → DCM/MeOH = 10/1, TLC: DCM/MeOH = 10/1, R_f = 0.4)에 의해 정제하여 메틸 4-아미노-1-(5-(벤질옥시)피리미딘-2-일)피페리딘-4-카르복실레이트 (1.5 g, 3.94 mmol, 34.3% 수율)을 갈색 오일로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.09 (s, 2H), 7.40-7.28 (m, 5H), 4.99 (s, 2H), 3.99 (td, J = 4.8, 13.5 Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.65 (ddd, J = 3.3, 9.8, 13.3 Hz, 2H), 2.05 (ddd, J = 4.1, 9.7, 13.6 Hz, 2H), 1.57-1.50 (m, 2H); ES-LCMS m/z 343.4 $[M+H]^+$.

[1816] 단계 3: (4-아미노-1-(5-(벤질옥시)피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메탄올

[1817]

[1818] THF (20 mL) 중 메틸 4-아미노-1-(5-(벤질옥시)피리미딘-2-일)피페리딘-4-카르복실레이트 (1.5 g, 3.94 mmol)의 용액에 0℃에서 $LiAlH_4$ (0.299 g, 7.89 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 N_2 분위기 하에 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 2 M 수성 NaOH 용액 (3 mL)으로 켄칭하였다. 이어서, 혼합물을 여과하고, 농축시켜 (4-아미노-1-(5-(벤질옥시)피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메탄올 (1.2 g, 3.44 mmol, 87.0% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.04 (s, 2H), 7.35-7.25 (m, 5H), 4.94 (s, 2H), 4.02-3.94 (m, 2H), 3.44 (ddd, J = 3.4, 9.9, 13.6 Hz, 2H), 3.32 (s, 2H), 1.59-1.52 (m, 2H), 1.45-1.38 (m, 2H); ES-LCMS m/z 315.3 $[M+H]^+$.

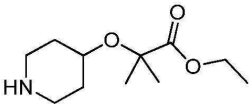
[1819] 단계 4: tert-부틸 (1-(5-(벤질옥시)피리미딘-2-일)-4-(히드록시메틸)피페리딘-4-일)카르바메이트



[1820]

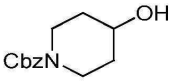
[1821] DCM (10 mL) 중 (4-아미노-1-(5-(벤질옥시)피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)메탄올 (550 mg, 1.575 mmol)의 용액에 20℃에서 DIEA (0.550 mL, 3.15 mmol) 및 Boc_2O (0.731 mL, 3.15 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 농축시켰다. 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (순수한 PE → PE/EtOAc = 1/1, TLC: PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0.5)에 의해 정제하여 tert-부틸 (1-(5-(벤질옥시)피리미딘-2-일)-4-(히드록시메틸)피페리딘-4-일)카르바메이트 (500 mg, 1.113 mmol, 70.7% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.10 (s, 2H), 7.40-7.28 (m, 5H), 5.00 (s, 2H), 4.10 (td, J = 4.5, 13.8 Hz, 2H), 3.71 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.35 (ddd, J = 3.1, 10.4, 13.6 Hz, 2H), 1.93 (d, J = 13.9 Hz, 2H), 1.67 (ddd, J = 4.2, 10.1, 13.9 Hz, 2H), 1.42 (s, 9H); ES-LCMS m/z: 415.2 $[M+H]^+$.

[1822] 중간체 76: 에틸 2-메틸-2-(피페리딘-4-일옥시)프로파노에이트



[1823]

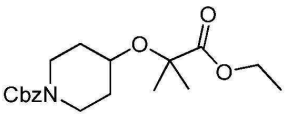
[1824] 단계 1: 벤질 4-히드록시피페리딘-1-카르복실레이트



[1825]

[1826] 1,4-디옥산 (100 mL) 및 H_2O (100 mL) 중 피페리딘-4-올 (7 g, 69.2 mmol), NaOH (8.30 g, 208 mmol)의 혼합물에 벤질 카르보노클로리데이트 (23.61 g, 138 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 20℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM (200 mL) 및 물 (200 mL)로 희석하고, DCM (200 mL x 2)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (순수한 PE → PE/EtOAc = 1/1, TLC: PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0.3)에 의해 정제하여 벤질 4-히드록시피페리딘-1-카르복실레이트 (13 g, 49.7 mmol, 71.9% 수율)을 갈색 오일로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.40-7.25 (m, 5H), 5.12 (s, 2H), 3.96-3.82 (m, 3H), 3.14 (ddd, J = 3.2, 9.8, 13.3 Hz, 2H), 1.85 (br s, 2H), 1.48 (d, J = 8.6 Hz, 2H); ES-LCMS m/z 236.2 $[M+H]^+$.

[1827] 단계 2: 벤질 4-((1-에톡시-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)옥시)피페리딘-1-카르복실레이트

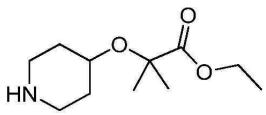


[1828]

[1829] DMF (20 mL) 중 벤질 4-히드록시피페리딘-1-카르복실레이트 (4 g, 15.30 mmol)의 혼합물에 N_2 분위기 하에 0℃에서 60% NaH (0.918 g, 22.95 mmol)를 첨가하였다. 용액을 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, 에틸 2-브로모-2-메틸프로파노에이트 (4.48 g, 22.95 mmol)를 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 N_2 분위기 하에 100℃에서 11.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 이 반응 혼합물을 DCM (100 mL) 및 물 (100 mL)로 희석하고, DCM (100 mL x 2)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (순수한 PE → PE/EtOAc = 3/1, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.7)에 의해 정제하여 벤질 4-((1-에톡시-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)옥시)피페리딘-1-카르복실레이트 (2 g, 1.145 mmol,

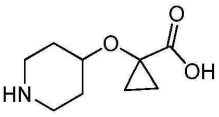
7.48% 수율)을 갈색 오일로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.41-7.38 (m, 5H), 5.10-5.09 (m, 2H), 4.19-3.99 (m, 2H), 3.65-3.61 (m, 3H), 3.42-3.39 (m, 2H), 1.89 (s, 6H), 1.86 (d, J = 3.5 Hz, 2H), 1.61-1.58 (m, 2H), 1.25-1.16 (m, 3H); ES-LCMS m/z 350.2 $[M+H]^+$.

[1830] 단계 3: 에틸 2-메틸-2-(피페리딘-4-일옥시)프로파노에이트

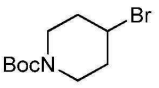
[1831] 

[1832] EtOH (50 mL) 중 벤질 4-((1-에톡시-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)옥시)피페리딘-1-카르복실레이트 (2000 mg, 1.145 mmol)의 혼합물에 N_2 분위기 하에 Pd/C (10 wt%, 365 mg, 0.343 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 H_2 분위기 (40 psi) 하에 20℃에서 10시간 동안 교반하였다. 이어서, 용액을 여과하고, 농축시켜 에틸 2-메틸-2-(피페리딘-4-일옥시)프로파노에이트 (1 g, 0.929 mmol, 81.0% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4.28-4.07 (m, 2H), 3.09 (br s, 3H), 2.85-2.82 (m, 2H), 1.97-1.94 (m, 2H), 1.68-1.65 (m, 2H), 1.41 (br s, 6H), 1.33-1.27 (m, 3H); ES-LCMS m/z 216.2 $[M+H]^+$.

[1833] 중간체 77: 1-(피페리딘-4-일옥시)시클로프로판카르복실산, 트리플루오로아세트산 염

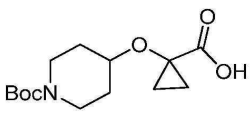
[1834] 

[1835] 단계 1: tert-부틸 4-브로모피페리딘-1-카르복실레이트

[1836] 

[1837] DCM (200 mL) 중 tert-부틸 4-히드록시피페리딘-1-카르복실레이트 (20 g, 99 mmol) 및 CBr_4 (33.0 g, 99 mmol)의 혼합물에 PPh_3 (26.1 g, 99 mmol)을 첨가하였다. 용액을 20℃에서 5시간 동안 교반하였다. 용액을 농축시키고, 플래쉬 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 50/1 → 3/1, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.6)에 의해 정제하여 tert-부틸 4-브로모피페리딘-1-카르복실레이트 (14 g, 47.7 mmol, 48.0% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4.38-4.24 (m, 1H), 3.75-3.54 (m, 2H), 3.35-3.18 (m, 2H), 2.19-1.97 (m, 2H), 1.97-1.78 (m, 2H), 1.57-1.29 (m, 9H); ES-LCMS m/z 208.1, 210.1 $[M-t-Bu+H]^+$.

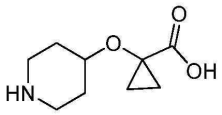
[1838] 단계 2: 1-((1-(tert-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일)옥시)시클로프로판카르복실산

[1839] 

[1840] DMF (50 mL) 중 1-히드록시시클로프로판카르복실산 (1.5 g, 14.69 mmol)의 혼합물에 N_2 분위기 하에 0℃에서 60% NaH (1.293 g, 32.3 mmol)를 첨가하였다. 용액을 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, tert-부틸 4-브로모피페리딘-1-카르복실레이트 (4.31 g, 14.69 mmol) 및 KI (7.32 g, 44.1 mmol)를 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 N_2 분위기 하에 30℃에서 11.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켰다. 혼합물을 정제용 HPLC (용리액으로서 MeCN/H_2O, 산성 조건)에 의해 정제하고, 동결건조시켜 1-((1-(tert-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일)옥시)시클로프로판카르복실산을 백색 고체 (300 mg, 0.841 mmol, 5.72% 수율)로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 3.63 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 3.26-3.19 (m, 1H), 2.11 (dd, J = 4.9, 14.3 Hz, 1H), 1.97-1.81 (m, 3H), 1.66-1.56 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.29-1.25 (m, 2H), 1.08-1.01 (m, 2H); ES-LCMS m/z

308.2 $[M+Na]^+$

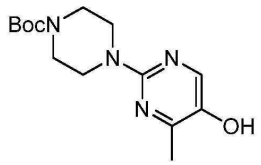
[1841] 단계 3: 1-(피페리딘-4-일옥시)시클로프로판카르복실산, 트리플루오로아세트산 염



[1842]

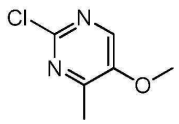
[1843] DCM (10 mL) 중 1-((1-(tert-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일)옥시)시클로프로판카르복실산 (300 mg, 0.841 mmol)의 혼합물에 TFA (5 mL, 64.9 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 20℃에서 30분 동안 교반하고, 이어서 농축시켜 1-(피페리딘-4-일옥시)시클로프로판카르복실산, 트리플루오로아세트산 (280 mg, 0.655 mmol, 78.0% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 3.97-3.95 (m, 1H), 3.38 (br s, 2H), 3.12 (br s, 2H), 2.01 (d, J = 3.5 Hz, 2H), 1.77 (d, J = 3.5 Hz, 2H), 1.25-1.21 (m, 2H), 1.06-1.02 (m, 2H).

[1844] 중간체 78: tert-부틸 4-(5-히드록시-4-메틸피리미딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트



[1845]

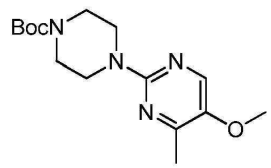
[1846] 단계 1: 2-클로로-5-메톡시-4-메틸피리미딘



[1847]

[1848] THF (100 mL) 중 2,4,6-트리메틸-1,3,5,2,4,6-트리옥사트리보리난 (5.26 g, 41.9 mmol) 및 2,4-디클로로-5-메톡시피리미딘 (5 g, 27.9 mmol)의 용액에 K_3PO_4 (11.86 g, 55.9 mmol) 및 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (1.961 g, 2.79 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 N_2 분위기 하에 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 이어서, 잔류물을 물 (50 mL) 중에 용해시켰다. 혼합물을 EtOAc (100 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 50/1 → 4/1, TLC: PE/EtOAc = 5/1, R_f = 0.7)에 의해 정제하여 2-클로로-5-메톡시-4-메틸피리미딘 (2 g, 12.11 mmol, 43.3% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.05 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.53-2.40 (m, 3H); ES-LCMS m/z 159.0, 161.0 $[M+H]^+$.

[1849] 단계 2: tert-부틸 4-(5-메톡시-4-메틸피리미딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트

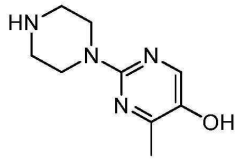


[1850]

[1851] DMSO (50 mL) 중 tert-부틸 피페라진-1-카르복실레이트 (7.89 g, 42.4 mmol) 및 2-클로로-5-메톡시-4-메틸피리미딘 (2.8 g, 16.95 mmol)의 용액에 DIEA (8.88 mL, 50.8 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 N_2 분위기 하에 120℃에서 8시간 동안 교반하였다. 혼합물에 물 (80 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 EtOAc (100 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (60 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 20/1 → 2/1, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.6)에 의해 정제하여 tert-부틸 4-(5-메톡시-4-메틸피리미딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (4 g, 11.67 mmol, 68.9% 수율)을 황색 고체로서

수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.89 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.72-3.65 (m, 4H), 3.48 (dd, J = 4.1, 6.1 Hz, 4H), 2.32 (s, 3H), 1.48 (s, 9H); ES-LCMS m/z 309.2 $[M+H]^+$.

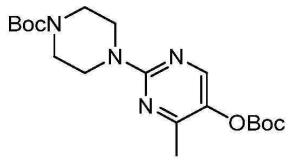
[1852] 단계 3: 4-메틸-2-(피페라진-1-일)피리미딘-5-올



[1853]

[1854] DCM (100 mL) 중 tert-부틸 4-(5-메톡시-4-메틸피리미딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (3.5g, 10.21 mmol)의 용액에 N_2 분위기 하에 -78℃에서 BBr_3 (3.86 mL, 40.9 mmol)을 적가하였다. 이어서, 혼합물을 N_2 분위기 하에 26℃에서 8시간 동안 교반하였다. 혼합물을 -78℃에서 MeOH (20 mL)로 켄칭하였다. 혼합물을 농축시켜 4-메틸-2-(피페라진-1-일)피리미딘-5-올 (4.5 g, 9.27 mmol, 91.0% 수율)을 적색 고체로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.94-7.69 (m, 1H), 4.18-4.10 (m, 4H), 3.50-3.42 (m, 4H), 2.56 (s, 3H); ES-LCMS m/z 195.3 $[M+H]^+$.

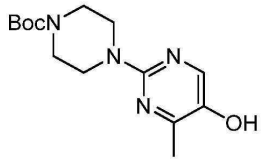
[1855] 단계 4: tert-부틸 4-(5-((tert-부톡시카르보닐)옥시)-4-메틸피리미딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트



[1856]

[1857] DCM (20 mL) 중 4-메틸-2-(피페라진-1-일)피리미딘-5-올 (4.5 g, 9.27 mmol) 및 DIEA (4.86 mL, 27.8 mmol)의 용액에 Boc_2O (3.23 mL, 13.90 mmol)를 26℃에서 조금씩 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 26℃에서 8시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 10/1 → 3/1, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.7)에 의해 정제하여 tert-부틸 4-(5-((tert-부톡시카르보닐)옥시)-4-메틸피리미딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (3.8 g, 9.15 mmol, 99.0% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.02 (s, 1H), 3.81-3.66 (m, 4H), 3.50-3.38 (m, 4H), 2.26 (s, 3H), 1.53 (s, 9H), 1.47 (s, 9H); ES-LCMS m/z 395.2 $[M+H]^+$.

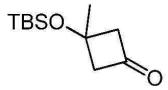
[1858] 단계 5: tert-부틸 4-(5-히드록시-4-메틸피리미딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트



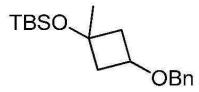
[1859]

[1860] MeOH (50 mL) 중 tert-부틸 4-(5-((tert-부톡시카르보닐)옥시)-4-메틸피리미딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (3.8 g, 9.15 mmol) 및 K_2CO_3 (6.32 g, 45.8 mmol)의 혼합물을 26℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 농축시켜 tert-부틸 4-(5-히드록시-4-메틸피리미딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (2.7 g, 8.90 mmol, 97.0% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.81-7.53 (m, 1H), 3.50-3.39 (m, 8H), 2.29 (s, 3H), 1.46 (s, 9H); ES-LCMS m/z 295.2 $[M+H]^+$.

[1861] 중간체 79: 3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-3-메틸시클로부타논

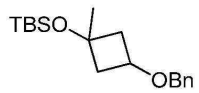
[1862] 

[1863] 단계 1: 3-(벤질옥시)-1-메틸시클로부탄올

[1864] 

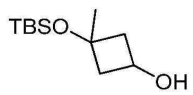
[1865] 톨루엔 (10 mL) 및 THF (1 mL) 중 3-(벤질옥시)시클로부타논 (1 g, 5.67 mmol)의 용액에 N_2 분위기 하에 -78℃에서 MeMgBr (에테르 중 3 M, 2.84 mL, 8.51 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 -78℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 수성 NH_4Cl 용액 (50 mL)에 의해 켄칭하였다. 혼합물을 DCM (150 mL x 3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (순수한 PE → PE/EtOAc = 1/1, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.3)에 의해 정제하여 3-(벤질옥시)-1-메틸시클로부탄올 (850 mg, 3.98 mmol, 70.1% 수율)을 무색 액체로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.36-7.29 (m, 5H), 4.42-4.38 (m, 2H), 3.71 (quin, J = 6.8 Hz, 1H), 2.47-2.38 (m, 2H), 2.12-2.04 (m, 2H), 1.29 (s, 3H).

[1866] 단계 2: (3-(벤질옥시)-1-메틸시클로부톡시)(tert-부틸)디메틸실란

[1867] 

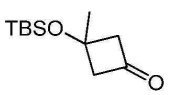
[1868] DCM (15 mL) 중 3-(벤질옥시)-1-메틸시클로부탄올 (0.85 g, 3.98 mmol)의 용액에 20℃에서 이미다졸 (0.813 g, 11.94 mmol) 및 TBSCl (1.799 g, 11.94 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. 이어서, 물 (50 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 DCM (100 mL x 3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (순수한 PE → PE/EtOAc = 1/1, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.7)에 의해 정제하여 (3-(벤질옥시)-1-메틸시클로부톡시)(tert-부틸)디메틸실란 (1 g, 2.94 mmol, 73.8% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.28-7.20 (m, 5H), 4.35-4.30 (m, 2H), 3.59 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 2.34-2.26 (m, 2H), 2.11-2.02 (m, 2H), 1.21 (s, 3H), 0.82-0.79 (m, 9H), 0.00 (s, 6H).

[1869] 단계 3: 3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-3-메틸시클로부탄올

[1870] 

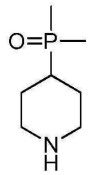
[1871] MeOH (30 mL) 중 (3-(벤질옥시)-1-메틸시클로부톡시)(tert-부틸)디메틸실란 (1 g, 2.94 mmol)의 용액에 N_2 분위기 하에 Pd/C (10 wt%, 0.625 g, 0.587 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 H_2 분위기 (50 psi) 하에 50℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축시켜 3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-3-메틸시클로부탄올 (0.7 g, 2.91 mmol, 99.0% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.91-3.80 (m, 1H), 2.42-2.35 (m, 2H), 2.04-1.94 (m, 2H), 1.22 (s, 3H), 0.83-0.80 (m, 9H), 0.01-0.00 (m, 6H).

[1872] 단계 4: 3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-3-메틸시클로부타논

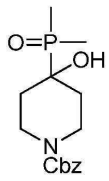
[1873] 

[1874] DCM (10 mL) 중 3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-3-메틸시클로부탄올 (500 mg, 2.080 mmol)의 용액에 데스-마르틴 (1323 mg, 3.12 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 N_2 분위기 하에 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액 (50 mL)에 의해 켄칭하였다. 혼합물을 DCM (100 mL x 3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (30 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (순수한 PE → PE/EtOAc = 1/1, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.7)에 의해 정제하여 3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-3-메틸시클로부타논 (400 mg, 1.679 mmol, 81.0% 수율)을 갈색 오일로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.12-3.03 (m, 2H), 2.89-2.80 (m, 2H), 1.48 (s, 3H), 0.77 (s, 9H), 0.00 (s, 6H); ES-LCMS m/z: 214.5 $[M+H]^+$.

[1875] 중간체 80: 디메틸(피페리딘-4-일)포스핀 옥시드

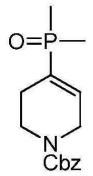
[1876] 

[1877] 단계 1: 벤질 4-(디메틸포스포릴)-4-히드록시피페리딘-1-카르복실레이트

[1878] 

[1879] i-PrOH (20 mL) 중 벤질 4-옥소피페리딘-1-카르복실레이트 (1 g, 4.29 mmol) 및 디메틸포스핀 옥시드 (0.402 g, 5.14 mmol)의 용액에 Et_3N (1.301 g, 12.86 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 90℃에서 10시간 동안 교반하였다. H_2O (30 mL)를 첨가하고, DCM (30 mL x 2)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (순수한 DCM → DCM/MeOH = 10/1, TLC: DCM/MeOH = 10/1, R_f = 0.3)에 의해 정제하여 벤질 4-(디메틸포스포릴)-4-히드록시피페리딘-1-카르복실레이트 (600 mg, 1.725 mmol, 40.2% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.38-7.27 (m, 5H), 5.12 (s, 2H), 4.11 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 3.26 (br s, 2H), 1.84-1.75 (m, 2H), 1.66 (br s, 2H), 1.45 (s, 3H), 1.42 (s, 3H); ES-LCMS m/z 312.2 $[M+H]^+$.

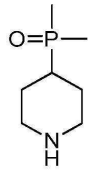
[1880] 단계 2: 벤질 4-(디메틸포스포릴)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트

[1881] 

[1882] DCM (5 mL) 중 벤질 4-(디메틸포스포릴)-4-히드록시피페리딘-1-카르복실레이트 (300 mg, 0.862 mmol)의 혼합물에 20℃에서 DAST (0.228 mL, 1.725 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 N_2 분위기 하에 20℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액 (20 mL)의 첨가에 의해 0℃에서 켄칭하였다. 혼합물을 DCM (20 mL x 3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 30/1 → 10/1, TLC: DCM/MeOH = 10/1, R_f = 0.6)에 의해 정제하여 벤질 4-(디메틸포스포릴)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (120 mg, 0.368 mmol, 42.7% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.37-7.29 (m, 5H), 6.60-

6.52 (m, 1H), 5.17-5.13 (m, 2H), 4.13 (q, J = 3.0 Hz, 2H), 3.63 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.30-2.22 (m, 2H), 1.52 (s, 3H), 1.49 (s, 3H); ES-LCMS m/z 294.2 $[M+H]^+$.

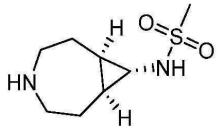
[1883] 단계 3: 디메틸(피페리딘-4-일)포스핀 옥시드



[1884]

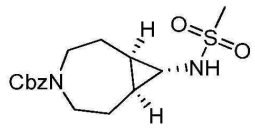
[1885] MeOH (10 mL) 중 벤질 4-(디메틸포스포릴)-5,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (120 mg, 0.368 mmol) 및 Pd/C (10 wt%, 392 mg, 0.368 mmol)의 혼합물을 H_2 분위기 (15 psi) 하에 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축시켜 디메틸(피페리딘-4-일)포스핀 옥시드 (70 mg, 0.304 mmol, 83.0% 수율)을 갈색 오일로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 3.15-3.08 (m, 2H), 3.01-2.96 (m, 2H), 2.64-2.60 (m, 1H), 1.92-1.85 (m, 4H), 1.50 (s, 3H), 1.47 (s, 3H).

[1886] 중간체 81: N-((1R,7S,8r)-4-아자비시클로[5.1.0]옥탄-8-일)메탄술폰아미드, 트리플루오로아세트산 염



[1887]

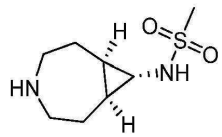
[1888] 단계 1: (1R,7S,8r)-벤질 8-(메틸술폰아미도)-4-아자비시클로[5.1.0]옥탄-4-카르복실레이트



[1889]

[1890] DCM (10 mL) 중 (1R,7S,8r)-벤질 8-아미노-4-아자비시클로[5.1.0]옥탄-4-카르복실레이트, 히드로클로라이드 (750 mg, 2.022 mmol)의 용액에 25℃에서 DIEA (653 mg, 5.05 mmol) 및 MsCl (278 mg, 2.426 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켜 조 생성물을 수득하고, 이를 플래쉬 크로마토그래피 (순수한 DCM → DCM/MeOH = 10/1, R_f = 0.55 (DCM/MeOH = 10/1))에 의해 정제하여 (1R,7S,8r)-벤질 8-(메틸술폰아미도)-4-아자비시클로[5.1.0]옥탄-4-카르복실레이트 (760 mg, 1.797 mmol, 89.0% 수율)의 연황색 오일을 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.39-7.28 (m, 5H), 5.10 (s, 2H), 3.76-3.57 (m, 2H), 3.29-3.16 (m, 2H), 3.00-2.93 (m, 3H), 2.44-2.24 (m, 3H), 1.52 (s, 2H), 1.41-1.26 (m, 2H); ES-LCMS m/z 338.9 $[M+H]^+$.

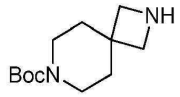
[1891] 단계 2: N-((1R,7S,8r)-4-아자비시클로[5.1.0]옥탄-8-일)메탄술폰아미드, 트리플루오로아세트산 염



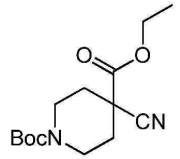
[1892]

[1893] TFA (5 mL, 64.9 mmol) 중 (1R,7S,8r)-벤질 8-(메틸술폰아미도)-4-아자비시클로[5.1.0]옥탄-4-카르복실레이트 (360 mg, 1.064 mmol)를 50℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켜 N-((1R,7S,8r)-4-아자비시클로[5.1.0]옥탄-8-일)메탄술폰아미드, 트리플루오로아세트산 염 (335 mg, 0.842 mmol, 99.0% 수율)을 연황색 오일로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 3.37 (dd, J = 5.84, 13.56 Hz, 2H), 3.10 (t, J = 12.02 Hz, 2H), 2.97-2.91 (m, 3H), 2.55-2.42 (m, 3H), 1.53-1.33 (m, 4H).

[1894] 중간체 82: tert-부틸 2,7-디아자스피로[3.5]노난-7-카르복실레이트

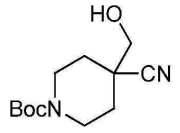
[1895] 

[1896] 단계 1: 1-tert-부틸 4-에틸 4-시아노피페리딘-1,4-디카르복실레이트

[1897] 

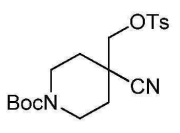
[1898] -78℃로 냉각시킨 THF (1 L) 중 tert-부틸 4-시아노피페리딘-1-카르복실레이트 (45 g, 214 mmol)의 용액에 N_2 분위기 하에 LiHMDS (THF 중 1 M, 364 mL, 364 mmol)을 적가하였다. 이어서, 용액을 -78℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 이어서, 에틸 카르보노클로리데이트 (34.8 g, 321 mmol)를 적가하였다. 용액을 20℃로 가온하고, 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 수성 NH_4Cl 용액 (1 L)의 첨가로 켄칭하였다. 혼합물을 농축시켜 THF을 제거하였다. 잔류물을 DCM (1 L x 2)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (500 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 1-tert-부틸 4-에틸 4-시아노피페리딘-1,4-디카르복실레이트 (48 g, 119 mmol, 55.6% 수율)을 갈색 오일로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4.11 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.00-3.89 (m, 2H), 2.94 (s, 2H), 1.92-1.84 (m, 2H), 1.82-1.74 (m, 2H), 1.28 (s, 9H), 1.16 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 183.2 $[M-Boc+H]^+$.

[1899] 단계 2: tert-부틸 4-시아노-4-(히드록시메틸)피페리딘-1-카르복실레이트

[1900] 

[1901] MeOH (1 L) 중 1-tert-부틸 4-에틸 4-시아노피페리딘-1,4-디카르복실레이트 (48 g, 119 mmol)의 용액에 $NaBH_4$ (11.26 g, 298 mmol)를 조금씩 첨가하였다. 용액을 20℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 NH_4Cl 용액 (500 mL)으로 켄칭한 다음, 농축시켰다. 이어서, 조 생성물을 DCM (500 mL) 및 포화 수성 $NaHCO_3$ (500 mL) 용액 사이에 분배하였다. 합한 유기 추출물을 염수 (200 mL)로 세척하고고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 tert-부틸 4-시아노-4-(히드록시메틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (40 g, 117 mmol, 98.0% 수율)을 갈색 고체로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 4.12 (d, J = 13.9 Hz, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.13-2.88 (m, 2H), 1.89 (d, J = 13.5 Hz, 2H), 1.46-1.43 (m, 11H); ES-LCMS m/z 141.2 $[M-Boc+H]^+$.

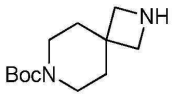
[1902] 단계 3: tert-부틸 4-시아노-4-((토실옥시)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트

[1903] 

[1904] DCM (300 mL) 중 tert-부틸 4-시아노-4-(히드록시메틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (33 g, 96 mmol) 및 Et_3N (19.45 g, 192 mmol)의 용액에 DMAP (1.174 g, 9.61 mmol) 및 4-메틸벤젠-1-술포닐 클로라이드 (21.99 g, 115 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 10시간 동안 교반하였다. 이어서, 용액을 물 (500 mL x 3)로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (순수한 PE → PE/EtOAc = 3/1; TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.6)에 의해 정제하여 tert-부틸 4-시아노-4-((토실옥시)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (22 g, 50.2 mmol, 52.2% 수율)을 황색 고체로서 수득

하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.79 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.20-4.07 (m, 2H), 3.96 (s, 2H), 2.98 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.87 (d, J = 13.5 Hz, 2H), 1.49-1.44 (m, 2H), 1.43 (s, 9H); ES-LCMS m/z 295.2 $[M-Boc+H]^+$.

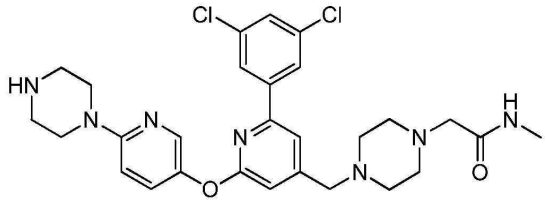
[1905] 단계 4: tert-부틸 2,7-디아자스피로[3.5]노난-7-카르복실레이트

[1906] 

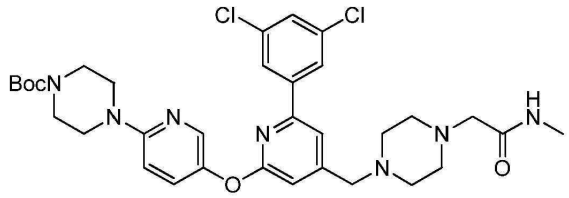
[1907] 0℃로 냉각시킨 THF (20 mL) 중 $LiAlH_4$ (0.173 g, 4.56 mmol)의 현탁액에 tert-부틸 4-시아노-4-((토실옥시)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (1 g, 2.281 mmol)를 조금씩 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 물 (0.2 mL) 및 1 N NaOH (0.2 mL)를 후속적으로 첨가하였다. 여과한 후, 여과물을 농축시켜 tert-부틸 2,7-디아자스피로[3.5]노난-7-카르복실레이트 (700 mg, 1.547 mmol, 67.8% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 3.40-3.30 (m, 8H), 1.71-1.67 (m, 4H), 1.42 (s, 9H); ES-LCMS m/z 171.2 $[M-t-Bu+H]^+$.

[1908] 실시예 1

[1909] 2-(4-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페라진-1-일)-N-메틸아세트아미드, 5 히드로클로라이드

[1910] 

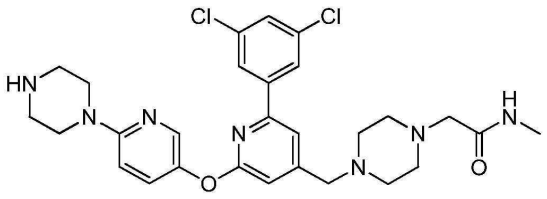
[1911] 단계 1: tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-(2-(메틸아미노)-2-옥소에틸)피페라진-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트

[1912] 

[1913] tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-의 To 용액

[1914] DMF (20 mL) 중 (((메틸술포닐)옥시)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (600 mg, 0.984 mmol) 및 K_2CO_3 (272 mg, 1.969 mmol)에 N-메틸-2-(피페라진-1-일)아세트아미드 (186 mg, 1.181 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. 고체를 여과하고, 혼합물을 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 1/0 → 5/1)에 의해 정제하였다. TLC (DCM/MeOH = 5/1, R_f = 0.45)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 확인된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-(2-(메틸아미노)-2-옥소에틸)피페라진-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (500 mg, 0.598 mmol, 60.7% 수율)의 연황색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.12 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.33 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.73 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.60-3.50 (m, 12H), 3.03 (s, 2H), 2.84 (d, J = 5.1 Hz, 3H), 2.58 (br. s, 6H), 1.49 (s, 9H); ES-LCMS m/z 670.5, 672.0 $[M+H]^+$.

[1915] 단계 2: 2-(4-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페라진-1-일)-N-메틸아세트아미드, 5 히드로클로라이드

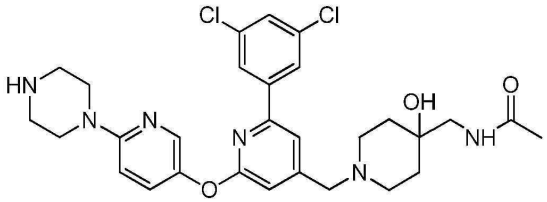


[1916]

[1917] DCM (10 mL) 중 tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-(2-(메틸아미노)-2-옥소에틸)피페라진-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (400 mg, 0.596 mmol)의 혼합물에 TFA (2 mL, 26 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 25℃에서 20분 동안 교반하였다. 용액을 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 정제용 HPLC (용리액으로서 MeCN/H_2O, 산성 조건)에 의해 정제하여 2-(4-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페라진-1-일)-N-메틸아세트아미드, 5 히드로클로라이드 (51.8 mg, 0.068 mmol, 11.4% 수율)의 황색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.21 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.89 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 7.56-7.50 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 4.43 (br. s, 2H), 4.04-3.99 (m, 6H), 3.67 (br. s, 4H), 3.54-3.46 (m, 8H), 2.81 (s, 3H); ES-LCMS m/z 570.3, 572.3 $[M+H]^+$.

[1918] 실시예 2

[1919] N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)-4-히드록시피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드



[1920]

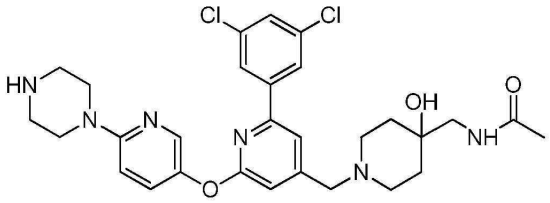
[1921] 단계 1: tert-부틸 4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)-4-히드록시피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트

[1922]

[1923] DMF (15 mL) 중 tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-(((메틸술포닐)옥시)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (400 mg, 0.656 mmol) 및 K_2CO_3 (181 mg, 1.313 mmol)의 현탁액에 N-((4-히드록시피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드 N-((4-히드록시피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드 (135 mg, 0.787 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. 고체를 여과하고, 용액을 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피 칼럼 (DCM/MeOH = 1/0 → 10/1)에 의해 정제하여 tert-부틸 4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)-4-히드록시피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (400 mg, 0.475 mmol, 72.4% 수율)의 연황색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.13 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.46-7.41 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.73 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.56 (d, J = 8.6 Hz, 12H), 3.31 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.61 (m, 2H), 2.47 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.64 (br. s, 4H), 1.49 (s, 9H); ES-LCMS m/z

687.3, 689.0 $[M+H]^+$.

[1924] 단계 2: N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)-4-히드록시피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드

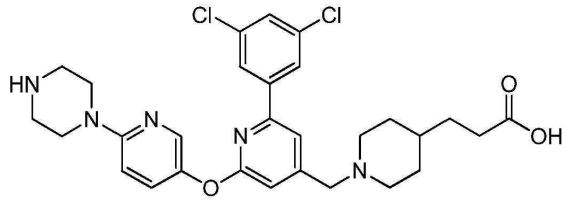


[1925]

[1926] DCM (10 mL) 중 tert-부틸 4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)-4-히드록시피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (400 mg, 0.583 mmol)의 혼합물에 TFA (2 mL, 26 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 용액을 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 정제용 HPLC (용리액으로서 MeCN/H_2O, 산성 조건)에 의해 정제하여 N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)-4-히드록시피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드, 4 히드로클로라이드 (146.85 mg, 0.201 mmol, 34.4% 수율)의 연황색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.22-8.15 (m, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.87 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 4.48 (br. s, 2H), 4.03 (br. s, 4H), 3.56-3.29 (m, 8H), 3.26 (s, 2H), 2.06-1.95 (m, 5H), 1.79 (d, J = 14.2 Hz, 2H); ES-LCMS m/z 585.3, 587.3 $[M+H]^+$.

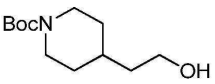
[1927] 실시예 3

[1928] 3-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)프로판산, 4 히드로클로라이드



[1929]

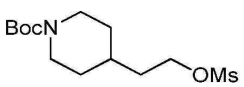
[1930] 단계 1: tert-부틸 4-(2-히드록시에틸)피페리딘-1-카르복실레이트



[1931]

[1932] THF (200 mL) 중 2-(1-(tert-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일)아세트산 (30 g, 123 mmol)의 용액에 BH_3·DMS (61.7 mL, 617 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 MeOH (100 mL)로 켄칭하였다. 이어서, 혼합물을 농축시켜 tert-부틸 4-(2-히드록시에틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (28 g, 98 mmol, 79.0% 수율)을 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 4.04 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 3.70-3.65 (m, 2H), 2.73 (br. s, 2H), 1.82-1.55 (m, 4H), 1.51-1.39 (m, 10H), 1.15-0.99 (m, 2H); ES-LCMS m/z 174.1 $[M-t-Bu+H]^+$.

[1933] 단계 2: tert-부틸 4-(2-((메틸술포닐)옥시)에틸)피페리딘-1-카르복실레이트

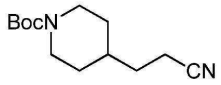


[1934]

[1935] DCM (50 mL) 중 tert-부틸 4-(2-히드록시에틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (10 g, 43.6 mmol)의 용액에 DIEA (22.85 mL, 131 mmol)를 첨가하였다. MsCl (11.28 mL, 146 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 20℃에서 0.5시간 동

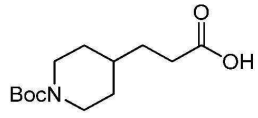
안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 농축시켜 잔류물을 수득하였으며, 이를 DCM (300 mL)과 H_2O (200 mL) 사이에 분배하고, DCM (300 mL x 2)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (200 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 tert-부틸 4-(2-((메틸술포닐)옥시)에틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (12 g, 23.42 mmol, 53.7% 수율)의 갈색 오일을 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 4.29-4.26 (m, 2H), 4.06 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.74 (br. s, 2H), 1.69 (d, J = 5.6 Hz, 4H), 1.43 (s, 10H), 1.12-1.07 (m, 2H); ES-LCMS m/z 252.0 $[M-t-Bu+H]^+$.

[1936] 단계 3: tert-부틸 4-(2-시아노에틸)피페리딘-1-카르복실레이트

[1937] 

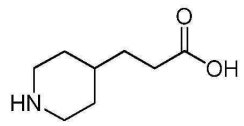
[1938] DMF (50 mL) 중 tert-부틸 4-(2-((메틸술포닐)옥시)에틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (12 g, 39.0 mmol)의 용액에 KCN (7.8 g, 120 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 12시간 동안 교반한 다음, 농축시켰다. H_2O (200 mL)를 첨가하여 pH를 10으로 조정하고, 이어서 DCM (300 mL x 3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (200 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 1/0 → 1/1)에 의해 정제하였다. TLC (PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.5)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 확인된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 tert-부틸 4-(2-시아노에틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (6.0 g, 20.14 mmol, 51.6% 수율)의 갈색 오일을 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 4.11-4.05 (m, 2H), 2.77 (br. s, 2H), 2.48 (m, 2H), 1.74 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 1.64-1.60 (m, 2H), 1.54-1.31 (m, 10H), 1.16-1.05 (m, 2H); ES-LCMS m/z 183.1 $[M-t-Bu+H]^+$.

[1939] 단계 4: 3-(1-(tert-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일)프로판산

[1940] 

[1941] MeOH (30 mL) 및 H_2O (30.0 mL) 중 tert-부틸 4-(2-시아노에틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (3 g, 12.59 mmol)의 용액에 NaOH (1.007 g, 25.2 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반한 다음, 농축시켰다. 잔류물을 DCM (300 mL)과 H_2O (200 mL) 사이에 분배하였다. 유기 상을 분리하고, 물 (100 mL x 2)로 추출하였다. 합한 수성 상에 수성 HCl 용액 (1 M, 100 mL)을 pH = 6까지 첨가한 다음, DCM (300 mL x 3)으로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 3-(1-(tert-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일)프로판산 (1.3 g, 4.45 mmol, 35.3% 수율)의 황색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4.08 (br. s, 2H), 2.66 (br. s, 2H), 2.38 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.70-1.55 (m, 4H), 1.49-1.37 (m, 10H), 1.09 (dq, J = 4.2, 12.2 Hz, 2H); ES-LCMS m/z 202.1 $[M-t-Bu+H]^+$.

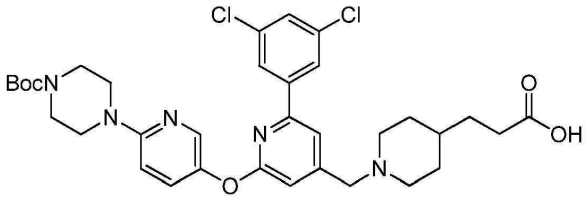
[1942] 단계 5: 3-(피페리딘-4-일)프로판산, 트리플루오로아세트산 염

[1943] 

[1944] DCM (10 mL) 중 3-(1-(tert-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일)프로판산 (500 mg, 1.710 mmol)의 혼합물에 TFA (2 mL, 26.0 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 15℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 농축시켜 3-(피페리딘-4-일)프로판산, 트리플루오로아세트산 염 (300 mg, 0.774 mmol, 45.3% 수율)의 무색 오일을 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 3.39-3.30 (m, 2H), 2.94 (t, J = 12.8 Hz, 2H), 2.45-2.26 (m, 2H), 1.94 (d, J = 14.1 Hz,

2H), 1.61 (t, J = 5.7 Hz, 3H), 1.43-1.32 (m, 2H).

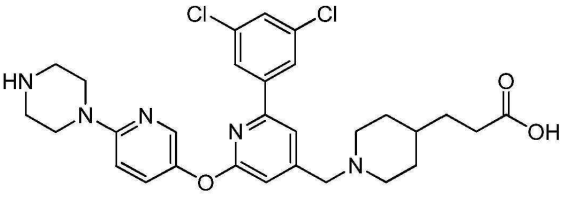
[1945] 단계 6: 3-(1-((2-((6-(4-(tert-부톡시카르보닐)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)-6-(3,5- 디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)프로판산



[1946]

[1947] DMF (10 mL) 중 tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-(((메틸술포닐)옥시)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (500 mg, 0.656 mmol)의 혼합물에 3-(피페리딘-4-일)프로판산, 트리플루오로아세트산 염 (305 mg, 0.788 mmol) 및 K_2CO_3 (272 mg, 1.969 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 60℃에서 5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 농축시켜 3-(1-((2-((6-(4-(tert-부톡시카르보닐)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)프로판산 (200 mg, 0.149 mmol, 22.7% 수율)의 황색 오일을 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.06-8.02 (m, 1H), 7.81 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.67-7.55 (m, 1H), 7.52-7.47 (m, 1H), 7.43-7.39 (m, 1H), 6.99-6.93 (m, 2H), 4.09 (s, 4H), 3.54 (br. s, 4H), 2.52 (d, J = 2.6 Hz, 4H), 2.18 (d, J = 7.5 Hz, 4H), 1.71-1.64 (m, 4H), 1.52-1.49 (m, 12H); ES-LCMS m/z 670.3, 672.3 $[M+H]^+$.

[1948] 단계 7: 3-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)프로판산, 4 히드로클로라이드

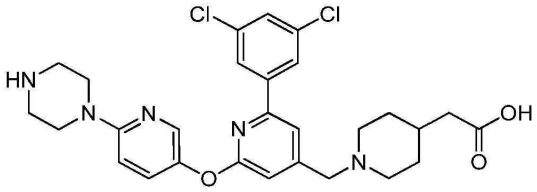


[1949]

[1950] DCM (20 mL) 중 3-(1-((2-((6-(4-(tert-부톡시카르보닐)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)프로판산 (200 mg, 0.149 mmol)의 용액에 TFA (2 mL, 26.0 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 15℃에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 농축시키고, 정제용 HPLC (용리액으로서 MeCN/H_2O, 산성 조건)에 의해 정제하고, 동결건조에 의해 건조시켜 3-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)프로판산, 4 히드로클로라이드 (15 mg, 0.021 mmol, 13.9% 수율)의 백색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.21 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.11 (dd, J = 2.2, 9.7 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.88 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.55-7.45 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 4.60-4.39 (m, 2H), 4.10-3.90 (m, 4H), 3.68-3.53 (m, 2H), 3.51-3.42 (m, 4H), 3.11 (t, J = 11.7 Hz, 2H), 2.46-2.29 (m, 2H), 2.01 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 1.73-1.50 (m, 5H); ES-LCMS m/z 570.2, 572.2 $[M+H]^+$.

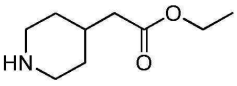
[1951] 실시예 4

[1952] 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산, 4 히드로클로라이드



[1953]

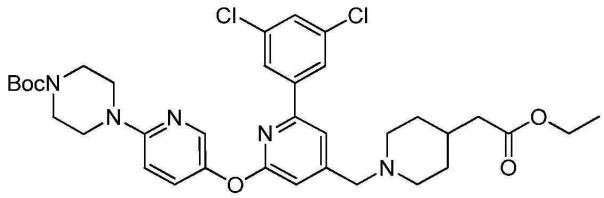
[1954] 단계 1: 에틸 2-(피페리딘-4-일)아세테이트, 트리플루오로아세트산 염



[1955]

[1956] DCM (10 mL) 중 tert-부틸 4-(2-에톡시-2-옥소에틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (500 mg, 1.843 mmol)의 혼합물에 TFA (2 mL, 26.0 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 15℃에서 20분 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켜 에틸 2-(피페리딘-4-일)아세테이트, 트리플루오로아세트산 염 (750 mg, 1.84mmol, 100.0% 수율)의 무색 오일을 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 4.14-4.09 (m, 2H), 3.39-3.35 (t, J = 12.8 Hz, 2H), 3.05-2.96 (m, 2H), 2.33 (d, J = 14.1 Hz, 2H), 1.97-1.93 (d, J = 14.1 Hz, 3H), 1.47-1.43 (m, 2H), 1.23-1.21 (t, J = 5.7 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 172.2 $[M+H]^+$.

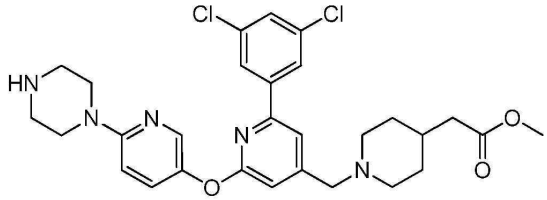
[1957] 단계 2: tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-(2-에톡시-2-옥소에틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트



[1958]

[1959] DMF (20 mL) 중 tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-(((메틸술포닐)옥시)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (500 mg, 0.656 mmol)의 혼합물에 에틸 2-(피페리딘-4-일)아세테이트, 트리플루오로아세트산 염 (401 mg, 0.984 mmol) 및 K_2CO_3 (272 mg, 1.969 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 60℃에서 5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 농축시켜 tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-(2-에톡시-2-옥소에틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (300 mg, 0.307 mmol, 46.7% 수율)의 황색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.03 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.62-7.54 (m, 1H), 7.49-7.44 (m, 1H), 7.40 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 6.99-6.89 (m, 2H), 4.10-4.08 (m, 2H), 3.58-3.51 (m, 10H), 2.88-2.83 (m, 2H), 2.25 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.09 (m, 2H), 1.79 (m, 1H), 1.72 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.34-1.27 (m, 2H), 1.19 (m, 3H); ES-LCMS m/z 684.3, 686.3 $[M+H]^+$.

[1960] 단계 3: 메틸 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트, 4 히드로클로라이드

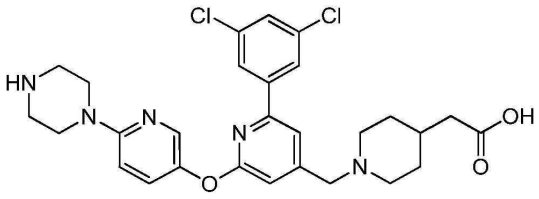


[1961]

[1962] MeOH (10 mL) 중 tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-(2-에톡시-2-옥소에틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (300 mg, 0.307 mmol)의 용액에 HCl 용액 (MeOH 중

4.0 M, 5 mL, 20.00 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 15℃에서 0.5시간 동안 교반한 다음, 농축시켜 메틸 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트, 4 히드로클로라이드 (200 mg, 0.195 mmol, 63.7% 수율)의 황색 오일을 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.34-8.18 (m, 2H), 8.09-8.05 (m, 2H), 7.90 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.69-7.63 (m, 1H), 7.60-7.35 (m, 2H), 4.47 (s, 2H), 4.13-4.07 (m, 4H), 3.78-3.60 (m, 2H), 3.59-3.43 (m, 6H), 3.18-3.10 (m, 2H), 2.31-2.29 (m, 2H), 2.10-2.07 (m, 1H), 1.71-1.67 (m, 2H), 1.31-1.29 (m, 2H), 1.25 (m, 3H); ES-LCMS m/z 570.3, 572.3 $[M+H]^+$.

[1963] 단계 4: 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산, 4 히드로클로라이드

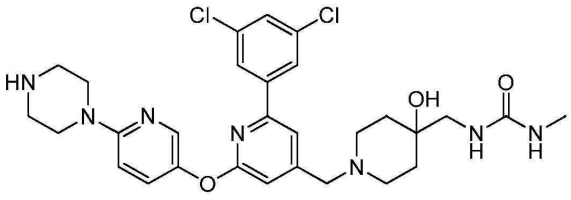


[1964]

[1965] MeOH (10 mL) 및 H_2O (2 mL) 중 메틸 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트, 4 히드로클로라이드 (200 mg, 0.195 mmol)의 혼합물에 NaOH (46.89 mg, 1.173 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 15℃에서 2시간 동안 교반하고, 이어서 농축시키고, 정제용 HPLC (용리액으로서 MeCN/H_2O, 산성 조건)에 의해 정제하고, 동결건조에 의해 건조시켜 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산, 4 히드로클로라이드 (59.96 mg, 0.084 mmol, 43.1% 수율)의 백색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.20 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 2.6, 9.3 Hz, 1H), 7.97-7.91 (m, 1H), 7.88 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.51 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.99-3.95 (m, 4H), 3.59 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 3.49-3.44 (m, 4H), 3.14 (t, J = 11.9 Hz, 2H), 2.37-2.25 (m, 2H), 2.06 (d, J = 14.1 Hz, 3H), 1.75-1.58 (m, 2H); ES-LCMS m/z 556.2, 558.2 $[M+H]^+$.

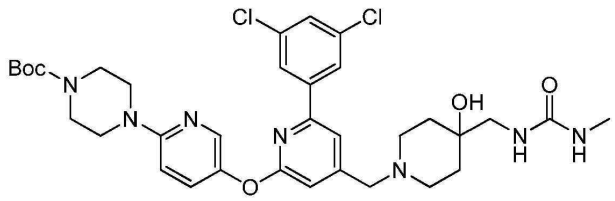
[1966] 실시예 5

[1967] 1-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)-4-히드록시피페리딘-4-일)메틸)-3-메틸우레아, 4 히드로클로라이드



[1968]

[1969] 단계 1: tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-히드록시-4-((3-메틸우레이도)메틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트

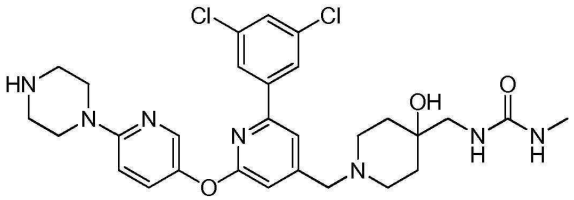


[1970]

[1971] DMF (20 mL) 중 tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-(((메틸술포닐)옥시)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리딘-

2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (1.1 g, 1.805 mmol) 및 1-((4-히드록시피페리딘-4-일)메틸)-3-메틸우레아 (0.405 g, 2.166 mmol)의 용액에 25℃에서 K_2CO_3 (0.499 g, 3.61 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 12시간 동안 교반한 다음, 여과하였다. 여과물을 농축시키고, 잔류물을 DCM (100 mL) 중에 용해시키고, 물 (30 mL x 3)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 유기 상을 농축시켜 tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-히드록시-4-((3-메틸우레이도)메틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (1.2 g, 1.541 mmol, 85.0% 수율)의 황색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.08-7.98 (m, 1H), 7.71-7.52 (m, 2H), 7.35-7.22 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.63 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.47-3.45 (m, 6H), 3.13 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.97-2.85 (m, 4H), 2.70 (s, 3H), 2.51-2.48 (m, 2H), 2.44-2.40 (m, 2H), 1.70-1.61 (m, 4H), 1.42 (s, 9H); ES-LCMS m/z 700.3,702.3 $[M+H]^+$.

[1972] 단계 2: 1-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)-4-히드록시피페리딘-4-일)메틸)-3-메틸우레아, 4 히드로클로라이드

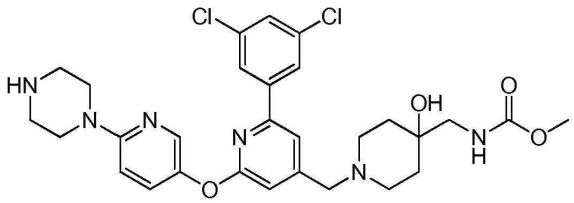


[1973]

[1974] DCM (20 mL) 중 tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-히드록시-4-((3-메틸우레이도)메틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (1.2 g, 1.713 mmol)의 용액에 25℃에서 TFA (5 mL, 64.9 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반한 다음, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (용리액으로서 MeCN/H_2O, 산성 조건)에 의해 정제하고, 동결건조시켜 1-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)-4-히드록시피페리딘-4-일)메틸)-3-메틸우레아, 4 히드로클로라이드 (182.24 mg, 0.241 mmol, 14.1% 수율)의 갈색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.23-8.16 (m, 2H), 8.01-7.96 (m, 1H), 7.87 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 7.61-7.53 (m, 1H), 7.52-7.48 (m, 1H), 7.44-7.38 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.07-3.97 (m, 4H), 3.51-3.46 (m, 4H), 3.44-3.35 (m, 4H), 3.26-3.17 (m, 2H), 2.69 (s, 3H), 1.98-1.95 (m, 2H), 1.83-1.74 (m, 2H); ES-LCMS m/z 600.3, 602.2 $[M+H]^+$.

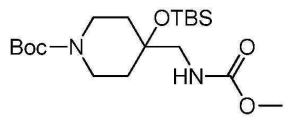
[1975] 실시예 6

[1976] 메틸 ((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)-4-히드록시피페리딘-4-일)메틸)카르바메이트, 4 히드로클로라이드



[1977]

[1978] 단계 1: tert-부틸 4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-4-(((메톡시카르보닐)아미노)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트

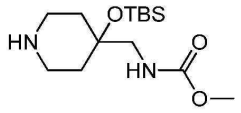


[1979]

[1980] DCM (200 mL) 중 tert-부틸 4-(아미노메틸)-4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)피페리딘-1-카르복실레이트 (18 g, 52.2 mmol) 및 DIEA (18.25 mL, 104 mmol)의 용액에 0℃에서 메틸 카르보노클로리데이트 (7.40 g, 78 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 4시간 동안 교반한 다음, DCM (250 mL)으로 희석하고, 물 (100 mL x 3)로 세척

하였다. 유기 상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 (PE/EA = 4/1)로 용리시키면서 정제하여 tert-부틸 4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-4-(((메톡시카르보닐)아미노)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (12 g, 20.86 mmol, 39.9% 수율)의 황색 오일을 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.67 (d, J = 5.1 Hz, 3H), 3.54-3.45 (m, 2H), 3.43-3.35 (m, 2H), 3.23 (s, 2H), 1.56 (m, 4H), 1.44 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.11 (s, 6H); ES-LCMS m/z 303.2 $[M-Boc+H]^+$.

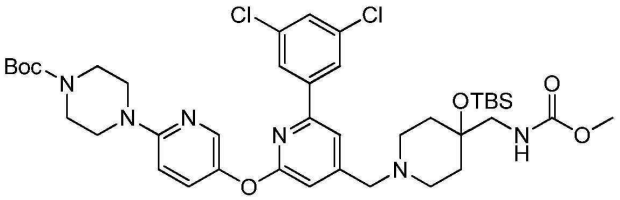
[1981] 단계 2: 메틸 ((4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)피페리딘-4-일)메틸)카르바메이트



[1982]

[1983] DCM (20 mL) 중 tert-부틸 4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-4-(((메톡시카르보닐)아미노)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (2.0 g, 4.97 mmol)의 용액에 25℃에서 TFA (5.0 mL, 64.9 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 농축시켜 메틸 ((4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)피페리딘-4-일)메틸)카르바메이트 (1.4 g, 3.70 mmol, 74.5% 수율)의 갈색 오일을 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 3.45 (s, 3H), 3.09-3.07 (m, 2H), 3.07-2.99 (m, 4H), 1.74-1.67 (m, 2H), 1.56-1.50 (m, 2H), 0.74 (s, 9H), 0.00 (s, 6H); ES-LCMS m/z 303.2 $[M+H]^+$.

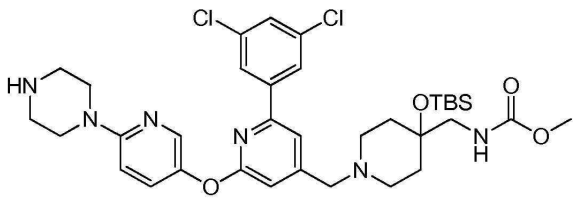
[1984] 단계 3: tert-부틸 4-(5-((4-((4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-4-(((메톡시카르보닐)아미노)메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트



[1985]

[1986] DMF (20 mL) 중 tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-(((메틸술포닐)옥시)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (90 mg, 0.148 mmol), 메틸((4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)피페리딘-4-일)메틸)카르바메이트 (53.6 mg, 0.177 mmol) 및 K_2CO_3 (30.6 mg, 0.221 mmol)의 혼합물을 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축시켜 tert-부틸 4-(5-((4-((4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-4-(((메톡시카르보닐)아미노)메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (110 mg, 0.121 mmol, 82.0% 수율)의 갈색 오일을 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.08-8.00 (m, 1H), 7.92-7.88 (m, 1H), 7.69-7.59 (m, 2H), 7.36-7.31 (m, 1H), 7.24-7.21 (m, 1H), 6.73-6.69 (m, 1H), 6.65-6.58 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.41 (s, 2H), 3.20-3.15 (m, 4H), 2.90-2.86 (m, 2H), 2.80 (s, 2H), 2.74-2.64 (m, 4H), 2.52-2.41 (m, 2H), 1.60-1.53 (m, 4H), 1.50 (s, 9H), 0.80 (s, 9H), 0.03 (s, 6H); ES-LCMS m/z 815.2, 817.2 $[M+H]^+$.

[1987] 단계 4: 메틸 ((4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-1-((3',5'-디클로로-5-((6-(피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)카르바메이트, 4 트리플루오로아세트산

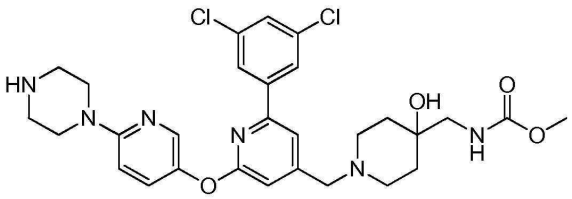


[1988]

[1989] DCM (20 mL) 중 tert-부틸 4-(5-((4-((4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-4-(((메톡시카르보닐)아미노)메틸)피페

리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (90 mg, 0.110 mmol)의 용액에 25℃에서 TFA (5 mL, 64.9 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반한 다음, 농축시켜 메틸 ((4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-1-((3',5'-디클로로-5-((6-(피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)카르바메이트, 4 트리플루오로아세트산 (70 mg, 0.054 mmol, 48.8% 수율)의 갈색 오일을 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.81-7.76 (m, 1H), 7.65-7.59 (m, 2H), 7.42-7.34 (m, 2H), 7.32-7.28 (m, 1H), 7.09-7.04 (m, 1H), 6.91-6.85 (m, 1H), 3.65 (s, 2H), 3.45 (s, 3H), 3.30-3.15 (m, 6H), 3.08-2.98 (m, 8H), 1.71-1.68 (m, 2H), 1.54-1.50 (m, 2H), 0.74 (s, 9H), 0.00 (s, 6H); ES-LCMS m/z 715.3, 717.4 $[M+H]^+$.

[1990] 단계 5: 메틸 ((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)-4-히드록시피페리딘-4-일)메틸)카르바메이트, 4 히드로클로라이드

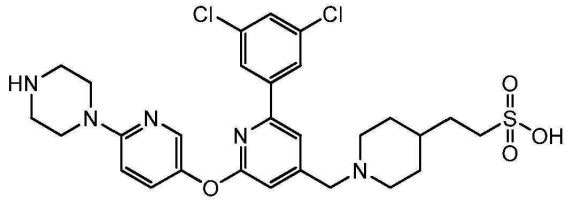


[1991]

[1992] MeOH 중 4.0 M HCl (20 mL, 80 mmol) 중 메틸 ((4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)카르바메이트, 4 트리플루오로아세트산 (70 mg, 0.054 mmol)의 용액을 25℃에서 2시간 동안 교반한 다음, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (용리액으로서 MeCN/H_2O, 산성 조건)에 의해 정제하고, 동결건조시켜 메틸 ((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)-4-히드록시피페리딘-4-일)메틸)카르바메이트, 4 히드로클로라이드 (31.34 mg, 0.042 mmol, 42.9% 수율)의 백색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.18-8.13 (m, 1H), 7.91-7.87 (m, 1H), 7.85 (d, J = 1.7 Hz, 3H), 7.52-7.48 (m, 1H), 7.32-7.29 (m, 1H), 7.28-7.23 (m, 1H), 4.47-4.42 (m, 2H), 3.93-3.86 (m, 4H), 3.62 (s, 3H), 3.41 (d, J = 5.4 Hz, 8H), 3.16 (s, 2H), 1.99-1.85 (m, 2H), 1.82-1.75 (m, 2H); ES-LCMS m/z 601.3, 603.3 $[M+H]^+$.

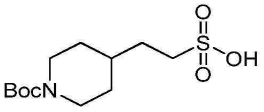
[1993] 실시예 7

[1994] 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)에탄술폰산, 4 히드로클로라이드



[1995]

[1996] 단계 1: 2-(1-(tert-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일)에탄술폰산

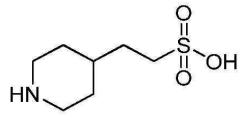


[1997]

[1998] 물 (40 mL) 중 아황산나트륨 (0.861 g, 6.83 mmol)의 용액에 tert-부틸 4-(2-((메틸술포닐)옥시)에틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (1 g, 2.277 mmol) 및 EtOH (40.0 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 110℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 1 N HCl (수성)을 사용하여 pH를 6으로 조정하고, 이어서 농축시켰다. 잔류물에 MeOH (20 mL)를 첨가한 다음, 혼합물을 여과하였다. 여과물을 증발시켜 2-(1-(tert-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일)에탄술폰산 (1 g, 2.045 mmol, 90.0% 수율)의 백색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 4.09-4.02 (m, 2H), 3.36 (br. s, 2H), 2.84-2.80 (m, 2H), 1.78-1.68 (m, 5H), 1.44 (s, 9H), 1.38-1.29 (m,

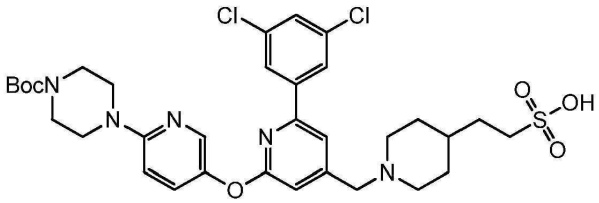
2H); ES-LCMS m/z 238.1 $[M-t-Bu+H]^+$.

[1999] 단계 2: 2-(피페리딘-4-일)에탄술폰산, 히드로클로라이드

[2000] 

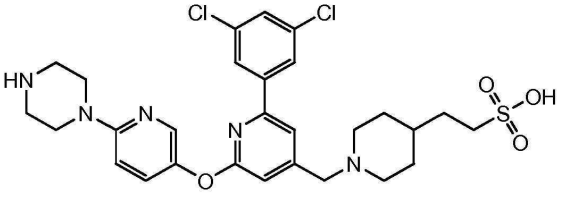
[2001] EtOAc (5 mL) 중 2-(1-(tert-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일)에탄술폰산 (1 g, 2.045 mmol)의 혼합물에 HCl 용액 (EtOAc 중 4 M, 5 mL, 20.00 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 용액을 농축시켜 2-(피페리딘-4-일)에탄술폰산, 히드로클로라이드 (500 mg, 1.552 mmol, 76.0% 수율)의 황색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 3.71-3.32 (m, 2H), 3.07-2.50 (m, 4H), 2.11-1.66 (m, 3H), 1.62-1.02 (m, 4H); ES-LCMS m/z 194.1 $[M+H]^+$.

[2002] 단계 3: 2-(1-((2-((6-(4-(tert-부톡시카르보닐)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)에탄술폰산, 3 히드로클로라이드

[2003] 

[2004] DMF (3 mL) 중 tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-(((메틸술포닐)옥시)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (200 mg, 0.246 mmol)의 혼합물에 2-(피페리딘-4-일)에탄술폰산 (119 mg, 0.369 mmol) 및 K_2CO_3 (102 mg, 0.738 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 60℃에서 5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 농축시키고, 정제용 HPLC (용리액으로서 MeCN/H_2O, 산성 조건)에 의해 정제하고, 동결건조에 의해 건조시켜 2-(1-((2-((6-(4-(tert-부톡시카르보닐)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)에탄술폰산, 3 히드로클로라이드 (80 mg, 0.093 mmol, 37.8% 수율)의 황색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.20 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 1.8 Hz, 3H), 7.57-7.49 (m, 2H), 7.39-7.32 (m, 2H), 4.45-4.43 (m, 2H), 3.97-3.93 (m, 4H), 3.81-3.78 (m, 2H), 3.70 (br. s, 2H), 3.58 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 3.10-3.01 (m, 2H), 2.84 (s, 2H), 2.04 (d, J = 14.1 Hz, 2H), 1.84-1.67 (m, 5H), 1.56-1.43 (m, 9H); ES-LCMS m/z 706.3, 708.2 [M+H] +.

[2005] 단계 4: 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)에탄술폰산, 4 히드로클로라이드

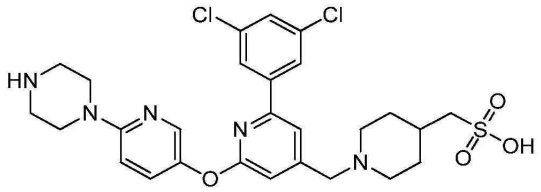
[2006] 

[2007] EtOAc (5 mL) 중 2-(1-((2-((6-(4-(tert-부톡시카르보닐)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)에탄술폰산, 3 히드로클로라이드 (80 mg, 0.093 mmol)의 혼합물에 HCl 용액 (EtOAc 중 4.0 M, 2 mL, 8.00 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 0.5시간 동안 교반한 다음, 농축시켰다. 물 (20 mL)을 첨가하고, 혼합물을 동결건조에 의해 건조시켜 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)에탄술폰산, 4 히드로클로라이드 (40.55 mg, 0.054 mmol, 57.9% 수율)의 백색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.20 (d, J = 2.5 Hz,

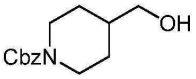
1H), 7.89-7.86 (m, 4H), 7.53 (s, 1H), 7.30 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.93 (s, 4H), 3.60 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 3.44 (d, J = 5.0 Hz, 4H), 3.16-3.08 (m, 2H), 2.87 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 2.07 (d, J = 14.6 Hz, 2H), 2.04-1.55 (m, 3H), 1.54-1.44 (m, 2H); ES-LCMS m/z 606.3, 608.3 $[M+H]^+$.

[2008] 실시예 8

[2009] (1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메탄술폰산, 4 히드로클로라이드

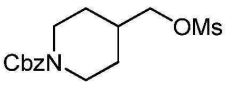
[2010] 

[2011] 단계 1: 벤질 4-(히드록시메틸)피페리딘-1-카르복실레이트

[2012] 

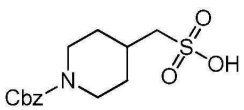
[2013] 1,4-디옥산 (100 mL) 및 물 (100 mL) 중 피페리딘-4-일메탄올 (8 g, 69.5 mmol), Na_2CO_3 (29.2 g, 347 mmol)의 혼합물에 CbzCl (14.22 g, 83 mmol)을 적가하였다. 혼합물을 30℃에서 2시간 동안 교반한 다음, 농축시켰다. 생성된 조 물질을 EtOAc (200 mL)와 물 (200 mL) 사이에 분배하였다. 수성 층을 분리하고, EtOAc (100 mL x 2)로 추출하고, 유기 상을 합하고, 물 (200 mL x 2)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (PE/EtOAc= 20/1 → 10/1 → 5/1, PE/EtOAc = 5/1, R_f = 0.5)에 의해 정제하여 벤질 4-(히드록시메틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (12 g, 29.1 mmol, 41.9% 수율)의 갈색 오일을 수득하였다: ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.39-7.27 (m, 5H), 5.18-5.04 (m, 2H), 4.20 (br. s, 2H), 3.48 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 2.77 (br. s, 2H), 1.81-1.61 (m, 4H), 1.15 (d, J = 10.1 Hz, 1H); ES-LCMS m/z 205.3 $[M+H]^+$.

[2014] 단계 2: 벤질 4-(((메틸술포닐)옥시)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트

[2015] 

[2016] DCM (120 mL) 중 벤질 4-(히드록시메틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (5 g, 12.13 mmol) 및 DIEA (7.84 g, 60.7 mmol)의 용액에 20℃에서 MsCl (4.17 g, 36.4 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 0.5시간 동안 교반한 다음, 농축시켰다. 잔류물을 DCM (100 mL) 및 물 (100 mL)으로 희석하고, 분리하고, 수성 상을 DCM (100 mL x 2)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 벤질 4-(((메틸술포닐)옥시)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (4 g, 9.77 mmol, 81.0% 수율)의 갈색 고체를 수득하였다: ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.38-7.26 (m, 5H), 5.11 (s, 2H), 4.22 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.09 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.84-2.70 (m, 2H), 1.92 (m, 1H), 1.75 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 1.30-1.14 (m, 2H); ES-LCMS m/z 328.2 $[M+H]^+$.

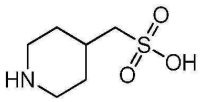
[2017] 단계 3: (1-((벤질옥시)카르보닐)피페리딘-4-일)메탄술폰산

[2018] 

[2019] 물 (40 mL) 중 아황산나트륨 (0.924 g, 7.33 mmol)의 용액에 벤질 4-(((메틸술포닐)옥시)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (1 g, 2.444 mmol) 및 EtOH (40.0 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 110℃에서 12시간 동안 교반

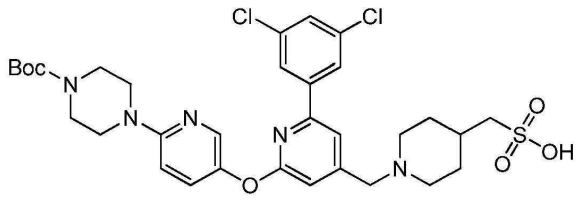
한 다음 냉각시켰다. 혼합물을 1 N HCl (수성)을 사용하여 pH를 6으로 조정하고, 이어서 농축시켰다. MeOH (20 mL)를 첨가하고, 혼합물을 여과하였다. 여과물을 증발시켜 (1-((벤질옥시)카르보닐)피페리딘-4-일)메탄술폰산 (1 g, 2.419 mmol, 99.0% 수율)의 백색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.49-7.14 (m, 5H), 5.10 (br. s, 2H), 4.22-4.00 (m, 2H), 3.01-2.71 (m, 4H), 2.13-1.94 (m, 2H), 1.82-1.57 (m, 1H), 1.32-1.04 (m, 2H); ES-LCMS m/z 314.2 $[M+H]^+$.

[2020] 단계 4: 피페리딘-4-일메탄술폰산, 트리플루오로아세트산

[2021] 

[2022] TFA (2 mL) 중 (1-((벤질옥시)카르보닐)피페리딘-4-일)메탄술폰산 (900 mg, 2.177 mmol)의 용액을 60℃에서 12시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 농축시켜 피페리딘-4-일메탄술폰산, 트리플루오로아세트산 (600 mg, 1.534 mmol, 70.5% 수율)의 회백색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 3.37 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 3.09-2.94 (m, 2H), 2.84-2.74 (m, 2H), 2.30-1.89 (m, 3H), 1.63-1.44 (m, 2H).

[2023] 단계 5: (1-((2-((6-(4-(tert-부톡시카르보닐)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메탄술폰산, 3 히드로클로라이드

[2024] 

[2025] DMF (10 mL) 중 tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-(((메틸술포닐)옥시)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (250 mg, 0.308 mmol) 및 피페리딘-4-일메탄술폰산, 트리플루오로아세트산 (226 mg, 0.615 mmol)의 현탁액에 K_2CO_3 (255 mg, 1.846 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 60℃에서 12시간 동안 교반하고, 이어서 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (용리액으로서 MeCN/H_2O, 산성 조건)에 의해 정제하고, 동결건조시켜 (1-((2-((6-(4-(tert-부톡시카르보닐)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메탄술폰산, 3 히드로클로라이드 (150 mg, 0.076 mmol, 24.7% 수율)의 백색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.91 (br. s, 1H), 7.84 (br. s, 1H), 7.59 (br. s, 2H), 7.20-7.14 (m, 2H), 7.00 (br. s, 1H), 6.88 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.11 (d, J = 10.6 Hz, 2H), 3.69 (br. s, 4H), 3.56 (br. s, 2H), 3.48 (br. s, 2H), 3.26 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 2.84 (br. s, 2H), 2.59 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 2.04 (d, J = 14.6 Hz, 2H), 1.95 (br. s, 1H), 1.51 (br. s, 2H), 1.43-1.23 (m, 9H); ES-LCMS m/z 692.2, 694.2 $[M+H]^+$.

[2026] 단계 6: (1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메탄술폰산, 4 히드로클로라이드

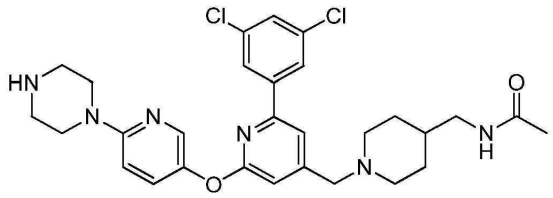
[2027]

[2028] EtOAc (10 mL) 중 (1-((2-((6-(4-(tert-부톡시카르보닐)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메탄술폰산, 3 히드로클로라이드 (150 mg, 0.076 mmol)의 현탁액에 HCl 용액 (EtOAc 중 4.0 M, 5 mL, 20 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 농축시켰다. 잔류물을 물

(10 mL) 중에 용해시키고, 동결건조시켜 (1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메탄술폰산, 4 히드로클로라이드 (52.92 mg, 0.070 mmol, 92.0% 수율)의 회백색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.16 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.87-7.76 (m, 4H), 7.50 (s, 1H), 7.27-7.20 (m, 2H), 4.41 (s, 2H), 3.92-3.85 (m, 4H), 3.57 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 3.43-3.37 (m, 4H), 3.16-3.06 (m, 2H), 2.78 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 2.29 (d, J = 14.1 Hz, 2H), 2.17 (br. s, 1H), 1.65-1.52 (m, 2H); ES-LCMS m/z 592.2, 594.2 $[M+H]^+$.

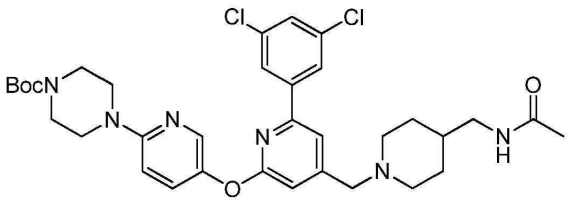
[2029] 실시예 9

[2030] N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드, 4 히드로클로라이드



[2031]

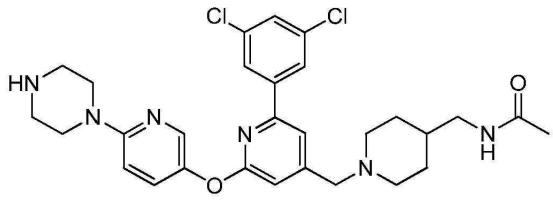
[2032] 단계 1: tert-부틸 4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트



[2033]

[2034] THF (15 mL) 중 N-((1-((2-((6-브로모피리딘-3-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드 (580 mg, 1.028 mmol), tert-부틸 피페라진-1-카르복실레이트 (574 mg, 3.08 mmol), (±)-BINAP (12.80 mg, 0.021 mmol), 18-크라운-6 (815 mg, 3.08 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (47.1 mg, 0.051 mmol) 및 소듐 tert-부톡시드 (296 mg, 3.08 mmol)의 혼합물을 N_2 분위기 하에 65℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 DCM (50 mL) 중에 용해시키고, 염수 (50 mL)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (용리액으로서 MeOH/DCM = 1/10, 산성 조건)에 의해 정제하고, 이어서 정제용 HPLC(MeCN/H_2O)에 의해 추가로 정제하여 tert-부틸 4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (81 mg, 0.094 mmol, 9.1% 수율)의 연황색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.24-8.17 (m, 1H), 8.00 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.91-7.86 (m, 2H), 7.54 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.44-7.39 (m, 1H), 7.36 (s, 1H), 4.49-4.43 (m, 2H), 4.01-3.94 (m, 4H), 3.62 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 3.50-3.44 (m, 4H), 3.18-3.07 (m, 4H), 2.06-1.96 (m, 6H), 1.87 (m, 1H), 1.67-1.50 (m, 10H); ES-LCMS m/z 669.3, 671.3 $[M+H]^+$.

[2035] 단계 2: N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드, 4 히드로클로라이드

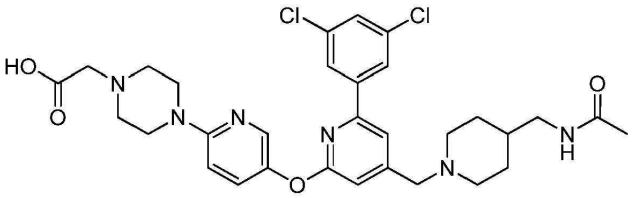


[2036]

[2037] DCM (8 mL) 중 tert-부틸 4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (81 mg, 0.121 mmol) 및 TFA (2 mL, 26.0 mmol)의 혼합물을 25℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 농축시키고, 정제용 HPLC (용리액으로서 MeCN/H_2O, 산성 조건)에 의해 정제하고, 동결건조시켜 백색 고체 N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드, 4 히드로클로라이드 (37.43 mg, 0.052 mmol, 43.1% 수율)을 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.19 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.86 (d, J = 1.7 Hz, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.45 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.01-3.93 (m, 4H), 3.59 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 3.49-3.41 (m, 4H), 3.15-3.03 (m, 4H), 2.03-1.91 (m, 5H), 1.83 (br. s, 1H), 1.63-1.50 (m, 2H); ES-LCMS m/z 569.0, 571.0 $[M+H]^+$.

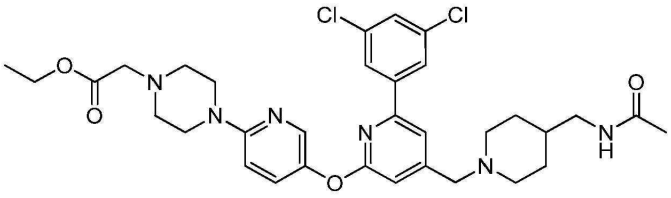
[2038] 실시예 10

[2039] 2-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)아세트산, 4 히드로클로라이드



[2040]

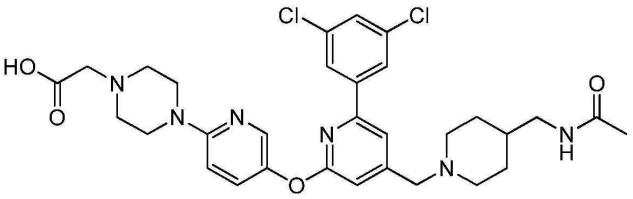
[2041] 단계 1: 에틸 2-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)아세테이트



[2042]

[2043] DMF (100 mL) 중 N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드 (1 g, 1.756 mmol) 및 에틸 2-브로모아세테이트 (0.352 g, 2.107 mmol)의 용액에 K_2CO_3 (0.485 g, 3.51 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 8시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. TLC (MeOH/DCM = 1/10, R_f = 0.4)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 확인된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 에틸 2-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)아세테이트 (0.7 g, 1.07 mmol, 61.3% 수율)의 갈색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.13 (s, 1H), 7.77 (s, 2H), 7.44-7.39 (m, 2H), 7.33 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.73 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.23-4.19 (m, 2H), 3.63-3.60 (m, 4H), 3.50 (s, 2H), 3.29 (br. s, 2H), 3.18-3.15 (m, 2H), 2.85-2.79 (m, 2H), 2.75-2.72 (m, 4H), 2.03-2.00 (m, 2H), 1.98 (s, 3H), 1.70-1.45 (m, 3H), 1.32-1.28 (m, 2H), 1.27-1.20 (m, 3H); ES-LCMS m/z 655.3, 657.3 $[M+H]^+$.

[2044] 단계 2: 2-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)아세트산, 4 히드로클로라이드

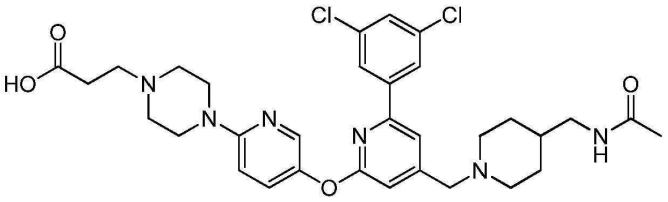


[2045]

[2046] MeOH (6 mL) 및 H_2O (1 mL) 중 에틸 2-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)아세테이트 (1.27 g, 1.937 mmol)의 용액에 NaOH (0.155 g, 3.87 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 15℃에서 24시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 정제용 HPLC (용리액으로서 MeCN/H_2O, 산성 조건)에 의해 정제하여 2-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)아세트산, 4 히드로클로라이드 (716.3 mg, 0.924 mmol, 47.7% 수율)의 백색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.18 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.90 (br. s, 1H), 7.89-7.73 (m, 3H), 7.51 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.37-7.25 (m, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.23 (s, 2H), 4.10-3.90 (br. s, 4H), 3.61-3.58 (m, 6H), 3.12-3.06 (m, 4H), 2.01-1.94 (m, 5H), 1.85-1.76 (m, 1H), 1.60-1.51 (m, 2H); ES-LCMS m/z 627.3, 629.3 $[M+H]^+$.

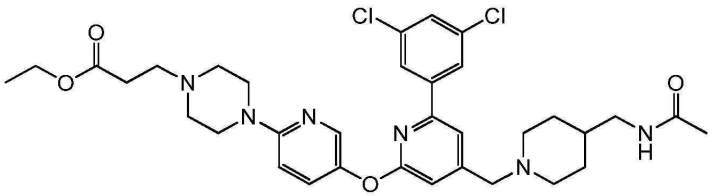
[2047] 실시예 11

[2048] 3-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)프로판산, 4 히드로클로라이드



[2049]

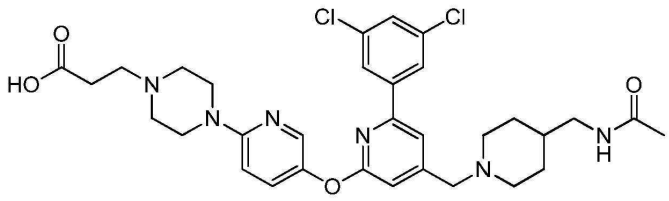
[2050] 단계 1: 에틸 3-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)프로파노에이트



[2051]

[2052] DMF (350 mL) 중 N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드 (20 g, 33.4 mmol) 및 에틸 3-브로모프로파노에이트 (18.12 g, 100 mmol)의 용액에 K_2CO_3 (13.83 g, 100 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. 고체를 여과하고, 용액을 농축시켜 에틸 3-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)프로파노에이트 (17.6 g, 24.97 mmol, 74.8% 수율)의 연황색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.10 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.43-7.35 (m, 2H), 7.31 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.70 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 5.55 (br s, 1H), 4.14 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.58-3.50 (m, 4H), 3.47 (s, 2H), 3.14 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.88-2.82 (m, 2H), 2.77-2.70 (m, 2H), 2.64-2.56 (m, 4H), 2.55-2.49 (m, 2H), 2.04-1.94 (m, 5H), 1.66 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 1.54-1.46 (m, 1H), 1.35-1.21 (m, 5H); ES-LCMS m/z 669.3, 671.3 $[M+H]^+$.

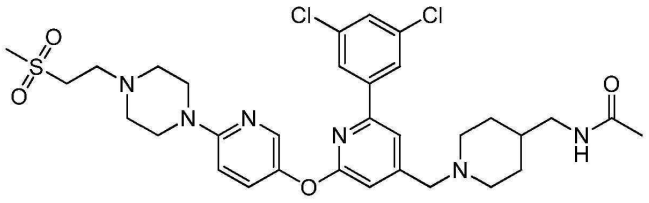
[2053] 단계 2: 3-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)프로판산, 4 히드로클로라이드



[2054]

[2055] THF (200 mL) 중 에틸 3-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)프로파노에이트 (17.6 g, 24.97 mmol)의 용액에 LiOH·H_2O (2.096 g, 49.9 mmol) 및 물 (2 mL)을 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 1 N HCl을 첨가하여 pH를 6으로 조정한 다음, 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 EA/MeOH = 10/1 (500 mL) 및 THF (500 mL)로 세척하였다. 고체를 수집하여 조 생성물을 수득하였으며, 이를 정제용 HPLC (용리액으로서 MeCN/H_2O, 산성 조건)에 의해 정제하였다. 진한 HCl을 합한 정제된 분획에 첨가하여 pH를 2로 조정하고, 동결건조시켜 3-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)프로판산, 4 히드로클로라이드 (15 g, 23.09 mmol, 92.0% 수율)의 연황색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.23 (s, 1H), 8.20-8.16 (m, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.89 (s, 2H), 7.55 (d, J = 12 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.80-3.40 (m, 10H), 3.30-3.20 (m, 2H), 3.15-3.07 (m, 4H), 2.96-2.94 (m, 2H), 2.00-1.92 (m, 5H), 1.90-1.79 (m, 1H), 1.62-1.53 (m, 2H); ES-LCMS m/z 641.3, 643.2 $[M+H]^+$.

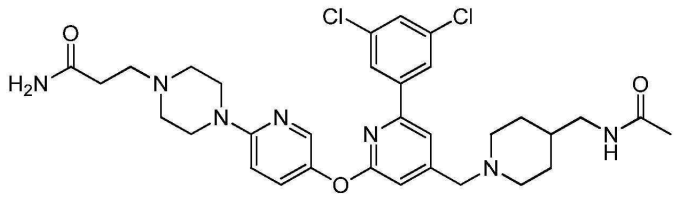
[2056] 실시예 12: N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-(2-(메틸술포닐)에틸)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드, 4 히드로클로라이드



[2057]

[2058] DCM (20 mL) 중 N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드, 4 히드로클로라이드 (1.5 g, 1.887 mmol) 및 DIEA (1.219 g, 9.44 mmol)의 용액에 (메틸술포닐)에텐 (0.240 g, 2.265 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 15℃에서 12시간 동안 교반하였다. 용액을 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 정제용 HPLC (용리액으로서 MeCN/H_2O, 산성 조건)에 의해 정제하고, 동결건조시켜 N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-(2-(메틸술포닐)에틸)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드, 4 히드로클로라이드 (672 mg, 0.806 mmol, 42.7% 수율)의 백색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.26 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.22-8.15 (m, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.91 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 4.58-4.45 (m, 2H), 4.14 (br. s, 4H), 3.90-3.80 (m, 4H), 3.70 (s, 4H), 3.62 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 3.23-3.05 (m, 7H), 2.07-1.96 (m, 5H), 1.88 (br. s, 1H), 1.72-1.56 (m, 2H); ES-LCMS m/z 675.2, 677.2 $[M+H]^+$.

[2059] 실시예 13: 3-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)프로판아미드, 4 히드로클로라이드

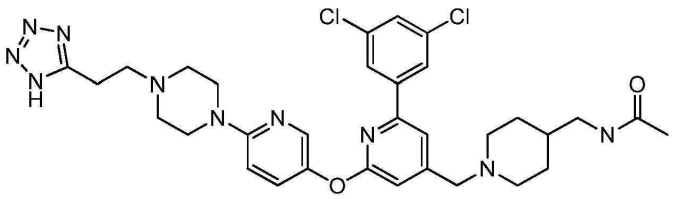


[2060]

[2061] DMF (8 mL) 중 N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드 (120 mg, 0.211 mmol) 및 3-브로모프로판아미드 (64.0 mg, 0.421 mmol)의 혼합물에 K_2CO_3 (58.2 mg, 0.421 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 60℃에서 12시간 동안 교반하였다. 고체를 여과하고, 용액을 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 정제용 HPLC (용리액으로서 MeCN/H_2O, 산성 조건)에 의해 정제하여 3-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)프로판아미드, 4 히드로클로라이드 (73.66 mg, 0.093 mmol, 44.2% 수율)의 백

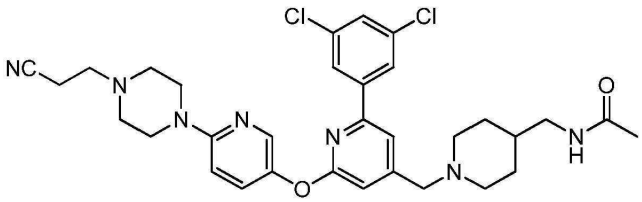
색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.20 (br. s, 1H), 7.94-7.79 (m, 4H), 7.54 (s, 1H), 7.35-7.26 (m, 2H), 4.57 (s, 2H), 3.94 (br. s, 4H), 3.66-3.42 (m, 8H), 3.19-3.05 (m, 4H), 2.85 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.06-1.95 (m, 5H), 1.86 (br. s, 1H), 1.56 (d, J = 13.6 Hz, 2H); ES-LCMS m/z 640.3, 642.3 $[M+H]^+$.

[2062] 실시예 14: N-((1-((2-((6-(4-(2-(1H-테트라졸-5-일)에틸)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드, 4 히드로클로라이드



[2063]

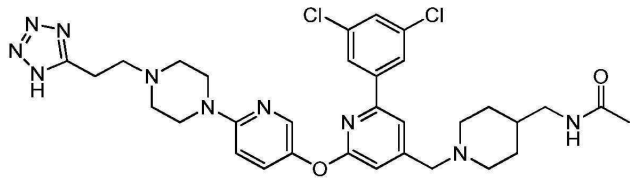
[2064] 단계 1: N-((1-((2-((6-(4-(2-시아노에틸)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드



[2065]

[2066] DCM (20 mL) 중 N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드, 4 히드로클로라이드 (300 mg, 0.377 mmol)의 혼합물에 아크릴로니트릴 (2.03 g, 38.3 mmol) 및 DIEA (0.659 mL, 3.77 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 40℃에서 3시간 동안 교반한 다음, 냉각시키고, 여과하였다. 여과물을 농축시키고, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 10/1, R_f = 0.5)에 의해 정제하여 N-((1-((2-((6-(4-(2-시아노에틸)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드 (300 mg, 0.270 mmol, 71.5% 수율)의 갈색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.05-8.01 (m, 1H), 7.83 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.49 (dd, J = 2.9, 9.0 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 3.75-3.68 (m, 4H), 3.57-3.55 (m, 4H), 3.29-3.22 (m, 2H), 3.12-3.01 (m, 4H), 2.75-2.69 (m, 2H), 2.68-2.60 (m, 4H), 1.94 (s, 3H), 1.81-1.68 (m, 3H), 1.64-1.53 (m, 2H); ES-LCMS m/z 622.4, 624.3 $[M+H]^+$.

[2067] 단계 2: N-((1-((2-((6-(4-(2-(1H-테트라졸-5-일)에틸)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드, 4 히드로클로라이드

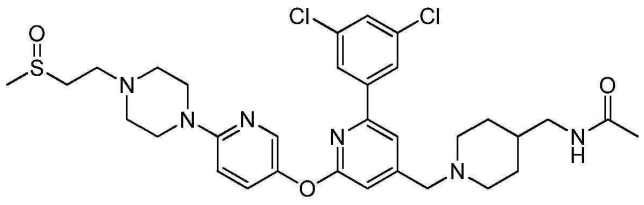


[2068]

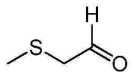
[2069] 톨루엔 (20 mL) 중 N-((1-((2-((6-(4-(2-시아노에틸)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드 (150 mg, 0.135 mmol)의 혼합물에 아지도트리부틸주석 (1 mL, 3.65 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 오토클레이브 중에서 110℃에서 10시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 정제용 HPLC (용리액으로서 MeCN/H_2O, 산성 조건)에 의해 정제하고, 동결건조시켜 N-((1-((2-((6-(4-(2-(1H-테트라졸-5-일)에틸)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드, 4 히드로클로라이드 (28.77 mg, 0.035 mmol, 26.3% 수율)의 백색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.22 (dd, J = 2.5, 10.0 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.00

(s, 1H), 7.91 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.12-3.81 (m, 6H), 3.79-3.70 (m, 2H), 3.62-3.60 (m, 2H), 3.45-3.40 (m, 4H), 3.17-3.03 (m, 4H), 2.02-1.95 (m, 5H), 1.88 (br. s, 1H), 1.69-1.54 (m, 2H); ES-LCMS m/z 655.3, 657.3[M+H]$^+$.

[2070] 실시예 15: N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-(2-(메틸술피닐)에틸)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드, 4 히드로클로라이드

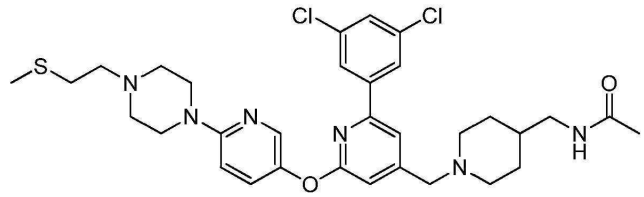
[2071] 

[2072] 단계 1: 2-(메틸티오)아세트알데히드

[2073] 

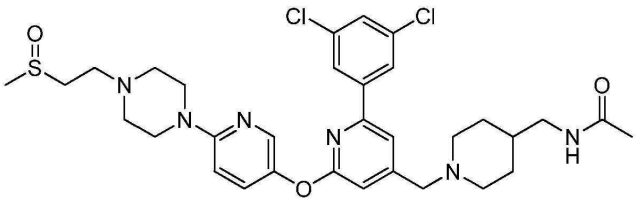
[2074] DCM (15 mL) 중 옥살릴 디클로라이드 (2.78 mL, 32.6 mmol)의 용액에 DCM (10 mL) 중 DMSO (4.62 mL, 65.1 mmol)의 용액을 -78℃에서 5분에 걸쳐 적가하였다. 동일한 온도에서 0.5시간 동안 교반한 후, DCM (10 mL) 중 2-(메틸티오)에탄올 (2 g, 21.70 mmol)의 용액을 10분에 걸쳐 적가하고, 추가로 0.5시간 동안 교반하였다. 이어서, DCM (10 mL) 중 DIEA (22.74 mL, 130 mmol)의 용액을 5분에 걸쳐 첨가하였다. 반응물을 0℃로 1.5시간에 걸쳐 가온되도록 한 다음, 빙냉 1 N HCl 용액 30 mL를 첨가하였다. 2 상을 분리하고, 수성 상을 DCM (50 mL x 3)으로 추출하고, 합한 유기 상을 염수 (50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 2-(메틸티오)아세트알데히드 (800 mg, 7.10 mmol, 32.7% 수율)의 황색 오일을 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.39 (t, J = 3.5 Hz, 1H), 3.51 (s, 2H), 1.96 (s, 3H).

[2075] 단계 2: N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-(2-(메틸티오)에틸)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드

[2076] 

[2077] MeOH (10 mL) 중 2-(메틸티오)아세트알데히드 (151 mg, 1.343 mmol), 아세트산 (0.05 mL, 0.873 mmol), N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드 (300 mg, 0.448 mmol)의 용액에 4 Å 분자체 (200 mg, 0.448 mmol)를 첨가하고, 50℃에서 70시간 동안 교반하였다. 이어서, $NaBH_3CN$ (84 mg, 1.343 mmol)을 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (용리액으로서 MeCN/H_2O, 산성 조건)에 의해 정제하고, 동결건조시켜 N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-(2-(메틸티오)에틸)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드, 4 히드로클로라이드 (70 mg, 0.079 mmol, 17.7% 수율)의 연황색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.20 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.88 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.42 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.78 (br. s, 2H), 3.60 (d, J = 11.5 Hz, 4H), 3.53-3.39 (m, 4H), 3.27-3.02 (m, 6H), 2.99-2.91 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.02-1.93 (m, 5H), 1.85 (s, 1H), 1.63-1.53 (m, 2H); ES-LCMS m/z 643.3, 645.3 [M+H]$^+$.

[2078] 단계 3: N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-(2-(메틸술피닐)에틸)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드, 4 히드로클로라이드

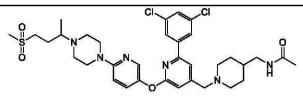
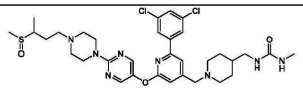


[2079]

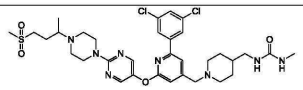
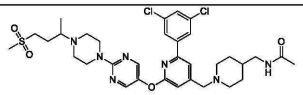
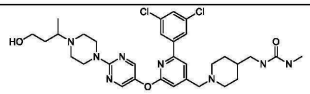
[2080] MeOH (5 mL) 및 H_2O (1 mL) 중 N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-(2-(메틸티오)에틸)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드, 4 히드로클로라이드 (60 mg, 0.068 mmol)의 용액에 옥손(Oxone)® (20.90 mg, 0.034 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반한 다음, 1 N HCl (수성)을 첨가하여 pH를 6-7으로 조정하였다. 용액을 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 정제용 HPLC (용리액으로서 MeCN/H_2O, 산성 조건)에 의해 정제하고, 동결건조시켜 N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-(2-(메틸술피닐)에틸)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드, 4 히드로클로라이드 (19.81 mg, 0.025 mmol, 36.2% 수율)의 연황색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.23 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.14 (dd, J = 2.2, 9.7 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.88 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.58-7.46 (m, 2H), 7.38 (s, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.20-4.00 (m, 4H), 3.89-3.54 (m, 8H), 3.53-3.40 (m, 2H), 3.20-3.00 (m, 4H), 2.79 (s, 3H), 2.08-1.89 (m, 5H), 1.85 (s, 1H), 1.67-1.52 (m, 2H); ES-LCMS m/z 659.3, 661.3 $[M+H]^+$.

[2081] 실시예 16-25 (표 1)를 실시예 15에 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

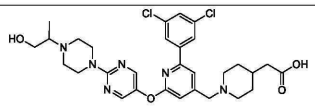
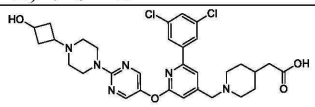
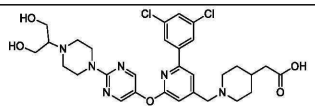
[2082] 표 1

실시예	구조 / 명칭	^{1}H NMR	LCMS
16	 *N*-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-(4-(메틸술포닐)부탄-2-일)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) *δ* ppm 8.04 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 1.5 Hz, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.51 (dd, *J* = 2.5, 9.0 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.95 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.61 (m, 2H), 3.60-3.50 (m, 6H), 3.30-3.23 (m, 2H), 3.09 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.01 (s, 3H), 2.95 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 2.89-2.74 (m, 3H), 2.66-2.59 (m, 2H), 2.18-2.00 (m, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.93-1.83 (m, 1H), 1.74 (d, *J* = 12.5 Hz, 2H), 1.56 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 1.40-1.26 (m, 2H), 1.10 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H)	ES-LCMS *m/z* 703.2, 705.2 $[M+H]^+$.
17	 1-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(3-(메틸술피닐)부틸)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)-3-메틸우레아	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) *δ* ppm 8.47 (s, 2H), 7.94 (br. s, 1H), 7.88 (s, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.34 (br. s, 1H), 4.60-4.34 (m, 2H), 3.75 (br. s, 2H), 3.60 (br. s, 2H), 3.52-3.34 (m, 6H), 3.30-2.94 (m, 7H), 2.78-2.62 (m, 6H), 2.41-1.95 (m, 4H), 1.83 (br. s, 1H), 1.60 (br. s, 2H), 1.35 (br. s, 3H)	ES-LCMS *m/z* 703.3, 705.3 $[M+H]^+$.

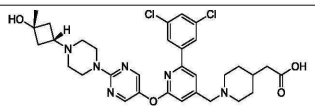
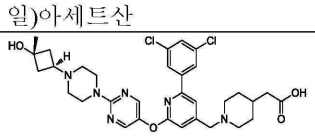
[2083]

18	 1-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(4-(메틸술포닐)부탄-2-일)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)-3-메틸우레아	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.31 (s, 2H), 7.82 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.43 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 3.84 (d, J = 3.5 Hz, 4H), 3.63 (s, 2H), 3.08 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 3.01-2.91 (m, 5H), 2.87-2.79 (m, 2H), 2.75-2.67 (m, 1H), 2.60-2.50 (m, 5H), 2.11 (t, J = 11.9 Hz, 2H), 2.07-1.97 (m, 3H), 1.91-1.80 (m, 1H), 1.73 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 1.54 (br.s., 1H), 1.39-1.26 (m, 2H), 1.06 (d, J = 6.6 Hz, 3H)	ES-LCMS m/z 719.3, 721.3 $[M+H]^+$.
19	 *N*-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(4-(메틸술포닐)부탄-2-일)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.31 (s, 2H), 7.82 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.43 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 3.84 (d, J = 3.5 Hz, 4H), 3.63 (s, 2H), 3.34 (br. s, 1H), 3.27-3.18 (m, 1H), 3.08 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 3.01-2.91 (m, 5H), 2.87-2.79 (m, 1H), 2.75-2.67 (m, 2H), 2.60-2.50 (m, 2H), 2.11 (t, J = 11.9 Hz, 2H), 2.07-1.97 (m, 1H), 1.93 (s, 3H), 1.91-1.80 (m, 1H), 1.73 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 1.54 (br. s, 1H), 1.39-1.26 (m, 2H), 1.06 (d, J = 6.6 Hz, 3H)	ES-LCMS m/z 704.3, 706.3 $[M+H]^+$.
20	 1-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(4-히드록시부탄-2-일)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)-3-메틸우레아	^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ ppm 8.39 (s, 2H), 7.60 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 4.61 (br.s., 2H), 4.31 (s, 2H), 3.96-3.81 (m, 1H), 3.64 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 3.51 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 3.40-3.21 (m, 4H), 3.13-3.05 (m, 2H), 3.04-2.92 (m, 4H), 2.57 (s, 3H), 1.97-1.80 (m, 4H), 1.72 (br.s., 1H), 1.46-1.28 (m, 2H), 1.16 (d, J = 6.0 Hz, 3H)	LC-MS m/z 657.3, 659.4 $[M+H]^+$.

[2084]

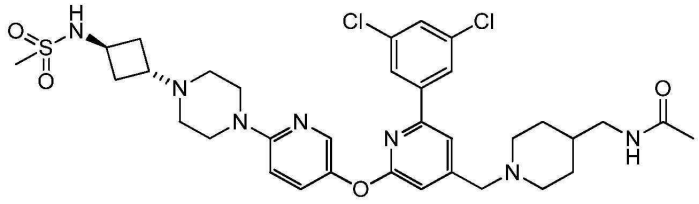
21	 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(1-히드록시프로판-2-일)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.37 (s, 2H), 7.84 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.46 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 4.61 (br. s., 2H), 3.97 (br. s., 4H), 3.71 (s, 2H), 3.67 (dd, J = 4.0, 5.5 Hz, 2H), 3.00 (d, J = 6.8 Hz, 4H), 2.91 (br. s., 1H), 2.29-2.23 (m, 2H), 2.20 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 1.82 (d, J = 10.0 Hz, 3H), 1.39 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 1.17 (s, 3H)	LCMS m/z 615.3, 617.3 $[M+H]^+$.
22	 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(3-히드록시시클로부틸)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.45 (s, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.87 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 4.95 (d, J = 14.5 Hz, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.08 (td, J = 7.3, 14.3 Hz, 1H), 3.58 (d, J = 9.4 Hz, 4H), 3.43 - 3.32 (m, 3H), 3.14 (t, J = 12.1 Hz, 2H), 3.06 - 2.93 (m, 2H), 2.84-2.70 (m, 2H), 2.32 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 2.25-2.12 (m, 2H), 2.06 (d, J = 13.3 Hz, 3H), 1.70-1.55 (m, 2H)	ES-LCMS m/z 627.3, 629.3 $[M+H]^+$.
23	 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(1,3-디히드록시프로판-2-일)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.49-8.46 (m, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.88 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 7.48 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 4.92 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 4.44 (s, 2H), 4.03-3.93 (m, 4H), 3.82-3.74 (m, 2H), 3.60-3.46 (m, 6H), 3.32-3.34 (m, 1H), 3.20-3.10 (m, 2H), 2.38-2.29 (m, 2H), 2.11-1.98 (m, 3H), 1.74-1.61 (m, 2H)	ES-LCMS m/z 631.3, 633.3 $[M+H]^+$.

[2085]

24	 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-((1*s*,3*s*)-3-히드록시-3-메틸시클로부틸)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산	^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ ppm 8.25 (s, 2H), 7.43-7.38 (m, 3H), 7.18 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 4.52 (d, J = 14.8 Hz, 2H), 4.21 (s, 2H), 3.52-3.34 (m, 4H), 3.32-3.15 (m, 3H), 2.94 (t, J = 11.8 Hz, 2H), 2.81 (t, J = 11.0 Hz, 2H), 2.46-2.39 (m, 2H), 2.25-2.14 (m, 4H), 1.86 (d, J = 13.5 Hz, 3H), 1.37 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 1.22 (s, 3H)	ES-LCMS m/z 641.2, 643.2 $[M+H]^+$.
25	 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-((1*r*,3*r*)-3-히드록시-3-메틸시클로부틸)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산	^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ ppm 8.27 (s, 2H), 7.47-7.42 (m, 3H), 7.26 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 4.54 (d, J = 15.0 Hz, 2H), 4.22 (s, 2H), 3.71 (quin, J = 8.2 Hz, 1H), 3.42 (t, J = 13.8 Hz, 4H), 3.22 (t, J = 12.2 Hz, 2H), 2.95 (t, J = 12.0 Hz, 2H), 2.88-2.78 (m, 2H), 2.39-2.31 (m, 2H), 2.26-2.17 (m, 4H), 1.87 (d, J = 13.7 Hz, 3H), 1.38 (d, J = 13.0 Hz, 2H), 1.27 (s, 3H)	ES-LCMS m/z: 641.3, 643.2 $[M+H]^+$.

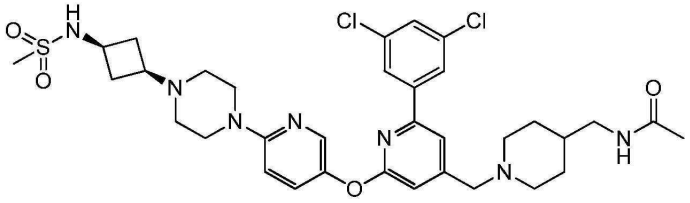
[2086]

[2087] 실시예 26: N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-((트랜스)-3-(메틸술폰아미도)시클로부틸)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드



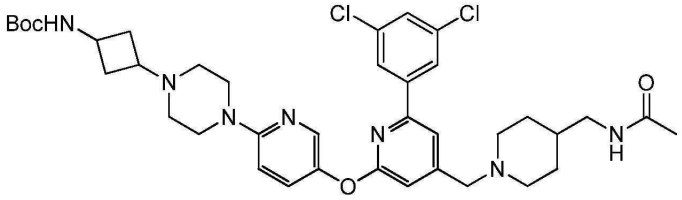
[2088]

[2089] 실시예 27: N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-((시스)-3-(메틸술폰아미도)시클로부틸)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드



[2090]

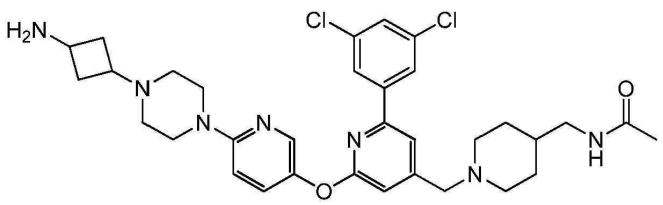
[2091] 단계 1: tert-부틸 (3-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)시클로부틸)카르바메이트



[2092]

[2093] DCM (8 mL) 중 tert-부틸 (3-옥소시클로부틸)카르바메이트 (74.1 mg, 0.400 mmol), 아세트산 (2 mg, 0.033 mmol), N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드 (200 mg, 0.334 mmol) 및 4 Å 분자체 (0.2 g)의 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 이어서, $NaBH_3CN$ (41.9 mg, 0.667 mmol)을 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 추가의 DCM (50 mL)으로 희석하고, 포화 $NaHCO_3$ 용액 (수성, 50 mL x 2)으로 세척하였다. 유기 상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 tert-부틸 (3-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)시클로부틸)카르바메이트 (250 mg, 0.284 mmol, 85.0% 수율)의 황색 오일을 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.06 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.53 (dd, J = 2.5, 9.0 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.97 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.20 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.61 (d, J = 4.5 Hz, 4H), 3.16-3.03 (m, 6H), 2.62 (m, 4H), 2.39 (m, 1H), 2.16 (m, 4H), 1.96 (s, 3H), 1.77 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 1.58 (br. s, 1H), 1.45 (br. s, 9H), 1.38 (d, J = 15.6 Hz, 2H); ES-LCMS m/z 738.4, 740.3 $[M+H]^+$.

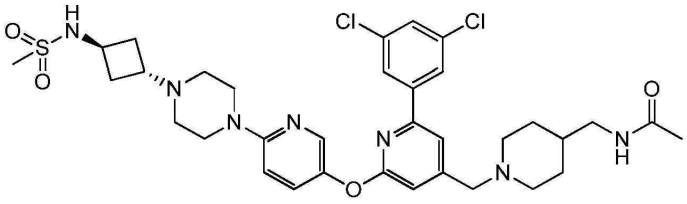
[2094] 단계 2: N-((1-((2-((6-(4-(3-아미노시클로부틸)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드, 5 트리플루오로아세트산 염



[2095]

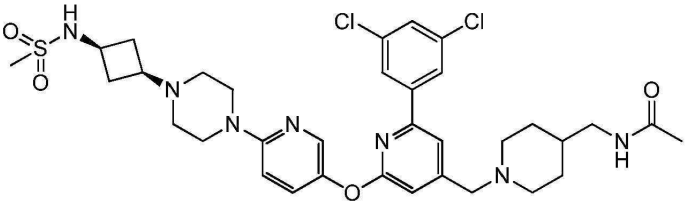
[2096] DCM (8 mL) 중 tert-부틸 (3-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)시클로부틸)카르바메이트 (250 mg, 0.284 mmol)의 용액에 TFA (2 mL, 26.0 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 0.5시간 동안 교반한 다음, 농축시켜 N-((1-((2-((6-(4-(3-아미노시클로부틸)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드, 5 트리플루오로아세트산 염 (300 mg, 0.199 mmol, 69.8% 수율)의 황색 오일을 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.11 (br. s, 1H), 7.71-7.59 (m, 4H), 7.35 (s, 1H), 7.01-6.88 (m, 2H), 4.21 (br. s, 2H), 3.98 (m, 1H), 3.51-3.46 (m, 4H), 3.22 (m, 2H), 3.07 (m 2H), 3.00-2.80 (m, 4H), 2.74-2.57 (m, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.80-1.75 (m, 4H), 1.62 (m, 3H), 1.29-1.22 (m, 2H); ES-LCMS m/z 638.3, 640.3$[M+H]^+$.

[2097] 단계 3: N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-((트랜스)-3-(메틸술폰아미도)시클로부틸)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드



[2098]

[2099] N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-((시스)-3-(메틸술폰아미도)시클로부틸)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드

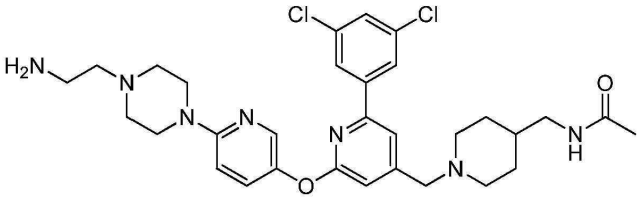


[2100]

[2101] DCM (8 mL) 중 N-((1-((2-((6-(4-(3-아미노시클로부틸)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드, 5 트리플루오로아세트산 염 (300 mg, 0.199 mmol)의 용액에 DIEA (0.243 mL, 1.390 mmol)를 첨가하였다. MsCl (0.023 mL, 0.298 mmol)을 반응에 첨가하고, 반응물을 25℃에서 0.5시간 동안 교반한 다음, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (용리액으로서 $MeCN/H_2O$, 염기성 조건)에 의해 정제하고, 동결건조시켜 N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-((트랜스)-3-(메틸술폰아미도)시클로부틸)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드 (42.14 mg, 0.058 mmol, 29.4% 수율)의 백색 고체 및 N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-((시스)-3-(메틸술폰아미도)시클로부틸)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드 (18.72 mg, 0.026 mmol, 13.2% 수율)의 백색 고체를 수득하였다: (트랜스) ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.06 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.52 (dd, J = 2.9, 9.2 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.96 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.10-3.97 (m, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.62-3.57 (m, 4H), 3.10 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.97 (d, J = 11.3 Hz, 3H), 2.93 (s, 3H), 2.57 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 2.47 (ddd, J = 5.4, 8.0, 13.0 Hz, 2H), 2.28-2.17 (m, 2H), 2.12 (t, J = 11.0 Hz, 2H), 1.96 (s, 3H), 1.75 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 1.63-1.49 (m, 1H), 1.41-1.27 (m, 2H); ES-LCMS m/z 716.2, 718.2 $[M+H]^+$. (시스) ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.05 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.52 (dd, J = 2.8, 9.3 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.96 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 3.70-3.55 (m, 7H), 3.10 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 2.99-2.91 (m, 5H), 2.70-2.49 (m, 7H), 2.10 (t, J = 11.0 Hz, 2H), 1.96 (s, 3H), 1.94-1.86 (m, 2H), 1.74 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 1.55 (br. s, 1H), 1.37-1.30 (m, 2H); ES-LCMS m/z 716.2, 718.2 $[M+H]^+$.

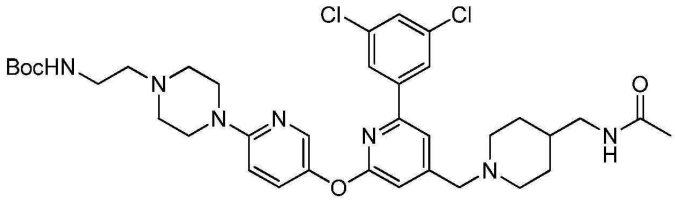
[2102] 실시예 28: N-((1-((2-((6-(4-(2-아미노에틸)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)-6-(3,5- 디클로로페닐) 피리딘-

4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드, 5 히드로 클로라이드



[2103]

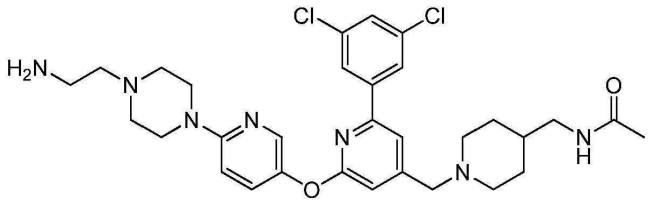
[2104] 단계 1: tert-부틸 (2-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)에틸)카르바메이트.



[2105]

[2106] DMF (20 mL) 중 N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드 (400 mg, 0.702 mmol) 및 tert-부틸 (2-브로모에틸)카르바메이트 (315 mg, 1.405 mmol)의 혼합물에 DIEA (0.368 mL, 2.107 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. 용액을 농축시켜 tert-부틸 (2-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)에틸)카르바메이트 (250 mg, 0.281 mmol, 40.0% 수율)의 연황색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.12 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 18.8 Hz, 3H), 7.44 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 4.8, 8.9 Hz, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.75-3.68 (m, 6H), 3.55-3.48 (m, 4H), 3.32-3.28 (m, 2H), 3.17-3.10 (m, 6H), 1.99 (s, 3H), 1.90-1.75 (m, 5H), 1.45 (s, 9H); ES-LCMS m/z 712.3, 714.3 $[M+H]^+$.

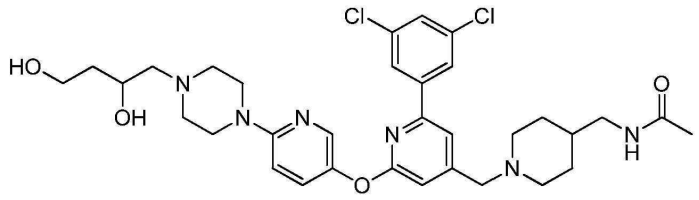
[2107] 단계 2: N-((1-((2-((6-(4-(2-아미노에틸)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드, 5 히드로클로라이드



[2108]

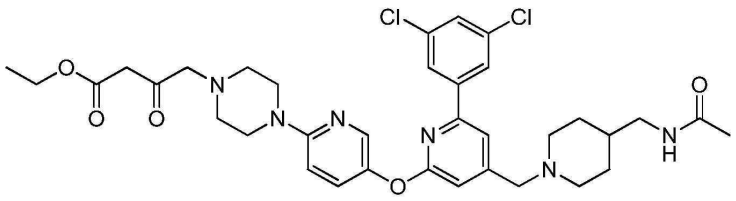
[2109] EtOAc (20 mL, 80 mmol) 중 4.0 M의 tert-부틸 (2-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)에틸)카르바메이트 (250 mg, 0.351 mmol)의 용액을 25℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 용액을 농축시키고, 잔류물을 정제용 HPLC (용리액으로서 MeCN/H_2O, 산성 조건)에 의해 정제하여 연황색 고체 N-((1-((2-((6-(4-(2-아미노에틸)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드, 5 히드로클로라이드 (156.68 mg, 0.194 mmol, 55.3% 수율)를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.28-8.24 (m, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.91 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.67-7.63 (m, 1H), 7.56-7.54 (m, 1H), 7.44 (s, 1H), 4.58-4.46 (m, 2H), 4.21 (br. s, 2H), 3.72 (br. s, 2H), 3.60 (dd, J = 5.9, 17.4 Hz, 8H), 3.41-3.34 (m, 2H), 3.19-3.11 (m, 4H), 2.03-1.98 (m, 5H), 1.89 (br. s, 1H), 1.71-1.60 (m, 2H); ES-LCMS m/z 612.3, 614.3 $[M+H]^+$.

[2110] 실시예 29: N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-(2,4-디히드록시부틸)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드, 4 히드로클로라이드



[2111]

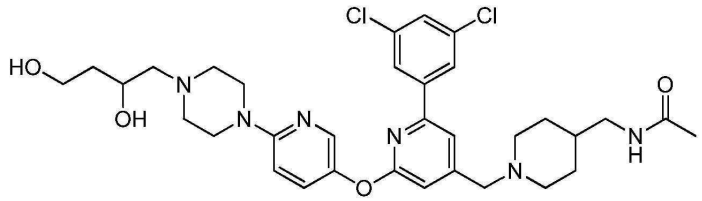
[2112] 단계 1: 에틸 4-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)-3-옥소부타노에이트



[2113]

[2114] DMF (5 mL) 중 N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드 (100 mg, 0.176 mmol) 및 에틸 4-브로모-3-옥소부타노에이트 (44.0 mg, 0.211 mmol)의 용액에 25℃에서 DIEA (0.031 mL, 0.176 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 용액을 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 (PE/DCM = 1/1 R_f = 0.4)로 용리시키면서 정제하여 에틸 4-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)-3-옥소부타노에이트 (100 mg, 0.115 mmol, 65.3% 수율)의 갈색 오일을 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.23-8.19 (m, 1H), 8.04-7.96 (m, 2H), 7.89 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.55-7.50 (m, 1H), 7.45-7.41 (m, 1H), 7.39-7.36 (m, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.14-4.09 (m, 4H), 4.02-3.88 (m, 4H), 3.60 (m, 6H), 3.17-3.04 (m, 4H), 2.04-1.93 (m, 5H), 1.89-1.72 (m, 1H), 1.67-1.51 (m, 2H), 1.31 (t, J = 7.1 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 697.3, 699.3 $[M+H]^+$.

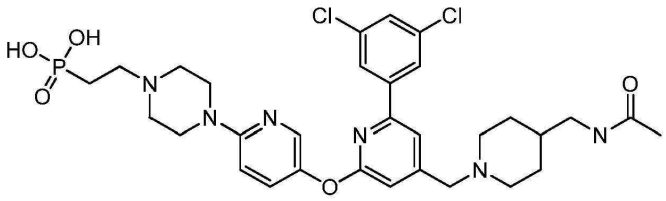
[2115] 단계 2: N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-(2,4-디히드록시부틸)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드, 4 히드로클로라이드



[2116]

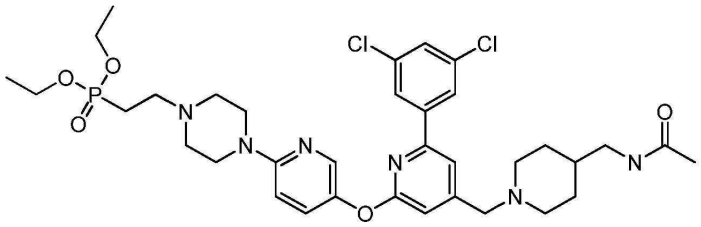
[2117] MeOH (20 mL) 중 에틸 4-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)-3-옥소부타노에이트 (50 mg, 0.072 mmol)의 용액에 $NaBH_4$ (10 mg, 0.264 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (용리액으로서 MeCN/H_2O, 산성 조건)에 의해 정제하여 N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-(2,4-디히드록시부틸)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드, 4 히드로클로라이드 (14.88 mg, 0.018 mmol, 25.0% 수율)의 백색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.19-8.15 (m, 1H), 7.86 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.83-7.76 (m, 2H), 7.55-7.48 (m, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.26-7.22 (m, 1H), 4.54-4.35 (m, 5H), 4.25 (br. s, 1H), 3.86-3.69 (m, 4H), 3.60 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 3.43-3.40 (m, 4H), 3.13 (br. s, 4H), 2.58 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 2.04-1.92 (m, 5H), 1.83 (br. s, 2H), 1.75-1.71 (m, 1H), 1.53 (d, J = 14.1 Hz, 2H); ES-LCMS m/z 657.3, 659.3 $[M+H]^+$.

[2118] 실시예 30: (2-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)에틸)포스폰산, 4 히드로클로라이드



[2119]

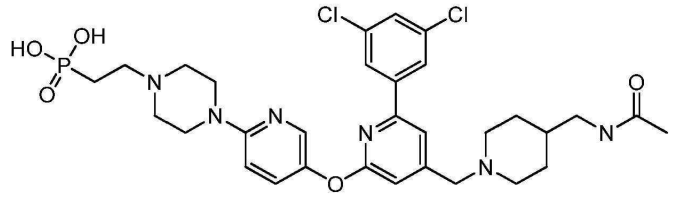
[2120] 단계 1: 디에틸 (2-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)에틸)포스포네이트



[2121]

[2122] 물 (3 mL) 및 1,4-디옥산 (5 mL) 중 N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드, 4 히드로클로라이드 (200 mg, 0.252 mmol), K_2CO_3 (174 mg, 1.258 mmol) 및 디에틸 비닐포스포네이트, (83 mg, 0.503 mmol) (25%)의 혼합물을 N_2 분위기 하에 100℃에서 8시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물 (10 mL)을 첨가한 다음, DCM (50 mL x 3)로 추출하였다. 유기 층을 염수 (30 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 디에틸 (2-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)에틸)포스포네이트 (200 mg, 0.218 mmol, 87.0% 수율)의 황색 오일을 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.11 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.45-7.36 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.72 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.10 (m, 4H), 3.54 (d, J = 4.9 Hz, 4H), 3.48 (s, 2H), 3.15 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.84 (m, 2H), 2.77-2.66 (m, 2H), 2.63-2.56 (m, 4H), 2.10-1.97 (m, 4H), 1.95 (s, 3H), 1.72-1.60 (m, 5H), 1.31 (m, 6H); ES-LCMS m/z 733.2, 735.2 $[M+H]^+$.

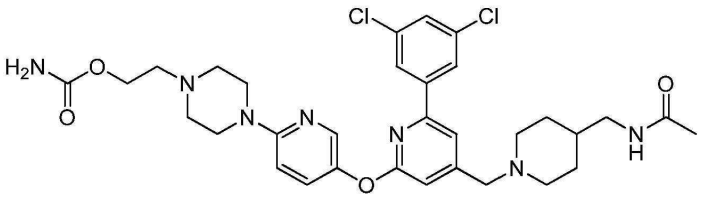
[2123] 단계 2: (2-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)에틸)포스폰산, 4 히드로클로라이드



[2124]

[2125] 진한 HCl (3 mL) 및 물 (3 mL) 중 디에틸 (2-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)에틸)포스포네이트 (150 mg, 0.164 mmol)의 혼합물을 100℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 정제용 HPLC (용리액으로서 MeCN/H_2O, 산성 조건)에 의해 정제하고, 동결건조에 의해 건조시켜 (2-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)에틸)포스폰산, 4 히드로클로라이드 (70.4 mg, 0.085 mmol, 51.7% 수율)의 백색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.19 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.91-7.85 (m, 4H), 7.51 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.37-7.29 (m, 2H), 4.80 (s, 2H), 4.57-4.40 (m, 2H), 3.64-3.44 (m, 8H), 3.38-3.33 (m, 2H), 3.18-3.03 (m, 4H), 2.36-2.24 (m, 2H), 2.06-1.91 (m, 6H), 1.64-1.47 (m, 2H); ES-LCMS m/z 677.2, 679.1 $[M+H]^+$.

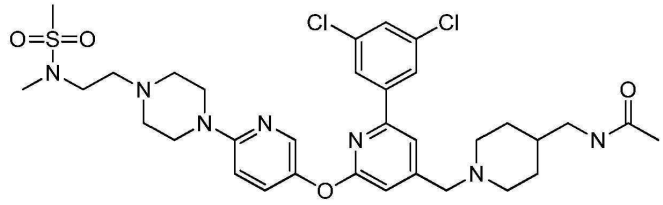
[2126] 실시예 31: 2-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)에틸 카르바메이트, 4 히드로클로라이드



[2127]

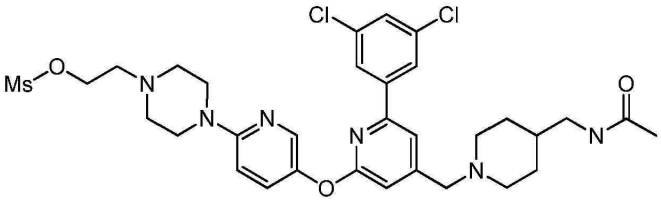
[2128] DCM (10 mL) 중 N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드 (900 mg, 0.587 mmol)의 용액에 CDI (114 mg, 0.704 mmol) 및 DIEA (0.5 mL, 2.86 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 5시간 동안 교반한 다음, 수산화암모늄 (0.2 mL, 5.14 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 25℃에서 추가로 7시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 정제용 HPLC (용리액으로서 MeCN/H_2O, 산성 조건)에 의해 정제하고, 동결건조에 의해 건조시켜 2-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)에틸 카르바메이트, 4 히드로클로라이드 (219.42 mg, 0.273 mmol, 46.5% 수율)의 백색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.22 (br. s, 1H), 7.95 (br. s, 2H), 7.90 (s, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.37 (br. s, 2H), 4.52-4.41 (m, 4H), 4.15-4.04 (m, 1H), 3.97 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 3.84 (br. s, 2H), 3.69-3.50 (m, 6H), 3.42 (br. s, 2H), 3.21-3.05 (m, 4H), 2.07-1.94 (m, 5H), 1.87 (br. s, 1H), 1.68-1.53 (m, 2H); ES-LCMS m/z 656.2, 658.2 $[M+H]^+$.

[2129] 실시예 32: N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-(2-(N-메틸메틸술폰아미도)에틸)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드, 4 히드로클로라이드



[2130]

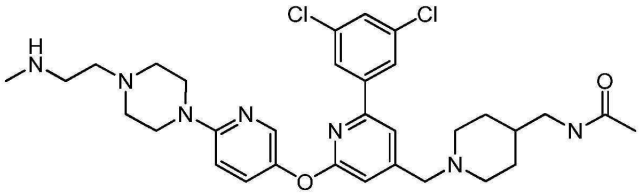
[2131] 단계 1: 2-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)에틸 메탄술포네이트



[2132]

[2133] 0℃에서 교반한 DCM (10 mL) 중 N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드 (200 mg, 0.306 mmol) 및 DIEA (0.161 mL, 0.919 mmol)의 현탁액에 MsCl (0.031 mL, 0.398 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 물 (30 mL)을 첨가하고, DCM (30 mL x 3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 2-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)에틸 메탄술포네이트 (260 mg, 0.292 mmol, 95.0% 수율)의 연황색 검을 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.08 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.86-7.69 (m, 3H), 7.46 (dd, J = 2.6, 9.3 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.06 (br s, 1H), 6.80 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.68 (br s, 1H), 4.20 (br s, 2H), 4.19-3.90 (m, 2H), 3.64-3.61 (m, 2H), 3.57-3.40 (m, 8H), 3.28-3.15 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.88-2.73 (m, 4H), 1.92 (s, 3H), 1.82-1.73 (m, 5H); ES-LCMS m/z 691.1, 693.1 $[M+H]^+$.

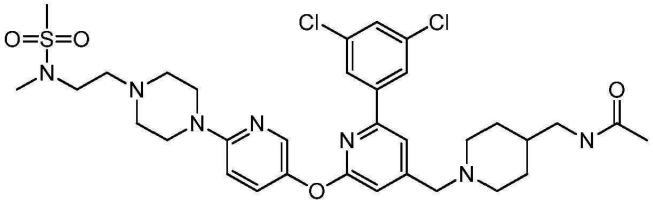
[2134] 단계 2: N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-(2-(메틸아미노)에틸)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드



[2135]

[2136] 메탄아민 (에탄올 중 30%, 10 mL, 0.292 mmol) 중 2-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)에틸 메탄술포네이트 (260 mg, 0.292 mmol)의 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 DCM (50 mL)과 물 (30 mL) 사이에 분배하고, DCM (50 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 연황색 고체 N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-(2-(메틸아미노)에틸)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드 (220 mg, 0.278 mmol, 95.0% 수율)를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.13 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.46-7.37 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.73 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 5.56 (br. s, 1H), 3.60-3.52 (m, 4H), 3.17 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.88 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 2.74 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.66-2.53 (m, 8H), 2.48 (s, 3H), 2.08-1.94 (m, 5H), 1.69-1.64 (m, 2H), 1.60-1.53 (m, 1H), 1.36-1.29 (m, 2H); ES-LCMS m/z 626.3, 628.4 $[M+H]^+$.

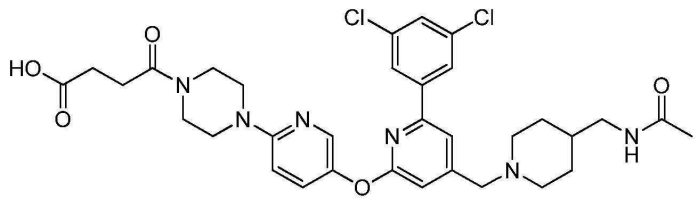
[2137] 단계 3: N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-(2-(N-메틸메틸술폰아미도)에틸)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드, 4 히드로클로라이드



[2138]

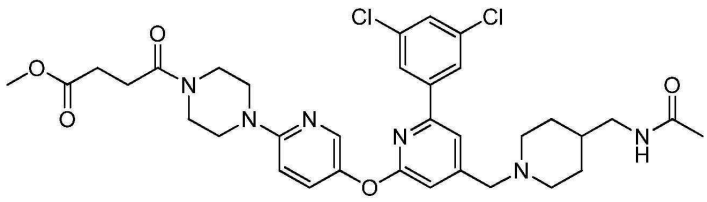
[2139] DCM (5 mL) 중 N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-(2-(메틸아미노)에틸)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드 (200 mg, 0.253 mmol) 및 DIEA (0.133 mL, 0.759 mmol)의 현탁액에 MsCl (0.030 mL, 0.380 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 정제용 HPLC (용리액으로서 MeCN/H_2O, 산성 조건)에 의해 정제하고, 동결건조시켜 N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-(2-(N-메틸메틸술폰아미도)에틸)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드, 4 히드로클로라이드 (113.21 mg, 0.131 mmol, 51.9% 수율)의 연황색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.22 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.12 (dd, J = 2.6, 9.7 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.88 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.56-7.47 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.03-3.43 (m, 14H), 3.19-3.05 (m, 4H), 3.03-2.92 (m, 6H), 2.03-1.93 (m, 5H), 1.86 (br. s, 1H), 1.69-1.56 (m, 2H); ES-LCMS m/z 704.2, 706.2 $[M+H]^+$.

[2140] 실시예 33: 4-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)-4-옥소부탄산, 3 히드로클로라이드



[2141]

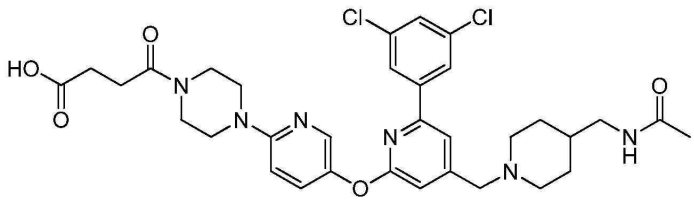
[2142] 단계 1: 메틸 4-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)-4-옥소부타노에이트



[2143]

[2144] DMF (10 mL) 중 N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드 (200 mg, 0.316 mmol), 4-메톡시-4-옥소부탄산 (50.1 mg, 0.379 mmol), DIEA (0.331 mL, 1.896 mmol) 및 HATU (180 mg, 0.474 mmol)의 혼합물을 20℃에서 10시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 DCM (30 mL)과 H_2O (20 mL) 사이에 분배하고, DCM (30 mL x 2)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 20/1/10/1)에 의해 정제하였다. TLC (DCM/MeOH = 10/1, R_f = 0.5)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 확인된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 메틸 4-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)-4-옥소부타노에이트 (200 mg, 0.266 mmol, 84.0% 수율)의 갈색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.58 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.30-8.22 (m, 1H), 8.05 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.45 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.96 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.76-3.70 (m, 5H), 3.67-3.65 (m, 2H), 3.55-3.45 (m, 4H), 3.26-3.19 (m, 2H), 3.12 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 3.00-2.97 (m, 2H), 2.79-2.58 (m, 4H), 2.03-1.96 (m, 5H), 1.93-1.81 (m, 1H), 1.64-1.51 (m, 2H); ES-LCMS m/z 683.2, 685.2 $[M+H]^+$.

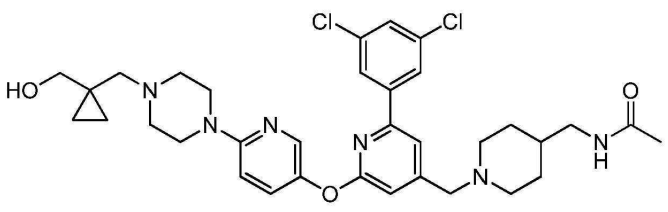
[2145] 단계 2: 4-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)-4-옥소부탄산, 3 히드로클로라이드.



[2146]

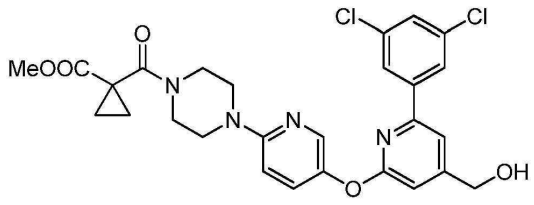
[2147] MeOH (5 mL) 및 물 (2 mL) 중 메틸 4-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)-4-옥소부타노에이트 (200 mg, 0.266 mmol), 수산화나트륨 (21.30 mg, 0.532 mmol)의 혼합물을 20℃에서 10시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 정제용 HPLC (용리액으로서 MeCN/H_2O, 산성 조건)에 의해 정제하고, 동결건조시켜 4-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)-4-옥소부탄산, 3 히드로클로라이드 (40.34 mg, 0.049 mmol, 18.3% 수율)의 백색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.21 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.98 (br. s, 1H), 7.90 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.95-3.79 (m, 8H), 3.62 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 3.18-3.07 (m, 4H), 2.76-2.71 (m, 2H), 2.70-2.63 (m, 2H), 2.04-1.97 (m, 5H), 1.88-1.86 (m, 1H), 1.63-1.61 (m, 2H); ES-LCMS m/z 669.2, 671.2 $[M+H]^+$.

[2148] 실시예 34: N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-((1-(히드록시메틸)시클로프로필)메틸)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드, 4 히드로클로라이드



[2149]

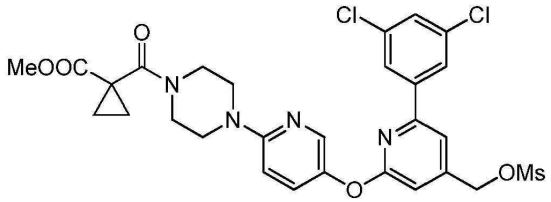
[2150] 단계 1: 메틸 1-(4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-(히드록시메틸)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-카르보닐)시클로프로판카르복실레이트



[2151]

[2152] DMF (30 mL) 중 tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-(히드록시메틸)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트, 3 히드로클로라이드 (2 g, 2.77 mmol), 1-(메톡시카르보닐)시클로프로판카르복실산 (0.379 g, 2.63 mmol), DIEA (4.84 mL, 27.7 mmol)의 혼합물에 HATU (2.105 g, 5.54 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반한 다음, 농축시켰다. 잔류물을 DCM (100 mL) 및 물 (100 mL)로 희석하고, DCM (100 mL x 2)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 10/1, R_f = 0.6)에 의해 정제하여 메틸 1-(4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-(히드록시메틸)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-카르보닐)시클로프로판카르복실레이트 (1.1 g, 1.932 mmol, 69.8% 수율)의 황색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.98 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.70 (s, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.45-7.39 (m, 2H), 6.87-6.81 (m, 2H), 4.63 (s, 2H), 3.71-3.62 (m, 7H), 3.55-3.48 (m, 4H), 1.48-1.43 (m, 2H), 1.30-1.25 (m, 2H); ES-LCMS m/z 557.2, 559.2 $[M+H]^+$.

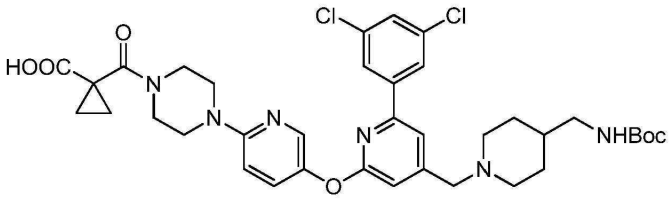
[2153] 단계 2: 메틸 1-(4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-(((메틸술포닐)옥시)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-카르보닐)시클로프로판카르복실레이트



[2154]

[2155] DCM (20 mL) 중 메틸 1-(4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-(히드록시메틸)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-카르보닐)시클로프로판카르복실레이트 (1.1 g, 1.932 mmol) 및 DIEA (1.026 mL, 5.79 mmol)의 용액에 MsCl (0.314 mL, 3.86 mmol)을 첨가하였다. 용액을 20℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 이어서, 용액을 물 (50 mL x 3)로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 메틸 1-(4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-(((메틸술포닐)옥시)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-카르보닐)시클로프로판카르복실레이트 (1.2 g, 1.764 mmol, 91.0% 수율)의 황색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.07 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.42-7.27 (m, 3H), 6.84 (s, 1H), 6.70 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 3.77-3.71 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.60 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.53 (dd, J = 5.3, 15.9 Hz, 4H), 3.05 (s, 3H), 1.50-1.46 (m, 2H), 1.33-1.29 (m, 2H); ES-LCMS m/z 635.1, 637.1$[M+H]^+$.

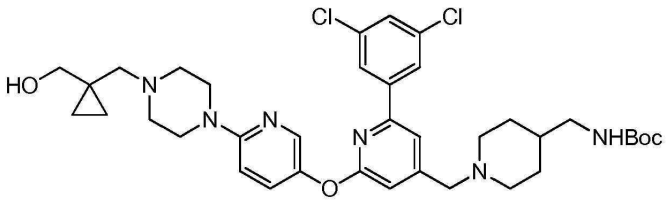
[2156] 단계 3: 1-(4-(5-((4-((4-(((tert-부톡시카르보닐)아미노)메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-카르보닐)시클로프로판카르복실산



[2157]

[2158] DMF (10 mL) 중 메틸 1-(4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-(((메틸술포닐)옥시)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-카르보닐)시클로프로판카르복실레이트 (1.2 g, 1.764 mmol), K_2CO_3 (1.3 g, 9.41 mmol)의 혼합물에 tert-부틸 (피페리딘-4-일메틸)카르바메이트 (0.567 g, 2.65 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 30℃에서 8시간 동안 교반한 다음, 냉각시키고, 여과하였다. 여과물을 농축시키고, 잔류물을 실리카 칼럼 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 10/1, R_f = 0.4)에 의해 정제하여 1-(4-(5-((4-((4-(((tert-부톡시카르보닐)아미노)메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-카르보닐)시클로프로판카르복실산 (700 mg, 0.757 mmol, 42.9% 수율)의 갈색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.08 (s, 1H), 7.73 (s, 2H), 7.43-7.29 (m, 3H), 7.04 (s, 1H), 6.49 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.80 (s, 2H), 3.82-3.63 (m, 6H), 3.49-3.47 (m, 4H), 3.18-3.16 (m, 2H), 3.04-3.00 (m, 2H), 1.77-1.74 (m, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.30-1.26 (m, 4H), 1.24 (s, 2H); ES-LCMS m/z 739.3, 741.3 $[M+H]^+$.

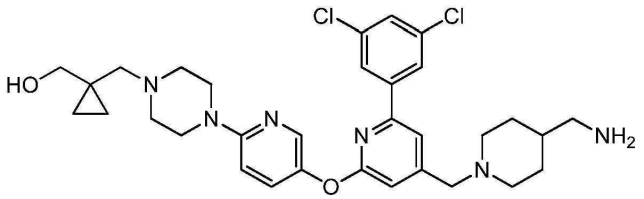
[2159] 단계 4: tert-부틸 ((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-((1-(히드록시메틸)시클로프로필)메틸)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)카르바메이트



[2160]

[2161] THF (30 mL) 중 1-(4-(5-((4-((4-(((tert-부톡시카르보닐)아미노)메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-카르보닐)시클로프로판카르복실산 (150 mg, 0.162 mmol)의 혼합물에 BH_3.DMS (0.032 mL, 0.324 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 30℃에서 2시간 동안 교반한 다음, MeOH(20 mL)로 켄칭하였다. 반응물을 농축시켜 tert-부틸 ((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-((1-(히드록시메틸)시클로프로필)메틸)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)카르바메이트 (230 mg, 0.090 mmol, 55.8% 수율)의 백색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.02 (br. s, 1H), 7.67 (br. s, 2H), 7.38-7.21 (m, 3H), 6.97 (br. s, 1H), 6.45 (br. s, 1H), 4.73 (s, 2H), 3.76-3.56 (m, 5H), 3.42-3.40 (m, 5H), 3.12-3.10 (m, 2H), 2.98-2.97 (m, 2H), 2.52-2.33 (m, 4H), 1.67-1.65 (m, 3H), 1.37 (s, 9H), 1.30-1.18 (m, 6H); ES-LCMS m/z 711.3, 713.3$[M+H]^+$.

[2162] 단계 5: (1-((4-(5-((4-((4-(아미노메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)메틸)시클로프로필)메탄올, 5 히드로클로라이드

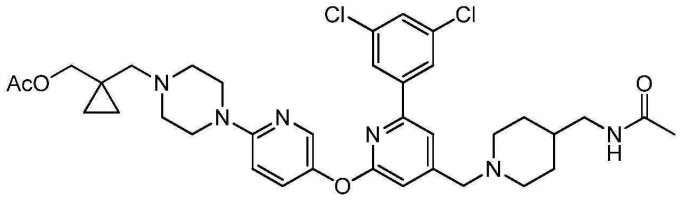


[2163]

[2164] MeOH (20 mL) 중 tert-부틸 ((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-(1-(히드록시메틸)시클로프로판카르보닐)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)카르바메이트 (230 mg, 0.089 mmol)의 용액에 HCl 용액 (MeOH 중 4.0 M, 10 mL, 40.0 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 30℃에서 0.5시간 동안 교반한 다음, 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 정제용 HPLC (용리액으로서 MeCN/H_2O, 산성 조건)에 의해 정제하고, 동결건조에 의해 건조시켜 (1-((4-(5-((4-((4-(아미노메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)메틸)시클로프로필)메탄올, 5 히드로클로라이드 (35 mg, 0.039 mmol, 44.0% 수율)의 갈색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.17 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.88 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.81 (dd, J = 2.6, 9.3 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.25 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.46 (s, 4H), 3.94-3.93 (m, 2H), 3.67-3.58 (m, 4H), 3.51-3.36 (m, 4H), 3.29-3.10 (m,

4H), 2.92 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 2.11-2.00 (m, 3H), 1.76-1.73 (m, 2H), 0.88-0.75 (m, 4H); ES-LCMS m/z 611.3, 613.3[M+H]$^+$.

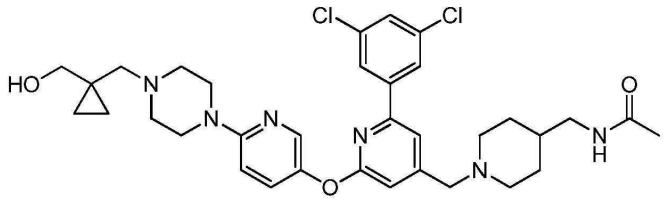
[2165] 단계 6: (1-((4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)메틸)시클로프로필)메틸 아세테이트



[2166]

[2167] DCM (5 mL) 중 (1-((4-(5-((4-(((4-(아미노메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)메틸)시클로프로필)메탄올, 5 히드로클로라이드 (30 mg, 0.033 mmol) 및 DIEA (0.059 mL, 0.335 mmol)의 용액에 Ac_2O (3.79 μL, 0.040 mmol)를 첨가하였다. 용액을 20℃에서 0.5시간 동안 교반한 다음, 물 (50 mL x 3)로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 (1-((4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)메틸)시클로프로필)메틸 아세테이트 (32 mg, 0.032 mmol, 96.0% 수율)의 갈색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.05 (s, 1H), 7.70 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.37-7.32 (m, 2H), 7.27 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.66 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 3.61 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 3.51-3.48 (m, 8H), 3.10 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.82-2.81 (m, 2H), 2.68-2.66 (m, 4H), 2.61-2.49 (m, 2H), 1.94-1.92 (m, 6H), 1.63-1.60 (m, 3H), 1.32-1.15 (m, 2H), 0.52-0.48 (m, 2H), 0.42-0.38 (m, 2H); ES-LCMS m/z 695.3, 697.4 [M+H]$^+$.

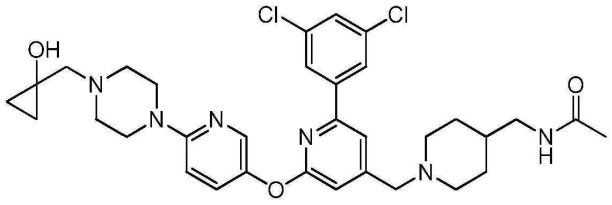
[2168] 단계 7: N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-((1-(히드록시메틸)시클로프로필)메틸)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드, 4 히드로클로라이드



[2169]

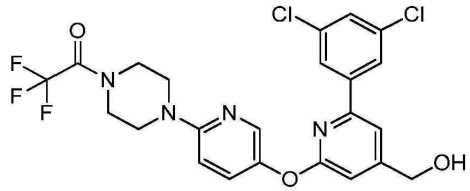
[2170] THF (5 mL) 및 물 (5 mL) 중 (1-((4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)메틸)시클로프로필)메틸 아세테이트 (32 mg, 0.032 mmol)의 혼합물에 $LiOH \cdot H_2O$ (6.76 mg, 0.161 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 30℃에서 20분 동안 교반한 다음, 농축시키고, 정제용 HPLC (용리액으로서 $MeCN/H_2O$, 산성 조건)에 의해 정제하고 동결건조에 의해 건조시켜 N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-((1-(히드록시메틸)시클로프로필)메틸)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드, 4 히드로클로라이드 (11.13 mg, 0.014 mmol, 43.2% 수율)의 회백색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.20 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 2.4, 9.5 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.87 (d, J = 1.3 Hz, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.44 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 4.44 (s, 4H), 3.97-3.95 (m, 2H), 3.64-3.54 (m, 5H), 3.35-3.34 (m, 5H), 3.17-3.02 (m, 4H), 2.06-1.93 (m, 5H), 1.84-1.83 (m, 1H), 1.66-1.53 (m, 2H), 0.81-0.67 (m, 4H); ES-LCMS m/z 653.3, 655.3 [M+H]$^+$.

[2171] 실시예 35: N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-((1-(히드록시메틸)시클로프로필)메틸)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸) 아세트아미드, 4 히드로클로라이드



[2172]

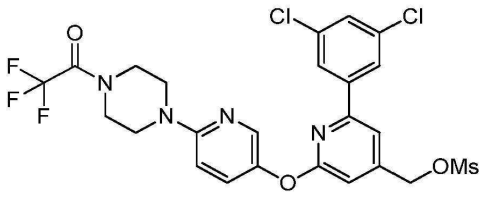
[2173] 단계 1: 1-(4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-(히드록시메틸)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)-2,2,2-트리플루오로에타논



[2174]

[2175] DCM (120 mL) 중 (2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메탄올, 3 히드로클로라이드 (1.9 g, 3.22 mmol) 및 DIEA (5.69 mL, 32.2 mmol)의 용액에 2,2,2-트리플루오로아세트산 무수물 (0.749 mL, 3.86 mmol)을 첨가하였다. 용액을 20℃에서 0.5시간에 이어서 진한 동안 교반하고, DCM (100 mL) 및 물 (100 mL)로 희석하고, DCM (100 mL x 2)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 1-(4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-(히드록시메틸)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)-2,2,2-트리플루오로에타논 (1.7 g, 2.87 mmol, 89.0% 수율)의 갈색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.12 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.47-7.39 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.74 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.76 (s, 2H), 3.84-3.81 (m, 2H), 3.75 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 3.63 (dd, J = 5.7, 11.0 Hz, 4H); ES-LCMS m/z 527.1, 529.1$[M+H]^+$.

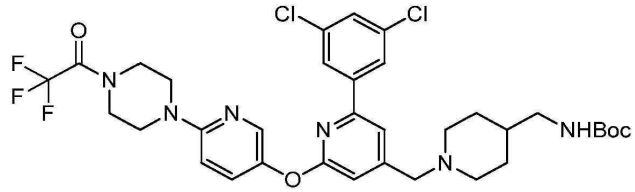
[2176] 단계 2: (2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-(2,2,2-트리플루오로아세틸)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸 메탄술포네이트



[2177]

[2178] DCM (50 mL) 중 1-(4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-(히드록시메틸)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)-2,2,2-트리플루오로에타논 (1.7 g, 2.87 mmol) 및 DIEA (2.004 mL, 11.48 mmol)의 혼합물에 MsCl (0.447 mL, 5.74 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 0.5시간 동안 교반한 다음, DCM (100 mL) 및 물 (100 mL)로 희석하고, DCM (100 mL x 2)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 (2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-(2,2,2-트리플루오로아세틸)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸 메탄술포네이트 (2.2 g, 2.60 mmol, 91.0% 수율)의 갈색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.08 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 1.3 Hz, 2H), 7.43-7.27 (m, 3H), 6.85 (s, 1H), 6.70 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.25-5.16 (m, 2H), 3.79 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 3.72-3.68 (m, 2H), 3.60 (dd, J = 5.3, 11.0 Hz, 4H), 3.09-3.02 (m, 3H); ES-LCMS m/z 605.1, 607.1$[M+H]^+$.

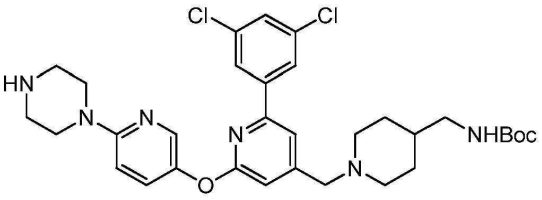
[2179] 단계 3: tert-부틸 ((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-(2,2,2-트리플루오로아세틸)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)카르바메이트



[2180]

[2181] DMF (10 mL) 중 (2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-(2,2,2-트리플루오로아세틸)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸 메탄술포네이트 (2.2 g, 2.60 mmol) 및 K_2CO_3 (1.3 g, 9.41 mmol)의 혼합물에 tert-부틸 (피페리딘-4-일메틸)카르바메이트 (0.836 g, 3.90 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 30℃에서 2시간 동안 교반한 다음, 냉각시키고, 여과하였다. 여과물을 농축시켜 tert-부틸 ((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-(2,2,2-트리플루오로아세틸)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)카르바메이트 (2 g, 2.178 mmol, 84.0% 수율)의 갈색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.11-8.08 (m, 1H), 7.75-7.72 (m, 1H), 7.71-7.68 (m, 1H), 7.47-7.39 (m, 1H), 7.37 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.29 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 6.84-6.76 (m, 1H), 6.75-6.68 (m, 1H), 3.76-3.69 (m, 4H), 3.65-3.59 (m, 2H), 3.52-3.48 (m, 2H), 3.30 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 3.02-2.99 (m, 4H), 2.02-1.91 (m, 2H), 1.79 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 1.65 (d, J = 12.6 Hz, 3H), 1.41-1.40 (m, 9H); ES-LCMS m/z 723.3, 725.3 $[M+H]^+$.

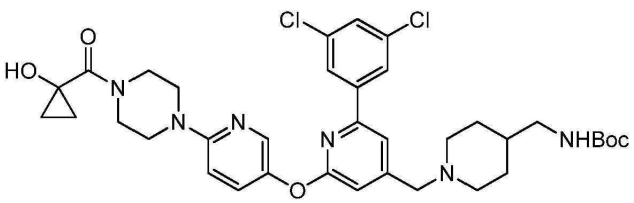
[2182] 단계 4: tert-부틸 ((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-((1-(히드록시메틸)시클로프로필)메틸)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)카르바메이트



[2183]

[2184] THF (5 mL) 및 물 (5 mL) 중 tert-부틸 ((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-(2,2,2-트리플루오로아세틸)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)카르바메이트 (1.7 g, 1.851 mmol)의 혼합물에 NaOH (0.148 g, 3.70 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 30℃에서 20분 동안 교반한 다음, 농축시키고, DCM (100 mL) 및 물 (100 mL)로 희석시키고, DCM (100 mL x 2)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 20/1, R_f = 0.5)에 의해 정제하여 tert-부틸 ((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일) 메틸)카르바메이트 (1.2 g, 1.663 mmol, 90.0% 수율)의 갈색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.10 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.77-7.73 (m, 2H), 7.42-7.37 (m, 2H), 7.31 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.75-6.68 (m, 1H), 3.54-3.50 (m, 4H), 3.48 (s, 2H), 3.05-3.00 (m, 6H), 2.85 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 2.03-1.96 (m, 2H), 1.66 (d, J = 12.1 Hz, 3H), 1.41 (s, 9H), 1.33-1.26 (m, 2H); ES-LCMS m/z 627.3, 629.3$[M+H]^+$.

[2185] 단계 5: tert-부틸 ((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-(1-히드록시시클로프로판카르보닐)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)카르바메이트

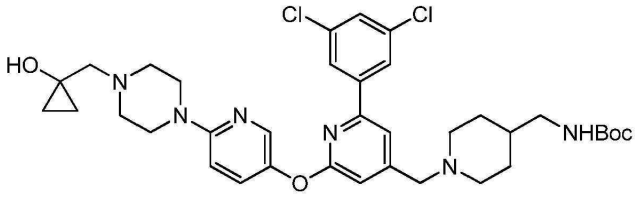


[2186]

[2187] DMF (5 mL) 중 tert-부틸 ((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메

틸)피페리딘-4-일)메틸)카르바메이트 (300 mg, 0.416 mmol), 1-히드록시시클로프로판카르복실산 (85 mg, 0.499 mmol), DIEA (0.726 mL, 4.16 mmol)의 혼합물에 EDC (80 mg, 0.416 mmol) 및 HOBt (63.7 mg, 0.416 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 10시간 동안 교반한 다음, 농축시키고, DCM (50 mL) 및 물 (50 mL)로 희석하고, DCM (50 mL x 2)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 20/1, R_f = 0.5)에 의해 정제하여 갈색 고체 tert-부틸 ((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-(1-히드록시시클로프로판카르보닐)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)카르바메이트 (240 mg, 0.294 mmol, 70.8% 수율)을 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.09 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.68-7.61 (m, 3H), 7.40 (dd, J = 2.5, 9.0 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.69-6.60 (m, 1H), 3.88-3.86 (m, 4H), 3.57-3.48 (m, 4H), 3.29 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 3.02-2.95 (m, 2H), 2.50-2.47 (m, 2H), 1.79-1.76 (m, 2H), 1.70-1.69 (m, 1H), 1.48-1.47 (m, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.17-1.07 (m, 2H), 1.04-0.98 (m, 2H), 0.92-0.81 (m, 2H); ES-LCMS m/z 711.4, 713.4 $[M+H]^+$.

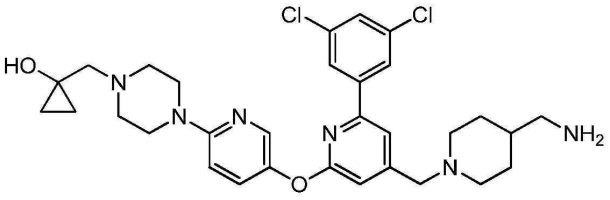
[2188] 단계 6: tert-부틸 ((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-((1-히드록시시클로프로필)메틸)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)카르바메이트



[2189]

[2190] THF (5 mL) 중 tert-부틸 ((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-(1-히드록시시클로-프로판카르보닐)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)카르바메이트 (230 mg, 0.282 mmol)의 혼합물에 BH_3.DMS (0.085 mL, 0.846 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 30℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 MeOH (20 mL)에 의해 켄칭하였다. 반응물을 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 10/1, R_f = 0.5)에 의해 정제하여 tert-부틸 ((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-((1-히드록시시클로프로필)메틸)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)카르바메이트 (180 mg, 0.132 mmol, 46.6% 수율)의 갈색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.06 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.68-7.65 (m, 2H), 7.40-7.36 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.67 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 3.73-3.72 (m, 4H), 3.42 (s, 2H), 3.05-3.00 (m, 6H), 2.98-2.96 (m 4H), 2.84 (br. s, 2H), 2.09-2.08 (m, 3H), 1.70-1.65 (m, 2H), 1.39-1.36 (m, 9H), 0.90-0.85 (m, 2H), 0.45-0.40 (m, 2H); ES-LCMS m/z 697.4, 699.4 $[M+H]^+$.

[2191] 단계 7: 1-((4-(5-((4-((4-(아미노메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)메틸)시클로프로판올, 5 히드로클로라이드

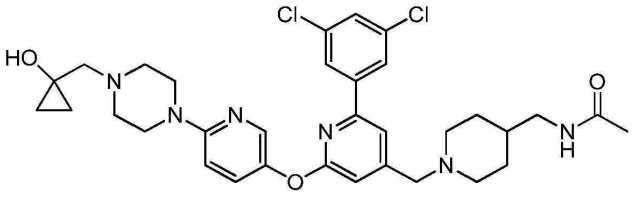


[2192]

[2193] HCl 용액 (EtOAc 중 4.0 M, 5 mL, 20.00 mmol) 중 tert-부틸 ((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-((1-히드록시시클로프로필)메틸)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)카르바메이트 (180 mg, 0.132 mmol)의 용액을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켜 1-((4-(5-((4-((4-(아미노메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)메틸) 시클로프로판올, 5 히드로클로라이드 (110 mg, 0.111 mmol, 85.0% 수율)의 갈색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.20 (br. s, 1H), 8.06-7.94 (m, 2H), 7.92-7.85 (m, 2H), 7.52-7.50 (m, 2H), 7.41-7.36 (m,

1H), 4.51-4.39 (m, 4H), 4.00-3.80 (m, 4H), 3.69-3.55 (m, 4H), 3.50-3.36 (m, 4H), 2.90-2.88 (m, 2H), 2.10-2.00 (m, 3H), 1.80-1.71 (m, 2H), 0.98-0.90 (m, 2H), 0.88-0.77 (m, 2H); ES-LCMS m/z 597.3, 599.3 $[M+H]^+$.

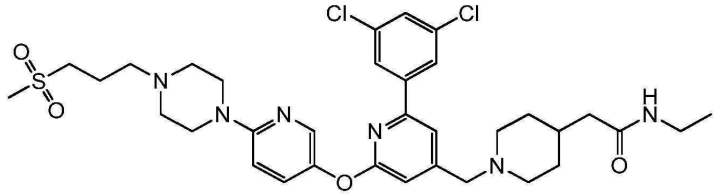
[2194] 단계 8: N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-((1-히드록시시클로프로필)메틸)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드, 4 히드로클로라이드



[2195]

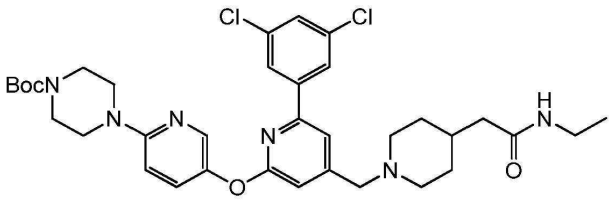
[2196] DCM (3 mL) 중 1-((4-(5-((4-(((4-(아미노메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)메틸)시클로프로판올, 5 히드로클로라이드 (110 mg, 0.111 mmol) 및 DIEA (0.197 mL, 1.114 mmol)의 용액에 Ac_2O (0.023 mL, 0.245 mmol)를 첨가하였다. 용액을 20℃에서 0.5시간 동안 교반한 다음, 농축시켜 갈색 고체를 수득하였으며, 이를 THF (20 mL) 및 물 (5 mL) 중에 용해시키고, 이어서 $LiOH \cdot H_2O$ (16.53 mg, 0.394 mmol)를 용액에 첨가하였다. 혼합물을 30℃에서 2시간 동안 교반한 다음, 농축시키고, 정제용 HPLC (용리액으로서 MeCN/H_2O, 산성 조건)에 의해 정제하고, 동결건조에 의해 건조시켜 N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-((1-히드록시시클로프로필)메틸)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸) 아세트아미드, 4 히드로클로라이드 (48.85 mg, 0.062 mmol, 79.0% 수율)의 백색 고체를 수득하였다: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.33-8.21 (m, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.90 (d, J = 1.3 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 4.47 (br. s, 4H), 3.96 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 3.84 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 3.65-3.49 (m, 4H), 3.44 (s, 2H), 3.22-3.06 (m, 4H), 2.07-1.95 (m, 5H), 1.89 (br. s, 1H), 1.66 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 1.00-0.93 (m, 2H), 0.87-0.80 (m, 2H); ES-LCMS m/z 639.2, 641.2 $[M+H]^+$.

[2197] 실시예 36: 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-(3-(메틸술포닐)프로필)피페라진-1-일)피리딘-3-일) 옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)-N-에틸아세트아미드



[2198]

[2199] 단계 1: tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-(2-(에틸아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트

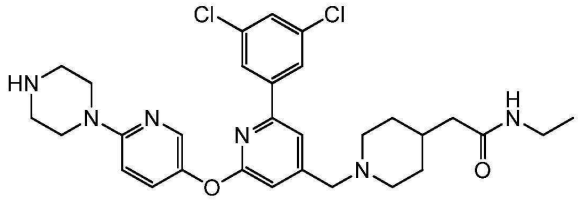


[2200]

[2201] DMF (15 mL) 중 tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-(((메틸술포닐)옥시)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (1.1 g, 1.624 mmol) 및 K_2CO_3 (0.673 g, 4.87 mmol)의 혼합물에 N-에틸-2-(피페리딘-4-일)아세트아미드, 히드로클로라이드 (0.576 g, 1.949 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 12시간 동안 교반한 다음, 여과하고, 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 10/1, R_f = 0.6)에 의해 정제하여 tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-(2-(에틸아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (800 mg, 0.975

mmol, 60.0% 수율)의 황색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.29 (s, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.70 (d, J = 1.3 Hz, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 3.82-3.79 (m, 4H), 3.65-3.64 (m, 4H), 3.53-3.49 (m, 6H), 3.08 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.02-2.00 (m, 2H), 1.84 (br. s, 2H), 1.70-1.68 (m, 3H), 1.48 (s, 9H), 1.29-1.26 (m, 3H); ES-LCMS m/z 683.3, 685.3 $[M+H]^+$.

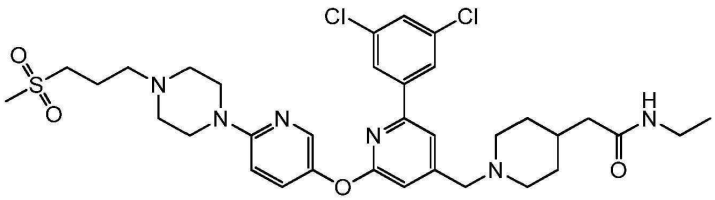
[2202] 단계 2: 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)-N-에틸아세트아미드, 4 히드로클로라이드



[2203]

[2204] HCl 용액 (MeOH 중 4.0 M, 5 mL, 88 mmol) 중 tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-(2-(에틸아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (800 mg, 0.975 mmol)의 용액을 20℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축시켜 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)-N-에틸아세트아미드, 4 히드로클로라이드 (800 mg, 0.950 mmol, 97.0% 수율)의 갈색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.28 (dd, J = 2.4, 9.9 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.89 (d, J = 1.3 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 7.51-7.47 (m, 1H), 7.46-7.42 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.11-4.06 (m, 4H), 3.54-3.49 (m, 4H), 3.31-3.29 (m, 2H), 3.24-3.12 (m, 4H), 2.22 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 2.10 (br. s, 1H), 1.96 (d, J = 13.7 Hz, 2H), 1.78-1.68 (m, 2H), 1.12 (t, J = 7.3 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 583.3, 585.3 $[M+H]^+$.

[2205] 단계 3: 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-(3-(메틸술포닐)프로필)피페라진-1-일)피리딘-3-일) 옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)-N-에틸아세트아미드

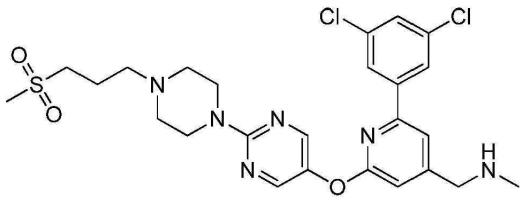


[2206]

[2207] MeOH (10 mL) 중 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)-N-에틸아세트아미드, 3 히드로클로라이드 (200 mg, 0.250 mmol), AcOH (1.431 μL, 0.025 mmol) 및 4 Å 분자체 (200 mg, 0.250 mmol)의 혼합물에 3-(메틸술포닐)프로판알 (170 mg, 1.000 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 N_2 분위기 하에 20℃에서 10시간 동안 교반한 다음, $NaBH_3CN$ (15.71 mg, 0.250 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 0.5시간 동안 교반한 다음, 여과하고, 농축시켜 잔류물을 수득하였으며, 이를 DCM (50 mL)과 포화 $NaHCO_3$ 용액 (수성, 50 mL) 사이에 분배하고, 분리하고, 수성 상을 DCM (50 mL x 2)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 정제용 HPLC (용리액으로서 MeCN/H_2O, 염기성 조건)에 의해 정제하고, 동결건조에 의해 건조시켜 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-(3-(메틸술포닐)프로필)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)-N-에틸아세트아미드 (41.56 mg, 0.059 mmol, 23.6% 수율)의 백색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.03 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.50 (dd, J = 2.9, 9.0 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.98-6.92 (m, 2H), 4.60 (s, 2H), 3.61-3.54 (m, 6H), 3.22 (d, J = 10.1 Hz, 2H), 3.18 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 2.99 (s, 2H), 2.92 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 2.65-2.61 (m, 3H), 2.57 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.10 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.07 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 1.70 (d, J = 13.2 Hz, 3H), 1.40-1.28 (m, 4H), 1.10

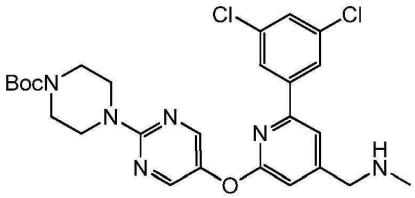
(t, J = 7.3 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 703.3, 705.3 $[M+H]^+$.

[2208] 실시예 37: 1-(2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(3-(메틸술포닐)프로필)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)-N-메틸메탄아민, 4 히드로클로라이드



[2209]

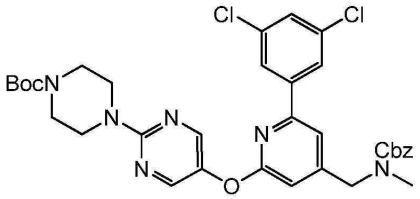
[2210] 단계 1: tert-부틸 (5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((메틸아미노)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트



[2211]

[2212] MeCN (5 mL) 중 tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-(((메틸술포닐)옥시)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (1 g, 1.474 mmol)의 용액에 메탄아민 (EtOH 중, 1.895 g, 7.37 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 10시간 동안 교반한 다음, 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 10/1)에 의해 정제하였다. TLC (DCM/MeOH = 10/1, R_f = 0.5)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 확인된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 tert-부틸 (5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((메틸아미노)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (200 mg, 0.334 mmol, 22.7% 수율)의 백색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.30 (s, 2H), 7.74 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.34 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 3.83 (br. s, 6H), 3.53 (d, J = 4.4 Hz, 4H), 2.50 (s, 3H), 1.49 (s, 9H); ES-LCMS m/z 545.2, 547.1 $[M+H]^+$.

[2213] 단계 2: tert-부틸 4-(5-((4-((((벤질옥시)카르보닐)(메틸)아미노)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트

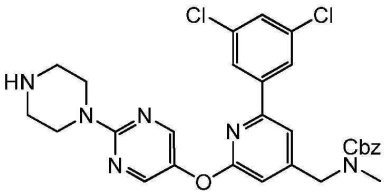


[2214]

[2215] DCM (5 mL) 중 tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((메틸아미노)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (200 mg, 0.334 mmol) 및 DIEA (0.2 mL, 1.145 mmol)의 혼합물에 CbzCl (0.057 mL, 0.401 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 조 생성물로 농축시키고, 이를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 3/1)에 의해 정제하였다. TLC (PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.5)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 확인된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 tert-부틸 4-(5-((4-((((벤질옥시)카르보닐)(메틸)아미노)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (150 mg, 0.219 mmol, 65.4% 수율)의 갈색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.31 (br. s, 2H), 7.76-7.67 (m, 2H), 7.44-7.33 (m, 4H), 7.25 (br. s, 2H), 6.91-6.78 (m, 2H), 5.21-5.14 (m, 2H), 4.59 (br. s, 2H), 3.84-3.79 (m, 4H), 3.51 (br. s, 4H), 3.02 (br. s, 3H), 1.49 (s, 9H); ES-LCMS m/z 679.2,

681.2 $[M+H]^+$.

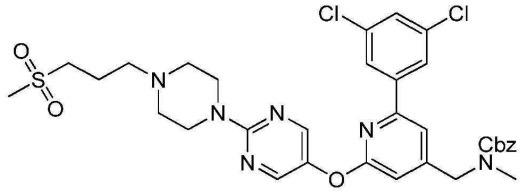
[2216] 단계 3: 벤질 ((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)(메틸)카르바메이트, 3 히드로클로라이드



[2217]

[2218] HCl 용액 (EtOAc 중 4 M, 10 mL, 40.0 mmol) 중 tert-부틸 4-(5-((4-((((벤질옥시)카르보닐)(메틸)아미노)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (150 mg, 0.219 mmol)의 용액을 20℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켜 벤질 ((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)(메틸)카르바메이트, 4 히드로클로라이드 (150 mg, 0.186 mmol, 85.0% 수율)의 갈색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.50-8.46 (m, 2H), 7.77 (br. s, 1H), 7.70 (br. s, 1H), 7.46-7.19 (m, 7H), 6.90-6.85 (m, 1H), 5.22-5.13 (m, 2H), 4.62 (br. s, 2H), 4.14 (t, J = 4.9 Hz, 4H), 3.36-3.33 (m, 4H), 3.04 (s, 3H); ES-LCMS m/z 579.1, 581.1 $[M+H]^+$.

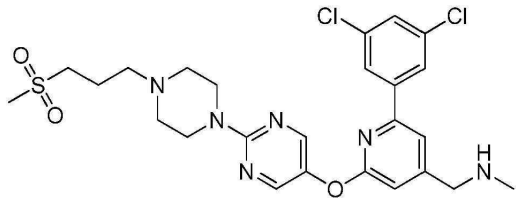
[2219] 단계 4: 벤질 ((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(3-(메틸술포닐)프로필)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)(메틸)카르바메이트



[2220]

[2221] MeOH (10 mL) 중 벤질 ((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)(메틸)카르바메이트, 3 히드로클로라이드 (160 mg, 0.188 mmol), AcOH (1.076 μL, 0.019 mmol) 및 4 Å 분자체 (200 mg, 0.188 mmol)의 혼합물에 3-(메틸술포닐)프로판알 (128 mg, 0.752 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 N_2 분위기 하에 20℃에서 4시간 동안 교반한 다음, $NaBH_3CN$ (11.81 mg, 0.188 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 20℃에서 추가로 0.5시간 동안 교반하였다. 반응물을 여과하고, 농축시켜 잔류물을 수득하였으며, 이를 DCM (50 mL)과 포화 $NaHCO_3$ 수용액 (50 mL) 사이에 분배하고, 분리하고, DCM (50 mL x 2)으로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 정제용 TLC에 의해 정제하고, 동결건조에 의해 건조시켜 벤질 ((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(3-(메틸술포닐)프로필)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)(메틸)카르바메이트 (120 mg, 0.142 mmol, 76.0% 수율)의 황색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.32 (br. s, 2H), 7.81-7.69 (m, 2H), 7.48-7.23 (m, 7H), 6.93-6.82 (m, 1H), 5.26-5.12 (m, 2H), 4.62 (s, 2H), 3.89-3.87 (m, 4H), 3.25-3.23 (m, 4H), 3.05 (s, 3H), 2.59-2.57 (m, 4H), 2.17 (s, 3H), 2.11-2.04 (m, 2H); ES-LCMS m/z 699.1, 701.1 $[M+H]^+$.

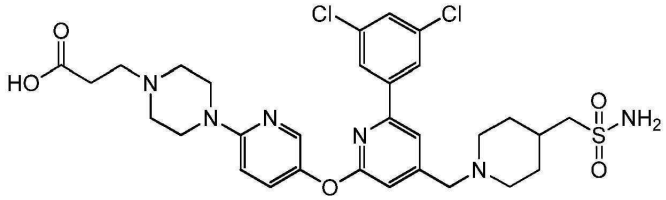
[2222] 단계 5: 1-(2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(3-(메틸술포닐)프로필)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)-N-메틸메탄아민, 4 히드로클로라이드



[2223]

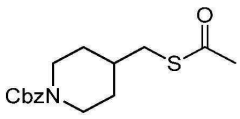
[2224] TFA (5 mL, 64.9 mmol) 중 벤질 ((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(3-(메틸술포닐)프로필)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)(메틸)카르바메이트 (120 mg, 0.142 mmol)의 용액을 50℃에서 10시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 정제용 HPLC (용리액으로서 MeCN/H_2O, 산성 조건)에 의해 정제하고, 동결건조에 의해 건조시켜 1-(2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(3-(메틸술포닐)프로필)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)-N-메틸메탄아민, 4 히드로클로라이드 (43.9 mg, 0.061 mmol, 43.2% 수율)의 백색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.46 (s, 2H), 7.85 (s, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.52 (br. s, 1H), 7.23 (s, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.73 (br. s, 2H), 3.50-3.37 (m, 6H), 3.23 (br. s, 4H), 3.06 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.40-2.29 (m, 2H); ES-LCMS m/z 565.1, 567.1 $[M+H]^+$.

[2225] 실시예 38: 3-(4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-(술파모일메틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)프로판산, 4 히드로클로라이드



[2226]

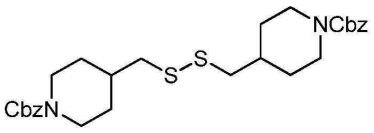
[2227] 단계 1: 벤질 4-((아세틸티오)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트



[2228]

[2229] DMF (50 mL) 중 벤질 4-(((메틸술포닐)옥시)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (4 g, 9.77 mmol), K_2CO_3 (4.05 g, 29.3 mmol)의 혼합물에 에탄티온 S-산 (1.488 g, 19.55 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 3시간 동안 교반한 다음, 농축시켰다. 잔류물을 DCM (100 mL) 및 물 (100 mL)로 희석하고, 분리하고, 수성 상을 DCM (100 mL x 2)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 10/1에서 3/1)에 의해 정제하였다. TLC (PE/EtOAc = 5/1, R_f = 0.3)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 확인된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 벤질 4-((아세틸티오)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (3 g, 7.32 mmol, 74.9% 수율)의 갈색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.47-7.08 (m, 5H), 5.10 (s, 2H), 4.29-4.04 (m, 2H), 2.90-2.59 (m, 4H), 2.32 (s, 3H), 1.81-1.67 (m, 2H), 1.64-1.57 (m, 1H), 1.25-1.06 (m, 2H); ES-LCMS m/z 308.2 $[M+H]^+$.

[2230] 단계 2: 디벤질 4,4'-(디술판디일비스(메틸렌))비스(피페리딘-1-카르복실레이트)

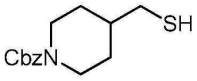


[2231]

[2232] MeOH (20 mL) 및 물 (10 mL) 중 벤질 4-((아세틸티오)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (2.4 g, 5.86 mmol)의 용액에 K_2CO_3 (809 mg, 5.86 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 30℃에서 2시간 동안 교반한 다음, 물 (100 mL)로

희석하고, DCM (100 mL x 2)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 디벤질 4,4'-(디술판디일비스(메틸렌))비스(피페리딘-1-카르복실레이트) (2 g, 2.65 mmol, 90.0% 수율)의 갈색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.40-7.29 (m, 10H), 5.13 (s, 4H), 4.25-4.13 (m, 4H), 2.79 (br. s, 4H), 2.61 (d, J = 6.0 Hz, 4H), 1.88-1.78 (m, 6H), 1.17 (d, J = 9.5 Hz, 4H); ES-LCMS m/z 529.2 $[M+H]^+$.

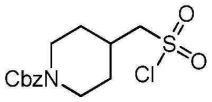
[2233] 단계 3: 벤질 4-(메르캅토메틸)피페리딘-1-카르복실레이트



[2234]

[2235] 아세트산 (10 mL, 175 mmol) 중 디벤질 4,4'-(디술판디일비스(메틸렌))비스(피페리딘-1-카르복실레이트) (1900 mg, 2.52 mmol)의 혼합물에 아연 분말 (822 mg, 12.58 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 0.5시간 동안 교반한 다음, 여과하였다. 여과물을 농축시켜 벤질 4-(메르캅토메틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (1200 mg, 4.38 mmol, 87.0% 수율)의 갈색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.38-7.24 (m, 5H), 5.11 (s, 2H), 4.19 (br. s, 2H), 2.75 (br. s, 2H), 2.44 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.82 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 1.59-1.50 (m, 1H), 1.13 (d, J = 10.1 Hz, 2H); ES-LCMS m/z 266.2 $[M+H]^+$.

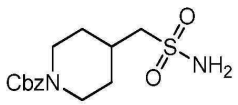
[2236] 단계 4: 벤질 4-((클로로술포닐)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트



[2237]

[2238] 물 (10 mL) 및 THF (10 mL) 중 벤질 4-(메르캅토메틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (600 mg, 2.189 mmol)의 교반 현탁액을 0-5℃에서 염소로 20분에 걸쳐 버블링하였다. 혼합물을 N_2 하에 플러싱하여 과량의 염소를 제거한 다음, 농축시켰다. 잔류물을 DCM (50 mL) 및 물 (50 mL)로 희석하고, DCM (50 mL x 2)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 벤질 4-((클로로술포닐)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (900 mg, 0.651 mmol, 29.7% 수율)의 갈색 오일을 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.36-7.23 (m, 5H), 5.08-5.03 (m, 2H), 4.14-4.06 (m, 2H), 2.80-2.77 (m, 2H), 2.56-2.53 (m, 2H), 1.93-1.82 (m, 3H), 1.20-1.15 (m, 2H); ES-LCMS m/z 332.0 $[M+H]^+$.

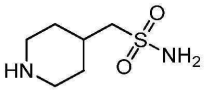
[2239] 단계 5: 벤질 4-(술파모일메틸)피페리딘-1-카르복실레이트



[2240]

[2241] THF (10 mL) 중 벤질 4-((클로로술포닐)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (900 mg, 0.651 mmol)의 용액을 -40℃로 냉각시킨 다음, 암모니아 기체를 20분 동안 천천히 퍼징하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 DCM (100 mL) 및 물 (100 mL)에 녹이고, DCM (100 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 정제용 HPLC (용리액으로서 MeCN/H_2O, 산성 조건)에 의해 정제하고, 동결건조에 의해 건조시켜 벤질 4-(술파모일메틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (110 mg, 0.343 mmol, 52.7% 수율)의 갈색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.40-7.31 (m, 5H), 5.13 (s, 2H), 4.14 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 3.06 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 2.92 (br. s, 2H), 2.26-2.17 (m, 1H), 1.98 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 1.30 (dd, J = 3.8, 12.3 Hz, 2H); ES-LCMS m/z 313.1 $[M+H]^+$.

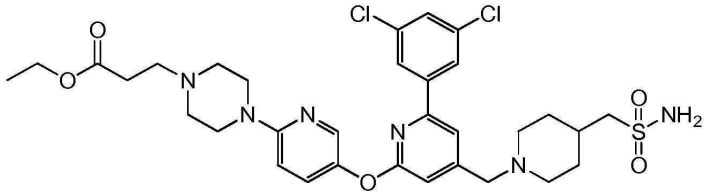
[2242] 단계 6: 피페리딘-4-일메탄술폰아미드



[2243]

[2244] MeOH (15 mL) 중 벤질 4-(술파모일메틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (110 mg, 0.343 mmol)의 용액에 10% Pd/C (36.5 mg, 0.034 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 H_2 분위기 (15 psi) 하에 20℃에서 0.5시간 동안 교반한 다음, 여과하였다. 여과물을 농축시켜 피페리딘-4-일메탄술폰아미드 (60 mg, 0.303 mmol, 88.0% 수율)의 갈색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 3.17-2.93 (m, 4H), 2.42-2.13 (m, 3H), 2.11-1.91 (m, 2H), 1.64-1.44 (m, 2H); ES-LCMS m/z 179.1 $[M+H]^+$.

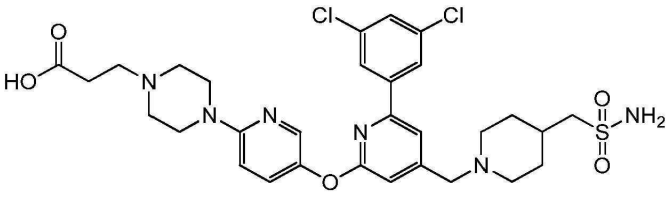
[2245] 단계 7: 에틸 3-(4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-(술파모일메틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)프로파노에이트



[2246]

[2247] DMF (10 mL) 중 에틸 3-(4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-(((메틸술포닐)옥시)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)프로파노에이트 (160 mg, 0.191 mmol) 및 K_2CO_3 (132 mg, 0.953 mmol)의 혼합물에 피페리딘-4-일메탄술폰아미드 (60 mg, 0.303 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 0.5시간 동안 교반한 다음, 농축시켰다. 잔류물을 DCM (50 mL) 및 물 (50 mL)로 녹이고, DCM (50 mL x 2)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 에틸 3-(4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-(술파모일메틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)프로파노에이트 (200 mg, 0.085 mmol, 44.6% 수율)의 갈색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.68 (s, 2H), 7.52 (s, 2H), 7.47 (s, 2H), 7.18-7.14 (m, 1H), 7.00 (s, 1H), 4.13 (m, 2H), 3.49-3.45 (m, 12H), 3.17-3.02 (m, 4H), 2.73-2.71 (m, 2H), 2.34-2.31 (m, 2H), 1.98-1.92 (m, 2H), 1.65-1.60 (m, 3H), 1.27-1.21 (m, 3H); ES-LCMS m/z 691.3, 693.2 $[M+H]^+$.

[2248] 단계 8: 3-(4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-(술파모일메틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)프로판산, 4 히드로클로라이드

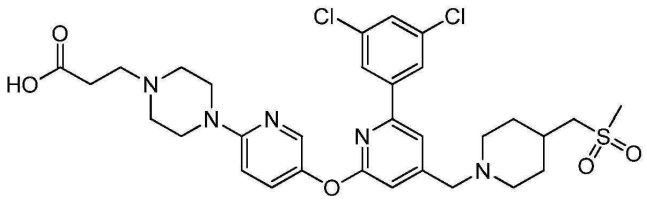


[2249]

[2250] THF (5 mL) 및 물 (5 mL) 중 에틸 3-(4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-(술파모일메틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)프로파노에이트 (200 mg, 0.085 mmol)의 혼합물에 $LiOH \cdot H_2O$ (17.84 mg, 0.425 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 30℃에서 3시간 동안 교반한 다음, HCl 용액 (수성, 2.0 M)을 사용하여 pH를 5-7으로 조정하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 정제용 HPLC (용리액으로서 MeCN/H_2O, 산성 조건)에 의해 정제하고, 동결건조에 의해 건조시켜 3-(4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-(술파모일메틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)프로판산, 4 히드로클로라이드 (10.3 mg, 0.013 mmol, 15.0% 수율)의 백색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.18 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.87 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.84 (dd, J = 2.9, 9.3 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.27 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.74-3.57 (m, 4H), 3.53 (t, J = 6.9 Hz, 4H),

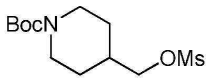
3.34-3.30 (m, 4H), 3.27-3.14 (m, 2H), 3.11 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 2.93 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.29-2.26 (m, 3H), 1.81-1.66 (m, 2H); ES-LCMS m/z 663.2, 665.2 $[M+H]^+$.

[2251] 실시예 39: 3-(4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-((메틸술포닐)메틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)프로판산



[2252]

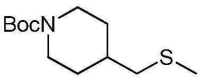
[2253] 단계 1: tert-부틸 4-(((메틸술포닐)옥시)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트



[2254]

[2255] DCM (50 mL) 중 tert-부틸 4-(히드록시메틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (3 g, 13.93 mmol) 및 DIEA (5.40 g, 41.8 mmol)의 용액에 0℃에서 MsCl (1.303 mL, 16.72 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 10분 동안 교반한 다음, 물 (50 mL)을 첨가하고, DCM (25 mL x 3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 tert-부틸 4-(((메틸술포닐)옥시)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (4 g, 12.95 mmol, 93.0% 수율)의 황색 오일을 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4.14 (s, 2H), 4.06 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.70 (t, J = 12.1 Hz, 2H), 1.95-1.86 (m, 1H), 1.73 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.25-1.18 (m, 2H); ES-LCMS m/z 238.2 $[M-t-Bu+H]^+$.

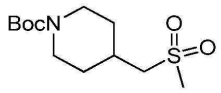
[2256] 단계 2: tert-부틸 4-((메틸티오)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트



[2257]

[2258] DMF (50 mL) 중 tert-부틸 4-(((메틸술포닐)옥시)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (4 g, 12.95 mmol) 및 소듐 메탄티올레이트 (3.63 g, 51.8 mmol)의 용액에 25℃에서 K_2CO_3 (3.58 g, 25.9 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반한 다음, 여과하고, 여과물을 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 (PE/EtOAc = 1/0에서 1/1) 상에서 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하였다. TLC (PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.45)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 확인된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 tert-부틸 4-((메틸티오)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (1.6 g, 5.87 mmol, 45.3% 수율)의 황색 오일을 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4.14-4.04 (m, 2H), 2.68 (t, J = 12.1 Hz, 2H), 2.41 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.79 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 1.62-1.60 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.17-1.07 (m, 2H); ES-LCMS m/z 190.2 $[M-t-Bu+H]^+$.

[2259] 단계 3: tert-부틸 4-((메틸술포닐)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트

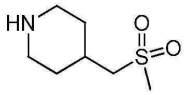


[2260]

[2261] DCM (10 mL) 중 tert-부틸 4-((메틸티오)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (500 mg, 1.834 mmol)의 용액에 25℃에서 m-CPBA (745 mg, 3.67 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반한 다음, 여과하였다. 잔류물을 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 (PE/EtOAc = 1/0에서 1/3) 상에서 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하였다. TLC (PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0.25)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 확인된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 tert-부틸 4-((메틸술포닐)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (310 mg, 0.894 mmol, 48.8% 수율)의 연황색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4.11 (s, 2H), 2.96 (d, J =

6.0 Hz, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.77 (t, J = 11.3 Hz, 2H), 2.28-2.21 (m, 1H), 1.94 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.33-1.29 (m, 2H); ES-LCMS m/z 222.1 $[M-t-Bu+H]^+$.

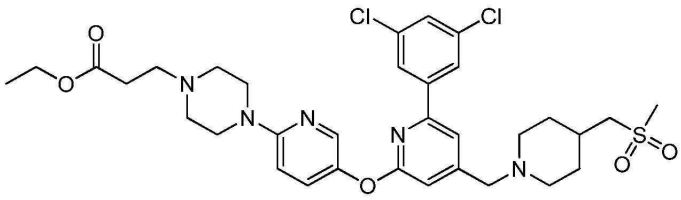
[2262] 단계 4: 4-((메틸술포닐)메틸)피페리딘



[2263]

[2264] EtOAc 중 4.0 M HCl (10 mL, 40.0 mmol) 중 tert-부틸 4-((메틸술포닐)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (200 mg, 0.577 mmol)의 혼합물을 25℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 백색 침전물이 형성되었다. 여과한 후, 필터 케이크를 건조시켜 4-((메틸술포닐)메틸)피페리딘, 히드로클로라이드 (130 mg, 0.547 mmol, 95.0% 수율)의 백색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 3.39 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 3.19 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 3.10-3.03 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.42-2.33 (m, 1H), 2.19 (d, J = 14.6 Hz, 2H), 1.69-1.57 (m, 2H); ES-LCMS m/z 178.1 $[M+H]^+$.

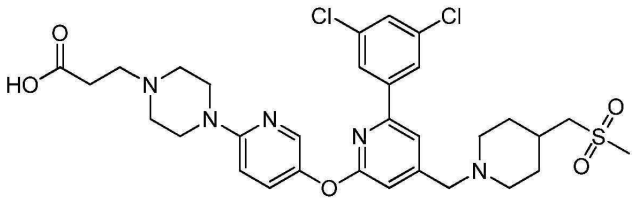
[2265] 단계 5: 에틸 3-(4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-((메틸술포닐)메틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)프로파노에이트



[2266]

[2267] DMF (10 mL) 중 에틸 3-(4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-(((메틸술포닐)옥시)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)프로파노에이트 (230 mg, 0.287 mmol) 및 4-((메틸술포닐)메틸)피페리딘, 히드로클로라이드 (130 mg, 0.547 mmol)의 용액에 K_2CO_3 (119 mg, 0.862 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 12시간 동안 교반한 다음, 여과하였다. 잔류물을 농축시켜 에틸 3-(4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-((메틸술포닐)메틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)프로파노에이트 (230 mg, 0.200 mmol, 69.6% 수율)의 황색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.02 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.85-7.76 (m, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.50-7.45 (m, 1H), 7.43-7.37 (m, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.94-6.89 (m, 1H), 4.15 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.61-3.58 (m, 2H), 3.56-3.51 (m, 4H), 3.11 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.92 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 2.78-2.74 (m, 2H), 2.65-2.62 (m, 4H), 2.60-2.54 (m, 2H), 2.20-2.11 (m, 2H), 2.08-2.01 (m, 1H), 1.96 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 1.55-1.43 (m, 2H), 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 690.3, 692.2 $[M+H]^+$.

[2268] 단계 6: 3-(4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-((메틸술포닐)메틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)프로판산

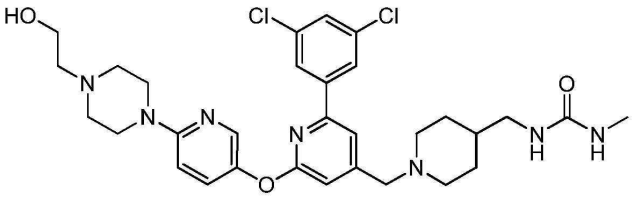


[2269]

[2270] 물 (1 mL) 중 MeOH (10 mL) 중 에틸 3-(4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-((메틸술포닐)메틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)프로파노에이트 (230 mg, 0.200 mmol)에 NaOH (15.98 mg, 0.400 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 1 N HCl을 첨가하여 pH를 4-5로 조정하였다. 용액을 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 정제용 HPLC (용리액으로서 MeCN/H_2O, 산성 조건)에 의해 정제하고, 동결건조시켜 3-(4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-((메틸술포닐)메

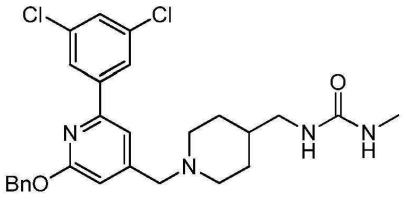
틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)프로판산, 4 히드로클로라이드 (89.96 mg, 0.104 mmol, 52.3% 수율)의 백색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.23 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.03-7.98 (m, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.90 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.42 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.63 (d, J = 12.0 Hz, 10H), 3.28-3.11 (m, 6H), 3.03 (s, 3H), 2.97 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.42 (s, 1H), 2.30-2.27 (m, 2H), 1.83 (q, J = 2.0 Hz, 2H); ES-LCMS m/z 662.2, 664.2 $[M+H]^+$.

[2271] 실시예 40: 1-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)-3-메틸우레아, 4 히드로클로라이드



[2272]

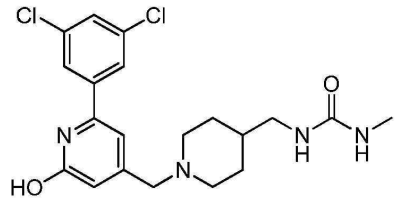
[2273] 단계 1: 1-((1-((2-(벤질옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)-3-메틸우레아



[2274]

[2275] 2-(벤질옥시)-4-(클로로메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘 (40%) 및 (2-(벤질옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸 메탄술포네이트 (60%)가 함유된 혼합물 6.3 g을 DMF (75 mL) 중 1-메틸-3-(피페리딘-4-일메틸)우레아 히드로클로라이드 (3.46 g, 16.64 mmol) 및 K_2CO_3 (8.62 mL, 49.9 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 65 ℃에서 8시간 동안 교반한 다음, 냉각시키고, H_2O (200 mL)를 첨가하였다. 분홍색 침전물이 형성되었다. 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 건조시켜 1-((1-((2-(벤질옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)-3-메틸우레아 (6.7 g, 11.74 mmol, 70.6% 수율)의 분홍색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.94-7.81 (m, 2H), 7.50 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.44-7.27 (m, 5H), 6.77 (s, 1H), 5.46 (s, 2H), 4.38 (br. s, 1H), 4.24 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 3.46 (s, 2H), 3.08 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.86 (d, J = 13.5 Hz, 2H), 2.77 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 2.03-1.92 (m, 2H), 1.50-1.48 (m, 1H), 1.36-1.22 (m, 2H); ES-LCMS m/z 513.2, 515.2 $[M+H]^+$.

[2276] 단계 2: 1-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-히드록시피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)-3-메틸우레아 히드로클로라이드

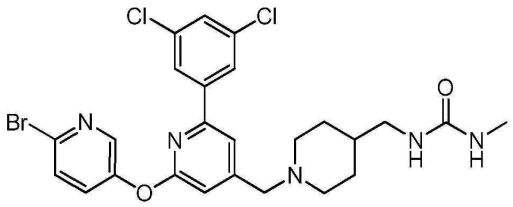


[2277]

[2278] DCM (30 mL) 중 1-((1-((2-(벤질옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)-3-메틸우레아 (6.7 g, 12.40 mmol) 및 진한 HCl 용액 (30 mL, 365 mmol)의 혼합물을 85℃에서 4시간 동안 교반하였다. 조 물질을 농축시켜 1-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-히드록시피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)-3-메틸우레아 히드로클로라이드 (5.3 g, 9.80 mmol, 79.0% 수율)의 황색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.01 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 6.78 (s, 1H), 4.27-4.14 (m, 2H), 3.44-3.29

(m, 2H), 3.14-3.10 (m, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.72-2.71 (m, 2H), 1.78-1.76 (m, 2H), 1.58-1.55 (m, 3H); ES-LCMS m/z 423.2, 425.2 $[M+H]^+$.

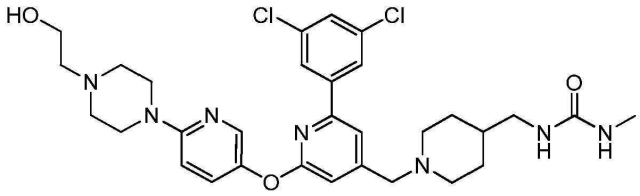
[2279] 단계 3: 1-((1-((2-((6-브로모피리딘-3-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)-3-메틸우레아



[2280]

[2281] DMF (30 mL) 중 1-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-히드록시피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)-3-메틸우레아 (2 g, 4.72 mmol), 2-브로모-5-플루오로피리딘 (4.16 g, 23.62 mmol) 및 K_2CO_3 (1.959 g, 14.17 mmol)의 혼합물을 140℃에서 8시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 DCM (100 mL)과 H_2O (100 mL) 사이에 분배하였다. 유기 층을 분리하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 1/0에서 20/1)에 의해 정제하였다. TLC (DCM/MeOH = 20/1, R_f = 0.25)에 의해 검출된 생성물을 함유하는 것으로 확인된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 1-((1-((2-((6-브로모피리딘-3-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)-3-메틸우레아 (390 mg, 0.606 mmol, 12.8% 수율)의 황색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.31 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.83-7.74 (m, 2H), 7.72-7.61 (m, 3H), 7.43 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 3.68-3.58 (m, 2H), 3.07-2.88 (m, 4H), 2.67 (s, 3H), 2.10 (t, J = 11.0 Hz, 2H), 1.72 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 1.50-1.47 (m, 1H), 1.37-1.20 (m, 2H); ES-LCMS m/z 580.1, 582.1 $[M+H]^+$.

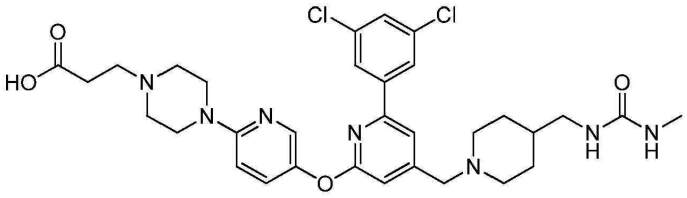
[2282] 단계 4: 1-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)-3-메틸우레아, 4 히드로클로라이드



[2283]

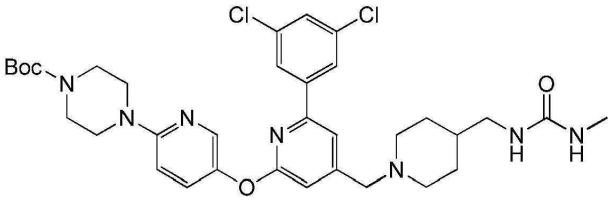
[2284] THF (5 mL) 중 1-((1-((2-((6-브로모피리딘-3-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)-3-메틸우레아 (250 mg, 0.432 mmol), 2-(피페라진-1-일)에탄올 (112 mg, 0.863 mmol), Xantphos (24.97 mg, 0.043 mmol), Cs_2CO_3 (422 mg, 1.295 mmol) 및 $Pd_2(dba)_3$ (19.76 mg, 0.022 mmol)의 혼합물을 N_2 분위기 하에 80℃에서 8시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 정제용 TLC (DCM/MeOH = 9/1, R_f = 0.15)에 의해 정제하여 황색 고체를 수득하였으며, 이를 추가의 정제용 HPLC (용리액으로서 MeCN/H_2O, 산성 조건)에 의해 정제하여 1-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)-3-메틸우레아, 4 히드로클로라이드 (15.26 mg, 0.02 mmol, 4.5% 수율)의 백색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.06-7.99 (m, 2H), 7.98-7.93 (m, 1H), 7.90 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.17 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.18 (d, J = 14.1 Hz, 2H), 3.94-3.86 (m, 2H), 3.60 (d, J = 10.1 Hz, 4H), 3.38-3.33 (m, 2H), 3.24-3.01 (m, 11H), 2.08-1.78 (m, 3H), 1.75-1.54 (m, 2H); ES-LCMS m/z 628.3, 630.3 $[M+H]^+$.

[2285] 실시예 41: 3-(4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-((3-메틸우레이도)메틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)프로판산, 4 히드로클로라이드



[2286]

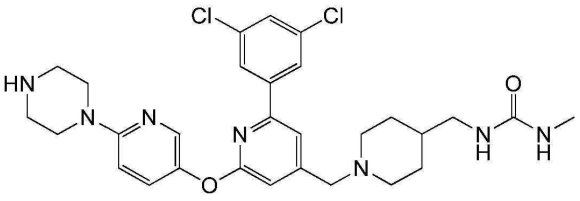
[2287] 단계 1: tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-((3-메틸우레이도)메틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트



[2288]

[2289] DMF (10 mL) 중 tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-(((메틸술포닐)옥시)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (0.5 g, 0.632 mmol) 및 1-메틸-3-(피페리딘-4-일메틸)우레아 히드로클로라이드 (0.192 g, 0.758 mmol)의 혼합물에 K_2CO_3 (0.262 g, 1.895 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 용액을 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 DCM (40 mL)과 포화 수성 $NaHCO_3$ (20 mL) 용액 사이에 분배하였다. 합한 유기 추출물을 염수 (10 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 1/1)에 의해 정제하였다. TLC (PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0.6)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 확인된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-((3-메틸우레이도)메틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (300 mg, 0.394 mmol, 62.4% 수율)의 갈색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.06-8.01 (m, 1H), 7.81 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.53-7.46 (m, 1H), 7.41 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.00-6.92 (m, 2H), 3.62-3.46 (m, 10H), 3.05-2.98 (m, 2H), 2.93 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.08 (t, J = 10.8 Hz, 2H), 1.72 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 1.49 (s, 10H), 1.35-1.25 (m, 2H); ES-LCMS m/z 684.2, 686.2 $[M+H]^+$.

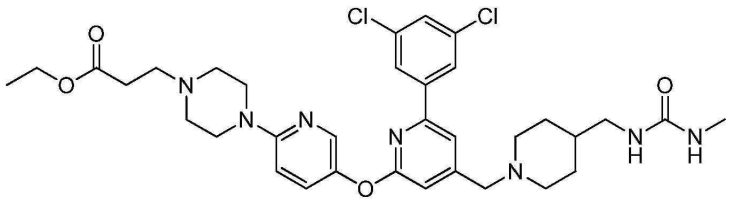
[2290] 단계 2: 1-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)-3-메틸우레아



[2291]

[2292] EtOAc (10 mL) 중 tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-((3-메틸우레이도)메틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (300 mg, 0.394 mmol)의 용액에 HCl 용액 (EtOAc 중 4.0 M, 3 mL, 12.00 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 10분 동안 교반한 다음, 농축시키고, DCM (50 mL)과 포화 수성 $NaHCO_3$ (30 mL) 용액 사이에 분배하였다. 합한 유기 추출물을 염수 (20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 1-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)-3-메틸우레아 (200 mg, 0.294 mmol, 74.6% 수율)의 황색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.30-8.22 (m, 2H), 8.06 (s, 1H), 7.90 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.53-7.48 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 4.61-4.45 (m, 2H), 4.13-4.05 (m, 4H), 3.60 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 3.54-3.49 (m, 4H), 3.16-3.08 (m, 4H), 2.75-2.73 (m, 3H), 1.99 (d, J = 13.7 Hz, 2H), 1.87 (br. s, 1H), 1.71-1.58 (m, 2H); ES-LCMS m/z 584.2, 586.2 $[M+H]^+$.

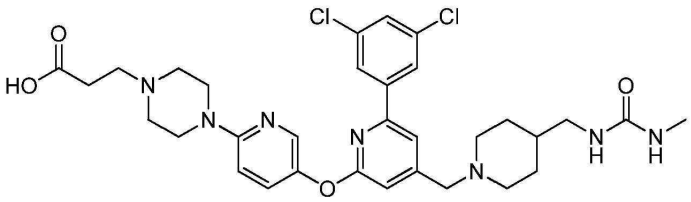
[2293] 단계 3: 에틸 3-(4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-((3-메틸우레이도)메틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)프로파노에이트



[2294]

[2295] DMF (10 mL) 중 1-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)-3-메틸우레아 (200 mg, 0.342 mmol)의 용액에 K_2CO_3 (142 mg, 1.026 mmol) 및 에틸 3-브로모프로파노에이트 (74.3 mg, 0.411 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 8시간 동안 교반한 다음, 농축시켰다. 물 (20 mL)을 첨가하고, 혼합물을 DCM (20 mL x 2)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 에틸 3-(4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-((3-메틸우레이도)메틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)프로파노에이트 (150 mg, 0.175 mmol, 51.2% 수율)의 황색 오일을 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.01 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 1.3 Hz, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.47 (dd, J = 2.6, 9.3 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.96-6.91 (m, 2H), 4.18 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 3.59-3.58 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.03-2.97 (m, 5H), 2.91 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 2.84 (s, 2H), 2.73-2.68 (m, 4H), 2.66 (s, 3H), 2.06 (t, J = 11.0 Hz, 2H), 1.70 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 1.48-1.42 (m, 2H), 1.28 (br. s, 4H); ES-LCMS m/z 684.2, 686.2 $[M+H]^+$.

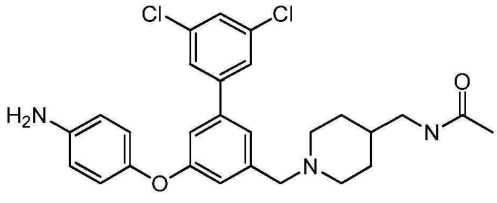
[2296] 단계 4: 3-(4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-((3-메틸우레이도)메틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)프로판산, 4 히드로클로라이드



[2297]

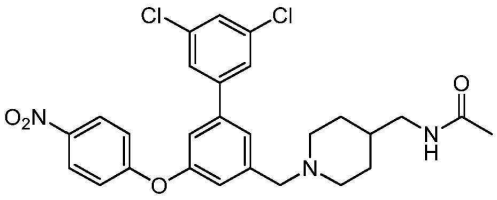
[2298] MeOH (10 mL) 및 물 (2 mL) 중 에틸 3-(4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-((3-메틸우레이도)메틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)프로파노에이트 (200 mg, 0.292 mmol)의 용액에 NaOH (23.37 mg, 0.584 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 15℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켜 조생성물을 수득하였으며, 이를 정제용 HPLC (용리액으로서 MeCN/H_2O, 산성 조건)에 의해 정제하고, 동결건조에 의해 건조시켜 3-(4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-((3-메틸우레이도)메틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)프로판산, 4 히드로클로라이드 (38.6 mg, 0.047 mmol, 16.0% 수율)의 백색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.20 (br. s, 1H), 7.95 (br. s, 1H), 7.86 (br. s, 3H), 7.54-7.29 (m, 3H), 4.55-4.35 (m, 4H), 3.68-3.49 (m, 6H), 3.06 (d, J = 5.7 Hz, 5H), 2.95 (br. s, 4H), 2.68 (br. s, 4H), 1.97 (d, J = 13.7 Hz, 2H), 1.80 (br. s, 1H), 1.57 (br. s, 2H); ES-LCMS m/z 656.2, 658.2 $[M+H]^+$.

[2299] 실시예 42: N-((1-((5-(4-아미노페녹시)-3',5'-디클로로-[1,1'-비페닐]-3-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드, 2 히드로클로라이드



[2300]

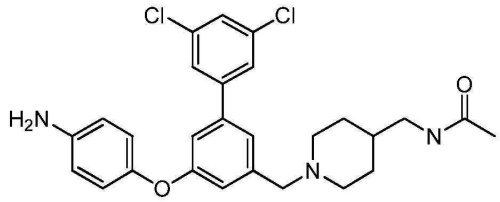
[2301] 단계 1: N-((1-((3',5'-디클로로-5-(4-니트로페녹시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드



[2302]

[2303] MeCN (100 mL) 중 N-((1-((3',5'-디클로로-5-히드록시-[1,1'-비페닐]-3-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드 (500 mg, 1.227 mmol) 및 1-플루오로-4-니트로벤젠 (208 mg, 1.473 mmol)의 용액에 K_2CO_3 (509 mg, 3.68 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반한 다음, 여과하였다. 여과물을 농축시켜 조생성물을 수득하였으며, 이를 칼럼에 의해 정제하여 N-((1-((3',5'-디클로로-5-(4-니트로페녹시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드 (450 mg, 0.852 mmol, 69.4% 수율)를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.22 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 7.37-7.35 (m, 2H), 7.12 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 5.49 (br. s, 1H), 3.54 (s, 2H), 3.16-3.12 (m, 2H), 2.89-2.87 (m, 2H), 2.01-1.97 (m, 5H), 1.69-1.65 (m, 2H), 1.52-1.51 (m, 1H), 1.32-1.19 (m, 2H); ES-LCMS m/z 528.1, 530.1 $[M+H]^+$.

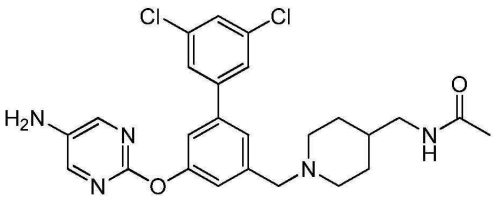
[2304] 단계 2: N-((1-((5-(4-아미노페녹시)-3',5'-디클로로-[1,1'-비페닐]-3-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드, 2 히드로클로라이드



[2305]

[2306] AcOH (20 mL) 중 N-((1-((3',5'-디클로로-5-(4-니트로페녹시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드 (350 mg, 0.662 mmol)의 용액에 Zn 분말 (433 mg, 6.62 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반한 다음, 여과하였다. 여과물을 농축시키고, 잔류물을 정제용 HPLC (용리액으로서 MeCN/H_2O, 산성 조건)에 의해 정제하여 N-((1-((5-(4-아미노페녹시)-3',5'-디클로로-[1,1'-비페닐]-3-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드, 2 히드로클로라이드 (157.76 mg, 0.274 mmol, 41.4% 수율)를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.69 (s, 1H), 7.64 (m, 2H), 7.48-7.45 (m, 3H), 7.39-7.34 (m, 2H), 7.26-7.24 (m, 2H), 4.37 (s, 2H), 3.55-3.52 (m, 2H), 3.15-3.13 (m, 2H), 3.08-3.02 (m, 2H), 2.00-1.94 (m, 5H), 1.88-1.86 (m, 1H), 1.62-1.53 (m, 2H); ES-LCMS m/z 498.2, 500.2 $[M+H]^+$.

[2307] 실시예 43: N-((1-((5-((5-아미노피리미딘-2-일)옥시)-3',5'-디클로로-[1,1'-비페닐]-3-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드



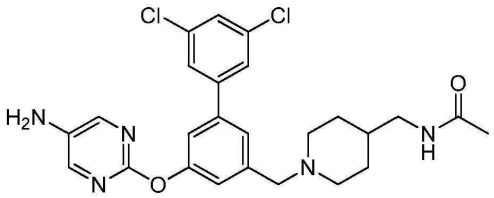
[2308]

[2309] 단계 1: N-((1-((3',5'-디클로로-5-((5-니트로피리미딘-2-일)옥시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드

[2310]

[2311] i-PrOH (2 mL) 중 N-((1-((3',5'-디클로로-5-히드록시-[1,1'-비페닐]-3-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드 (200 mg, 0.491 mmol), 2-클로로-5-니트로피리미딘 (78 mg, 0.491 mmol) 및 DIEA (0.257 mL, 1.473 mmol)의 혼합물을 마이크로웨이브 하에 170℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켜 잔류물을 수득하였으며, 이를 정제용 TLC (PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.5)에 의해 정제하여 N-((1-((3',5'-디클로로-5-((5-니트로피리미딘-2-일)옥시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드 (40 mg, 0.075 mmol, 15.3% 수율)를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.41 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.73 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.62 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 3.17-3.12 (m, 2H), 3.11-3.02 (m, 2H), 2.01-1.97 (m, 5H), 1.85-1.83 (m, 1H), 1.58-1.46 (m, 2H); ES-LCMS m/z 530.2, 532.2 $[M+H]^+$.

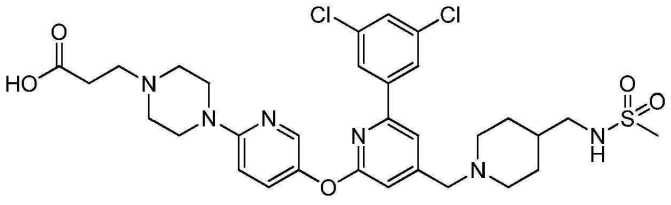
[2312] 단계 2: N-((1-((5-((5-아미노피리미딘-2-일)옥시)-3',5'-디클로로-[1,1'-비페닐]-3-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드



[2313]

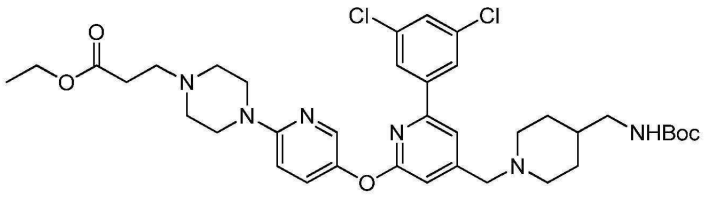
[2314] EtOAc (10 mL) 중 Pd/C (10 wt%, 4.01 mg, 0.038 mmol), N-((1-((3',5'-디클로로-5-((5-니트로피리미딘-2-일)옥시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드 (20 mg, 0.038 mmol)의 혼합물을 H_2 분위기 (50 psi) 하에 25℃에서 15분 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (용리액으로서 MeCN/H_2O, 산성 조건)에 의해 정제하여 N-((1-((5-((5-아미노피리미딘-2-일)옥시)-3',5'-디클로로-[1,1'-비페닐]-3-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드, 2 히드로클로라이드 (1.7 mg, 2.94 μmol, 7.8% 수율)를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.13 (s, 2H), 7.67-7.62 (m, 3H), 7.55 (br. s, 1H), 7.48 (br. s, 1H), 7.34 (br. s, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.56 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 3.09 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 3.03 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 1.99-1.91 (m, 5H), 1.80-1.77 (m, 1H), 1.43 (m, 2H); ES-LCMS m/z 500.1, 502.1 $[M+H]^+$.

[2315] 실시예 44: 3-(4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-(메틸술폰아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)프로판산, 4 히드로클로라이드



[2316]

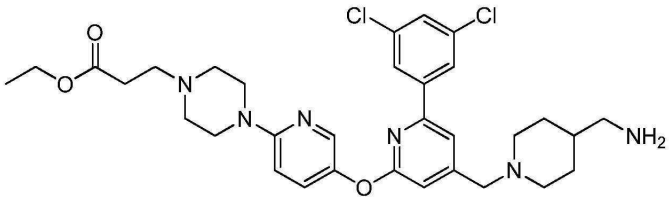
[2317] 단계 1: 에틸 3-(4-(5-((4-((4-(((tert-부톡시카르보닐)아미노)메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)프로파노에이트



[2318]

[2319] DMF (10 mL) 중 에틸 3-(4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-(((메틸술포닐)옥시)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)프로파노에이트 (830 mg, 1.157 mmol) 및 tert-부틸 (피페리딘-4-일메틸)카르바메이트 (496 mg, 2.315 mmol)의 용액에 K_2CO_3 (480 mg, 3.47 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. 고체를 여과하고, 용액을 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 플래쉬 크로마토그래피 칼럼 (순수 DCM에서 DCM/MeOH = 10/1, DCM/MeOH = 10/1, R_f = 0.55)에 의해 정제하여 연황색 고체 에틸 3-(4-(5-((4-((4-(((tert-부톡시카르보닐)아미노)메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)프로파노에이트 (750 mg, 0.928 mmol, 80.0% 수율)를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.05 (s, 1H), 7.84 (s, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.51 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.97-6.94 (m, 2H), 4.20-4.16 (m, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.57-3.56 (m, 4H), 2.97-2.94 (m, 4H), 2.80-2.75 (m, 2H), 2.67-2.61 (m, 4H), 2.60-2.52 (m, 2H), 2.15-2.08 (m, 2H), 1.76-1.70 (m, 2H), 1.50-1.45 (m, 10H), 1.30-1.27 (m, 5H); ES-LCMS m/z 727.4, 729.4 $[M+H]^+$.

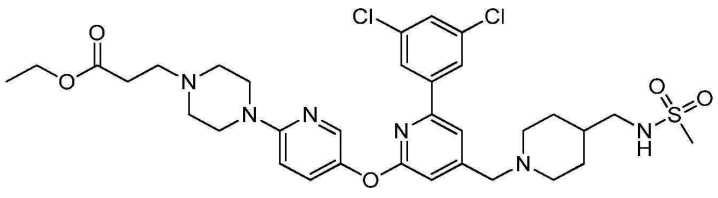
[2320] 단계 2: 에틸 3-(4-(5-((4-((4-(아미노메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)프로파노에이트



[2321]

[2322] 에틸 3-(4-(5-((4-((4-(((tert-부톡시카르보닐)아미노)메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)프로파노에이트 (750 mg, 0.928 mmol)를 HCl 용액 (EtOAc 중 4.0 M, 3 mL, 12.00 mmol) 중에 용해시켰다. 반응 혼합물을 15℃에서 10분 동안 교반한 다음, 농축시켜 에틸 3-(4-(5-((4-((4-(아미노메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)프로파노에이트, 5 히드로클로라이드 (850 mg, 0.873 mmol, 94.0% 수율)의 연황색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.29-8.26 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.93 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.57-7.48 (m, 2H), 4.62-4.37 (m, 4H), 4.25 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.93-3.72 (m, 4H), 3.70-3.48 (m, 6H), 3.30-3.19 (m, 2H), 3.05 (s, 2H), 2.95 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.09 (d, J = 12.0 Hz, 3H), 1.88-1.75 (m, 2H), 1.37-1.25 (m, 3H); ES-LCMS m/z 627.4, 629.4 $[M+H]^+$.

[2323] 단계 3: 에틸 3-(4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-(메틸술폰아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)프로파노에이트

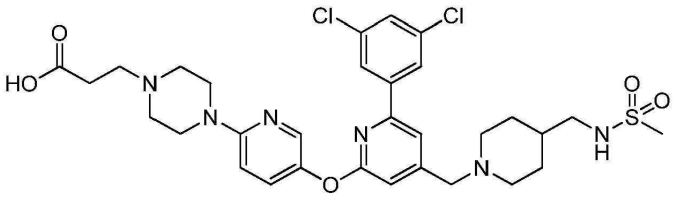


[2324]

[2325] DCM (5 mL) 중 에틸 3-(4-(5-((4-((4-(아미노메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)프로파노에이트, 5 히드로클로라이드 (150 mg, 0.154 mmol) 및 DIEA (159 mg, 1.232 mmol)의 용액에 MsCl (21.17 mg, 0.185 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 15℃에서 12시간 동안 교반한 다음, 농축시켜 에틸

3-(4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-(메틸술폰아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)프로파노에이트 (180 mg, 0.128 mmol, 83.0% 수율)의 황색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.05 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.71-7.67 (m, 2H), 7.38-7.32 (m, 2H), 7.28-7.25 (m, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.65 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.09 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.51-3.47 (m, 4H), 3.44-3.41 (m, 2H), 2.97 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.83-2.76 (m, 2H), 2.72-2.68 (m, 2H), 2.55 (d, J = 4.9 Hz, 4H), 2.49-2.44 (m, 2H), 1.96-1.91 (m, 2H), 1.68 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 1.50-1.42 (m, 3H), 1.17-1.12 (m, 3H); ES-LCMS m/z 705.3, 707.3 $[M+H]^+$.

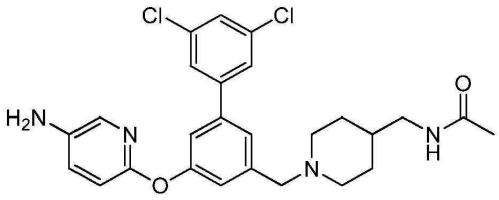
[2326] 단계 4: 3-(4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-(메틸술폰아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)프로판산, 4 히드로클로라이드



[2327]

[2328] MeOH (10 mL) 중 에틸 3-(4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-(메틸술폰아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)프로파노에이트 (180 mg, 0.128 mmol)에 물 (1 mL) 중 NaOH (10.20 mg, 0.255 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 15℃에서 12시간 동안 교반한 다음, 1 N HCl을 첨가하여 pH를 6으로 조정하였다. 용액을 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 정제용 HPLC (용리액으로서 MeCN/H_2O, 산성 조건)에 의해 정제하고, 동결건조에 의해 건조시켜 3-(4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-(메틸술폰아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)프로판산, 4 히드로클로라이드 (20.10 mg, 0.024 mmol, 19.1% 수율)의 백색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.23 (br. s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.89 (s, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 4.46 (s, 4H), 3.96-3.37 (m, 10H), 3.30-3.27 (m, 2H), 3.13-3.10 (m, 2H), 3.01-3.00 (m, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.06 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 1.88-1.86 (m, 1H), 1.66-1.63 (m, 2H); ES-LCMS m/z 677.3, 679.3 $[M+H]^+$.

[2329] 실시예 45: N-((1-((5-((5-아미노피리딘-2-일)옥시)-3',5'-디클로로-[1,1'-비페닐]-3-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드, 3 히드로클로라이드

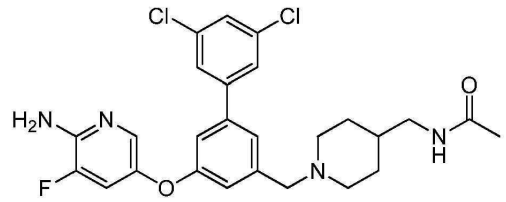


[2330]

[2331] DMF (50 mL) 중 N-((1-((3',5'-디클로로-5-히드록시-[1,1'-비페닐]-3-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드 (100 mg, 0.245 mmol) 및 2-플루오로-5-니트로피리딘 (41.9 mg, 0.295 mmol)의 혼합물을 K_2CO_3 (67.9 mg, 0.491 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 N_2 분위기 하에 80℃에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트(Celite)® 패드를 통해 여과하였다. 여과물을 농축시키고, 물 (30 mL)을 첨가하였다. 수성 층을 DCM (30 mL x 3)으로 추출하고, 유기 층을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 농축시켜 흑색 고체를 수득하였으며, 이를 EtOAc (50 mL) 중에 용해시켰다. 이어서, Pd/C (10 wt%, 30 mg)을 N_2 분위기 하에 첨가하고, 혼합물을 25℃에서 H_2 분위기 (50 psi) 하에 16시간 동안 교반하였다. 여과한 후, 여과물을 농축시키고, 잔류물을 정제용 HPLC (용리액으로서 MeCN/H_2O, 산성 조건)에 의해 정제하여 N-((1-((5-((5-아미노피리딘-2-일)옥시)-3',5'-디클로로-[1,1'-비페닐]-3-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드, 3 히드로클로라이드 (6.53 mg, 10.60 μmol, 5.6% 수율)의 갈색 오일을 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.17-8.16 (m, 1H), 7.93-7.90 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.68-7.67 (m, 2H), 7.59-7.58 (m, 1H), 7.49-7.48 (m, 2H), 7.28-7.26 (m, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.58-

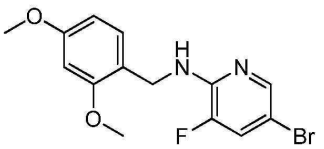
3.55 (m, 2H), 3.30-3.28 (m, 2H), 3.12-3.01 (m, 2H), 1.98-1.95 (m, 2H), 1.84-1.79 (m, 3H), 1.57-1.54 (m, 1H), 1.51-1.47 (m, 2H); ES-LCMS m/z 499.1, 501.1 $[M+H]^+$.

[2332] 실시예 46: N-((1-((5-((6-아미노-5-플루오로피리딘-3-일)옥시)-3',5'-디클로로-[1,1'-비페닐]-3-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드, 2 히드로클로라이드



[2333]

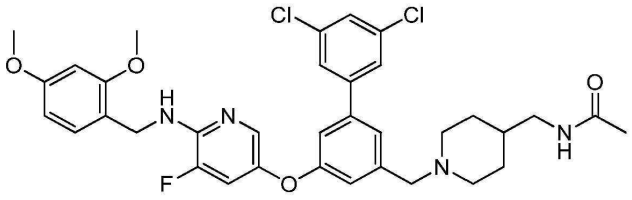
[2334] 단계 1: 5-브로모-N-(2,4-디메톡시벤질)-3-플루오로피리딘-2-아민



[2335] 3

[2336] 5-브로모-2,3-디플루오로피리딘 (71 mg, 0.366 mmol) 및 (2,4-디메톡시페닐)메탄아민 (1.5 g, 8.78 mmol)의 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 2/1)에 의해 정제하여 5-브로모-N-(2,4-디메톡시벤질)-3-플루오로피리딘-2-아민 (60 mg, 0.158 mmol, 43.2% 수율)을 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.95 (s, 1H), 7.24-7.22 (m, 2H), 6.47 (s, 1H), 6.45-6.41 (m, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.77 (s, 3H); ES-LCMS m/z 341.0, 343.0 $[M+H]^+$.

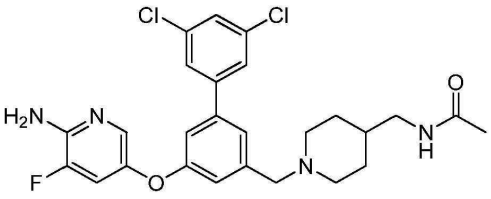
[2337] 단계 2: N-((1-((3',5'-디클로로-5-((6-((2,4-디메톡시벤질)아미노)-5-플루오로피리딘-3-일)옥시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드



[2338]

[2339] DMSO (15 mL) 중 N-((1-((3',5'-디클로로-5-히드록시-[1,1'-비페닐]-3-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드 (84 mg, 0.205 mmol), 5-브로모-N-(2,4-디메톡시벤질)-3-플루오로피리딘-2-아민 (60 mg, 0.176 mmol), 피콜린산 (3.79 mg, 0.031 mmol), K_3PO_4 (131 mg, 0.616 mmol) 및 CuI (3.91 mg, 0.021 mmol)의 혼합물을 140℃에서 24시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 칼럼 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 15/1)에 의해 정제하여 N-((1-((3',5'-디클로로-5-((6-((2,4-디메톡시벤질)아미노)-5-플루오로피리딘-3-일)옥시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드 (30 mg, 0.036 mmol, 17.5% 수율)를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.70-7.67 (m, 3H), 7.55-7.50 (m, 2H), 7.45-7.42 (m, 2H), 7.31-7.30 (m, 1H), 7.21-7.15 (m, 2H), 6.97 (s, 1H), 3.90-3.85 (m, 5H), 3.82-3.78 (m, 5H), 3.10-3.05 (m, 6H), 1.93 (s, 3H), 1.80-1.75 (m, 2H), 1.27-1.23 (m, 3H); ES-LCMS m/z 667.1, 669.1 $[M+H]^+$.

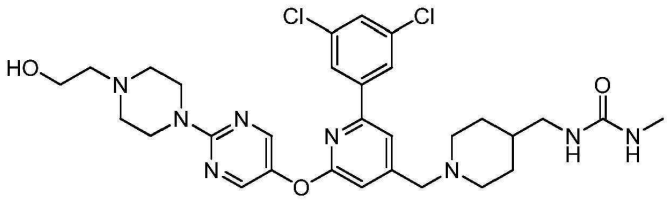
[2340] 단계 3: N-((1-((5-((6-아미노-5-플루오로피리딘-3-일)옥시)-3',5'-디클로로-[1,1'-비페닐]-3-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드, 2 히드로클로라이드



[2341]

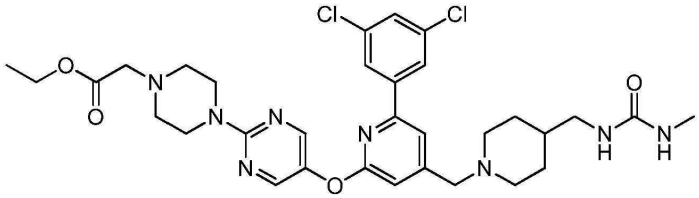
[2342] TFA (2 mL) 중 N-((1-((3',5'-디클로로-5-((6-((2,4-디메톡시벤질)아미노)-5-플루오로피리딘-3-일)옥시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드 (30 mg, 0.045 mmol)의 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 정제용 HPLC (용리액으로서 MeCN/H_2O, 산성 조건)에 의해 정제하여 N-((1-((5-((6-아미노-5-플루오로피리딘-3-일)옥시)-3',5'-디클로로-[1,1'-비페닐]-3-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드, 2 히드로클로라이드 (1.41 mg, 2.285 μmol, 5.1% 수율)를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.92 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.73 (s, 2H), 7.67 (m, 1H), 7.61-7.48 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.54-3.51 (m, 2H), 3.11-3.09 (m, 2H), 3.04-2.98 (m, 2H), 2.02-1.93 (m, 7H), 1.55-1.48 (m, 1H); ES-LCMS m/z 517.1, 519.1 $[M+H]^+$.

[2343] 실시예 47: 1-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)-3-메틸우레아, 4 히드로클로라이드



[2344]

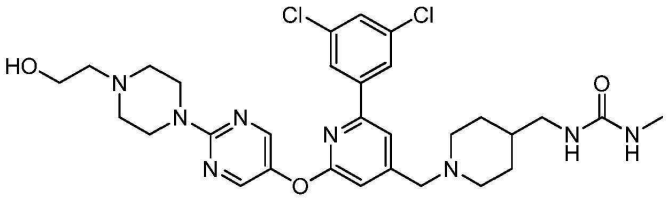
[2345] 단계 1: 에틸 2-(4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-((3-메틸우레이도)메틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)아세테이트



[2346]

[2347] MeCN (5 mL) 중 1-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)-3-메틸우레아, 4 히드로클로라이드 (400 mg, 0.438 mmol)의 혼합물에 DIEA (0.391 mL, 2.188 mmol) 및 에틸 2-브로모아세테이트 (0.053 mL, 0.481 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 N_2 분위기 하에 15℃에서 10시간 동안 교반한 다음, 농축시켰다. 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액 (15 mL)을 첨가하고, 수성 층을 DCM (150 mL x 2)으로 추출하였다. 합한 추출물을 염수 (150 mL x 2)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 에틸 2-(4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-((3-메틸우레이도)메틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)아세테이트 (300 mg, 0.313 mmol, 71.5% 수율)의 황색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.34 (s, 2H), 7.84 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 4.24-4.19 (m, 2H), 3.95-3.84 (m, 4H), 3.66 (s, 2H), 3.28-3.23 (m, 4H), 3.08-3.03 (m, 2H), 2.98 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 2.72-2.68 (m, 5H), 2.14 (t, J = 10.5 Hz, 2H), 1.76 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 1.53-1.50 (m, 1H), 1.37-1.35 (m, 2H), 1.32-1.29 (m, 3H); ES-LCMS m/z 671.3, 673.3 $[M+H]^+$.

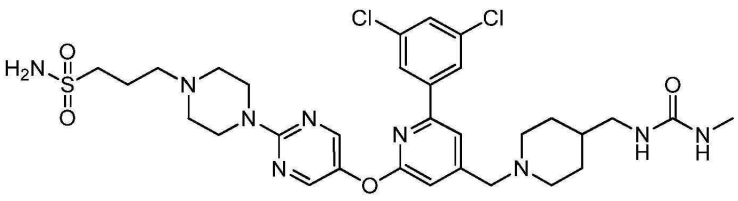
[2348] 단계 2: 1-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)-3-메틸우레아, 4 히드로클로라이드



[2349]

[2350] THF (10 mL) 중 에틸 2-(4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-((3-메틸우레이도)메틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)아세테이트 (300 mg, 0.313 mmol)의 혼합물에 $LiAlH_4$ (17.80 mg, 0.469 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 -20℃에서 10분 동안 교반한 다음, 물 1 mL로 켄칭하였다. 혼합물을 여과하고, 농축시켰다. 혼합물을 정제용 HPLC (용리액으로서 MeCN/H_2O, 산성 조건)에 의해 정제하고, 동결건조에 의해 건조시켜 1-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)-3-메틸우레아, 4 히드로클로라이드 (37.11 mg, 0.048 mmol, 15.3% 수율)의 백색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.48 (s, 2H), 7.92-7.85 (m, 3H), 7.54 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 4.93 (br. s, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.01-3.92 (m, 2H), 3.75 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 3.62 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 3.55-3.43 (m, 2H), 3.38 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.28-3.22 (m, 2H), 3.17-3.04 (m, 4H), 2.73-2.68 (m, 3H), 2.02 (d, J = 14.1 Hz, 3H), 1.55 (d, J = 14.1 Hz, 2H); ES-LCMS m/z 629.4, 631.4 $[M+H]^+$.

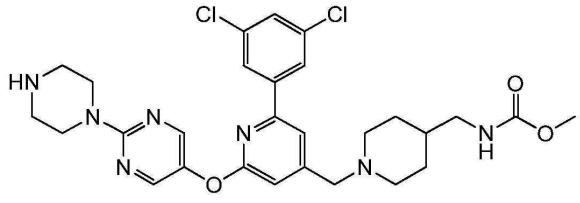
[2351] 실시예 48: 3-(4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-((3-메틸우레이도)메틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)프로판-1-술폰아미드, 4 히드로클로라이드



[2352]

[2353] NMP (5 mL) 중 1-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)-3-메틸우레아 (250 mg, 0.367 mmol)의 용액에 3-클로로프로판-1-술폰아미드 (152 mg, 0.918 mmol) 및 DIEA (0.192 mL, 1.102 mmol)를 첨가하였다. 용액을 마이크로웨이브 하에 120℃에서 3시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 농축시켜 잔류물을 수득하였으며, 이를 정제용 HPLC (용리액으로서 MeCN/H_2O, 산성 조건)에 의해 정제하고, 동결건조시켜 백색 고체 3-(4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-((3-메틸우레이도)메틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)프로판-1-술폰아미드, 4 히드로클로라이드 (21.98 mg, 0.026 mmol, 7.0% 수율)를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.48-8.44 (m, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.87 (d, J = 1.3 Hz, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 4.94 (d, J = 14.6 Hz, 2H), 4.43 (s, 2H), 3.72 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 3.59 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 3.50-3.37 (m, 5H), 3.27-3.15 (m, 5H), 3.12-3.03 (m, 4H), 2.72-2.66 (m, 3H), 2.38-2.29 (m, 2H), 1.98 (d, J = 13.7 Hz, 2H), 1.80 (br. s, 1H), 1.61-1.48 (m, 2H); ES-LCMS m/z 706.2, 708.2 $[M+H]^+$.

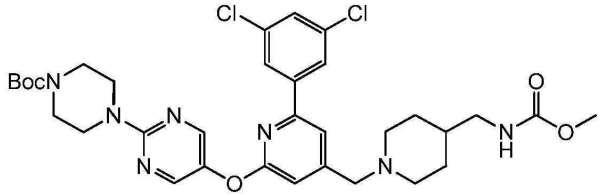
[2354] 실시예 49: 메틸((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)카르바메이트, 4 히드로클로라이드



[2355]

[2356] 단계 1: tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-(((메톡시카르보닐)아미노)메틸)피페리딘-1-일)메틸)피

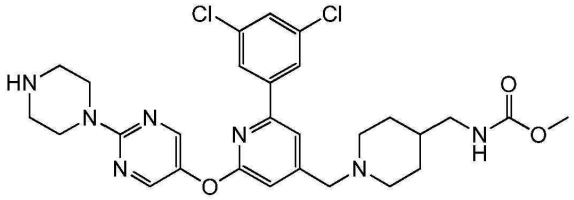
리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트



[2357]

[2358] DMF (20 mL) 중 tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-(((메틸술포닐)옥시)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (4 g, 5.44 mmol) 및 메틸(피페리딘-4-일메틸)카르바메이트 히드로클로라이드 (1.433 g, 6.53 mmol)의 용액에 K_2CO_3 (3.69 g, 16.31 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 6시간 동안 교반한 다음, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 DCM (30 mL)과 포화 $NaHCO_3$ 용액 (20 mL) 사이에 분배하고, 수성 상을 DCM (10 mL x 2)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수 (20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-(((메톡시카르보닐)아미노)메틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (3.8 g, 5.15 mmol, 95.0% 수율)의 황색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.32 (s, 2H), 7.81-7.76 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.41 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 3.87-3.78 (m, 4H), 3.69-3.56 (m, 5H), 3.51-3.50 (m, 4H), 3.04-2.95 (m, 2H), 2.92 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 2.07 (t, J = 10.8 Hz, 2H), 1.71 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 1.50-1.49 (m, 10H), 1.36-1.23 (m, 2H); ES-LCMS m/z 686.2, 688.2 $[M+H]^+$.

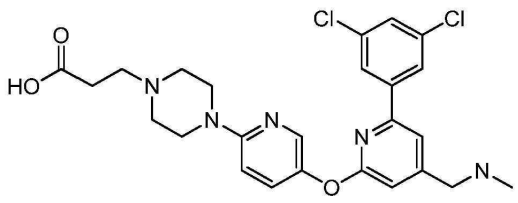
[2359] 단계 2: 메틸((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)카르바메이트, 4 히드로클로라이드



[2360]

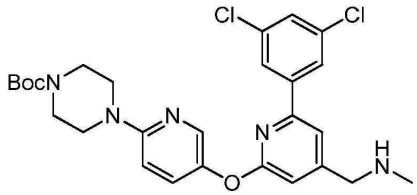
[2361] MeOH (30 mL) 중 tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-(((메톡시카르보닐)아미노)메틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (3.8 g, 5.15 mmol)의 용액을 HCl 용액 (EtOAc 중 4.0 M, 10 mL, 40.0 mmol) 중에 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 0.2시간 동안 교반하였다. 이어서, 용액을 농축시키고, DCM (50 mL)과 포화 $NaHCO_3$ (30 mL) 용액 사이에 분배하였다. 수성 상을 DCM (30 mL x 2)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수 (20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 메틸((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)카르바메이트 (3.4 g, 4.99 mmol, 97% 수율)의 백색 고체를 수득하였다. 조 생성물 150 mg을 DMSO (5 mL) 중에 용해시키고, 정제용 HPLC (용리액으로서 MeCN/H_2O, 산성 조건)에 의해 정제하고, 동결건조에 의해 건조시켜 메틸((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)카르바메이트, 4 히드로클로라이드 (63.37 mg, 0.086 mmol, 39.1% 수율)의 백색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.48 (s, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.87 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.47 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.38-7.33 (m, 1H), 4.56-4.55 (m, 2H), 4.21-4.09 (m, 4H), 3.66-3.56 (m, 5H), 3.40-3.34 (m, 4H), 3.12 (t, J = 12.1 Hz, 2H), 3.04 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 1.97 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 1.83-1.80 (m, 1H), 1.68-1.52 (m, 2H); ES-LCMS m/z 586.3, 588.2 $[M+H]^+$.

[2362] 실시예 50: 3-(4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((메틸아미노)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)프로판산, 4 히드로클로라이드



[2363]

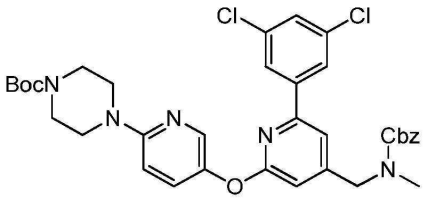
[2364] 단계 1: tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((메틸아미노)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트



[2365]

[2366] tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-(((메틸술포닐)옥시)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (0.55g, 0.902 mmol)를 메탄아민 (EtOH 중 30%, 20 mL, 0.902 mmol) 중에 용해시켰다. 반응물을 15℃에서 12시간 동안 교반한 다음, 농축시켜 tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((메틸아미노)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (0.6 g, 0.771 mmol, 85.0% 수율)의 갈색 오일을 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.15-8.05 (m, 1H), 7.81-7.73 (m, 1H), 7.67 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.46-7.26 (m, 3H), 6.81 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.75-6.62 (m, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.64-3.16 (m, 8H), 2.49 (s, 3H), 1.47 (s, 9H); ES-LCMS m/z 544.3, 546.3 $[M+H]^+$.

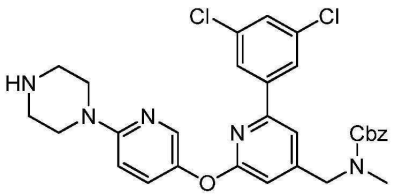
[2367] 단계 2: tert-부틸 4-(5-((4-((((벤질옥시)카르보닐)(메틸)아미노)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트



[2368]

[2369] DCM (40 mL) 중 tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((메틸아미노)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (0.5 g, 0.918 mmol) 및 DIEA (0.321 mL, 1.837 mmol)의 용액에 CbzCl (0.262 mL, 1.837 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 유기 상을 포화 수성 $NaHCO_3$ (50 mL x 2) 및 염수 (50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 tert-부틸 4-(5-((4-((((벤질옥시)카르보닐)(메틸)아미노)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (0.59 g, 0.696 mmol, 76.0% 수율)의 갈색 오일을 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.21-8.06 (m, 1H), 7.81-7.59 (m, 2H), 7.41-7.30 (m, 8H), 6.82-6.62 (m, 2H), 5.19 (d, J = 16.6 Hz, 2H), 4.53 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 3.57 (br. s, 4H), 3.54 (d, J = 5.5 Hz, 3H), 3.05-2.91 (m, 4H), 1.50 (s, 9H); ES-LCMS m/z 678.3, 680.3 $[M+H]^+$.

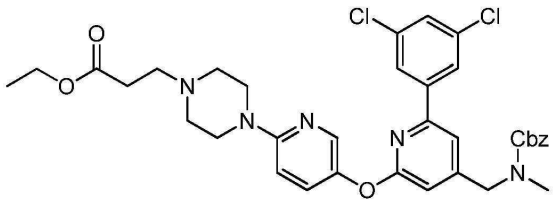
[2370] 단계 3: 벤질 ((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)(메틸)카르바메이트



[2371]

[2372] tert-부틸 4-(5-((4-((((벤질옥시)카르보닐)(메틸)아미노)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (0.59 g, 0.869 mmol)를 EtOAc 중 4.0 M HCl (30 mL, 120 mmol) 중에 용해시켰다. 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 농축시켰다. 잔류물을 DCM (50 mL) 중에 용해시키고, 포화 $NaHCO_3$ 용액 (20 mL)으로 세척하였다. 유기 상을 농축시켜 벤질((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)(메틸)카르바메이트 (0.55 g, 0.761 mmol, 87.0% 수율)의 갈색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.09-9.73 (m, 1H), 8.20-7.92 (m, 1H), 7.52 (d, J = 16.8 Hz, 2H), 7.35-7.21 (m, 9H), 6.98-6.64 (m, 1H), 5.16 (d, J = 15.0 Hz, 2H), 4.64-4.51 (m, 2H), 4.50-4.11 (m, 4H), 3.98-3.46 (m, 4H), 3.01-2.86 (m, 3H); ES-LCMS m/z 578.3, 580.3 $[M+H]^+$.

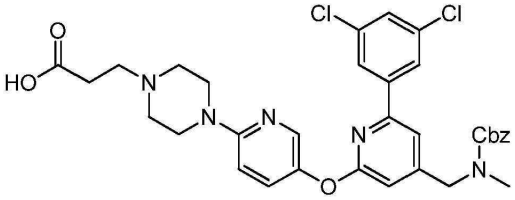
[2373] 단계 4: 에틸 3-(4-(5-((4-((((벤질옥시)카르보닐)(메틸)아미노)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)프로파노에이트



[2374]

[2375] DMF (30 mL) 중 벤질((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)(메틸)카르바메이트 (0.55 g, 0.951 mmol) 및 에틸 3-브로모프로파노에이트 (0.207 g, 1.141 mmol)의 용액에 K_2CO_3 (0.263 g, 1.902 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 80℃에서 12시간 동안 교반한 다음, 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 20/1)에 의해 정제하였다. TLC (MeOH/DCM = 1/10, R_f = 0.4)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 확인된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 에틸 3-(4-(5-((4-((((벤질옥시)카르보닐)(메틸)아미노)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)프로파노에이트 (0.7 g, 0.825 mmol, 87.0% 수율)의 갈색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.11-8.00 (m, 1H), 7.93 (s, 2H), 7.71-7.57 (m, 2H), 7.35-7.27 (m, 6H), 6.75-6.57 (m, 2H), 5.13 (d, J = 17.2 Hz, 2H), 4.65-4.58 (m, 2H), 4.55-4.40 (m, 2H), 4.10 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.53-3.47 (m, 4H), 3.38 (s, 3H), 3.02-2.92 (m, 4H), 2.72 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 1.22 (t, J = 7.1 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 678.3, 680.3 $[M+H]^+$.

[2376] 단계 5: 3-(4-(5-((4-((((벤질옥시)카르보닐)(메틸)아미노)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)프로판산

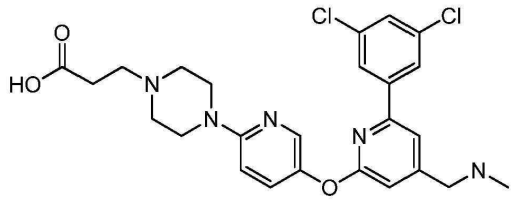


[2377]

[2378] MeOH (30 mL) 및 H_2O (1 mL) 중 에틸 3-(4-(5-((4-((((벤질옥시)카르보닐)(메틸)아미노)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)프로파노에이트 (0.70g, 1.032 mmol)의 용액에 NaOH (0.083 g, 2.063 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 8시간 동안 교반한 다음, 1 N HCl 용액에 의해 pH를 7으로 조정하였다. 혼합물을 농축시켜 3-(4-(5-((4-((((벤질옥시)카르보닐)(메틸)아미노)메틸)-6-(3,5-디클로로

페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)프로판산 (0.8 g, 0.861 mmol, 83.0% 수율)의 백색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.19 (s, 3H), 7.97 (s, 2H), 7.87 (s, 3H), 7.74 (s, 1H), 7.57-7.50 (m, 4H), 5.10 (d, J = 17.2 Hz, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.38-4.36 (m, 2H), 3.63-3.50 (m, 4H), 3.32-3.22 (m, 4H), 3.05-3.03 (m, 2H), 2.83 (s, 3H); ES-LCMS m/z 650.3, 652.3 $[M+H]^+$.

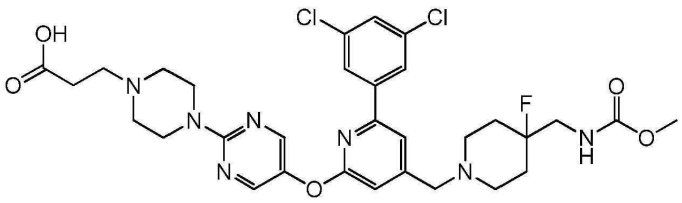
[2379] 단계 6: 3-(4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((메틸아미노)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)프로판산, 4 히드로클로라이드



[2380]

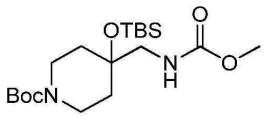
[2381] 3-(4-(5-((4-((((벤질옥시)카르보닐)(메틸)아미노)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)프로판산 (0.5 g, 0.769 mmol)을 TFA (30 mL) 중에 용해시키고, 50℃에서 2시간 동안 교반한 다음, 농축시키고, 정제용 HPLC (용리액으로서 MeCN/H_2O, 산성 조건)에 의해 정제하여 3-(4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((메틸아미노)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)프로판산, 4 히드로클로라이드 (66.24 mg, 0.096 mmol, 12.5% 수율)의 백색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.21 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.96 (dd, J = 2.5, 9.5 Hz, 1H), 7.91-7.82 (m, 3H), 7.53 (s, 1H), 7.40 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 4.38 (s, 4H), 3.94-3.38 (m, 8H), 2.97 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.85 (s, 3H); ES-LCMS m/z 516.2, 518.2 $[M+H]^+$.

[2382] 실시예 51: 3-(4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-플루오로-4-(((메톡시카르보닐)아미노)메틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)프로판산, 4 히드로클로라이드



[2383]

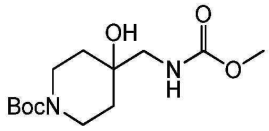
[2384] 단계 1: tert-부틸 4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-4-(((메톡시카르보닐)아미노)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트



[2385]

[2386] DCM (50 mL) 중 tert-부틸 4-(아미노메틸)-4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)피페리딘-1-카르복실레이트 (5 g, 11.61 mmol), DIEA (8.11 mL, 46.4 mmol)의 용액에 0℃에서 메틸 카르보노클로리데이트 (1.371 mL, 17.41 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 0.5시간에 이어서 여과된 동안 교반하고, 농축시키고, 플래쉬 크로마토그래피 (PE/EtOAc =100/0에서 4/1)에 의해 정제하였다. TLC (PE/EtOAc = 3/1), R_f = 0.4)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 확인된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 백색 고체 tert-부틸 4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-4-(((메톡시카르보닐)아미노)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (3.3 g, 6.56 mmol, 56.5% 수율)를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.67 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 3.49 (br. s, 2H), 3.44-3.34 (m, 2H), 3.26 (br. s, 2H), 1.56 (br. s, 4H), 1.45 (d, J = 4.9 Hz, 9H), 1.02-0.77 (m, 9H), 0.27-0.03 (m, 6H); ES-LCMS m/z 425.2 $[M+Na]^+$.

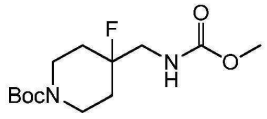
[2387] 단계 2: tert-부틸 4-히드록시-4-(((메톡시카르보닐)아미노)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트



[2388]

[2389] THF (30 mL) 중 tert-부틸 4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-4-(((메톡시카르보닐)아미노)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (3.3 g, 6.56 mmol)의 용액에 TBAF (THF 중 1 M, 13.11 mL, 13.11 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 6시간 동안 교반하였다. 물 (50 mL)을 첨가하고, DCM (50 mL x 3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시키고, 플래쉬 크로마토그래피 (DCM/MeOH =100/0에서 10/1)에 의해 정제하였다. TLC (DCM/MeOH = 20/1, R_f = 0.15)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 확인된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 tert-부틸 4-히드록시-4-(((메톡시카르보닐)아미노)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (1.9 g, 5.93 mmol, 90.0% 수율)의 무색 오일을 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.83-3.64 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.10 (br. s, 4H), 1.59-1.39 (m, 4H), 1.39-1.32 (m, 9H)

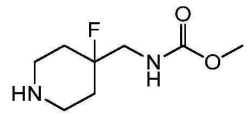
[2390] 단계 3: tert-부틸 4-플루오로-4-(((메톡시카르보닐)아미노)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트



[2391]

[2392] DCM (30 mL) 중 tert-부틸 4-히드록시-4-(((메톡시카르보닐)아미노)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (1.9 g, 5.93 mmol)의 용액에 -78℃에서 DAST (1.019 mL, 7.71 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 -78℃에서 2시간 동안 교반한 다음, 농축시키고, 플래쉬 크로마토그래피 (PE/EA = 100/0에서 4/1)에 의해 정제하였다. TLC (PE/EA = 3/1, R_f = 0.3)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 확인된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 tert-부틸 4-플루오로-4-(((메톡시카르보닐)아미노)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (0.3 g, 0.827 mmol, 13.9% 수율)의 백색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.67 (br. s, 3H), 3.49 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 3.36 (d, J = 19.4 Hz, 2H), 3.07 (br. s, 2H), 1.85-1.75 (m, 2H), 1.67-1.51 (m, 2H), 1.50-1.44 (m, 9H).

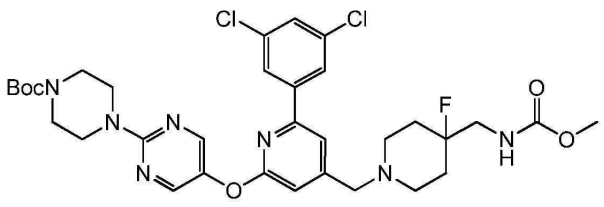
[2393] 단계 4: 메틸 ((4-플루오로피페리딘-4-일)메틸)카르바메이트



[2394]

[2395] tert-부틸 4-플루오로-4-(((메톡시카르보닐)아미노)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (0.3 g, 0.827 mmol)를 HCl 용액 (EtOAc 중 4.0 M, 10 mL, 40 mmol) 중에 용해시켰다. 반응물을 20℃에서 0.5시간 동안 교반한 다음, 농축시켜 메틸((4-플루오로피페리딘-4-일)메틸)카르바메이트, 히드로클로라이드 (0.2 g, 0.706 mmol, 85.0% 수율)의 갈색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.80-3.62 (m, 3H), 3.60 (br. s, 2H), 3.48-3.11 (m, 4H), 2.49-1.85 (m, 4H)

[2396] 단계 5: tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-플루오로-4-(((메톡시카르보닐)아미노)메틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트



[2397]

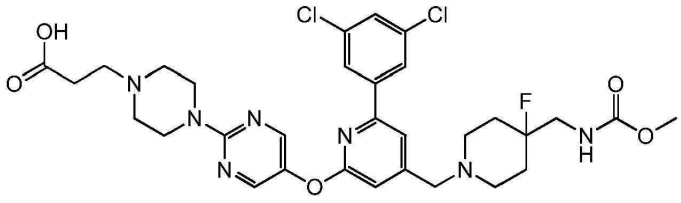
[2398] MeCN (15 mL) 중 tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-(((메틸술포닐)옥시)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (0.4 g, 0.516 mmol) 및 메틸((4-플루오로피페리딘-4-일)메틸)카르바메이트, 히드로클로라이드 (0.175 g, 0.619 mmol)의 용액에 K_2CO_3 (0.214 g, 1.547 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 6시간 동안 교반한 다음, 여과하고, 농축시키고, 정제용 TLC (PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0.5)에 의해 정제하여 tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-플루오로-4-(((메톡시카르보닐)아미노)메틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (0.2 g, 0.255 mmol, 49.5% 수율)의 갈색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.34 (s, 2H), 8.30 (s, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 3.84-3.81 (m, 4H), 3.68 (s, 3H), 3.57-3.54 (m, 2H), 3.53-3.52 (m, 4H), 3.51-3.37 (m, 2H), 2.70-2.68 (m, 2H), 2.42-2.40 (m, 2H), 1.87-1.84 (m, 2H), 1.62-1.58 (m, 2H), 1.49 (s, 9H); ES-LCMS m/z 704.2, 706.2 $[M+H]^+$.

[2399] 단계 6: 메틸((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)-4-플루오로피페리딘-4-일)메틸)카르바메이트

[2400]

[2401] tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-플루오로-4-(((메톡시카르보닐)아미노)메틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (0.2 g, 0.255 mmol)를 EtOAc, 중 4.0 M HCl (10 mL, 40 mmol) 중에 용해시켰다. 반응물을 20℃에서 0.5시간에 이어서 진한 동안 교반하고, DCM (30mL) 중에 용해시켰다. 혼합물을 포화 $NaHCO_3$ 용액으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켜 메틸((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)-4-플루오로피페리딘-4-일)메틸)카르바메이트 (0.16 g, 0.245 mmol, 96.0% 수율)의 갈색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.34-8.26 (m, 2H), 7.74 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.47-7.39 (m, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 3.94-3.80 (m, 4H), 3.70 (s, 3H), 3.58 (s, 2H), 3.50-3.32 (m, 2H), 3.08-2.95 (m, 4H), 2.70 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 2.41 (t, J = 10.6 Hz, 2H), 1.99-1.78 (m, 4H); ES-LCMS m/z 604.2, 606.3 $[M+H]^+$.

[2402] 단계 7: 3-(4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-플루오로-4-(((메톡시카르보닐)아미노)메틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)프로판산, 4 히드로클로라이드

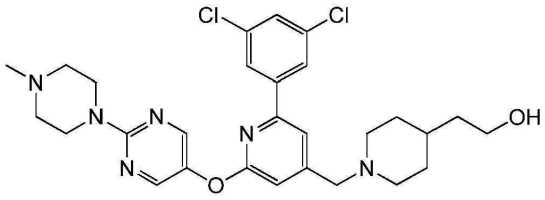


[2403]

[2404] MeCN (30 mL) 중 메틸((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)-4-플루오로피페리딘-4-일)메틸)카르바메이트 (0.14 g, 0.214 mmol) 및 3-브로모프로판산 (0.983 g, 6.42 mmol)의 용액에 DIEA (0.935 mL, 5.35 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 5시간 동안 교반한 다음, 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 정제용 HPLC (용리액으로서 MeCN/H_2O, 산성 조건)에 의해 정제하고, 동결건조시켜 3-(4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-플루오로-4-(((메톡시카르보닐)아미노)메틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)프로판산, 4 히드로클로라이드 (76.72 mg, 0.093 mmol, 43.5% 수율)의 백색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.45 (s, 2H), 8.00-7.94 (m, 1H), 7.87 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.85-3.57 (m, 6H), 3.56-3.47 (m, 4H), 3.47-3.30 (m,

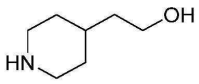
7H), 3.29-3.15 (m, 2H), 2.92 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.25-2.01 (m, 4H); ES-LCMS m/z 676.3, 678.2 $[M+H]^+$.

[2405] 실시예 52: 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)에탄올



[2406]

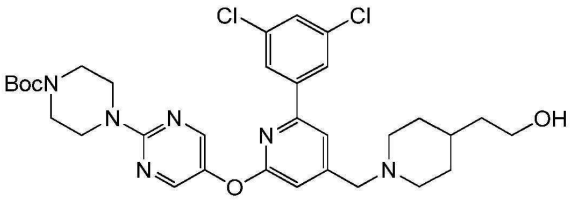
[2407] 단계 1: 2-(피페리딘-4-일)에탄올



[2408]

[2409] DCM (20 mL) 중 tert-부틸 4-(2-히드록시에틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (800 mg, 2.79 mmol)의 혼합물에 20℃에서 HCl 용액 (EtOAc 중 4.0 M, 20 mL, 80 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 0.5시간 동안 교반한 다음, 농축시켰다. 잔류물을 DCM (250 mL)과 포화 수성 $NaHCO_3$ (250 mL) 용액 사이에 분배하였다. 분리된 및 수성 상을 DCM (250 mL x 2)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 2-(피페리딘-4-일)에탄올 (400 mg, 2.477 mmol, 89.0% 수율)의 갈색 고체를 수득하였다: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 3.62 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.37 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 2.97 (t, J = 12.6 Hz, 2H), 1.95 (d, J = 14.1 Hz, 2H), 1.78 (m, 1H), 1.53 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 1.47-1.35 (m, 2H).

[2410] 단계 2: tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-(2-히드록시에틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트

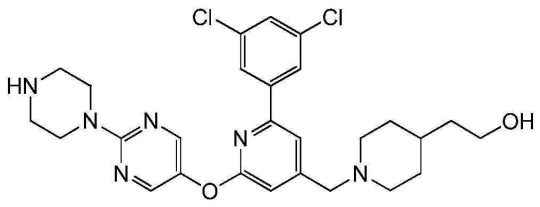


[2411]

[2412] DMF (50 mL) 중 tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-(((메틸술포닐)옥시)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (600 mg, 0.835 mmol)의 혼합물에 K_2CO_3 (346 mg, 2.506 mmol) 및 2-(피페리딘-4-일)에탄올 (337 mg, 2.088 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 7시간 동안 교반한 다음, 여과하고, 농축시키고, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 10/1)에 의해 정제하였다. TLC 분석 (DCM/MeOH = 10/1, R_f = 0.6)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 확인된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-(2-히드록시에틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (400 mg, 0.398 mmol, 47.6% 수율)의 황색 고체를 수득하였다: ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.30 (s, 2H), 7.74-7.67 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.33 (br. s, 1H), 6.91-6.87 (m, 1H), 4.06 (br. s, 2H), 3.82 (br. s, 4H), 3.70 (br. s, 4H), 2.74-2.62 (m, 2H), 2.02 (t, J = 11.2 Hz, 2H), 1.71-1.60 (m, 5H), 1.44 (s, 9H), 1.35-1.25 (m, 2H), 1.15-1.04 (m, 2H);

[2413] LC-MS m/z 643.4, 645.4 $[M+H]^+$.

[2414] 단계 3: 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)에탄올



[2415]

[2416] EtOAc (5 mL) 중 tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-(2-히드록시에틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (400 mg, 0.398 mmol)의 혼합물에 HCl 용액 (EtOAc 중 4.0 M, 5 mL, 20.00 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 20분 동안 교반한 다음, 포화 $NaHCO_3$ 용액 (10mL)을 첨가하고, 혼합물을 DCM (20 mL x 2)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)에탄올 (308 mg, 0.385 mmol, 97.0% 수율)의 황색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.74-8.69 (m, 2H), 8.12-8.08 (m, 2H), 7.91 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.83-7.79 (m, 1H), 7.47-7.44 (m, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.26-4.19 (m, 4H), 3.44 (d, J = 4.4 Hz, 4H), 3.39 (br. s, 2H), 3.15 (t, J = 11.9 Hz, 2H), 3.01-2.96 (m, 2H), 1.95 (d, J = 15.4 Hz, 3H), 1.66 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 1.46-1.40 (m, 2H);

[2417] LC-MS m/z 543.3, 545.3 $[M+H]^+$.

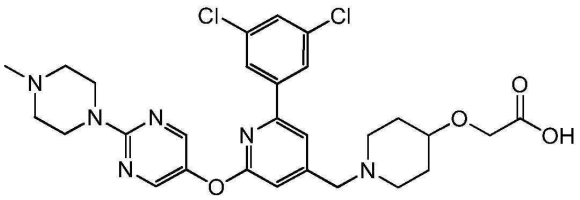
[2418] 단계 4: 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)에탄올

[2419]

[2420] MeOH (5 mL) 및 DCM (5 mL) 중 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)에탄올 (308 mg, 0.385 mmol)의 용액에 파라포름알데히드 (34.7 mg, 1.156 mmol), AcOH (4.41 μL, 0.077 mmol) 및 4 Å 분자체 (300 mg, 0.385 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 N_2 분위기 하에 25℃에서 5시간 동안 교반한 다음, $NaBH_3CN$ (72.7 mg, 1.156 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 2시간 동안 교반한 다음, 여과하고, 농축시켜 잔류물을 수득하였으며, 이를 DCM (30 mL)과 H_2O (20 mL) 사이에 분배하고, DCM (30 mL x 2)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (용리액으로서 MeCN/H_2O, 염기성 조건)에 의해 정제하고, 동결건조시켜 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)에탄올 (51.2 mg, 0.092 mmol, 23.8% 수율)의 백색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.31 (s, 2H), 7.81 (s, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.42 (br. s, 1H), 7.03 (s, 1H), 3.86 (br. s, 4H), 3.60 (br. s, 4H), 2.92 (d, J = 9.7 Hz, 2H), 2.53 (br. s, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.09 (t, J = 11.5 Hz, 2H), 1.73 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 1.49 (br. s, 3H), 1.30 (d, J = 10.6 Hz, 2H);

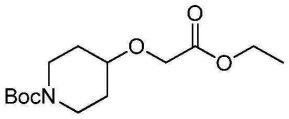
[2421] LC-MS m/z 557.4, 559.3 $[M+H]^+$.

[2422] 실시예 53: 2-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)옥시)아세트산, 4 히드로클로라이드



[2423]

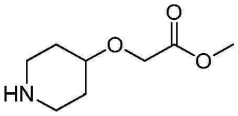
[2424] 단계 1: tert-부틸 4-(2-에톡시-2-옥소에톡시)피페리딘-1-카르복실레이트



[2425]

[2426] THF (20 mL) 중 tert-부틸 4-히드록시피페리딘-1-카르복실레이트 (3 g, 14.91 mmol)의 용액에 N_2 분위기 하에 20℃에서 1시간 동안 NaH (0.894 g, 22.36 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 에틸 2-브로모아세테이트 (7.47 g, 44.7 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 50℃에서 9시간 동안 교반하였다. 물 (2 mL)을 첨가하고, 혼합물을 농축시켜 잔류물을 수득하였으며, 이를 DCM (50 mL)과 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액 (50 mL) 사이에 분배하고, DCM (50 mL x 2)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 1/2)에 의해 정제하였다. TLC (EtOAc = 100%, R_f = 0.6)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 확인된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 tert-부틸 4-(2-에톡시-2-옥소에톡시)피페리딘-1-카르복실레이트 (1.2 g, 3.76 mmol, 25.2% 수율)의 무색 오일을 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4.26-4.16 (m, 2H), 4.13-4.05 (m, 2H), 3.77 (br. s, 2H), 3.62-3.51 (m, 1H), 3.13-3.00 (m, 2H), 1.84 (br. s, 2H), 1.62-1.53 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.31-1.23 (m, 3H); ES-LCMS m/z 232.2 $[M-t-Bu+H]^+$.

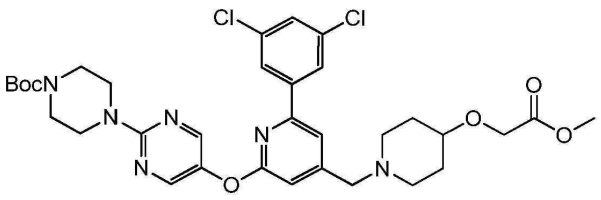
[2427] 단계 2: 메틸 2-(피페리딘-4-일옥시)아세테이트, 히드로클로라이드



[2428]

[2429] MeOH (10 mL, 40.0 mmol) 중 4.0 M의 tert-부틸 4-(2-에톡시-2-옥소에톡시)피페리딘-1-카르복실레이트 (1.2 g, 3.76 mmol)의 용액을 20℃에서 10분 동안 교반한 다음, 농축시켜 메틸 2-(피페리딘-4-일옥시)아세테이트, 히드로클로라이드 (0.8 g, 3.62 mmol, 96.0% 수율)의 백색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 4.24-4.18 (m, 2H), 3.77-3.72 (m, 3H), 3.38-3.29 (m, 4H), 3.14 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 2.07-2.00 (m, 2H), 1.97-1.89 (m, 2H); ES-LCMS m/z 174.1 $[M+H]^+$.

[2430] 단계 3: tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-(2-메톡시-2-옥소에톡시)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트

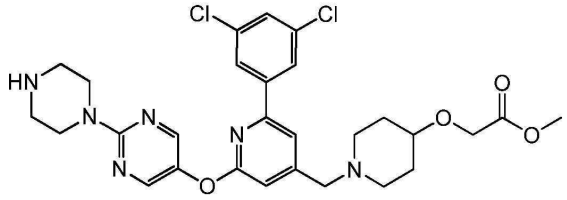


[2431]

[2432] DMF (10 mL) 중 tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-(((메틸술포닐)옥시)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (600 mg, 0.885 mmol) 및 K_2CO_3 (367 mg, 2.65 mmol)의 혼합물에 메틸 2-(피페리딘-4-일옥시)아세테이트, 히드로클로라이드 (400 mg, 1.812 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 10시간 동안 교반한 다음, 여과하고, 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피

(DCM/MeOH = 10/1)에 의해 정제하였다. TLC (DCM/MeOH = 10/1, R_f = 0.6)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 확인된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-(2-메톡시-2-옥소에톡시)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (500 mg, 0.637 mmol, 72.0% 수율)의 백색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.24 (s, 2H), 7.76-7.67 (m, 3H), 7.26 (s, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.77 (m, 4H), 3.69 (s, 3H), 3.62 (s, 2H), 3.47 (m, 4H), 3.13-2.90 (m, 4H), 1.85 (m, 4H), 1.43 (s, 9H); ES-LCMS m/z 687.4, 689.3 $[M+H]^+$.

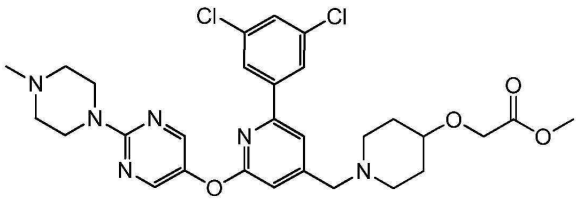
[2433] 단계 4: 메틸 2-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)옥시)아세테이트, 4 히드로클로라이드



[2434]

[2435] HCl 용액 (MeOH 중 4.0 M, 5 mL, 20.0 mmol) 중 tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-(2-메톡시-2-옥소에톡시)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (500 mg, 0.637 mmol)의 용액을 20℃에서 15분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 메틸 2-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)옥시)아세테이트, 4 히드로클로라이드 (420 mg, 0.428 mmol, 67.3% 수율)의 황색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.60 (s, 2H), 8.04 (br. s, 1H), 7.90 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 4.51-4.45 (m, 2H), 4.23-4.21 (m, 2H), 4.20-4.16 (m, 4H), 3.77-3.68 (m, 4H), 3.39-3.32 (m, 6H), 3.21-3.11 (m, 2H), 2.15 (m, 3H), 1.91 (m, 1H); ES-LCMS m/z 587.0, 589.0 $[M+H]^+$.

[2436] 단계 5: 메틸 2-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)옥시)아세테이트

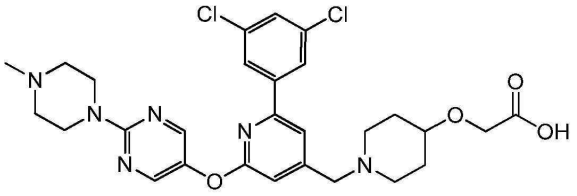


[2437]

[2438] MeOH (10 mL) 중 메틸 2-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)옥시)아세테이트, 4 히드로클로라이드 (400 mg, 0.408 mmol), 포름산 (0.036 mL, 0.816 mmol) 및 4 Å 분자체 (600 mg, 0.408 mmol)의 혼합물에 파라포름알데히드 (61.3 mg, 2.040 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 N_2 분위기 하에 20℃에서 10시간 동안 교반하였다. 이어서, $NaBH_3CN$ (77 mg, 1.224 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 20℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 농축시켜 잔류물을 수득하였으며, 이를 DCM (20 mL)과 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액 (20 mL) 사이에 분배하고, DCM (20 mL x 2)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 메틸 2-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)옥시)아세테이트 (220 mg, 0.296 mmol, 72.6% 수율)의 백색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.28-8.19 (m, 2H), 7.66 (s, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.27 (br. s, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.81 (br. s, 4H), 3.69 (s, 3H), 3.64 (m, 1H), 3.47 (s, 2H), 3.40 (br. s, 1H), 2.71 (m, 2H), 2.46 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 2.18 (m, 2H), 1.86 (m, 2H), 1.66 (m, 2H); ES-LCMS m/z 601.3, 603.3 $[M+H]^+$.

[2439] 단계 6: 2-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페

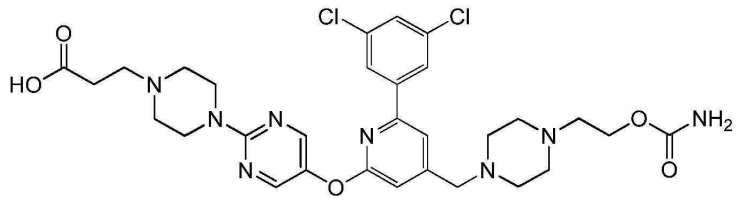
리딘-4-일)옥시)아세트산, 4 히드로클로라이드



[2440]

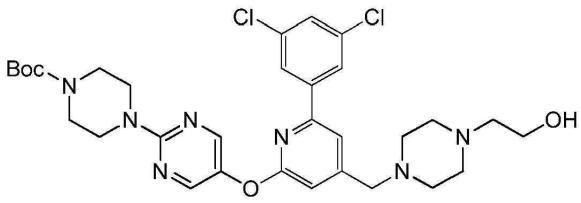
[2441] THF (5 mL) 및 물 (5.00 mL) 중 메틸 2-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)옥시)아세테이트 (220 mg, 0.296 mmol)의 용액에 NaOH (59.2 mg, 1.481 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 10시간 동안 교반한 다음, 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 정제용 HPLC (용리액으로서 MeCN/H_2O, 산성 조건)에 의해 정제하고, 동결건조에 의해 건조시켜 2-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)옥시)아세트산, 4 히드로클로라이드 (155.57 mg, 0.212 mmol, 71.6% 수율)의 백색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.46 (s, 2H), 7.95 (br. s, 1H), 7.88 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.33 (br. s, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.48-4.42 (m, 2H), 4.18 (s, 2H), 3.86 (br. s, 1H), 3.61 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 3.49-3.33 (m, 5H), 3.23-3.14 (m, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.21-2.13 (m, 2H), 2.07 (d, J = 11.9 Hz, 2H); ES-LCMS m/z 587.3, 589.3 $[M+H]^+$.

[2442] 실시예 54: 3-(4-(5-((4-((4-(2-(카르바모일옥시)에틸)피페라진-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)프로판산, 5 히드로클로라이드



[2443]

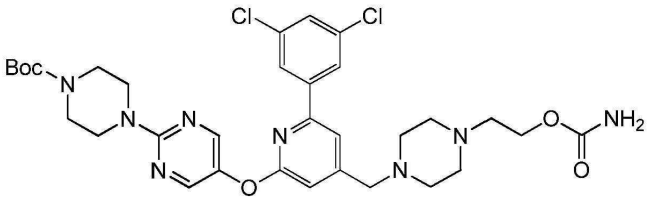
[2444] 단계 1: tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트



[2445]

[2446] DMF (10 mL) 중 tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-(((메틸술포닐)옥시)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (500 mg, 0.614 mmol) 및 2-(피페라진-1-일)에탄올 (120 mg, 0.921 mmol)의 현탁액에 Cs_2CO_3 (600 mg, 1.843 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 30℃에서 12시간 동안 교반한 다음, 여과하고, 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (MeOH/DCM = 1/9)에 의해 정제하였다. TLC (MeOH/DCM = 1/10, R_f = 0.4)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 확인된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (400 mg, 0.589 mmol, 96.0% 수율)의 담황색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.29-8.27 (m, 2H), 7.73-7.65 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.33 (br. s, 1H), 6.90 (s, 1H), 3.81 (m, 4H), 3.62 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.52 (m, 4H), 2.66-2.45 (m, 10H), 1.48 (s, 9H); ES-LCMS m/z 644.2, 646.2 $[M+H]^+$.

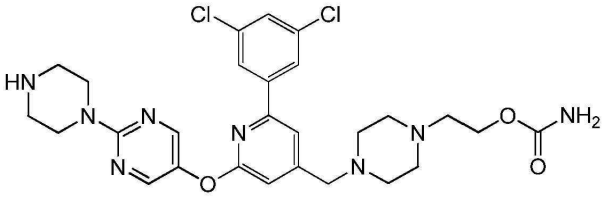
[2447] 단계 2: tert-부틸 4-(5-((4-((4-(2-(카르바모일옥시)에틸)피페라진-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트



[2448]

[2449] DCM (5 mL) 중 tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (350 mg, 0.515 mmol), DIEA (0.9 mL, 5.15 mmol)의 현탁액에 CDI (418 mg, 2.58 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 30℃에서 2시간 동안 교반한 다음, NH_4OH (5 mL, 0.515 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 30℃에서 추가로 10시간 동안 교반한 다음, DCM (50 mL)과 물 (30 mL) 사이에 분배하고, DCM (50 mL x 3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (MeOH/DCM = 1/9)에 의해 정제하였다. TLC (MeOH/DCM = 1/10, R_f = 0.45)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 확인된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 tert-부틸 4-(5-((4-((4-(2-(카르바모일옥시)에틸)피페라진-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (360 mg, 0.492 mmol, 95.0% 수율)의 연황색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.32 (s, 2H), 7.73 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 4.65 (br. s, 2H), 4.22 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.91-3.78 (m, 4H), 3.62-3.49 (m, 6H), 3.05 (br. s, 2H), 2.68 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.58-2.46 (m, 6H), 1.50 (s, 9H); ES-LCMS m/z 687.3, 689.3[M+H]$^+$.

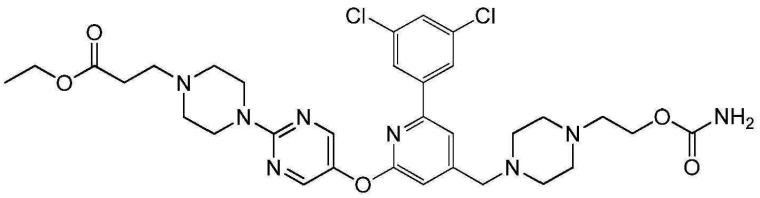
[2450] 단계 3: 2-(4-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페라진-1-일)에틸 카르바메이트, 5 히드로클로라이드



[2451]

[2452] EtOAc (10 mL) 중 tert-부틸 4-(5-((4-((4-(2-(카르바모일옥시)에틸)피페라진-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (360 mg, 0.492 mmol)의 현탁액에 HCl 용액 (EtOAc 중 4.0 M, 10 mL, 96 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 0.5시간 동안 교반한 다음, 농축시켜 조 2-(4-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페라진-1-일)에틸 카르바메이트, 5 히드로클로라이드 (300 mg, 0.238 mmol, 48.5% 수율)를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.47 (s, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.91 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.51 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 4.50-4.40 (m, 4H), 4.19-4.14 (m, 4H), 3.80 (d, J = 11.5 Hz, 4H), 3.65-3.57 (m, 6H), 3.36 (d, J = 5.3 Hz, 4H); ES-LCMS m/z 587.2, 589.3 [M+H]$^+$.

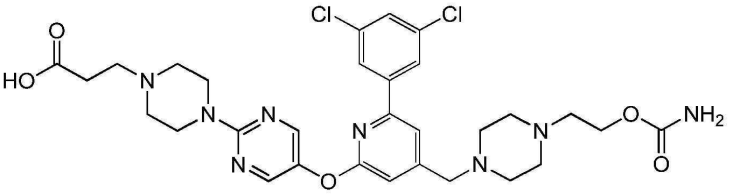
[2453] 단계 4: 에틸 3-(4-(5-((4-((4-(2-(카르바모일옥시)에틸)피페라진-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)프로파노에이트



[2454]

[2455] DMF (10 mL) 중 2-(4-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페라진-1-일)에틸 카르바메이트, 5 히드로클로라이드 (300 mg, 0.238 mmol) 및 에틸 3-브로모프로파노에이트 (129 mg, 0.715 mmol)의 현탁액에 K_2CO_3 (263 mg, 1.906 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 70℃에서 12시간 동안 교반한 다음, 여과하고, 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (MeOH/DCM = 1/9)에 의해 정제하였다. TLC (DCM: MeOH = 10/1, R_f = 0.5)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 확인된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 에틸 3-(4-(5-((4-((4-(2-(카르바모일옥시)에틸)피페라진-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)프로파노에이트 (200 mg, 0.218 mmol, 92.0% 수율)의 담황색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.30 (s, 2H), 7.74 (s, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 4.70 (br. s, 2H), 4.22 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 4.18 (m, 2H), 3.86 (m, 6H), 2.78 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.66-2.39 (m, 16H), 1.23 (m, 3H); ES-LCMS m/z 687.2, 689.2 $[M+H]^+$.

[2456] 단계 5: 3-(4-(5-((4-((4-(2-(카르바모일옥시)에틸)피페라진-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)프로판산, 5 히드로클로라이드

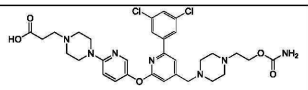
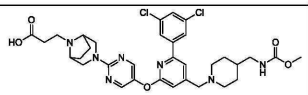
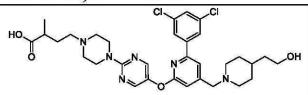


[2457]

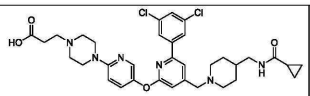
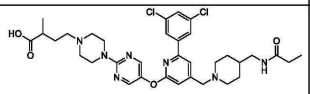
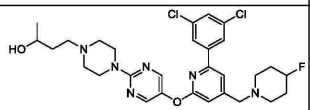
[2458] THF (5 mL) 중 에틸 3-(4-(5-((4-((4-(2-(카르바모일옥시)에틸)피페라진-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)프로파노에이트 (200 mg, 0.218 mmol)의 현탁액에 물 (5 mL) 중 $LiOH \cdot H_2O$ (45.8 mg, 1.091 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반한 다음, 1 N HCl에 의해 pH를 7으로 조정하고, 이 조 물질을 정제용 HPLC (용리액으로서 MeCN/H_2O, 산성 조건)에 의해 정제하고, 목적 분획을 동결건조시켜 3-(4-(5-((4-((4-(2-(카르바모일옥시)에틸)피페라진-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)프로판산, 5 히드로클로라이드 (93.71 mg, 0.111 mmol, 51.0% 수율)의 백색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.43 (s, 2H), 7.81 (d, J = 1.3 Hz, 2H), 7.77-7.72 (m, 1H), 7.50-7.44 (m, 1H), 7.23-7.18 (m, 1H), 4.44-4.35 (m, 2H), 4.04-3.96 (m, 2H), 3.95-3.88 (m, 1H), 3.69 (br. s, 2H), 3.60-3.37 (m, 10H), 3.35 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 3.25-3.02 (m, 6H), 2.93 (t, J = 7.1 Hz, 2H); ES-LCMS m/z 659.2, 661.2 $[M+H]^+$.

[2459] 실시예 55-61 (표 2)을 실시예 54에 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

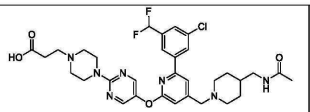
[2460] 표 2

실시예	구조 / 명칭	^{1}H NMR	LCMS
55	 3-(4-(5-((4-((4-(2-(카르바모일옥시)에틸)피페라진-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)프로판산	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.22 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.14 (dd, J = 2.2, 9.7 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.89 (s, 2H), 7.54 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.43 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 14.1 Hz, 2H), 4.48-4.39 (m, 2H), 4.03-3.91 (m, 2H), 3.84 (br. s, 6H), 3.69 (br. s, 6H), 3.62-3.54 (m, 4H), 3.52-3.41 (m, 2H), 2.97 (t, J = 7.1 Hz, 2H)	ES-LCMS m/z 658.2, 660.2 $[M+H]^+$.
56	 3-(3-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-(((메톡시카르보닐)아미노)메틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)프로판산	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.42 (br. s., 2H), 7.92-7.82 (m, 3H), 7.50 (br. s., 1H), 7.30 (br. s., 1H), 4.76 (d, J = 14.6 Hz, 2H), 4.56-4.38 (m, 3H), 4.25 (br. s., 2H), 3.66-3.55 (m, 4H), 3.47 (d, J = 14.1 Hz, 2H), 3.41 (br. s., 2H), 3.14-3.01 (m, 3H), 2.94 (br. s., 2H), 2.33 (br. s., 2H), 2.08-1.93 (m, 4H), 1.82 (br. s., 2H), 1.61-1.46 (m, 2H)	ES-LCMS m/z 684.3, 686.3 $[M+H]^+$.
57	 4-(4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-(2-히드록시에틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)-2-메틸부탄산	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.46 (s, 2H), 7.95-7.81 (m, 3H), 7.51 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 3.71 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 3.66-3.53 (m, 4H), 3.38 (s, 2H), 3.26 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.22-3.03 (m, 4H), 2.61-2.51 (m, 1H), 2.20-2.08 (m, 1H), 2.02 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 1.96-1.88 (m, 1H), 1.81 (s, 1H), 1.53 (q, J = 6.3 Hz, 4H), 1.27 (d, J = 7.3 Hz, 3H)	ES-LCMS m/z 643.3, 645.3 $[M+H]^+$.

[2461]

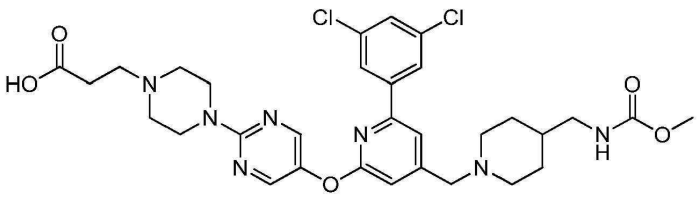
58	 3-(4-(5-((4-((4-(시클로프로판카르복스아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)프로판산	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.18 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.92-7.86 (m, 3H), 7.81 (dd, J = 2.8, 9.4 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.26 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.86-4.84 (m, 2H), 4.43 (s, 2H), 3.60 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 3.56-3.52 (m, 2H), 3.40-3.32 (m, 6H), 3.20-3.04 (m, 4H), 2.94 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.00 (d, J = 13.7 Hz, 2H), 1.85 (s, 1H), 1.63-1.52 (m, 3H), 0.85-0.80 (m, 2H), 0.76 (td, J = 3.1, 7.9 Hz, 2H)	ES-LCMS m/z 667.3, 669.3 $[M+H]^+$.
59	 4-(4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-(프로피온아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)-2-메틸부탄산	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.50 (s, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.87 (s, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 4.91 (br d, J = 14.1 Hz, 2H), 4.47 (brs, 2H), 3.73 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 3.59 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 3.49 (t, J = 12.9 Hz, 2H), 3.36 (brs, 1H), 3.24-3.09 (m, 6H), 2.64-2.54 (m, 1H), 2.25 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.16 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 2.07-1.75 (m, 5H), 1.66 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 1.31-1.23 (m, 3H), 1.20-1.08 (m, 3H)	ES-LCMS m/z 684.4, 686.3 $[M+H]^+$.
60	 4-(4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-플루오로피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)부탄-2-올	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.51 (s, 2H), 8.04-7.99 (m, 1H), 7.93-7.90 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.41-7.38 (m, 1H), 5.09 (s, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 3.96-3.88 (m, 1H), 3.75 (t, J = 13.4 Hz, 2H), 3.55-3.35 (m, 7H), 3.31-3.15 (m, 3H), 2.35-2.09 (m, 4H), 2.02-1.85 (m, 2H), 1.28 (d, J = 6.3 Hz, 3H)	ES-LCMS m/z 589.1, 591.1 $[M+H]^+$.

[2462]

61	 3-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3-클로로-5-(디플루오로메틸)페닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)프로판산	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.49 (s, 2H), 8.11-8.00 (m, 3H), 7.60 (s, 1H), 7.41-7.28 (m, 1H), 7.05-6.63 (m, 1H), 4.55-4.43 (m, 2H), 3.79-3.74 (m, 2H), 3.70-3.68 (m, 2H), 3.58-3.49 (m, 6H), 3.27-3.05 (m, 6H), 2.94 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.04-1.96 (m, 5H), 1.87 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 1.76-1.50 (m, 2H)	ES-LCMS m/z 658.3, 660.3 $[M+H]^+$.

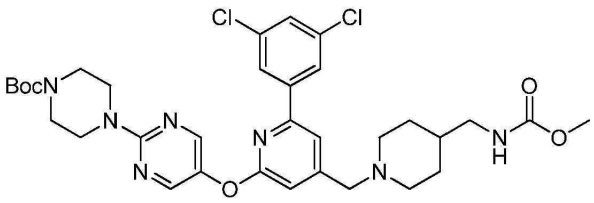
[2463]

[2464] 실시예 62: 3-(4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-(((메톡시카르보닐)아미노)메틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)프로판산, 4 히드로클로라이드



[2465]

[2466] 단계 1: tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-(((메톡시카르보닐)아미노)메틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트

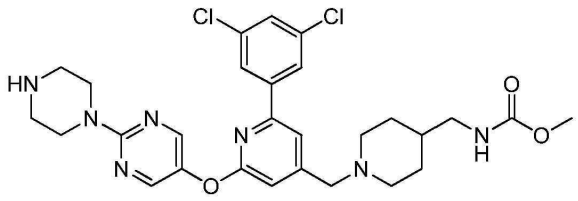


[2467]

[2468] DMF (10 mL) 중 tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-(((메틸술포닐)옥시)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (5 g, 7.78 mmol)의 용액에 K_2CO_3 (3.23 g, 23.34 mmol) 및 메틸(피페리딘-4-일메틸)카르바메이트, 히드로클로라이드 (2.56 g, 11.67 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 5시간 동안 교반한 다음, 여과하고, 농축시키고, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 10/1)에 의해 정제하였다. TLC 분석 (DCM/MeOH = 10/1, R_f = 0.5)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 확인된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 tert-부틸
4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-(((메톡시카르보닐)아미노)메틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (6 g, 6.55 mmol, 84.0% 수율)의 황색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.29 (s, 2H), 7.73 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.35 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 3.80- 3.77 (m, 4H), 3.61 (s, 3H), 3.54 (s, 2H), 3.48 (br. s, 4H), 2.89 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 2.10-1.92 (m, 4H), 1.69 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.28-1.14 (m, 3H);

[2469] LC-MS m/z 686.3, 688.3 $[M+H]^+$.

[2470] 단계 2: 메틸((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)카르바메이트

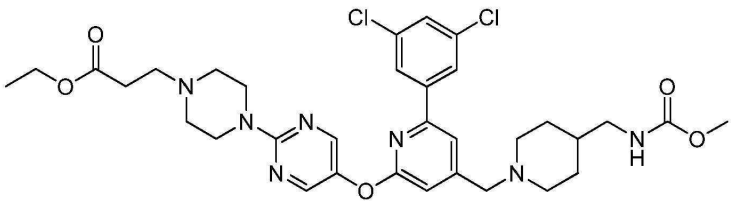


[2471]

[2472] EtOAc (100 mL) 중 tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-(((메톡시카르보닐)아미노)메틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (6 g, 6.55 mmol)의 혼합물에 HCl 용액 (EtOAc 중 4.0 M, 20 mL, 80 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 0.5시간 동안 교반한 다음, 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액 (200 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 DCM (200 mL x 2)으로 추출하고, 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 메틸((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)카르바메이트 (4 g, 5.80 mmol, 88.0% 수율)의 황색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.41-8.24 (m, 2H), 7.80 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.41 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 3.83-3.79 (m, 4H), 3.63-3.58 (m, 5H), 3.00 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 2.94-2.85 (m, 6H), 2.07 (t, J = 10.8 Hz, 2H), 1.71 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 1.49 (s, 1H), 1.37-1.22 (m, 2H);

[2473] LC-MS m/z 586.3, 588.3 $[M+H]^+$.

[2474] 단계 3: 에틸 3-(4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-(((메톡시카르보닐)아미노)메틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)프로파노에이트

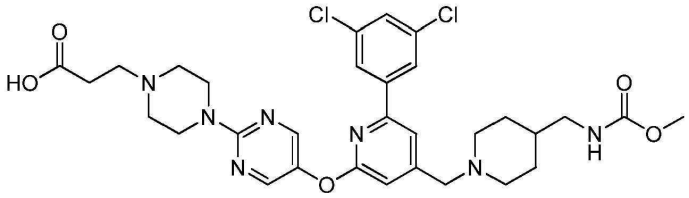


[2475]

[2476] DMF (5 mL) 중 메틸((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)카르바메이트 (250 mg, 0.341 mmol)의 혼합물에 DIEA (0.179 mL, 1.023 mmol) 및 에틸 3-브로모프로파노에이트 (93 mg, 0.511 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 5시간 동안 교반하였다. 물 (20mL)을 첨가하고, 혼합물을 DCM (20 mL x 2)으로 추출하고, 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 에틸 3-(4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-(((메톡시카르보닐)아미노)메틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)프로파노에이트 (200 mg, 0.204 mmol, 59.8% 수율)의 황색 오일을 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.39-8.36 (m, 2H), 7.88- 7.81 (m, 3H), 7.49-7.45 (m, 1H), 7.25-7.11 (m, 1H), 4.20-4.16 (m, 2H), 3.98-3.91 (m, 6H), 3.69 (m, 3H), 3.63 (m, 2H), 3.07-3.03 (m, 2H), 2.92-2.86 (m, 2H), 2.79-2.72 (m, 4H), 2.71-2.64 (m, 2H), 2.53-2.46 (m, 2H), 1.89-1.82 (m, 2H), 1.70-1.61 (m, 1H), 1.60-1.53 (m, 2H), 1.29-1.25 (m, 3H);

[2477] LC-MS m/z 686.3, 688.3$[M+H]^+$.

[2478] 단계 4: 3-(4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-(((메톡시카르보닐)아미노)메틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)프로판산, 4 히드로클로라이드

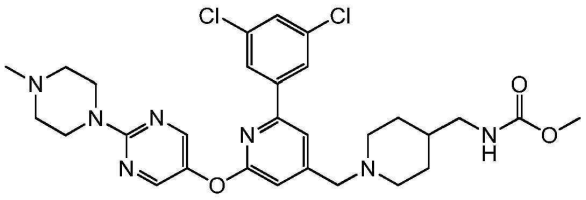


[2479]

[2480] MeOH (5 mL) 및 물 (1 mL) 중 에틸 3-(4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-(((메톡시카르보닐)아미노)메틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)프로파노에이트 (200 mg, 0.204 mmol)의 혼합물에 $LiOH \cdot H_2O$ (25.7 mg, 0.612 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 농축시키고, 정제용 HPLC (용리액으로서 $MeCN/H_2O$, 산성 조건)에 의해 정제하고, 동결건조에 의해 건조시켜
3-(4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-(((메톡시카르보닐)아미노)메틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)프로판산, 4 히드로클로라이드 (76.12 mg, 0.093 mmol, 45.5% 수율)의 백색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.48 (s, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.89 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 4.46 (br. s, 2H), 3.71-3.33 (m, 15H), 3.09 (br. s, 4H), 2.94 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.01 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 1.86 (br. s, 1H), 1.61 (br. s, 2H);

[2481] LC-MS m/z 658.3, 660.3 $[M+H]^+$.

[2482] 실시예 63: 메틸 ((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)카르바메이트, 4 히드로클로라이드

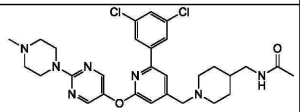
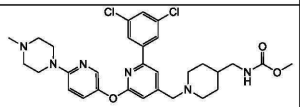
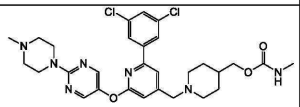
[2483] 

[2484] MeOH (10 mL) 중 메틸 ((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)카르바메이트 (400 mg, 0.587 mmol) 및 파라포름알데히드 (35.2 mg, 1.173 mmol)의 용액에 포름산 (2.70 mg, 0.059 mmol) 및 4 Å 분자체 (0.587 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 N_2 분위기 하에 25 ℃에서 5시간 동안 교반하였다. 이어서, $NaBH_3CN$ (111 mg, 1.760 mmol)을 첨가하고, 반응물을 25℃에서 추가로 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 농축시키고, 정제용 HPLC (용리액으로서 MeCN/H_2O, 산성 조건)에 의해 정제하고, 동결건조에 의해 건조시켜 메틸 ((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)에틸)피페리딘-4-일)메틸)카르바메이트, 4 히드로클로라이드 (114.54 mg, 0.150 mmol, 25.6% 수율)의 백색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.45 (s, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.86 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.47 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.38-7.32 (m, 1H), 4.93 (d, J = 14.6 Hz, 2H), 4.59-4.40 (m, 2H), 3.69-3.54 (m, 6H), 3.46-3.34 (m, 3H), 3.25-3.15 (m, 2H), 3.11 (t, J = 12.3 Hz, 2H), 3.05 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.05-1.92 (m, 2H), 1.83 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 1.67-1.52 (m, 2H);

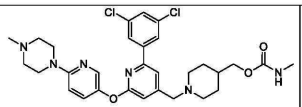
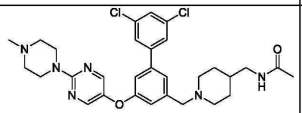
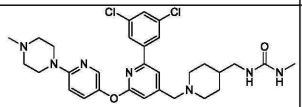
[2485] LC-MS m/z 600.2, 602.2 $[M+H]^+$.

[2486] 실시예 64-72 (표 3)를 실시예 63에 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

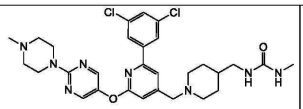
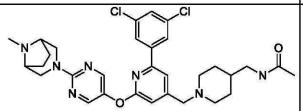
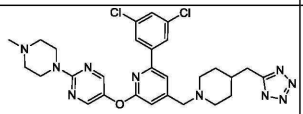
[2487] 표 3

실시예	구조 / 명칭	^{1}H NMR	LCMS
64	 *N*-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.49 (s, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.90 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 5.00-4.93 (m, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.70-3.56 (m, 4H), 3.46-3.34 (m, 3H), 3.27-3.17 (m, 2H), 3.16-3.08 (m, 3H), 2.99 (s, 3H), 2.07-1.95 (m, 5H), 1.87 (br. s, 1H), 1.72-1.53 (m, 2H)	ES-LCMS *m/z* 584.3, 586.3 $[M+H]^+$.
65	 메틸 ((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)카르바메이트	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.26-8.19 (m, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.89 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 4.52-4.43 (m, 4H), 3.73 (br. s, 4H), 3.65-3.59 (m, 4H), 3.37 (d, J = 15.4 Hz, 3H), 3.11 (t, J = 12.3 Hz, 2H), 3.07-2.99 (m, 5H), 1.98 (d, J = 13.7 Hz, 2H), 1.83 (br. s, 1H), 1.68-1.56 (m, 2H)	ES-LCMS *m/z* 599.3,601.3 $[M+H]^+$.
66	 (1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸 메틸카르바메이트	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.53 (s, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.89 (d, J = 1.3 Hz, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.96 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 3.62 (t, J = 13.0 Hz, 4H), 3.46 (t, J = 13.5 Hz, 2H), 3.34 (br. s, 1H), 3.26-3.09 (m, 4H), 3.02-2.92 (m, 3H), 2.73-2.64 (m, 3H), 1.99 (d, J = 12.8 Hz, 4H), 1.79-1.64 (m, 2H)	ES-LCMS *m/z* 600.3, 602.3 $[M+H]^+$.

[2488]

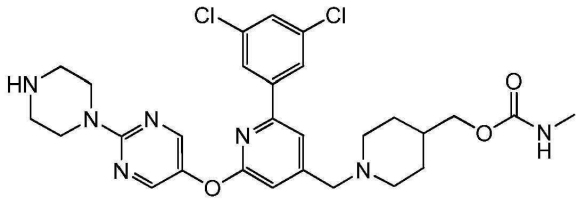
67	 (1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸 메틸카르바메이트	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.25 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.15 (dd, J = 2.5, 9.5 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.90 (s, 2H), 7.56 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 4.61-4.43 (m, 4H), 3.98 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 3.81-3.58 (m, 6H), 3.40 (br. s, 2H), 3.18 (t, J = 12.0 Hz, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.77-2.67 (m, 3H), 2.02 (d, J = 13.1 Hz, 3H), 1.92-1.42 (m, 2H)	ES-LCMS m/z 599.3, 601.3 $[M+H]^+$.
68	 *N*-((1-((3',5'-디클로로-5-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.40 (s, 2H), 7.66 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 4.93 (d, J = 15.1 Hz, 2H), 4.36 (s, 2H), 3.61 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 3.54 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 3.45-3.35 (m, 2H), 3.28-3.19 (m, 2H), 3.13 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 3.08-2.97 (m, 5H), 2.01-1.95 (m, 5H), 1.84 (br. s, 1H), 1.61-1.46 (m, 2H)	ES-LCMS m/z 583.3, 585.3 $[M+H]^+$.
69	 1-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)-3-메틸우레아	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.26-8.17 (m, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.88 (d, J = 1.3 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 4.52-4.38 (m, 4H), 3.79-3.53 (m, 6H), 3.37 (br. s, 2H), 3.19-3.05 (m, 4H), 3.01 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 1.98 (d, J = 13.7 Hz, 2H), 1.83 (br. s, 1H), 1.66-1.53 (m, 2H)	ES-LCMS m/z 598.3, 600.3 $[M+H]^+$.

[2489]

70	 1-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)-3-메틸우레아	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.49 (br. s, 2H), 7.98 (br. s, 1H), 7.88 (d, J = 1.3 Hz, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.35 (br. s, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.61 (t, J = 12.1 Hz, 4H), 3.48-3.33 (m, 4H), 3.21 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 3.17-3.08 (m, 4H), 2.96 (s, 3H), 2.75 (br. s, 3H), 1.98 (d, J = 13.7 Hz, 2H), 1.87 (br. s, 1H), 1.64 (br. s, 2H)	ES-LCMS m/z 599.3, 601.3 $[M+H]^+$.
71	 *N*-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(8-메틸-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.33-8.24 (m, 2H), 7.80 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.41 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 4.33-4.24 (m, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.33-3.31 (m, 2H), 3.19 (d, J= 12.3 Hz, 2H), 3.07 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.92 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.14-2.02 (m, 4H), 1.93 (s, 3H), 1.76-1.67 (m, 4H), 1.57-1.48 (m, 1H), 1.38-1.26 (m, 2H)	ES-LCMS m/z 610.3, 612.3 $[M+H]^+$.
72	 5-((4-((4-((1H-테트라졸-5-일)메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘	^{1}H NMR (400 Hz, CD3OD) δ 8.45 (s, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.87 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 7.49 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 4.94 (br d, J = 14.8 Hz, 2H), 4.44 (s, 2H), 3.63-3.57 (m, 4H), 3.41-3.35 (m, 2H), 3.21-3.12 (m, 4H), 2.99- 2.95 (m, 5H), 2.19 (br d, J = 4.2 Hz, 1H), 2.00 (br d, J = 13.9 Hz, 2H), 1.78-1.69 (m, 2H)	ES-LCMS m/z 595.3, 597.3 $[M+H]^+$.

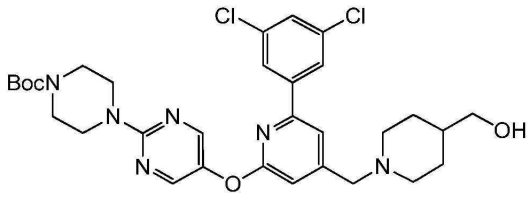
[2490]

[2491] 실시예 73: (1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸 메틸카르바메이트



[2492]

[2493] 단계 1: tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-(히드록시메틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트

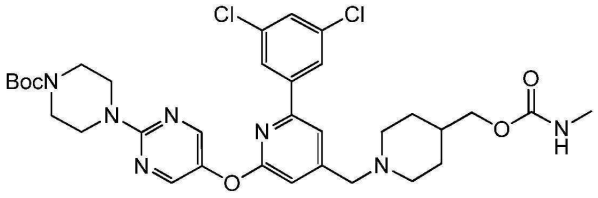


[2494]

[2495] DMF (80 mL) 중 tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-(((메틸술포닐)옥시)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (5 g, 6.45 mmol)의 혼합물에 K_2CO_3 (2.68 g, 19.36 mmol) 및 피페리딘-4-일메탄올 (1.115 g, 9.68 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 5시간 동안 교반한 다음, 물 (100 mL)을

첨가하고, 혼합물을 DCM (100 mL x 2)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 10/1)에 의해 정제하였다. TLC (DCM/MeOH = 10/1, R_f = 0.7)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 확인된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-(히드록시메틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (4 g, 5.90 mmol, 91.0% 수율)의 황색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.29 (s, 2H), 7.71 (s, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.32 (br. s, 1H), 6.90 (s, 1H), 3.81 (br. s, 4H), 2.94 (s, 4H), 2.87 (s, 4H), 2.04 (t, J = 11.2 Hz, 2H), 1.74 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 1.66 (m, 4H), 1.48 (s, 9H), 1.37-1.30 (m, 2H); ES-LCMS m/z 629.3 631.3 $[M+H]^+$.

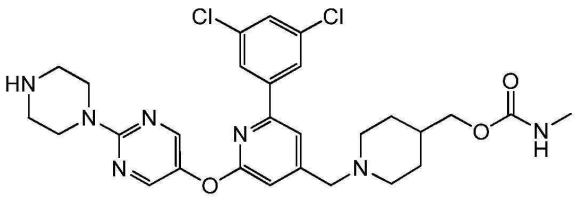
[2496] 단계 2: tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-(((메틸카르바모일)옥시)메틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트



[2497]

[2498] DCM (40 mL) 중 tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-(히드록시메틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (4 g, 5.90 mmol)의 혼합물에 DIEA (5.15 mL, 29.5 mmol) 및 CDI (2.390 g, 14.74 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 5시간 동안 교반하였다. 메탄아민, (에탄올 중 30 wt%, 12.21 g, 118 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 2시간 동안 교반한 다음, 농축시키고, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 10/1)에 의해 정제하였다. TLC (DCM/MeOH = 10/1, R_f = 0.6)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 확인된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-(((메틸카르바모일)옥시)메틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (4 g, 5.46 mmol, 93.0% 수율)의 황색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.32 (s, 2H), 7.80 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.41 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 3.90 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.62-3.59 (m, 2H), 3.51 (br. s, 2H), 2.99 (s, 2H), 2.93 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 2.86 (s, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.09 (t, J = 11.0 Hz, 2H), 1.73 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.43-1.32 (m, 2H), 1.24-1.14 (m, 1H); ES-LCMS m/z 686.3, 688.3 $[M+H]^+$.

[2499] 단계 3: (1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸 메틸카르바메이트, 4 히드로클로라이드

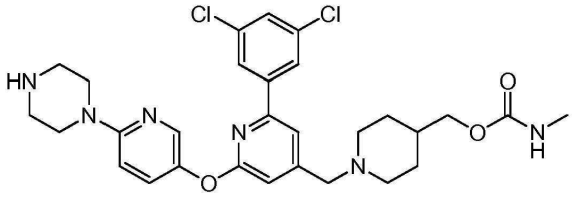


[2500]

[2501] EtOAc (20 mL) 중 tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-(((메틸카르바모일)옥시)메틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (4 g, 5.46 mmol)의 혼합물에 HCl 용액 (EtOAc 중 4.0 M, 20 mL, 80.00 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 0.5시간 동안 교반한 다음, 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액 (100 mL)을 첨가하고, 혼합물을 DCM (100 mL x 2)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 황색 고체의 (1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸 메틸카르바메이트 (3.4 g, 5.36 mmol, 98.0% 수율)를 수득하였다. 이 물질 150 mg (0.243 mmol)을 취하여 정제용 HPLC (용리액으로서 MeCN/H_2O, 산성 조건)에 의해 정제한

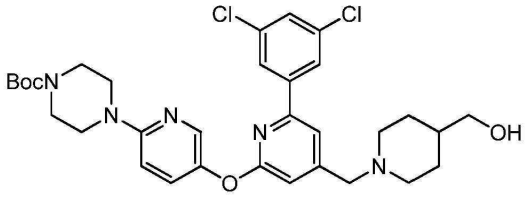
다음, 동결건조에 의해 건조시켜 (1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸 메틸카르바메이트, 4 히드로클로라이드 (53.51 mg, 0.072 mmol, 29.6% 수율)의 백색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.49 (d, J = 3.1 Hz, 2H), 8.00 (br. s, 1H), 7.87 (s, 2H), 7.48 (br. s, 1H), 7.36 (br. s, 1H), 4.46 (br. s, 2H), 4.14 (br. s, 4H), 3.96 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 3.61 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 3.35 (br. s, 4H), 3.14 (t, J = 11.9 Hz, 2H), 2.72-2.65 (m, 3H), 2.00 (d, J = 12.3 Hz, 3H), 1.71 (br. s, 2H); ES-LCMS m/z 586.2, 588.3 $[M+H]^+$.

[2502] 실시예 74: (1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸 메틸카르바메이트, 4 히드로클로라이드



[2503]

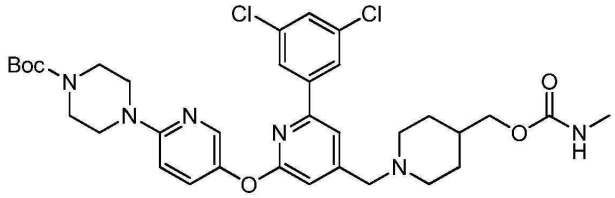
[2504] 단계 1: tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-(히드록시메틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트



[2505]

[2506] DMF (80 mL) 중 tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-(((메틸술포닐)옥시)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (5 g, 6.94 mmol)의 혼합물에 피페리딘-4-일메탄올 (1.199 g, 10.41 mmol) 및 K_2CO_3 (2.88 g, 20.82 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 5시간 동안 교반한 다음, 물 (200 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 DCM (300 mL x 2)으로 추출하고, 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 10/1)에 의해 정제하였다. TLC (DCM/MeOH = 10/1, R_f = 0.7)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 확인된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-(히드록시메틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (4 g, 4.77 mmol, 68.8% 수율)의 황색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.02-7.95 (m, 2H), 7.74 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.45 (dd, J = 2.9, 9.0 Hz, 1H), 7.34 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 6.96-6.86 (m, 2H), 3.59-3.48 (m, 10H), 3.39 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 2.90 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 2.85-2.78 (m, 2H), 2.04-1.93 (m, 2H), 1.74 (br. s, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.29-1.22 (m, 2H); ES-LCMS m/z 628.3, 630.3 $[M+H]^+$.

[2507] 단계 2: tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-(((메틸카르바모일)옥시)메틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트

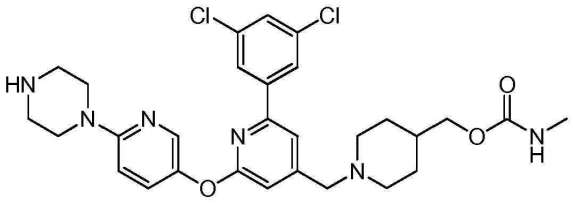


[2508]

[2509] DCM (100 mL) 중 tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-(히드록시메틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (4 g, 4.77 mmol)의 혼합물에 DIEA (4.17 mL, 23.86 mmol)

및 CDI (3.10 g, 19.09 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 5시간 동안 교반한 다음, 메탄아민 (에탄올 중 30 wt%, 9.88 g, 95 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 10/1)에 의해 정제하였다. TLC (DCM/MeOH = 10/1, R_f = 0.6)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 확인된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-(((메틸카르바모일)옥시)메틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (3.5 g, 4.44 mmol, 93.0% 수율)의 황색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.02 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.45 (dd, J = 2.9, 9.0 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 6.93-6.85 (m, 2H), 3.87 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.54-3.46 (m, 10H), 2.94-2.81 (m, 4H), 2.68 (s, 3H), 1.69 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.35 (br. s, 1H), 1.26-1.12 (m, 2H); ES-LCMS m/z 685.3, 687.3 $[M+H]^+$.

[2510] 단계 3: (1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸 메틸카르바메이트, 4 히드로클로라이드



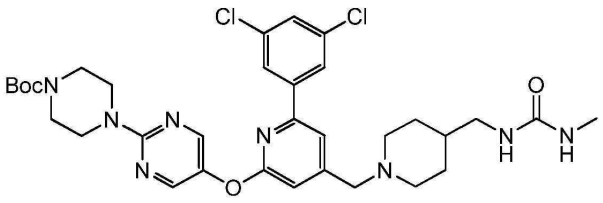
[2511]

[2512] EtOAc (50 mL) 중 tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-(((메틸카르바모일)옥시)메틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (5 g, 6.20 mmol)의 혼합물에 HCl 용액 (EtOAc 중 4.0 M, 20 mL, 80 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 0.5시간 동안 교반한 다음, 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액 (200 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 DCM (200 mL x 2)으로 추출하고, 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 황색 고체의 (1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸 메틸카르바메이트 (3.5 g, 5.43 mmol, 88.0% 수율) 수득하였다. 이 물질 200 mg (0.34 mmol)을 취하여 정제용 HPLC (용리액으로서 MeCN/H_2O, 산성 조건)에 의해 정제한 다음, 동결 건조에 의해 건조시켜 (1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸메틸카르바메이트, 4 히드로클로라이드 (54.17 mg, 0.073 mmol, 1.17% 수율)의 백색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.21 (br. s, 1H), 8.13-7.99 (m, 2H), 7.88 (br. s, 2H), 7.55-7.37 (m, 3H), 4.50 (br. s, 2H), 4.10-3.94 (m, 6H), 3.63 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 3.50 (br. s, 4H), 3.19 (t, J = 12.3 Hz, 2H), 2.71 (br. s, 3H), 2.03 (d, J = 12.5 Hz, 3H), 1.75 (br. s, 2H); ES-LCMS m/z 585.3, 587.3 $[M+H]^+$.

[2513] 실시예 75: 1-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)-3-메틸우레아, 4 히드로클로라이드

[2514]

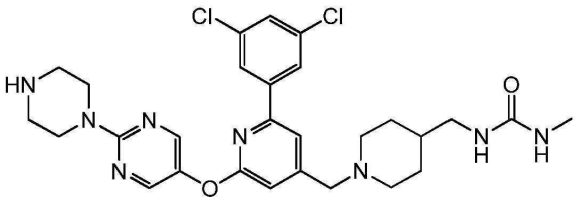
[2515] 단계 1: tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-((3-메틸우레이도)메틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트



[2516]

[2517] DMF (50 mL) 중 tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-(((메틸술포닐)옥시)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (3 g, 3.87 mmol) 및 K_2CO_3 (1.605 g, 11.62 mmol)의 혼합물에 1-메틸-3-(피페리딘-4-일메틸)우레아, 히드로클로라이드 (1.177 g, 4.65 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 10시간 동안 교반한 다음, 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 10/1)에 의해 정제하였다. TLC (DCM/MeOH = 10/1, R_f = 0.6)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 확인된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 황색 고체 tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-((3-메틸우레이도)메틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (1.8 g, 2.510 mmol, 64.8% 수율)를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.30 (s, 2H), 7.72 (d, J = 1.3 Hz, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 4.54-4.11 (m, 4H), 3.82 (d, J = 4.9 Hz, 4H), 3.52 (br. s, 6H), 3.09 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.88 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 2.78 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 2.02 (t, J = 10.8 Hz, 2H), 1.49 (s, 9H); ES-LCMS m/z 685.2, 687.2 $[M+H]^+$.

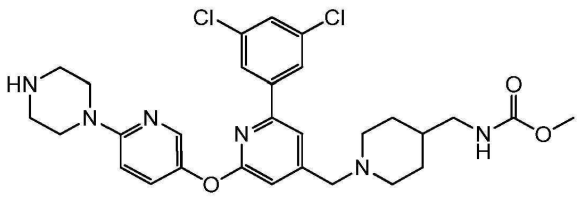
[2518] 단계 2: 1-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)-3-메틸우레아, 4 히드로클로라이드



[2519]

[2520] HCl 용액 (EtOAc 중 4.0 M, 5 mL, 20.00 mmol) 중 tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-((3-메틸우레이도)메틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (250 mg, 0.349 mmol)의 용액을 20℃에서 15분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 정제용 HPLC (용리액으로서 MeCN/H_2O, 산성 조건)에 의해 정제하고, 동결건조에 의해 정제하여 1-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)-3-메틸우레아, 4 히드로클로라이드 (56.94 mg, 0.078 mmol, 22.3% 수율)의 황색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.47 (s, 2H), 7.95 (br. s, 1H), 7.88 (d, J = 1.3 Hz, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.33 (br. s, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.17-4.10 (m, 4H), 3.59 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 3.36-3.31 (m, 4H), 3.16-3.04 (m, 4H), 2.72 (br. s, 3H), 1.98 (d, J = 13.7 Hz, 2H), 1.84 (br. s, 1H), 1.59 (d, J = 12.8 Hz, 2H); ES-LCMS m/z 585.3, 587.3 $[M+H]^+$.

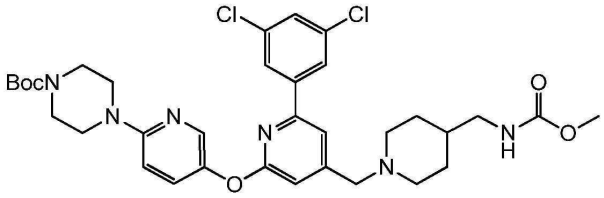
[2521] 실시예 76: 메틸 ((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)카르바메이트, 4 히드로클로라이드



[2522]

[2523] 단계 1: tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-(((메톡시카르보닐)아미노)메틸)피페리딘-1-일)메틸)피

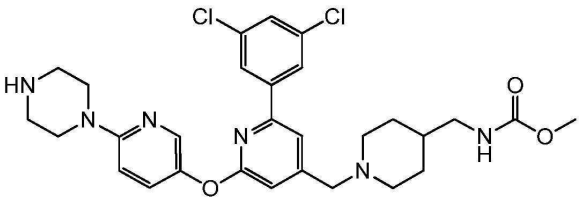
리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트



[2524]

[2525] DMF (200 mL) 중 tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-(((메틸술포닐)옥시)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (11 g, 14.98 mmol) 및 메틸 (피페리딘-4-일메틸)카르바메이트 히드로클로라이드 (3.95 g, 17.97 mmol)의 용액에 K_2CO_3 (10.17 g, 44.9 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반한 다음, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 DCM (200 mL)과 포화 수성 $NaHCO_3$ (50 mL) 용액 사이에 분배하였다. 수성 상을 DCM (50 mL x 2)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수 (50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 1/1)에 의해 정제하였다. TLC (PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0.6)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 확인된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-(((메톡시카르보닐)아미노)메틸)피페리딘-1-일)메틸피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (10 g, 12.25 mmol, 82.0% 수율)의 갈색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.97 (s, 2 H), 7.80 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.49 (dd, J = 2.9, 9.0 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.59-3.47 (m, 10H), 3.08-3.00 (m, 2H), 2.92 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 2.12-2.02 (m, 2H), 1.71 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 1.50-1.45 (m, 9H), 1.35-1.21 (m, 3H); ES-LCMS m/z 685.3, 687.3 $[M+H]^+$.

[2526] 단계 2: 메틸 ((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)카르바메이트, 4 히드로클로라이드

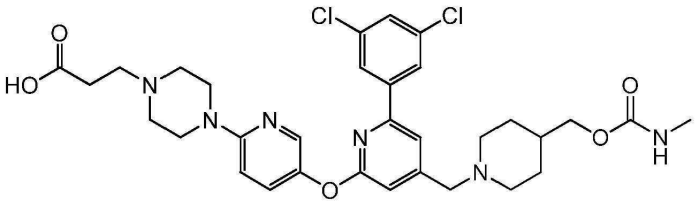


[2527]

[2528] MeOH (40 mL) 중 tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-(((메톡시카르보닐)아미노)메틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (10 g, 12.25 mmol)의 용액에 HCl 용액 (EtOAc 중 4.0 M, 20 mL, 80 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 0.5시간 동안 교반한 다음, 농축시키고, DCM (200 mL)과 포화 수성 $NaHCO_3$ (200 mL) 용액 사이에 분배하였다. 수성 상을 DCM (100 mL x 2)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수 (50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 메틸 ((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)카르바메이트 (8.0 g, 12.16 mmol, 99% 수율)의 황색 고체를 수득하였다. 이 물질 0.2 g을 취하여 정제용 HPLC (용리액으로서 $MeCN/H_2O$, 산성 조건)에 이해 정제한 다음, 동결건조시켜 메틸((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)카르바메이트, 4 히드로클로라이드 (128.41 mg, 0.175 mmol, 1.40% 수율)의 백색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.22 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.16 (dd, J = 2.6, 9.7 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.88 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.58-7.49 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.07-3.98 (m, 4H), 3.66-3.55 (m, 5H), 3.53-3.46 (m, 4H), 3.16-3.02 (m, 4H), 1.98 (d, J = 13.7 Hz, 2H), 1.83 (br. s, 1H), 1.65-1.53 (m, 2H); ES-LCMS m/z 585.3, 587.3 $[M+H]^+$.

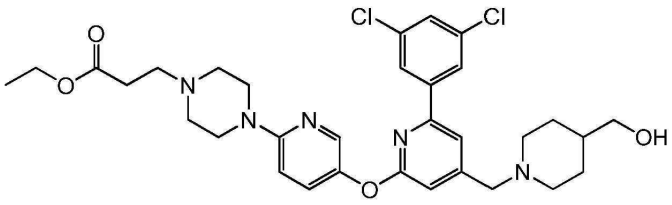
[2529] 실시예 77: 3-(4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-(((메틸카르바모일)옥시)메틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-

일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)프로판산, 4 히드로클로라이드



[2530]

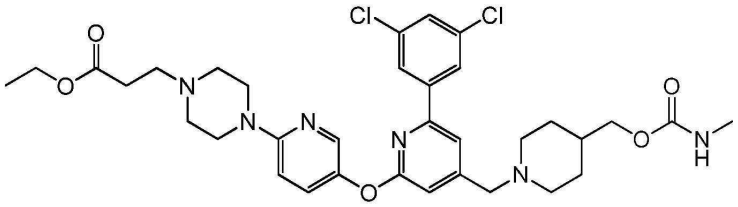
[2531] 단계 1: 에틸 3-(4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-(히드록시메틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)프로파노에이트



[2532]

[2533] DMF (5 mL) 중 에틸 3-(4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-(((메틸술포닐)옥시)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)프로파노에이트 (300 mg, 0.391 mmol)의 용액에 K_2CO_3 (270 mg, 1.956 mmol) 및 피페리딘-4-일메탄올 (67.6 mg, 0.587 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 10시간 동안 교반한 다음, 여과하고, 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 10/1)에 의해 정제하였다. TLC (DCM/MeOH = 10/1, R_f = 0.6)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 확인된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 에틸 3-(4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-(히드록시메틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)프로파노에이트 (200 mg, 0.224 mmol, 57.2% 수율)의 담황색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.05 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.51 (dd, J = 3.0, 9.0 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.95 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.21-4.15 (m, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.59-3.54 (m, 5H), 3.43 (d, J = 6.5 Hz, 4H), 2.96 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 2.76 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.68 (s, 1H), 2.65 (br. s, 2H), 2.61 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.11 (t, J = 11.0 Hz, 3H), 1.78 (d, J = 11.0 Hz, 4H), 1.55-1.47 (m, 1H); ES-LCMS m/z 628.3, 630.3 $[M+H]^+$.

[2534] 단계 2: 에틸 3-(4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-(((메틸카르바모일)옥시)메틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)프로파노에이트

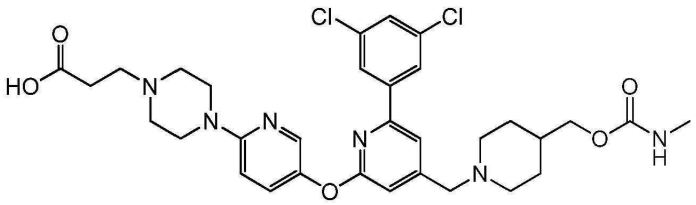


[2535]

[2536] DCM (15 mL) 중 에틸 3-(4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-(히드록시메틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)프로파노에이트 (150 mg, 0.168 mmol) 및 DIEA (0.146 mL, 0.839 mmol)의 혼합물에 CDI (32.6 mg, 0.201 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 3시간 동안 교반한 다음, 메탄아민 (에탄올 중 30 wt%, 45.7 mg, 0.201 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 25℃에서 추가로 7시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켜 갈색 고체 에틸 3-(4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-(((메틸카르바모일)옥시)메틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)프로파노에이트 (120 mg, 0.126 mmol, 75.0% 수율)를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.05 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.70 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.49 (br. s, 1H), 7.33 (s, 2H), 7.27 (s, 1H), 4.22 (br. s, 2H), 4.11-4.05 (m, 4H), 3.89 (br. s, 3H), 3.67 (m, 4H), 3.48 (m, 4H), 3.43 (m, 4H), 2.56-2.54 (m, 2H), 2.36 (m, 2H), 1.97 (d, J = 10.6 Hz, 4H), 1.66-1.64 (m,

1H), 1.22 (br. s, 3H); ES-LCMS m/z 685.3, 687.3 $[M+H]^+$.

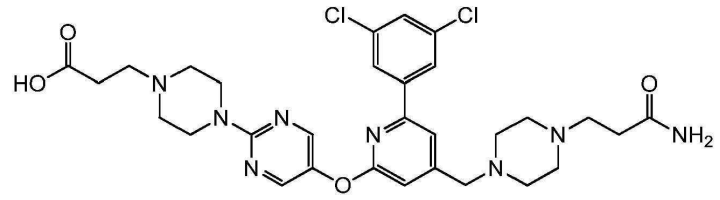
[2537] 단계 3: 3-(4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-(((메틸카르바모일)옥시)메틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)프로판산, 4 히드로클로라이드



[2538]

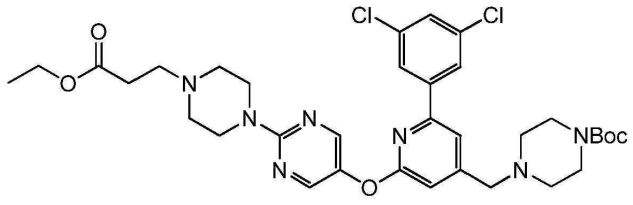
[2539] THF (2 mL) 및 물 (2 mL) 중 에틸 3-(4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-(((메틸카르바모일)옥시)메틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)프로파노에이트 (100 mg, 0.105 mmol)의 용액에 $LiOH \cdot H_2O$ (22.03 mg, 0.525 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반한 다음, 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 정제용 HPLC (용리액으로서 $MeCN/H_2O$, 산성 조건)에 의해 정제하고, 동결건조에 의해 건조시켜 3-(4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-(((메틸카르바모일)옥시)메틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)프로판산, 4 히드로클로라이드 (48.29 mg, 0.060 mmol, 57.2% 수율)의 백색 고체를 수득하였다: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.24 (br. s, 1H), 8.13 (br. s, 1H), 8.03 (br. s, 1H), 7.91 (s, 2H), 7.53 (br. s, 2H), 7.43 (br. s, 1H), 4.49 (br. s, 2H), 3.98 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 3.67-3.54 (m, 8H), 3.37-3.34 (m, 2H), 3.20-3.14 (m, 2H), 2.98 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 2.74-2.69 (m, 4H), 2.03 (d, J = 11.5 Hz, 4H), 1.73 (br. s, 1H); ES-LCMS m/z 657.3, 659.3 $[M+H]^+$.

[2540] 실시예 78: 3-(4-(5-((4-((4-(3-아미노-3-옥소프로필)피페라진-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)프로판산



[2541]

[2542] 단계 1: tert-부틸 4-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(3-에톡시-3-옥소프로필)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페라진-1-카르복실레이트

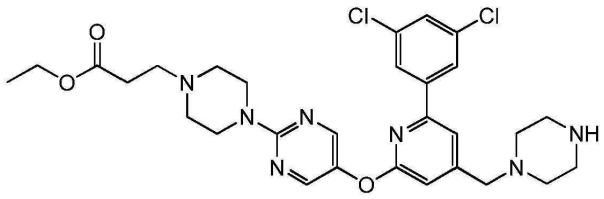


[2543]

[2544] DMF (5 mL) 중 에틸 3-(4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-(((메틸술포닐)옥시)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)프로파노에이트 (0.48 g, 0.676 mmol) 및 tert-부틸 피페라진-1-카르복실레이트 (0.151 g, 0.811 mmol)의 혼합물에 K_2CO_3 (0.280 g, 2.028 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 6시간 동안 교반한 다음, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 DCM (30 mL)과 포화 수성 $NaHCO_3$ (20 mL) 용액 사이에 분배하였다. 수성 상을 DCM (20 mL x 2)으로 세척하였다. 합한 유기 추출물을 염수 (20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 1/1)에 의해 정제하였다. TLC (PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0.6)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 확인된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 tert-부틸 4-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(3-에톡시-3-옥소프로필)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-

일)메틸)피페라진-1-카르복실레이트 (0.4 g, 0.377 mmol, 55.7% 수율)의 담황색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.35-8.26 (m, 2H), 7.78 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.43-7.38 (m, 1H), 7.04 (s, 1H), 4.19-4.10 (m, 2H), 3.86-3.79 (m, 2H), 3.44 (d, J = 16.8 Hz, 8H), 3.33-3.28 (m, 2H), 2.76-2.70 (m, 2H), 2.60-2.54 (m, 4H), 2.47 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 2.43-2.38 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.29-1.22 (m, 3H); ES-LCMS m/z 700.2, 702.2 $[M+H]^+$.

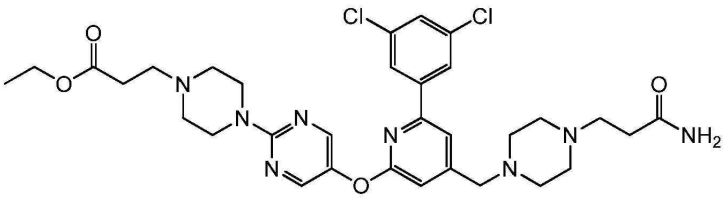
[2545] 단계 2: 에틸 3-(4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-(피페라진-1-일메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)프로파노에이트



[2546]

[2547] MeOH (10 mL) 중 tert-부틸 4-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(3-에톡시-3-옥소프로필)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페라진-1-카르복실레이트 (400 mg, 0.377 mmol)의 용액에 HCl 용액 (MeOH 중 4.0 M, 2 mL, 8.00 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반한 다음, DCM (30 mL)과 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액 (20 mL) 사이에 분배하였다. 수성 상을 DCM (10 mL x 2)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수 (20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 에틸 3-(4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-(피페라진-1-일메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)프로파노에이트 (240 mg, 0.364 mmol, 97.0% 수율)의 황색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.46-8.44 (m, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.92-7.85 (m, 2H), 7.51-7.46 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.20 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.73-3.58 (m, 8H), 3.54-3.49 (m, 4H), 3.41 (t, J = 13.0 Hz, 2H), 3.25-3.21 (m, 4H), 2.95-2.93 (m, 2H), 1.28 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 600.4, 602.4 $[M+H]^+$.

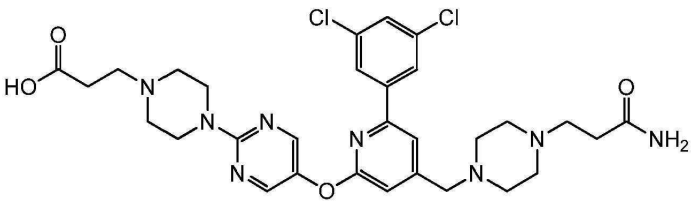
[2548] 단계 3: 에틸 3-(4-(5-((4-((4-(3-아미노-3-옥소프로필)피페라진-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)프로파노에이트



[2549]

[2550] DMF (10 mL) 중 에틸 3-(4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-(피페라진-1-일메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)프로파노에이트 (0.23 g, 0.349 mmol) 및 3-클로로프로판아미드 (0.075 g, 0.697 mmol)의 혼합물에 KI (0.116 g, 0.697 mmol) 및 K_2CO_3 (0.193 g, 1.394 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 6시간 동안 교반한 다음, 여과하고, 농축시켜 에틸 3-(4-(5-((4-((4-(3-아미노-3-옥소프로필)피페라진-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)프로파노에이트 (160 mg, 0.152 mmol, 43.7% 수율)의 갈색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.47-8.42 (m, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.88 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.50-7.43 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.20 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.15-4.09 (m, 4H), 3.88-3.66 (m, 8H), 3.60 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.37-3.30 (m, 8H), 3.02-2.93 (m, 2H), 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 671.3, 673.3 $[M+H]^+$.

[2551] 단계 4: 3-(4-(5-((4-((4-(3-아미노-3-옥소프로필)피페라진-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)프로판산, 5 히드로클로라이드

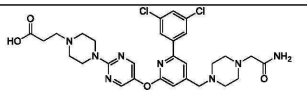
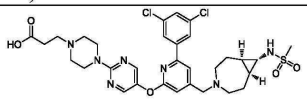
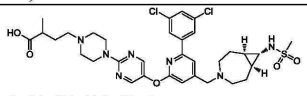


[2552]

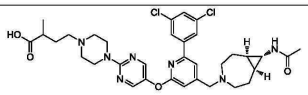
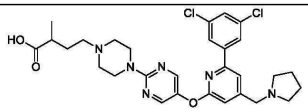
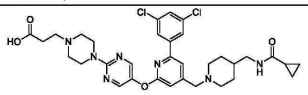
[2553] MeOH (10 mL) 및 물 (10 mL) 중 에틸 3-(4-(5-((4-((4-(3-아미노-3-옥소프로필)피페라진-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)프로파노에이트 (0.15 g, 0.143 mmol)의 혼합물에 $LiOH \cdot H_2O$ (0.018 g, 0.429 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 8시간 동안 교반한 다음, 농축시켰다. 조생성물을 정제용 HPLC (용리액으로서 $MeCN/H_2O$, 산성 조건)에 의해 정제하고, 동결건조시켜 3-(4-(5-((4-((4-(3-아미노-3-옥소프로필)피페라진-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)프로판산, 5 히드로클로라이드 (60 mg, 0.073 mmol, 50.8% 수율)의 백색 고체를 수득하였다: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.46-8.37 (m, 2H), 7.90-7.77 (m, 3H), 7.49 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 4.20 (br. s, 2H), 3.70 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 3.62 (br. s, 4H), 3.55-3.47 (m, 4H), 3.40 (d, J = 14.1 Hz, 8H), 3.27-3.15 (m, 2H), 2.91 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.80 (t, J = 6.6 Hz, 2H); ES-LCMS m/z 643.3, 645.3 $[M+H]^+$.

[2554] 실시예 79-85 (표 4)를 실시예 78에 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

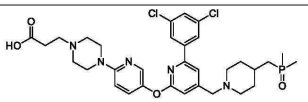
[2555] 표 4

실시예	구조 / 명칭	^{1}H NMR	LCMS
79	 3-(4-(5-((4-((4-(2-아미노-2-옥소에틸)피페라진-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)프로판산	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.47 (s, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.90 (d, J = 1.0 Hz, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 4.37 (br. s, 2H), 4.06 (s, 2H), 3.78-3.66 (m, 6H), 3.57- 3.43 (m, 8H), 3.32-3.22 (m, 4H), 2.94 (t, J = 7.0 Hz, 2H)	ES-LCMS m/z 629.2, 631.2 $[M+H]^+$.
80	 3-(4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-(((1*R*,7*S*,8*r*)-8-(메틸술폰아미도)-4-아자비시클로[5.1.0]옥탄-4-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)프로판산	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.44 (s, 2H), 7.94-7.79 (m, 3H), 7.49 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 4.91 (brs, 2H), 4.58-4.40 (m, 2H), 3.69 (d, J = 12.13 Hz, 2H), 3.59 (dd, J = 5.29, 12.57 Hz, 2H), 3.49 (t, J = 6.95 Hz, 2H), 3.41 (t, J = 12.90 Hz, 2H), 3.28-3.08 (m, 4H), 2.95 (s, 3H), 2.90 (t, J = 7.06 Hz, 2H), 2.55-2.35 (m, 3H), 1.75-1.61 (m, 2H), 1.44 (brs, 2H)	ES-LCMS m/z 690.2, 692.2 $[M+H]^+$.
81	 4-(4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-(((1*R*,7*S*,8*r*)-8-(메틸술폰아미도)-4-아자비시클로[5.1.0]옥탄-4-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)-2-메틸부탄산	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.44 (s, 2H), 7.97-7.80 (m, 3H), 7.49 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 4.92 (d, J = 14.11 Hz, 2H), 4.47 (s, 2H), 3.69 (d, J = 11.91 Hz, 2H), 3.60 (dd, J = 5.29, 12.35 Hz, 2H), 3.49-3.31 (m, 4H), 3.27-3.21 (m, 2H), 3.21-3.07 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.63-2.43 (m, 3H), 2.40 (brs, 1H), 2.18-2.05 (m, 1H), 1.96-1.84 (m, 1H), 1.67 (brs, 2H), 1.44 (brs, 2H), 1.26 (d, J = 7.06 Hz, 3H)	ES-LCMS m/z 718.2, 720.2 $[M+H]^+$.

[2556]

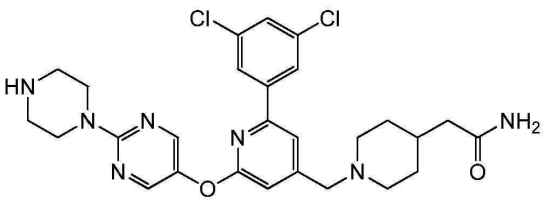
82	 4-(4-(5-(((4-(((1*R*,7*S*,8*r*)-8-아세트아미도-4-아자비시클로[5.1.0]옥탄-4-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)-2-메틸부탄산	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.45 (s, 2H), 7.97-7.80 (m, 3H), 7.50 (t, J = 1.87 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 4.93 (d, J = 14.11 Hz, 2H), 4.48 (s, 2H), 3.70 (d, J = 11.91 Hz, 2H), 3.61 (dd, J = 5.95, 12.57 Hz, 2H), 3.44-3.30 (m, 5H), 3.28-3.23 (m, 2H), 3.22-3.10 (m, 2H), 2.62-2.48 (m, 3H), 2.17-2.08 (m, 1H), 1.98-1.91 (m, 1H), 1.90-1.85 (m, 3H), 1.74-1.58 (m, 2H), 1.27 (d, J = 7.28 Hz, 5H)	ES-LCMS *m/z* 682.3, 684.3 $[M+H]^+$.
83	 4-(4-(5-(((6-(3,5-디클로로페닐)-4-(피롤리딘-1-일메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)-2-메틸부탄산	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.35 (s, 2H), 7.80 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.42 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.06-7.05 (m, 1H), 3.99-3.95 (m, 4H), 3.79 (s, 2H), 2.98-2.92 (m, 4H), 2.86-2.79 (m, 2H), 2.67 (br s, 4H), 2.48-2.41 (m, 1H), 1.91-1.83 (m, 6H), 1.19 (d, J = 7.1 Hz, 3H)	ES-LCMS *m/z* 585.2, 587.3 $[M+H]^+$.
84	 3-(4-(5-(((4-((4-(시클로프로판카르복스아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)프로판산	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.46 (s, 2H), 7.87 (s, 3H), 7.52 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 4.87-4.86 (m, 2H), 4.43 (s, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.61 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 3.55-3.37 (m, 6H), 3.23 (s, 1H), 3.15 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 3.12-3.05 (m, 1H), 2.96-2.88 (m, 2H), 2.00 (d, J= 14.3 Hz, 2H), 1.85 (s, 1H), 1.57 (s, 3H), 0.87-0.82 (m, 2H), 0.79-0.73 (m, 2H)	ES-LCMS *m/z* 668.3, 670.3 $[M+H]^+$.

[2557]

85	 3-(4-(5-(((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-((디메틸포스포릴)메틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)프로판산	^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ ppm 8.01 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.88-7.79 (m, 1H), 7.60-7.55 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.41-7.35 (m, 1H), 7.25-7.16 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.85 (br s, 2H), 3.43 (t, J = 6.8 Hz, 10H), 3.01 (t, J = 13.1 Hz, 2H), 2.82 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.05-1.92 (m, 3H), 1.78 (dd, J = 6.5, 11.8 Hz, 2H), 1.59-1.48 (m, 2H), 1.45 (d, J = 13.0 Hz, 6H)	ES-LCMS *m/z* 660.3, 662.3 $[M+H]^+$.

[2558]

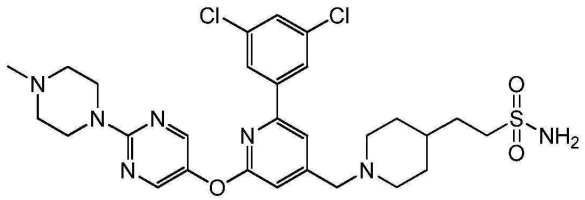
[2559] 실시예 86: 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트아미드, 4 히드로클로라이드



[2560]

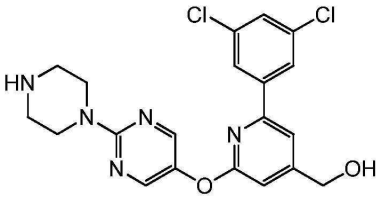
[2561] 메틸 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트, 4 히드로클로라이드 (300 mg, 0.335 mmol)의 혼합물에 MeOH 중 암모니아 (5 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 5시간 동안 교반한 다음, 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 정제용 HPLC (용리액으로서 MeCN/H_2O, 산성 조건)에 의해 정제하고, 동결건조에 의해 건조시켜 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트아미드, 4 히드로클로라이드 (22.32 mg, 0.032 mmol, 9.50% 수율)의 백색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.45 (s, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.87 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 4.59-4.39 (m, 2H), 4.18-4.08 (m, 4H), 3.58 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 3.33 (d, J = 5.3 Hz, 4H), 3.12 (t, J = 11.9 Hz, 2H), 2.22 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.02 (d, J = 14.6 Hz, 3H), 1.71-1.56 (m, 2H); ES-LCMS m/z 556.3, 558.2 $[M+H]^+$.

[2562] 실시예 87: 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)에탄술폰아미드, 4 히드로클로라이드



[2563]

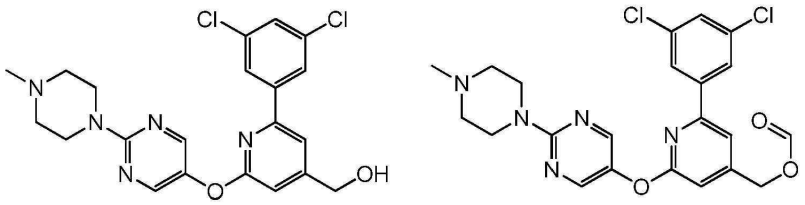
[2564] 단계 1: (2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메탄올, 3 히드로클로라이드



[2565]

[2566] MeOH (20 mL) 중 tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-(히드록시메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (1g, 1.503 mmol)의 용액에 HCl 용액 (MeOH 중 4.0 M, 20 mL, 80 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 20℃에서 0.5시간 동안 교반한 다음, 농축시켜 (2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메탄올, 3 히드로클로라이드 (820 mg, 1.317 mmol, 88.0% 수율)의 갈색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.70 (br. s, 2H), 7.82 (br. s, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.20-7.13 (m, 1H), 4.78 (br. s, 2H), 4.24 (br. s, 4H), 3.44 (br. s, 4H); ES-LCMS m/z 432.1, 434.0 $[M+H]^+$.

[2567] 단계 2: (2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메탄올 및 (2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸 포르메이트

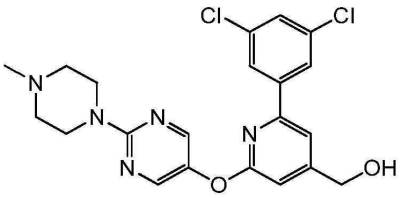


[2568]

[2569] 포름산 (5 mL) 중 (2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메탄올, 3 히드로클로라이드 (0.8 g, 1.285 mmol)의 혼합물에 포름알데히드 (H_2O 중 37%, 3.09 g, 25.7 mmol)를 첨가하였다. 용액을 100℃에서 2시간 동안 교반한 다음, 농축시키고, DCM (50 mL)과 포화 수성 $NaHCO_3$ (30 mL) 용액 사이에 분배하였다. 수성 층을 DCM (50 mL x 2)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수 (20 mL)로 세척하고,

Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 (2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메탄올 (0.8 g, 1.144 mmol, 89.0% 수율) 및 (2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸 포르메이트 (0.8 g, 0.234 mmol, 18.2% 수율)의 혼합물을 갈색 고체로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.46 (s, 2H), 7.83 (s, 2H), 7.68-7.63 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 4.76 (br. s, 2H), 3.75 (s, 4H), 3.26 (s, 4H), 2.98 (s, 3H); ES-LCMS m/z 446.1, 448.1 $[M+H]^+$ 및 ES-LCMS m/z 474.1, 476.1 $[M+H]^+$.

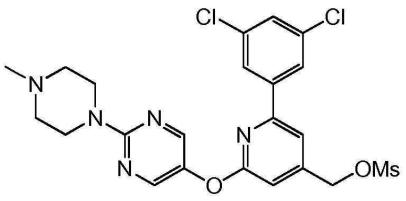
[2570] 단계 3: 에틸 3-(4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-(((메틸술포닐)옥시)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)프로파노에이트

[2571] 

[2572] MeOH (30 mL) 및 물 (10 mL) 중 (2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸 포르메이트 (0.8 g, 0.234 mmol) 및 (2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메탄올 (0.8 g, 1.505 mmol)의 용액에 K_2CO_3 (0.162 g, 1.172 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 농축시키고, DCM (50 mL)과 물 (40 mL) 용액 사이에 분배하였다. 수성 상을 DCM (50 mL x 3)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 (2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메탄올 (0.65 g, 1.188 mmol, 50.7% 수율)의 백색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.11 (s, 2H), 7.57 (s, 2H), 7.16 (s, 2H), 6.75 (s, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.69 (br. s, 4H), 2.38 (br. s, 4H), 2.19 (s, 3H);

[2573] LCMS m/z 446.1, 448.1 $[M+H]^+$.

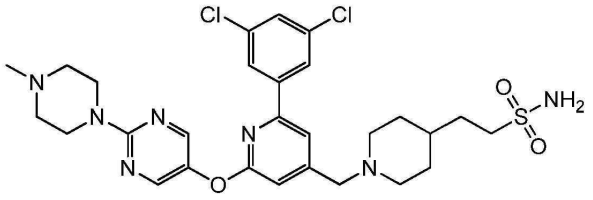
[2574] 단계 4: (2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸 메탄술포네이트

[2575] 

[2576] DCM (20 mL) 중 (2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메탄올 (0.15 g, 0.274 mmol) 및 DIEA (0.146 mL, 0.823 mmol)의 용액에 MsCl (0.045 mL, 0.548 mmol)을 첨가하였다. 용액을 20℃에서 0.5시간 동안 교반한 다음, 물 (20 mL x 3)로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 혼합물을 농축시켜 (2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸 메탄술포네이트 (180 mg, 0.235 mmol, 86.0% 수율)의 갈색 오일을 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.38 (d, J = 17.6 Hz, 2H), 7.69 (br. s, 2H), 7.44 (br. s, 1H), 7.39 (br. s, 1H), 7.00 (br. s, 1H), 5.31 (br. s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.77 (br. s, 4H), 3.57 (br. s, 4H), 2.91-2.77 (m, 3H);

[2577] LCMS m/z 524.0, 526.0 $[M+H]^+$.

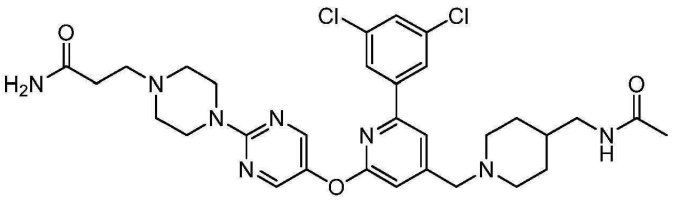
[2578] 단계 5: 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)에탄술폰아미드, 4 히드로클로라이드



[2579]

[2580] DMF (5 mL) 중 (2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸 메탄술포네이트 (180 mg, 0.235 mmol), K_2CO_3 (97 mg, 0.704 mmol)의 혼합물에 2-(피페리딘-4-일)에탄술폰아미드 (67.7 mg, 0.282 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반한 다음, 농축시켰다. 잔류물을 DCM (50 mL) 및 물 (50 mL)로 희석하고, DCM (50 mL x 2)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 10/1, R_f = 0.5)에 의해 정제하여 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)에탄술폰아미드, 4 히드로클로라이드 (10.07 mg, 0.013 mmol, 5.5% 수율)의 갈색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.49-8.42 (m, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.87 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.59 (d, J = 7.5 Hz, 5H), 3.39 (br. s, 2H), 3.25-3.04 (m, 7H), 2.97 (s, 3H), 2.05 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 1.88-1.78 (m, 3H), 1.56 (d, J = 13.7 Hz, 2H); ES-LCMS m/z 620.2, 622.2 $[M+H]^+$.

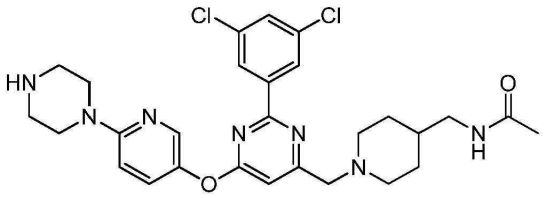
[2581] 실시예 88: 3-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)프로판아미드



[2582]

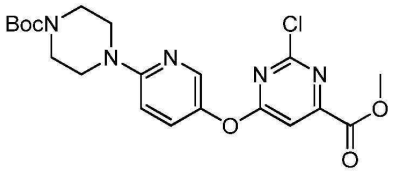
[2583] MeCN (5 mL) 중 N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드, 4 히드로클로라이드 (250 mg, 0.279 mmol)의 혼합물에 DIEA (180 mg, 1.396 mmol) 및 3-브로모프로판아미드 (46.7 mg, 0.307 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 N_2 분위기 하에 15℃에서 10시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 정제용 HPLC (용리액으로서 MeCN/H_2O, 염기성 조건)에 의해 정제하고, 동결건조에 의해 건조시켜 3-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)프로판아미드 (39.31 mg, 0.060 mmol, 21.5% 수율)의 백색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.34 (s, 2H), 7.85 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 3.95-3.84 (m, 4H), 3.64 (s, 2H), 3.10 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 2.96 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 2.79-2.72 (m, 2H), 2.62 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.49 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.17-2.06 (m, 2H), 1.96 (s, 3H), 1.75 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 1.42-1.23 (m, 3H); ES-LCMS m/z 641.3, 643.3 $[M+H]^+$.

[2584] 실시예 89: N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시) 피리미딘-4-일)메틸) 피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드, 4 히드로클로라이드



[2585]

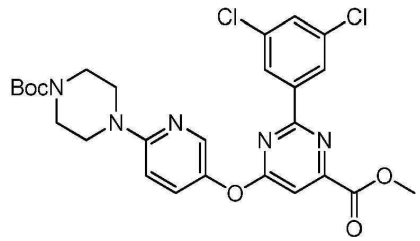
[2586] 단계 1: 메틸 6-((6-(4-(tert-부톡시카르보닐)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)-2-클로로피리미딘-4-카르복실레이트



[2587]

[2588] MeCN (100 mL) 중 메틸 2,6-디클로로피리미딘-4-카르복실레이트 (600 mg, 2.90 mmol)의 혼합물에 tert-부틸 4-(5-히드록시피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (972 mg, 3.48 mmol), K_2CO_3 (1202 mg, 8.70 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 30℃에서 12시간 동안 교반한 다음, 여과하고, 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (MeOH /DCM = 10/1, R_f = 0.4)에 의해 정제하여 메틸 6-((6-(4-(tert-부톡시카르보닐)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)-2-클로로피리미딘-4-카르복실레이트 (500 mg, 0.889 mmol, 30.7% 수율)의 갈색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.01 (d, J = 2.65 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.29 (dd, J = 2.87, 9.04 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 9.04 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.49 (s, 8H), 1.43 (s, 9H); ES-LCMS m/z 450.1 $[M+H]^+$.

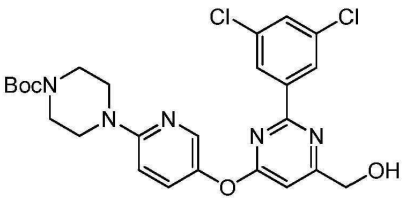
[2589] 단계 2: 메틸 6-((6-(4-(tert-부톡시카르보닐)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)-2-(3,5-디클로로페닐)피리미딘-4-카르복실레이트



[2590]

[2591] 1,4-디옥산 (100 mL) 중 메틸 6-((6-(4-(tert-부톡시카르보닐)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)-2-클로로피리미딘-4-카르복실레이트 (500 mg, 1.111 mmol), (3,5-디클로로페닐)보론산 (212 mg, 1.111 mmol), K_2CO_3 (461 mg, 3.33 mmol)의 혼합물에 $PdCl_2$(dppf) (81 mg, 0.111 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 N_2 분위기 하에 80℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 DCM (100 mL)과 물 (100 mL) 사이에 분배하고, DCM (100 mL x 2)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 20/1에서 10/1, DCM/MeOH = 10/1, R_f = 0.5)에 의해 정제하여 메틸 6-((6-(4-(tert-부톡시카르보닐)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)-2-(3,5-디클로로페닐)피리미딘-4-카르복실레이트 (400 mg, 0.571 mmol, 51.4% 수율)의 갈색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.19 (d, J = 1.71 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 2.69 Hz, 1H), 7.52-7.38 (m, 3H), 7.27-7.21 (m, 1H), 6.78-6.72 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.57 (m, 8H), 1.48 (s, 9H); ES-LCMS m/z 560.1, 562.1 $[M+H]^+$.

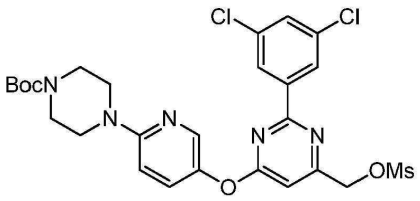
[2592] 단계 3: tert-부틸 4-(5-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-(히드록시메틸)피리미딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트



[2593]

[2594] EtOH (100 mL) 중 메틸 6-((6-(4-(tert-부톡시카르보닐)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)-2-(3,5-디클로로페닐)피리미딘-4-카르복실레이트 (500 mg, 0.892 mmol)의 용액에 $NaBH_4$ (675 mg, 17.84 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 70℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 농축시켰다. 잔류물을 DCM (100 mL) 중에 용해시키고, 혼합물을 물 (100 mL x 3)로 세척하였다. 유기 상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 tert-부틸 4-(5-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-(히드록시메틸)피리미딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (400 mg, 0.601 mmol, 67.4% 수율)의 갈색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.18 (d, J = 2.01 Hz, 2H), 8.12 (d, J = 2.51 Hz, 1H), 7.45-7.39 (m, 2H), 6.84-6.79 (m, 1H), 6.75 (d, J = 9.03 Hz, 1H), 4.79 (d, J = 4.52 Hz, 2H), 3.58 (br. s, 8H), 1.50-1.48 (m, 9H); ES-LCMS m/z 532.2, 534.2 $[M+H]^+$.

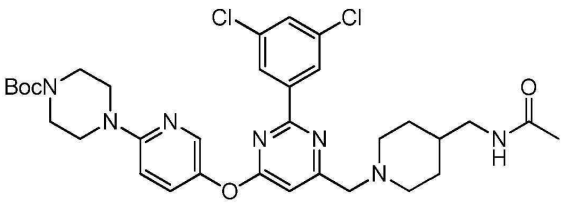
[2595] 단계 4: tert-부틸 4-(5-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-(((메틸술포닐)옥시)메틸)피리미딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트



[2596]

[2597] DCM (50 mL) 중 tert-부틸 4-(5-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-(히드록시메틸)피리미딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (300 mg, 0.563 mmol)의 혼합물에 30℃에서 MsCl (2.041 mL, 26.2 mmol), Et_3N (2.356 mL, 16.90 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 30℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 농축시켰다. 생성된 조 물질을 DCM (50 mL) 중에 용해시키고, 혼합물을 물 (50 mL x 3)로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 tert-부틸 4-(5-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-(((메틸술포닐)옥시)메틸)피리미딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (400 mg, 0.524 mmol, 93.0% 수율)의 갈색 오일을 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.16 (d, J = 1.51 Hz, 1H), 8.13-8.09 (m, 2H), 7.44 (d, J = 2.01 Hz, 2H), 7.00 (s, 1H), 6.75 (d, J = 9.03 Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 3.68 (td, J = 6.34, 12.92 Hz, 8H), 3.18 (s, 3H), 1.42 (s, 9H); ES-LCMS m/z 610.2, 612.2 $[M+H]^+$.

[2598] 단계 5: tert-부틸 4-(5-((6-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-2-(3,5-디클로로페닐)피리미딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트

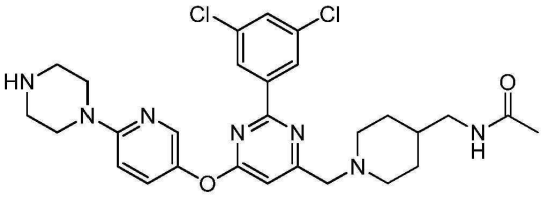


[2599]

[2600] DMF (100 mL) 중 tert-부틸 4-(5-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-(((메틸술포닐)옥시)메틸)피리미딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (400 mg, 0.655 mmol)의 혼합물에 N-(피페리딘-4-일메틸)아세트아미드, 히드로클로라이드 (151 mg, 0.786 mmol) 및 K_2CO_3 (272 mg, 1.966 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 5시간 동안 교반한 다음, 냉각시키고, 여과하고, 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 칼럼 크로마토

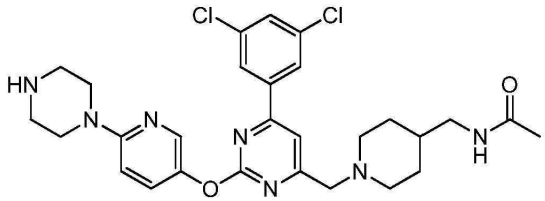
그래피 (MeOH:DCM = 10/1, R_f = 0.4)에 의해 정제하여 tert-부틸 4-(5-((6-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-2-(3,5-디클로로페닐)피리미딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (300 mg, 0.358 mmol, 54.6% 수율)의 갈색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.19 (d, J = 1.96 Hz, 1H), 8.10-8.05 (m, 2H), 7.37-7.31 (m, 2H), 6.94 (s, 1H), 6.72-6.66 (m, 1H), 3.80-3.70 (m, 2H), 3.51 (br. s, 8H), 3.14-3.07 (m, 4H), 2.15-2.10 (m, 2H), 1.93 (s, 5H), 1.65 (d, J = 12.72 Hz, 3H), 1.44-1.40 (m, 9H); ES-LCMS m/z 670.3, 672.3 $[M+H]^+$.

[2601] 단계 6: N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리미딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드, 4 히드로클로라이드

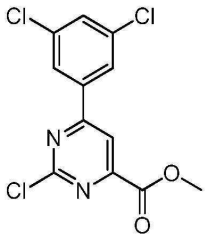
[2602] 

[2603] DCM (20 mL) 중 tert-부틸 4-(5-((6-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-2-(3,5-디클로로페닐)피리미딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (290 mg, 0.432 mmol)의 용액에 TFA (5 mL, 64.9 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 정제용 HPLC (용리액으로서 MeCN/H_2O, 산성 조건)에 의해 정제하여 N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리미딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드, 4 히드로클로라이드 (78.88 mg, 0.109 mmol, 25.1% 수율)의 백색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.34-8.25 (m, 3H), 8.14 (dd, J = 2.51, 9.54 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.54 (d, J = 10.04 Hz, 1H), 7.41-7.31 (m, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.11-3.99 (m, 4H), 3.76 (d, J = 12.55 Hz, 2H), 3.54-3.46 (m, 4H), 3.27-3.11 (m, 4H), 2.13-1.95 (m, 5H), 1.92 (br. s, 1H), 1.72-1.53 (m, 2H); ES-LCMS m/z 570.2, 572.2 $[M+H]^+$.

[2604] 실시예 90: N-((1-((6-(3,5-디클로로페닐)-2-((6-(피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리미딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드

[2605] 

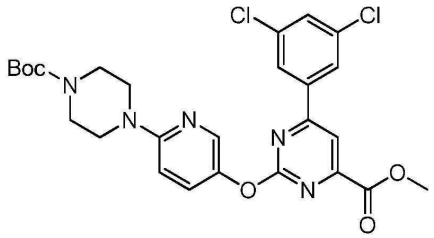
[2606] 단계 1: 메틸 2-클로로-6-(3,5-디클로로페닐)피리미딘-4-카르복실레이트

[2607] 

[2608] 1,4-디옥산 (200 mL) 중 메틸 2,6-디클로로피리미딘-4-카르복실레이트 (5 g, 24.15 mmol) 및 K_2CO_3 (6.68 g, 48.3 mmol)의 용액에 N_2 분위기 하에 (3,5-디클로로페닐)보론산 (5.53 g, 29.0 mmol) 및 $PdCl_2$(dppf) (1.767 g, 2.42 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 12시간 동안 교반한 다음, 농축시키고, DCM (300 mL)과 포화 수성 $NaHCO_3$ (100 mL) 용액 사이에 분배하였다. 합한 유기 추출물을 염수 (100 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 3/1)에 의해 정제하

였다. TLC (PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.6)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 확인된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 메틸 2-클로로-6-(3,5-디클로로페닐) 피리미딘-4-카르복실레이트 (4 g, 11.34 mmol, 46.9% 수율)의 담황색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.31 (s, 1H), 8.06 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 7.57 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H); ES-LCMS m/z 316.9, 318.9[M+H]$^+$.

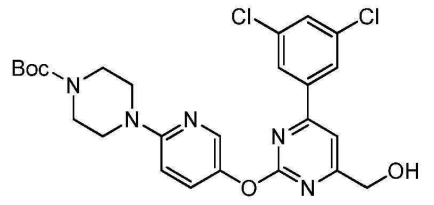
[2609] 단계 2: 메틸 2-((6-(4-(tert-부톡시카르보닐)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리미딘-4-카르복실레이트



[2610]

[2611] DMF (20 mL) 중 메틸 2-클로로-6-(3,5-디클로로페닐)피리미딘-4-카르복실레이트 (1 g, 3.15 mmol) 및 K_2CO_3 (0.870 g, 6.30 mmol)의 혼합물에 tert-부틸 4-(5-히드록시피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (0.880 g, 3.15 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. 용액을 농축시키고, DCM (50 mL)과 포화 수성 $NaHCO_3$ (30 mL) 용액 사이에 분배하였다. 합한 유기 추출물을 염수 (20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 1/1)에 의해 정제하였다. TLC (PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0.3)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 확인된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 메틸 2-((6-(4-(tert-부톡시카르보닐)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리미딘-4-카르복실레이트 (1.2 g, 1.328 mmol, 42.2% 수율)의 담황색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.25 (s, 1H), 8.11 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.65-7.60 (m, 1H), 7.56 (dd, J = 2.8, 9.2 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.02-3.96 (m, 3H), 3.56 (s, 8H), 1.49 (s, 9H); ES-LCMS m/z 560.1, 562.1 [M+H]$^+$.

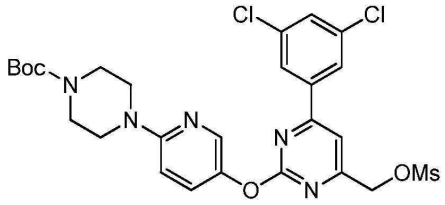
[2612] 단계 3: tert-부틸 4-(5-((4-(3,5-디클로로페닐)-6-(히드록시메틸)피리미딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트



[2613]

[2614] MeOH (50 mL) 중 메틸 2-((6-(4-(tert-부톡시카르보닐)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리미딘-4-카르복실레이트 (1.2 g, 2.141 mmol)의 용액에 $NaBH_4$ (0.243 g, 6.42 mmol)를 첨가하였다. 용액을 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 포화 수성 NH_4Cl (10 mL)을 첨가하고, 용액을 농축시켰다. 이어서, 조 생성물을 포화 수성 $NaHCO_3$ (50 mL) 용액을 첨가하고, DCM (50 mL x 2)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수 (50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 1/1)에 의해 정제하였다. TLC (PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0.6)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 확인된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 tert-부틸 4-(5-((4-(3,5-디클로로페닐)-6-(히드록시메틸)피리미딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (1 g, 1.127 mmol, 52.6% 수율)의 담황색 오일을 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.98 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 2.9 Hz, 2H), 7.60 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 2.9, 9.0 Hz, 1H), 6.98-6.92 (m, 1H), 4.65 (s, 2H), 3.55 (br. s, 8H), 1.51-1.48 (m, 9H); ES-LCMS m/z 532.2, 534.2 [M+H]$^+$.

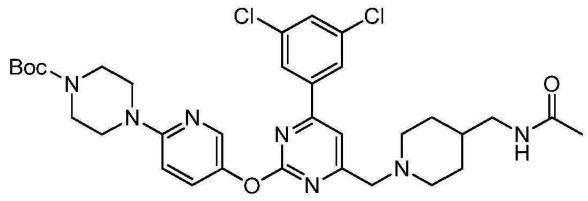
[2615] 단계 4: tert-부틸 4-(5-((4-(3,5-디클로로페닐)-6-(((메틸술포닐)옥시)메틸)피리미딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트



[2616]

[2617] DCM (20 mL) 중 tert-부틸 4-(5-((4-(3,5-디클로로페닐)-6-(히드록시메틸)피리미딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (1 g, 1.878 mmol) 및 DIEA (0.485 g, 3.76 mmol)의 혼합물에 MsCl (0.258 g, 2.254 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 10분 동안 교반한 다음, 농축시키고, DCM (50 mL)과 포화 수성 $NaHCO_3$ (30 mL) 용액 사이에 분배하였다. 합한 유기 추출물을 염수(20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 tert-부틸 4-(5-((4-(3,5-디클로로페닐)-6-(((메틸술포닐)옥시)메틸)피리미딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (0.6 g, 0.865 mmol, 46.0% 수율)의 담황색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.08 (d, J = 2.6 Hz, 2H), 8.04 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 2.9, 9.3 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 5.30 (s, 2H), 3.55 (br. s, 8H), 3.21-3.11 (m, 3H), 1.48 (s, 9H); ES-LCMS m/z 610.1, 612.1 $[M+H]^+$.

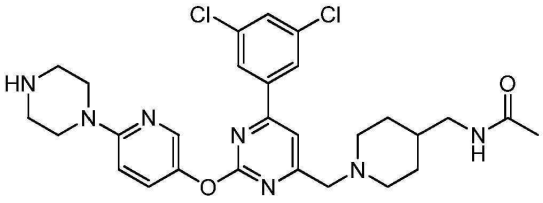
[2618] 단계 5: tert-부틸 4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리미딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트



[2619]

[2620] DMF (10 mL) 중 tert-부틸 4-(5-((4-(3,5-디클로로페닐)-6-(((메틸술포닐)옥시)메틸)피리미딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (0.6 g, 0.983 mmol) 및 K_2CO_3 (0.272 g, 1.966 mmol)의 혼합물에 N-(피페리딘-4-일메틸)아세트아미드 히드로클로라이드 (0.189 g, 0.983 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 12시간 동안 교반한 다음, 농축시키고, DCM (50 mL)과 포화 수성 $NaHCO_3$ (30 mL) 용액 사이에 분배하였다. 합한 유기 추출물을 염수 (20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 1/1)에 의해 정제하였다. TLC (PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0.3)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 확인된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 tert-부틸 4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리미딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (0.3 g, 0.358 mmol, 36.4% 수율)의 담황색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.10 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 2.9, 9.3 Hz, 3H), 6.63 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 3.65-3.55 (m, 8H), 3.21-3.14 (m, 4H), 2.86-2.75 (m, 4H), 2.10-2.08 (m, 5H), 1.82-1.81 (m, 1H), 1.69-1.67 (m, 2H), 1.48 (s, 9H); ES-LCMS m/z 670.2, 672.2 $[M+H]^+$.

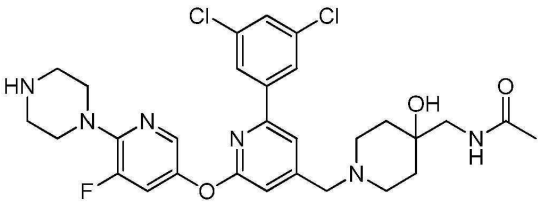
[2621] 단계 6: N-((1-((6-(3,5-디클로로페닐)-2-((6-(피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리미딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드, 4 히드로클로라이드



[2622]

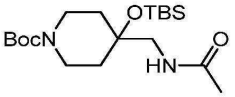
[2623] DCM (10 mL) 중 tert-부틸 4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리미딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (300 mg, 0.447 mmol)의 용액에 TFA (2.0 g, 17.9 mmol)를 첨가하였다. 용액을 20℃에서 0.5시간 동안 교반한 다음, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (용리액으로서 MeCN/H_2O, 산성 조건)에 의해 정제하여 N-((1-((6-(3,5-디클로로페닐)-2-((6-(피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리미딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드, 4 히드로클로라이드 (26 mg, 0.036 mmol, 8.1% 수율)의 담황색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.28 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.25 (dd, J = 2.5, 9.8 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 8.03-7.97 (m, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.61 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.13-4.05 (m, 4H), 3.74 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 3.59-3.50 (m, 4H), 3.23-3.07 (m, 4H), 2.01-1.99 (m, 5H), 1.88 (br. s, 1H), 1.70-1.55 (m, 2H); ES-LCMS m/z 570.2, 572.2 $[M+H]^+$.

[2624] 실시예 91: N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((5-플루오로-6-(피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)-4-히드록시피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드, 4 히드로클로라이드



[2625]

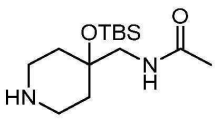
[2626] 단계 1: tert-부틸 4-(아세트아미도메틸)-4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)피페리딘-1-카르복실레이트



[2627]

[2628] DCM (300 mL) 중 tert-부틸 4-(아미노메틸)-4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)피페리딘-1-카르복실레이트 (15 g, 43.5 mmol) 및 DIEA (11.25 g, 87 mmol)의 용액에 아세틸 클로라이드 (5.13 g, 65.3 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. 물 (50 mL)을 첨가한 다음, DCM (300 mL x 2)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4, 진한 상에서 건조시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 5/1)에 의해 정제하였다. TLC (PE/EA = 3/1, R_f = 0.4)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 확인된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 tert-부틸 4-(아세트아미도메틸)-4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)피페리딘-1-카르복실레이트 (6 g, 13.97 mmol, 32.1% 수율)의 담황색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 3.58 (td, J = 3.8, 13.2 Hz, 2H), 3.06 (br. s, 2H), 1.80 (s, 3H), 1.49-1.23 (m, 15H), 0.77 (s, 9H), 0.00 (s, 6H); ES-LCMS m/z 409.2 $[M+Na]^+$.

[2629] 단계 2: N-((4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드

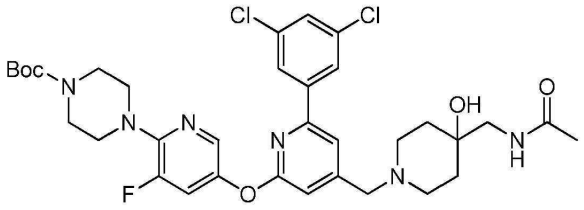


[2630]

[2631] DCM (20 mL) 중 tert-부틸 4-(아세트아미도메틸)-4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)피페리딘-1-카르복실레이트 (6 g, 15.52 mmol)의 용액에 TFA (3 mL, 38.9 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 20℃에서 0.5시간 동안 교반한 다음, 농축시켜 N-((4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드의 황색 오일을 TFA 염 (4

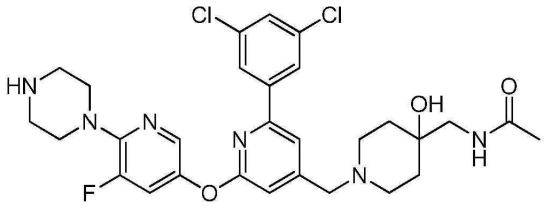
g, 11.17 mmol, 72.0% 수율)으로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 3.39 (s, 2H), 3.31-3.24 (m, 4H), 2.01 (s, 3H), 1.97-1.88 (m, 2H), 1.78 (br. s, 2H), 0.97 (s, 9H), 0.23 (s, 6H); ES-LCMS m/z 287.0 $[M+H]^+$.

[2632] 단계 3: tert-부틸 4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)-4-히드록시피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)-3-플루오로피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트

[2633] 

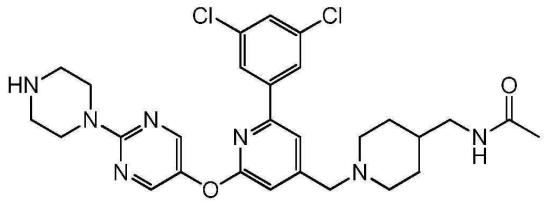
[2634] DMF (10 mL) 중 tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-(((메틸술포닐)옥시)메틸)피리딘-2-일)옥시)-3-플루오로피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (500 mg, 0.797 mmol), N-((4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드 (457 mg, 1.594 mmol) 및 K_2CO_3 (330 mg, 2.390 mmol)의 혼합물을 N_2 분위기 하에 90℃로 12시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 9/1)에 의해 정제하였다. TLC (DCM/MeOH = 10/1, R_f = 0.5)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 확인된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 tert-부틸 4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)-4-히드록시피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)-3-플루오로피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (400 mg, 0.512 mmol, 64.2% 수율)의 황색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.82-7.71 (m, 3H), 7.65 (s, 1H), 7.48 (dd, J = 2.2, 12.8 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.06-6.97 (m, 1H), 3.66-3.61 (m, 2H), 3.57 (br. s, 4H), 3.40 (d, J = 4.9 Hz, 4H), 3.21 (s, 2H), 2.63 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 2.54-2.41 (m, 2H), 1.96 (s, 3H), 1.57 (d, J = 12.8 Hz, 4H), 1.47 (s, 9H); ES-LCMS m/z 703.2, 705.2 $[M+H]^+$.

[2635] 단계 4: N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((5-플루오로-6-(피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)-4-히드록시피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드, 4 히드로클로라이드

[2636] 

[2637] tert-부틸 4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)-4-히드록시피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)-3-플루오로피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (400 mg, 0.568 mmol) 및 TFA (DCM 중 10%, 10 mL)의 혼합물을 15℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 용액을 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 정제용 HPLC (용리액으로서 MeCN/H_2O, 산성 조건)에 의해 정제하여 N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((5-플루오로-6-(피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)-4-히드록시피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드, 4 히드로클로라이드 (216.99 mg, 0.290 mmol, 50.9% 수율)의 백색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.08 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.88 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.64 (dd, J = 2.2, 12.8 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 4.58-4.43 (m, 2H), 3.78-3.70 (m, 4H), 3.48-3.34 (m, 8H), 3.27 (s, 2H), 2.06-1.95 (m, 5H), 1.86-1.77 (m, 2H); ES-LCMS m/z 603.2, 605.2 $[M+H]^+$.

[2638] 실시예 92: N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드



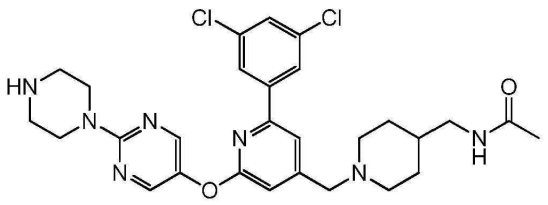
[2639]

[2640] 단계 1: tert-부틸 4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트

[2641]

[2642] DMF (5 mL) 중 tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-(((메틸술포닐)옥시)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (200 mg, 0.328 mmol), N-(피페리딘-4-일메틸)아세트아미드 히드로클로라이드 (127 mg, 0.655 mmol)의 혼합물에 K_2CO_3 (181 mg, 1.310 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 N_2 분위기 하에 50℃에서 8시간 동안 교반한 다음, 농축시켰다. 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액 (15 mL)을 첨가하고, 수성 층을 DCM (150 mL x 2)으로 추출하였다. 합한 추출물을 염수 (15 mL x 2)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 tert-부틸 4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (200 mg, 0.18 mmol, 54.6% 수율)의 황색 오일을 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.33-8.21 (m, 3H), 7.78-7.64 (m, 2H), 7.48-7.28 (m, 2H), 3.82 (br. s, 4H), 3.52 (br. s, 4H), 3.25-3.07 (m, 4H), 2.85-2.90 (m, 4H), 1.99 (d, J = 2.5 Hz, 3H), 1.90-1.80 (m, 5H), 1.49-1.40 (m, 9H); ES-LCMS m/z 670.3, 672.3 $[M+H]^+$.

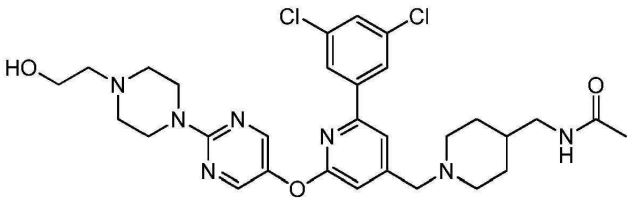
[2643] 단계 2: N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드, 4 히드로클로라이드



[2644]

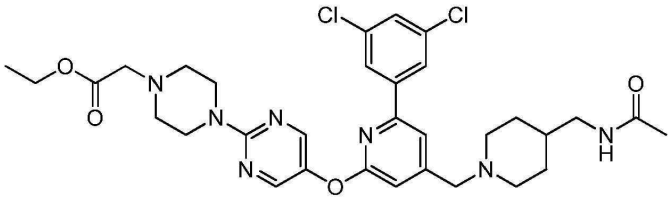
[2645] DCM (10 mL) 중 tert-부틸 4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (100 mg, 0.149 mmol)의 혼합물에 TFA (0.287 mL, 3.73 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 N_2 분위기 하에 15℃에서 10분 동안 교반한 다음, 농축시키고, 정제용 HPLC (용리액으로서 MeCN/H_2O, 산성 조건)에 의해 정제하여 N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드, 4 히드로클로라이드 (5.39 mg, 7.45 μmol, 5.0% 수율)의 황색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.45 (s, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.87 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.51 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.34-7.27 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.15-4.10 (m, 4H), 3.60 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 3.34 (d, J = 5.3 Hz, 4H), 3.14-3.05 (m, 4H), 2.02-1.94 (m, 5H), 1.85 (br. s, 1H), 1.62-1.51 (m, 2H); ES-LCMS m/z 570.3, 572.3 $[M+H]^+$.

[2646] 실시예 93: N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드, 4 히드로클로라이드



[2647]

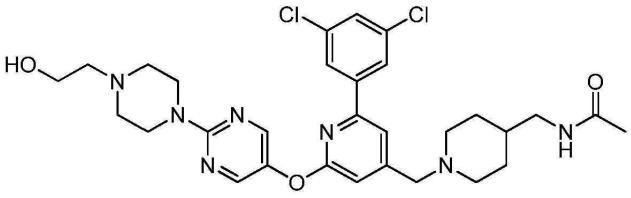
[2648] 단계 1: 에틸 2-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)아세테이트



[2649]

[2650] MeCN (5 mL) 중 N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드, 4 히드로클로라이드 (400 mg, 0.447 mmol)의 혼합물에 DIEA (289 mg, 2.234 mmol) 및 에틸 2-브로모아세테이트 (82 mg, 0.491 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 N_2 분위기 하에 15℃에서 10시간 동안 교반한 다음, 여과하고, 농축시켜 에틸 2-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)아세테이트 (350 mg, 0.426 mmol, 95.0% 수율)의 황색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.23 (s, 2H), 7.95 (s, 2H), 7.68 (s, 2H), 7.22 (s, 1H), 4.13 (q, J = 5.7 Hz, 2H), 3.84 (d, J = 4.4 Hz, 4H), 3.76 (s, 2H), 3.67-3.63 (m, 4H), 3.08 (d, J = 6.6 Hz, 4H), 2.60 (d, J = 4.4 Hz, 4H), 1.94 (d, J = 5.7 Hz, 6H), 1.76-1.66 (m, 2H), 1.21 (t, J = 3.7 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 656.3, 658.3 $[M+H]^+$.

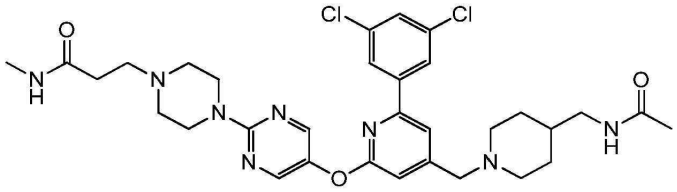
[2651] 단계 2: N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드, 4 히드로클로라이드



[2652]

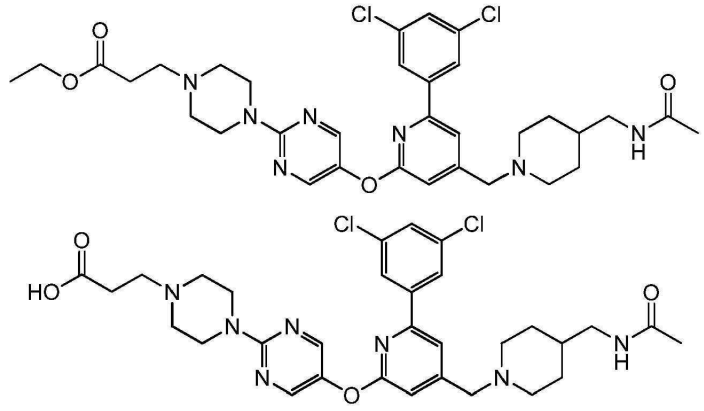
[2653] THF (10 mL) 중 에틸 2-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)아세테이트 (250 mg, 0.305 mmol)의 혼합물에 -20℃에서 $LiAlH_4$ (17.34 mg, 0.457 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 N_2 분위기 하에 -20℃에서 10시간 동안 교반한 다음, 물 1 mL로 켄칭하였다. 혼합물을 여과하고, 농축시킨 다음, 정제용 HPLC (용리액으로서 MeCN/H_2O, 산성 조건)에 의해 정제하고, 동결건조에 의해 건조시켜 N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드, 4 히드로클로라이드 (48.42 mg, 0.063 mmol, 20.8% 수율)의 백색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.48 (s, 2H), 7.94-7.85 (m, 3H), 7.54 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 4.93 (br. s, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.01-3.91 (m, 2H), 3.75 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 3.62 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 3.48 (t, J = 12.3 Hz, 2H), 3.40-3.35 (m, 3H), 3.31-3.21 (m, 2H), 3.17-3.07 (m, 3H), 2.06-1.94 (m, 5H), 1.87 (br. s, 1H), 1.64-1.50 (m, 2H); ES-LCMS m/z 614.3, 616.3 $[M+H]^+$.

[2654] 실시예 94: 3-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)-N-메틸프로판아미드, 4 히드로클로라이드



[2655]

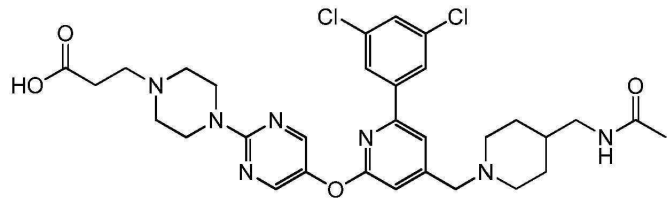
[2656] 단계 1: 에틸 3-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)프로파노에이트 및 3-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일) 옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)프로판산



[2657]

[2658] DMF (15 mL) 중 N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드 (300 mg, 0.479 mmol) 및 K_2CO_3 (397 mg, 2.87 mmol)의 혼합물에 에틸 3-브로모프로파노에이트 (173 mg, 0.957 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 냉각시키고, 여과하였다. 여과물을 농축시켜 에틸 3-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)프로파노에이트 (350 mg, 0.089 mmol, 18.5% 수율) 및 3-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)프로판산 (350 mg, 0.234 mmol, 48.9% 수율)의 혼합물을 갈색 고체로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.10-8.04 (m, 2H), 7.88 (d, J = 1.3 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.43-4.32 (m, 4H), 4.24-4.07 (m, 4H), 3.88-3.77 (m, 4H), 3.63-3.47 (m, 6H), 3.18-3.12 (m, 2H), 2.02-1.95 (m, 5H), 1.88 (br. s, 1H), 1.63 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 1.30-1.25 (m, 3H); ES-LCMS m/z 670.2, 672.2 $[M+H]^+$; ES-LCMS m/z 642.2, 644.2 $[M+H]^+$.

[2659] 단계 2: 3-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로 페닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)프로판산

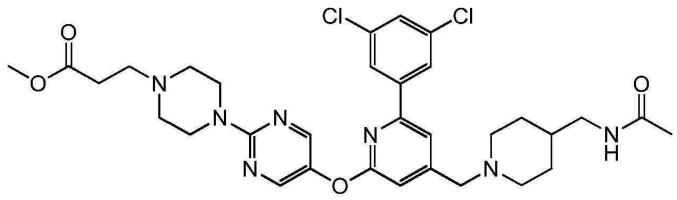


[2660]

[2661] THF (5 mL) 및 물 (5 mL) 중 에틸 3-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)프로파노에이트 (350 mg, 0.089 mmol) 및 3-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)프로판산 (350 mg, 0.234 mmol)의 혼합물에 $LiOH \cdot H_2O$ (30 mg, 0.715 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 30℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축시키고, 이 반응 혼합물을 DCM (100 mL) 및 물 (100 mL)로 희석하고, H_2O (100 mL x 2)로 추출하였다. 합한 수층을 10% HCl 수용액을 사용하여 pH를 6-7으로 조정하였다. 이어서, 혼합물을 농축시켜 3-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리

딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)프로판산 (250 mg, 0.311 mmol, 96.0% 수율)의 갈색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.09 (dd, J = 2.6, 8.4 Hz, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.71 (s, 2H), 7.43 (br. s, 1H), 7.05 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 3.83-3.74 (m, 4H), 3.44-3.37 (m, 6H), 3.20-3.13 (m, 4H), 3.11-3.01 (m, 4H), 2.57 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 1.96-1.90 (m, 5H), 1.78 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 1.43-1.33 (m, 2H); ES-LCMS m/z 642.2, 644.2 $[M+H]^+$.

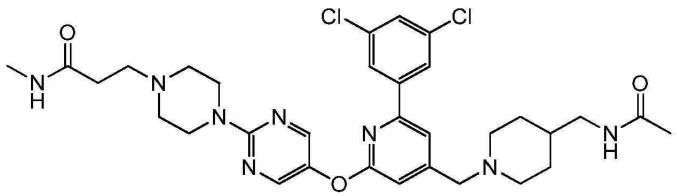
[2662] 단계 3: 메틸 3-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)프로파노에이트, 4 히드로클로라이드



[2663]

[2664] MeOH (20 mL) 중 3-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)프로판산 (200 mg, 0.249 mmol)의 용액에 HCl 용액 (MeOH 중 4.0 M, 10 mL, 40 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 30℃에서 0.5시간 동안 교반한 다음, 농축시켰다. 반응 혼합물을 H_2O (50 mL)로 희석한 다음, DCM (50 mL x 3)으로 세척하였다. 수성 상을 농축시켜 메틸 3-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)프로파노에이트, 4 히드로클로라이드 (220 mg, 0.172 mmol, 69.1% 수율)의 갈색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.32 (s, 2H), 7.82 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 4.63 (s, 4H), 3.87-3.81 (m, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.63 (s, 2H), 3.08 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 2.95 (d, J = 11.9 Hz, 3H), 2.79-2.72 (m, 2H), 2.63-2.57 (m, 4H), 2.14-2.07 (m, 3H), 1.73 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 1.30 (d, J = 17.2 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 656.2, 658.3 $[M+H]^+$.

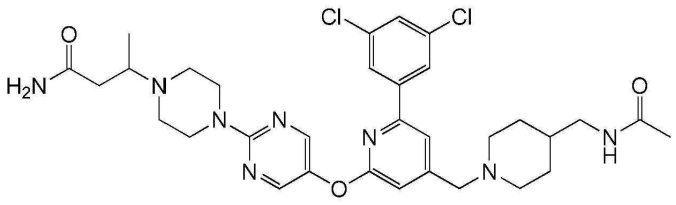
[2665] 단계 4: 3-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)-N-메틸프로판아미드, 4 히드로클로라이드



[2666]

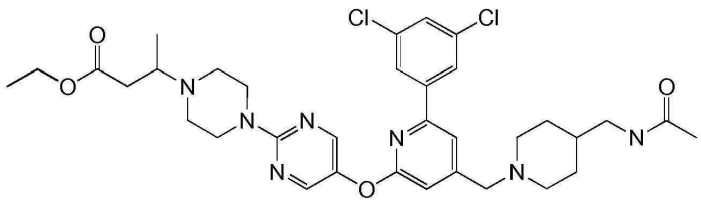
[2667] 메틸 3-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)프로파노에이트, 4 히드로클로라이드 (180 mg, 0.141 mmol) 및 메탄아민의 용액 (에탄올 중 30%, 10 mL)을 오토클레이브 중에서 70℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 정제용 HPLC (용리액으로서 MeCN/H_2O, 산성 조건)에 의해 정제하고, 동결건조에 의해 건조시켜 3-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)-N-메틸프로판아미드, 4 히드로클로라이드 (50.39 mg, 0.062 mmol, 44.1% 수율)의 황색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.47 (s, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.87 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.70 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 3.59 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 3.53-3.40 (m, 4H), 3.36-3.31 (m, 2H), 3.27-3.03 (m, 6H), 2.83-2.72 (m, 5H), 2.02-1.94 (m, 5H), 1.85 (br. s, 1H), 1.65-1.52 (m, 2H); ES-LCMS m/z 655.3, 657.3 $[M+H]^+$.

[2668] 실시예 95: 3-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)부탄아미드, 4 히드로클로라이드



[2669]

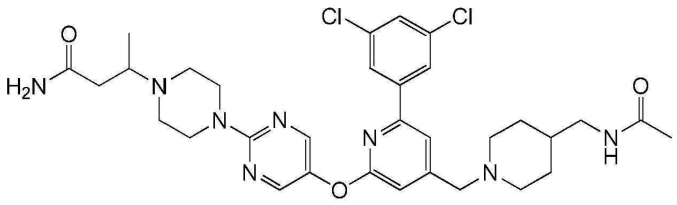
[2670] 단계 1: 에틸 3-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)부타노에이트



[2671]

[2672] N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드 (300 mg, 0.479 mmol) 및 (E)-에틸 부트-2-에노에이트 (1092 mg, 9.57 mmol)의 현탁액에 DIEA (309 mg, 2.393 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 마이크로웨이브 하에 150℃에서 3시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 농축시켜 조 물질을 수득하였다. 조 생성물을 실리카 칼럼 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 9/1)에 의해 정제하였다. TLC (DCM/MeOH= 10/1, R_f = 0.5)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 확인된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 에틸 3-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)부타노에이트 (280 mg, 0.290 mmol, 60.5% 수율)의 갈색 검을 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.22 (s, 2H), 7.66 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.34 (br. s, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.47 (br. s, 1H), 4.15-4.05 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.81-3.65 (m, 4H), 3.52 (s, 3H), 3.17 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.89-2.71 (d, J = 10.4 Hz, 3H), 2.67-2.57 (m, 4H), 2.28 (dd, J = 7.8, 14.4 Hz, 1H), 2.08-2.00 (m, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.42-1.29 (m, 4H), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.08 (d, J = 6.6 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 684.3, 686.2 $[M+H]^+$.

[2673] 단계 2: 3-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)부탄아미드, 4 히드로클로라이드

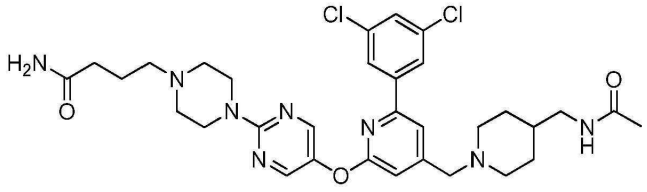


[2674]

[2675] 암모니아 기체를 -78℃ 하에 0.5시간 동안 MeOH (5 mL) 중 에틸 3-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)부타노에이트 (280 mg, 0.290 mmol)의 현탁액 내로 버블링하였다. 반응 혼합물을 밀봉된 튜브 중에서 70℃에서 48시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 정제용 HPLC (용리액으로서 MeCN/H_2O, 산성 조건)에 의해 정제하고, 목적 분획을 동결건조시켜 3-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)부탄아미드, 4 히드로클로라이드 (21.96 mg, 0.027 mmol, 9.4% 수율)의 백색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.45 (s, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.87 (d, J = 1.3 Hz, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 5.01 (d, J = 13.7 Hz, 2H), 4.53-4.40 (m, 2H), 3.85 (qd, J = 6.6, 13.2 Hz, 1H), 3.72-3.54 (m, 4H), 3.45-3.34 (m, 3H), 3.26-3.03 (m, 5H), 2.85 (dd, J = 6.4, 16.1 Hz, 1H), 2.71-2.63 (m, 1H), 2.05-1.92 (m, 5H), 1.85 (br. s, 1H),

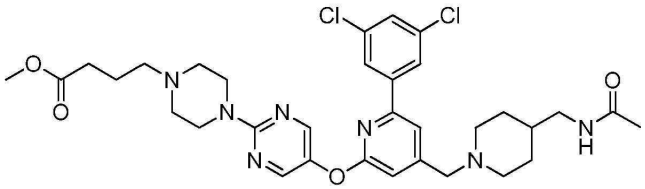
1.67-1.51 (m, 2H), 1.42 (d, J = 6.6 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 655.2, 657.3 $[M+H]^+$.

[2676] 실시예 96: 4-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)부탄아미드



[2677]

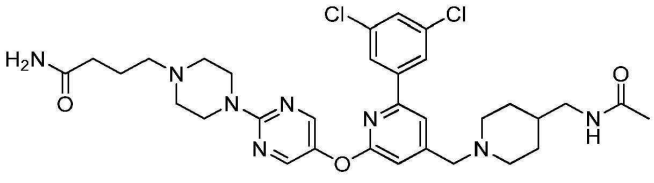
[2678] 단계 1: 에틸 4-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)부타노에이트



[2679]

[2680] MeCN (50 mL) 중 N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드 (1 g, 1.578 mmol) 및 메틸 4-브로모부타노에이트 (0.857 g, 4.73 mmol)의 용액에 K_2CO_3 (0.872 g, 6.31 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 5시간 동안 교반한 다음, 여과하고, 농축시키고, 플래쉬 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 100에서 10/1까지)에 의해 정제하였다. TLC (DCM/MeOH = 10/1, R_f = 0.5)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 확인된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 갈색 고체 메틸 4-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)부타노에이트 (0.8 g, 0.852 mmol, 54.0% 수율)를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.27 (s, 2H), 7.95 (br. s, 2H), 7.88 (br. s, 1H), 7.55-7.45 (br. s, 1H), 7.29 (br. s, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.40 (s, 4H), 3.29-3.10 (m, 6H), 3.09-3.00 (m, 6H), 2.39 (s, 2H), 2.05 (d, J = 9.7 Hz, 5H), 1.95 (br. s, 1H), 1.85-1.75 (m, 2H), 1.59-1.55 (m, 2H); ES-LCMS m/z 670.2, 672.2 $[M+H]^+$.

[2681] 단계 2: 4-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)부탄아미드, 4 히드로클로라이드

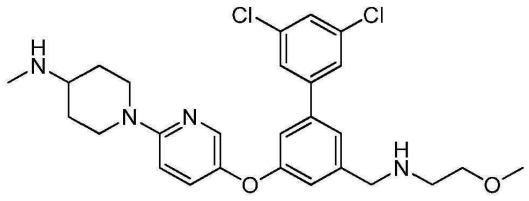


[2682]

[2683] 암모니아 기체를 -78℃ 하에 0.5시간 동안 MeOH (10 mL) 중 메틸 4-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)부타노에이트 (0.5 g, 0.533 mmol)의 현탁액 내로 버블링하였다. 이어서, 반응 혼합물을 밀봉된 튜브 중에서 80℃에서 72시간 동안 교반하였다. 용액을 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 정제용 HPLC (용리액으로서 MeCN/H_2O, 산성 조건)에 의해 정제하고, 동결건조시켜 4-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)부탄아미드, 4 히드로클로라이드 (48.75 mg, 0.061 mmol, 11.4% 수율)의 갈색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.65-8.53 (m, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.89 (d, J = 1.3 Hz, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 4.90 (d, J = 14.6 Hz, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.75 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 3.65-3.31 (m, 6H), 3.29-3.06 (m, 6H), 2.58-2.45 (m, 2H), 2.16-2.05 (m, 5H), 2.03-1.80

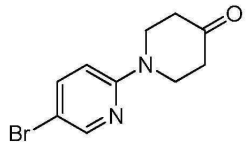
(m, 3H), 1.79-1.57 (m, 2H); ES-LCMS m/z 655.3, 657.3 $[M+H]^+$.

[2684] 실시예 97: 1-(5-((3',5'-디클로로-5-(((2-메톡시에틸)아미노)메틸)-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)피리디-2-일)-N-메틸피페리딘-4-아민



[2685]

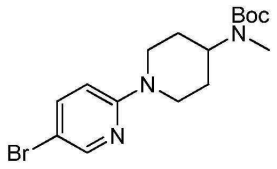
[2686] 단계 1: 1-(5-브로모피리딘-2-일)피페리딘-4-온



[2687]

[2688] 5-브로모-2-플루오로피리딘 (2.130 g, 12.11 mmol), 피페리딘-4-온 (1.0 g, 10.09 mmol) 및 K_2CO_3 (4.18 g, 30.3 mmol)을 DMF (20 mL) 중에 현탁시켰다. 반응 혼합물을 N_2 분위기 하에 100℃에서 4시간 동안 교반한 다음, 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 1/0에서 1/1)에 의해 정제하였다. TLC (PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.4)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 확인된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 1-(5-브로모피리딘-2-일)피페리딘-4-온 (1.3 g, 4.59 mmol, 45.5% 수율)의 황색 고체를 수득하였다: ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.22 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 2.4, 9.0 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.88 (t, J = 6.1 Hz, 4H), 2.58-2.43 (m, 4H); ES-LCMS m/z 254.9, 256.9 $[M+H]^+$.

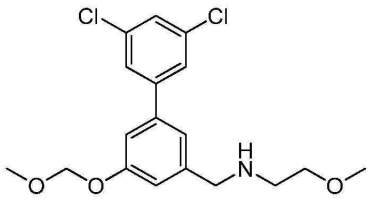
[2689] 단계 2: tert-부틸 (1-(5-브로모피리딘-2-일)피페리딘-4-일)(메틸)카르바메이트



[2690]

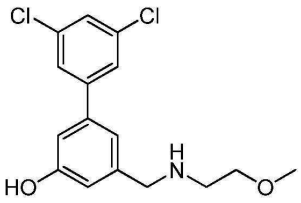
[2691] 메탄아민 (EtOH 중 30%, 2.0 mL, 5.10 mmol), 1-(5-브로모피리딘-2-일)피페리딘-4-온 (1.3 g, 5.10 mmol) 및 3 Å 분자체를 1,2-디클로로에탄 (50 mL) 중에 현탁시키고, 40℃에서 12시간 동안 교반하였다. $NaBH(OAc)_3$ (5.40 g, 25.5 mmol)을 첨가하고, 5시간 동안 교반하였다. 이어서, DIEA (2.67 mL, 15.29 mmol) 및 Boc_2O (2.366 mL, 10.19 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 추가로 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액으로 켄칭하였다. 분리 및 유기 층을 물, 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 1/0에서 1/1)에 의해 정제하였다. TLC (PE/EtOAc = 5/1, R_f = 0.3)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 확인된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 tert-부틸 (1-(5-브로모피리딘-2-일)피페리딘-4-일)(메틸)카르바메이트 (1.12 g, 2.12 mmol, 47.5% 수율)의 황색 오일을 수득하였다: ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.17 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 2.4, 9.0 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.12 (dd, J = 2.4, 9.0 Hz, 2H), 2.92-2.81 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 1.70-1.67 (m, 5H),1.46 (s, 9H); ES-LCMS m/z 370.1, 372.1 $[M+H]^+$.

[2692] 단계 3: N-((3',5'-디클로로-5-(메톡시메톡시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메틸)-2-메톡시에탄아민

[2693] 

[2694] 2-메톡시에탄아민 (0.288 g, 3.83 mmol), (3',5'-디클로로-5-(메톡시메톡시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메틸 메탄술포네이트 (1 g, 2.56 mmol) 및 K_2CO_3 (1.060 g, 7.67 mmol)을 MeCN (30 mL) 중에 현탁시켰다. 혼합물을 80℃에서 6시간 동안 교반한 다음, 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 1/0에서 2/1)에 의해 정제하였다. TLC (PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.5)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 확인된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 N-((3',5'-디클로로-5-(메톡시메톡시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메틸)-2-메톡시에탄아민 (980 mg, 2.382 mmol, 93.0% 수율)의 황색 오일을 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.49-7.42 (m, 2H), 7.31 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.17-7.12 (m, 1H), 7.08-6.99 (m, 2H), 5.26-5.18 (m, 2H), 3.87-3.81 (m, 2H), 3.55-3.44 (m, 6H), 3.38-3.31 (m, 2H), 2.88-2.77 (m, 2H); ES-LCMS m/z 370.1, 372.1 $[M+H]^+$.

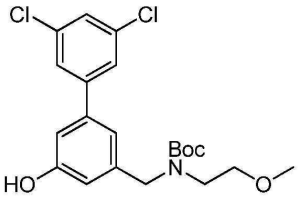
[2695] 단계 4: 3',5'-디클로로-5-(((2-메톡시에틸)아미노)메틸)-[1,1'-비페닐]-3-올

[2696] 

[2697] DCM (10 mL) 중 N-((3',5'-디클로로-5-(메톡시메톡시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메틸)-2-메톡시에탄아민 (0.98 g, 2.65 mmol)의 용액에 2 M HCl 용액 (2 mL, 4.00 mmol)을 한 번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 6시간 동안 교반한 다음, 농축시켜 3',5'-디클로로-5-(((2-메톡시에틸)아미노)메틸)-[1,1'-비페닐]-3-올 (880 mg, 2.158 mmol, 82.0% 수율)의 황색 오일을 수득하였다:

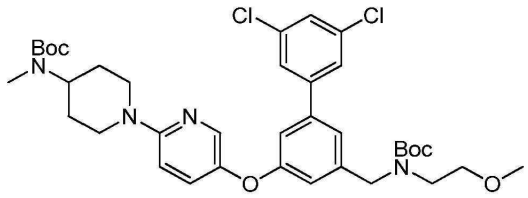
[2698] ES-LCMS m/z 326.0, 328.0 $[M+H]^+$.

[2699] 단계 5: tert-부틸 ((3',5'-디클로로-5-히드록시-[1,1'-비페닐]-3-일)메틸)(2-메톡시-에틸)카르바메이트

[2700] 

[2701] 3',5'-디클로로-5-(((2-메톡시에틸)아미노)메틸)-[1,1'-비페닐]-3-올 (1.28 g, 3.92 mmol), Boc_2O (1.822 mL, 7.85 mmol) 및 DIEA (2.056 mL, 11.77 mmol)를 DCM (20 mL) 중에 현탁시켰다. 반응물을 20℃에서 6시간 동안 교반한 다음, 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 1/0에서 1/1)에 의해 정제하였다. TLC (PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0.4)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 확인된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 tert-부틸((3',5'-디클로로-5-히드록시-[1,1'-비페닐]-3-일)메틸)(2-메톡시에틸)카르바메이트 (1.13 g, 2.12 mmol, 54.0% 수율)의 황색 오일을 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.42 (d, J = 1.7 Hz, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.28-7.26 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.07 (br. s, 1H), 4.55 (br. s, 2H), 3.47-3.40 (m, 2H), 3.36-3.28 (m, 5H), 1.48-1.40 (m, 9H); ES-LCMS m/z 448.1, 450.1 $[M+Na]^+$.

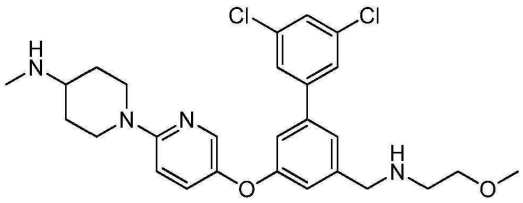
[2702] 단계 6: tert-부틸 ((5-((6-(4-((tert-부톡시카르보닐)(메틸)아미노)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)옥시)-3',5'-디클로로-[1,1'-비페닐]-3-일)메틸)(2-메톡시에틸)카르바메이트



[2703]

[2704] tert-부틸 (1-(5-브로모피리딘-2-일)피페리딘-4-일)(메틸)카르바메이트 (521 mg, 1.407 mmol), CuI (44.7 mg, 0.235 mmol), tert-부틸 ((3',5'-디클로로-5-히드록시-[1,1'-비페닐]-3-일)메틸)(2-메톡시에틸)카르바메이트 (500 mg, 1.173 mmol), 피콜린산 (57.8 mg, 0.469 mmol) 및 K_3PO_4 (747 mg, 3.52 mmol)를 DMSO (20 mL) 중에 현탁시켰다. 반응 혼합물을 N_2 분위기 하에 130℃에서 20시간 동안 교반한 다음, 여과하였다. 여과물을 DCM (200 mL)으로 희석한 다음, 물 (20 mL x 3), 염수 (20 mL x 3)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시켰다. 고체를 여과에 의해 제거하고, 여과물을 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 1/0에서 1/1)에 의해 정제하였다. TLC (PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0.6)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 확인된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 tert-부틸 ((5-((6-(4-((tert-부톡시카르보닐)(메틸)아미노)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)옥시)-3',5'-디클로로-[1,1'-비페닐]-3-일)메틸)(2-메톡시에틸)카르바메이트 (320 mg, 0.402 mmol, 34.3% 수율)의 황색 오일을 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.03 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.38-7.30 (m, 3H), 7.25-7.21 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.94 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 6.82 (br. s, 1H), 6.69 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 3.54-3.38 (m, 4H), 3.30 (s, 4H), 2.93-2.77 (m, 4H), 2.73 (br. s, 3H), 1.74 (br. s, 4H), 1.47 (s, 18H); ES-LCMS m/z 715.3, 717.3 $[M+H]^+$.

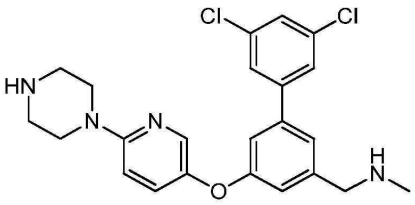
[2705] 단계 7: 1-(5-((3',5'-디클로로-5-(((2-메톡시에틸)아미노)메틸)-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)피리딘-2-일)-N-메틸피페리딘-4-아민, 3 히드로클로라이드



[2706]

[2707] DCM (15 mL) 중 tert-부틸 ((5-((6-(4-((tert-부톡시카르보닐)(메틸)아미노)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)옥시)-3',5'-디클로로-[1,1'-비페닐]-3-일)메틸)(2-메톡시에틸)카르바메이트 (320 mg, 0.447 mmol)의 용액에 TFA (5.0 mL, 64.9 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 20℃에서 2시간 동안 교반한 다음, 농축시키고, 정제용 HPLC (용리액으로서 MeCN/H_2O, 산성 조건)에 의해 정제하고, 동결건조에 의해 건조시켜 1-(5-((3',5'-디클로로-5-(((2-메톡시에틸)아미노)메틸)-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)피리딘-2-일)-N-메틸피페리딘-4-아민, 3 히드로클로라이드 (38.46 mg, 0.062 mmol, 13.7% 수율)의 백색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.97 (dd, J = 2.7, 9.8 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 1.7 Hz, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.55 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 4.35 (d, J = 14.2 Hz, 2H), 4.30 (s, 2H), 3.72-3.66 (m, 2H), 3.54-3.35 (m, 6H), 3.28-3.24 (m, 2H), 2.80-2.72 (m, 3H), 2.31 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 1.85 (dq, J = 3.8, 12.2 Hz, 2H); ES-LCMS m/z 515.2, 517.2 $[M+H]^+$.

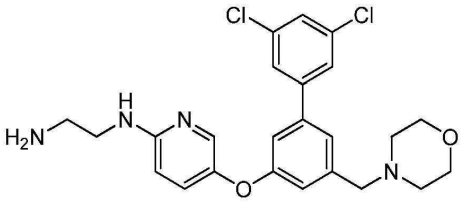
[2708] 실시예 98: 1-(3',5'-디클로로-5-((6-(피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)-[1,1'-비페닐]-3-일)-N-메틸메탄아민, 3 히드로클로라이드



[2709]

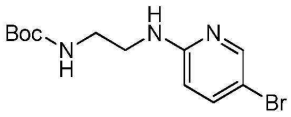
[2710] NMP (3 mL) 중 tert-부틸 ((5-((6-브로모피리딘-3-일)옥시)-3',5'-디클로로-[1,1'-비페닐]-3-일)메틸)(메틸)카르바메이트 (0.2 g, 0.372 mmol) 및 K_2CO_3 (0.103 g, 0.743 mmol)의 혼합물에 tert-부틸 피페라진-1-카르복실레이트 (0.138 g, 0.743 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 마이크로웨이브 하에 160℃에서 3시간 동안 교반한 다음, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (용리액으로서 MeCN/H_2O, 산성 조건)에 의해 정제하고, 동결건조에 의해 건조시켜 1-(3',5'-디클로로-5-((6-(피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)-[1,1'-비페닐]-3-일)-N-메틸메탄아민, 3 히드로클로라이드 (61.53 mg, 0.111 mmol, 30.0% 수율)를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.00 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.97-7.85 (m, 1H), 7.63 (s, 2H), 7.56 (br. s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.48-7.37 (m, 2H), 7.31 (br. s, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.97 (br. s, 4H), 3.46 (br. s, 4H), 2.74 (s, 3H); ES-LCMS m/z 443.1, 445.1 $[M+H]^+$.

[2711] 실시예 99: N1-(5-((3',5'-디클로로-5-(모르폴리노메틸)-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)피리딘-2-일)에탄-1,2-디아민, 3 히드로클로라이드



[2712]

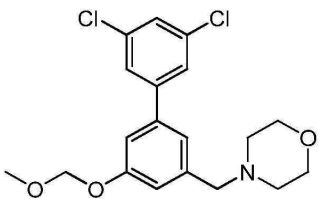
[2713] 단계 1: tert-부틸 (2-((5-브로모피리딘-2-일)아미노)에틸)카르바메이트



[2714]

[2715] MeCN (10 mL) 중 5-브로모-2-플루오로피리딘 (1 g, 5.68 mmol) 및 tert-부틸 (2-아미노에틸)카르바메이트 (0.910 g, 5.68 mmol)의 용액에 K_2CO_3 (0.785 g, 5.68 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반한 다음, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 1/1)에 의해 정제하였다. 생성물을 함유하는 것으로 확인된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 tert-부틸 (2-((5-브로모피리딘-2-일)아미노)에틸)카르바메이트 (1.5 g, 4.74 mmol, 83.0% 수율)의 백색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.08 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.89 (br. s, 1H), 3.41 (q, J = 5.5 Hz, 2H), 3.33 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 1.42 (s, 9H); ES-LCMS m/z 316.0, 318.0 $[M+H]^+$.

[2716] 단계 2: 4-((3',5'-디클로로-5-(메톡시메톡시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메틸)모르폴린

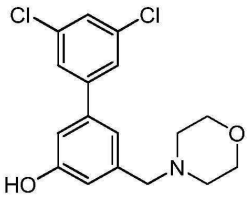


[2717]

[2718] MeCN (50 mL) 중 (3',5'-디클로로-5-(메톡시메톡시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메틸 메탄술포네이트 (3 g, 7.67

mmol) 및 K_2CO_3 (3.18 g, 23.00 mmol)의 용액에 모르폴린 (1.336 g, 15.33 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 12시간 동안 교반한 다음, 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 5/1)에 의해 정제하였다. TLC (PE/EA = 5/1, R_f = 0.6)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 확인된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 4-((3',5'-디클로로-5-(메톡시메톡시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메틸)모르폴린 (2 g, 4.97 mmol, 64.8% 수율)의 담황색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.37 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.00 (d, J = 15.0 Hz, 2H), 5.15 (s, 2H), 3.64-3.60 (m, 2H), 3.44 (m, 4H), 3.42 (s, 3H), 2.41 (m, 4H); ES-LCMS m/z 382.0, 384.0 $[M+H]^+$.

[2719] 단계 3: 3',5'-디클로로-5-(모르폴리노메틸)-[1,1'-비페닐]-3-올

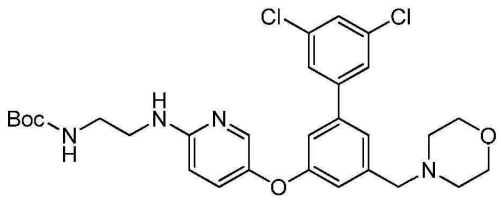


[2720]

[2721] DCM (100 mL) 중 4-((3',5'-디클로로-5-(메톡시메톡시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메틸)모르폴린 (2.2 g, 5.75 mmol)의 용액에 진한 HCl (2 mL, 24.6 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반한 다음, 농축시켜 3',5'-디클로로-5-(모르폴리노메틸)-[1,1'-비페닐]-3-올 (2 g, 5.32 mmol, 92.0% 수율)을 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.60 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.46-7.42 (m, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.12 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 4.38-4.32 (m, 2H), 4.03 (dd, J = 2.9, 13.0 Hz, 2H), 3.84-3.76 (m, 2H), 3.40 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 3.27-3.18 (m, 2H),

[2722] ES-LCMS m/z 338.0, 340.0 $[M+H]^+$.

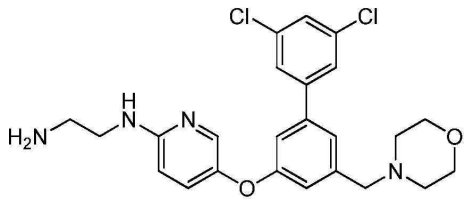
[2723] 단계 4: tert-부틸 (2-((5-((3',5'-디클로로-5-(모르폴리노메틸)-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)피리딘-2-일)아미노)에틸)카르바메이트



[2724]

[2725] 1,4-디옥산 (10 mL) 중 tert-부틸 (2-((5-브로모피리딘-2-일)아미노)에틸)카르바메이트 (300 mg, 0.949 mmol), 3',5'-디클로로-5-(모르폴리노메틸)-[1,1'-비페닐]-3-올 (289 mg, 0.854 mmol), Cs_2CO_3 (618 mg, 1.898 mmol) 및 2-(디메틸아미노)아세트산 (19.57 mg, 0.190 mmol)의 현탁액에 CuI (36.1 mg, 0.190 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 N_2 분위기 하에 110℃에서 16시간 동안 교반한 다음, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 4/1)에 의해 정제하였다. 생성물을 함유하는 것으로 확인된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 tert-부틸(2-((5-((3',5'-디클로로-5-(모르폴리노메틸)-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)피리딘-2-일)아미노)에틸)카르바메이트 (220 mg, 0.384 mmol, 40.4% 수율)의 황색 오일을 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.94 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.41-7.29 (m, 3H), 7.22-7.13 (m, 2H), 6.94 (s, 2H), 6.46 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.70 (t, J = 4.4 Hz, 4H), 3.52-3.42 (m, 4H), 3.38 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 2.45 (br. s, 4H), 1.43 (s, 9H); ES-LCMS m/z 573.2, 575.2 $[M+H]^+$.

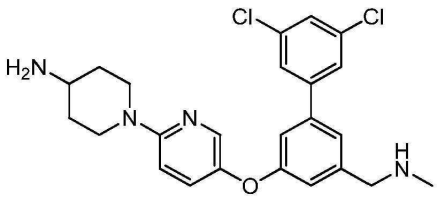
[2726] 단계 5: N1-(5-((3',5'-디클로로-5-(모르폴리노메틸)-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)피리딘-2-일)에탄-1,2-디아민, 3 히드로클로라이드



[2727]

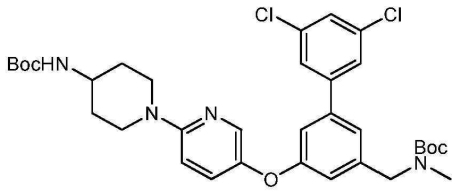
[2728] DCM (0.5 mL) 중 tert-부틸 (2-((5-((3',5'-디클로로-5-(모르폴리노메틸)-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)피리딘-2-일)아미노)에틸)카르바메이트 (180 mg, 0.314 mmol) 및 2,6-디메틸피리딘 (0.366 mL, 3.14 mmol)의 용액에 tert-부틸디메틸실릴 트리플루오로메탄술포네이트 (0.721 mL, 3.14 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 N_2 분위기 하에 20℃에서 8시간 동안 교반한 다음, 농축시키고, 정제용 HPLC (용리액으로서 MeCN/H_2O, 산성 조건)에 의해 정제하고, 동결건조에 의해 건조시켜 N1-(5 -((3',5'-디클로로-5-(모르폴리노메틸)-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)피리딘-2-일)에탄-1,2-디아민, 3 히드로클로라이드 (54.01 mg, 0.091 mmol, 29.0% 수율)를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.95 (dd, J = 2.6, 9.7 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 1.7 Hz, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.50 (d, J = 1.7 Hz, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.25 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.03 (d, J = 10.5 Hz, 2H), 3.90-3.73 (m, 4H), 3.39 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 3.31 (br. s, 2H), 3.27-3.18 (m, 2H); ES-LCMS m/z 473.1, 475.1 $[M+H]^+$.

[2729] 실시예 100: 1-(5-((3',5'-디클로로-5-((메틸아미노)메틸)-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)피리딘-2-일)피페리딘-4-아민, 3 히드로클로라이드



[2730]

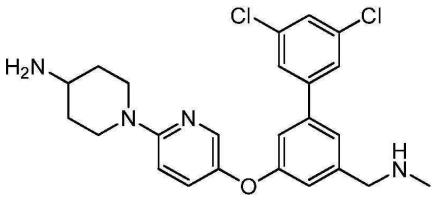
[2731] 단계 1: tert-부틸 ((5-((6-(4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)옥시)-3',5'-디클로로-[1,1'-비페닐]-3-일)메틸)(메틸)카르바메이트



[2732]

[2733] NMP (50 mL) 중 tert-부틸 ((5-((6-브로모피리딘-3-일)옥시)-3',5'-디클로로-[1,1'-비페닐]-3-일)메틸)(메틸)카르바메이트 (0.2 g, 0.372 mmol) 및 tert-부틸 피페리딘-4-일카르바메이트 (0.089 g, 0.446 mmol)의 용액에 Cs_2CO_3 (0.363 g, 1.115 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 마이크로웨이브 하에 160℃에서 2시간 동안 교반하였다. 유기 층을 여과하고, 여과물을 농축시켜 tert-부틸 ((5-((6-(4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)옥시)-3',5'-디클로로-[1,1'-비페닐]-3-일)메틸)(메틸)카르바메이트 (0.2 g, 0.182 mmol, 49.1% 수율)를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.06-8.00 (m, 1H), 7.42-7.36 (m, 2H), 7.34-7.27 (m, 2H), 7.26-7.22 (m, 2H), 7.16 (s, 1H), 6.69 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 3.68 (d, J = 13.0 Hz, 2H), 3.42-3.32 (m, 2H), 3.01-2.95 (m, 2H), 2.93-2.87 (m, 3H), 2.74-2.64 (m, 3H), 1.89-1.82 (m, 4H), 1.46-1.44 (m, 18H).

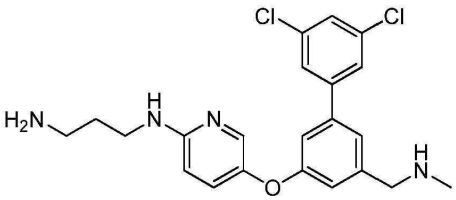
[2734] 단계 2: 1-(5-((3',5'-디클로로-5-((메틸아미노)메틸)-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)피리딘-2-일)피페리딘-4-아민, 3 히드로클로라이드



[2735]

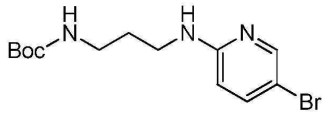
[2736] DCM (10 mL) 중 tert-부틸 ((5-((6-(4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)옥시)-3',5'-디클로로-[1,1'-비페닐]-3-일)메틸)(메틸)카르바메이트 (150 mg, 0.228 mmol)의 용액에 TFA (1300 mg, 11.4 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 농축시키고, 정제용 HPLC (용리액으로서 MeCN/H_2O, 산성 조건)에 의해 정제하고, 동결건조에 의해 건조시켜 1-(5-((3',5'-디클로로-5-((메틸아미노)메틸)-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)피리딘-2-일)피페리딘-4-아민, 3 히드로클로라이드 (60 mg, 0.106 mmol, 46.4% 수율)를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.29 (s, 2H), 8.22 (s, 3H), 7.98 (s, 1H), 7.78 (s, 2H), 7.68 (m, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.13 (m, 1H), 7.05 (m, 2H), 4.30-4.27 (m, 2H), 4.10-4.09 (m, 2H), 3.27 (m, 1H), 2.94 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 1.98-1.95 (m, 2H), 1.57-1.54 (m, 2H); ES-LCMS m/z 456.9, 458.7 $[M+H]^+$.

[2737] 실시예 101: N1-(5-((3',5'-디클로로-5-((메틸아미노)메틸)-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)피리딘-2-일)프로판-1,3-디아민



[2738]

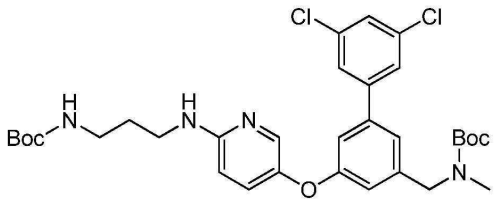
[2739] 단계 1: tert-부틸 (3-((5-브로모피리딘-2-일)아미노)프로필)카르바메이트



[2740]

[2741] MeOH (100 mL) 중 5-브로모-2-플루오로피리딘 (5 g, 28.4 mmol)의 혼합물에 K_2CO_3 (11.78 g, 85 mmol) 및 tert-부틸 (3-아미노프로필)카르바메이트 (9.90 g, 56.8 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반한 다음, 여과하였다. 여과물을 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 2/1)에 의해 정제하였다. TLC (PE/EtOAc = 2/1, R_f = 0.4)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 확인된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 tert-부틸 (3-((5-브로모피리딘-2-일)아미노)프로필)카르바메이트 (3 g, 8.18 mmol, 28.8% 수율)의 백색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.07 (d, J = 2.21 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 2.09, 8.71 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 8.82 Hz, 1H), 3.34 (q, J = 6.39 Hz, 2H), 3.19 (q, J = 5.88 Hz, 2H), 1.71 (q, J = 6.39 Hz, 2H), 1.43 (s, 9H); ES-LCMS m/z 330.1 $[M+H]^+$.

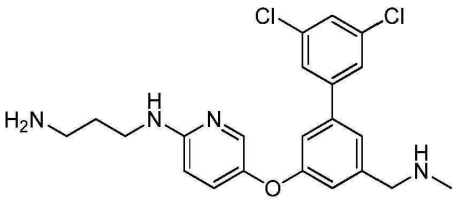
[2742] 단계 2: tert-부틸 ((5-((6-((3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)프로필)아미노)피리딘-3-일)옥시)-3',5'-디클로로-[1,1'-비페닐]-3-일)메틸)(메틸)카르바메이트



[2743]

[2744] 1,4-디옥산 (120 mL) 중 tert-부틸 ((3',5'-디클로로-5-히드록시-[1,1'-비페닐]-3-일)메틸)(메틸)카르바메이트 (800 mg, 2.093 mmol)의 혼합물에 tert-부틸 (3-((5-브로모피리딘-2-일)아미노)프로필)카르바메이트 (1037 mg, 3.14 mmol), 2-(디메틸아미노)아세트산 (86 mg, 0.837 mmol), CuI (80 mg, 0.419 mmol) 및 Cs_2CO_3 (1364 mg, 4.19 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 N_2 분위기 하에 120℃에서 48시간 동안 교반한 다음, 여과하였다. 여과물을 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 3/2)에 의해 정제하였다. TLC (PE/EtOAc = 3/2, R_f = 0.4)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 확인된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 tert-부틸 ((5-((6-((3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)프로필)아미노)피리딘-3-일)옥시)-3',5'-디클로로-[1,1'-비페닐]-3-일)메틸)(메틸)카르바메이트 (1 g, 1.583 mmol, 76.0% 수율)의 백색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.77 (s, 1H), 7.53 (s, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.25 (dd, J = 2.69, 9.05 Hz, 1H), 7.15 (s, 2H), 6.76 (br. s, 1H), 6.57 (d, J = 9.05 Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.32 (J = 6.85 Hz, 2H), 3.14 (t, J = 6.85 Hz, 2H), 2.81 (s, 3H), 1.75 (t, J = 6.72 Hz, 2H), 1.46-1.36 (m, 18H); ES-LCMS m/z 631.2, 633.2 $[M+H]^+$.

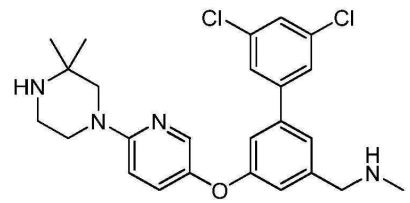
[2745] 단계 3: N1-(5-((3',5'-디클로로-5-((메틸아미노)메틸)-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)피리딘-2-일)프로판-1,3-디아민, 3 히드로클로라이드



[2746]

[2747] DCM (40 mL) 중 tert-부틸 ((5-((6-((3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)프로필)아미노)피리딘-3-일)옥시)-3',5'-디클로로-[1,1'-비페닐]-3-일)메틸)(메틸)카르바메이트 (1.1 g, 1.742 mmol)의 혼합물에 TFA (5 mL)를 천천히 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 0.5시간 동안 교반한 다음, 여과하였다. 여과물을 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 정제용 HPLC (용리액으로서 MeCN/H_2O, 산성 조건)에 의해 정제하고, 동결건조에 의해 건조시켜
N1-(5-((3',5'-디클로로-5-((메틸아미노)메틸)-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)피리딘-2-일)프로판-1,3-디아민, 3 히드로클로라이드 (371.86 mg, 0.688 mmol, 39.5% 수율)의 회백색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.89 (dd, J = 2.76, 9.79 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 2.51 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 2.01 Hz, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.54-7.52 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.24 (d, J = 9.54 Hz, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.57 (t, J = 7.03 Hz, 2H), 3.17-3.11 (m, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.13 (q, J = 7.28 Hz, 2H); ES-LCMS m/z 431.1, 433.1 $[M+H]^+$.

[2748] 실시예 102: 1-(3',5'-디클로로-5-((6-(3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)-[1,1'-비페닐]-3-일)-N-메틸메탄아민, 3 히드로클로라이드



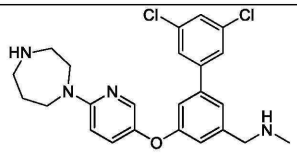
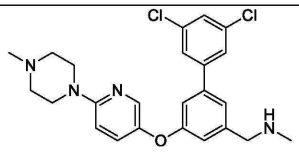
[2749]

[2750] NMP (5 mL) 중 tert-부틸 ((5-((6-브로모피리딘-3-일)옥시)-3',5'-디클로로-[1,1'-비페닐]-3-일)메틸)(메틸)카르바메이트 (300 mg, 0.557 mmol), tert-부틸 2,2-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (500 mg, 2.333 mmol) 및 Cs_2CO_3 (545 mg, 1.672 mmol)의 혼합물을 마이크로웨이브 하에 190℃에서 1.5시간 동안 교반한 다음, 여과하였다. 여과물을 농축시키고, 잔류물을 정제용 HPLC (용리액으로서 MeCN/H_2O, 산성 조건)에 의해 정제하고, 동결건조에 의해 건조시켜 1-(3',5'-디클로로-5-((6-(3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)-[1,1'-비페닐]-3-

일)-N-메틸메탄아민, 3 히드로클로라이드 (10.01 mg, 0.017 mmol, 3.1% 수율)의 담황색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.02-7.93 (m, 2H), 7.64 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.52 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 4.25 (s, 2H), 4.01-3.95 (m, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.54-3.47 (m, 2H), 2.75 (s, 3H), 1.56-1.48 (m, 6H); ES-LCMS m/z 471.1, 473.2 $[M+H]^+$.

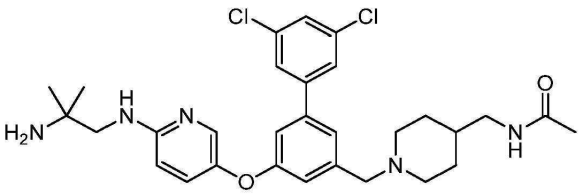
[2751] 실시예 103-104 (표 5)를 실시예 102에 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[2752] 표 5

실시예	구조 / 명칭	^{1}H NMR	LCMS
103	 1-(5-((6-(1,4-디아제판-1-일)피리딘-3-일)옥시)-3',5'-디클로로-[1,1'-비페닐]-3-일)-N-메틸메탄아민	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) *δ* ppm 7.98-7.91 (m, 2H), 7.64 (d, *J* = 1.8 Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.50 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.46-7.39 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 4.25 (s, 2H), 4.16-4.10 (m, 2H), 3.87 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.58-3.51 (m, 2H), 3.49-3.42 (m, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.34 (d, *J* = 4.9 Hz, 2H)	ES-LCMS *m/z* 457.1, 459.2 $[M+H]^+$.
104	 1-(3',5'-디클로로-5-((6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)-[1,1'-비페닐]-3-일)-N-메틸메탄아민	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) *δ* ppm 8.10-8.08 (m, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.67-7.62 (m, 4H), 7.47 (s, 2H), 7.41 (s, 1H), 4.50 (d, *J* = 14.0 Hz, 2H), 4.29 (s, 2H), 3.82-3.73 (m, 4H), 3.50-3.44 (m, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.84-2.72 (m, 3H)	ES-LCMS *m/z* 457.2, 459.2 $[M+H]^+$.

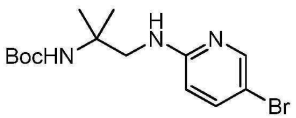
[2753]

[2754] 실시예 105: N-((1-((5-((6-((2-아미노-2-메틸프로필)아미노)피리딘-3-일)옥시)-3',5'-디클로로-[1,1'-비페닐]-3-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드, 3 히드로클로라이드



[2755]

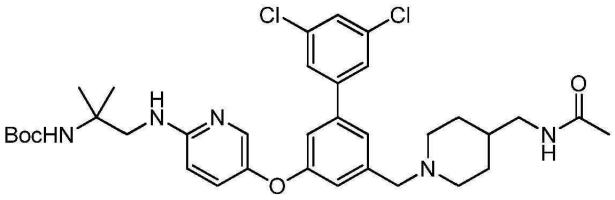
[2756] 단계 1: tert-부틸 (1-((5-브로모피리딘-2-일)아미노)-2-메틸프로판-2-일)카르바메이트



[2757]

[2758] NMP (0.5 mL) 중 2-메틸프로판-1,2-디아민 (2.3 g, 26.1 mmol) 및 피리딘 (2.53 mL, 31.3 mmol)의 용액에 5-브로모-2-플루오로피리딘 (3.67 g, 20.87 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서, Boc_2O (12.12 mL, 52.2 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 농축시키고, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 1/0에서 3/1)에 의해 정제하여 tert-부틸 (1-((5-브로모피리딘-2-일)아미노)-2-메틸프로판-2-일)카르바메이트 (1.8 g, 5.23 mmol, 20.0% 수율)를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.05 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.48-7.35 (m, 1H), 6.41-6.31 (m, 1H), 3.46 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 1.46-1.37 (m, 9H), 1.31 (s, 6H); ES-LCMS m/z 344.0, 346.0 $[M+H]^+$.

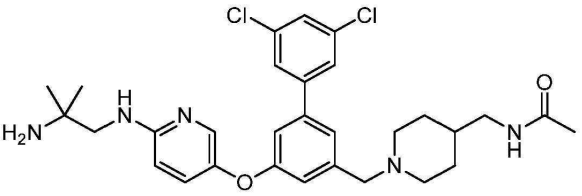
[2759] 단계 2: tert-부틸 (1-((5-((5-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-3',5'-디클로로-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)피리딘-2-일)아미노)-2-메틸프로판-2-일)카르바메이트



[2760]

[2761] 1,4-디옥산 (30 mL) 중 N-((1-((3',5'-디클로로-5-히드록시-[1,1'-비페닐]-3-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드 (0.5 g, 1.227 mmol), tert-부틸 (1-((5-브로모피리딘-2-일)아미노)-2-메틸-프로판-2-일)카르바메이트 (0.423 g, 1.227 mmol), Cs_2CO_3 (0.400 g, 1.227 mmol) 및 2-(디메틸아미노)아세트산 (0.040 mL, 0.368 mmol)의 혼합물에 CuI (0.024 mL, 0.123 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 N_2 분위기 하에 100℃에서 16시간 동안 교반한 다음, 여과하고, 농축시키고, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 1/0에서 5/1)에 의해 정제하였다. TLC (DCM/MeOH = 3/1, R_f = 0.5)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 확인된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 tert-부틸 (1-((5-((5-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-3',5'-디클로로-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)피리딘-2-일)아미노)-2-메틸프로판-2-일)카르바메이트 (150 mg, 0.179 mmol, 14.6% 수율)의 갈색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.91 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.43-7.29 (m, 2H), 7.19-7.15 (m, 3H), 6.89-6.78 (m, 2H), 6.56-6.48 (m, 1H), 4.27-4.08 (m, 2H), 3.51 (m, 2H), 3.49-3.45 (m, 2H), 3.16-3.13 (m, 2H), 2.89-2.78 (m, 2H), 1.97-1.90 (m, 5H), 1.85-1.80 (m, 1H), 1.50 (m, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.35 (s, 6H); ES-LCMS m/z 670.1, 672.1 $[M+H]^+$.

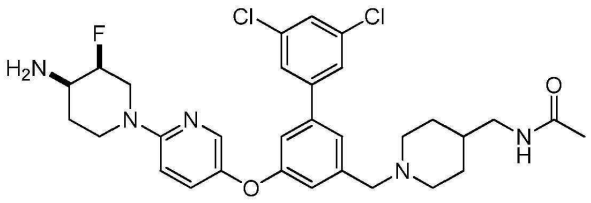
[2762] 단계 3: N-((1-((5-((6-((2-아미노-2-메틸프로필)아미노)피리딘-3-일)옥시)-3',5'-디클로로-[1,1'-비페닐]-3-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드, 3 히드로클로라이드



[2763]

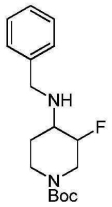
[2764] DCM (20 mL) 중 tert-부틸 (1-((5-((5-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-3',5'-디-클로로-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)피리딘-2-일)아미노)-2-메틸프로판-2-일)카르바메이트 (150 mg, 0.224 mmol)의 용액에 TFA (2 mL, 0.224 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 30℃에서 4시간 동안 교반한 다음, 농축시키고, 정제용 HPLC (용리액으로서 MeCN/H_2O, 산성 조건)에 의해 정제하고, 동결건조에 의해 건조시켜 N-((1-((5-((6-((2-아미노-2-메틸프로필)아미노)피리딘-3-일)옥시)-3',5'-디클로로-[1,1'-비페닐]-3-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드, 3 히드로클로라이드 (51.13 mg, 0.072 mmol, 32.1% 수율)의 연황색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.99 (dd, J = 2.5, 9.8 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.66-7.60 (m, 1H), 7.53-7.43 (m, 3H), 7.38 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.42-4.29 (m, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.52 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 3.13 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.03 (t, J = 12.2 Hz, 2H), 2.03-1.91 (m, 5H), 1.84 (br. s, 1H), 1.68-1.53 (m, 2H), 1.49 (s, 6H); ES-LCMS m/z 570.2, 572.3 $[M+H]^+$.

[2765] 실시예 106: N-((1-((5-((6-((시스)-4-아미노-3-플루오로피페리딘-1-일)피리딘-3-일)옥시)-3',5'-디클로로-[1,1'-비페닐]-3-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드, 3 히드로클로라이드



[2766]

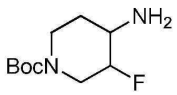
[2767] 단계 1: tert-부틸 4-(벤질아미노)-3-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트



[2768]

[2769] 페닐메탄아민 (4.93 g, 46.0 mmol), tert-부틸 3-플루오로-4-옥소피페리딘-1-카르복실레이트 (2.0 g, 9.21 mmol) 및 4 Å 분자체 (2 g, 9.21 mmol)의 혼합물을 DCE (150 mL) 중에 현탁시키고, 40℃에서 15시간 동안 교반하였다. 소듐 트리아세톡시보로히드라이드 (9.76 g, 46.0 mmol)를 첨가하고, N_2 분위기 하에 40℃에서 5시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액 (100 mL)으로 천천히 켄칭하고, EtOAc (200 mL)로 추출하였다. 유기 층을 H_2O (200 mL x 2), 염수 (200 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 조 물질을 수득하였다. 조 물질을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (순수 PE에서 PE/EA = 10/1-1/1, TLC: PE/EA = 1/1, R_f = 0.3)에 의해 정제하고, 농축시켜 tert-부틸 4-(벤질아미노)-3-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (2.1 g, 6.40 mmol, 69.5% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.30-7.27 (m, 3H), 7.25-7.12 (m, 2H), 4.76-4.57 (m, 1H), 4.25 (br d, J = 7.1 Hz, 1H), 4.16-3.83 (m, 2H), 3.01-2.47 (m, 4H), 1.76-1.57 (m, 2H), 1.39 (s, 9H); ES-LCMS m/z 309.2 $[M+H]^+$.

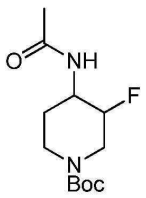
[2770] 단계 2: tert-부틸 4-아미노-3-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트



[2771]

[2772] 메탄올 (100 mL) 중 tert-부틸 4-(벤질아미노)-3-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (2.0 g, 6.10 mmol)의 용액에 N_2 분위기 하에 20% $Pd(OH)_2$ (0.428 g, 0.610 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 50 psi H_2 분위기 하에 50℃에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축시켜 tert-부틸 4-아미노-3-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (1.1 g, 4.79 mmol, 79.0% 수율)를 담황색 오일로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4.65-4.44 (m, 1H), 4.28 (br d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.15-3.83 (m, 1H), 3.06-2.77 (m, 3H), 1.71-1.61 (m, 2H), 1.44 (s, 9H); ES-LCMS m/z 163.2 $[M-t-Bu+H]^+$.

[2773] 단계 3: tert-부틸 4-아세트아미도-3-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트

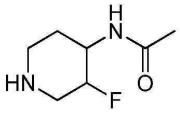


[2774]

[2775] DCM (50 mL) 중 tert-부틸 4-아미노-3-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (1 g, 4.35 mmol)의 용액에 아세틸 클로라이드 (0.410 g, 5.22 mmol)를 적가한 다음, DIEA (1.520 mL, 8.70 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 N_2 분위기 하에 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액 (100 mL)으로 천천히 켄칭

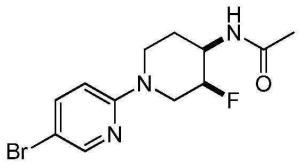
하고, EtOAc (200 mL)로 추출하였다. 유기 층을 H_2O (200 mL x 2), 염수 (200 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 조 물질을 수득하였다. 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (순수 PE에서 PE/EtOAc = 1/1)에 의해 정제하였다. TLC (PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0.3)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 확인된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 tert-부틸 4-아세트아미도-3-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (850 mg, 3.10 mmol, 71.3% 수율)의 황색 오일을 백색 고체로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4.72-4.55 (m, 1H), 4.43-4.11 (m, 2H), 4.09-3.99 (m, 1H), 3.04-2.69 (m, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.73-1.66 (m, 2H), 1.44 (s, 9H); ES-LCMS m/z 205.2 $[M-t-Bu+H]^+$.

[2776] 단계 4: N-(3-플루오로피페리딘-4-일)아세트아미드, 트리플루오로아세트산 염

[2777] 

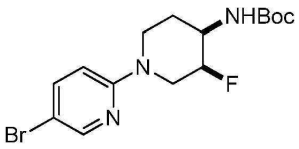
[2778] tert-부틸 4-아세트아미도-3-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (800 mg, 3.08 mmol)를 TFA/DCM (20%, 20 mL) 중에 용해시켰다. 반응 혼합물을 25℃에서 3시간 동안 교반한 다음, 농축시켜 N-(3-플루오로피페리딘-4-일)아세트아미드, 트리플루오로아세트산 염 (700 mg, 1.53 mmol, 49.7% 수율)의 갈색 오일을 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4.18-3.94 (m, 1H), 3.61-3.48 (m, 1H), 3.47-2.83 (m, 4H), 2.18-1.93 (m, 1H), 1.93-1.88 (m, 3H), 1.85-1.67 (m, 1H).

[2779] 단계 5: N-((시스)-1-(5-브로모피리딘-2-일)-3-플루오로피페리딘-4-일)아세트아미드

[2780] 

[2781] NMP (2.0 mL) 중 5-브로모-2-플루오로피리딘 (900 mg, 5.11 mmol), N-(3-플루오로피페리딘-4-일)아세트아미드, 트리플루오로아세트산 염 (1683 mg, 6.14 mmol) 및 DIEA (1.786 mL, 10.23 mmol)의 현탁액을 마이크로웨이브 중에서 160℃에서 3시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 DCM (100 mL)을 첨가하고, 물 (100 x 5 mL)로 세척하였다. 유기 층을 $MgSO_4$ 상에서 건조시킨 다음, 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 20/1에서 5/1)에 의해 정제하였다. TLC (DCM/MeOH = 10/1, R_f = 0.7)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 확인된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 N-((시스)-1-(5-브로모피리딘-2-일)-3-플루오로피페리딘-4-일)아세트아미드 (1.2 g, 3.04 mmol, 59.4% 수율)의 황색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.07 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 2.5, 9.0 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.83-4.65 (m, 1H), 4.58-4.51 (m, 1H), 4.30-4.23 (m, 1H), 4.15-4.01 (m, 1H), 3.10-2.94 (m, 1H), 2.92-2.84 (m, 1H), 1.94 (s, 3H), 1.81-1.74 (m, 2H); ES-LCMS m/z 316.2, 318.2 $[M+H]^+$.

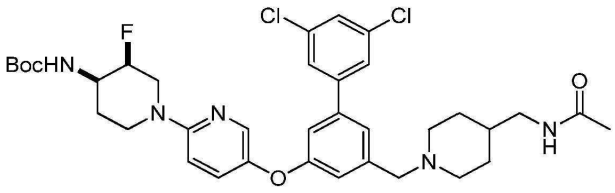
[2782] 단계 6: tert-부틸 ((시스)-1-(5-브로모피리딘-2-일)-3-플루오로피페리딘-4-일)카르바메이트

[2783] 

[2784] 1,4-디옥산 (20 mL) 중 N-((시스)-1-(5-브로모피리딘-2-일)-3-플루오로피페리딘-4-일)아세트아미드 (600 mg, 1.898 mmol)의 용액에 수성 HCl (2.0 M, 4.74 mL, 9.49 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 N_2 분위기 하에 120℃에서 16시간 동안 교반하였다. NaOH (759 mg, 18.98 mmol)를 첨가하고, 이어서 Boc_2O (0.881 mL, 3.80 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 추가로 4시간 동안 교반하고, 농축시켜 잔류물을 수득하였으며, 이를 DCM (200 mL) 중에 용해시키고, 염수 (20 mL x 2)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다.

조 생성물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 2/1)에 의해 정제하였다. TLC (PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0.5)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 확인된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 tert-부틸 ((시스)-1-(5-브로모피리딘-2-일)-3-플루오로피페리딘-4-일)카르바메이트 (250 mg, 0.601 mmol, 31.7% 수율)의 백색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.20-8.13 (m, 1H), 7.56-7.48 (m, 1H), 6.59 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.70-4.60 (m, 1H), 4.37-4.23 (m, 1H), 3.29-3.21 (m, 1H), 3.13-2.95 (m, 1H), 2.94-2.81 (m, 2H), 1.93-1.77 (m, 2H), 1.46-1.45 (m, 9H); ES-LCMS m/z 374.0, 376.0 $[M+H]^+$.

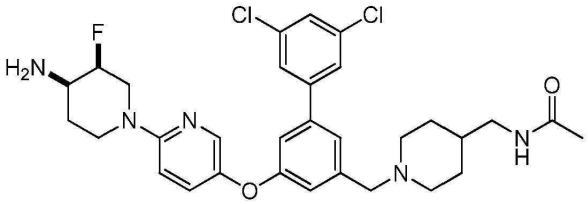
[2785] 단계 7: tert-부틸 ((시스)-1-(5-((5-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-3',5'-디클로로-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)피리딘-2-일)-3-플루오로피페리딘-4-일)카르바메이트



[2786]

[2787] 1,4-디옥산 (3 mL) 중 tert-부틸 ((시스)-1-(5-브로모피리딘-2-일)-3-플루오로피페리딘-4-일)카르바메이트 (70 mg, 0.187 mmol), N-((1-((3',5'-디클로로-5-히드록시-[1,1'-비페닐]-3-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드 (76 mg, 0.187 mmol), CuI (3.31 mg, 0.017 mmol), 2-(디메틸아미노)아세트산 (3.05 mg, 0.030 mmol) 및 Cs_2CO_3 (78.35 mg, 0.240 mmol)의 혼합물을 100℃에서 N_2 분위기 하에 18시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 셀라이트® 패드를 통해 여과하고, 여과물을 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 정제용 TLC (DCM/MeOH = 10/1, R_f = 3.5)에 의해 정제하여 tert-부틸 ((시스)-1-(5-((5-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-3',5'-디클로로-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)피리딘-2-일)-3-플루오로피페리딘-4-일)카르바메이트 (30 mg, 0.039 mmol, 20.6% 수율)의 미황색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.01 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.42 (s, 3H), 7.33 (s, 1H), 7.30-7.27 (m, 1H), 7.05 (s, 2H), 6.75 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.95-4.90 (m, 1H), 4.85-4.80 (m, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.20-3.10 (m, 4H), 2.95-1.85 (m, 2H), 2.55-1.45 (m, 2H), 2.01-1.98 (m, 5H), 1.83 (br. s, 1H), 1.69-1.65 (m, 2H), 1.59-1.55 (m, 2H), 1.43 (s, 9H); ES-LCMS m/z 700.1, 702.1 $[M+H]^+$.

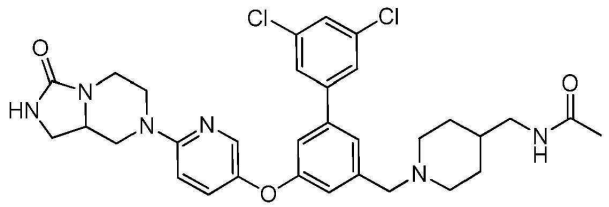
[2788] 단계 8: N-((1-((5-((6-((시스)-4-아미노-3-플루오로피페리딘-1-일)피리딘-3-일)옥시)-3',5'-디클로로-[1,1'-비페닐]-3-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드, 3 히드로클로라이드



[2789]

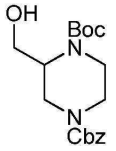
[2790] DCM (5 mL) 중 tert-부틸 ((시스)-1-(5-((5-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-3',5'-디클로로-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)피리딘-2-일)-3-플루오로피페리딘-4-일)카르바메이트 (30 mg, 0.043 mmol)의 용액에 TFA (1 mL, 12.98 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 30℃에서 2시간 동안 교반한 다음, 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 정제용 HPLC (용리액으로서 MeCN/H_2O, 산성 조건)에 의해 정제하고, 동결건조에 의해 건조시켜 N-((1-((5-((6-((시스)-4-아미노-3-플루오로피페리딘-1-일)피리딘-3-일)옥시)-3',5'-디클로로-[1,1'-비페닐]-3-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드, 3 히드로클로라이드 (11.04 mg, 0.015 mmol, 35.3% 수율)의 황색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.03 (br. s, 1H), 7.93 (br. s, 1H), 7.68 (br. s, 3H), 7.59 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.50-7.45 (m, 3H), 5.30-5.12 (m, 1H), 4.70 (br. s, 1H), 4.46-4.32 (m, 3H), 3.93-3.63 (m, 2H), 3.51 (br. s, 3H), 3.25-2.86 (m, 4H), 2.14 (br. s, 2H), 1.94 (s, 5H), 1.83 (br. s, 1H), 1.59 (br. s, 2H); ES-LCMS m/z 600.3, 602.3 $[M+H]^+$.

[2791] 실시예 107: N-((1-((3',5'-디클로로-5-((6-(3-옥소헥사히드로이미다조[1,5-a]피라진-7(1H)-일)피리딘-3-일)옥시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드, 2 히드로클로라이드



[2792]

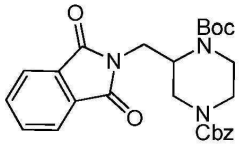
[2793] 단계 1: 4-벤질 1-tert-부틸 2-(히드록시메틸)피페라진-1,4-디카르복실레이트



[2794]

[2795] DCM (75 mL) 중 tert-부틸 2-(히드록시메틸)피페라진-1-카르복실레이트 (5 g, 23.12 mmol), CbzCl (3.47 mL, 24.27 mmol) 및 Et_3N (9.67 mL, 69.4 mmol)의 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 수성 시트르산 용액 (50 mL), 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액 (50 mL) 및 염수 (50 mL)로 연속적으로 세척하였다. 유기 추출물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 4-벤질 1-tert-부틸 2-(히드록시메틸)피페라진-1,4-디카르복실레이트 (6.3 g, 14.38 mmol, 62.2% 수율)의 담황색 오일을 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.45-7.26 (m, 5H), 5.14 (br. s, 2H), 4.24-3.95 (m, 3H), 3.84 (br. s, 1H), 3.57 (br. s, 2H), 2.98 (br. s, 3H), 1.44 (s, 9H); ES-LCMS m/z 251.1 $[M-Boc+H]^+$.

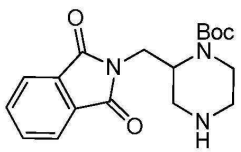
[2796] 단계 2: 4-벤질 1-tert-부틸 2-((1,3-디옥소이소인돌린-2-일)메틸)피페라진-1,4-디카르복실레이트



[2797]

[2798] DCM (80 mL) 중 4-벤질 1-tert-부틸 2-(히드록시메틸)피페라진-1,4-디카르복실레이트 (4.3 g, 12.27 mmol), 이소인돌린-1,3-디온 (1.805 g, 12.27 mmol), PPh_3 (3.86 g, 14.73 mmol) 및 DIAD (3.58 mL, 18.41 mmol)의 혼합물을 N_2 분위기 하에 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 염수 (30 mL x 2)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 4/1)에 의해 정제하였다. TLC (PE/EA = 5/1, R_f = 0.3)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 확인된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 4-벤질 1-tert-부틸 2-((1,3-디옥소이소인돌린-2-일)메틸)피페라진-1,4-디카르복실레이트 (4.6 g, 8.63 mmol, 70.4% 수율)의 황색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.85-7.74 (m, 5H), 7.44-7.21 (m, 4H), 5.18 (br. s, 2H), 4.21-4.09 (m, 3H), 4.05-3.70 (m, 3H), 3.61-3.46 (m, 1H), 3.11 (br. s, 1H), 2.91 (br. s, 1H), 1.13-0.95 (m, 9H); ES-LCMS m/z 380.2 $[M-Boc+H]^+$.

[2799] 단계 3: tert-부틸 2-((1,3-디옥소이소인돌린-2-일)메틸)피페라진-1-카르복실레이트

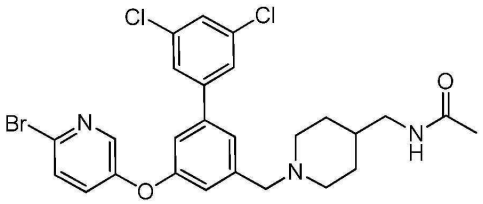


[2800]

[2801] DMF (60 mL) 중 4-벤질 1-tert-부틸 2-((1,3-디옥소이소인돌린-2-일)메틸)피페라진-1,4-디카르복실레이트 (4.6 g, 9.59 mmol) 및 Pd/C (10 wt%, 0.5 g, 0.470 mmol)의 혼합물을 50 psi H_2 분위기 하에 25℃에서 16시간 동안

교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축시켜 tert-부틸 2-((1,3-디옥소이소인돌린-2-일)메틸)피페라진-1-카르복실레이트 (2.8 g, 6.89 mmol, 71.8% 수율)의 담황색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.91-7.59 (m, 3H), 7.57-7.38 (m, 1H), 4.87-4.60 (m, 1H), 4.59-4.35 (m, 1H), 4.25-4.07 (m, 1H), 3.72-3.51 (m, 2H), 3.49-3.16 (m, 2H), 2.85-2.73 (m, 2H), 1.59-0.93 (m, 9H); ES-LCMS m/z 346.1 $[M+H]^+$.

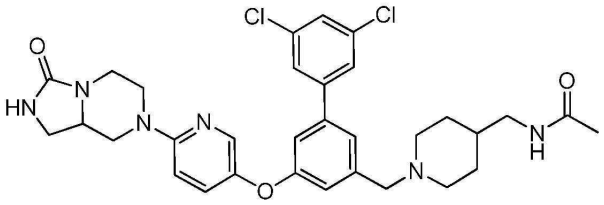
[2802] 단계 4: N-((1-((5-((6-브로모피리딘-3-일)옥시)-3',5'-디클로로-[1,1'-비페닐]-3-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드



[2803]

[2804] DMF (30 mL) 중 N-((1-((3',5'-디클로로-5-히드록시-[1,1'-비페닐]-3-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드 (2 g, 4.91 mmol), 2-브로모-5-플루오로피리딘 (4.32 g, 24.55 mmol) 및 Cs_2CO_3 (8.00 g, 24.55 mmol)의 혼합물을 130℃에서 24시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 H_2O (100 mL)로 희석하고, EtOAc (100 mL x 3)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성된 혼합물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 1/0에서 10/1)에 의해 정제하였다. TLC (DCM/MeOH = 20/1, R_f = 0.3)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 확인된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 N-((1-((5-((6-브로모피리딘-3-일)옥시)-3',5'-디클로로-[1,1'-비페닐]-3-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드 (1.3 g, 1.962 mmol, 40.0% 수율)의 황색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.14 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.62-7.52 (m, 3H), 7.46-7.41 (m, 2H), 7.39 (dd, J = 8.7, 3.1, Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 3.62-3.52 (m, 2H), 3.08-2.99 (m, 2H), 2.91 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 2.03 (t, J = 10.8 Hz, 2H), 1.91 (s, 3H), 1.76-1.62 (m, 2H), 1.50 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 1.30-1.21 (m, 2H); ES-LCMS m/z 564.1, 566.1 $[M+H]^+$.

[2805] 단계 5: N-((1-((3',5'-디클로로-5-((6-(3-옥소헥사히드로이미다조[1,5-a]피라진-7(1H)-일)피리딘-3-일)옥시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드, 2 히드로클로라이드

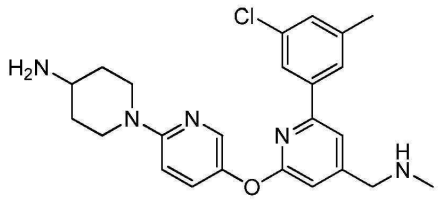


[2806]

[2807] THF (10 mL) 중 N-((1-((5-((6-브로모피리딘-3-일)옥시)-3',5'-디클로로-[1,1'-비페닐]-3-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드 (150 mg, 0.266 mmol), tert-부틸 2-((1,3-디옥소이소인돌린-2-일)메틸)피페라진-1-카르복실레이트 (110 mg, 0.320 mmol), 소듐 tert-부톡시드 (77 mg, 0.799 mmol), (±)-BINAP (6.63 mg, 10.65 μmol), 18-크라운-6 (211 mg, 0.799 mmol) 및 $Pd_2(dba)_3$ (4.88 mg, 5.33 μmol)의 혼합물을 N_2 분위기 하에 65℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 DCM (50 mL)과 H_2O (50 mL) 사이에 분배하였다. 유기 층을 염수 (50 mL x 2)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 조 생성물을 PE (50 mL) 중에 현탁시키고, 여과하였다. 고체를 수집하고, 정제용 HPLC (용리액으로서 MeCN/H_2O, 산성 조건)에 의해 추가로 정제하고, 동결건조에 의해 건조시켜 N-((1-((3',5'-디클로로-5-((6-(3-옥소헥사히드로이미다조[1,5-a]피라진-7(1H)-일)피리딘-3-일)옥시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드, 2 히드로클로라이드의 연황색 고체 (47.97 mg, 0.067 mmol, 25.1% 수율)를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.20 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 9.3, 2.6 Hz, 1H),

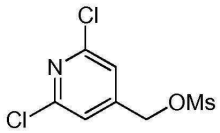
7.68-7.58 (m, 3H), 7.50 (s, 1H), 7.45-7.39 (m, 1H), 7.32 (br. s, 1H), 4.35 (s, 2H), 4.33-4.25 (m, 1H), 4.24-4.12 (m, 2H), 3.88 (dd, J = 10.5, 4.5 Hz, 1H), 3.63-3.49 (m, 3H), 3.48-3.34 (m, 2H), 3.15-3.08 (m, 3H), 3.02 (t, J = 12.1 Hz, 2H), 2.02-1.90 (m, 5H), 1.82 (br. s, 1H), 1.57-1.43 (m, 2H); ES-LCMS m/z 623.2, 625.2 $[M+H]^+$.

[2808] 실시예 108: 1-(5-((6-(3-클로로-5-메틸페닐)-4-((메틸아미노)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페리딘-4-아민, 4 히드로클로라이드



[2809]

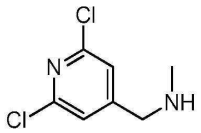
[2810] 단계 1: (2,6-디클로로피리딘-4-일)메틸 메탄술포네이트



[2811]

[2812] DCM (100 mL) 중 (2,6-디클로로피리딘-4-일)메탄올 (6 g, 33.7 mmol) 및 DIEA (8.71 g, 67.4 mmol)의 용액에 MsCl (3.86 g, 33.7 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 반응물을 25℃로 1시간 동안 가열하였다. 이어서, 용액을 농축시키고, DCM (50 mL x 2)과 물 (50 mL) 사이에 분배하였다. 합한 유기 추출물을 염수 (50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 (2,6-디클로로피리딘-4-일)메틸 메탄술포네이트 (6 g, 18.74 mmol, 55.6% 수율)를 수득하였다: ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.28 (s, 2H), 5.18 (s, 2H), 3.12 (s, 3H); ES-LCMS m/z 256.0 $[M+H]^+$.

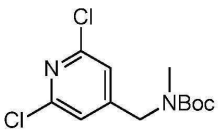
[2813] 단계 2: 1-(2,6-디클로로피리딘-4-일)-N-메틸메탄아민



[2814]

[2815] AcOH (50 mL) 중 (2,6-디클로로피리딘-4-일)메틸 메탄술포네이트 (6 g, 23.43 mmol)의 용액에 메탄아민 (181 g, 2343 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 반응물을 25℃로 2시간 동안 가열하였다. 이어서, 용액을 농축시키고, 실리카 칼럼 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 2/1)에 의해 정제하였다. TLC (PE/EtOAc = 2/1, R_f = 0.3)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 확인된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 1-(2,6-디클로로피리딘-4-일)-N-메틸메탄아민 (5 g, 22.24 mmol, 95.0% 수율)의 담황색 고체를 수득하였다: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.25 (s, 2H), 3.74 (s, 2H), 2.43 (s, 3H); ES-LCMS m/z 191.0 $[M+H]^+$.

[2816] 단계 3: tert-부틸 ((2,6-디클로로피리딘-4-일)메틸)(메틸)카르바메이트

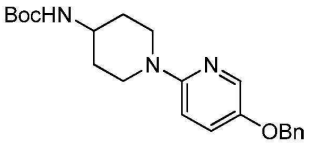


[2817]

[2818] DCM (50 mL) 중 1-(2,6-디클로로피리딘-4-일)-N-메틸메탄아민 (3 g, 15.70 mmol)의 용액에 Boc_2O (3.43 g, 15.70 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 반응물을 25℃로 8시간 동안 가열하였다. 이어서, 용액을 농축시키고, 실리카 칼럼 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 10/1)에 의해 정제하였다. TLC (PE/EtOAc = 5/1, R_f = 0.5)에 의해 생

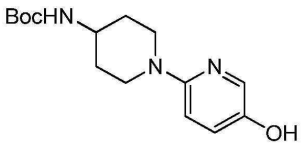
성물을 함유하는 것으로 확인된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 tert-부틸 ((2,6-디클로로피리딘-4-일)메틸)(메틸)카르바메이트 (3.9 g, 12.05 mmol, 77.0% 수율)의 담황색 오일을 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.09 (s, 2H), 4.38 (br. s, 2H), 2.88 (d, J = 15.4 Hz, 3H), 1.51-1.41 (m, 9H); ES-LCMS m/z 291.0 $[M+H]^+$.

[2819] 단계 4: tert-부틸 (1-(5-(벤질옥시)피리딘-2-일)피페리딘-4-일)카르바메이트

[2820] 

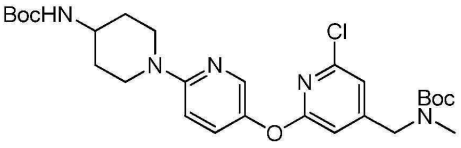
[2821] 톨루엔 (30 mL) 중 5-(벤질옥시)-2-브로모피리딘 (2 g, 7.57 mmol), tert-부틸 피페리딘-4-일카르바메이트 (1.668 g, 8.33 mmol), (±)-BINAP (0.094 g, 0.151 mmol), t-BuONa (1.092 g, 11.36 mmol) 및 $Pd_2(dba)_3$ (0.069 g, 0.076 mmol)의 혼합물을 N_2 분위기 하에 65℃에서 15시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 4/1)에 의해 정제하였다. 정제용 TLC (PE/EA = 3/1, R_f = 0.5)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 확인된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 담황색 고체 tert-부틸 (1-(5-(벤질옥시)피리딘-2-일)피페리딘-4-일)카르바메이트 (400 mg, 0.939 mmol, 12.4% 수율)를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.95 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.43-7.29 (m, 5H), 7.17 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.08-4.97 (m, 2H), 4.44 (br. s, 1H), 4.11-3.95 (m, 2H), 3.70-3.51 (m, 2H), 2.89 (t, J = 11.6 Hz, 2H), 2.01 (d, J = 13.9 Hz, 2H), 1.44 (s, 9H); ES-LCMS m/z 384.1 $[M+H]^+$.

[2822] 단계 5: tert-부틸 (1-(5-히드록시피리딘-2-일)피페리딘-4-일)카르바메이트

[2823] 

[2824] MeOH (10 mL) 중 tert-부틸 (1-(5-(벤질옥시)피리딘-2-일)피페리딘-4-일)카르바메이트 (600 mg, 1.565 mmol), Pd/C (10 wt%, 1665 mg, 1.565 mmol)의 혼합물을 H_2 분위기 (15 psi) 하에 25℃에서 10시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 2/1)에 의해 정제하였다. TLC (PE/EA = 1/1, R_f = 0.5)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 확인된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 tert-부틸 (1-(5-히드록시피리딘-2-일)피페리딘-4-일)카르바메이트 (400 mg, 1.254 mmol, 80.0% 수율)의 담황색 오일을 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.81 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 2.9, 9.0 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.42 (br. s, 1H), 4.09-3.80 (m, 2H), 3.57 (br. s, 2H), 2.91-2.69 (m, 2H), 1.95 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 1.38 (s, 9H); ES-LCMS m/z 294.1 $[M+H]^+$.

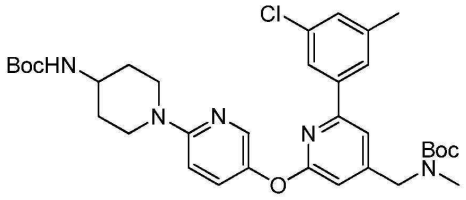
[2825] 단계 6: tert-부틸 ((2-((6-(4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)옥시)-6-클로로피리딘-4-일)메틸)(메틸)카르바메이트

[2826] 

[2827] MeCN (10 mL) 중 tert-부틸 ((2,6-디클로로피리딘-4-일)메틸)(메틸)카르바메이트 (328 mg, 1.125 mmol) 및 K_2CO_3 (424 mg, 3.07 mmol)의 혼합물에 tert-부틸 (1-(5-히드록시피리딘-2-일)피페리딘-4-일)카르바메이트 (300 mg, 1.023 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 N_2 분위기하에 80℃에서 14시간 동안 교반한 다음, 여과하고, 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 9/1)에 의해 정제하였다. TLC

(PE/EA = 3/1, R_f = 0.5)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 확인된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 tert-부틸 ((2-((6-(4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)옥시)-6-클로로피리딘-4-일)메틸)(메틸)카르바메이트 (200 mg, 0.343 mmol, 33.5% 수율)의 담황색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.04 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 2.8, 9.2 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.69 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.58 (br. s, 1H), 4.49 (br. s, 1H), 4.36 (d, J = 19.2 Hz, 2H), 4.21-4.10 (m, 2H), 3.68 (br. s, 2H), 2.98 (t, J = 11.5 Hz, 2H), 2.86 (d, J = 12.1 Hz, 3H), 2.04 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 1.52-1.38 (m, 18H); ES-LCMS m/z 548.1, 550.2 $[M+H]^+$.

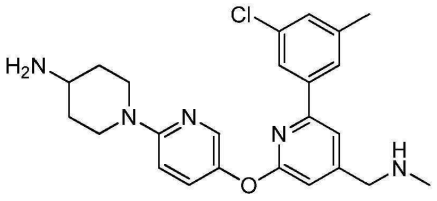
[2828] 단계 7: tert-부틸 ((2-((6-(4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)옥시)-6-(3-클로로-5-메틸페닐)피리딘-4-일)메틸)(메틸)카르바메이트



[2829]

[2830] 1,4-디옥산 (10 mL) 중 tert-부틸 ((2-((6-(4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)옥시)-6-(3-클로로-5-메틸페닐)피리딘-4-일)메틸)(메틸)카르바메이트 (180 mg, 0.282 mmol)의 용액에 N_2 분위기 하에 20℃에서 (3-클로로-5-메틸페닐)보론산 (96 mg, 0.564 mmol), K_2CO_3 (78 mg, 0.564 mmol) 및 $PdCl_2$(dppf) (10.32 mg, 0.014 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 반응물을 탈기하고, N_2로 3회 채운 다음, 80℃에서 15시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켰다. 조 물질을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 4/1)에 의해 정제하였다. 정제용 TLC (PE/EA = 3/1, R_f = 0.5)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 확인된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 tert-부틸 ((2-((6-(4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)옥시)-6-(3-클로로-5-메틸페닐)피리딘-4-일)메틸)(메틸)카르바메이트 (100 mg, 0.139 mmol, 49.4% 수율)의 담황색 오일을 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.05 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.58 (br. s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.35 (dd, J = 2.8, 9.2 Hz, 1H), 7.10 (br. s, 1H), 6.72-6.62 (m, 2H), 6.55 (br. s, 1H), 4.39 (br. s, 1H), 4.37 (d, J = 17.0 Hz, 4H), 4.11 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 3.63 (br. s, 1H), 3.42 (s, 3H), 2.82 (br. s, 4H), 2.29 (s, 3H), 1.39 (s, 18H); ES-LCMS m/z 638.2, 640.2 $[M+H]^+$.

[2831] 단계 8: 1-(5-((6-(3-클로로-5-메틸페닐)-4-((메틸아미노)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페리딘-4-아민, 4 히드로클로라이드

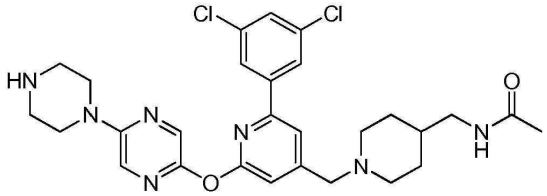


[2832]

[2833] TFA (DCM 중 10%, 10 mL) 중 tert-부틸 ((2-((6-(4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)옥시)-6-(3-클로로-5-메틸페닐)피리딘-4-일)메틸)(메틸)카르바메이트 (100 mg, 0.157 mmol)의 용액을 20℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축시키고, 잔류물을 정제용 HPLC (용리액으로서 MeCN/H_2O, 산성 조건)에 의해 정제한 다음, 동결건조에 의해 건조시켜 1-(5-((6-(3-클로로-5-메틸페닐)-4-((메틸아미노)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페리딘-4-아민, 4 히드로클로라이드 (27.69 mg, 0.047 mmol, 30.3% 수율)의 백색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ ppm 7.80-7.78 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.31 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 4.14 (s, 2H), 4.03 (d, J = 13.9 Hz, 2H), 3.45 (t, J = 11.4 Hz, 1H), 3.18 (t, J = 12.3 Hz, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.19-2.04 (m, 5H), 1.62 (dq,

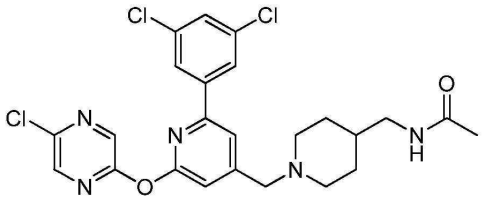
J = 3.7, 12.2 Hz, 2H); ES-LCMS m/z 438.0, 440.0 $[M+H]^+$.

[2834] 실시예 109: N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((5-(피페라진-1-일)피라진-2-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드



[2835]

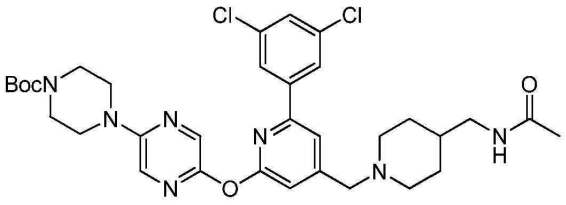
[2836] 단계 1: N-((1-((2-((5-클로로피라진-2-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드



[2837]

[2838] DMF (30 mL) 중 2,5-디클로로피라진 (0.952 g, 6.39 mmol) 및 N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-히드록시피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드 (1.5 g, 3.20 mmol)의 용액에 K_2CO_3 (0.883 g, 6.39 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 120℃에서 12시간 동안 교반한 다음, 여과하고, 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 (DCM/MeOH = 1/0에서 10/1)에 의해 정제하였다. 모든 분획은 TLC (DCM/MeOH = 10/1, R_f = 0.6)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 확인하여 N-((1-((2-((5-클로로피라진-2-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드 (1.2 g, 2.130 mmol, 66.6% 수율)의 황색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.36 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.71 (d, J = 1.3 Hz, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 5.61 (s, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.15 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.88 (d, J = 9.7 Hz, 2H), 2.08-2.00 (m, 2H), 1.97 (s, 3H), 1.69 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 1.52 (td, J = 3.7, 7.2 Hz, 1H), 1.36-1.26 (m, 2H); ES-LCMS m/z 520.2, 522.2 $[M+H]^+$.

[2839] 단계 2: tert-부틸 4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피라진-2-일)피페라진-1-카르복실레이트

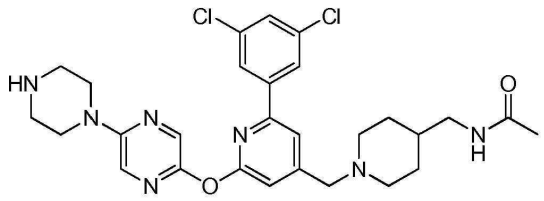


[2840]

[2841] THF (15 mL) 중 N-((1-((3',5'-디클로로-5-((5-클로로피라진-2-일)옥시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드 (1.2 g, 2.134 mmol), tert-부틸피페라진-1-카르복실레이트 (0.795 g, 4.27 mmol), Xantphos (0.025 g, 0.043 mmol), Cs_2CO_3 (2.086 g, 6.40 mmol)의 혼합물을 $Pd_2(dba)_3$ (0.098 g, 0.107 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 N_2 분위기 하에 80℃에서 6시간 동안 교반한 다음, 여과하고, 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 (DCM/MeOH = 1/0에서 10/1)에 의해 정제하였다. 모든 분획은 TLC (DCM/MeOH = 10/1, R_f = 0.5)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 확인하여 tert-부틸 4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피라진-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (1.3 g, 1.547 mmol, 72.5% 수율)의 황색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.12 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.70 (d, J = 1.3 Hz, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.52 (br. s, 1H), 3.58 (d, J = 3.1

Hz, 8H), 3.56 (s, 2H), 3.16 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.88 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 2.03-1.95 (m, 5H), 1.68 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 1.57-1.52 (m, 1H), 1.50-1.42 (m, 9H), 1.34-1.24 (m, 2H); ES-LCMS m/z 670.3, 672.4 $[M+H]^+$.

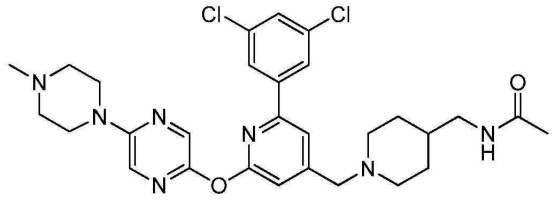
[2842] 단계 3: N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((5-(피페라진-1-일)피라진-2-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드



[2843]

[2844] DCM (8 mL) 중 tert-부틸 4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피라진-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (350 mg, 0.470 mmol)의 용액에 TFA (2 mL, 26.0 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 0.1시간 동안 교반한 다음, 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 정제용 HPLC (용리액으로서 MeCN/H_2O, 염기성 조건)에 의해 정제하고, 동결건조시켜 N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((5-(피페라진-1-일)피라진-2-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드 (191.81 mg, 0.332 mmol, 70.7% 수율)의 연황색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.11 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.78 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.43 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 3.69-3.52 (m, 6H), 3.13-3.04 (m, 2H), 3.02-2.83 (m, 6H), 2.08 (t, J = 10.8 Hz, 2H), 1.93 (s, 3H), 1.72 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 1.54-1.46 (m, 1H), 1.37-1.26 (m, 2H); ES-LCMS m/z 570.2, 572.2 $[M+H]^+$.

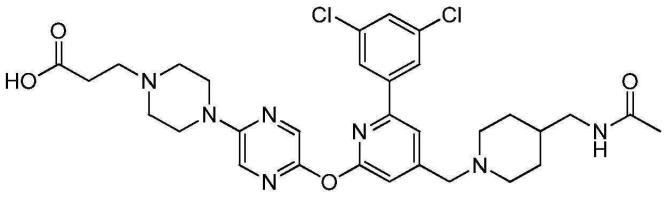
[2845] 실시예 110: N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((5-(4-메틸피페라진-1-일)피라진-2-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드



[2846]

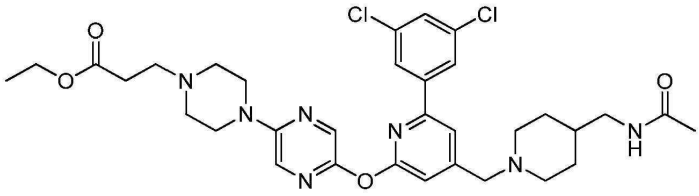
[2847] MeOH (5 mL) 중 N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((5-(피페라진-1-일)피라진-2-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드, 4 트리플루오로아세트산 염 (300 mg, 0.244 mmol)의 용액에 파라포름알데히드 (366 mg, 12.18 mmol) 및 포름산 (11.21 mg, 0.244 mmol)을 첨가하였다. 20℃에서 20시간 동안 교반한 후, $NaBH_3CN$ (77 mg, 1.218 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 추가로 4시간 동안 교반하였다. 포화 수성 $NaHCO_3$ (50 mL)을 첨가하고, DCM (30 mL x 3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 정제용 HPLC (용리액으로서 MeCN/H_2O, 염기성 조건)에 의해 정제하고, 동결건조시켜 N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((5-(4-메틸피페라진-1-일)피라진-2-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드 (106.34 mg, 0.180 mmol, 73.8% 수율)의 백색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.12 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.78 (s, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 3.65 (s, 4H), 3.62 (s, 2H), 3.07 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.94 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 2.61 (s, 4H), 2.37 (s, 3H), 2.08 (t, J = 11.5 Hz, 2H), 1.93 (s, 3H), 1.72 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 1.53 (s, 1H), 1.35-1.26 (m, 2H); ES-LCMS m/z 584.3, 586.3 $[M+H]^+$.

[2848] 실시예 111: 3-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피라진-2-일)피페라진-1-일)프로판산



[2849]

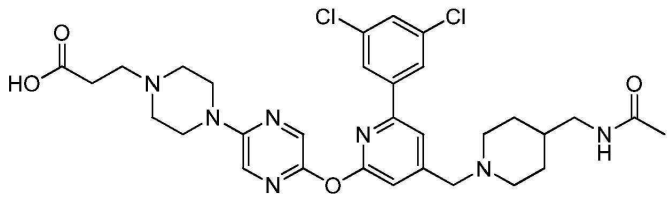
[2850] 단계 1: N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((5-(피페라진-1-일)피라진-2-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드



[2851]

[2852] DMF (12 mL) 중 N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((5-(피페라진-1-일)피라진-2-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드, 4 트리플루오로아세트산 염 (350 mg, 0.307 mmol) 및 에틸 3-브로모프로파노에이트 (167 mg, 0.921 mmol)의 용액에 K_2CO_3 (212 mg, 1.534 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 12시간 동안 교반한 다음, 여과하고, 농축시켜 에틸 3-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피라진-2-일)피페라진-1-일)프로파노에이트 (210 mg, 0.282 mmol, 92.0% 수율)의 연황색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.11 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.71 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 4.16 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.64-3.56 (m, 4H), 3.53 (s, 2H), 3.16 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.89 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 2.77 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.66-2.59 (m, 4H), 2.57-2.51 (m, 4H), 2.04-1.95 (m, 5H), 1.53 (s, 1H), 1.35-1.24 (m, 5H); ES-LCMS m/z 670.2, 672.2 $[M+H]^+$.

[2853] 단계 2: 3-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피라진-2-일)피페라진-1-일)프로판산

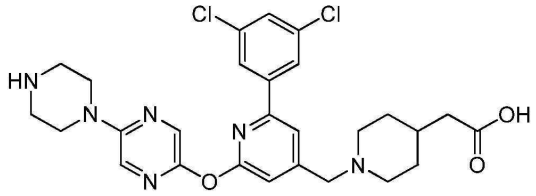


[2854]

[2855] THF (5 mL) 중 에틸 3-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피라진-2-일)피페라진-1-일)프로파노에이트 (210 mg, 0.282 mmol)의 용액에 물 (1 mL) 중 $LiOH \cdot H_2O$ (23.65 mg, 0.564 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 1 N HCl을 첨가하여 pH를 6으로 조정한 다음, 용액을 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 정제용 HPLC (용리액으로서 $MeCN/H_2O$, 산성 조건)에 의해 정제하고, 동결건조시켜 3-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피라진-2-일)피페라진-1-일)프로판산 (107.28 mg, 0.165 mmol, 58.6% 수율)의 백색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.16 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.44 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 3.85-3.73 (m, 4H), 3.68 (s, 2H), 3.24-3.04 (m, 8H), 2.99 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 2.58 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.20-2.13 (m, 2H), 1.93 (s, 3H), 1.74 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 1.55 (s, 1H), 1.38-1.28 (m, 2H); ES-LCMS m/z 642.2, 644.2 $[M+H]^+$.

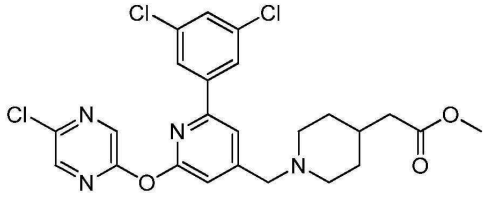
[2856] 실시예 112: 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((5-(피페라진-1-일)피라진-2-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-

4-일)아세트산



[2857]

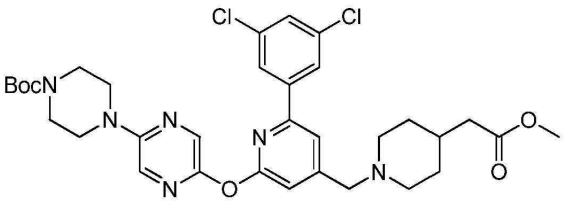
[2858] 단계 1: 메틸 2-(1-((2-((5-클로로피라진-2-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일) 아세테이트



[2859]

[2860] DMF (10 mL) 중 2,5-디클로로피라진 (371 mg, 2.492 mmol) 및 메틸 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-히드록시피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트 (400 mg, 0.831 mmol)의 용액에 K_2CO_3 (230 mg, 1.661 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 12시간 동안 교반한 다음, 여과하고, 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 플래쉬 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 1/0에서 10/1, DCM/MeOH = 10/1, R_f = 0.55)에 의해 정제하여 메틸 2-(1-((2-((5-클로로피라진-2-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트 (450 mg, 0.763 mmol, 92.0% 수율)의 연황색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.26 (s, 1H), 7.73 (s, 2H), 7.57-7.51 (m, 1H), 7.39-7.32 (m, 2H), 7.07 (s, 1H), 3.72-3.64 (m, 3H), 3.56 (s, 2H), 2.86 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 2.30-2.22 (m, 2H), 2.12-2.01 (m, 2H), 1.82 (ddd, J = 4.0, 7.5, 11.0 Hz, 1H), 1.72 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 1.41-1.29 (m, 2H); ES-LCMS m/z 521.1, 523.1 $[M+H]^+$.

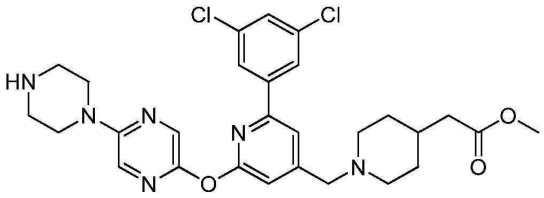
[2861] 단계 2: tert-부틸 4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피라진-2-일)피페라진-1-카르복실레이트



[2862]

[2863] THF (20 mL) 중 메틸 2-(1-((2-((5-클로로피라진-2-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트 (450 mg, 0.763 mmol), tert-부틸 피페라진-1-카르복실레이트 (142 mg, 0.763 mmol), Xantphos (44.1 mg, 0.076 mmol), Cs_2CO_3 (745 mg, 2.288 mmol)의 혼합물을 $Pd_2(dba)_3$ (69.8 mg, 0.076 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 N_2 분위기 하에 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 고체를 여과하고, 용매를 진공 하에 제거하여 조 생성물을 수득하였으며, 이를 30분, 에 대한 플래쉬 크로마토그래피 (30분 동안 DCM:MeOH = 1:0에서 DCM:MeOH = 10:1, DCM:MeOH = 10:1 (R_f = 0.50))에 의해 정제하여 tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-(2-메톡시-2-옥소에틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피라진-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (420 mg, 0.501 mmol, 65.6% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.14-8.10 (m, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.72-7.67 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.58 (d, J = 4.0 Hz, 8H), 3.52 (s, 2H), 2.88-2.84 (m, 2H), 2.26 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 2.05 (t, J = 10.6 Hz, 2H), 1.83-1.78 (m, 1H), 1.71 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 1.55-1.44 (m, 9H), 1.35 (d, J = 12.3 Hz, 2H); ES-LCMS m/z 671.3, 673.3 $[M+H]^+$.

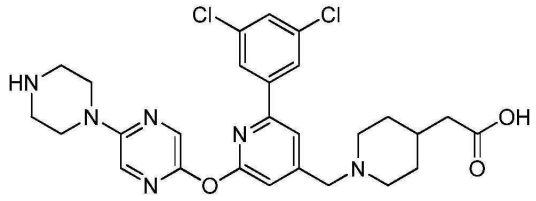
[2864] 단계 3: Methyl2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((5-(피페라진-1-일)피라진-2-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트, 4 트리플루오로아세트산 염



[2865]

[2866] DCM (8 mL) 중 tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-(2-메톡시-2-옥소에틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피라진-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (200 mg, 0.238 mmol)의 용액에 TFA (2 mL, 26.0 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 10분 동안 교반한 다음, 농축시켜 메틸 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((5-(피페라진-1-일)피라진-2-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트, 4 트리플루오로아세트산 염 (210 mg, 0.163 mmol, 68.6% 수율)의 황색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.12 (s, 1H), 7.87-7.83 (m, 1H), 7.82-7.76 (m, 2H), 7.50 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 4.43 (, 2H), 4.01-3.79 (m, 4H), 3.66 (s, 3H), 3.59 (d, J = 10.6 Hz, 2H), 3.47-3.32 (m, 4H), 3.12 (t, J = 12.3 Hz, 2H), 2.36 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 2.04 (d, J = 15.0 Hz, 3H), 1.63-1.50 (m, 2H); ES-LCMS m/z 571.3, 573.3 $[M+H]^+$.

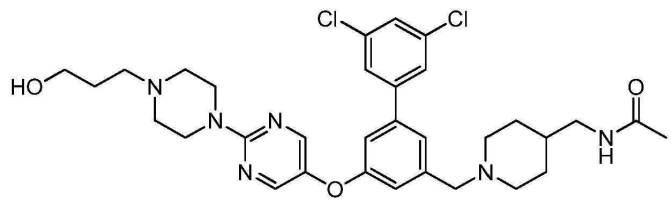
[2867] 단계 4: 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((5-(피페라진-1-일)피라진-2-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산



[2868]

[2869] 중 THF (5 mL) 중 메틸 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((5-(피페라진-1-일)피라진-2-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트, 4 트리플루오로아세트산 염 (210 mg, 0.163 mmol)의 용액에 물 (1 mL) $LiOH \cdot H_2O$ (68.6 mg, 1.635 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반한 다음, 1 N HCl을 첨가하여 pH를 8로 조정하였다. 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 정제용 HPLC (용리액으로서 $MeCN/H_2O$, 산성 조건)에 의해 정제하고, 동결건조시켜 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((5-(피페라진-1-일)피라진-2-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산 (34.86 mg, 0.062 mmol, 37.7% 수율)의 백색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ ppm 8.16 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.80 (d, J = 1.3 Hz, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.85-3.72 (m, 4H), 3.47 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 3.36-3.23 (m, 4H), 3.01 (t, J = 12.6 Hz, 2H), 2.28 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.08-1.96 (m, 3H), 1.52 (d, J = 13.2 Hz, 2H); ES-LCMS m/z 557.2, 559.2 $[M+H]^+$.

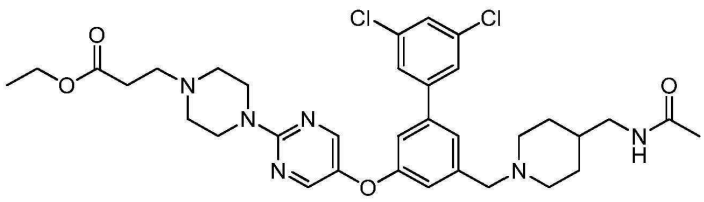
[2870] 실시예 113: N-((1-((3',5'-디클로로-5-((2-(4-(3-히드록시프로필)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드



[2871]

[2872] 단계 1: 에틸 3-(4-(5-((5-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-3',5'-디클로로-[1,1'-비페닐]-3-일)옥

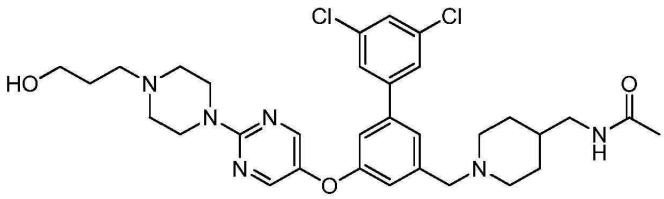
시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)프로파노에이트



[2873]

[2874] Me3CN (5 mL) 중 N-((1-((3',5'-디클로로-5-((2-(피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드, 3 히드로클로라이드 (200 mg, 0.221 mmol)의 혼합물에 DIEA (143 mg, 1.105 mmol) 및 에틸 3-브로모프로파노에이트 (0.031 mL, 0.243 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 N_2 분위기 하에 80℃에서 10시간 동안 교반한 다음, 농축시켜 에틸 3-(4-(5-((5-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-3',5'-디클로로-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)프로파노에이트 (250 mg, 0.187 mmol, 84.0% 수율)의 갈색 오일을 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.26 (s, 2H), 7.60 (s, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.37 (br. s, 1H), 7.20 (br. s, 1H), 7.02 (br. s, 1H), 4.25-4.13 (m, 2H), 3.83 (br. s, 6H), 3.59-3.43 (m, 2H), 3.08 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 3.02-2.97 (m, 2H), 2.80-2.71 (m, 2H), 2.63-2.51 (m, 4H), 2.18 (br. s, 2H), 1.95 (s, 3H), 1.75 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 1.55 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 1.24-1.15 (m, 3H); ES-LCMS m/z 669.4, 671.3 $[M+H]^+$.

[2875] 단계 2: N-((1-((3',5'-디클로로-5-((2-(4-(3-히드록시프로필)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드, 3 히드로클로라이드

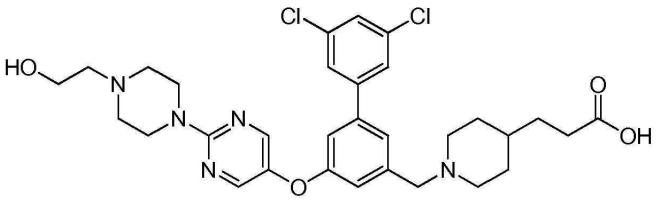


[2876]

[2877] THF (10 mL) 중 에틸 3-(4-(5-((5-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸-3',5'-디클로로-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)프로파노에이트 (250 mg, 0.187 mmol)의 혼합물에 $LiAlH_4$ (10.63 mg, 0.280 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 N_2 분위기 하에 -20℃에서 10분 동안 교반한 다음, 물 1 mL로 켄칭하였다. 혼합물을 여과하고, 농축시키고, 정제용 HPLC (용리액으로서 MeCN/H_2O, 산성 조건)에 의해 정제한 다음, 동결건조에 의해 건조시켜 N-((1-((3',5'-디클로로-5-((2-(4-(3-히드록시프로필)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드, 3 히드로클로라이드 (11.75 mg, 0.015 mmol, 8.1% 수율)의 백색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.40 (s, 2H), 7.66 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 4.94 (br. s, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.12 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 3.77-3.69 (m, 2H), 3.54 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 3.47-3.34 (m, 6H), 3.29-3.18 (m, 2H), 3.13 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 3.09-2.99 (m, 2H), 2.09-1.94 (m, 6H), 1.84 (br. s, 1H), 1.61-1.46 (m, 2H);

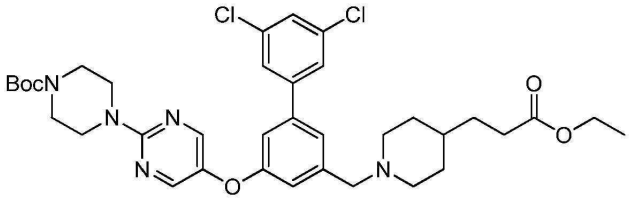
[2878] LCMS m/z 627.3, 629.4 $[M+H]^+$.

[2879] 실시예 114: 3-(1-((3',5'-디클로로-5-((2-(4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메틸)피페리딘-4-일)프로판산



[2880]

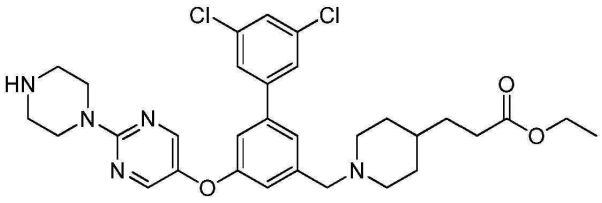
[2881] 단계 1: tert-부틸 4-(5-((3',5'-디클로로-5-((4-(3-에톡시-3-옥소프로필)피페리딘-1-일)메틸)-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트



[2882]

[2883] DMF (10 mL) 중 tert-부틸 4-(5-((3',5'-디클로로-5-(((메틸술포닐)옥시)메틸)-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (950 mg, 1.403 mmol) 및 에틸 3-(피페리딘-4-일)프로파노에이트 (433 mg, 2.104 mmol)의 용액에 K_2CO_3 (582 mg, 4.21 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반한 다음, 여과하고, 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 플래쉬 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 1/0에서 10/1)에 의해 정제하였다. TLC (DCM/MeOH = 10/1, R_f = 0.45)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 확인된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 tert-부틸 4-(5-((3',5'-디클로로-5-((4-(3-에톡시-3-옥소프로필)피페리딘-1-일)메틸)-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (900 mg, 1.159 mmol, 83.0% 수율)의 연황색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.28 (s, 2H), 7.59 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.37-7.28 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.04-6.95 (m, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.16-4.10 (m, 2H), 3.88-3.75 (m, 4H), 3.53 (s, 4H), 2.96-2.90 (m, 2H), 2.35 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.05 (d, J = 10.5 Hz, 2H), 1.73 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 1.65-1.54 (m, 3H), 1.51 (s, 9H), 1.31-1.23 (m, 5H); ES-LCMS m/z 698.3, 700.3 $[M+H]^+$.

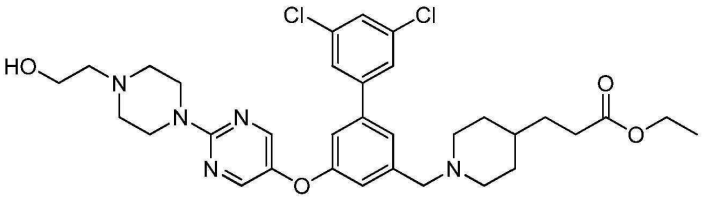
[2884] 단계 2: 에틸 3-(1-((3',5'-디클로로-5-((2-(피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메틸)피페리딘-4-일)프로파노에이트, 3 히드로클로라이드



[2885]

[2886] tert-부틸 4-(5-((3',5'-디클로로-5-((4-(3-에톡시-3-옥소프로필)피페리딘-1-일)메틸)-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (900 mg, 1.159 mmol)를 HCl 용액 (EtOAc 중 4.0 M, 12 mL, 48.00 mmol) 중에 용해시켰다. 반응 혼합물을 25℃에서 10분 동안 교반한 다음, 농축시켜 에틸 3-(1-((3',5'-디클로로-5-((2-(피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메틸)피페리딘-4-일)프로파노에이트, 3 히드로클로라이드 (910 mg, 1.157 mmol, 100.0% 수율)의 연황색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.40 (s, 2H), 7.66 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 4.35 (s, 2H), 4.19-4.05 (m, 8H), 3.52 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 3.06 (s, 2H), 2.39 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.98 (s, 2H), 1.63 (s, 3H), 1.56-1.39 (m, 4H), 1.26 (t, J = 7.0 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 598.3, 600.3 $[M+H]^+$.

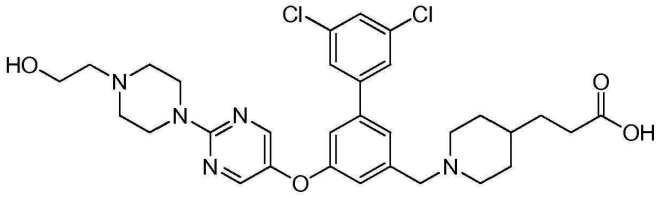
[2887] 단계 3: 에틸 3-(1-((3',5'-디클로로-5-((2-(4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메틸)피페리딘-4-일)프로파노에이트



[2888]

[2889] MeOH (20 mL) 중 에틸 3-(1-((3',5'-디클로로-5-((2-(피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메틸)피페리딘-4-일)프로파노에이트, 3 히드로클로라이드 (140 mg, 0.178 mmol) 및 DIEA (138 mg, 1.068 mmol)에 MeOH (1 mL) 중 옥시란 (39.2 mg, 0.890 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 12시간 동안 교반한 다음, 농축시켜 에틸 3-(1-((3',5'-디클로로-5-((2-(4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메틸)피페리딘-4-일)프로파노에이트 (125 mg, 0.097 mmol, 54.6% 수율)의 연황색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.25-8.15 (m, 2H), 7.38 (d, J = 1.3 Hz, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.99 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 4.09 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 3.89 (s, 4H), 3.75-3.70 (m, 2H), 3.46 (s, 2H), 3.03-2.94 (m, 4H), 2.74-2.65 (m, 6H), 2.27 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 2.11 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 1.68 (d, J = 11.9 Hz, 3H), 1.27-1.18 (m, 5H); ES-LCMS m/z 642.3, 644.3 $[M+H]^+$.

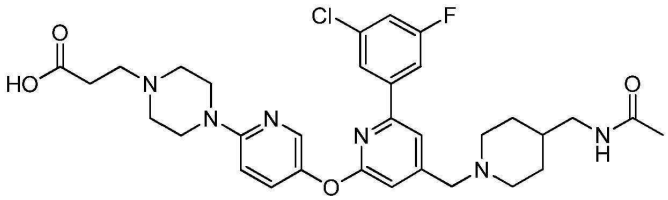
[2890] 단계 4: 3-(1-((3',5'-디클로로-5-((2-(4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메틸)피페리딘-4-일)프로판산



[2891]

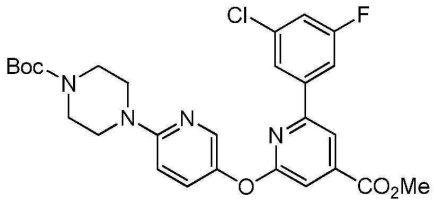
[2892] H_2O (1 mL) 중 THF (5 mL) 중 에틸 3-(1-((3',5'-디클로로-5-((2-(4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메틸)피페리딘-4-일)프로파노에이트 (125 mg, 0.097 mmol)에 NaOH (7.78 mg, 0.195 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반한 다음, 1 N HCl을 첨가하여 pH를 4~5로 조정하고, 이어서 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 정제용 HPLC (용리액으로서 MeCN/H_2O, 염기성 조건)에 의해 정제하고, 동결건조시켜 3-(1-((3',5'-디클로로-5-((2-(4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메틸)피페리딘-4-일)프로판산 (21.96 mg, 0.036 mmol, 36.6% 수율)의 백색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.28 (s, 2H), 7.61 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.95-3.80 (m, 4H), 3.76 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.23 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 2.87-2.55 (m, 8H), 2.24 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.88 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 1.65-1.55 (m, 2H), 1.49 (s, 1H), 1.40-1.29 (m, 2H); ES-LCMS m/z 614.3, 616.2 $[M+H]^+$.

[2893] 실시예 115: 3-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3-클로로-5-플루오로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)프로판산, 4 히드로클로라이드



[2894]

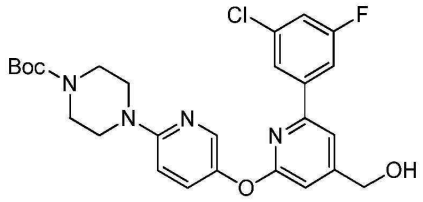
[2895] 단계 1: tert-부틸 4-(5-((6-(3-클로로-5-플루오로페닐)-4-(메톡시카르보닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트



[2896]

[2897] 1,4-디옥산 (30 mL) 중 tert-부틸 4-(5-((6-클로로-4-(메톡시카르보닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (1 g, 1.559 mmol), (3-클로로-5-플루오로페닐)보론산 (0.408 g, 2.339 mmol) 및 K_2CO_3 (0.647 g, 4.68 mmol)의 현탁액에 $PdCl_2$(dppf) (0.114 g, 0.156 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 12시간 동안 교반한 다음, 여과하고, 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 3/1)에 의해 정제하였다. TLC (PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.5)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 확인된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 tert-부틸 4-(5-((6-(3-클로로-5-플루오로페닐)-4-(메톡시카르보닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (1 g, 1.565 mmol, 100.0% 수율)의 황색 검을 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.13 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.52 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.46-7.37 (m, 2H), 7.10 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.02-3.93 (m, 3H), 3.56 (d, J = 6.2 Hz, 8H), 1.48 (s, 9H); ES-LCMS m/z 543.2, 545.2 $[M+H]^+$.

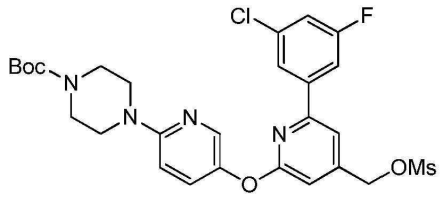
[2898] 단계 2: tert-부틸 4-(5-((6-(3-클로로-5-플루오로페닐)-4-(히드록시메틸)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트



[2899]

[2900] -20℃에서 N_2 분위기 하에 교반한 THF (20 mL) 중 tert-부틸 4-(5-((6-(3-클로로-5-플루오로페닐)-4-(메톡시카르보닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (1 g, 1.565 mmol)의 현탁액에 $LiAlH_4$ (0.089 g, 2.348 mmol)를 조금씩 첨가하였다. TLC (PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.1)가 이 반응이 완결되었음을 나타낼 때까지 반응 혼합물을 -20℃에서 20분 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 10% NaOH (0.1 mL) 및 물 (0.2 mL)로 켄칭한 다음, 여과하였다. 여과된을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 tert-부틸 4-(5-((6-(3-클로로-5-플루오로페닐)-4-(히드록시메틸)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (900 mg, 1.398 mmol, 89.0% 수율)의 황색 검을 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.05 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.44 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.39-7.28 (m, 2H), 7.01 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.66 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.79-4.65 (m, 2H), 3.49 (dd, J = 5.7, 16.3 Hz, 8H), 1.43 (s, 9H); ES-LCMS m/z 515.3 $[M+H]^+$.

[2901] 단계 3: tert-부틸 4-(5-((6-(3-클로로-5-플루오로페닐)-4-(((메틸술포닐)옥시)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트

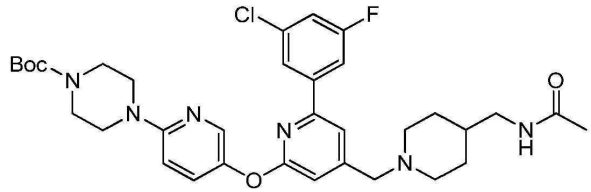


[2902]

[2903] 0℃에서 N_2 분위기 하에 교반한 DCM (20 mL) 중 tert-부틸 4-(5-((6-(3-클로로-5-플루오로페닐)-4-(히드록시메

틸)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (900 mg, 1.398 mmol) 및 Et_3N (0.585 mL, 4.19 mmol)의 현탁액에 MsCl (0.142 mL, 1.818 mmol)을 첨가하였다. TLC (PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.65)가 이 반응이 완결되었음을 나타낼 때까지 반응 혼합물을 0℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물에 물 (50 mL)을 첨가한 다음, DCM (30 mL x 3)을 추출하였다. 합한 유기 층을 합하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 tert-부틸 4-(5-((6-(3-클로로-5-플루오로페닐)-4-(((메틸술포닐)옥시)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (900 mg, 1.214 mmol, 87.0% 수율)의 황색 오일을 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.11 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.52-7.33 (m, 3H), 7.09 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.72 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 3.55 (d, J = 8.4 Hz, 8H), 3.10 (s, 3H), 1.48 (s, 9H); ES-LCMS m/z 593.1, 595.1 $[M+H]^+$.

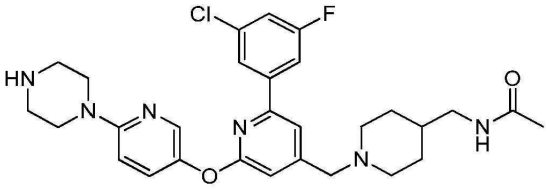
[2904] 단계 4: tert-부틸 4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3-클로로-5-플루오로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트



[2905]

[2906] DMF (20 mL) 중 tert-부틸 4-(5-((6-(3-클로로-5-플루오로페닐)-4-(((메틸술포닐)옥시)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (900 mg, 1.214 mmol) 및 N-(피페리딘-4-일메틸)아세트아미드, 히드로클로라이드 (295 mg, 1.457 mmol)의 현탁액에 K_2CO_3 (336 mg, 2.428 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 50℃에서 12시간 동안 교반한 다음, 여과하고, 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 칼럼 (DCM/MeOH = 10/1, R_f = 0.5)에 의해 정제하여 tert-부틸 4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3-클로로-5-플루오로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (700 mg, 0.857 mmol, 70.6% 수율)의 연황색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.14 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.50 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.47-7.39 (m, 2H), 7.07 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.74 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 5.56 (s, 1H), 3.67-3.42 (m, 8H), 3.17 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.89 (s, 4H), 2.11-1.94 (m, 4H), 1.75-1.60 (m, 5H), 1.50 (s, 9H), 1.41-1.21 (m, 2H); ES-LCMS m/z 653.4, 655.4 $[M+H]^+$.

[2907] 단계 5: N-((1-((2-(3-클로로-5-플루오로페닐)-6-((6-(피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드

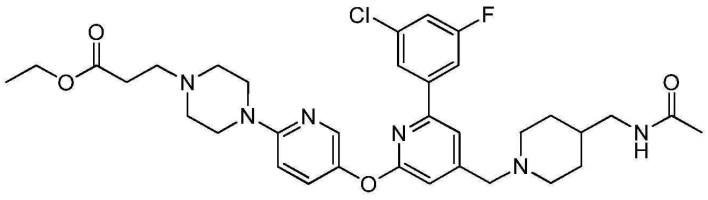


[2908]

[2909] DCM (10 mL) 중 tert-부틸 4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3-클로로-5-플루오로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (0.7 g, 0.857 mmol)의 현탁액에 TFA (3 mL, 38.9 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 15℃에서 12시간 동안 교반한 다음, 농축시켰다. 잔류물을 DCM (50 mL)으로 희석하고, 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액을 사용하여 pH를 8로 조정하고, DCM (30 mL x 3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 N-((1-((2-(3-클로로-5-플루오로페닐)-6-((6-(피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드 (550 mg, 0.788 mmol, 92.0% 수율)의 연황색 검을 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.14 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.52 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 7.46-7.36 (m, 2H), 7.08 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.74 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.54 (s, 1H), 3.65-3.54 (m, 4H), 3.52 (s, 2H), 3.17 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.12-3.02 (m,

4H), 2.87 (s, 1H), 2.11-1.94 (m, 5H), 1.70 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 1.54 (s, 1H), 1.39-1.23 (m, 4H); ES-LCMS m/z 553.4 $[M+H]^+$.

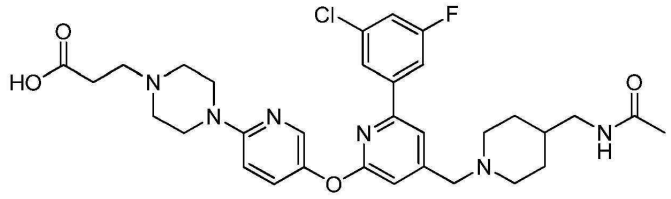
[2910] 단계 6: 에틸 3-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3-클로로-5-플루오로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)프로파노에이트



[2911]

[2912] MeCN (10 mL) 중 N-((1-((2-(3-클로로-5-플루오로페닐)-6-((6-(피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드 (200 mg, 0.287 mmol) 및 에틸 3-브로모프로파노에이트 (78 mg, 0.430 mmol)의 현탁액에 K_2CO_3 (119 mg, 0.860 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 12시간 동안 교반한 다음, 여과하고, 농축시켜 에틸 3-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3-클로로-5-플루오로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)프로파노에이트 (250 mg, 0.275 mmol, 96.0% 수율)의 연황색 검을 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.11 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.49 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.43-7.35 (m, 2H), 7.06 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.71 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.50 (s, 1H), 4.15 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 3.57-3.51 (m, 4H), 3.15 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.92-2.81 (m, 2H), 2.79-2.71 (m, 2H), 2.66-2.57 (m, 4H), 2.56-2.47 (m, 2H), 1.99 (d, J = 7.1 Hz, 5H), 1.67 (d, J = 11.9 Hz, 3H), 1.37-1.21 (m, 7H); ES-LCMS m/z 653.4, 655.4 $[M+H]^+$.

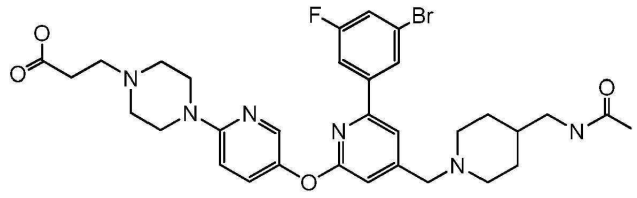
[2913] 단계 7: 3-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3-클로로-5-플루오로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)프로판산, 4 히드로클로라이드



[2914]

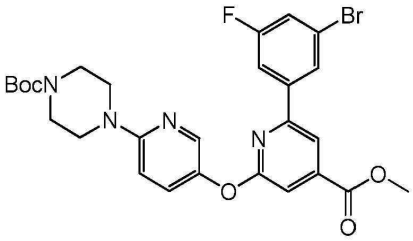
[2915] THF (10 mL) 및 H_2O (3 mL) 중 에틸 3-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3-클로로-5-플루오로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)프로파노에이트 (250 mg, 0.275 mmol)의 현탁액에 $LiOH \cdot H_2O$ (57.8 mg, 1.377 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 15℃에서 2시간 동안 교반한 다음, 농축시켰다. 잔류물을 DMSO (용리액으로서 10 mL, 산성 조건) 중에 용해시키고, 1 N HCl에 의해 pH를 4로 조정한 다음, 정제용 HPLC ($MeCN/H_2O$)에 의해 정제하고, 동결건조시켜 3-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3-클로로-5-플루오로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)프로판산, 4 히드로클로라이드 (116.78 mg, 0.148 mmol, 53.8% 수율)의 백색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.25 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.65 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.31 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.65-3.33 (m, 9H), 3.24-3.05 (m, 4H), 2.98 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.06-1.94 (m, 5H), 1.88 (s, 1H), 1.63 (d, J = 12.0 Hz, 2H); ES-LCMS m/z 625.3 $[M+H]^+$.

[2916] 실시예 116: 3-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3-브로모-5-플루오로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)프로판산, 4 히드로클로라이드



[2917]

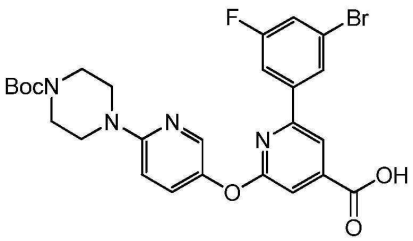
[2918] 단계 1: tert-부틸 4-(5-((6-(3-브로모-5-플루오로페닐)-4-(메톡시카르보닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트



[2919]

[2920] DMF (150 mL) 중 tert-부틸 4-(5-((6-클로로-4-(메톡시카르보닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (5 g, 7.80 mmol) 및 (3-브로모-5-플루오로페닐)보론산 (1.365 g, 6.24 mmol)의 혼합물에 K_2CO_3 (3.23 g, 23.39 mmol) 및 $PdCl_2$(dppf) (0.285 g, 0.390 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 N_2 분위기 하에 80℃에서 2시간 동안 교반한 다음, 여과하고, 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 5/1)에 의해 정제하였다. TLC 분석 (PE/EA = 5/1, R_f = 0.6)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 확인된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 황색 오일을 수득하였다. 황색 오일을 정제용 HPLC (용리액으로서 MeCN/H_2O, 산성 조건)에 의해 정제하고, 동결건조시켜 연황색 고체를 수득하였다. 고체를 DCM (100 mL) 중에 용해시킨 다음, 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액, 염수 (20 mL)로 세척하고, 이어서 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 tert-부틸 4-(5-((6-(3-브로모-5-플루오로페닐)-4-(메톡시카르보닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라 진-1-카르복실레이트 (650 mg, 0.996 mmol, 12.8% 수율)의 갈색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.17 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.04-7.90 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.56 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 2.6, 9.3 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.77 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.59 (d, J = 3.1 Hz, 8H), 1.49 (s, 9H); ES-LCMS m/z 587.2, 589.2 $[M+H]^+$.

[2921] 단계 2: 2-(3-브로모-5-플루오로페닐)-6-((6-(4-(tert-부톡시카르보닐)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)이소니코틴산

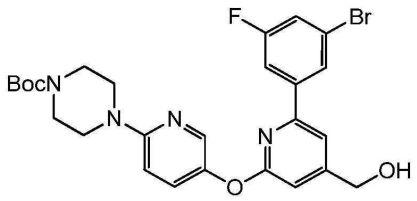


[2922]

[2923] MeOH (10 mL) 및 H_2O (1 mL) 중 tert-부틸 4-(5-((6-(3-브로모-5-플루오로페닐)-4-(메톡시카르보닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (650 mg, 0.996 mmol) 및 NaOH (80 mg, 1.992 mmol)의 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 1 N HCl에 의해 pH를 6으로 조정하였다. 혼합물을 농축시켜 잔류물을 수득하였으며, 이를 물로 세척한 다음, 농축시켜 2-(3-브로모-5-플루오로페닐)-6-((6-(4-(tert-부톡시카르보닐)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)이소니코틴산 (600 mg, 0.921 mmol, 92.0% 수율)의 백색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.06 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.62 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 3.1, 9.3

Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.33 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 3.72 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.59-3.50 (m, 6H), 1.65-1.33 (m, 9H); ES-LCMS m/z 572.9, 574.9 $[M+H]^+$.

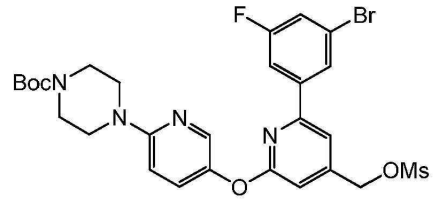
[2924] 단계 3: tert-부틸 4-(5-((6-(3-브로모-5-플루오로페닐)-4-(히드록시메틸)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트



[2925]

[2926] THF (5 mL) 중 2-(3-브로모-5-플루오로페닐)-6-((6-(4-(tert-부톡시카르보닐)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)이소니코틴산 (450 mg, 0.691 mmol)의 혼합물을 25℃에서 BH_3.DMS (2 mL, 20.00 mmol)를 여러 부분으로 첨가하였다. 반응물을 50℃에서 2시간 동안 교반한 다음, MeOH (2 mL)로 켄칭하고, 여과하고, 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 95:5)에 의해 정제하였다. TLC (DCM/MeOH = 20/1, R_f = 0.5)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 확인된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 tert-부틸 4-(5-((6-(3-브로모-5-플루오로페닐)-4-(히드록시메틸)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (390 mg, 0.679 mmol, 98.0% 수율)의 연황색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.06 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.48 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.39-7.31 (m, 2H), 7.16 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.66 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.77-4.69 (m, 2H), 3.51 (d, J = 5.7 Hz, 4H), 3.47 (d, J = 5.7 Hz, 4H), 1.43 (s, 9H); ES-LCMS m/z 558.9, 560.9 $[M+H]^+$.

[2927] 단계 4: tert-부틸 4-(5-((6-(3-브로모-5-플루오로페닐)-4-(((메틸술포닐)옥시)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트



[2928]

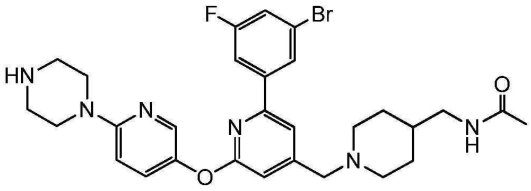
[2929] DCM (10 mL) 중 tert-부틸 4-(5-((6-(3-브로모-5-플루오로페닐)-4-(히드록시메틸)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (400 mg, 0.696 mmol) 및 DIEA (0.365 mL, 2.089 mmol)의 용액에 25℃에서 MsCl (0.081 mL, 1.045 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 20분 동안 교반한 다음, DCM (50 mL) 및 포화 수성 $NaHCO_3$ (20 mL)을 첨가하였다. 수성 상을 DCM (100 mL x 2)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켜 tert-부틸 4-(5-((6-(3-브로모-5-플루오로페닐)-4-(((메틸술포닐)옥시)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (400 mg, 0.605 mmol, 87.0% 수율)의 갈색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.12 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.53 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.46-7.39 (m, 2H), 7.23 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.73 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.56 (d, J = 8.4 Hz, 8H), 2.78 (s, 3H), 1.49 (s, 9H); ES-LCMS m/z 637.2, 639.2 $[M+H]^+$.

[2930] 단계 5: tert-부틸 4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3-브로모-5-플루오로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트

[2931]

[2932] DMF (10 mL) 중 tert-부틸 4-(5-((6-(3-브로모-5-플루오로페닐)-4-(((메틸술포닐)옥시)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (400 mg, 0.605 mmol), N-(피페리딘-4-일메틸)아세트아미드, 히드로클로라이드 (184 mg, 0.908 mmol) 및 K_2CO_3 (251 mg, 1.816 mmol)의 혼합물을 N_2 분위기 하에 80℃에서 6시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 95/5)에 의해 정제하였다. TLC (DCM/MeOH = 10/1, R_f = 0.5)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 확인된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 tert-부틸 4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3-브로모-5-플루오로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (380 mg, 0.514 mmol, 85.0% 수율)의 담황색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.13 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.53 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 7.46-7.37 (m, 2H), 7.22 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.73 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 5.52 (br. s, 1H), 3.61-3.50 (m, 8H), 3.16 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.88 (s, 4H), 2.06-1.96 (m, 5H), 1.69 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.32 (d, J = 10.6 Hz, 2H); ES-LCMS m/z 697.0, 698.9 $[M+H]^+$.

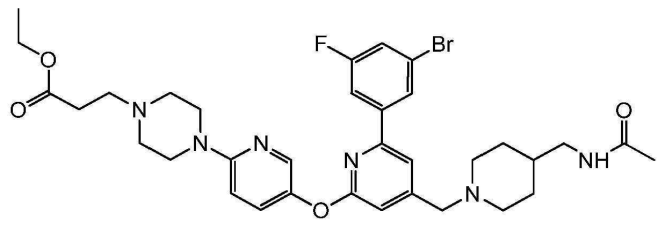
[2933] 단계 6: N-((1-((2-(3-브로모-5-플루오로페닐)-6-((6-(피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드, 4 히드로클로라이드



[2934]

[2935] EtOAc (10 mL) 중 tert-부틸 4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3-브로모-5-플루오로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (530 mg, 0.717 mmol) 및 HCl 용액 (EtOAc 중 4.0 M, 5 mL, 20.00 mmol)의 혼합물을 25℃에서 0.5시간 동안 교반한 다음, 여과하였다. 여과된 케이크를 EtOAc (50 mL)로 세척하고, 농축시켜 N-((1-((2-(3-브로모-5-플루오로페닐)-6-((6-(피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드, 4 히드로클로라이드 (480 mg, 0.610 mmol, 85.0% 수율)의 황색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.27-8.20 (m, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.67 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.63-7.57 (m, 1H), 7.46-7.39 (m, 2H), 4.58-4.43 (m, 2H), 4.06-4.03 (m, 2H), 3.64-3.56 (m, 2H), 3.53-3.47 (m, 3H), 3.17-3.10 (m, 3H), 3.03-2.96 (m, 2H), 2.87 (s, 2H), 1.99-1.95 (m, 3H), 1.85 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 1.68-1.57 (m, 4H); ES-LCMS m/z 597.0, 599.0 $[M+H]^+$.

[2936] 단계 7: 에틸 3-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3-브로모-5-플루오로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)프로파노에이트

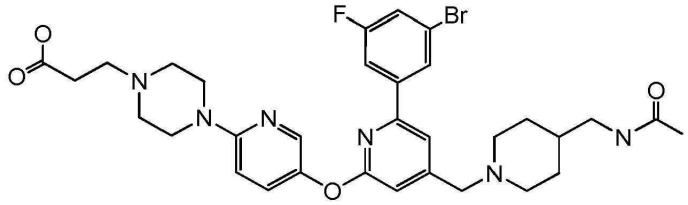


[2937]

[2938] DMF (10 mL) 중 에틸 3-브로모프로파노에이트 (92 mg, 0.508 mmol) 및 N-((1-((2-(3-브로모-5-플루오로페닐)-

6-((6-(피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드, 4 히드로클로라이드 (200 mg, 0.254 mmol) 및 DIEA (0.222 mL, 1.270 mmol)의 혼합물을 N_2 분위기 하에 26℃에서 2시간 동안 교반한 다음, 농축시켜 에틸 3-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3-브로모-5-플루오로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)프로파노에이트 (250 mg, 0.187 mmol, 73.5% 수율)의 갈색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.08 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.67 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.01 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.67 (s, 4H), 3.16-3.05 (m, 4H), 3.03-2.95 (m, 3H), 2.88 (s, 5H), 2.71 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 2.59 (s, 2H), 2.00 (s, 1H), 1.86 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 1.71 (s, 1H), 1.56 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 1.25 (d, J = 6.0 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 697.3, 699.3 $[M+H]^+$.

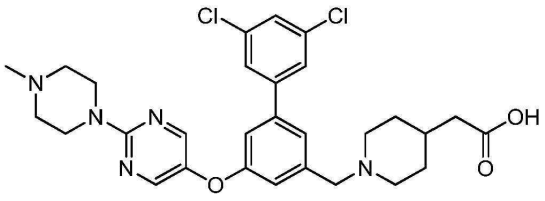
[2939] 단계 8: 3-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3-브로모-5-플루오로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)프로판산, 4 히드로클로라이드



[2940]

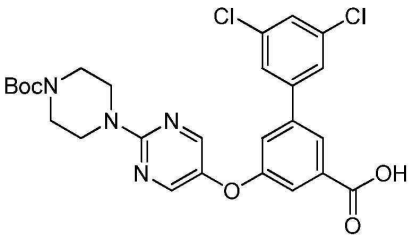
[2941] MeOH (10 mL) 및 H_2O (2 mL) 중 에틸 3-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3-브로모-5-플루오로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)프로파노에이트 (320 mg, 0.239 mmol) 및 NaOH (28.7 mg, 0.717 mmol)의 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반한 다음, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (용리액으로서 MeCN/H_2O, 산성 조건)에 의해 정제하고, 동결건조시켜 3-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3-브로모-5-플루오로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)프로판산, 4 히드로클로라이드 (131.32 mg, 0.161 mmol, 67.4% 수율)의 백색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.22 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.13 (dd, J = 2.6, 9.7 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 10.1 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.45-7.41 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 4.59-4.30 (m, 4H), 3.86-3.65 (m, 3H), 3.64-3.52 (m, 5H), 3.48 (s, 2H), 3.21-3.05 (m, 4H), 2.96 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.05-1.94 (m, 5H), 1.86 (s, 1H), 1.68-1.54 (m, 2H); ES-LCMS m/z 669.3, 671.2 $[M+H]^+$.

[2942] 실시예 117: 2-(1-((3',5'-디클로로-5-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산



[2943]

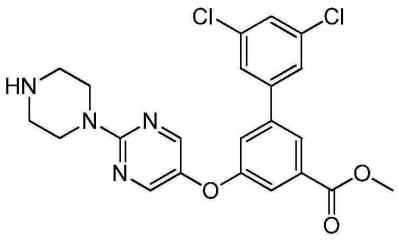
[2944] 단계 1: 5-((2-(4-(tert-부톡시카르보닐)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)-3',5'-디클로로-[1,1'-비페닐]-3-카르복실산



[2945]

[2946] DMSO (15 mL) 중 tert-부틸 4-(5-브로모피리미딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (1.129 g, 2.96 mmol) 및 메틸 3',5'-디클로로-5-히드록시-[1,1'-비페닐]-3-카르복실레이트 (1 g, 2.69 mmol)의 혼합물에 CuI (0.026 g, 0.135 mmol), 피콜린산 (0.331 g, 2.69 mmol) 및 K_3PO_4 (1.715 g, 8.08 mmol)를 첨가하였다. 용액을 N_2 분위기 하에 130℃에서 10시간 동안 교반한 다음, 포화 수성 NH_4Cl (40 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 DCM (200 mL)과 포화 수성 $NaHCO_3$ (100 mL) 용액 사이에 분배하였다. 합한 유기 추출물을 염수 (200 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 1/1)에 의해 정제하였다. 정제용 TLC (DCM/MeOH = 10/1, R_f = 0.5)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 확인된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 5-((2-(4-(tert-부톡시카르보닐)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)-3',5'-디클로로-[1,1'-비페닐]-3-카르복실산 (1 g, 1.100 mmol, 40.9% 수율)의 갈색 오일을 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.43-8.38 (m, 2H), 7.92-7.87 (m, 1H), 7.79-7.74 (m, 2H), 7.64 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 7.40 (br. s, 1H), 3.74-3.70 (m, 4H), 3.47-3.45 (m, 4H), 1.43 (s, 9H); ES-LCMS m/z 489.1, 491.0 $[M-t-Bu+H]^+$.

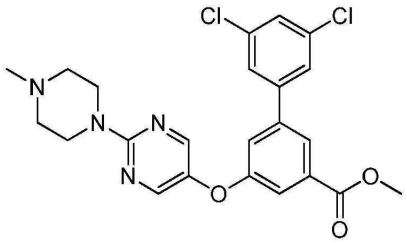
[2947] 단계 2: 메틸 3',5'-디클로로-5-((2-(피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)-[1,1'-비페닐]-3-카르복실레이트



[2948]

[2949] MeOH (15 mL) 중 5-((2-(4-(tert-부톡시카르보닐)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)-3',5'-디클로로-[1,1'-비페닐]-3-카르복실산 (1 g, 1.100 mmol)의 혼합물에 $SOCl_2$ (0.131 g, 1.100 mmol)를 천천히 첨가하였다. 반응물을 40℃에서 10시간 동안 교반한 다음, 농축시켜 메틸 3',5'-디클로로-5-((2-(피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)-[1,1'-비페닐]-3-카르복실레이트, 2 히드로클로라이드 (900 mg, 1.015 mmol, 92.0% 수율)의 갈색 오일을 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.45 (s, 2H), 7.94-7.88 (m, 2H), 7.69-7.67 (m, 1H), 7.63 (s, 2H), 7.42 (s, 1H), 3.96 (d, J = 5.0 Hz, 4H), 3.84 (s, 3H), 3.18-3.15 (m, 4H); ES-LCMS m/z 459.2, 461.2 $[M+H]^+$.

[2950] 단계 3: 메틸 3',5'-디클로로-5-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)-[1,1'-비페닐]-3-카르복실레이트

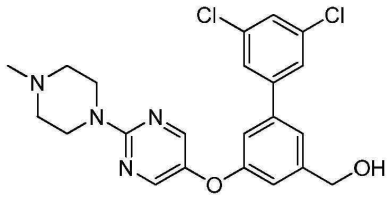


[2951]

[2952] MeOH (20 mL) 중 메틸 3',5'-디클로로-5-((2-(피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)-[1,1'-비페닐]-3-카르복실레이트, 2 히드로클로라이드 (1.7 g, 1.916 mmol)의 혼합물에 포름알데히드 (H_2O 중 37%, 1.244 g, 9.58 mmol) 및 포름산 (0.441 g, 9.58 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 N_2 분위기 하에 15℃에서 8시간 동안 교반한 다음, $NaBH(OAc)_3$ (2.437 g, 11.50 mmol)을 첨가하고, 추가로 2시간 동안 교반하였다. 용액을 농축시키고, 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액 (150 mL)을 첨가하였다. 수성 층을 DCM (150 mL x 2)으로 추출하고, 합한 추출물을 염수 (15 mL x 2)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 5/1)에 의해 정제하였다. TLC (DCM/MeOH = 10/1, R_f = 0.5)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 확

인된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 메틸 3',5'-디클로로-5-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)-[1,1'-비페닐]-3-카르복실레이트 (600 mg, 1.039 mmol, 54.2% 수율)의 갈색 오일을 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.29 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.61 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.86-3.82 (m, 4H), 3.37-3.32 (m, 4H), 2.62 (s, 3H); ES-LCMS m/z 473.1, 475.1 $[M+H]^+$.

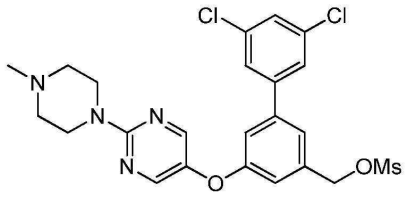
[2953] 단계 4: (3',5'-디클로로-5-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메탄올



[2954]

[2955] THF (10 mL) 중 메틸 3',5'-디클로로-5-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)-[1,1'-비페닐]-3-카르복실레이트 (600 mg, 1.039 mmol)의 혼합물에 -20℃에서 $LiAlH_4$ (79 mg, 2.079 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 N_2 분위기 하에 -20℃에서 10분 동안 교반한 다음, 물 1 mL로 켄칭하였다. 혼합물을 여과하고, 농축시킨 다음, 추가의 DCM (50 mL)으로 희석하고, 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액 (30 mL x 2)으로 세척하였다. 유기 상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 (3',5'-디클로로-5-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메탄올 (550 mg, 0.753 mmol, 72.5% 수율)의 갈색 오일을 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.29-8.24 (m, 2H), 7.58 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 4.67-4.65 (m, 2H), 3.92-3.77 (m, 8H), 2.64 (s, 3H); ES-LCMS m/z 445.2, 447.2 $[M+H]^+$.

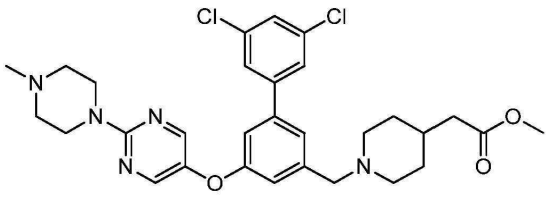
[2956] 단계 5: (3',5'-디클로로-5-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메틸 메탄술포네이트



[2957]

[2958] DCM (10 mL) 중 (3',5'-디클로로-5-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메탄올 (550 mg, 0.753 mmol) 및 DIEA (292 mg, 2.260 mmol)의 혼합물에 MsCl (0.088 mL, 1.130 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 15℃에서 10시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 추가의 DCM (50 mL)으로 희석하고, 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액 (50 mL x 2)으로 세척하였다. 유기 상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 (3',5'-디클로로-5-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메틸 메탄술포네이트 (600 mg, 0.550 mmol, 73.0% 수율)의 갈색 오일을 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.37-8.33 (m, 2H), 7.57 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.44-7.40 (m, 1H), 7.19 (s., 1H), 7.10-7.06 (m, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.01-3.94 (m, 2H), 3.65-3.54 (m, 2H), 3.37 (s., 3H), 3.30 (s., 3H), 2.68 (s, 4H); ES-LCMS m/z 523.2, 525.2 $[M+H]^+$.

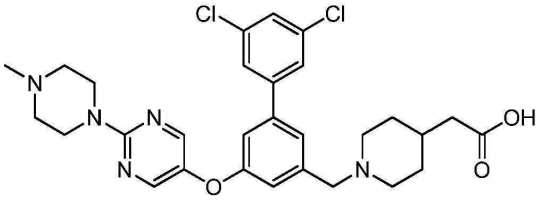
[2959] 단계 6: 메틸 2-(1-((3',5'-디클로로-5-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트



[2960]

[2961] DMF (5 mL) 중 (3',5'-디클로로-5-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)[1,1'-i페닐]$_3$-일)메틸 메탄술포네이트 (200 mg, 0.183 mmol)의 혼합물에 K_2CO_3 (101 mg, 0.734 mmol) 및 메틸 2-(피페리딘-4-일)아세테이트, 히드로클로라이드 (79 mg, 0.367 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 N_2 분위기 하에 15℃에서 10시간 동안 교반한 다음, 농축시키고, 포화 $NaHCO_3$ 용액 (150 mL)을 첨가하였다. 수성 층을 DCM (300 mL x 2)으로 추출하고, 합한 추출물을 염수 (150 mL x 2)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 메틸 2-(1-((3',5' -디클로로-5-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트 (200 mg, 0.154 mmol, 84.0% 수율)의 갈색 오일을 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.32-8.29 (m, 1H), 8.28-8.26 (m, 1H), 7.60 (s, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.35 (s., 1H), 7.19 (s, 1H), 7.07-6.99 (m, 1H), 3.85 (s, 4H), 3.56 (s, 2H), 3.37 (s, 4H), 3.34-3.34 (m, 4H), 2.37 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.18-2.16 (m, 2H), 1.96-1.93 (m, 4 H) 1.75 (s, 2H); ES-LCMS m/z 584.3, 586.3 $[M+H]^+$.

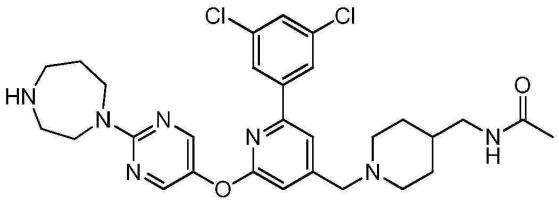
[2962] 단계 7: 2-(1-((3',5'-디클로로-5-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산



[2963]

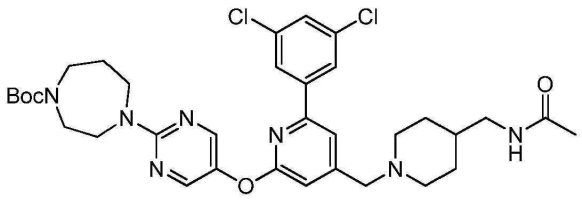
[2964] THF (3 mL) 및 H_2O (1 mL) 중 메틸 2-(1-((3',5'-디클로로-5-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트 (200 mg, 0.154 mmol)의 용액에 LiOH·H_2O (32.3 mg, 0.770 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 N_2 분위기 하에 15℃에서 15분 동안 교반한 다음, 농축시키고, 정제용 HPLC (용리액으로서 MeCN/H_2O, 산성 조건)에 의해 정제하고, 동결건조시켜 2-(1-((3',5'-디클로로-5-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산, 3 히드로클로라이드 (9.53 mg, 0.014 mmol, 9.1% 수율)의 백색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ ppm 7.97 (s, 2H), 7.28 (s, 3H), 7.03-6.87 (m, 3H), 4.48 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.50 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 3.34-3.18 (m, 4H), 3.07 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 2.86 (s, 5H), 2.20 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 1.94-1.69 (m, 3H), 1.39 (d, J = 11.0 Hz, 2H); ES-LCMS m/z 570.2, 572.2 $[M+H]^+$.

[2965] 실시예 118: N-((1-((2-((2-(1,4-비아제판-1-일)피리미딘-5-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드, 4 히드로클로라이드



[2966]

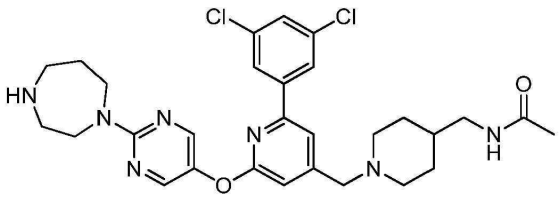
[2967] 단계 1: tert-부틸 4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)-1,4-디아제판-1-카르복실레이트



[2968]

[2969] DMF (20 mL) 중 tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-(((메틸술포닐)옥시)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)-1,4-디아제판-1-카르복실레이트 (1.25 g, 1.629 mmol) 및 N-(피페리딘-4-일메틸)아세트아미드, 히드로클로라이드 (0.496 g, 2.444 mmol)의 용액에 K_2CO_3 (0.675 g, 4.89 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 12시간 동안 교반한 다음, 여과하고, 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 (DCM/MeOH = 1/0에서 10/1) 상에서 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하였다. TLC (DCM/MeOH = 10/1, R_f = 0.55)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 확인된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 tert-부틸 4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)-1,4-디아제판-1-카르복실레이트 (1.05 g, 1.316 mmol, 81.0% 수율)의 황색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.28 (s, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.73 (d, J = 1.3 Hz, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.58 (s, 1H), 3.95-3.86 (m, 2H), 3.84-3.67 (m, 4H), 3.58 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 3.53-3.47 (m, 2H), 3.39-3.27 (m, 2H), 3.16 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.90 (s, 2H), 2.07-1.95 (m, 7H), 1.86-1.83 (m, 1H), 1.45 (d, J = 7.1 Hz, 9H), 1.39-1.28 (m, 2H); ES-LCMS m/z 684.3, 686.3 $[M+H]^+$.

[2970] 단계 2: N-((1-((2-((2-(1,4-디아제판-1-일)피리미딘-5-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드, 4 히드로클로라이드

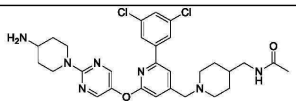
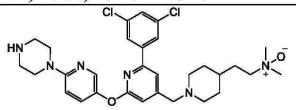
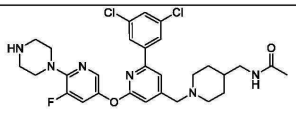


[2971]

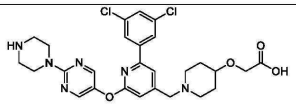
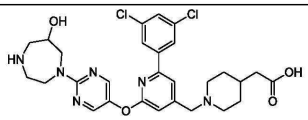
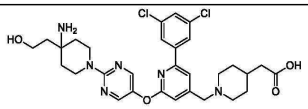
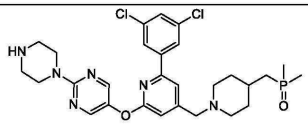
[2972] tert-부틸 4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)-1,4-디아제판-1-카르복실레이트 (250 mg, 0.313 mmol)를 HCl 용액 (MeOH 중 4 M, 8 mL, 32.0 mmol) 중에 용해시켰다. 반응 혼합물을 25℃에서 0.5시간 동안 교반한 다음, 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 정제용 HPLC (용리액으로서 MeCN/H_2O, 산성 조건)에 의해 정제하고, 동결건조시켜 N-((1-((2-((2-(1,4-디아제판-1-일)피리미딘-5-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드, 4 히드로클로라이드 (94.61 mg, 0.128 mmol, 40.7% 수율)의 연황색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.73-8.66 (m, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.93 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.53-7.50 (m, 1H), 7.43 (s, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.29-4.23 (m, 2H), 4.00 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.59 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 3.53-3.47 (m, 2H), 3.45-3.39 (m, 2H), 3.19-3.06 (m, 4H), 2.34-2.27 (m, 2H), 2.04-1.94 (m, 5H), 1.89 (s, 1H), 1.70-1.60 (m, 2H); ES-LCMS m/z 584.3, 586.3 $[M+H]^+$.

[2973] 실시예 119-125 (표 6)를 실시예 118에 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[2974] 표 6

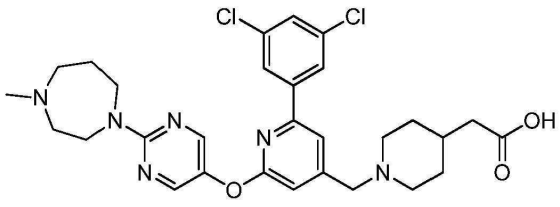
실시예	구조 / 명칭	^{1}H NMR	LCMS
119	 *N*-((1-((2-((2-(4-아미노피페리딘-1-일)피리미딘-5-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.72 (br s, 2H), 8.05 (br s, 1H), 7.92 (s, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.44 (br s, 1H), 4.83-4.73 (m, 2H), 4.48 (br s, 2H), 3.67-3.50 (m, 3H), 3.35 (br d, J = 7.9 Hz, 2H), 3.15 (br s, 4H), 2.22 (br d, J = 11.2 Hz, 2H), 2.05-1.95 (m, 4H), 1.88 (br s, 1H), 1.82-1.59 (m, 4H)	ES-LCMS *m/z* 584.2, 586.2 $[M+H]^+$.
120	 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)-*N*,*N*-디메틸에탄아민 옥시드	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.23 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.10 (dd, J = 2.5, 9.5 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.92 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.49 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.08-3.96 (m, 4H), 3.83-3.72 (m, 2H), 3.66-3.57 (m, 2H), 3.53 (s, 6H), 3.50-3.47 (m, 4H), 3.19 (t, J = 12.0 Hz, 2H), 2.06 (m, 2H), 1.94 (m, 2H), 1.80 (m, 3H)	ES-LCMS *m/z* 585.3, 587.3 $[M+H]^+$.
121	 *N*-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((5-플루오로-6-(피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.11 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.91 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 7.68 (dd, J = 1.8, 12.8 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 4.67-4.39 (m, 2H), 3.85-3.72 (m, 4H), 3.62 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 3.49-3.40 (m, 4H), 3.21-3.07 (m, 4H), 2.09-1.97 (m, 5H), 1.90 (br. s, 1H), 1.74-1.56 (m, 2H)	ES-LCMS *m/z* 587.3, 589.3 $[M+H]^+$.

[2975]

122	 2-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)옥시)아세트산	^{1}H NMR (400 MHz, CD3OD) δ ppm 8.44 (s, 2H), 7.98-7.92 (m, 1H), 7.87 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.35-7.31 (m, 1H), 4.49-4.43 (m, 2H), 4.23-4.17 (m, 2H), 4.14-4.11 (m, 4H), 3.85 (s, 1H), 3.78-3.58 (m, 1H), 3.48-3.40 (m, 2H), 3.34 (d, J = 5.3 Hz, 4H), 3.18 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 2.36-2.15 (m, 2H), 2.11-1.80 (m, 2H)	ES-LCMS: *m/z* 573.2, 575.2 $[M+H]^+$.
123	 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(6-히드록시-1,4-디아제판-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산	^{1}H NMR (400 Hz, CD_3OD) δ = 8.42 (s, 2H), 7.94-7.82 (m, 3H), 7.50 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 4.45-4.35 (m, 3H), 4.31-4.03 (m, 5H), 3.58 (br d, J = 11.5 Hz, 3H), 3.46-3.36 (m, 2H), 3.14 (br t, J = 12.3 Hz, 2H), 2.32 (br d, J = 6.7 Hz, 2H), 2.06 (br d, J = 13.3 Hz, 3H), 1.71-1.56 (m, 2H)	ES-LCMS:*m/z* 587.2, 589.2 $[M+H]^+$.
124	 2-(1-((2-((2-(4-아미노-4-(2-히드록시에틸)피페리딘-1-일)피리미딘-5-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.44 (s, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.89-7.86 (m, 2H), 7.50 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.38-4.31 (m, 2H), 3.89 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.65-3.54 (m, 4H), 3.17-3.07 (m, 2H), 2.31 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.06 (t, J = 5.5 Hz, 7H), 1.90 (dd, J = 4.2, 9.9 Hz, 2H), 1.68-1.56 (m, 2H)	ES-LCMS *m/z* 615.4, 617.4 $[M+H]^+$.
125	 ((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)디메틸포스핀옥시드	^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ ppm 8.30 (s, 2H), 7.46 (d, J = 1.3 Hz, 3H), 7.28-7.21 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.94-3.83 (m, 4H), 3.43 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 3.26-3.21 (m, 4H), 3.01 (t, J = 12.2 Hz, 2H), 2.00 (d, J = 13.0 Hz, 3H), 1.77 (dd, J = 6.1, 12.0 Hz, 2H), 1.51 (d, J = 14.1 Hz, 2H), 1.45 (d, J = 13.0 Hz, 6H)	ES-LCMS *m/z* 589.2, 591.3 $[M+H]^+$.

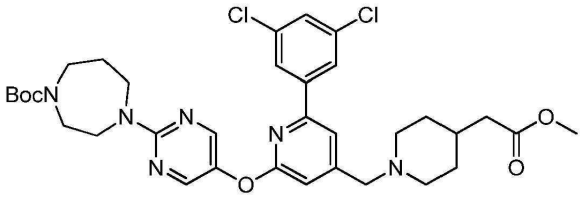
[2976]

[2977] 실시예 126: 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산, 4 히드로클로라이드



[2978]

[2979] 단계 1: tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-(2-메톡시-2-옥소에틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)-1,4-디아제판-1-카르복실레이트



[2980]

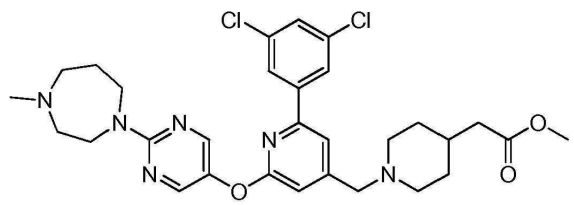
[2981] DMF (20 mL) 중 tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-(((메틸술포닐)옥시)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)-1,4-디아제판-1-카르복실레이트 (1.25 g, 1.601 mmol) 및 메틸 2-(피페리딘-4-일)아세테이트, 히드로클로라이드 (0.490 g, 2.402 mmol)의 용액에 K_2CO_3 (0.664 g, 4.80 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 여과하고, 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 (PE/EtOAc = 1/0에서 1/1) 상에서 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하였다. TLC (DCM/MeOH = 10/1, R_f = 0.65)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 확인된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-(2-메톡시-2-옥소에틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)-1,4-디아제판-1-카르복실레이트 (1.25 g, 1.550 mmol, 97.0% 수율)의 연황색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.27 (s, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.96 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 3.88-3.86 (m, 2H), 3.82-3.78(m, 4H), 3.66 (s, 3H), 3.38-3.36 (m, 2H), 3.24-3.18 (m, 2H), 3.08-3.06 (m, 2H), 2.30-2.28 (m, 2H), 2.21-2.03 (m, 2H), 1.98-1.94 (m, 4H), 1.62 (s, 3H), 1.46 (s, 9H); ES-LCMS m/z 685.4, 687.3 $[M+H]^+$.

[2982] 단계 2: 메틸 2-(1-((2-((2-(1,4-디아제판-1-일)피리미딘-5-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트

[2983]

[2984] tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-(2-메톡시-2-옥소에틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)-1,4-디아제판-1-카르복실레이트 (1.25 g, 1.550 mmol)를 HCl 용액 (MeOH 중 4.0 M, 15 mL, 60.0 mmol) 중에 용해시켰다. 반응 혼합물을 20℃에서 0.5시간 동안 교반한 다음, 농축시켜 메틸 2-(1-((2-((2-(1,4-디아제판-1-일)피리미딘-5-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트, 4 히드로클로라이드 (1.3 g, 1.338 mmol, 86.0% 수율)의 연황색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.63 (s, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.92 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.51 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.23 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.00 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.57 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 3.50-3.47 (m, 2H), 3.40 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 3.18-3.10 (m, 2H), 2.29 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 2.13-2.08 (m, 1H), 2.05-2.01 (m, 2H), 1.73-1.64 (m, 2H); ES-LCMS m/z 585.3, 587.3 $[M+H]^+$.

[2985] 단계 3: 메틸 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트

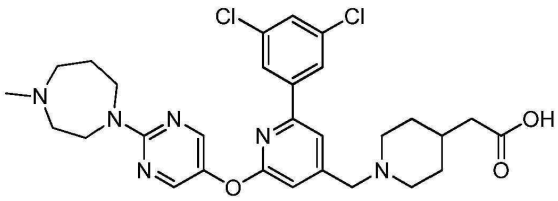


[2986]

[2987] MeOH (5 mL) 중 MeOH (5 mL) 중 메틸 2-(1-((2-((2-(1,4-디아제판-1-일)피리미딘-5-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트, 4 히드로클로라이드 (250 mg, 0.257 mmol)에 파라포름알데히드 (386 mg, 12.86 mmol) 및 포름산 (11.84 mg, 0.257 mmol)의 용액을 첨가하였다. 20℃에서 24시간 동안 교

반한 후, $NaBH_3CN$ (81 mg, 1.286 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 20℃에서 추가로 2시간 동안 교반하였다. 포화 수성 $NaHCO_3$ (50 mL)을 첨가하고, DCM (30 mL x 3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켜 메틸 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트 (210 mg, 0.245 mmol, 95.0% 수율)의 연황색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.35-8.20 (m, 2H), 7.82-7.66 (m, 2H), 7.46-7.38 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 4.02-3.92 (m, 2H), 3.84 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.69-3.64 (m, 3H), 3.57-3.48 (m, 2H), 2.86 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 2.76-2.68 (m, 2H), 2.63-2.53 (m, 2H), 2.44-2.36 (m, 3H), 2.30-2.23 (m, 2H), 2.16-1.97 (m, 4H), 1.83 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 1.72 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 1.41-1.29 (m, 2H); ES-LCMS m/z 599.3, 601.3 $[M+H]^+$.

[2988] 단계 4: 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산

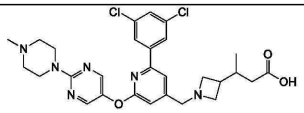
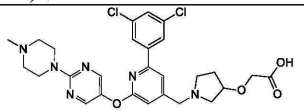
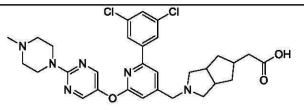


[2989]

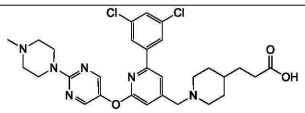
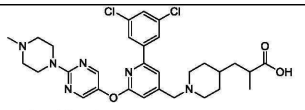
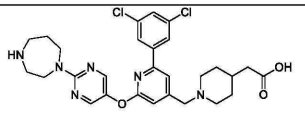
[2990] THF (5 mL) 중 메틸 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트, 4 히드로클로라이드 (210 mg, 0.197 mmol)의 용액에 물 (1 mL) 중 $LiOH \cdot H_2O$ (41.4 mg, 0.986 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 50℃에서 12시간 동안 교반한 다음, 1 N HCl을 첨가하여 pH를 6~7으로 조정하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 정제용 HPLC (용리액으로서 $MeCN/H_2O$, 산성 조건)에 의해 정제한 다음, 동결건조시켜 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산, 4 히드로클로라이드 (90.09 mg, 0.122 mmol, 61.9% 수율)의 백색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.55 (s, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.91 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 4.55-4.48 (m, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.02-3.91 (m, 3H), 3.75 (dd, J = 5.3, 13.2 Hz, 1H), 3.58 (d, J = 12.3 Hz, 3H), 3.42-3.33 (m, 2H), 3.15 (t, J = 12.1 Hz, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.40-2.29 (m, 4H), 2.12-2.00 (m, 3H), 1.74-1.62 (m, 2H); ES-LCMS m/z 585.3, 587.3 $[M+H]^+$.

[2991] 실시예 127-155 (표 7)를 실시예 126에 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

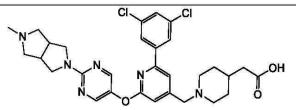
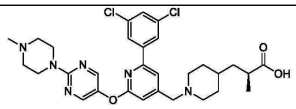
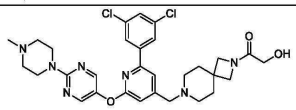
[2992] 표 7

실시예	구조 / 명칭	^{1}H NMR	LCMS
127	 3-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)아제티딘-3-일)부탄산	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.41 (s, 2H), 7.88 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 3.85-3.67 (m, 5H), 3.49-3.30 (m, 2H), 2.83 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.38 (t, J = 4.8 Hz, 5H), 2.27-2.14 (m, 5H), 2.03-1.81 (m, 2H), 0.82 (d, J = 6.5 Hz, 3H)	ES-LCMS m/z 571.3, 573.3 $[M+H]^+$.
128	 2-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피롤리딘-3-일)옥시)아세트산	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.47 (s, 2H), 8.01-7.82 (m, 3H), 7.50 (br. s, 1H), 7.34 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 4.94 (d, J = 15.0 Hz, 2H), 4.70-4.52 (m, 2H), 4.46 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 4.31-4.14 (m, 2H), 3.86-3.69 (m, 2H), 3.62 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 3.56-3.48 (m, 1H), 3.45-3.34 (m, 3H), 3.19 (dt, J = 2.9, 12.2 Hz, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.53-2.37 (m, 1H), 2.30-2.13 (m, 1H)	ES-LCMS m/z 573.3, 575.3 $[M+H]^+$.
129	 2-(2-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)옥타히드로시클로펜타[c]피롤-5-일)아세트산	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.46 (s, 2H), 7.99-7.88 (m, 1H), 7.85 (d, J = 1.3 Hz, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.40-7.28 (m, 1H), 4.87 (d, J = 15.0 Hz, 2H), 4.50 (d, J = 10.6 Hz, 2H), 3.77 (s, 1H), 3.61 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 3.50-3.31 (m, 5H), 3.22-3.12 (m, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 2.47-2.37 (m, 2H), 2.19 (s, 2H), 1.28 (s, 2H); ES-LCMS (m/z)	ES-LCMS m/z 597.3, 599.3 $[M+H]^+$.

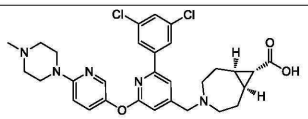
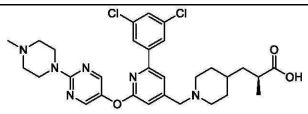
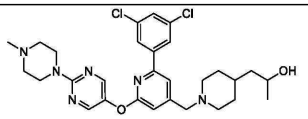
[2993]

130	 3-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)프로판산	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ ppm 8.43 (s, 2H), 7.85 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.54 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 4.77 (d, J = 14.6 Hz, 2H), 4.29 (s, 2H), 3.57-3.47 (m, 4H), 3.36 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 3.11-3.04 (m, 2H), 2.96 (t, J = 12.1 Hz, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.33 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 1.90 (br. s, 2H), 1.61-1.48 (m, 5H)	ES-LCMS m/z 585.4, 587.4 $[M+H]^+$.
131	 3-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)-2-메틸프로판산	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.46 (s, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.87 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.50 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 4.47-4.37 (m, 2H), 3.65-3.52 (m, 4H), 3.41-3.34 (m, 2H), 3.22-3.07 (m, 4H), 3.01-2.93 (m, 3H), 2.54-2.48 (m, 1H), 2.13-1.90 (m, 3H), 1.74-1.64 (m, 2H), 1.62-1.50 (m, 2H), 1.44-1.27 (m, 2H), 1.20-1.11 (m, 3H)	ES-LCMS m/z 599.2; 601.2 $[M+H]^+$.
132	 2-(1-((2-((2-(1,4-디아제판-1-일)피리미딘-5-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.54 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 8.06-7.79 (m, 3H), 7.56-7.45 (m, 1H), 7.36 (s, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.19 (s, 2H), 4.00 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.57 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 3.47 (s, 2H), 3.37 (s, 2H), 3.14 (t, J = 12.3 Hz, 2H), 2.32 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 2.24 (s, 2H), 2.05 (d, J = 12.8 Hz, 3H), 1.66 (d, J = 11.5 Hz, 2H)	ES-LCMS m/z 571.3, 573.3 $[M+H]^+$.

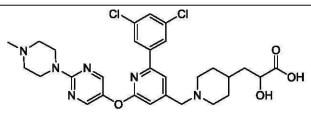
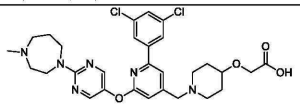
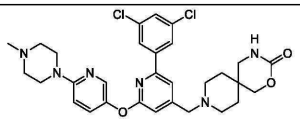
[2994]

133	 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(5-메틸헥사히드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1*H*)-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.57 (d, J = 9.5 Hz, 2H), 7.96 (br. s, 1H), 7.91 (s, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 4.58-4.43 (s, 2H), 4.02-3.72 (m, 6H), 3.61 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 3.53-3.46 (m, 2H), 3.27-3.07 (m, 4H), 2.99 (d, J = 12.5 Hz, 3H), 2.35 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 2.09 (d, J = 14.1 Hz, 3H), 1.79-1.54 (m, 2H)	ES-LCMS *m/z* 597.4, 599.4 $[M+H]^+$.
134	 (*S*)-3-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)-2-메틸프로판산	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.45 (s, 2H), 7.96 (br.s., 1H), 7.87 (s, 2H), 7.48 (br.s., 1H), 7.33 (s, 1H), 4.93 (d, J = 14.6 Hz, 2H), 4.43 (s, 2H), 3.66-3.52 (m, 4H), 3.43-3.35 (m, 2H), 3.23-3.07 (m, 4H), 2.97 (s, 3H), 2.66-2.55 (m, 1H), 2.04-1.90 (m, 2H), 1.74-1.54 (m, 4H), 1.41-1.32 (m, 1H), 1.21-1.11 (m, 3H)	LC-MS *m/z* 599.2;601.3 $[M+H]^+$.
135	 1-(7-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일)-2-히드록시에타논	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.46 (s, 2H), 7.93 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.51 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 4.95 (d, J = 15.0 Hz, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.17 (s, 1H), 4.09 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.04 (s, 1H), 3.90 (s, 1H), 3.78 (s, 1H), 3.61 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 3.54 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 3.43-3.34 (m, 2H), 3.22-3.11 (m, 4H), 2.97 (s, 3H), 2.26-2.18 (m, 2H), 2.13 (d, J = 7.1 Hz, 2H)	ES-LCMS *m/z* 612.2, 614.2 $[M+H]^+$.

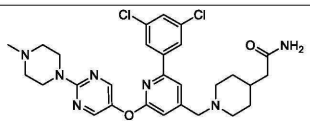
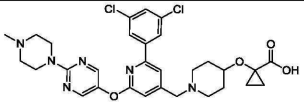
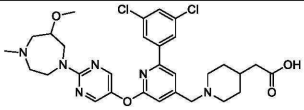
[2995]

136	 (1*R*,7*S*,8*r*)-4-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)-4-아자비시클로[5.1.0]옥탄-8-카르복실산	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.20 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 2.6, 9.7 Hz, 1H), 7.99-7.93 (m, 1H), 7.87 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.50 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.39-7.33 (m, 1H), 4.57-4.39 (m, 4H), 3.76-3.45 (m, 6H), 3.33 (br d, J = 11.5 Hz, 4H), 2.99 (s, 3H), 2.48 (br d, J = 15.2 Hz, 2H), 1.88-1.70 (m, 4H), 1.56 (br s, 1H)	ES-LCMS m/z 582.3, 584.2 $[M+H]^+$.
137	 (*R*)-3-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)-2-메틸프로판산	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.45 (s, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.87 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 7.49 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 4.94 (d, J = 14.6 Hz, 2H), 4.42 (s, 2H), 3.64-3.55 (m, 4H), 3.41-3.35 (m, 2H), 3.22-3.06 (m, 4H), 2.96 (s, 3H), 2.55-2.48 (m, 1H), 2.07-1.94 (m, 2H), 1.77-1.64 (m, 2H), 1.63-1.48 (m, 2H), 1.39-1.29 (m, 1H), 1.22-1.12 (m, 3H)	ES-LCMS m/z 599.3, 601.3 $[M+H]^+$.
138	 1-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)프로판-2-올	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.48-8.43 (m, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.86 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.37-7.36 (m, 1H), 4.95-4.91 (m, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.88-3.81 (m, 1H), 3.64-3.52 (m, 4H), 3.43-3.39 (m, 2H), 3.20-3.16 (m, 4H), 2.97 (s, 3H), 2.04-1.94 (m, 2H), 1.85-1.84 (m, 1H), 1.63-1.60 (m, 2H), 1.46-1.45 (m, 1H), 1.38-1.28 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.0 Hz, 3H)	ES-LCMS m/z 571.3, 573.3 $[M+H]^+$.

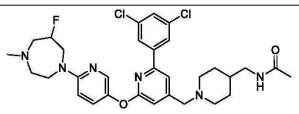
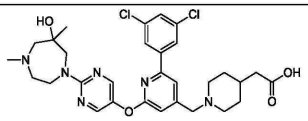
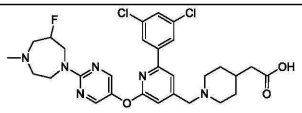
[2996]

139	 3-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)-2-히드록시프로판산	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.45 (s, 2H), 7.95-7.81 (m, 3H), 7.50 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 4.94 (d, J = 14.6 Hz, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.20 (s, 1H), 3.66-3.53 (m, 4H), 3.44-3.34 (m, 2H), 3.25-3.05 (m, 4H), 2.96 (s, 3H), 2.17-2.01 (m, 2H), 1.91 (s, 1H), 1.77-1.47 (m, 4H)	ES-LCMS m/z 601.2, 603.2 $[M+H]^+$.
140	 2-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)옥시)아세트산	^{1}H NMR (400 Hz, CD_3OD) δ ppm 8.36-8.34 (m, 2H), 7.77 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.38 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 4.14-4.09 (m, 2H), 3.94-3.90 (m, 4H), 3.67 (s, 2H), 3.47 (td, J = 4.1, 7.7 Hz, 1H), 3.34-3.31 (m, 2H), 3.24-3.20 (m, 2H), 2.91-2.84 (m, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.35 (t, J = 9.0 Hz, 2H), 2.26-2.18 (m, 2H), 1.99-1.91 (m, 2H), 1.75-1.64 (m, 2H)	ES-LCMS m/z 601.2, 603.2 $[M+H]^+$.
141	 9-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)-2-옥사-4,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-온	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.03 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.49 (dd, J = 2.8, 9.2 Hz, 1H), 7.43-7.39 (m, 1H), 6.99-6.91 (m, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.59-3.54 (m, 4H), 3.16 (s, 2H), 2.62-2.56 (m, 6H), 2.50-2.42 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.64 (s, 4H)	ES-LCMS m/z 597.3, 599.3 $[M+H]^+$.

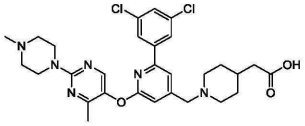
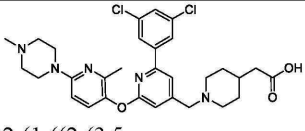
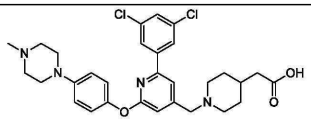
[2997]

142	 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트아미드	^{1}H NMR (400 MHz, CD3OD) δ ppm 8.55 (s, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.88 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 4.92 (brs, 2H), 4.44 (s, 2H), 3.67-3.42 (m, 6H), 3.26-3.10 (m, 4H), 2.96 (s, 3H), 2.27 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 2.16-1.93 (m, 3H), 1.80-1.64 (m, 2H)	ES-LCMS m/z 570.3, 572.4 $[M+H]^+$.
143	 1-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)옥시)시클로프로판카르복실산	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.31 (s, 2H), 7.79 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 3.87 (br s, 4H), 3.62 (s, 2H), 3.30 (s, 4H), 2.56 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 2.42 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.94 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 1.80-1.69 (m, 2H), 1.28-1.22 (m, 2H), 1.09-1.01 (m, 2H)	ES-LCMS m/z 613.2, 615.2 $[M+H]^+$.
144	 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(6-메톡시-4-메틸-1,4-디아제판-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.43 (s, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.85 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.48 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 4.55-4.49 (m, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.13 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.96 (br s, 1H), 3.83 (dd, J = 3.6, 15.1 Hz, 1H), 3.69 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 3.66-3.62 (m, 2H), 3.55 (br s, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.30 (br s, 2H), 3.10 (t, J = 11.9 Hz, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.32-2.25 (m, 2H), 2.06-1.99 (m, 3H), 1.68-1.53 (m, 2H)	ES-LCMS m/z 615.3, 617.3 $[M+H]^+$.

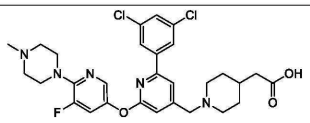
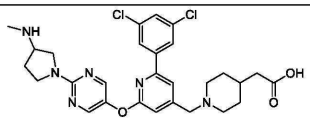
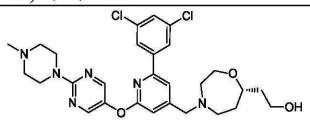
[2998]

145	 *N*-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(6-플루오로-4-메틸-1,4-디아제판-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.27 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.89 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 5.53-5.37 (m, 1H), 4.58-4.44 (m, 3H), 4.30-4.10 (m, 3H), 4.03-3.89 (m, 3H), 3.74 (br s, 1H), 3.58 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 3.34 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 3.14 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 3.09 (s, 3H), 2.01-1.94 (m, 5H), 1.90-1.81 (m, 1H), 1.87 (br s, 1H), 1.72-1.58 (m, 2H)	ES-LCMS *m/z* 615.4, 617.4 $[M+H]^+$.
146	 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(6-히드록시-4,6-디메틸-1,4-디아제판-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.61-8.47 (m, 2H), 7.97 (br s, 1H), 7.91 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 7.54-7.49 (m, 1H), 7.39 (br s, 1H), 4.43-4.34 (m, 1H), 4.53-4.30 (m, 3H), 4.09-3.97 (m, 1H), 3.88-3.75 (m, 2H), 3.70 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 3.59 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 3.36 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.26-3.09 (m, 3H), 2.95 (s, 3H), 2.34 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 2.06 (d, J = 14.3 Hz, 3H), 1.78-1.62 (m, 2H), 1.41 (s, 3H)	ES-LCMS *m/z* 615.2, 617.2 $[M+H]^+$.
147	 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(6-플루오로-4-메틸-1,4-디아제판-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.47-8.44 (m, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.89 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 7.50 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 5.40-5.27 (m, 1H), 4.60-4.48 (m, 2H), 4.44 (s, 2H), 4.31-4.25 (m, 1H), 4.21 (brd, J = 3.7 Hz, 1H), 4.13-4.05 (m, 1H), 3.90-3.82 (m, 2H), 3.77 (brd, J = 4.2 Hz, 1H), 3.57 (brd, J = 12.6 Hz, 2H), 3.46-3.40 (m, 1H), 3.19-3.10 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.32 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.05 (brd, J = 14.1 Hz, 2H), 1.73-1.62 (m, 2H)	ES-LCMS *m/z* 603.3, 605.3 $[M+H]^+$.

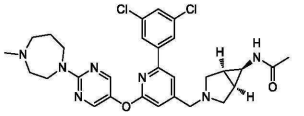
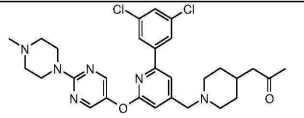
[2999]

148	 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((4-메틸-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.24 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.79 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.49-7.44 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 4.93 (br s, 2H), 4.42 (s, 2H), 3.58 (br t, J = 13.3 Hz, 4H), 3.40-3.31 (m, 2H), 3.22-3.07 (m, 4H), 2.94 (s, 3H), 2.32 (br d, J = 6.2 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.12-1.95 (m, 3H), 1.62 (br d, J = 12.1 Hz, 2H)	ES-LCMS m/z 585.3, 587.3 $[M+H]^+$.
149	 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-메틸-6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN:H_2O = 1:1) δ ppm 7.90 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.82-7.72 (m, 3H), 7.45 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.16 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.48-4.23 (m, 4H), 3.80-3.37 (m, 6H), 3.23 (t, J = 11.8 Hz, 2H), 3.01 (t, J = 12.1 Hz, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.28 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.03-1.92 (m, 3H), 1.68-1.38 (m, 2H)	ES-LCMS m/z 584.3, 586.3 $[M+H]^+$.
150	 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-(4-(4-메틸피페라진-1-일)페녹시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.87 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 7.46 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.15 (s, 4H), 4.40 (s, 2H), 3.84 (br d, J = 13.2 Hz, 2H), 3.64 (br d, J = 12.1 Hz, 2H), 3.56 (br d, J = 12.1 Hz, 2H), 3.35 (br s, 2H), 3.13 (br t, J = 12.5 Hz, 4H), 2.98 (s, 3H), 2.32 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.05 (br d, J = 13.5 Hz, 3H), 1.70-1.58 (m, 2H)	ES-LCMS m/z 569.3, 571.3 $[M+H]^+$.

[3000]

151	 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((5-플루오로-6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) *d* ppm 8.08 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.87 (d, *J* = 1.8 Hz, 2H), 7.63 (dd, *J* = 2.3, 12.7 Hz, 1H), 7.50 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.29-4.12 (m, 2H), 3.69-3.53 (m, 4H), 3.38-3.32 (m, 3H), 3.30 (br s, 1H), 3.14 (br t, *J* = 12.1 Hz, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.32 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.20-1.98 (m, 3H), 1.63 (q, *J* = 12.6 Hz, 2H)	ES-LCMS *m/z*: 588.2, 590.2 $[M+H]^+$.
152	 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산	^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ ppm 8.55-8.31 (m, 2H), 7.45 (s, 3H), 7.22 (s 1H), 7.06-6.93 (m, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.96-3.81 (m, 2H), 3.78-3.52 (m, 3H), 3.41-3.26 (m, 2H), 2.89 (t, *J* = 12.1Hz, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.47-2.34 (m, 1H), 2.24-2.05 (m, 3H), 1.93-1.72 (m, 3H), 1.41-1.27 (m, 2H)	ES-LCMS *m/z* 571.3, 573.3 $[M+H]^+$.
153	 (*S*)-2-(4-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)-1,4-옥사제판-7-일)에탄올	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.50 (s, 2H), 8.00 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.88 (s, 2H), 7.49 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 4.93 (br s, 2H), 4.61-4.49 (m, 2H), 4.13-3.77 (m, 3H), 3.70-3.36 (m, 10H), 3.25-3.15 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.26-2.00 (m, 2H), 1.86-1.70 (m, 1H), 1.67-1.56 (m, 1H)	ES-LCMS *m/z* 573.3, 575.3 $[M+H]^+$.

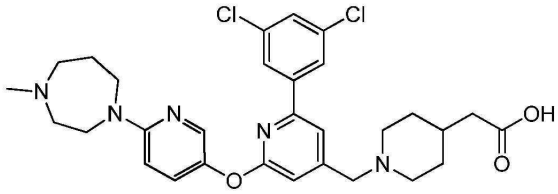
[3001]

154	 *N*-((1*R*,5*S*,6*r*)-3-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-6-일)아세트아미드	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.69 (s, 2H), 8.11-7.98 (m, 1H), 7.90 (s, 2H), 7.52-7.41 (m, 2H), 4.95-4.92 (m, 2H), 4.62-4.50 (m, 2H), 4.05 (dd, *J* = 7.5, 14.8 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.74 (t, *J* = 14.6 Hz, 2H), 3.67-3.54 (m, 2H), 3.49-3.36 (m, 2H), 3.02 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.46 (s, 1H), 2.40-2.24 (m, 3H), 2.13 (d, *J* = 17.2 Hz, 3H)	ES-LCMS *m/z*: 582.2, 584.2 $[M+H]^+$.
155	 1-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)프로판-2-온	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.29 (s, 2H), 7.77 (s, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 3.84 (s, 4H), 3.56 (s, 2H), 2.87 (d, *J* = 10.4 Hz, 2H), 2.52 (s, 4H), 2.41 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.10 (s, 4H), 1.82 (s, 1H), 1.67 (d, *J* = 11.5 Hz, 2H), 1.28 (d, *J* = 13.0 Hz, 3H)	ES-LCMS: *m/z* 569.2, 571.2 $[M+H]^+$.

[3002]

[3003] 실시예 156: 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메

틸)피페리딘-4-일)아세트산



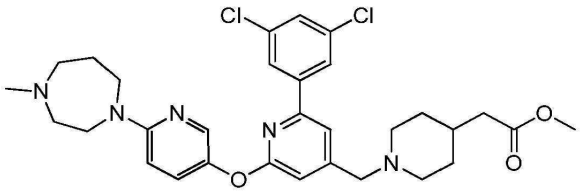
[3004]

[3005] 단계 1: 메틸 2-(1-((2-((6-(1,4-디아제판-1-일)피리딘-3-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트

[3006]

[3007] THF (10 mL) 중 메틸 2-(1-((2-((6-브로모피리딘-3-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트 (500 mg, 0.885 mmol), 1,4-디아제판 (133 mg, 1.327 mmol), Xantphos (51.2 mg, 0.088 mmol), Cs_2CO_3 (865 mg, 2.65 mmol)의 혼합물에 $Pd_2(dba)_3$ (81 mg, 0.088 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 N_2 분위기 하에 75℃에서 24시간 동안 교반하고, 이어서 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 1/0에서 8/1, TLC: DCM/MeOH = 10/1, R_f = 0.3)에 의해 정제하여 메틸 2-(1-((2-((6-(1,4-디아제판-1-일)피리딘-3-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트 (300 mg, 0.462 mmol, 52.2% 수율)의 황색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.00 (s, 1H), 7.83 (s, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.47 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.81 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.77 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.60-3.58 (m, 2H), 3.21-3.19 (m, 2H), 3.06-3.04 (m, 2H), 2.92-2.89 (m, 2H), 2.27 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.16-2.03 (m, 4H), 1.75-1.72 (m, 3H), 1.40-1.29 (m, 2H); ES-LCMS m/z 584.3, 586.3 $[M+H]^+$.

[3008] 단계 2: 메틸 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트

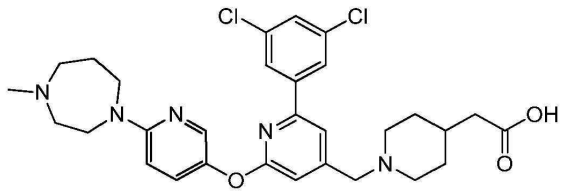


[3009]

[3010] MeOH (5 mL) 중 메틸 2-(1-((2-((6-(1,4-디아제판-1-일)피리딘-3-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트 (300 mg, 0.462 mmol)의 용액에 MeOH (5 mL) 중 파라포름알데히드 (693 mg, 23.10 mmol) 및 포름산 (21.26 mg, 0.462 mmol)을 첨가하였다. 30℃에서 20시간 동안 교반한 후, $NaBH_3CN$ (145 mg, 2.310 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 30℃에서 8시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, DCM/MeOH (10/1, 50 mL)를 첨가하고, 포화 수성 $NaHCO_3$ (50 mL) 용액으로 세척하였다. 수성 층을 DCM (30 mL x 2)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켜 메틸 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트 (250 mg, 0.360 mmol, 78.0% 수율)의 황색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.99 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.48-7.44 (m, 2H), 6.98 (s, 1H), 6.77 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.86-3.85 (m, 2H), 3.71-3.69 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.61 (s, 2H), 2.95-2.93 (m, 2H), 2.85-2.78 (m, 2H), 2.71-2.63 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.30 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.13-2.10 (m, 4H), 1.87-1.71 (m, 3H),

1.38-1.31 (m, 2H); ES-LCMS m/z 598.3, 600.4 $[M+H]^+$.

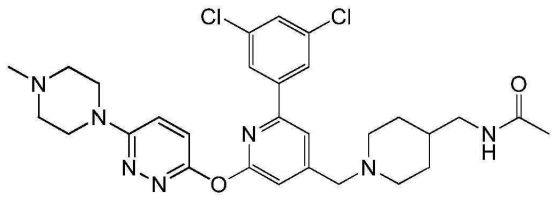
[3011] 단계 3: 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산



[3012]

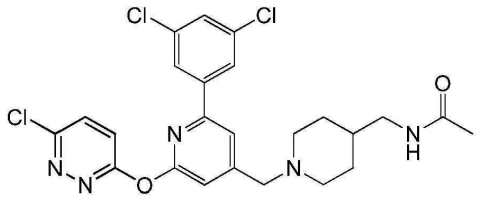
[3013] THF (5 mL) 및 물 (1 mL) 중 메틸 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트 (250 mg, 0.360 mmol)의 용액에 $LiOH \cdot H_2O$ (60.4 mg, 1.440 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 30시간 동안 교반하였다. 혼합물을 1 N HCl을 사용하여 pH = 5-6으로 산성화시킨 다음, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (용리액으로서 $MeCN/H_2O$, 산성 조건)에 의해 정제하고, 동결건조에 의해 건조시켜 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산, 4 히드로클로라이드 (161.91 mg, 0.222 mmol, 61.6% 수율)의 연황색 고체를 수득하였다: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.17-8.13 (m, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.90 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.48-.45 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.32-4.21 (m, 1H), 4.15-4.05 (m, 1H), 3.87 (s, 1H), 3.81-3.78 (m, 2H), 3.70-3.68 (m, 1H), 3.60-3.57 (m, 2H), 3.46-3.42 (m, 2H), 3.14 (t, J = 12.0 Hz, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.55-2.40 (m, 2H), 2.33-2.31 (m, 2H), 2.08-2.05 (m, 3H), 1.67-1.64 (m, 2H); ES-LCMS m/z 584.3, 586.3 $[M+H]^+$.

[3014] 실시예 157: N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-메틸피페라진-1-일)피리다진-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드



[3015]

[3016] 단계 1: N-((1-((2-((6-클로로피리다진-3-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드

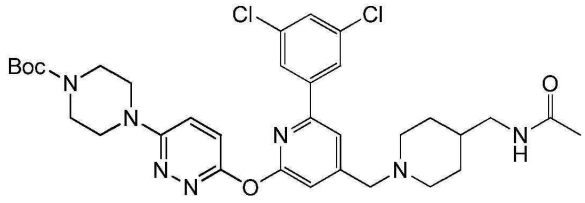


[3017]

[3018] DMF (50 mL) 중 N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-히드록시피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드 (3 g, 6.39 mmol) 및 3,6-디클로로피리다진 (1.428 g, 9.59 mmol)의 현탁액에 Cs_2CO_3 (6.25 g, 19.18 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 130℃에서 12시간 동안 교반한 다음, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 이스코 (ISCO) (DCM/MeOH = 10/1, R_f = 0.5)에 의해 정제하고, 목적 분획을 농축시켜 N-((1-((2-((6-클로로피리다진-3-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드 (700 mg, 1.259 mmol, 19.7% 수율)의 갈색 고체를 수득하였다: ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.73 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.40 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.17-7.12 (m, 1H),

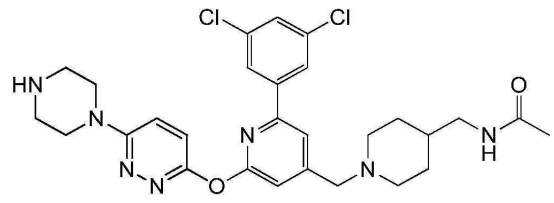
5.56 (br. s, 1H), 3.57 (s, 2H), 3.21-3.12 (m, 3H), 2.94-2.84 (m, 3H), 2.08-2.03 (m, 2H), 2.00-1.98 (m, 3H), 1.58-1.48 (m, 1H), 1.35-1.26 (m, 2H); ES-LCMS m/z 520.2, 522.2 $[M+H]^+$.

[3019] 단계 2: tert-부틸 4-(6-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리다진-3-일)피페라진-1-카르복실레이트

[3020] 

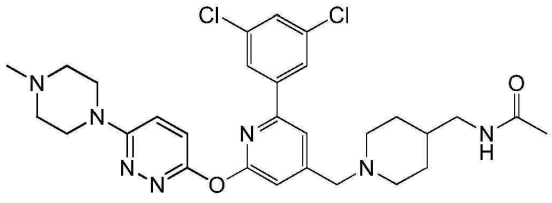
[3021] N_2 분위기 하에 교반된 THF (10 mL) 중 N-((1-((2-((6-클로로피리다진-3-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드 (540 mg, 0.971 mmol), tert-부틸 피페라진-1-카르복실레이트 (271 mg, 1.456 mmol) 및 Cs_2CO_3 (949 mg, 2.91 mmol)의 현탁액에 Xantphos (56.2 mg, 0.097 mmol) 및 $Pd_2(dba)_3$ (89 mg, 0.097 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 N_2 분위기 하에 80℃에서 12시간 동안 교반하고, 이어서 여과하고, 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 1/0에서 20/1)에 의해 정제하였다. TLC (DCM/MeOH = 10/1, R_f = 0.4)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 확인된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 tert-부틸 4-(6-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리다진-3-일)피페라진-1-카르복실레이트 (300 mg, 0.164 mmol, 16.9% 수율)의 갈색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.67 (br. s, 2H), 7.44-7.37 (m, 1H), 7.28 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.13-7.08 (m, 1H), 7.03 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 5.58-5.44 (m, 2H), 4.28 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 3.56-3.50 (m, 4H), 3.15-3.05 (m, 4H), 2.88-2.76 (m, 4H), 1.93 (d, J = 3.5 Hz, 5H), 1.64 (br. s, 1H), 1.53-1.33 (m, 9H), 1.27-1.21 (m, 2H); ES-LCMS m/z 670.2, 672.3 $[M+H]^+$.

[3022] 단계 3: N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(피페라진-1-일)피리다진-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드, 4 트리플루오로아세트산 염

[3023] 

[3024] DCM (10 mL) 중 tert-부틸 4-(6-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리다진-3-일)피페라진-1-카르복실레이트 (300 mg, 0.164 mmol)의 현탁액에 TFA (2.5 mL, 32.4 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 15℃에서 5시간 동안 교반한 다음, 농축시켜 N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(피페라진-1-일)피리다진-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드, 4 트리플루오로아세트산 염 (300 mg, 0.148 mmol, 91.0% 수율)의 갈색 검 조 물질을 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.96-7.90 (m, 1H), 7.89-7.81 (m, 3H), 7.72-7.66 (m, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.48 (br. s, 1H), 4.43 (br. s, 2H), 4.27 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 3.92 (br. s, 2H), 3.60 (br. s, 3H), 3.39 (br. s, 3H), 3.23-3.16 (m, 2H), 2.01 (br. s, 5H), 1.83-1.76 (m, 1H), 1.35 (br. s, 2H); ES-LCMS m/z 570.3, 572.3 $[M+H]^+$.

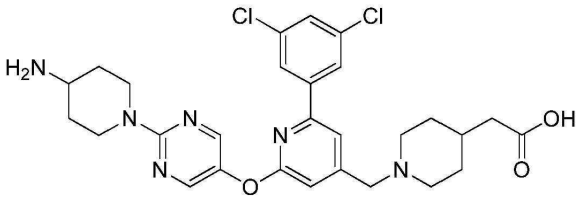
[3025] 단계 4: N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-메틸피페라진-1-일)피리다진-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드



[3026]

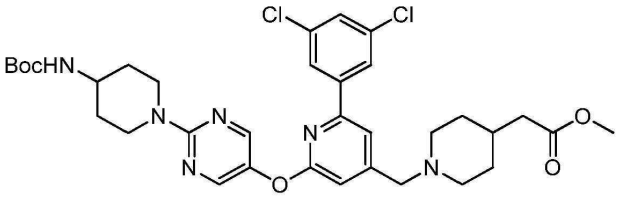
[3027] MeOH (10 mL) 중 N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(피페라진-1-일)피리다진-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드, 4 트리플루오로아세트산 염 (300 mg, 0.148 mmol) 및 파라포름알데히드 (44.6 mg, 1.484 mmol)의 현탁액에 포름산 (0.017 mL, 0.445 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 40℃에서 30시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물에 $NaBH_3CN$ (28.0 mg, 0.445 mmol)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 40℃에서 10시간 동안 교반한 다음, 여과하였다. 여과물을 물 (50 mL)로 희석하고, DCM (30 mL x 3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 정제용 HPLC (용리액으로서 MeCN/H_2O, 중성 조건)에 의해 정제하고, 목적 분획을 동결건조시켜 N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-메틸피페라진-1-일)피리다진-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드 (37.59 mg, 0.061 mmol, 40.9% 수율)의 백색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.82-7.75 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.52 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.46-7.37 (m, 2H), 7.13 (s, 1H), 3.76-3.62 (m, 6H), 3.07 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.97 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 2.70 (t, J = 4.9 Hz, 4H), 2.43 (s, 3H), 2.17-2.09 (m, 2H), 1.93 (s, 3H), 1.73 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 1.60-1.47 (m, 1H), 1.38-1.27 (m, 2H); ES-LCMS m/z 584.3, 586.3 $[M+H]^+$.

[3028] 실시예 158: 2-(1-((2-((2-(4-아미노피페리딘-1-일)피리미딘-5-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산, 4 히드로클로라이드



[3029]

[3030] 단계 1: 메틸 2-(1-((2-((2-(4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)피페리딘-1-일)피리미딘-5-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트

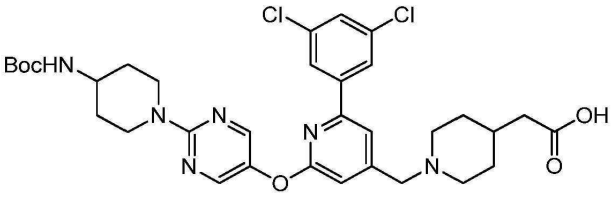


[3031]

[3032] DMF (10 mL) 중 (2-((2-(4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)피페리딘-1-일)피리미딘-5-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸 메탄술포네이트 (300 mg, 0.336 mmol), 메틸 2-(피페리딘-4-일)아세테이트, 히드로클로라이드 (163 mg, 0.672 mmol) 및 K_2CO_3 (139 mg, 1.009 mmol)의 혼합물을 N_2 분위기 하에 90℃로 10시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 1/0에서 9/1)에 의해 정제하였다. TLC (DCM/MeOH = 10/1, R_f = 0.5)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 확인된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 메틸 2-(1-((2-((2-(4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)피페리딘-1-일)피리미딘-5-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트 (200 mg, 0.265 mmol, 79.0% 수율)의 오일을 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.33-8.20 (m, 2H), 7.74-7.69 (m, 2H), 7.41-7.37 (m, 1H), 7.35-7.28 (m, 1H), 6.92-6.85 (m, 1H), 4.62 (d, J = 13.7 Hz, 2H), 4.47 (br. s, 1H), 3.81-3.69 (m, 1H), 3.65 (s, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.09 (t, J = 11.5 Hz, 2H), 2.84 (d, J = 11.5 Hz,

2H), 2.28-2.23 (m, 2H), 2.08-1.98 (m, 4H), 1.84-1.76 (m, 1H), 1.74-1.63 (m, 4H), 1.48-1.42 (m, 9H), 1.41-1.32 (m, 3H); ES-LCMS m/z 685.2, 687.2 $[M+H]^+$.

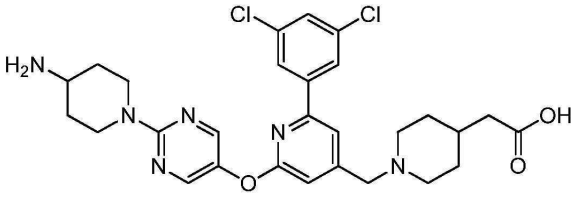
[3033] 단계 2: 2-(1-((2-((2-(4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)피페리딘-1-일)피리미딘-5-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산



[3034]

[3035] MeOH (10 mL) 및 H_2O (1 mL) 중 메틸 2-(1-((2-((2-(4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)피페리딘-1-일)피리미딘-5-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트 (200 mg, 0.265 mmol) 및 NaOH (21.23 mg, 0.531 mmol)의 혼합물을 25℃에서 10시간 동안 교반하였다. 반응물을 1 N HCl을 사용하여 pH를 7로 조정한 다음, DCM (50 mL x 3)으로 추출하였다. 유기 층을 염수 (30 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 2-(1-((2-((2-(4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)피페리딘-1-일)피리미딘-5-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산 (230 mg, 0.240 mmol, 90.0% 수율)의 황색 고체를 수득하였다: ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.28-8.17 (m, 1H), 8.08 (s, 2H), 7.12 (br. s, 2H), 6.93 (s, 1H), 6.71 (br. s, 1H), 4.48 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 3.66-3.58 (m, 2H), 3.27 (br. s, 2H), 3.00-2.88 (m, 3H), 2.68 (br. s, 4H), 1.97 (br. s, 3H), 1.86 (br. s, 3H), 1.55 (d, J = 8.4 Hz, 3H), 1.42-1.33 (m, 9H); ES-LCMS m/z 671.2, 673.2 $[M+H]^+$.

[3036] 단계 3: 2-(1-((2-((2-(4-아미노피페리딘-1-일)피리미딘-5-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산, 4 히드로클로라이드



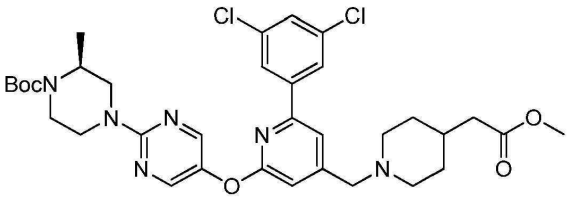
[3037]

[3038] DCM (10 mL) 중 2-(1-((2-((2-(4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)피페리딘-1-일)피리미딘-5-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산 (230 mg, 0.240 mmol) 및 TFA (2 mL, 26.0 mmol)의 혼합물을 25℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 정제용 HPLC (용리액으로서 MeCN/H_2O, 산성 조건)에 의해 정제하고, 동결건조에 의해 건조시켜 2-(1-((2-((2-(4-아미노피페리딘-1-일)피리미딘-5-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산, 4 히드로클로라이드 (76.54 mg, 0.104 mmol, 43.3% 수율)의 연황색 고체를 수득하였다: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.61 (s, 2H), 8.10-8.01 (m, 1H), 7.92 (d, J = 1.0 Hz, 2H), 7.55-7.48 (m, 1H), 7.43 (s, 1H), 4.83 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 4.66-4.41 (m, 2H), 3.68-3.48 (m, 3H), 3.31-3.12 (m, 4H), 2.41-2.26 (m, 2H), 2.20 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 2.14-1.98 (m, 3H), 1.84-1.64 (m, 4H); ES-LCMS m/z 571.2, 573.2 $[M+H]^+$.

[3039] 실시예 159: (S)-2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(3-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산, 4 히드로클로라이드

[3040]

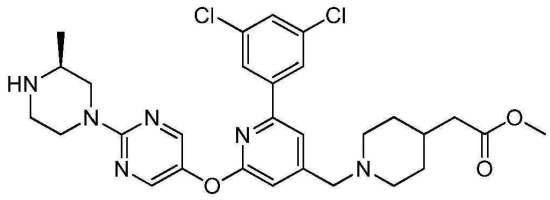
[3041] 단계 1: (S)-tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-(2-메톡시-2-옥소에틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트



[3042]

[3043] DMF (30 mL) 중 (S)-tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-(((메틸술포닐)옥시)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (1 g, 1.078 mmol)의 용액에 K_2CO_3 (0.447 g, 3.23 mmol) 및 메틸 2-(피페리딘-4-일)아세테이트 (0.282 g, 1.616 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 20℃에서 2시간 동안 교반한 다음, 농축시키고, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 1/1)에 의해 정제하였다. TLC (PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0.5)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 확인된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 (S)-tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-(2-메톡시-2-옥소에틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (1 g, 0.948 mmol, 88.0% 수율)의 황색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.31 (s, 2H), 7.80 (s, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.06-7.04 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 4.63-4.54 (m, 2H), 4.32-4.29 (m, 1H), 3.82-3.78 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 3.29-3.22 (m, 3H), 3.11-2.80 (m, 4H), 2.29 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 2.13-2.10 (m, 2H), 1.76-1.73 (m, 3H), 1.50 (s, 9H), 1.18 (d, J = 6.5 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 685.3, 687.3 $[M+H]^+$.

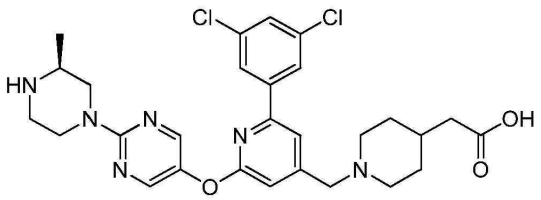
[3044] 단계 2: (S)-메틸 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(3-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트



[3045]

[3046] EtOAc (20 mL) 중 (S)-tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-(2-메톡시-2-옥소에틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (1 g, 0.948 mmol)의 혼합물에 HCl 용액 (EtOAc 중 4.0 M, 5 mL, 20.0 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 20℃에서 0.5시간 동안 교반한 다음, 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액 (200 mL)을 첨가하고, DCM (200 mL x 2)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 (S)-메틸 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(3-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트 (700 mg, 0.921 mmol, 97.0% 수율)의 황색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.53 (br. s, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.90 (br. s, 2H), 7.51 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 4.86 (m, 2H), 4.47 (s, 2H), 3.68-3.48 (m, 10H), 3.28-3.22 (m, 4H), 2.03 (m, 3H), 1.78-1.58 (m, 2H), 1.25-1.17 (m, 3H); ES-LCMS m/z 585.3, 587.3 $[M+H]^+$.

[3047] 단계 3: (S)-2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(3-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산, 4 히드로클로라이드



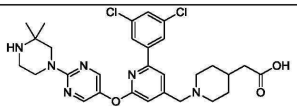
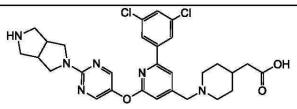
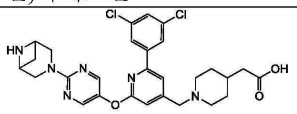
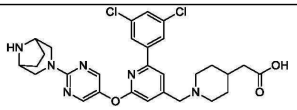
[3048]

[3049] MeOH (10 mL) 및 물 (2 mL) 중 (S)-메틸 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(3-메틸피페라진-1-일)피리미딘-

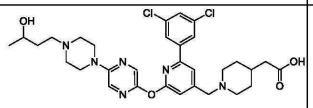
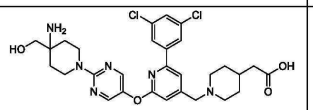
5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트 (400 mg, 0.526 mmol)의 혼합물에 NaOH (63.1 mg, 1.578 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 20℃에서 5시간 동안 교반한 다음, 농축시키고, 정제용 HPLC (용리액으로서 MeCN/H_2O, 산성 조건)에 의해 정제하고, 동결건조에 의해 건조시켜 (S)-2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(3-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산, 4 히드로클로라이드 (75.97 mg, 0.105 mmol, 19.9% 수율)의 백색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.50 (s, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.88 (s, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 4.85 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 4.57-4.42 (m, 2H), 3.63-3.44 (m, 5H), 3.29-3.16 (m, 4H), 2.41-2.28 (m, 2H), 2.17-2.01 (m, 3H), 1.90-1.59 (m, 2H), 1.45 (d, J = 6.5 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 571.3, 573.3 $[M+H]^+$.

[3050] 실시예 160-165 (표 8)를 실시예 159에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[3051] 표 8

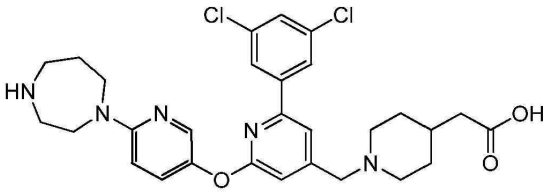
실시예	구조 / 명칭	^{1}H NMR	LCMS
160	 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(3,3-디메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.42 (s, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.86 (d, J = 1.3 Hz, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.15 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.58 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 3.40-3.34 (m, 2H), 3.14 (t, J = 12.3 Hz, 2H), 2.36-2.28 (m, 2H), 2.06 (d, J = 14.1 Hz, 3H), 1.71-1.57 (m, 2H), 1.45 (s, 6H)	ES-LCMS m/z 585.3, 587.3 $[M+H]^+$.
161	 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(헥사히드로피롤로[3,4-*c*]피롤-2(1*H*)-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산	^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ ppm 8.30 (s, 2H), 7.54 (br. s, 2H), 7.49 (br. s, 1H), 7.34 (br. s, 1H), 7.05 (br. s, 1H), 4.26 (br. s, 2H), 3.70 (br. s, 2H), 3.52 (d, J = 11.0 Hz, 4H), 3.44 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 3.27-3.15 (m, 4H), 3.02-2.94 (m, 2H), 2.57 (s, 1H), 2.25 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 1.91 (m, 2H), 1.41 (m, 2H)	ES-LCMS m/z 583.3, 585.2 $[M+H]^+$.
162	 2-(1-((2-((2-(3,6-디아자비시클로[3.1.1]헵탄-3-일)피리미딘-5-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.50 (s, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.88 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.51 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 4.62-4.53 (m, 2H), 4.44 (s, 2H), 4.28-4.20 (m, 2H), 4.16-4.08 (m, 2H), 3.59 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 3.21-3.03 (m, 3H), 2.33 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.14-1.99 (m, 4H), 1.69-1.57 (m, 2H)	ES-LCMS m/z 569.3, 571.2 $[M+H]^+$.
163	 2-(1-((2-((2-(3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.44 (s, 2H), 7.93 (br. s, 1H), 7.89 (s, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 4.72 (d, J = 14.1 Hz, 2H), 4.46 (br. s, 2H), 4.23	ES-LCMS m/z 583.4, 585.3 $[M+H]^+$.

[3052]

	탄-3-일)피리미딘-5-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산	(br. s, 2H), 3.61 (d, *J* = 10.5 Hz, 2H), 3.40 (d, *J* = 14.6 Hz, 2H), 3.22-3.09 (m, 2H), 2.35 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.19-2.01 (m, 7H), 1.64-1.62 (m, 2H)	
164	 2-(1-((2-((2-(4,7-디아자스피로[2.5]옥탄-7-일)피리미딘-5-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.42 (s, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.87 (d, *J* = 1.8 Hz, 2H), 7.51 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.29-4.18 (m, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.59 (d, *J* = 12.3 Hz, 2H), 3.47-3.39 (m, 2H), 3.14 (t, *J* = 12.1 Hz, 2H), 2.33 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.07 (d, *J* = 13.2 Hz, 3H), 1.66-1.55 (m, 2H), 1.16-1.01 (m, 4H)	ES-LCMS *m/z* 583.2, 585.2 $[M+H]^+$.
165	 2-(1-((2-((2-(4-아미노-4-(히드록시메틸)피페리딘-1-일)피리미딘-5-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.65 (s, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.90 (d, *J* = 1.8 Hz, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.31-4.23 (m, 2H), 3.81-3.73 (m, 4H), 3.56 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 3.14 (t, *J* = 12.0 Hz, 2H), 2.36-2.28 (m, 2H), 2.11-2.02 (m, 4H), 2.00-1.87 (m, 3H), 1.74-1.61 (m, 2H)	ES-LCMS *m/z*: 601.4, 603.3 $[M+H]^+$.

[3053]

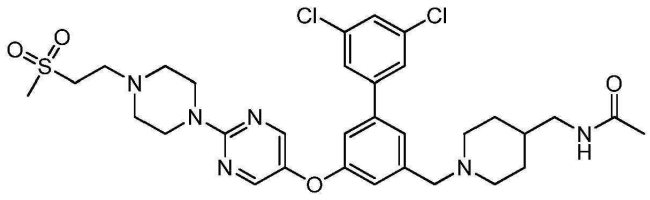
[3054] 실시예 166: 2-(1-((2-((6-(1,4-디아제판-1-일)피리딘-3-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산



[3055]

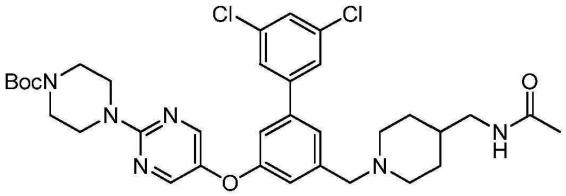
[3056] THF (2 mL) 및 H_2O (2 mL) 중 메틸 2-(1-((2-((6-(1,4-디아제판-1-일)피리딘-3-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트 (230 mg, 0.326 mmol)의 용액에 $LiOH \cdot H_2O$ (54.7 mg, 1.303 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 10시간 동안 교반하고, 이어서 1 N HCl을 사용하여 pH = 5-6으로 산성화시킨 다음, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (용리액으로서 MeCN/H_2O, 산성 조건)에 의해 정제하고, 동결건조에 의해 건조시켜 2-(1-((2-((6-(1,4-디아제판-1-일)피리딘-3-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산, 4 히드로클로라이드 (114.38 mg, 0.160 mmol, 49.0% 수율)의 백색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.19-8.17 (m, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.91 (s, 2H), 7.53-7.51 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.18-4.15 (m, 2H), 3.92-3.89 (m, 2H), 3.63-3.57 (m, 4H), 3.47-3.45 (m, 2H), 3.15 (t, J = 12.0 Hz, 2H), 2.37-2.32 (m, 4H), 2.07-2.04 (m, 3H), 1.69-1.66 (m, 2H); ES-LCMS m/z 570.3, 572.3 $[M+H]^+$.

[3057] 실시예 167: N-((1-((3',5'-디클로로-5-((2-(4-(2-(메틸술포닐)에틸)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드



[3058]

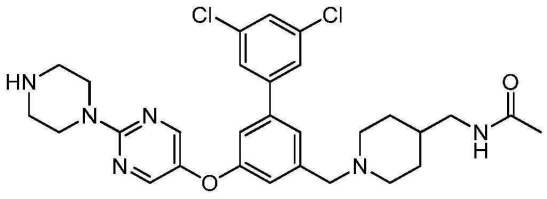
[3059] 단계 1: tert-부틸 4-(5-((5-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-3',5'-디클로로-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트



[3060]

[3061] DMSO (10 mL) 중 tert-부틸 4-(5-브로모피리미딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (0.756 g, 1.983 mmol) 및 N-((1-((3',5'-디클로로-5-히드록시-[1,1'-비페닐]-3-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드, 히드로클로라이드 (1 g, 1.803 mmol)의 혼합물에 CuI (0.017 g, 0.090 mmol), 피콜린산 (0.011 g, 0.090 mmol) 및 K_3PO_4 (1.148 g, 5.41 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 130℃에서 10시간 동안 교반하였다. 포화 수성 NH_4Cl (40 mL)을 첨가하고, 용액을 농축시켰다. 조 생성물을 DCM (500 mL)과 포화 수성 $NaHCO_3$ (300 mL) 용액 사이에 분배하고, DCM (500 mL x 2)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수 (200 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 실리카 겔 (DCM/MeOH = 1/0에서 1/1)에 의해 정제하였다. TLC (DCM/MeOH = 15/1, R_f = 0.5)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 확인된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 tert-부틸 4-(5-((5-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-3',5'-디클로로-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (1.4 g, 1.673 mmol, 93.0% 수율)의 갈색 오일을 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.26 (s, 2H), 7.56 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 3.83-3.79 (m, 4H), 3.56 (s, 2H), 3.53 (br. s, 4H), 3.07 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.94 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 2.06 (t, J = 10.8 Hz, 2H), 1.94 (s, 3H), 1.72 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 1.51 (s, 10H), 1.33-1.23 (m, 2H); ES-LCMS m/z 669.4, 671.3 $[M+H]^+$.

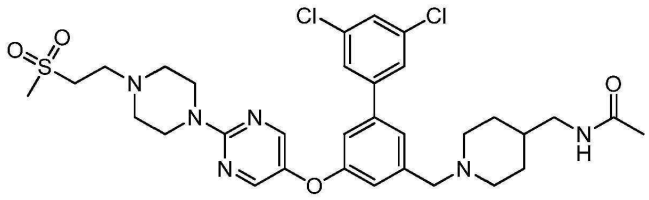
[3062] 단계 2: N-((1-((3',5'-디클로로-5-((2-(피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드, 3 히드로클로라이드



[3063]

[3064] DCM (8 mL) 중 tert-부틸 4-(5-((5-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-3',5'-디클로로-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (1.4 g, 1.673 mmol)의 혼합물에 HCl 용액 (EtOAc 중 4.0 M, 5 mL, 20 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 N_2 분위기 하에 15℃에서 0.5시간 동안 교반한 다음, 농축시켜 N-((1-((3',5'-디클로로-5-((2-(피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드, 3 히드로클로라이드 (1.4 g, 1.547 mmol, 92.0% 수율)의 갈색 오일을 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.61 (s, 2H), 7.74-7.67 (m, 3H), 7.56-7.48 (m, 3H), 4.39 (s, 2H), 4.22 (br. s, 4H), 3.54 (d, J = 10.5 Hz, 2H), 3.46 (br. s, 4H), 3.24 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.14-3.04 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.99 (d, J = 13.6 Hz, 3H), 1.66 (d, J = 12.5 Hz, 2H); ES-LCMS m/z 569.3, 571.3 $[M+H]^+$.

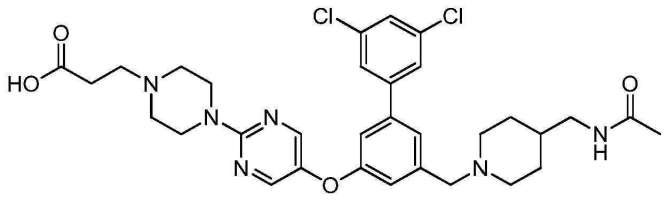
[3065] 단계 3: N-((1-((3',5'-디클로로-5-((2-(4-(2-(메틸술포닐)에틸)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드



[3066]

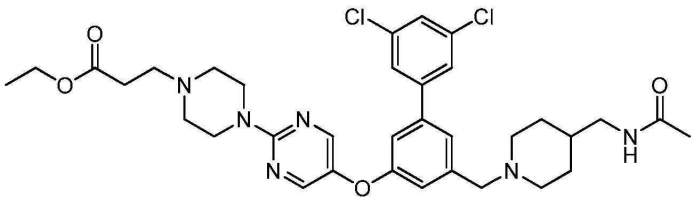
[3067] DCM (8 mL) 중 N-((1-((3',5'-디클로로-5-((2-(피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드, 3 히드로클로라이드 (200 mg, 0.221 mmol)의 혼합물에 (메틸술포닐)에텐 (70.4 mg, 0.663 mmol) 및 DIEA (114 mg, 0.884 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 N_2 분위기 하에 15℃에서 10시간 동안 교반하고, 이어서 여과하고, 농축시켰다. 혼합물을 정제용 HPLC (용리액으로서 MeCN/H_2O, 염기성 조건)에 의해 정제하고, 동결건조에 의해 건조시켜 N-((1-((3',5'-디클로로-5-((2-(4-(2-(메틸술포닐)에틸)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드 (15.19 mg, 0.022 mmol, 9.8% 수율)의 회백색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.26 (s, 2H), 7.60 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 3.85 (br. s, 4H), 3.58 (br. s, 2H), 3.39-3.36 (m, 2H), 3.11 (s, 3H), 3.07 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 3.01-2.87 (m, 4H), 2.63 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.16-2.00 (m, 2H), 1.95 (s, 3H), 1.73 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 1.54 (br. s, 1H), 1.34-1.22 (m, 2H); ES-LCMS m/z 675.2, 677.2 $[M+H]^+$.

[3068] 실시예 168: 3-(4-(5-((5-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-3',5'-디클로로-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)프로판산, 3 히드로클로라이드



[3069]

[3070] 단계 1: 에틸 3-(4-(5-((5-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-3',5'-디클로로-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)프로파노에이트

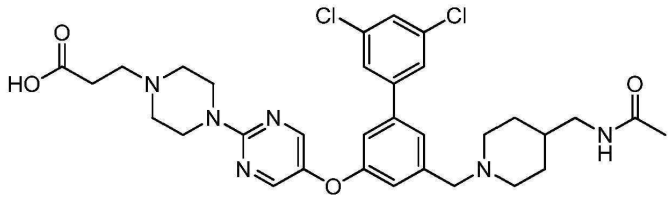


[3071]

[3072] MeCN (5 mL) 중 N-((1-((3',5'-디클로로-5-((2-(피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드, 3 히드로클로라이드 (300 mg, 0.354 mmol)의 혼합물에 DIEA (228 mg, 1.768 mmol) 및 에틸 3-브로모프로파노에이트 (0.050 mL, 0.389 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 N_2 분위기 하에 80℃에서 10시간 동안 교반한 다음, 농축시켜 에틸 3-(4-(5-((5-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-3',5'-디클로로-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)프로파노에이트 (300 mg, 0.269 mmol, 76.0% 수율)의 갈색 오일을 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.35 (s, 2H), 7.69 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 4.35 (br. s, 2H), 4.25-4.18 (m, 2H), 3.55-3.42 (m, 4H), 3.32-3.21 (m, 4H), 3.13-3.10 (m, 6H), 2.87-2.78 (m, 4H), 1.97 (s, 6H), 1.56 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 1.26-1.23 (m, 3H); ES-LCMS m/z 669.3, 671.4 $[M+H]^+$.

[3073] 단계 2: 3-(4-(5-((5-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-3',5'-디클로로-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)피

리미딘-2-일)피페라진-1-일)프로판산, 3 히드로클로라이드

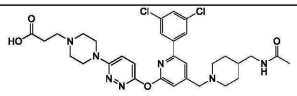
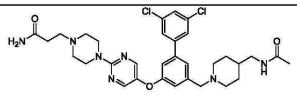
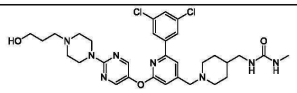


[3074]

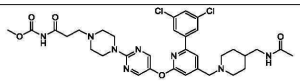
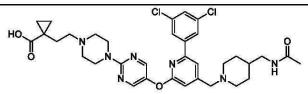
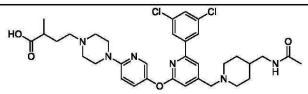
[3075] MeOH (5 mL) 및 H_2O (3 mL) 중 에틸 3-(4-(5-((5-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-3',5'-디클로로-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)프로파노에이트 (300 mg, 0.358 mmol)의 혼합물에 LiOH·H_2O (75 mg, 1.792 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 15℃에서 10분 동안 교반한 다음, 농축시키고, 정제용 HPLC (용리액으로서 MeCN/H_2O, 산성 조건)에 의해 정제하고, 동결건조에 의해 건조시켜 3-(4-(5-((5-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-3',5'-디클로로-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)프로판산, 3 히드로클로라이드 (28.43 mg, 0.037 mmol, 10.3% 수율)의 황색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.41 (s, 2H), 7.67 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.33 (br. s, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.70 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 3.58-3.39 (m, 6H), 3.28 (br. s, 4H), 3.14 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 3.09-2.98 (m, 2H), 2.94 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.02-1.94 (m, 5H), 1.85 (br. s, 1H), 1.63-1.47 (m, 2H); ES-LCMS m/z 641.3, 643.3 $[M+H]^+$.

[3076] 실시예 169-177 (표 9)을 실시예 168에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

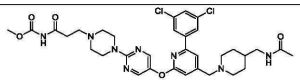
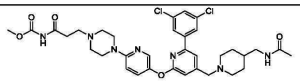
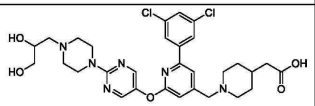
[3077] 표 9

실시예	구조 / 명칭	^{1}H NMR	LCMS
169	 3-(4-(6-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리다진-3-일)피페라진-1-일)프로판산	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.80 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.57 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.48-7.42 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 4.64 (br. s, 2H), 3.81 (br. s, 4H), 3.70 (s, 2H), 3.12-3.03 (m, 6H), 2.99 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 2.58 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.17 (t, J = 11.0 Hz, 2H), 1.93 (s, 3H), 1.75 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 1.55 (br. s, 1H), 1.40-1.29 (m, 2H)	ES-LCMS m/z 642.1, 644.1 $[M+H]^+$.
170	 3-(4-(5-((5-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-3',5'-디클로로-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)프로판아미드	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.26 (s, 2H), 7.60 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 3.84 (d, J = 4.5 Hz, 4H), 3.55 (s, 2H), 3.07 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.93 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 2.75 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.60 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 2.48 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.04 (t, J = 11.3 Hz, 2H), 1.95 (s, 3H), 1.72 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 1.53 (br. s, 1H), 1.35-1.17 (m, 2H)	ES-LCMS m/z 640.3, 642.3 $[M+H]^+$.
171	 1-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(3-히드록시프로필)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)-3-메틸우레아	^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ ppm 8.37 (s, 2H), 7.58-7.50 (m, 3H), 7.36 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 4.61 (d, J = 15.1 Hz, 2H), 4.30 (s, 2H), 3.74-3.59 (m, 4H), 3.50 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 3.35 (t, J = 12.5 Hz, 2H), 3.27-3.19 (m, 2H), 3.15-3.04 (m, 2H), 3.03-2.90 (m, 4H), 2.57 (s, 3H), 2.02-1.81 (m, 4H), 1.72 (brs., 1H), 1.44-1.28 (m, 2H)	LC-MS m/z 643.3, 645.3 $[M+H]^+$.

[3078]

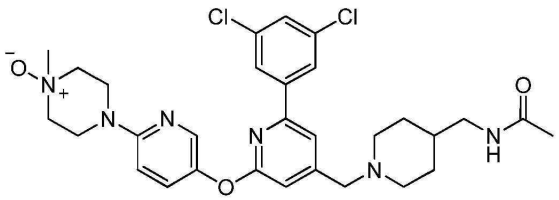
172	 메틸 (3-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)프로파노일)카르바메이트	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.32 (s, 2H), 7.73 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.35 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 5.55 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 3.97-3.89 (m, 4H), 3.78 (s, 3H), 3.54 (s, 2H), 3.18 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.90 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 2.78-2.72 (m, 2H), 2.67 (t, J = 5.0 Hz, 6H), 2.10-2.01 (m, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.78-1.62 (m, 3H), 1.41-1.28 (m, 2H)	ES-LCMS m/z 699.2, 701.2 $[M+H]^+$.
173	 1-(2-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)에틸)시클로프로판카르복실산	^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ ppm 8.29 (s, 2H), 7.48-7.40 (m, 3H), 7.22 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 4.60-4.51 (m, 2H), 4.38-4.30 (m, 1H), 4.26-4.14 (m, 3H), 3.60 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 3.44 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 3.37-3.24 (m, 3H), 3.17 (dt, J = 4.6, 12.2 Hz, 1H), 3.07-2.91 (m, 5H), 2.80-2.68 (m, 1H), 2.38-2.36 (m, 1H), 2.22-2.07 (m, 1H), 2.02-1.80 (m, 7H), 1.71 (br s, 1H), 1.33 (q, J = 11.8 Hz, 2H)	ES-LCMS m/z 682.3, 684.3 $[M+H]^+$.
174	 4-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)-2-메틸부탄산	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.07 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.52 (dd, J = 2.9, 9.3 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.00-6.96 (m, 2H), 3.73 (s, 4H), 3.62 (s, 2H), 3.20-3.09 (m, 4H), 3.07 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 3.01-2.89 (m, 4H), 2.54-2.46 (m, 1H), 2.16-2.07 (m, 2H), 1.97-1.90 (m, 4H), 1.86-1.78 (m, 1H), 1.72 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 1.58-1.47 (m, 1H), 1.37-1.26 (m, 2H), 1.22 (d, J = 7.3 Hz, 3H)	ES-LCMS m/z 669.3, 671.3 $[M+H]^+$.

[3079]

175	 메틸 (3-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)프로파노일)카르바메이트	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.49 (s, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.89 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.74 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 3.68-3.44 (m, 7H), 3.37 (s, 1H), 3.31-3.21 (m, 4H), 3.19-3.08 (m, 4H), 2.05-1.96 (m, 5H), 1.92-1.82 (m, 1H), 1.73-1.58 (m, 2H)	ES-LCMS m/z 699.3, 701.3 $[M+H]^+$.
176	 메틸 (3-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)프로파노일)카르바메이트	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.19 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.06-7.92 (m, 2H), 7.87-7.82 (m, 2H), 7.51-7.38 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 4.57-4.39 (m, 4H), 3.75 (s, 3H), 3.67 (d, J = 4.4 Hz, 7H), 3.31 (s, 3H), 3.27-3.21 (m, 2H), 3.11 (d, J = 6.6 Hz, 4H), 1.98-1.93 (m, 5H), 1.84 (s, 1H), 1.61 (d, J = 12.1 Hz, 2H)	ES-LCMS m/z 698.3, 700.3 $[M+H]^+$.
177	 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(2,3-디히드록시프로필)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.47 (s, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.88 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 7.49 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 4.91 (br. s., 2H), 4.45 (s, 2H), 4.14 (dt, J = 3.1, 5.1 Hz, 1H), 3.76 (d, J = 10.1 Hz, 2H), 3.64-3.49 (m, 6H), 3.34 (d, J = 3.1 Hz, 2H), 3.30-3.23 (m, 2H), 3.20-3.08 (m, 2H), 2.38-2.29 (m, 2H), 2.13-2.01 (m, 3H), 1.75-1.63 (m, 2H)	ES-LCMS m/z: 631.2, 633.2 $[M+H]^+$.

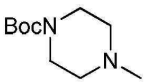
[3080]

[3081] 실시예 178: 4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)-1-메틸피페라진1-옥시드, 3 히드로클로라이드



[3082]

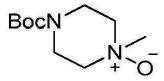
[3083] 단계 1: tert-부틸 4-메틸피페라진-1-카르복실레이트



[3084]

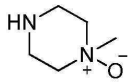
[3085] DCM (100 mL) 중 1-메틸피페라진 (3 g, 30.0 mmol) 및 DIEA (10.46 mL, 59.9 mmol)의 용액에 Boc_2O (8.34 mL, 35.9 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 농축시키고, PE (20 mL x 2)로 세척하여 tert-부틸 4-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (4 g, 17.98 mmol, 60.0% 수율)의 무색 오일을 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.50-3.29 (m, 4H), 2.31 (br. s, 4H), 2.26 (s, 3H), 1.43 (s, 9H); ES-LCMS m/z 201.2 $[M+H]^+$.

[3086] 단계 2: 4-(tert-부톡시카르보닐)-1-메틸피페라진 1-옥시드

[3087] 

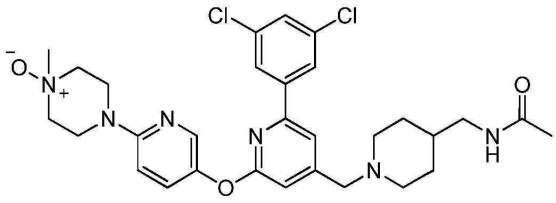
[3088] DCM (100 mL) 중 tert-부틸 4-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (4 g, 19.97 mmol)의 용액에 3-클로로벤조퍼옥시산 (15.10 mL, 100 mmol)을 여러 부분으로 첨가하였다. 반응물을 30℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 $Na_2S_2O_3$ 용액 (100 mL)으로 켄칭하고, 30℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 유기 상을 농축시키고, 플래쉬 크로마토그래피 (MeOH/DCM= 0/1에서 1/5)에 의해 정제하였다. TLC (MeOH/DCM = 1/10, R_f = 0.25)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 확인된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 4-(tert-부톡시카르보닐)-1-메틸피페라진 1-옥시드 (2.5 g, 8.09 mmol, 40.5% 수율)의 백색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 4.01-3.97 (m, 2H), 3.60-3.57 (m, 2H), 3.48-3.42 (m, 2H), 3.27-3.25 (m, 3H), 3.23-3.20 (m, 2H), 1.44 (s, 9H); ES-LCMS m/z 217.2 $[M+H]^+$.

[3089] 단계 3: 1-메틸피페라진 1-옥시드, 히드로클로라이드

[3090] 

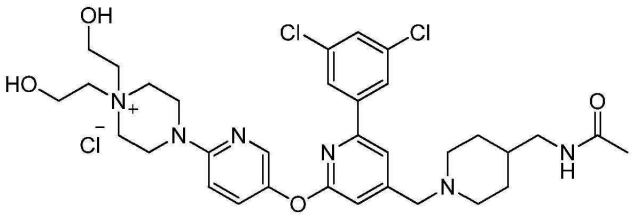
[3091] 4-(tert-부톡시카르보닐)-1-메틸피페라진 1-옥시드 (2 g, 9.25 mmol)를 HCl 용액 (EtOAc 중 4.0 M, 30 mL, 120 mmol) 중에 용해시켰다. 반응물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였고, 백색 고체가 형성되었다. 혼합물을 여과하여 (1-메틸피페라진 1-옥시드, 히드로클로라이드 (1.3 g, 7.67 mmol, 83.0% 수율)의 백색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 4.27-4.08 (m, 4H), 3.88-3.68 (m, 7H).

[3092] 단계 4: 4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)-1-메틸피페라진 1-옥시드, 3 히드로클로라이드

[3093] 

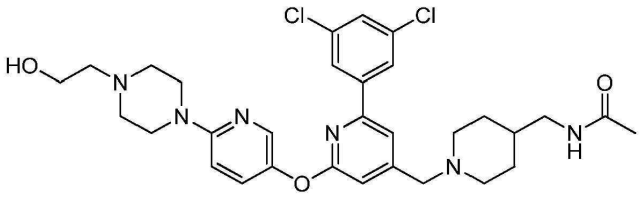
[3094] THF (15 mL) 중 N-((1-((2-((6-브로모피리딘-3-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드 (150 mg, 0.266 mmol), 1-메틸피페라진 1-옥시드, 히드로클로라이드 (81 mg, 0.532 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (12.17 mg, 0.013 mmol), (±)-BINAP (33.1 mg, 0.053 mmol), 18-크라운-6 (211 mg, 0.797 mmol) 및 소듐 tert-부톡시드 (25.5 mg, 0.266 mmol)의 혼합물을 N_2 분위기 하에 65℃로 12시간 동안 가열하였다. 혼합물을 농축시키고, 정제용 HPLC (용리액으로서 MeCN/H_2O, 산성 조건)에 의해 정제하여 4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)-1-메틸피페라진 1-옥시드, 3 히드로클로라이드 (21.98 mg, 0.031 mmol, 11.5% 수율)의 백색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.18 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.91-7.83 (m, 4H), 7.50 (s, 1H), 7.36-7.26 (m, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.37 (d, J = 14.1 Hz, 2H), 3.97-3.84 (m, 4H), 3.83-3.72 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.58 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 3.15-3.02 (m, 4H), 2.03-1.95 (m, 3H), 1.94-1.76 (m, 3H), 1.63-1.44 (m, 2H); ES-LCMS m/z 599.3, 601.3 $[M+H]^+$.

[3095] 실시예 179: 1-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)-1-(2-히드록시에틸)피페라진-1-윰-1-일)-2-히드록시에탄-1-이드, 클로라이드



[3096]

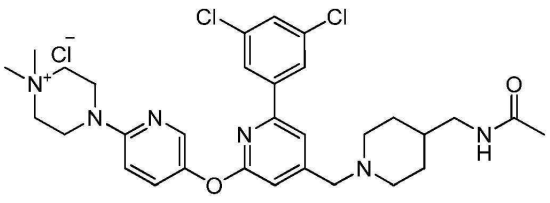
[3097] 실시예 180: N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드, 4 히드로클로라이드



[3098]

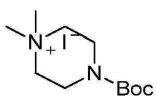
[3099] MeCN (40 mL) 중 N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드, 4 히드로클로라이드 (1 g, 1.328 mmol)의 용액에 2-브로모에탄올 (0.249 g, 1.992 mmol) 및 K_2CO_3 (0.551 g, 3.98 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 12시간 동안 교반한 다음, 여과하고, 농축시켰다. 혼합물을 정제용 HPLC (용리액으로서 MeCN/H_2O, 산성 조건)에 의해 정제하여 황색 고체를 수득하였으며, 이를 정제용 SFC에 의해 정제하여 N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드, 4 히드로클로라이드 (0.044 g, 0.071 mmol, 41.3%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.30-8.22 (m, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.89 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 4.59-4.40 (m, 4H), 4.00-3.93 (m, 2H), 3.90-3.77 (m, 3H), 3.60 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 3.54-3.36 (m, 5H), 3.19-3.05 (m, 4H), 2.05-1.97 (m, 5H), 1.87 (br. s, 1H), 1.69-1.55 (m, 2H); ES-LCMS m/z 613.2, 615.2 $[M+H]^+$ 및 4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)-1,1-비스(2-히드록시에틸)피페라진-1-윰 클로라이드 (31.30 mg, 0.043 mmol, 26.6%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.07 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.53 (dd, J = 2.9, 9.0 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.02-6.96 (m, 2H), 4.08-3.91 (m, 1H), 3.90-3.73 (m, 4H), 3.72-3.64 (m, 6H), 3.62-3.55 (m, 2H), 3.08 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 3.00 (d, J = 7.9 Hz, 5H), 2.18 (br. s, 2H), 1.93 (s, 3H), 1.75 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 1.56 (br. s, 1H), 1.42-1.25 (m, 3H); ES-LCMS m/z 657.2, 659.2 $[M]^+$의 백색 고체를 수득하였다.

[3100] 실시예 181: 4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)-1,1-디메틸피페라진-1-윰 클로라이드, 3 히드로클로라이드



[3101]

[3102] 단계 1: 4-(tert-부톡시카르보닐)-1,1-디메틸피페라진-1-윰 아이오다이드

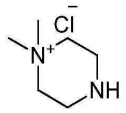


[3103]

[3104] THF (100 mL) 중 tert-부틸 피페라진-1-카르복실레이트 (3 g, 16.11 mmol), 아이오도메탄 (11.43 g, 81 mmol) 및 K_2CO_3 (4.45 g, 32.2 mmol)의 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 농축시켜 4-(tert-부톡시카르보닐)-1,1-디메틸피페라진-1-윰 아이오다이드 (3 g, 8.33 mmol, 51.7% 수율)의 백색 고체를 수

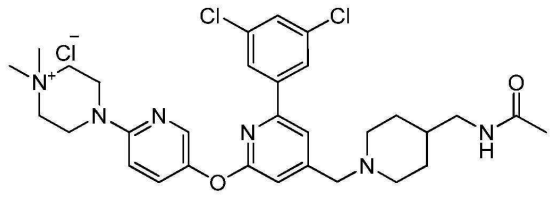
득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 3.79 (br. s, 4H), 3.48 (t, J = 5.3 Hz, 4H), 3.25 (s, 6H), 1.52-1.41 (m, 9H); ES-LCMS m/z 215.1 $[M]^+$.

[3105] 단계 2: 1,1-디메틸피페라진-1-윰 클로라이드, 히드로클로라이드

[3106] 

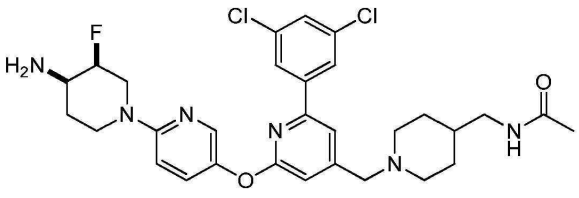
[3107] 4-(tert-부톡시카르보닐)-1,1-디메틸피페라진-1-윰 아이오다이드 (3 g, 8.77 mmol)를 HCl 용액 (EtOAc 중 4.0 M, 30 mL, 120 mmol) 중에 용해시켰다. 반응물을 TLC 분석 (DCM/MeOH = 10/1, R_f = 0.04)이 반응이 완결되었음을 나타낼 때까지 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켜 1,1-디메틸피페라진-1-윰 클로라이드, 히드로클로라이드 (1.8 g, 9.68 mmol, 73.0% 수율)의 갈색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 3.89-3.79 (m, 4H), 3.74 (d, J = 4.6 Hz, 4H), 3.38 (s, 6H).

[3108] 단계 3: 4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)-1,1-디메틸피페라진-1-윰 클로라이드, 3 히드로클로라이드

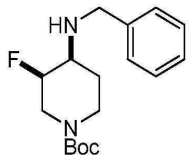
[3109] 

[3110] THF (15 mL) 중 N-((1-((2-((6-브로모피리딘-3-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드 (150 mg, 0.266 mmol), 1,1-디메틸피페라진-1-윰 클로라이드, 히드로클로라이드 (81 mg, 0.435 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (12.17 mg, 0.013 mmol), (±)-BINAP (33.1 mg, 0.053 mmol), 18-크라운-6 (211 mg, 0.797 mmol) 및 소듐 tert-부톡시드 (128 mg, 1.329 mmol)의 혼합물을 N_2 분위기 하에 65℃로 12시간 동안 가열하였다. 혼합물을 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 정제용 HPLC (용리액으로서 MeCN/H_2O, 산성 조건)에 의해 정제하여 4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)-1,1-디메틸피페라진-1-윰, 히드로클로라이드, 클로라이드 (13.85mg, 0.026 mmol, 8.7% 수율)의 갈색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.27 (br. s, 2H), 8.07 (br. s, 1H), 7.88 (br. s, 2H), 7.69 (br. s, 1H), 7.54-7.38 (m, 2H), 4.48 (br. s, 2H), 4.19 (br. s, 4H), 3.81 (br. s, 4H), 3.64 (br. s, 2H), 3.37 (br. s, 6H), 3.18 (br. s, 4H), 2.05 (s, 3H), 1.98 (d, J = 12.8 Hz, 3H), 1.79-1.53 (m, 2H); ES-LCMS m/z 597.3, 599.3 $[M]^+$.

[3111] 실시예 182: N-((1-((2-((6-((시스)-4-아미노-3-플루오로피페리딘-1-일)피리딘-3-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드, 4 히드로클로라이드

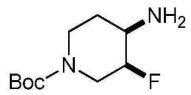
[3112] 

[3113] 단계 1: (시스)-tert-부틸 4-(벤질아미노)-3-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트

[3114] 

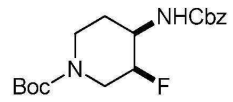
[3115] 메탄올 (200 mL) 중 tert-부틸 3-플루오로-4-옥소피페리딘-1-카르복실레이트 (16.83 mL, 81 mmol) 및 아세트산 (2.419 g, 40.3 mmol)의 용액에 페닐메탄아민 (9.50 g, 89 mmol)을 15℃에서 첨가하였다. 반응물을 N_2 분위기 하에 15℃에서 15시간 동안 교반하였다. $NaBH_3CN$ (5.06 g, 81 mmol)을 첨가하고, 추가로 3시간 동안 교반하였다. 이어서, 용액을 농축시키고, 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액 (15 mL)을 첨가하였다. 수성 층을 DCM (55 mL x 2)으로 추출하고, 합한 추출물을 염수 (15 mL x 2)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 2/1)에 의해 정제하였다. TLC 분석 (PE/EA = 2/1, R_f = 0.2)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 확인된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 (시스)-tert-부틸 4-(벤질아미노)-3-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (10 g, 19.46 mmol, 24.1% 수율)의 담황색 오일을 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.45-7.21 (m, 5H), 4.43-4.35 (m, 1H), 4.12 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 3.88-3.83 (m, 2H), 2.84-2.65 (m, 2H), 1.99-1.88 (m, 1H), 1.64 (dq, J = 4.3, 12.5 Hz, 1H), 1.47 (s, 9H); ES-LCMS m/z 309.2, $[M+H]^+$.

[3116] 단계 2: (시스)-tert-부틸 4-아미노-3-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트

[3117] 

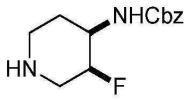
[3118] N_2 하에 교반된 MeOH (50 mL) 중 (시스)-tert-부틸 4-(벤질아미노)-3-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (2.5 g, 8.11 mmol)의 용액에 Pd/C (10 wt%, 1.725 g, 1.621 mmol)를 1 부분으로 첨가하였다. 이어서, 현탁액을 진공 하에 탈기하고, H_2로 3회 퍼징하였다. 혼합물을 30 psi의 H_2 하에 40℃에서 10시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트®의 패드를 통해 여과하고, 필터케이크를 MeOH (30 mL)로 세척하였다. 합한 여과물을 농축 건조시켜 (시스)-tert-부틸 4-아미노-3-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (1.5 g, 5.50 mmol, 67.8% 수율)의 황색 오일을 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4.58 (s., 2H), 4.27 (s., 2H), 4.10-3.83 (m, 2H), 3.07-2.72 (m, 4H), 1.42 (s, 9H);

[3119] 단계 3: (시스)-tert-부틸 4-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-3-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트

[3120] 

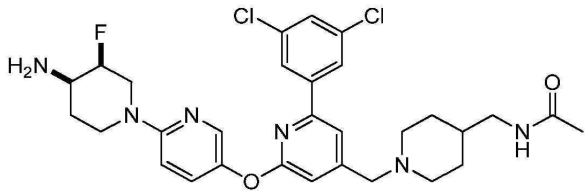
[3121] DCM (10 mL) 중 (시스)-tert-부틸 4-아미노-3-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (400 mg, 1.833 mmol)의 용액에 CbzCl (469 mg, 2.75 mmol) 및 DIEA (711 mg, 5.50 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 30℃에서 1시간 동안 교반하였다. H_2O (20 mL)를 첨가하고, DCM (20 mL x 2)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 정제용 TLC (EA/PE = 1/5, R_f = 0.3)에 의해 정제하여 (시스)-tert-부틸 4-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-3-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (350 mg, 0.795 mmol, 43.4% 수율)의 황색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.40-7.27 (m, 5H), 5.10 (s, 2H), 4.75-4.07 (m, 4H), 3.89-3.67 (m, 1H), 3.03-2.73 (m, 2H), 1.71-1.66 (m, 2H), 1.44 (s, 9H); ES-LCMS m/z 375.1 $[M+Na]^+$.

[3122] 단계 2: 벤질 ((시스)-3-플루오로피페리딘-4-일)카르바메이트

[3123] 

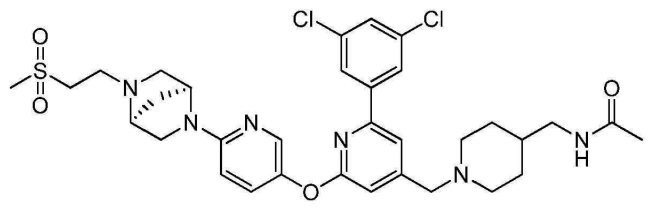
[3124] DCM (10 mL) 중 (시스)-tert-부틸 4-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-3-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트 (350 mg, 0.993 mmol)의 용액에 2,2,2-트리플루오로아세트산 (2 mL, 27.0 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 30℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 농축시켜 벤질 ((시스)-3-플루오로피페리딘-4-일)카르바메이트 (193 mg, 0.612 mmol, 61.6% 수율)의 황색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.47-7.03 (m, 5H), 5.15-5.03 (m, 2H), 4.68-4.54 (m, 1H), 3.76-3.61 (m, 1H), 3.19 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 3.02 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 2.84-2.58 (m, 2H), 1.80-1.63 (m, 2H); ES-LCMS m/z 253.1 $[M+H]^+$.

[3125] 단계 3: N-((1-((2-((6-((시스)-4-아미노-3-플루오로피페리딘-1-일)피리딘-3-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드, 4 히드로클로라이드

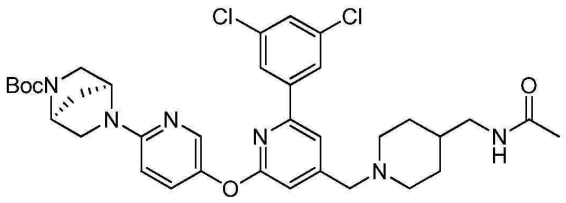
[3126] 

[3127] THF (2 mL) 중 N-((1-((2-((6-브로모피리딘-3-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드 (150 mg, 0.266 mmol)의 용액에 18-크라운-6 (211 mg, 0.797 mmol), (±)-BINAP (16.55 mg, 0.027 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (24.34 mg, 0.027 mmol), 벤질 ((시스)-3-플루오로피페리딘-4-일)카르바메이트 (67.1 mg, 0.266 mmol) 및 소듐 2-메틸프로판-2-올레이트 (153 mg, 1.595 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 70℃에서 10시간 동안 교반하였다. H_2O (20 mL)를 첨가하고, DCM (20 mL x 2)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 정제용 TLC (DCM/MeOH = 10/1, R_f = 0.3)에 의해 정제하여 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 정제용 HPLC (용리액으로서 MeCN/H_2O, 산성 조건)에 의해 정제하고, 동결건조에 의해 건조시켜 N-((1-((2-((6-((시스)-4-아미노-3-플루오로피페리딘-1-일)피리딘-3-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드, 4 히드로클로라이드 (7.89 mg, 10.52 μmol, 3.96% 수율)의 백색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.32-7.76 (m, 5H), 7.64 (br. s, 1H), 7.52-7.27 (m, 2H), 5.35-5.12 (m, 2H), 4.67 (s, 2H), 4.46 (br. s, 2H), 4.01-3.45 (m, 5H), 3.13 (br. s, 3H), 2.69 (br. s, 2H), 2.16 (br. s, 2H), 1.95 (br. s, 4H), 1.64 (br. s, 2H); ES-LCMS m/z 601.2, 603.2 $[M+H]^+$.

[3128] 실시예 183: N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-((1S,4S)-5-(2-(메틸술포닐)에틸)-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드, 4 히드로클로라이드

[3129] 

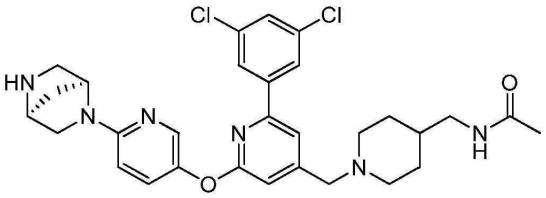
[3130] 단계 1: (1S,4S)-tert-부틸 5-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실레이트



[3131]

[3132] THF (10 mL) 중 N-((1-((2-((6-브로모피리딘-3-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드 (500 mg, 0.797 mmol)의 혼합물에 (1S, 4S)-tert-부틸 2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실레이트 (237 mg, 1.196 mmol), Xantphos (231 mg, 0.399 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (146 mg, 0.159 mmol) 및 Cs_2CO_3 (779 mg, 2.392 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 N_2 분위기 하에 80℃에서 5시간 동안 교반하였다. 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액 (50 mL)을 첨가하고, 혼합물을 DCM (50 mL x 2)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 10/1)에 의해 정제하였다. TLC (DCM/MeOH = 10/1, R_f = 0.5)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 확인된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 (1S,4S)-tert-부틸 5-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실레이트 (600 mg, 0.643 mmol, 81.0% 수율)의 황색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.96 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.80 (br. s, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.46 (dd, J = 2.9, 9.0 Hz, 1H), 7.41-7.36 (m, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.63 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 4.79 (br. s, 1H), 4.58 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 3.65-3.57 (m, 4H), 3.48-3.36 (m, 4H), 3.06 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.99-2.90 (m, 2H), 2.10-1.98 (m, 3H), 1.93 (s, 3H), 1.71 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 1.57-1.41 (m, 9H), 1.36-1.23 (m, 2H); ES-LCMS m/z 681.3, 683.3 $[M+H]^+$.

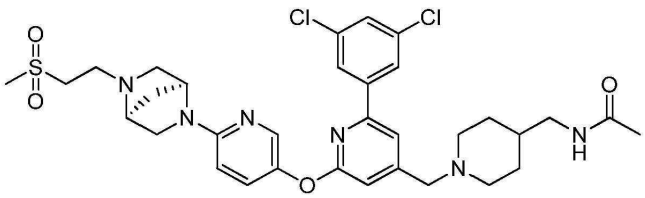
[3133] 단계 2: N-((1-((2-((6-((1S,4S)-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)피리딘-3-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드



[3134]

[3135] EtOAc (10 mL) 중 (1S,4S)-tert-부틸 5-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실레이트 (600 mg, 0.643 mmol)의 혼합물에 HCl 용액 (EtOAc 중 4.0 M, 5 mL, 20.0 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액 (50mL)을 첨가하고, 혼합물을 DCM (50 mL x 2)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 N-((1-((2-((6-((1S,4S)-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)피리딘-3-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드 (400 mg, 0.585 mmol, 91.0% 수율)의 황색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.22 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.90 (d, J = 1.3 Hz, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.46-7.41 (m, 2H), 5.25 (br. s, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.08-3.94 (m, 2H), 3.66-3.55 (m, 4H), 3.12 (d, J = 5.7 Hz, 4H), 2.44-2.27 (m, 1H), 2.25-2.22 (m, 1H), 1.99-1.95 (m, 5H), 1.94-1.77 (m, 1H), 1.72-1.59 (m, 2H); ES-LCMS m/z 581.3, 583.3 $[M+H]^+$.

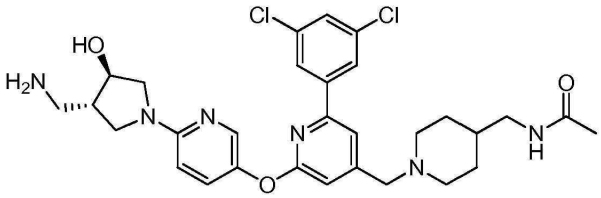
[3136] 단계 3: N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-((1S,4S)-5-(2-(메틸술포닐)에틸)-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드, 4 히드로클로라이드



[3137]

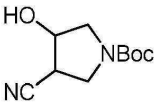
[3138] DCM (5 mL) 중 N-((1-((2-((6-((1S,4S)-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)피리딘-3-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드 (150 mg, 0.219 mmol)의 혼합물에 (메틸술포닐)에텐 (69.8 mg, 0.658 mmol) 및 DIEA (0.191 mL, 1.096 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 5시간 동안 교반한 다음, 농축시키고, 정제용 HPLC (용리액으로서 MeCN/H_2O, 산성 조건)에 의해 정제하고, 동결건조에 의해 건조시켜 N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-((1S,4S)-5-(2-(메틸술포닐)에틸)-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드, 4 히드로클로라이드 (82.23 mg, 0.098 mmol, 44.9% 수율)의 회백색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.21-8.16 (m, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.89 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.41-7.37 (m, 2H), 5.26 (br. s, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.17 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 4.12-3.95 (m, 3H), 3.93-3.77 (m, 4H), 3.59 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 3.16-3.08 (m, 7H), 2.68-2.42 (m, 2H), 2.00-1.94 (m, 5H), 1.85 (br. s, 1H), 1.68-1.50 (m, 2H); ES-LCMS m/z 687.3, 689.3 $[M+H]^+$.

[3139] 실시예 184: N-((1-((2-((6-(트랜스-3-(아미노메틸)-4-히드록시피롤리딘-1-일)피리딘-3-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드, 4 히드로클로라이드



[3140]

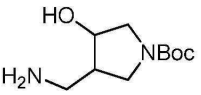
[3141] 단계 1: tert-부틸 3-시아노-4-히드록시피롤리딘-1-카르복실레이트



[3142]

[3143] EtOH (500 mL) 중 tert-부틸 3-시아노-4-옥소피롤리딘-1-카르복실레이트 (10 g, 47.6 mmol)를 0℃ (빙조)로 냉각시키고, 이 용액에 $NaBH_4$ (3.60 g, 95 mmol)를 0.1시간의 기간에 걸쳐 조금씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 동일한 온도에서 0.5시간 동안 교반하고, 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc (200 mL)로 희석하고, 물 (200 mL x 3)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 농축시켜 잔류물을 수득하였으며, 이를 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔, PE/EtOAc = 1/1)에 의해 정제하여 tert-부틸 3-시아노-4-히드록시피롤리딘-1-카르복실레이트 (10 g, 37.7 mmol, 79.0% 수율)의 무색 오일을 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 4.57-4.45 (m, 1H), 3.85-3.45 (m, 3H), 3.41-3.25 (m, 2H), 1.50 (s, 9H).

[3144] 단계 2: tert-부틸 3-(아미노메틸)-4-히드록시피롤리딘-1-카르복실레이트

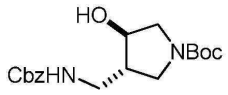


[3145]

[3146] DMF (150 mL) 중 tert-부틸 3-시아노-4-히드록시피롤리딘-1-카르복실레이트 (10 g, 47.1 mmol)의 용액에 라니 니켈 (1.383 g, 23.56 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 반응물을 H_2 분위기 (50 psi) 하에 40℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축시켜 tert-부틸 3-(아미노메틸)-4-히드록시피롤리딘-1-카르복실레이트 (10 g, 37.0 mmol, 79.0% 수율)의 담황색 오일을 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm

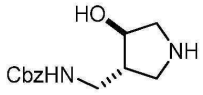
4.39-3.99 (m, 1H), 3.72-3.07 (m, 5H), 2.79-2.54 (m, 1H), 2.44-2.18 (m, 1H), 1.48 (br. s, 9H).

[3147] 단계 3: 트랜스-tert-부틸 3-((((벤질옥시)카르보닐)아미노)메틸)-4-히드록시피롤리딘-1-카르복실레이트

[3148] 

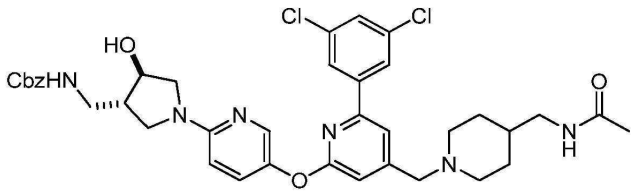
[3149] DCM (100 mL) 중 tert-부틸 3-(아미노메틸)-4-히드록시피롤리딘-1-카르복실레이트 (10 g, 46.2 mmol) 및 DIEA (24.56 mL, 139 mmol)의 혼합물에 CbzCl (9.47 g, 55.5 mmol)을 0℃에서 적가하였다. 혼합물을 N_2 분위기 하에 0℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 농축시키고, 정제용 HPLC (용리액으로서 MeCN/H_2O, 산성 조건)에 의해 정제하고, 동결건조에 의해 건조시켜 트랜스-tert-부틸 3-((((벤질옥시)카르보닐)아미노)메틸)-4-히드록시피롤리딘-1-카르복실레이트 (4 g, 9.13 mmol, 19.8% 수율)의 옅은 오일을 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.35-7.27 (m, 5H), 5.08-5.05 (m, 2H), 4.08-4.02 (m, 1H), 3.58-3.49 (m, 2H), 3.22-3.12 (m, 3H), 3.05 (dd, J = 3.9, 7.6 Hz, 1H), 2.24 (dd, J = 3.7, 6.8 Hz, 1H), 1.44 (s, 9H); ES-LCMS m/z 295.1 [M-t-Bu+H]$^+$.

[3150] 단계 4: 벤질 ((트랜스-4-히드록시피롤리딘-3-일)메틸)카르바메이트, 트리플루오로아세테이트

[3151] 

[3152] DCM (10 mL) 중 트랜스-tert-부틸 3-((((벤질옥시)카르보닐)아미노)메틸)-4-히드록시피롤리딘-1-카르복실레이트 (2 g, 5.71 mmol)의 현탁액에 트리플루오로아세트산 (2 mL, 26.9 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 N_2 분위기 하에 20℃에서 0.5시간 동안 교반한 다음, 농축시켜 벤질 ((트랜스-4-히드록시피롤리딘-3-일)메틸)카르바메이트, 트리플루오로아세테이트 (1.5 g, 3.30 mmol, 57.9% 수율)의 갈색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.33 (d, J = 4.2 Hz, 5H), 5.07 (s, 2H), 4.28-4.22 (m, 1H), 3.51 (dd, J = 7.7, 12.1 Hz, 1H), 3.35 (dd, J = 4.5, 12.3 Hz, 1H), 3.21-2.95 (m, 4H), 2.43 (dd, J = 3.7, 6.8 Hz, 1H); ES-LCMS m/z 251.1 [M+H]$^+$.

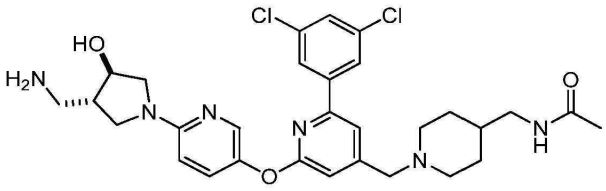
[3153] 단계 5: 벤질 ((트랜스-1-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)-4-히드록시피롤리딘-3-일)메틸)카르바메이트

[3154] 

[3155] THF (5 mL) 중 벤질 ((트랜스-4-히드록시피롤리딘-3-일)메틸)카르바메이트 (133 mg, 0.532 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (24.34 mg, 0.027 mmol) 및 디시클로헥실(2',4',6'-트리이소프로필-[1,1'-비페닐]-2-일)포스핀 (12.67 mg, 0.027 mmol)의 현탁액에 N-((1-((2-((6-브로모피리딘-3-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸) 아세트아미드 (150 mg, 0.266 mmol) 및 Cs_2CO_3 (173 mg, 0.532 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 N_2 분위기 하에 70℃에서 12시간 동안 교반하고, 이어서 여과하고, 농축시켜 벤질 ((트랜스-1-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)-4-히드록시피롤리딘-3-일)메틸)카르바메이트 (100 mg, 0.095 mmol, 35.9% 수율)의 담황색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.97 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.89-7.80 (m, 2H), 7.77-7.73 (m, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.49-7.43 (m, 2H), 7.42-7.25 (m, 6H), 5.13 (s, 2H), 3.75-3.67 (m, 4H), 3.55 (s, 2H), 3.41-3.38 (m, 1H), 3.09 (d, J = 6.5 Hz, 4H), 2.95 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 2.14 (s, 2H), 1.98 (s, 3H), 1.74 (d, J = 10.5 Hz,

2H), 1.55 (br. s, 1H), 1.41-1.20 (m, 3H); ES-LCMS m/z 733.2, 735.2 $[M+H]^+$.

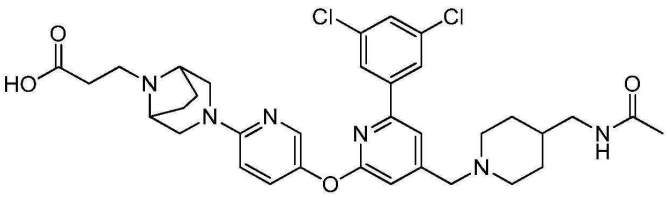
[3156] 단계 6: N-((1-((2-((6-(트랜스-3-(아미노메틸)-4-히드록시피롤리딘-1-일)피리딘-3-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드, 4 히드로클로라이드



[3157]

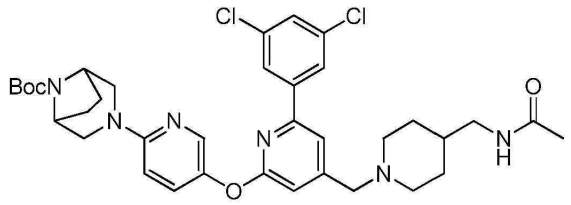
[3158] TFA (5 mL, 67.3 mmol) 중 벤질 ((트랜스-1-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)-4-히드록시피롤리딘-3-일)메틸)카르바메이트 (100 mg, 0.136 mmol)의 용액을 40℃에서 2시간 동안 교반한 다음, 농축시키고, 정제용 HPLC (용리액으로서 MeCN/H_2O, 산성 조건)에 의해 정제하고, 동결건조에 의해 건조시켜 N-((1-((2-((6-(트랜스-3-(아미노메틸)-4-히드록시피롤리딘-1-일)피리딘-3-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드, 4 히드로클로라이드 (33.75 mg, 0.045 mmol, 33.2% 수율)의 황색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.17 (dd, J = 2.1, 9.8 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.89 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.27 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.07-3.97 (m, 2H), 3.63-3.51 (m, 4H), 3.35 (dd, J = 2.0, 3.7 Hz, 1H), 3.25-3.07 (m, 6H), 2.75-2.68 (m, 1H), 2.04-1.94 (m, 5H), 1.86 (br. s, 1H), 1.69-1.54 (m, 2H); ES-LCMS m/z 599.2, 601.3 $[M+H]^+$.

[3159] 실시예 185: 3-(3-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)프로판산, 4 히드로클로라이드



[3160]

[3161] 단계 1: tert-부틸 8-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-카르복실레이트

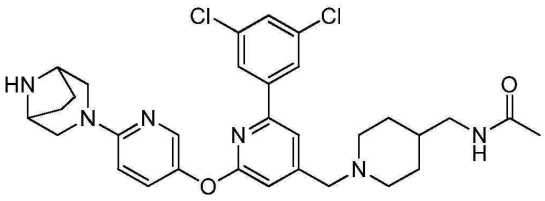


[3162]

[3163] THF (10 mL) 중 N-((1-((2-((6-브로모피리딘-3-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드 (300 mg, 0.478 mmol) 및 tert-부틸 3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 (102 mg, 0.478 mmol)의 혼합물에 Xantphos (27.7 mg, 0.048 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (43.8 mg, 0.048 mmol) 및 Cs_2CO_3 (468 mg, 1.435 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 N_2 분위기 하에 70℃에서 8시간 동안 교반하였다. 물 (20 mL)을 첨가하고, 혼합물을 DCM (20 mL x 2)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 10/1)에 의해 정제하였다. TLC (DCM/MeOH = 10/1, R_f = 0.3)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 확인된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 tert-부틸 8-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-카르복실레이트 (250 mg, 0.180 mmol, 37.6% 수율)의 담황색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz,

CD_3OD) δ ppm 8.32 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 8.01 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 3.1, 9.3 Hz, 1H), 7.09 (s, 2H), 6.96 (s, 1H), 6.85 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 3.97-3.92 (m, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.08 (br. s, 4H), 2.95 (br. s, 4H), 1.95-1.85 (m, 5H), 1.74-1.71 (m, 3H), 1.49 (s, 9H), 1.35-1.31 (m, 4H); ES-LCMS m/z 695.3, 697.3 $[M+H]^+$.

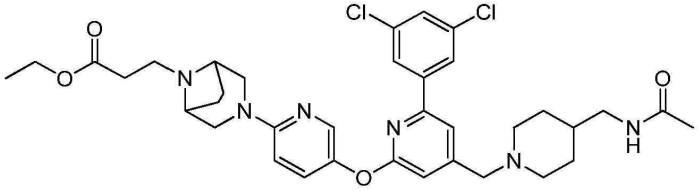
[3164] 단계 2: N-((1-((2-((6-(3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)피리딘-3-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드



[3165]

[3166] EtOAc (5 mL) 중 tert-부틸 8-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-카르복실레이트 (250 mg, 0.180 mmol)의 혼합물에 HCl 용액 (EtOAc 중 4.0 M, 5 mL, 20.0 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액 (50mL)을 첨가하고, 혼합물을 DCM (50 mL x 2)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 N-((1-((2-((6-(3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)피리딘-3-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드 (200 mg, 0.168 mmol, 93.0% 수율)의 황색 고체를 수득하였다: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.35 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.24 (br. s, 1H), 8.03 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 7.75-7.67 (m, 2H), 7.51-7.44 (m, 2H), 4.50 (s, 2H), 4.21 (s, 1H), 3.79-3.75 (m, 1H), 3.60 (d, J = 7.1 Hz, 4H), 3.18-3.08 (m, 6H), 2.38-2.11 (m, 3H), 1.98 (s, 6H), 1.87 (br. s, 1H), 1.65 (d, J = 12.3 Hz, 2H); ES-LCMS m/z 595.3, 597.3 $[M+H]^+$.

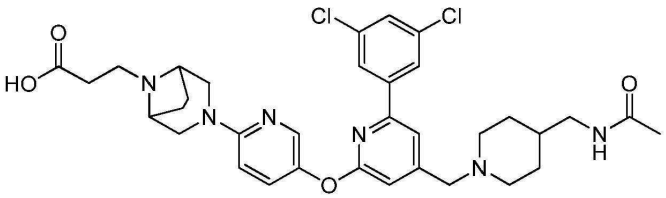
[3167] 단계 3: 에틸 3-(8-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)프로파노에이트



[3168]

[3169] DMF (5 mL) 중 N-((1-((2-((6-(3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)피리딘-3-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드 (200 mg, 0.168 mmol)의 혼합물에 에틸 3-브로모프로파노에이트 (0.038 mL, 0.252 mmol) 및 K_2CO_3 (69.6 mg, 0.504 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 60℃에서 5시간 동안 교반하였다. 물 (20 mL)을 첨가하고, 혼합물을 DCM (20 mL x 2)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 에틸 3-(8-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)프로파노에이트 (200 mg, 0.144 mmol, 86.0% 수율)의 황색을 수득하였다: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.32 (s, 1H), 7.82-7.77 (m, 3H), 7.52 (s, 1H), 7.48-7.36 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 4.15 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 3.80 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 3.67-3.56 (m, 4H), 3.20-3.03 (m, 6H), 2.97-2.89 (m, 6H), 2.15-2.01 (m, 5H), 1.79-1.69 (m, 4H), 1.61-1.45 (m, 1H), 1.35-1.25 (m, 5H); ES-LCMS m/z 695.3, 697.3 $[M+H]^+$.

[3170] 단계 4: 3-(3-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)프로판산, 4 히드로클로라이드

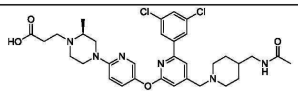
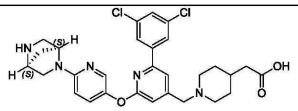
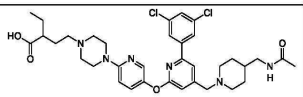


[3171]

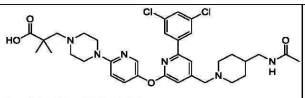
[3172] MeOH (10 mL) 및 물 (1 mL) 중 에틸 3-(3-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)프로파노에이트 (200 mg, 0.144 mmol)의 혼합물에 NaOH (5.75 mg, 0.144 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 20℃에서 2시간 동안 교반한 다음, 농축시키고, 정제용 HPLC (용리액으로서 MeCN/H_2O, 산성 조건)에 의해 정제하고, 동결건조에 의해 건조시켜 3-(3-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)프로판산, 4 히드로클로라이드 (16.51 mg, 0.020 mmol, 14.1% 수율)의 담황색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.19 (s, 1H), 8.03-7.93 (m, 2H), 7.87 (d, J = 1.3 Hz, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.35 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 4.39-4.23 (m, 4H), 3.71 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 3.60 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 3.46 (br. s, 1H), 3.18-3.07 (m, 4H), 3.00 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.39 (br. s, 2H), 2.19 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 2.09-1.92 (m, 7H), 1.85 (br. s, 1H), 1.67-1.55 (m, 2H); ES-LCMS m/z 667.2, 669.2 $[M+H]^+$.

[3173] 실시예 186-189 (표 10)를 실시예 185에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[3174] 표 10

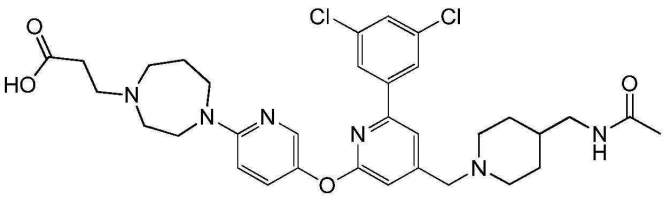
실시예	구조 / 명칭	^{1}H NMR	LCMS
186	 (*S*)-3-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)-2-메틸피페라진-1-일)프로판산	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.28 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.89 (d, J = 1.3 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.47 (s, 2H), 4.51 (br. s, 3H), 4.05-3.35 (m, 10H), 3.26-3.12 (m, 4H), 3.02-2.94 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.99 (d, J = 13.2 Hz, 3H), 1.72 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 1.60 (br. s, 3H)	ES-LCMS *m/z* 655.2, 657.2 $[M+H]^+$.
187	 2-(1-((2-((6-((1*S*,4*S*)-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)피리딘-3-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.23-8.12 (m, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.89 (s, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.40 (s, 2H), 5.22 (s, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.00-3.89 (m, 2H), 3.66-3.50 (m, 4H), 3.14 (t, J = 12.1 Hz, 2H), 2.43 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 2.32 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 2.25 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 2.05 (d, J = 13.7 Hz, 3H), 1.75-1.59 (m, 2H)	ES-LCMS *m/z* 568.3, 570.3 $[M+H]^+$.
188	 4-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)-2-에틸부탄산	^{1}H NMR (400 Hz, CD3OD) δ ppm 8.16 (s, 1H), 7.89 (br s, 1H), 7.85 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 7.49 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.29 (brs, 2H), 4.56-4.27 (m, 4H), 3.74 (brs, 2H), 3.58 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 3.51-3.31 (m, 5H), 3.27-3.19 (m, 2H), 3.15-2.98 (m, 3H), 2.48-2.34 (m, 1H), 2.17-2.06 (m, 1H), 2.02-1.91 (m, 6H), 1.83 (br s, 1H), 1.76-1.62 (m, 2H), 1.62-1.47 (m, 2H), 0.98 (t, J = 7.4 Hz, 3H)	ES-LCMS *m/z* 683.3, 685.3 $[M+H]^+$.

[3175]

189	 3-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)-2,2-디메틸프로판산	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.20 (d, J=2.6 Hz, 1H), 8.03 (dd, J=2.5, 9.4 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.88 (d, J=1.8 Hz, 2H), 7.51 (t, J=1.9 Hz, 1H), 7.43 (d, J=9.7 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 4.58-4.38 (m, 2H), 4.18 (br s, 2H), 3.81-3.53 (m, 6H), 3.48 (s, 2H), 3.38-3.31 (m, 2H), 3.21-3.01 (m, 4H), 2.06-1.93 (m, 5H), 1.85 (br s, 1H), 1.66-1.53 (m, 2H), 1.42 (s, 6H)	ES-LCMS *m/z* 669.3, 671.3 $[M+H]^+$.

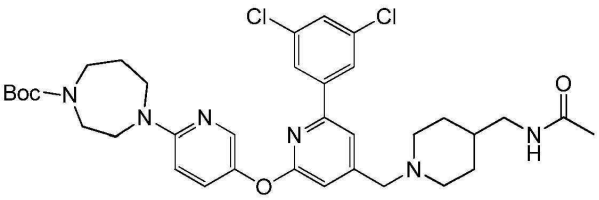
[3176]

[3177] 실시예 190: 3-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)-1,4-디아제판-1-일)프로판산, 4 히드로클로라이드



[3178]

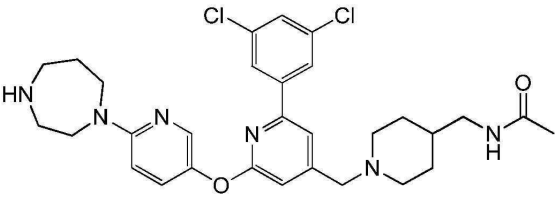
[3179] 단계 1: tert-부틸 4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)-1,4-디아제판-1-카르복실레이트



[3180]

[3181] N_2 분위기 하에 교반된 THF (20 mL) 중 N-((1-((2-((6-브로모피리딘-3-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드 (500 mg, 0.797 mmol), tert-부틸 1,4-디아제판-1-카르복실레이트 (240 mg, 1.196 mmol), (±)-BINAP (99 mg, 0.159 mmol), 18-크라운-6 (211 mg, 0.797 mmol) 및 t-BuONa (230 mg, 2.392 mmol)의 현탁액에 $Pd_2(dba)_3$ (73.0 mg, 0.080 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 N_2 분위기 하에 70℃에서 12시간 동안 교반하고, 이어서 여과하고, 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 칼럼 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 10/1, R_f = 0.6)에 의해 정제하였다. 목적 분획을 농축시켜 tert-부틸 4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)-1,4-디아제판-1-카르복실레이트 (350 mg, 0.372 mmol, 46.6% 수율)의 갈색 검을 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.06 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.42-7.34 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.57 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 5.54 (br. s, 1H), 3.79 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.61-3.60 (m, 4H), 3.59 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 3.53-3.46 (m, 2H), 3.35 (br. s, 1H), 3.30-3.23 (m, 1H), 3.16 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.87 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 2.06-1.94 (m, 7H), 1.53 (br. s, 1H), 1.43 (d, J = 11.0 Hz, 9H), 1.37-1.22 (m, 2H); ES-LCMS m/z 683.3, 685.3 $[M+H]^+$.

[3182] 단계 2: N-((1-((2-((6-(1,4-디아제판-1-일)피리딘-3-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드, 4 히드로클로라이드

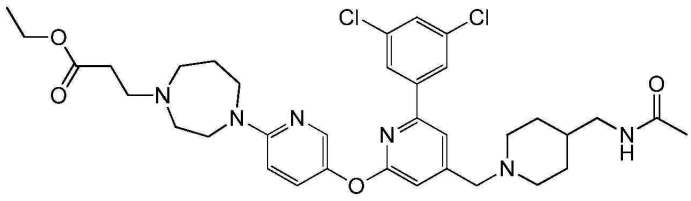


[3183]

[3184] EtOAc (5 mL) 중 tert-부틸 4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)-1,4-디아제판-1-카르복실레이트 (630 mg, 0.675 mmol)의 현탁액에 HCl 용액 (EtOAc 중 4.0 M, 20 mL, 80 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 0.5시간 동안 교반한 다음, 농축시켜 N-((1-((2-((6-(1,4-디아제판-1-일)피리딘-3-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드, 4 히드로클로라이드 (500 mg, 0.544 mmol, 81.0% 수율)의 갈색 검을 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.27-8.20 (m, 1H), 8.17 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.91 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.22-4.13 (m, 2H), 3.90 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.62-3.54 (m, 4H), 3.51-3.43 (m, 2H), 3.19-3.05 (m, 4H), 2.38 (br. s, 2H), 2.07-1.93 (m, 5H), 1.87 (br. s, 1H), 1.69-1.57 (m, 2H); ES-LCMS m/z 583.3, 585.3 $[M+H]^+$.

[3185] 단계 3: 에틸 3-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥

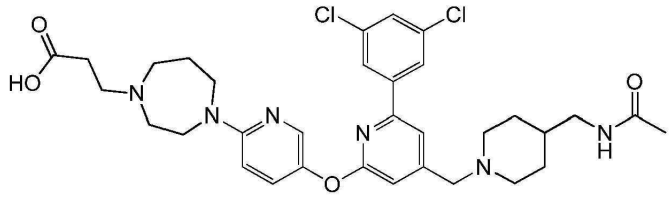
시)피리딘-2-일)-1,4-디아제판-1-일)프로파노에이트



[3186]

[3187] DMF (20 mL) 중 N-((1-((2-((6-(1,4-디아제판-1-일)피리딘-3-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드, 4 히드로클로라이드 (500 mg, 0.544 mmol) 및 에틸 3-브로모프로파노에이트 (492 mg, 2.72 mmol)의 현탁액에 K_2CO_3 (451 mg, 3.26 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 10시간 동안 교반한 다음, 여과하고, 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 이스코 (DCM/MeOH = 10/1, R_f = 0.6)에 의해 정제하고, 목적 분획을 농축시켜 에틸 3-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)-1,4-디아제판-1-일)프로파노에이트 (250 mg, 0.303 mmol, 55.7% 수율)의 연황색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.05 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.75 (br. s, 1H), 7.53 (dd, J = 2.9, 9.0 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.13 (br. s, 1H), 6.85 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.61 (br. s, 2H), 4.24-4.15 (m, 2H), 4.11 (br. s, 4H), 3.76-3.67 (m, 2H), 3.56-3.37 (m, 6H), 3.11 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 2.85 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.69 (s, 2H), 2.29 (br. s, 2H), 1.94 (s, 3H), 1.89 (d, J = 13.7 Hz, 2H), 1.74 (br. s, 1H), 1.47 (br. s, 2H), 1.27 (t, J = 7.3 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 683.4, 685.3 $[M+H]^+$.

[3188] 단계 4: 3-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)-1,4-디아제판-1-일)프로판산, 4 히드로클로라이드

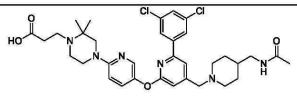
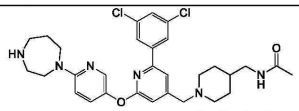
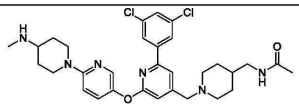
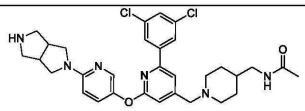


[3189]

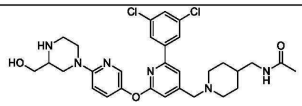
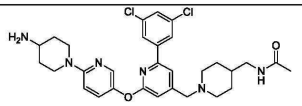
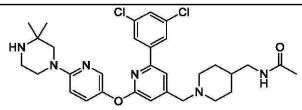
[3190] THF (10 mL) 중 에틸 3-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)-1,4-디아제판-1-일)프로파노에이트 (250 mg, 0.303 mmol)의 현탁액에 H_2O (3 mL) 중 LiOH·H_2O (38.2 mg, 0.909 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 10시간 동안 교반한 다음, 1 N HCl을 사용하여 pH를 7로 조정하고, 증발시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 정제용 HPLC (용리액으로서 MeCN/H_2O, 산성 조건)에 의해 정제하였다. 목적 분획을 동결건조시켜 3-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)-1,4-디아제판-1-일)프로판산, 4 히드로클로라이드 (106.1 mg, 0.129 mmol, 42.7% 수율)의 백색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.28-8.20 (m, 1H), 8.17 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.91 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.25 (br. s, 2H), 3.97-3.70 (m, 4H), 3.66-3.32 (m, 7H), 3.23-3.07 (m, 3H), 2.97 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.64-2.37 (m, 2H), 2.10-1.92 (m, 5H), 1.88 (br. s, 1H), 1.66 (q, J = 11.9 Hz, 2H); ES-LCMS m/z 655.3, 657.3 $[M+H]^+$.

[3191] 실시예 191-203 (표 11)을 실시예 190에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

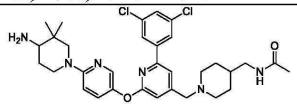
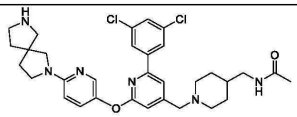
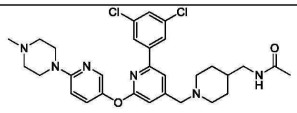
[3192] 표 11

실시예	구조 / 명칭	^{1}H NMR	LCMS
191	 3-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)-2,2-디메틸피페라진-1-일)프로판산	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.18 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.07 (dd, J = 2.6, 9.7 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.88 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.53-7.48 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.94-3.43 (m, 10H), 3.16-3.05 (m, 4H), 2.95 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.02-1.93 (m, 5H), 1.85 (s, 1H), 1.70-1.49 (m, 8H)	ES-LCMS m/z 669.4, 671.4 $[M+H]^+$.
192	 *N*-((1-((2-((6-(1,4-디아제판-1-일)피리딘-3-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.96 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.48-7.37 (m, 2H), 6.95 (s, 1H), 6.77 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.76-4.52 (m, 2H), 3.87-3.68 (m, 4H), 3.18-3.01 (m, 4H), 2.97-2.78 (m, 4H), 2.14-1.96 (m, 4H), 1.93 (s, 3H), 1.72 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 1.55-1.46 (m, 1H), 1.37-1.23 (m, 2H)	ES-LCMS m/z 583.3, 585.3 $[M+H]^+$.
193	 *N*-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-(메틸아미노)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.19 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.12 (br. s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.89 (s, 2H), 7.62 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 4.54-4.31 (m, 4H), 3.62-3.30 (m, 7H), 3.13 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 2.76 (s, 3H), 2.35 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 2.03-1.94 (m, 4H), 1.85 (d, J = 10.6 Hz, 3H), 1.64 (d, J = 12.1 Hz, 2H)	ES-LCMS m/z 597.1, 599.0 $[M+H]^+$.
194		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.15 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.87 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 7.50	ES-LCMS m/z 595.2, 597.2 $[M+H]^+$.

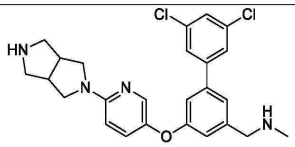
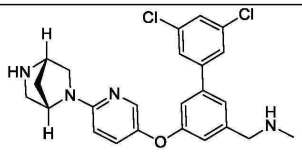
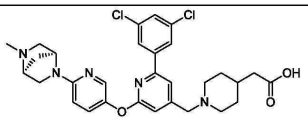
[3193]

	N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1*H*)-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드	(s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.28 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 4.56-4.38 (m, 2H), 3.95 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.78 (d, *J* = 10.5 Hz, 2H), 3.69-3.54 (m, 4H), 3.49-3.32 (m, 5H), 3.11 (d, *J* = 5.9 Hz, 3H), 2.02-1.93 (m, 5H), 1.84 (br. s, 1H), 1.69-1.52 (m, 2H)	
195	 *N*-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(3-(히드록시메틸)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.19 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.87 (d, *J* = 1.5 Hz, 2H), 7.53-7.47 (m, 2H), 7.38 (s, 1H), 4.47-4.36 (m, 4H), 3.91 (dd, *J* = 3.5, 11.9 Hz, 1H), 3.79 (dd, *J* = 5.4, 12.0 Hz, 1H), 3.64-3.51 (m, 5H), 3.40 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 3.16-3.04 (m, 4H), 2.00-1.93 (m, 5H), 1.84 (br. s, 1H), 1.67-1.57 (m, 2H)	ES-LCMS *m/z* 599.3, 601.3 $[M+H]^+$.
196	 *N*-((1-((2-((6-(4-아미노피페리딘-1-일)피리딘-3-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.18 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.89 (d, *J* = 1.3 Hz, 2H), 7.62 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.36 (d, *J* = 13.9 Hz, 2H), 3.58 (d, *J* = 11.0 Hz, 3H), 3.45 (t, *J* = 12.6 Hz, 2H), 3.21-3.02 (m, 4H), 2.27 (d, *J* = 11.5 Hz, 2H), 2.05-1.93 (m, 5H), 1.84 (d, *J* = 11.5 Hz, 3H), 1.70-1.57 (m, 2H)	ES-LCMS *m/z* 583.3, 585.3 $[M+H]^+$.
197	 *N*-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(3,3-디메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.17 (br. s, 2H), 7.95-7.84 (m, 3H), 7.51 (s, 1H), 7.35 (br. s, 2H), 4.44 (br. s, 2H), 4.00-3.81 (m, 4H), 3.59 (d, *J* = 11.7 Hz, 2H), 3.48 (br. s, 2H), 3.35 (br. s, 2H), 3.12 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.05-1.92	ES-LCMS *m/z* 597.3, 599.3 $[M+H]^+$.

[3194]

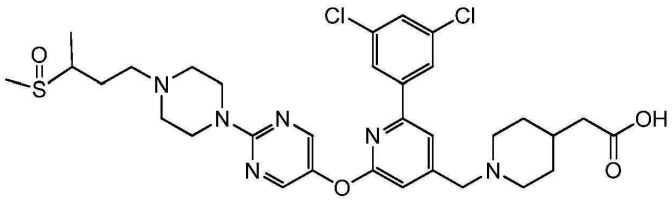
	일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드	(m, 5H), 1.84 (br. s, 1H), 1.68-1.43 (m, 8H)	
198	 *N*-((1-((2-((6-(4-아미노-3,3-디메틸피페리딘-1-일)피리딘-3-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드	^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ ppm 7.96-7.89 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.46-7.37 (m, 3H), 7.21-7.16 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 4.30 (s, 2H), 4.14 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 3.85 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 3.47 (d, *J* = 11.5 Hz, 2H), 3.40-3.30 (m, 2H), 3.19-3.12 (m, 1H), 3.00 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.92-1.85 (m, 6H), 1.75 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 1.39 (q, *J* = 12.0 Hz, 2H), 1.10 (s, 3H), 1.06 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 0.97 (s, 3H)	ES-LCMS *m/z* 611.2, 613.2 $[M+H]^+$.
199	 *N*-((1-((2-((6-(2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)피리딘-3-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.14 (dd, *J* = 2.4, 9.8 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.87 (d, *J* = 1.7 Hz, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.26 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.85-3.71 (m, 4H), 3.59 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 3.50 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.44-3.36 (m, 2H), 3.14-3.06 (m, 4H), 2.36-2.14 (m, 4H), 2.04-1.91 (m, 5H), 1.84 (br. s, 1H), 1.68-1.52 (m, 2H)	ES-LCMS *m/z* 609.2, 611.2 $[M+H]^+$.
200	 *N*-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.21 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.05 (dd, *J* = 2.6, 9.5 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.87 (d, *J* = 1.8 Hz, 2H), 7.51 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 4.53-4.35 (m, 4H), 3.69 (br. s, 2H), 3.59 (d, *J* = 12.1 Hz, 4H), 3.35 (br. s, 2H), 3.17-3.04 (m, 4H), 3.00 (s, 3H), 2.03-1.92 (m, 5H), 1.84 (br. s, 1H), 1.64-1.50 (m, 2H)	ES-LCMS *m/z* 583.1, 585.2 $[M+H]^+$.

[3195]

201	 1-(3',5'-디클로로-5-((6-(헥사히드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1*H*)-일)피리딘-3-일)옥시)-[1,1'-비페닐]-3-일)-*N*-메틸메탄아민	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.97 (dd, J = 2.6, 9.9 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.49 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.24 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.26 (s, 2H), 4.00-3.89 (m, 2H), 3.78 (dd, J = 2.5, 11.1 Hz, 2H), 3.69-3.58 (m, 2H), 3.50-3.36 (m, 4H), 2.75 (s, 3H)	ES-LCMS *m/z* 469.1, 471.2 $[M+H]^+$.
202	 1-(5-((6-((1*S*,4*S*)-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)피리딘-3-일)옥시)-3',5'-디클로로-[1,1'-비페닐]-3-일)-*N*-메틸메탄아민	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.06-7.91 (m, 2H), 7.66 (br. s, 2H), 7.58 (br. s, 1H), 7.53-7.42 (m, 2H), 7.36 (br. s, 2H), 5.18 (br. s, 1H), 4.73 (br. s, 1H), 4.27 (br. s, 2H), 4.00-3.87 (m, 2H), 3.74-3.61 (m, 1H), 3.57-3.47 (m, 0.5H), 3.14 (br. s, 0.5H), 2.76 (d, J = 3.3 Hz, 3H), 2.43 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 2.29-2.19 (m, 1H)	ES-LCMS: *m/z* 455.0, 457.0 $[M+H]^+$.
203	 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-((1*S*,4*S*)-5-메틸-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산	^{1}H NMR (400 MHz, CD3OD) δ ppm 8.23 (dd, J = 2.2, 9.7 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.90 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.48-7.41 (m, 2H), 5.31-5.19 (m, 1H), 4.77-4.64 (m, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.18-4.10 (m, 1H), 4.09-3.93 (m, 2H), 3.59 (br d, J = 11.5 Hz, 2H), 3.42 (br d, J = 11.9 Hz, 1H), 3.18 (br t, J = 12.0 Hz, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.66 (br d, J = 12.3 Hz, 1H), 2.46 (br d, J = 11.7 Hz, 1H), 2.39-2.28 (m, 2H), 2.17-1.98 (m, 3H), 1.72 (q, J = 12.0 Hz, 2H)	ES-LCMS *m/z* 582.3, 584.3 $[M+H]^+$.

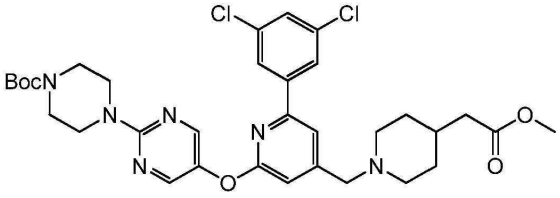
[3196]

[3197] 실시예 204: 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(3-(메틸술피닐)부틸)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산



[3198]

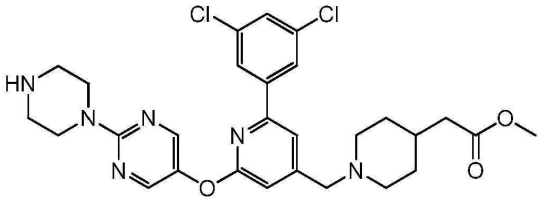
[3199] 단계 1: tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-(2-메톡시-2-옥소에틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트



[3200]

[3201] DMF (30 mL) 중 tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-(((메틸술포닐)옥시)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (2 g, 2.80 mmol) 및 메틸 2-(피페리딘-4-일)아세테이트, 히드로클로라이드 (1.207 g, 5.61 mmol)의 혼합물에 K_2CO_3 (1.550 g, 11.22 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 N_2 분위기 하에 15℃에서 2시간 동안 교반한 다음, 농축시켰다. 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액 (150 mL)을 첨가하고, 수성 층을 DCM (500 mL x 2)으로 추출하고, 합한 추출물을 염수 (150 mL x 2)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 5/1)에 의해 정제하였다. TLC 분석 (DCM/MeOH = 10/1, R_f = 0.5)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 확인된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-(2-메톡시-2-옥소에틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (1.6 g, 2.168 mmol, 77.0% 수율)의 황색 오일을 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.31 (s, 2H), 7.72 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.92-6.87 (m, 1H), 3.86-3.79 (m, 4H), 3.67 (s, 3H), 3.56-3.51 (m, 6H), 2.86 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 2.27 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.11-2.02 (m, 2H), 1.82 (ddd, J = 3.8, 7.3, 11.0 Hz, 1H), 1.72 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 1.50 (s, 9H), 1.42-1.29 (m, 2H); ES-CMS m/z 671.3, 673.3 $[M+H]^+$.

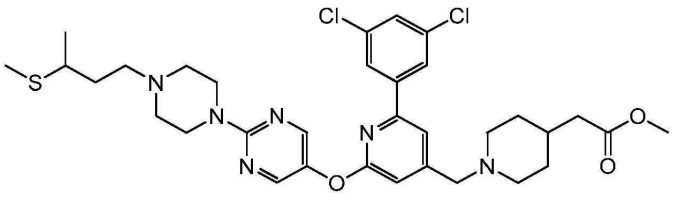
[3202] 단계 2: 메틸 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트, 4 히드로클로라이드



[3203]

[3204] DCM (10 mL) 중 tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-(2-메톡시-2-옥소에틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (1.6 g, 2.168 mmol)의 혼합물에 HCl 용액 (EtOAc 중 4.0 M, 5.42 mL, 21.68 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 N_2 분위기 하에 15℃에서 2시간 동안 교반한 다음, 농축시켜 메틸 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트, 4 히드로클로라이드 (1.5 g, 1.882 mmol, 87.0% 수율)의 황색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.69-8.47 (m, 2H), 8.10-7.96 (m, 1H), 7.90 (s, 2H), 7.57-7.36 (m, 2H), 4.47 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.17 (d, J = 5.0 Hz, 4H), 3.68 (s, 3H), 3.60 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 3.43-3.37 (m, 4H), 3.24-3.11 (m, 2H), 2.39 (d, J =6.5 Hz, 2H), 2.19-2.00 (m, 3H), 1.70 (t, J = 12.8 Hz, 2H); ES-LCMS m/z 571.3, 573.3 $[M+H]^+$.

[3205] 단계 3: 메틸 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(3-(메틸티오)부틸)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트

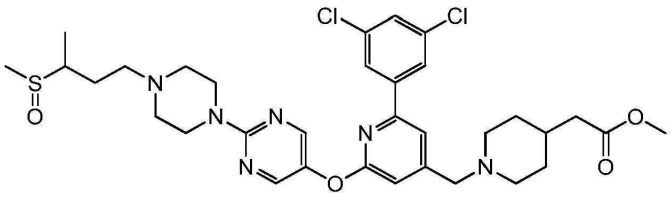


[3206]

[3207] MeOH (10 mL) 중 3-(메틸티오)부탄알 (0.445 g, 3.76 mmol), 아세트산 (7.18 μL, 0.125 mmol), 메틸 2-(1-

((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트, 4 히드로클로라이드 (1 g, 1.255 mmol)의 용액에 4 Å 분자체 (100 mg, 1.255 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 N_2 분위기 하에 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 이어서, $NaBH_3CN$ (0.237 g, 3.76 mmol)을 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, DCM (300 mL)으로 희석하고, 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액 (50 mL x 2)으로 세척하였다. 유기 상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시킨 다음, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 10/1)에 의해 정제하였다. TLC (DCM/MeOH = 20/1, R_f = 0.6)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 확인된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 메틸 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(3-(메틸티오)부틸)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트 (1.2 g, 1.247 mmol, 99.0% 수율)의 담황색 오일을 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.29 (s, 2H), 7.73 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 7.43-7.39 (m, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 3.87-3.72 (m, 6H), 3.67 (s, 3H), 3.52 (s, 2H), 2.88-2.83 (m, 4H), 2.57-2.53 (m, 4H), 2.27 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.07 (m, 5H), 1.72 (d, J = 10.0 Hz, 4H), 1.70-1.65 (m, 1H), 1.43-1.40 (m, 2H), 1.39-1.34 (m, 3H); ES-LCMS m/z 673.3, 675.3 $[M+H]^+$.

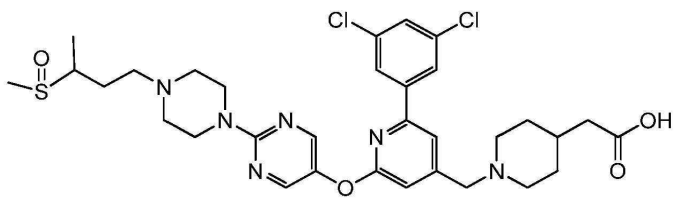
[3208] 단계 4: 메틸 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(3-(메틸술피닐)부틸)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트



[3209]

[3210] MeOH (6 mL) 및 H_2O (2 mL) 중 메틸 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(3-(메틸티오)부틸)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트 (650 mg, 0.675 mmol)의 용액에 옥손 (374 mg, 0.608 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 12시간 동안 교반한 다음, 포화 Na_2SO_3 (수성, 3 mL)로 켄칭하였다. 용액을 농축시키고, 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액 (15 mL)을 첨가하였다. 수성 층을 DCM (150 mL x 2)으로 추출하고, 합한 추출물을 염수 (15 mL x 2)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 메틸 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(3-(메틸술피닐)부틸)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트 (650 mg, 0.660 mmol, 98.0% 수율)의 무색 오일을 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.33 (s, 2H), 7.83 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 3.88 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.70 (s, 3H), 3.62 (s, 2H), 2.97-2.87 (m, 3H), 2.63-2.58 (m, 9H), 2.30 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 2.19-2.05 (m, 2H), 1.75-1.62 (m, 5H), 1.46-1.34 (m, 2H), 1.32-1.29 (m, 3H); ES- LCMS m/z 689.2, 691.2 $[M+H]^+$.

[3211] 단계 5: 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(3-(메틸술피닐)부틸)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산

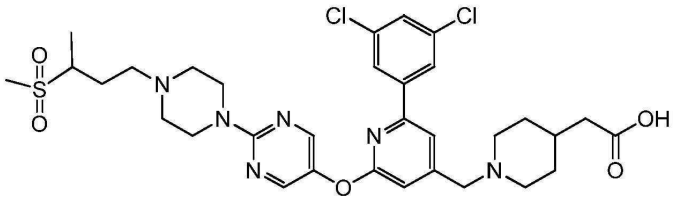


[3212]

[3213] THF (9 mL) 및 H_2O (3 mL) 중 메틸 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(3-(메틸술피닐)부틸)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트 (350 mg, 0.355 mmol)의 용액에 $LiOH \cdot H_2O$ (74.5 mg, 1.776 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 용액을 농축시키고, 정제용 HPLC (용리액으로서

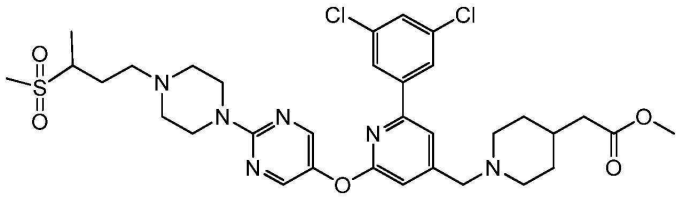
MeCN/H_2O, 산성 조건)에 의해 정제하고, 동결건조에 의해 건조시켜 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(3-(메틸술피닐)부틸)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산 (89.52 mg, 0.132 mmol, 37.3% 수율)의 회백색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.34 (s, 2H), 7.84 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 3.95-3.84 (m, 4H), 3.73 (s, 2H), 3.08-2.85 (m, 3H), 2.68-2.60 (m, 9H), 2.27 (t, J = 11.3 Hz, 2H), 2.21 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 2.18-2.06 (m, 1H), 1.83 (d, J = 10.5 Hz, 4H), 1.47-1.35 (m, 2H), 1.34-1.29 (m, 3H); ES-LCMS m/z 675.3, 677.3 $[M+H]^+$.

[3214] 실시예 205: 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(3-(메틸술포닐)부틸)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산



[3215]

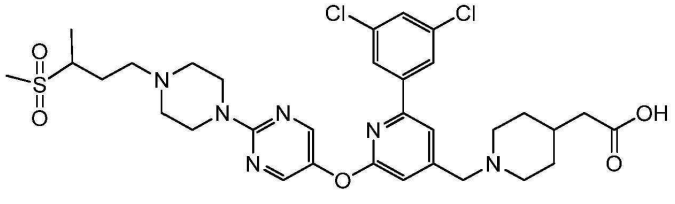
[3216] 단계 1: 메틸 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(3-(메틸술포닐)부틸)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트



[3217]

[3218] 메틸 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(3-(메틸술피닐)부틸)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트 (250 mg, 0.254 mmol)를 HCl 용액 (MeOH 중 4.0 M, 2 mL, 8.00 mmol) 중에 용해시키고, 농축시켰다. 이어서, 혼합물을 MeOH (3 mL) 및 H_2O (1 mL) 중에 용해시킨 다음, 옥손 (140 mg, 0.228 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 4시간 동안 교반한 다음, 포화 Na_2SO_3 용액 (3 mL)으로 켄칭하였다. 용액을 농축시키고, 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액 (15 mL)을 첨가하였다. 수성 층을 DCM (150 mL x 2)으로 추출하고, 합한 추출물을 염수 (15 mL x 2)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 메틸 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(3-(메틸술포닐)부틸)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트 (230 mg, 0.228 mmol, 90.0% 수율)의 황색 오일을 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.29 (s, 2H), 7.74-7.69 (m, 2H), 7.43-7.39 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.92-6.86 (m, 1H), 3.84 (br. s, 4H), 3.67 (s, 3H), 3.52 (s, 2H), 3.29-3.13 (m, 1H), 2.87-2.84 (m, 5H), 2.65-2.44 (m, 6H), 2.43-2.23 (m, 4H), 2.07 (t, J = 10.8 Hz, 2H), 1.72 (d, J = 13.2 Hz, 3H), 1.42-1.29 (m, 5H); ES-LCMS m/z 353.6, 354.5 $[1/2M+H]^+$.

[3219] 단계 2: 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(3-(메틸술포닐)부틸)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산

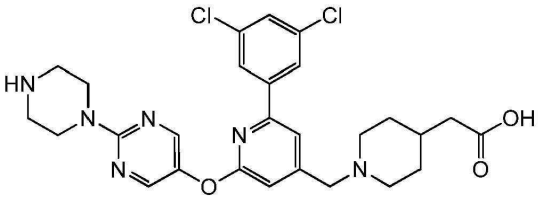


[3220]

[3221] THF (9 mL) 및 H_2O (3 mL) 중 메틸 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(3-(메틸술포닐)부틸)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-

일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트 (230 mg, 0.228 mmol)의 용액에 $LiOH \cdot H_2O$ (47.9 mg, 1.141 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 이어서, 용액을 농축시키고, 정제용 HPLC (용리액으로서 MeCN/H_2O, 염기성 조건)에 의해 정제하고, 동결건조에 의해 건조시켜 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(3-(메틸술포닐)부틸)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산 (26.41 mg, 0.037 mmol, 16.3% 수율)의 회백색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.35 (s, 2H), 7.85 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 3.89 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.69 (s, 2H), 3.01-2.94 (m, 5H), 2.71 (s, 3H), 2.69-2.53 (m, 6H), 2.35-2.17 (m, 4H), 1.82 (d, J = 11.5 Hz, 3H), 1.47-1.32 (m, 5H); ES-LCMS m/z 691.2, 693.2 $[M+H]^+$.

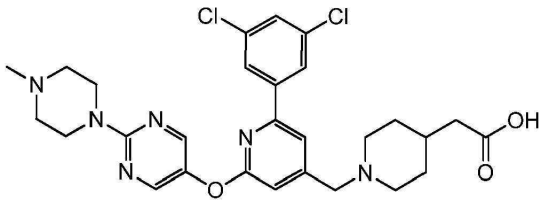
[3222] 실시예 206: 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산, 4 히드로클로라이드



[3223]

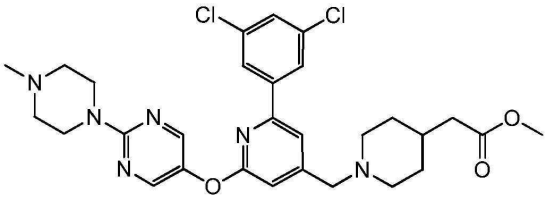
[3224] MeOH (10 mL) 및 H_2O (2 mL) 중 메틸 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트, 4 히드로클로라이드 (250 mg, 0.279 mmol) 및 NaOH (33.5 mg, 0.836 mmol)의 혼합물을 25℃에서 0.5시간 동안 교반한 다음, 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 정제용 HPLC (용리액으로서 MeCN/H_2O, 산성 조건)에 의해 정제하고, 동결건조에 의해 건조시켜 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산, 4 히드로클로라이드 (118.36 mg, 0.167 mmol, 59.9% 수율)의 백색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.46-8.43 (m, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.87 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.51 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.16-4.09 (m, 4H), 3.56 (s, 2H), 3.33 (d, J = 5.3 Hz, 4H), 3.14 (s, 2H), 2.33 (s, 2H), 2.06 (d, J = 14.1 Hz, 3H), 1.62 (d, J = 13.0 Hz, 2H); ES-LCMS m/z 557.1, 559.1 $[M+H]^+$.

[3225] 실시예 207: 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산, 4 히드로클로라이드



[3226]

[3227] 단계 1: 메틸 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트

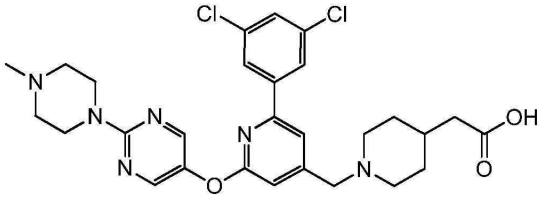


[3228]

[3229] MeOH (50 mL) 중 메틸 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트, 4 히드로클로라이드 (3,000 mg, 3.52 mmol), 및 포름산 (0.675 mL, 17.60 mmol)의 혼합물에 파라포름알데히드 (528 mg, 17.60 mmol)를 첨가하였다. 용액을 20℃에서 5시간 동안 교반한 다

음, $NaBH_3CN$ (2,212 mg, 35.2 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 20℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 농축시키고, DCM (100 mL)과 포화 수성 $NaHCO_3$ (50 mL) 용액 사이에 분배하였다. 유기 추출물을 염수 (50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 메틸 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트 (2500 mg, 3.29 mmol, 93.0% 수율)의 백색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.30 (s, 2H), 7.73 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.34 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 3.89-3.81 (m, 4H), 3.71-3.64 (m, 3H), 3.52 (s, 2H), 2.86 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 2.52 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 2.36 (s, 3H), 2.30-2.24 (m, 2H), 2.07 (t, J = 10.8 Hz, 2H), 1.82-1.78 (m, 1H), 1.72 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 1.42-1.30 (m, 2H); ES-LCMS m/z 585.3, 587.3 $[M+H]^+$.

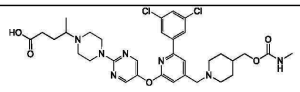
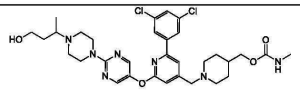
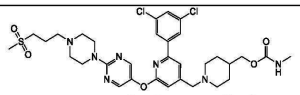
[3230] 단계 2: 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산, 4 히드로클로라이드

[3231] 

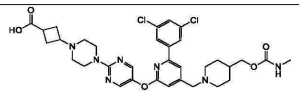
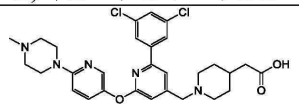
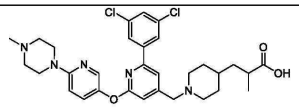
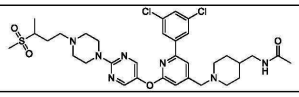
[3232] THF (30 mL) 및 물 (10 mL) 중 메틸 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트 (2.5 g, 3.29 mmol)의 혼합물에 NaOH (0.263 g, 6.58 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 5시간 동안 교반하였다. 혼합물 pH를 HCl 용액 (수성, 2 M)을 사용하여 5-7로 조정하였다. 혼합물을 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 정제용 HPLC (용리액으로서 MeCN/H_2O, 산성 조건)에 의해 정제하고, 동결건조에 의해 건조시켜 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산, 4 히드로클로라이드 (1406.92 mg, 1.956 mmol, 59.5% 수율)의 백색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.45 (s, 2H), 7.91-7.84 (m, 3H), 7.51 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 4.95 (d, J = 14.6 Hz, 2H), 4.43 (s, 2H), 3.60 (t, J = 11.7 Hz, 4H), 3.35-3.42 (m, 2H), 3.23-3.07 (m, 4H), 2.97 (s, 3H), 2.32 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.07 (d, J = 12.3 Hz, 3H), 1.66-1.53 (m, 2H); ES-LCMS m/z 571.2, 573.2 $[M+H]^+$.

[3233] 실시예 208-233 (표 12)을 실시예 207에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

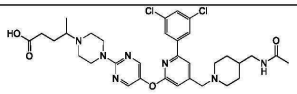
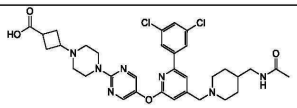
[3234] 표 12

실시예	구조 / 명칭	^{1}H NMR	LCMS
208	 4-(4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-(((4-(((메틸카르바모일)옥시)메틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)펜탄산	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.45 (s, 2H), 7.94 (br. s, 1H), 7.87 (d, J = 1.3 Hz, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 4.99 (d, J = 14.1 Hz, 2H), 4.44 (s, 2H), 3.95 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 3.60 (d, J = 9.7 Hz, 4H), 3.55-3.34 (m, 4H), 3.13 (t, J = 12.1 Hz, 2H), 2.73-2.66 (m, 3H), 2.61-2.41 (m, 3H), 2.31-2.20 (m, 1H), 2.07-1.94 (m, 3H), 1.90-1.79 (m, 1H), 1.68 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 1.40 (d, J = 6.6 Hz, 3H)	ES-LCMS m/z 686.3, 688.3 $[M+H]^+$.
209	 (1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(4-히드록시부탄-2-일)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸 메틸카르바메이트	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.46 (s, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.88 (s, 2H), 7.50 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 5.05-4.90 (m, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.96 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 3.77-3.66 (m, 2H), 3.61 (d, J = 11.9 Hz, 4H), 3.42-3.34 (m, 3H), 3.21-3.08 (m, 4H), 2.71-2.67 (m, 3H), 2.07-1.94 (m, 4H), 1.77-1.57 (m, 3H), 1.26 (d, J = 6.2 Hz, 3H)	ES-LCMS m/z 658.4, 660.4 $[M+H]^+$.
210	 (1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(3-(메틸술포닐)프로필)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸 메틸카르바메이트	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.37 (s, 2H), 7.84 (d, J = 1.3 Hz, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 4.09 (br. s, 2H), 4.02-3.92 (m, 6H), 3.28-3.23 (m, 4H), 3.01 (s, 3H), 2.94 (br. s, 6H), 2.68 (s, 5H), 2.21-2.12 (m, 2H), 1.89 (d, J = 12.8 Hz, 3H), 1.54 (d, J = 12.3 Hz, 2H)	ES-LCMS m/z 706.1, 708.1 $[M+H]^+$.

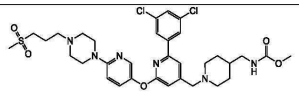
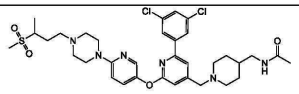
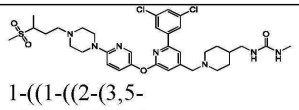
[3235]

211	 3-(4-(5-(((6-(3,5-디클로로페닐)-4-(((4-(((메틸카르바모일)옥시)메틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)시클로부탄카르복실산	^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ ppm 8.34-8.23 (m, 2H), 7.58-7.30 (m, 4H), 7.02 (br. s, 1H), 4.59 (br. s, 3H), 4.24 (br. s, 2H), 3.81 (br. s, 2H), 3.59 (br. s, 1H), 3.46 (br. s, 4H), 3.23 (br. s, 2H), 3.01-2.78 (m, 5H), 2.54 (m, 5H), 2.40-2.30 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.41 (d, J = 11.5 Hz, 2H)	ES-LCMS *m/z* 684.2, 686.2 $[M+H]^+$.
212	 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산	^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ ppm 8.08 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 2.6, 9.7 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.45 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 4.37-4.25 (m, 4H), 3.64 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 3.51 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 3.41 (t, J = 13.2 Hz, 2H), 3.30-3.18 (m, 2H), 3.06 (t, J = 12.1 Hz, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.32 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 1.98 (d, J = 13.2 Hz, 3H), 1.48 (q, J = 11.9 Hz, 2H)	ES-LCMS *m/z* 570.2, 572.2 $[M+H]^+$.
213	 3-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)-2-메틸프로판산	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.20 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 2.6, 9.3 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.88 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.50 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 4.61-4.36 (m, 4H), 3.82-3.48 (m, 6H), 3.34 (br. s, 2H), 3.18-3.04 (m, 2H), 3.03-2.94 (m, 3H), 2.61-2.47 (m, 1H), 2.10-1.90 (m, 2H), 1.77-1.47 (m, 4H), 1.44-1.25 (m, 1H), 1.23-1.11 (m, 3H)	ES-LCMS *m/z* 598.2, 600.2 $[M+H]^+$.
214		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.53 (s, 2H), 8.03 (s,	ES-LCMS *m/z*

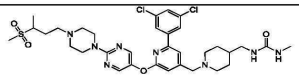
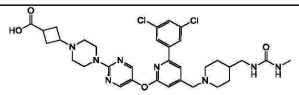
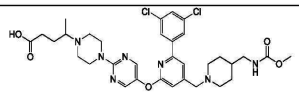
[3236]

	N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(3-(메틸술포닐)부틸)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드	1H), 7.86 (d, *J* = 1.3 Hz, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 4.91 (d, *J* = 14.1 Hz, 2H), 4.48 (br. s, 2H), 3.77 (d, *J* = 11.0 Hz, 2H), 3.62-3.44 (m, 6H), 3.40-3.32 (m, 2H), 3.23-3.11 (m, 5H), 3.04-2.97 (m, 3H), 2.51 (dd, *J* = 6.0, 14.3 Hz, 1H), 2.19-2.09 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 2.02-1.90 (m, 3H), 1.75-1.64 (m, 2H), 1.45 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H)	704.2,706.2 $[M+H]^+$.
215	 4-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)펜탄산	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.56 (s, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.88 (d, *J* = 1.3 Hz, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 4.94 (br. s, 2H), 4.47 (s, 2H), 3.78-3.48 (m, 7H), 3.35 (d, *J* = 11.9 Hz, 2H), 3.26-3.05 (m, 4H), 2.64-2.43 (m, 2H), 2.36-2.24 (m, 1H), 2.11-2.02 (m, 3H), 1.98 (d, *J* = 14.1 Hz, 2H), 1.93-1.79 (m, 2H), 1.76-1.60 (m, 2H), 1.48-1.33 (m, 3H)	ES-LCMS *m/z* 670.4, 672.3 $[M+H]^+$.
216	 3-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)시클로부탄카르복실산	^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ ppm 8.24 (s, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.35 (br. s, 2H), 7.08 (br. s, 1H), 7.00 (s, 1H), 4.54-4.47 (m, 2H), 4.21 (br. s, 2H), 3.43 (dd, *J* = 11.2, 19.6 Hz, 4H), 3.24-3.17 (m, 2H), 2.98-2.91 (m, 4H), 2.83-2.72 (m, 2H), 2.63-2.45 (m, 4H), 2.39-2.30 (m, 2H), 1.86-1.79 (m, 5H), 1.69 (br. s, 1H), 1.37-1.27 (m, 2H)	ES-LCMS *m/z* 668.4, 670.4 $[M+H]^+$.

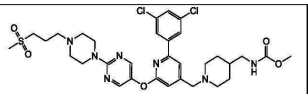
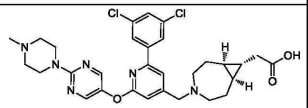
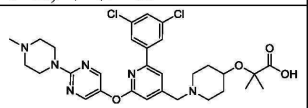
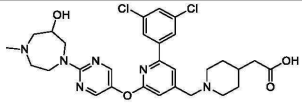
[3237]

217	 메틸 ((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-(3-(메틸술포닐)프로필)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)카르바메이트	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.12 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 7.43 (dd, J = 3.0, 9.0 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.73 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.76 (br. s, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.58-3.53 (m, 4H), 3.50 (s, 2H), 3.20-3.13 (m, 2H), 3.09 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.88 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 2.66-2.50 (m, 6H), 2.13-1.97 (m, 4H), 1.68-1.65 (m, 4H), 1.51 (br. s, 1H), 1.37-1.23 (m, 2H)	ES-LCMS *m/z* 705.3, 707.3 $[M+H]^+$.
218	 *N*-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-(3-(메틸술포닐)부틸)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.22 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.87 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.53-7.48 (m, 2H), 7.38 (s, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.87-3.55 (m, 7H), 3.52-3.46 (m, 2H), 3.38-3.33 (m, 2H), 3.16-3.06 (m, 4H), 3.00 (s, 3H), 2.60-2.41 (m, 2H), 2.26-2.09 (m, 2H), 2.00-1.92 (m, 5H), 1.85 (br. s, 1H), 1.67-1.53 (m, 2H), 1.46 (d, J = 7.1 Hz, 3H)	ES-LCMS *m/z* 703.3, 705.3 $[M+H]^+$.
219	 1-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-(3-(메틸술포닐)부틸)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)-3-메틸우레아	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.27-8.16 (m, 2H), 7.99 (br. s, 1H), 7.88 (d, J = 1.3 Hz, 2H), 7.59 (br. s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.41 (br. s, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.80-3.75 (m, 5H), 3.60 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 3.53-3.47 (m, 2H), 3.40-3.34 (m, 2H), 3.16-3.06 (m, 4H), 3.01 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.57-2.42 (m, 2H), 2.18-2.12 (m, 1H), 1.99 (d, J = 13.7 Hz, 2H), 1.85-1.80 (m, 2H), 1.60 (d, J =	ES-LCMS *m/z* 718.3, 720.3 $[M+H]^+$.

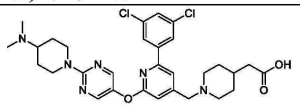
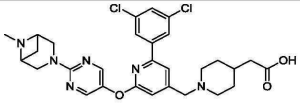
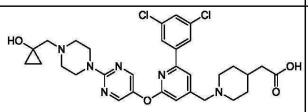
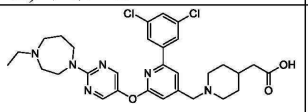
[3238]

		12.8 Hz, 2H), 1.47 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H)	
220	 1-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(3-(메틸술포닐)부틸)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)-3-메틸우레아	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.47 (s, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.86 (d, *J* = 1.8 Hz, 2H), 7.45 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.39-7.32 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.75 (d, *J* = 11.5 Hz, 2H), 3.59 (d, *J* = 11.9 Hz, 2H), 3.54-3.40 (m, 4H), 3.37- 3.30 (m, 3H), 3.28-3.07 (m, 6H), 3.01 (s, 3H), 2.74 (s, 3H), 2.60-2.43 (m, 1H), 2.20-2.07 (m, 1H), 1.99 (d, *J* = 13.7 Hz, 2H), 1.87 (br. s, 1H), 1.74-1.56 (m, 2H), 1.50-1.39 (m, 3H)	ES-LCMS *m/z* 719.3, 721.3 $[M+H]^+$.
221	 3-(4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-((3-메틸우레이도)메틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)시클로부탄카르복실산	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.46 (s, 2H), 7.90-7.84 (m, 3H), 7.51 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 5.03-4.98 (m, 2H), 4.42 (s, 2H), 3.75-3.69 (m, 1H), 3.59 (d, *J* = 9.3 Hz, 4H), 3.42-3.32 (m, 4H), 3.06 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 3.03-2.94 (m, 2H), 2.74-2.60 (m, 5H), 2.55-2.44 (m, 2H), 1.99 (d, *J* = 14.6 Hz, 2H), 1.79 (s, 1H), 1.58-1.47 (m, 2H)	ES-LCMS *m/z* 683.4, 685.4 $[M+H]^+$.
222	 4-(4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-(((메톡시카르보닐)아미노)메틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)펜탄산	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.48 (s, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.86 (d, *J* = 1.8 Hz, 2H), 7.47 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 4.98 (d, *J* = 13.7 Hz, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.69-3.41 (m, 8H), 3.38-3.19 (m, 5H), 3.12 (t, *J* = 11.9 Hz, 2H), 3.04 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 2.61-2.42 (m, 2H), 2.33-2.22 (m, 1H), 2.04-1.92 (m, 2H), 1.90-1.76 (m, 2H), 1.69-1.53 (m, 2H), 1.47-1.38 (m, 3H)	ES-LCMS *m/z* 686.3, 688.3 $[M+H]^+$.

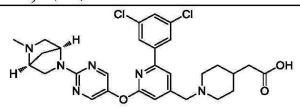
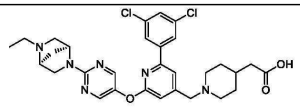
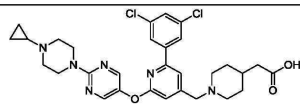
[3239]

223	 메틸 ((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(3-(메틸술포닐)프로필)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)카르바메이트	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.30 (s, 2H), 7.77 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 3.88-3.79 (m, 4H), 3.66-3.53 (m, 5H), 3.23-3.16 (m, 2H), 3.04-2.96 (m, 5H), 2.91 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 2.61-2.50 (m, 6H), 2.13-1.99 (m, 4H), 1.70 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 1.49 (br. s, 1H), 1.39-1.20 (m, 2H)	ES-LCMS m/z 706.2, 708.3 $[M+H]^+$.
224	 2-((1*R*,7*S*,8*r*)-4-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)-4-아자비시클로[5.1.0]옥탄-8-일)아세트산	1H NMR (400 MHz, D2O+CD3CN) δ ppm 8.80 (s, 2H), 8.16 (s, 2H), 8.08 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 5.08 (d, J = 14.8 Hz, 2H), 4.73 (br s, 2H), 3.99-3.82 (m, 4H), 3.78-3.68 (m, 2H), 3.60-3.40 (m, 4H), 3.26 (s, 3H), 2.85-2.59 (m, 4H), 1.98-1.78 (m, 2H), 1.31 (br s, 3H)	ES-LCMS m/z 597.3, 599.3 $[M+H]^+$.
225	 2-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)옥시)-2-메틸프로판산	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.52-8.47 (m, 2H), 8.00-7.93 (m, 1H), 7.90-7.86 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.38-7.32 (m, 1H), 4.49-4.42 (m, 2H), 3.99 (br s, 1H), 3.68-3.51 (m, 4H), 3.45-3.36 (m, 5H), 3.24-3.14 (m, 3H), 2.97 (s, 3H), 2.27 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 2.09 (br s, 2H), 1.95-1.82 (m, 1H), 1.47-1.42 (m, 6H)	ES-LCMS m/z 615.3, 617.3 $[M+H]^+$.
226	 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(6-히드록시-4-메틸-1,4-디아제판-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-	^{1}H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.47 (s, 2H), 7.95-7.85 (m, 3H), 7.51 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H),4.43 (s, 3H), 4.32 (ddd, J = 3.4, 6.5, 15.4 Hz, 1H), 4.19-4.03 (m, 3H), 3.74-3.61 (m, 2H), 3.61-3.43 (m, 4H), 3.14 (br t, J = 12.3 Hz, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.32 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 2.05 (br d, J	ES-LCMS m/z 601.3, 603.2 $[M+H]^+$.

[3240]

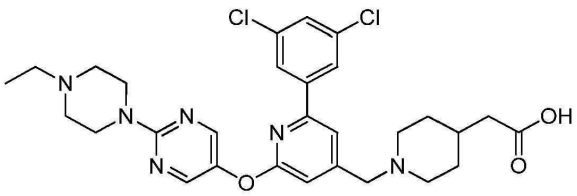
	일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산	= 13.7 Hz, 3H), 1.72-1.58 (m, 2H)	
227	 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.38 (s, 2H), 7.86 (m, 3H), 7.50 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 5.04-4.93 (m, 2H), 4.41 (s, 2H), 3.63-3.44 (m, 3H), 3.12 (t, J = 12.3 Hz, 2H), 3.01(t, J = 12.6 Hz, 2H), 2.88 (s, 6H), 2.31 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 2.21-2.12 (m, 2H), 2.12-1.99 (m, 3H), 1.78 -1.51 (m, 4H)	ES-LCMS m/z 599.3, 601.3 $[M+H]^+$.
228	 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(6-메틸-3,6-디아자비시클로[3.1.1]헵탄-3-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산	^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ ppm 8.31 (s, 2H), 7.46-7.37 (m, 3H), 7.17 (td, J = 1.7, 9.2 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 4.47 (br d, J = 6.2 Hz, 1H), 4.31 (br d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 4.07-3.96 (m, 3H), 3.93-3.85 (m, 1H), 3.41 (br d, J = 11.5 Hz, 2H), 2.96 (br t, J = 12.8 Hz, 3H), 2.77-2.33 (m, 3H), 2.22 (br d, J = 6.6 Hz, 2H), 1.96-1.84 (m, 4H), 1.46-1.32 (m, 2H)	ES-LCMS m/z 583.2, 585.2 $[M+H]^+$.
229	 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-((1-히드록시시클로프로필)메틸)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.46 (s, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.87 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 4.91 (br. s., 2H), 4.43 (s, 2H), 3.82 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 3.60-3.46 (m, 4H), 3.35 (s, 2H), 3.29-3.22 (m, 2H), 3.14 (t, J = 12.1 Hz, 2H), 2.32 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 2.06 (d, J = 13.3 Hz, 3H), 1.71-1.59 (m, 2H), 0.98-0.92 (m, 2H), 0.80-0.74 (m, 2H)	ES-LCMS m/z 627.3, 629.3 $[M+H]^+$.
230		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.55-8.44 (m, 2H), 7.96-7.87 (m, 3H), 7.54-7.47 (m, 1H), 7.35 (br d, J = 6.1 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H),	ES-LCMS m/z 599.3; 601.3 $[M+H]^+$.

[3241]

	2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-에틸-1,4-디아제판-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산	4.01-3.95 (m, 2H), 3.82-3.64 (m, 2H), 3.58 (br d, J = 12.9 Hz, 2H), 3.31-3.31 (m, 2H), 3.29-3.24 (m, 2H), 3.14 (br t, J = 12.4 Hz, 2H), 2.36-2.24 (m, 4H), 2.05 (br d, J = 13.3 Hz, 4H), 1.68 (br s, 3H), 1.38 (t, J = 7.3 Hz, 3H)	
231	 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-((1*S*,4*S*)-5-메틸-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.70-8.62 (m, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.90 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.44-7.38 (m, 1H), 5.26 (s, 1H), 4.59-4.51 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.04 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.99-3.87 (m, 2H), 3.58 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 3.35 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 3.16 (t, J = 11.9 Hz, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.59-2.45 (m, 1H), 2.41-2.28 (m, 3H), 2.18-1.97 (m, 3H), 1.78-1.61 (m, 2H)	ES-LCMS m/z 583.3, 585.3 $[M+H]^+$.
232	 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-((1*S*,4*S*)-5-에틸-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.38 (s, 2H), 7.82 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 5.04 (s, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.33 (s, 1H), 3.87 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 3.77-3.59 (m, 4H), 3.43 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 3.26-3.02 (m, 2H), 2.93 (d, J = 9.9 Hz, 2H), 2.24 (s, 2H), 2.21-2.18 (m, 1H), 2.16 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 1.76 (d, J = 9.9 Hz, 2H), 1.40-1.32 (m, 2H), 1.28 (t, J = 7.2 Hz, 3H)	ES-LCMS m/z 597.2, 599.3 $[M+H]^+$.
233	 2-(1-((2-((2-(4-시클로프로필피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.47 (s, 2H), 7.89-7.87 (m, 3H), 7.52 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.60-3.47 (m, 8H), 3.18-3.14 (m, 2H), 2.94-2.90 (m, 1H), 2.34 (s, 2H), 2.09-2.06 (m, 4H), 1.64-1.63 (m, 3H), 1.11-1.08 (m, 2H), 1.03-1.01 (m, 2H)	ES-LCMS m/z: 597.3, 599.2 $[M+H]^+$.

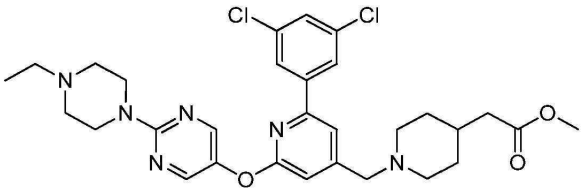
[3242]

[3243] 실시예 234: 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-에틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산



[3244]

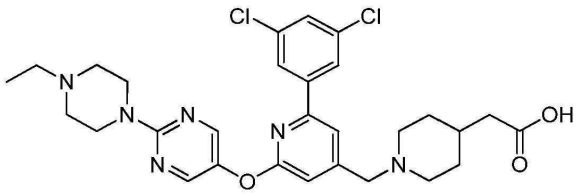
[3245] 단계 1: 메틸 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-에틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트



[3246]

[3247] MeOH (5 mL) 중 메틸 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트 (0.5 g, 0.694 mmol), 아세트알데히드 (0.037 g, 0.833 mmol), 4 Å 분자체 (200 mg, 0.694 mmol) 및 아세트산 (0.042 g, 0.694 mmol)의 혼합물을 20℃에서 10분 동안 교반한 다음, $NaBH_3CN$ (0.436 g, 6.94 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 20℃에서 20분 동안 교반한 다음, 농축시켜 메틸 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-에틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트 (0.4 g, 0.428 mmol, 61.6% 수율)의 갈색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.57 (s, 2H), 7.97 (s, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.59-7.55 (m, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.57-3.55 (m, 4H), 3.37-3.35 (m, 6H), 2.70 (s, 2H), 3.54-3.52 (m, 2H), 2.09-2.06 (m, 4H), 1.77-1.63 (m, 4H), 1.48-1.43 (m, 2H); ES-LCMS m/z 599.3, 601.3 $[M+H]^+$.

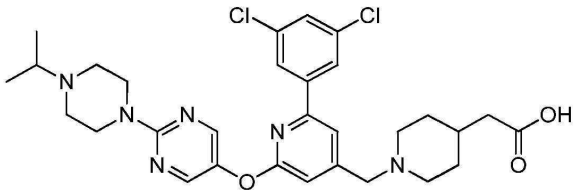
[3248] 단계 2: 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-에틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산



[3249]

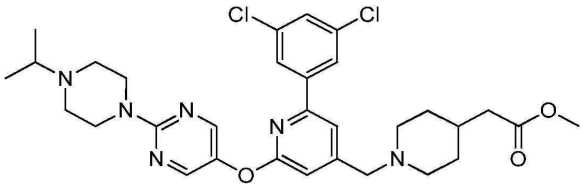
[3250] THF (10 mL) 및 H_2O (5.00 mL) 중 메틸 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-에틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트 (0.4g, 0.428 mmol)의 용액에 $LiOH \cdot H_2O$ (0.036 g, 0.855 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 6시간 동안 교반한 다음, 1 N HCl을 첨가하여 pH를 6-7로 조정하였다. 혼합물을 농축시키고, 정제용 HPLC (용리액으로서 $MeCN/H_2O$, 산성 조건)에 의해 정제하고, 동결건조시켜 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-에틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산 (65.5 mg, 0.112 mmol, 26.2% 수율)의 백색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.42 (s, 2H), 7.88 (s, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 3.74 (br. s, 4H), 3.56 (s, 2H), 2.82 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 2.43 (d, J = 4.5 Hz, 4H), 2.38-2.33 (m, 2H), 2.15 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.01 (t, J = 11.3 Hz, 2H), 1.65 (d, J = 10.0 Hz, 3H), 1.30-1.18 (m, 2H), 1.04 (t, J = 7.0 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 585.2, 587.2 $[M+H]^+$.

[3251] 실시예 235: 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-이소프로필피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산, 4 히드로클로라이드



[3252]

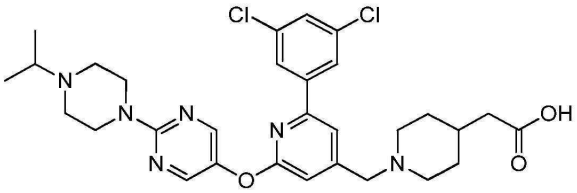
[3253] 단계 1: 메틸 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-이소프로필피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트



[3254]

[3255] 메틸 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트 (2 g, 3.19 mmol), 프로판-2-온 (0.556 g, 9.57 mmol), 4 Å 분자체 (200 mg, 3.19 mmol) 및 아세트산 (0.192 g, 3.19 mmol)의 혼합물을 20℃에서 10시간 동안 교반하였다. 이어서, $NaBH_3CN$ (2.005 g, 31.9 mmol)을 첨가하고, 반응물을 20℃에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, DCM (150 mL)과 포화 수성 $NaHCO_3$ (30 mL) 용액 사이에 분배하였다. 유기 추출물을 염수 (50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 메틸 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-이소프로필피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트 (1.2 g, 1.748 mmol, 54.8% 수율)의 갈색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.34-8.26 (m, 2H), 7.73 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.33 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 3.93-3.83 (m, 4H), 3.66 (s, 3H), 3.51 (s, 2H), 2.85 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 2.75 (m, 1H), 2.67-2.57 (m, 4H), 2.26 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 2.11-2.00 (m, 2H), 1.81 (tdd, J = 3.9, 7.5, 14.9 Hz, 1H), 1.76-1.65 (m, 2H), 1.43-1.29 (m, 2H), 1.09 (d, J = 6.6 Hz, 6H); ES-LCMS m/z 613.3, 615.3 $[M+H]^+$.

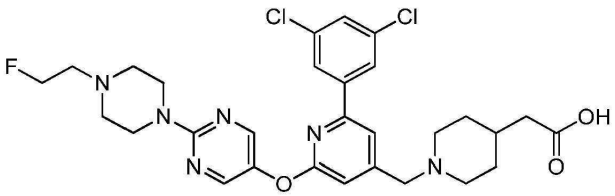
[3256] 단계 2: 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-이소프로필피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산, 4 히드로클로라이드



[3257]

[3258] 메틸 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-이소프로필피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트 (1.2 g, 1.748 mmol)를 진한 HCl (10 mL, 122 mmol) 중에 용해시켰다. 반응물을 80℃에서 2시간 동안 교반한 다음, 농축시키고, 정제용 HPLC (용리액으로서 $MeCN/H_2O$, 산성 조건)에 의해 정제하고, 동결건조에 의해 건조시켜 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-이소프로필피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산, 4 히드로클로라이드 (737.95 mg, 0.990 mmol, 56.6% 수율)의 백색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.45 (s, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.87 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 4.99 (d, J = 14.8 Hz, 2H), 4.44 (s, 2H), 3.64-3.56 (m, 4H), 3.49-3.33 (m, 3H), 3.27-3.08 (m, 4H), 2.38-2.25 (m, 2H), 2.05 (d, J = 12.3 Hz, 3H), 1.71-1.56 (m, 2H), 1.42 (d, J = 6.6 Hz, 6H); ES-LCMS m/z 599.2, 601.2 $[M+H]^+$.

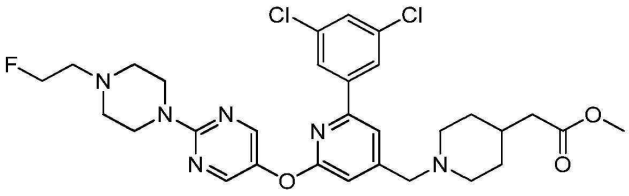
[3259] 실시예 236: 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(2-플루오로에틸)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산



[3260]

[3261] 단계 1: 메틸 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(2-플루오로에틸)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리

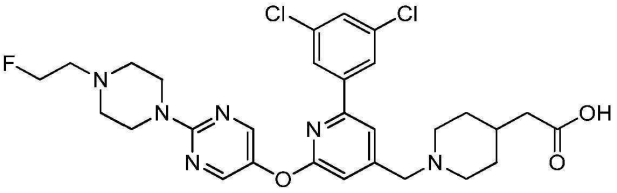
딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트



[3262]

[3263] DMF (50 mL) 중 K_2CO_3 (294 mg, 2.126 mmol), 1-브로모-2-플루오로에탄 (270 mg, 2.126 mmol)의 혼합물에 메틸 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트 (500 mg, 0.709 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 130℃에서 16시간 동안 교반한 다음, 여과하고, 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 20/1, R_f = 0.5)에 의해 정제하여 메틸 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(2-플루오로에틸)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트 (400 mg, 0.473 mmol, 66.7% 수율)의 갈색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.45 (br. s, 2H), 7.88 (br. s, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.18-4.04 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 3.51 (br. s, 3H), 3.16 (br. s, 4H), 2.99 (s, 2H), 2.91-2.81 (m, 3H), 2.48 (s, 2H), 2.35 (s, 2H), 1.66 (s, 3H); ES-LCMS m/z 617.4, 619.3 $[M+H]^+$.

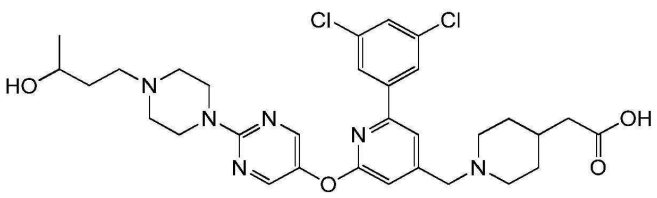
[3264] 단계 2: 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(2-플루오로에틸)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산, 4 히드로클로라이드



[3265]

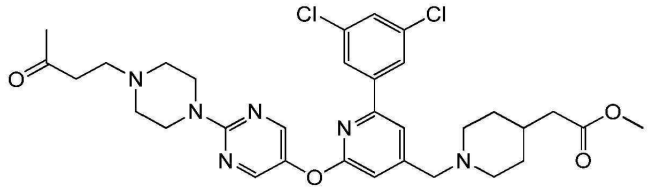
[3266] 메틸 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(2-플루오로에틸)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트의 용액 (395 mg, 0.467 mmol)에 진한 HCl (10 mL, 122 mmol)을 첨가하고, 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 정제용 HPLC (용리액으로서 MeCN/H_2O, 산성 조건)에 의해 정제하고, 동결건조에 의해 건조시켜 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(2-플루오로에틸)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산, 4 히드로클로라이드 (105.7 mg, 0.141 mmol, 30.2% 수율)의 백색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.46 (s, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.87 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 7.51 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 5.00-4.88 (m, 4H), 4.43 (s, 2H), 3.74 (br. s, 2H), 3.68-3.65 (m, 1H), 3.63-3.52 (m, 4H), 3.46 (d, J = 12.3 Hz, 3H), 3.14 (t, J = 12.1 Hz, 2H), 2.32 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 2.07 (d, J = 13.2 Hz, 3H), 1.68-1.58 (m, 2H); ES-LCMS m/z 603.2, 605.1 $[M+H]^+$.

[3267] 실시예 237: 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(3-히드록시부틸)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산



[3268]

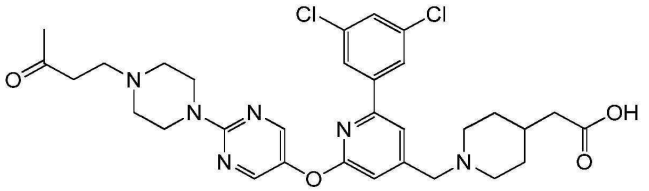
[3269] 단계 1: 메틸 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(3-옥소부틸)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트



[3270]

[3271] MeOH (1 mL) 중 메틸 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트 (600 mg, 0.850 mmol)의 혼합물에 DIEA (2.97 mL, 17.01 mmol) 및 부트-3-엔-2-온 (0.64 g, 9.13 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 80℃에서 7시간 동안 교반한 다음, 농축시키고, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 10/1)에 의해 정제하였다. TLC (DCM/MeOH = 10/1, R_f = 0.6)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 확인된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 메틸 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(3-옥소부틸)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트 (400 mg, 0.405 mmol, 47.7% 수율)의 황색 오일을 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.30 (s, 2H), 7.71 (s, 2H), 7.44 (br. s, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 3.86 (m, 4H), 3.67 (s, 3H), 3.57 (m, 4H), 3.00-2.74 (m, 8H), 2.27 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.18-2.02 (m, 2H), 1.91-1.71 (m, 3H), 1.50-1.33 (m, 2H); ES-LCMS m/z 641.4, 643.3 $[M+H]^+$.

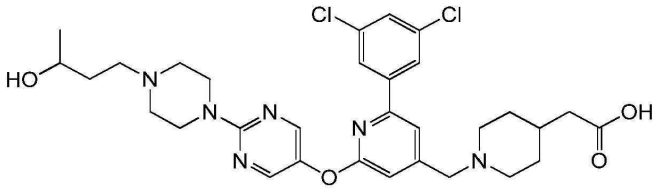
[3272] 단계 2: 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(3-옥소부틸)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산



[3273]

[3274] 물 (10 mL) 및 MeOH (10.00 mL) 중 메틸 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(3-옥소부틸)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트 (400 mg, 0.405 mmol)의 용액에 LiOH·H_2O (51.0 mg, 1.216 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 20℃에서 0.5시간 동안 교반한 다음, 1 N HCl 용액을 사용하여 pH를 7로 조정하였다. 혼합물을 농축시켜 잔류물을 수득하였으며, 이를 DCM (30 mL)과 H_2O (20 mL) 사이에 분배하고, 분리한 다음, 수성 상을 DCM (30 mL x 2)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(3-옥소부틸)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산 (290 mg, 0.397 mmol, 98.0% 수율)의 갈색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.36-8.26 (m, 2H), 7.81 (s, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.43 (br. s, 1H), 7.07 (br. s, 1H), 3.87 (br. s, 4H), 3.78-3.51 (m, 4H), 3.02 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 2.78 (s, 2H), 2.65 (br. s, 4H), 2.29 (t, J = 11.5 Hz, 2H), 2.22-2.09 (m, 5H), 1.81 (m, 3H), 1.39 (m, 2H), LC-MS m/z 627.3, 629.4 $[M+H]^+$.

[3275] 단계 3: 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(3-히드록시부틸)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산

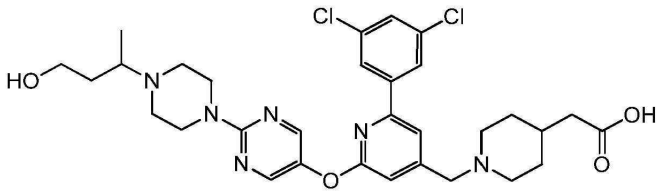


[3276]

[3277] MeOH (10 mL) 중 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(3-옥소부틸)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산 (240 mg, 0.329 mmol)의 용액에 $NaBH_4$ (12.44 mg, 0.329 mmol)를 첨가하

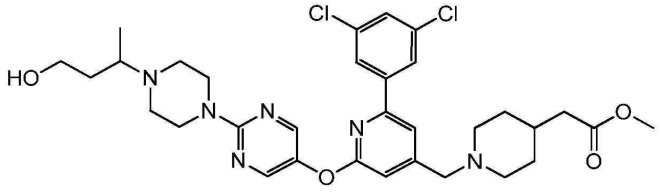
였다. 반응 혼합물을 20℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 포화 수성 NH_4Cl 용액 (10 mL)을 첨가한 다음, 농축시켜 잔류물을 수득하였으며, 이를 DCM (30 mL)과 H_2O (20 mL) 사이에 분배하고, DCM (30 mL x 2)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 합하고, 염수 (20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (용리액으로서 MeCN/H_2O, 염기성 조건)에 의해 정제하고, 동결건조시켜 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(3-히드록시부틸)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산 (56.61 mg, 0.090 mmol, 27.3% 수율)의 백색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.35 (s, 2H), 7.82 (s, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.44 (br. s, 1H), 7.07 (s, 1H), 3.95-3.83 (m, 5H), 3.71 (br. s, 2H), 2.99 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 2.85-2.69 (m, 6H), 2.29-2.18 (m, 4H), 1.85-1.67 (m, 5H), 1.37 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 1.20 (d, J = 6.2 Hz, 3H); LC-MS m/z 629.3, 631.4 $[M+H]^+$.

[3278] 실시예 238: 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(4-히드록시부탄-2-일)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산



[3279]

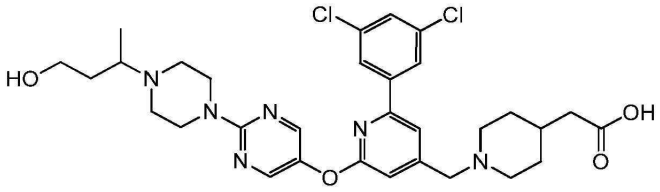
[3280] 단계 1: 메틸 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(4-히드록시부탄-2-일)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트



[3281]

[3282] MeOH (20 mL) 중 메틸 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트 (2 g, 2.83 mmol), 4-히드록시부탄-2-온 (3.75 g, 42.5 mmol) 및 아세트산 (0.170 g, 2.83 mmol)의 혼합물에 4 Å 분자체 (100 mg, 2.83 mmol)를 첨가하였다. 30℃에서 24시간 동안 교반한 후, $NaBH_3CN$ (1.781 g, 28.3 mmol)을 첨가하고, 반응물을 30℃에서 20시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 DCM (60 mL)으로 희석하고, 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액 (50 mL)으로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 1/0에서 10/1)에 의해 정제하였다. TLC (DCM/MeOH = 10/1, R_f = 0.5)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 확인된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 메틸 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(4-히드록시부탄-2-일)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트 (2.3 g, 2.62 mmol, 92.0% 수율)의 무색 오일을 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.37-8.32 (m, 2H), 7.85 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 3.96-3.89 (m, 4H), 3.78-3.71 (m, 2H), 3.68 (br s, 4H), 3.66-3.61 (m, 3H), 2.94 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 2.78 (br s, 2H), 2.71-2.63 (m, 3H), 2.31 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.18-2.09 (m, 2H), 1.76 (d, J = 13.6 Hz, 3H), 1.43-1.33 (m, 2H), 1.10 (d, J = 6.5 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 643.4, 645.4 $[M+H]^+$.

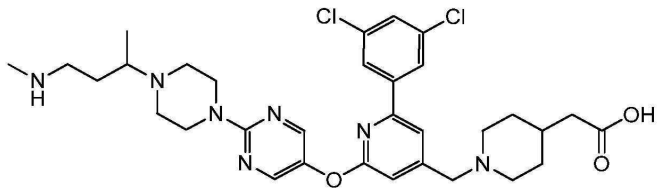
[3283] 단계 2: 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(4-히드록시부탄-2-일)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산



[3284]

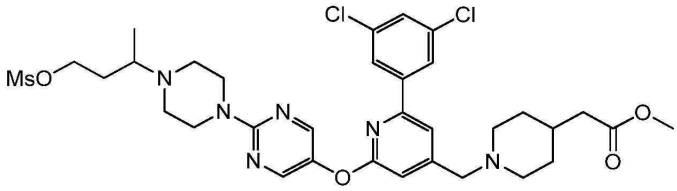
[3285] THF (5 mL) 및 물 (1 mL) 중 메틸 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(4-히드록시부탄-2-일)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트 (400 mg, 0.456 mmol)의 용액에 LiOH·H_2O (76 mg, 1.822 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 48시간 동안 교반하였다. 혼합물을 1 N HCl을 사용하여 pH = 5-6으로 산성화시킨 다음, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (용리액으로서 MeCN/H_2O, 산성 조건)에 의해 정제하고, 동결건조에 의해 건조시켜 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(4-히드록시부탄-2-일)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산, 4 히드로클로라이드 (237.73 mg, 0.307 mmol, 67.3% 수율)의 백색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.46 (s, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.88 (s, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 5.04-4.95 (m, 2H), 4.44 (s, 2H), 3.94-3.80 (m, 1H), 3.78-3.65 (m, 2H), 3.63-3.60 (m, 3H), 3.43-3.34 (m, 2H), 3.28-3.10 (m, 4H), 2.33 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.19-2.01 (m, 4H), 1.97-1.76 (m, 2H), 1.71-1.56 (m, 2H), 1.43 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 1.26 (d, J = 6.0 Hz, 1H); ES-LCMS m/z 629.3, 631.4 $[M+H]^+$.

[3286] 실시예 239: 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(4-(메틸아미노)부탄-2-일)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산



[3287]

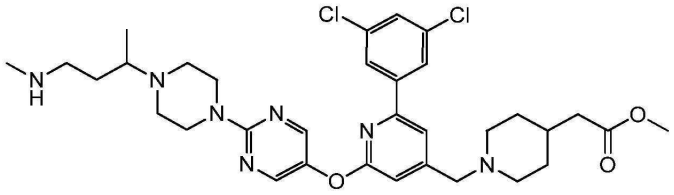
[3288] 단계 1: 메틸 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(4-((메틸술포닐)옥시)부탄-2-일)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트



[3289]

[3290] DCM (15 mL) 중 메틸 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(4-히드록시부탄-2-일)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트 (400 mg, 0.456 mmol)의 혼합물에 DIEA (0.095 mL, 0.547 mmol)를 첨가하였다. 이어서, MsCl (0.177 mL, 2.278 mmol)을 첨가하고, 반응물을 N_2 분위기 하에 0℃에서 5분 동안 교반하였다. 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액 (150 mL)을 첨가하고, 수성 층을 DCM (150 mL x 2)으로 추출하였다. 합한 추출물을 염수 (150 mL x 2)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 메틸 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(4-((메틸술포닐)옥시)부탄-2-일)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트 (400 mg, 0.333 mmol, 73.0% 수율)의 황색 오일을 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.42-8.29 (m, 2H), 8.01 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 7.91-7.77 (m, 2H), 7.37 (br. s, 2H), 5.04-4.88 (m, 2H), 4.58-4.20 (m, 4H), 3.67 (d, J = 5.0 Hz, 3H), 3.59 (m 4H), 3.49 (s, 2H), 3.14-3.07 (m, 4H), 3.06-3.01 (m, 4H), 2.35 (m, 2H), 1.77 (m, 3H), 1.39-1.28 (m, 2H), 1.23 (d, J = 7.0 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 721.3, 723.3 $[M+H]^+$.

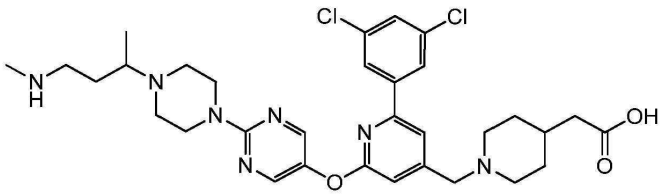
[3291] 단계 2: 메틸 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(4-(메틸아미노)부탄-2-일)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트



[3292]

[3293] DCM (15 mL) 중 메틸 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(4-((메틸술포닐)옥시)부탄-2-일)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트 (400 mg, 0.333 mmol)의 용액에 메탄아민 (에탄올 중 30%, 466 mg, 1.995 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 N_2 분위기 하에 15℃에서 15분 동안 교반한 다음, 농축시켜 메틸 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(4-(메틸아미노)부탄-2-일)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트 (350 mg, 0.251 mmol, 75.0% 수율)의 황색 오일을 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.31 (s, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.46 (br. s, 2H), 7.24-7.18 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.59 (s, 2H), 3.17 (d, J = 9.5 Hz, 6H), 3.09-3.08 (m, 2H), 2.45-2.41 (m, 6H), 2.28 (m, 6H), 2.21-2.17 (m, 2H), 1.92 (m, 3H), 1.39-1.28 (m, 2H), 1.13 (m, 3H); ES-LCMS m/z 656.4, 658.4 $[M+H]^+$.

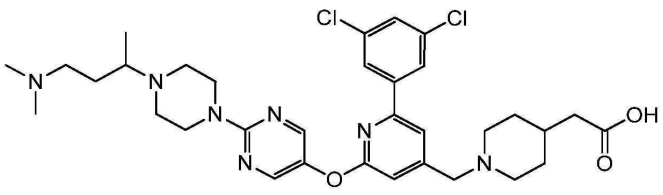
[3294] 단계 3: 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(4-(메틸아미노)부탄-2-일)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산



[3295]

[3296] THF (5 mL) 및 물 (1 mL) 중 메틸 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(4-(메틸아미노)부탄-2-일)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트 (350 mg, 0.251 mmol)의 용액에 LiOH·H_2O (105 mg, 2.505 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 0.5시간 동안 교반한 다음, 농축시키고, 정제용 HPLC (용리액으로서 MeCN/H_2O, 염기성 조건)에 의해 정제하고, 동결건조에 의해 건조시켜 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(4-(메틸아미노)부탄-2-일)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산 (63.36 mg, 0.096 mmol, 38.4% 수율)의 황색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.30 (s, 2H), 7.79 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.41 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 4.60 (br. s, 2H), 3.91-3.77 (m, 4H), 3.59 (s, 2H), 3.22-3.06 (m, 2H), 2.90 (d, J = 10.1 Hz, 3H), 2.77-2.71 (m, 5H), 2.63-2.50 (m, 2H), 2.13 (s, 2H), 2.02-1.89 (m, 1H), 1.77 (d, J = 9.7 Hz, 3H), 1.69-1.58 (m, 1H), 1.39-1.28 (m, 2H), 1.06 (d, J = 6.6 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 642.3, 644.3 $[M+H]^+$.

[3297] 실시예 240: 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(4-(디메틸아미노)부탄-2-일)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산

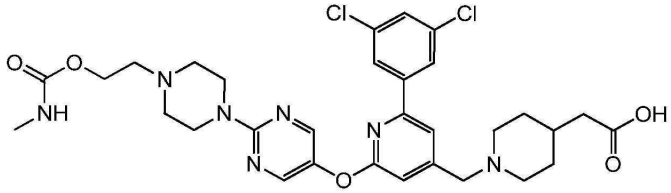


[3298]

[3299] 실시예 240을 실시예 239에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다. 메틸아민 대신 디메틸아민을 사

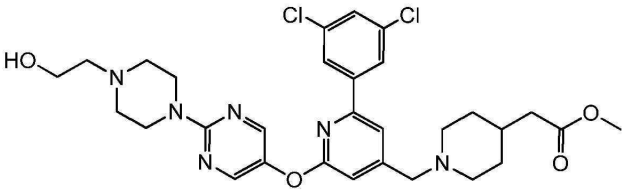
용하고 피페라진 중간체와 반응시켜 최종 표적을 우수한 수율로 생성시켰다: ^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ ppm 8.33 (s, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.42 (d, J = 1.0 Hz, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.56-3.42 (m, 5H), 3.37-3.14 (m, 7H), 3.01 (t, J = 12.3 Hz, 2H), 2.84 (s, 6H), 2.77 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 2.33-2.20 (m, 3H), 2.08-1.88 (m, 4H), 1.52-1.36 (m, 2H), 1.32 (d, J = 6.5 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 656.3, 658.4 $[M+H]^+$.

[3300] 실시예 241: 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(2-((메틸카르바모일)옥시)에틸)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산



[3301]

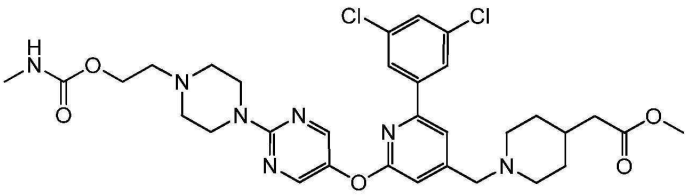
[3302] 단계 1: 메틸 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트



[3303]

[3304] MeOH (40 mL) 중 메틸 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트 (1 g, 1.557 mmol)의 용액에 -78℃에서 옥시란 (0.274 g, 6.23 mmol) 및 DIEA (1.632 mL, 9.34 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 8시간 동안 교반한 다음, 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 3/1)에 의해 정제하였다. TLC (PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.6)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 확인된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 메틸 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트 (0.3 g, 0.434 mmol, 27.9% 수율)의 담황색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.30 (s, 2H), 7.78 (s, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 3.89-3.81 (m, 4H), 3.73 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.67-3.61 (m, 3H), 3.57 (s, 2H), 2.89 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 2.66-2.54 (m, 6H), 2.27 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 2.09 (t, J = 11.2 Hz, 2H), 1.82-1.68 (m, 3H), 1.42-1.26 (m, 3H); ES-LCMS m/z 615.0, 617.0 $[M+H]^+$.

[3305] 단계 2: 메틸 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(2-((메틸카르바모일)옥시)에틸)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트

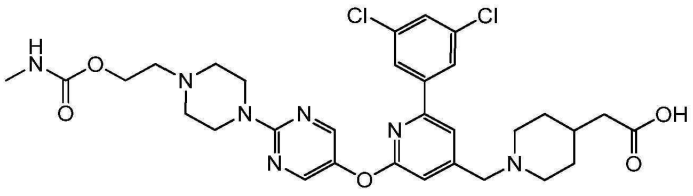


[3306]

[3307] DCM (20 mL) 중 메틸 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트 (0.3 g, 0.434 mmol)의 혼합물에 DIEA (0.227 mL, 1.301 mmol) 및 CDI (0.141 g, 0.868 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 5시간 동안 교반한 다음, 메탄아민 (에탄올 중 30%, 0.898 g, 8.68 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 추가로 2시간 동안 교반한 다음, 농축시키고, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 10/1)에 의해 정제하였다. TLC (DCM/MeOH = 10/1, R_f = 0.6)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 확인된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 메틸 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(2-((메틸카르바모일)옥시)에틸)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테

이트 (0.2 g, 0.274 mmol, 63.1% 수율)의 황색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.31 (s, 2H), 7.80 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 4.26-4.18 (m, 2H), 3.90-3.81 (m, 4H), 3.65 (s, 3H), 3.63 (s, 2H), 2.96-2.87 (m, 2H), 2.76-2.65 (m, 5H), 2.65-2.53 (m, 4H), 2.27 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.11 (t, J = 11.0 Hz, 2H), 1.86-1.69 (m, 3H), 1.39-1.33 (m, 2H); ES-LCMS m/z 672.0, 674.0 $[M+H]^+$.

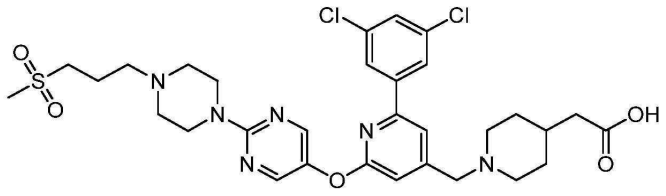
[3308] 단계 3: 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(2-((메틸카르바모일)옥시)에틸)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산



[3309]

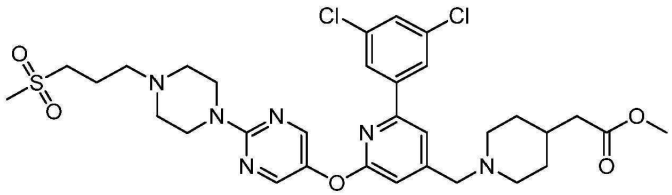
[3310] THF (5 mL) 및 물 (5 mL) 중 메틸 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(2-((메틸카르바모일)옥시)에틸)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트 (190 mg, 0.260 mmol)의 혼합물에 $LiOH \cdot H_2O$ (32.7 mg, 0.780 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 4시간 동안 교반한 다음, 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (용리액으로서 MeCN/H_2O, 산성 조건)에 의해 정제하고, 동결건조시켜 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(2-((메틸카르바모일)옥시)에틸)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산, 4 히드로클로라이드 (190.29 mg, 0.233 mmol, 90.0% 수율)의 백색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.31 (s, 2H), 7.80 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 4.26-4.18 (m, 2H), 3.90-3.81 (m, 4H), 3.65 (s, 3H), 3.63 (s, 2H), 2.96-2.87 (m, 2H), 2.76-2.65 (m, 5H), 2.64-2.53 (m, 4H), 2.27 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.11 (t, J = 11.0 Hz, 2H), 1.86-1.69 (m, 3H), 1.39-1.33 (m, 2H); ES-LCMS m/z 672.0, 674.0 $[M+H]^+$.

[3311] 실시예 242: 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(3-(메틸술포닐)프로필)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산, 4 히드로클로라이드



[3312]

[3313] 단계 1: 메틸 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(3-(메틸술포닐)프로필)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트

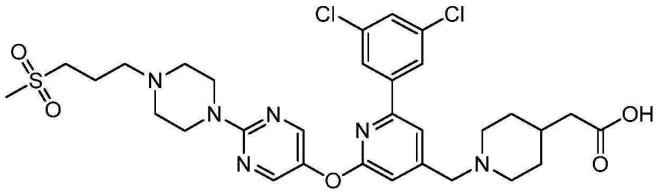


[3314]

[3315] MeCN (100 mL) 중 메틸 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트, 4 히드로클로라이드 (5 g, 5.55 mmol), 3-(메틸술포닐)프로필메탄술포네이트 (4.50 g, 16.65 mmol) 및 DIEA (5.82 mL, 33.3 mmol)의 혼합물을 N_2 분위기 하에 40℃로 10시간 동안 가열하였다. 반응물을 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (MeOH/DCM=1/19)에 의

해 정제하였다. TLC (DCM/MeOH = 20/1, R_f = 0.4)에 의해 생성물을 함유하는 것으로 확인된 모든 분획을 합하고, 농축시켜 메틸 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(3-(메틸술포닐)프로필)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트 (4.5 g, 4.92 mmol, 89.0% 수율)의 황색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.32-8.24 (m, 2H), 7.75 (br. s, 2H), 7.67 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.32 (br. s, 1H), 7.04 (br. s, 1H), 3.96 (br. s, 3H), 3.45 (s, 3H), 3.22-3.17 (m, 5H), 3.04 (s, 4H), 2.75 (s, 8H), 2.36-2.26 (m, 6H), 2.21 (br. s, 2H), 1.77 (br. s, 2H); ES-LCMS m/z 691.3, 693.3 $[M+H]^+$.

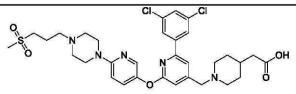
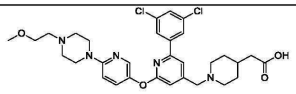
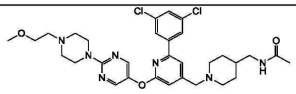
[3316] 단계 2: 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(3-(메틸술포닐)프로필)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산, 4 히드로클로라이드

[3317] 

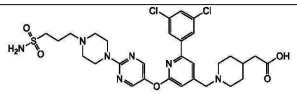
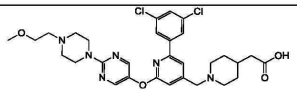
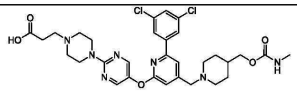
[3318] THF (30 mL) 및 H_2O (5 mL) 중 메틸 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(3-(메틸술포닐)프로필)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트 (4.5 g, 4.92 mmol) 및 $LiOH \cdot H_2O$ (1.033 g, 24.61 mmol)의 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축시켜 조 생성물을 수득한 다음, 정제용 HPLC (용리액으로서 MeCN/H_2O, 산성 조건)에 의해 정제하였다. 분획을 합하고, 1 N HCl 용액을 사용하여 pH를 2로 조정하고, 이어서 동결건조에 의해 건조시켜 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(3-(메틸술포닐)프로필)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산, 4 히드로클로라이드 (1790.91 mg, 2.169 mmol, 44.1% 수율)의 분홍색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.46 (s, 2H), 7.89-7.78 (m, 3H), 7.50 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 5.01-4.87 (m, 2H), 4.49-4.38 (m, 2H), 3.73 (br s, 1H), 3.57 (d, J = 11.9 Hz, 3H), 3.47-3.37 (m, 4H), 3.36-3.32 (m, 3H), 3.27-3.11 (m, 3H), 3.08 (s, 3H), 2.42-2.30 (m, 4H), 2.06 (d, J = 14.8 Hz, 3H), 1.68-1.55 (m, 2H); ES-LCMS m/z 677.3, 679.3 $[M+H]^+$.

[3319] 실시예 243-280 (표 13)을 실시예 242에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

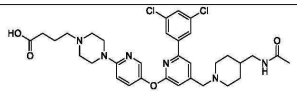
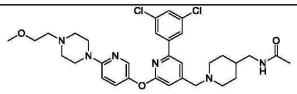
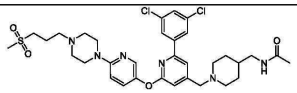
[3320] 표 13

실시예	구조 / 명칭	^{1}H NMR	LCMS
243	 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-(3-(메틸술포닐)프로필)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.20 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.87 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.51-7.45 (m, 2H), 7.38 (s, 1H), 4.86 (br s, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.12-3.99 (m, 1H), 3.83-3.51 (m, 6H), 3.49-3.42 (m, 2H), 3.40-3.32 (m, 3H), 3.16 (t, J = 12.0 Hz, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.45-2.35 (m, 2H), 2.33 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.16-1.98 (m, 3H), 1.76-1.60 (m, 2H)	ES-LCMS *m/z* 676.1, 678.1 $[M+H]^+$.
244	 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-(2-메톡시에틸)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.24-8.18 (m, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.88 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.94-3.70 (m, 6H), 3.58 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.53-3.48 (m, 2H), 3.43 (s, 4H), 3.15 (t, J = 12.1 Hz, 2H), 2.36-2.27 (m, 2H), 2.14-2.00 (m, 3H), 1.77-1.62 (m, 2H)	ES-LCMS *m/z* 614.2, 616.2 $[M+H]^+$.
245	 *N*-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(2-메톡시에틸)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.46 (s, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.87 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.81-3.75 (m, 2H), 3.70 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 3.59 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 3.48 (m, 2H), 3.44 (s, 3H), 3.43 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 3.37-3.32 (m, 4H), 3.24 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 3.12 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 3.10-3.04 (m, 2H), 2.00 (s, 2H), 1.95 (s, 3H), 1.84 (m, 1H), 1.57 (m, 2H)	ES-LCMS *m/z* 628.4, 630.4 $[M+H]^+$.

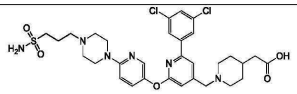
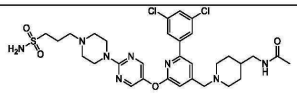
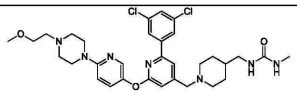
[3321]

246	 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(3-술파모일프로필)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.46 (s, 2H), 7.96-7.78 (m, 3H), 7.50 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 3.71 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 3.58 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 3.42-3.36 (m, 4H), 3.26-3.10 (m, 6H), 2.36-2.26 (m, 4H), 2.06 (d, J = 12.8 Hz, 3H), 1.69-1.52 (m, 2H)	ES-LCMS m/z 678.3, 680.2 $[M+H]^+$.
247	 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(2-메톡시에틸)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.46 (s, 2H), 7.95 (br. s, 1H), 7.87 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.81-3.76 (m, 2H), 3.70 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 3.57 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 3.46 (br. s, 2H), 3.44 (s, 3H), 3.24 (d, J = 12.3 Hz, 4H), 3.18-3.09 (m, 4H), 2.32 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.05 (d, J = 13.2 Hz, 3H), 1.73-1.62 (m, 2H)	ES-LCMS m/z 615.3, 617.3 $[M+H]^+$.
248	 3-(4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-(((메틸카르바모일)옥시)메틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)프로판산	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.49 (s, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.90 (s, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.98 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 3.73 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 3.63 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 3.57- 3.45 (m, 4H), 3.32-3.13 (m, 6H), 2.95 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.02 (d, J = 12.5 Hz, 3H), 1.82-1.60 (m, 2H)	ES-LCMS m/z 658.3, 660.3 $[M+H]^+$.

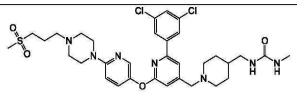
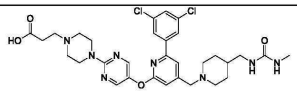
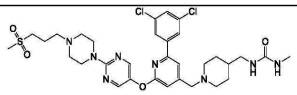
[3322]

249	 4-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)부탄산	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.19 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.96-7.78 (m, 4H), 7.52 (s, 1H), 7.31 (br. s, 2H), 4.54-4.37 (m, 4H), 3.77 (br. s, 4H), 3.60 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 3.48 (br. s, 4H), 3.23-2.97 (m, 4H), 2.50 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.15-2.05 (m, 2H), 2.04-1.89 (m, 5H), 1.85 (br. s, 1H), 1.55 (d, J = 11.7 Hz, 2H)	ES-LCMS m/z 655.3, 657.3 $[M+H]^+$.
250	 *N*-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-(2-메톡시에틸)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.24 (s, 1H), 8.12 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.90 (s, 2H), 7.56-7.49 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 4.47 (br. s, 2H), 3.83 (br. s, 4H), 3.62 (d, J = 10.5 Hz, 4H), 3.51 (br. s, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.34 (br. s, 4H), 3.15 (d, J = 6.0 Hz, 4H), 2.05-2.00 (m, 2H), 1.98 (s, 3H), 1.88 (br. s, 1H), 1.62 (d, J = 12.0 Hz, 2H)	ES-LCMS m/z 627.3, 629.3 $[M+H]^+$.
251	 *N*-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-(3-(메틸술포닐)프로필)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.24 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.07 (dd, J = 2.3, 9.8 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.90 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.48 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 4.58-4.43 (m, 3H), 3.75 (t, J = 6.5 Hz, 3H), 3.62 (d, J = 12.0 Hz, 3H), 3.52-3.43 (m, 3H), 3.39-3.35 (m, 2H), 3.29 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.15 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 3.08 (s, 3H), 3.04-2.98 (m, 2H), 2.41 (d, J = 7.6, 15.4 Hz, 2H), 2.35-2.24 (m, 1H), 2.06-1.95 (m, 5H), 1.88 (br. s, 2H), 1.70-1.51 (m, 2H)	ES-LCMS m/z 689.2, 691.2 $[M+H]^+$.

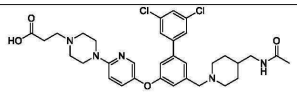
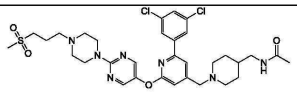
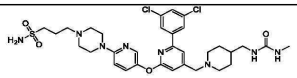
[3323]

252	 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-(3-술파모일프로필)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.18 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.88-7.82 (m, 3H), 7.51 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.33-7.27 (m, 2H), 4.43 (s, 2H), 3.77 (br. s, 4H), 3.58 (d, J = 12.8 Hz, 3H), 3.53-3.38 (m, 5H), 3.25 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.14 (t, J = 12.3 Hz, 2H), 2.40-2.28 (m, 4H), 2.07 (d, J = 13.7 Hz, 3H), 1.66-1.57 (m, 2H)	ES-LCMS m/z 677.2, 679.2 $[M+H]^+$.
253	 *N*-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(3-술파모일프로필)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.48 (s, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.87 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 4.56-4.40 (m, 2H), 3.72 (t, J = 6.4 Hz, 3H), 3.59 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 3.53-3.34 (m, 5H), 3.28-3.17 (m, 5H), 3.16-3.09 (m, 3H), 2.35 (q, J = 7.7 Hz, 2H), 2.04-1.94 (m, 5H), 1.86 (br. s, 1H), 1.69-1.54 (m, 2H)	ES-LCMS m/z 691.2, 693.2 $[M+H]^+$.
254	 1-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-(2-메톡시에틸)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)-3-메틸우레아	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.31-8.23 (m, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.91 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.48-7.44 (m, 1H), 4.49 (s, 4H), 3.93-3.73 (m, 6H), 3.62 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 3.57-3.50 (m, 3H), 3.47 (s, 4H), 3.20-3.10 (m, 4H), 2.76 (s, 3H), 2.01 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 1.88 (br. s, 1H), 1.73-1.58 (m, 2H)	ES-LCMS m/z 642.3, 644.3 $[M+H]^+$.

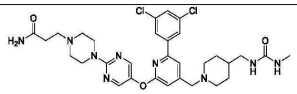
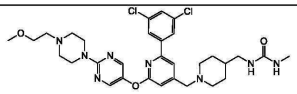
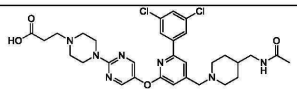
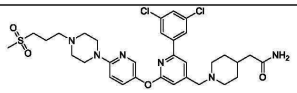
[3324]

255	 1-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-(3-(메틸술포닐)프로필)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)-3-메틸우레아	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.23 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 2.5, 9.5 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.93-7.87 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.45 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.41-7.34 (m, 1H), 4.56-4.41 (m, 3H), 3.75 (t, J = 6.3 Hz, 3H), 3.62 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 3.51-3.43 (m, 3H), 3.38-3.35 (m, 2H), 3.28 (s, 1H), 3.17-3.10 (m, 2H), 3.08 (s, 3H), 3.03-2.98 (m, 4H), 2.40 (d, J = 7.6, 15.4 Hz, 2H), 2.33-2.24 (m, 3H), 2.08-1.95 (m, 2H), 1.83 (m, 1H), 1.66-1.53 (m, 2H)	ES-LCMS m/z 704.2, 706.2 $[M+H]^+$.
256	 3-(4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-((3-메틸우레이도)메틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)프로판산	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.46 (s, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.87 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.53-7.47 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.71 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 3.59 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 3.54-3.33 (m, 5H), 3.28-3.16 (m, 3H), 3.15-3.03 (m, 4H), 2.92 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.76-2.67 (m, 3H), 2.02-1.95 (m, 2H), 1.82 (m, 1H), 1.65-1.53 (m, 2H)	ES-LCMS m/z 657.2, 659.2 $[M+H]^+$.
257	 1-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(3-(메틸술포닐)프로필)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)-3-메틸우레아	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.48-8.43 (m, 2H), 7.91-7.84 (m, 3H), 7.51 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 4.97 (br s, 2H), 4.55-4.40 (m, 2H), 4.12 (br s, 1H), 3.73 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 3.59 (d, J = 9.9 Hz, 3H), 3.49-3.35 (m, 5H), 3.23 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 3.14-3.01 (m, 6H), 2.68 (s, 3H), 2.41-2.30 (m, 2H), 1.99 (d, J = 14.1 Hz, 2H), 1.81 (br s, 1H), 1.61-1.47 (m, 2H)	ES-LCMS m/z 705.2, 707.2 $[M+H]^+$.

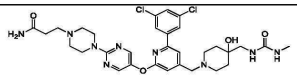
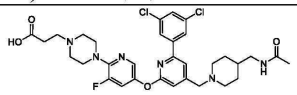
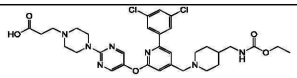
[3325]

258	 3-(4-(5-((5-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-3',5'-디클로로-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)프로판산	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.05 (d, J = 2.21 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 9.26 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 1.76 Hz, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.36-7.28 (m, 2H), 4.42 (br. s, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.02 (br. s, 1H), 3.93 (br. s, 1H), 3.68 (br. s, 2H), 3.57-3.39 (m, 6H), 3.09 (d, J = 6.62 Hz, 2H), 3.06-2.96 (m, 3H), 2.92 (t, J = 7.06 Hz, 2H), 2.00-1.90 (m, 5H), 1.80 (br. s, 1 H), 1.59-1.44 (m, 2 H)	ES-LCMS m/z 640.3, 642.3 $[M+H]^+$.
259	 *N*-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(3-(메틸술포닐)프로필)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.47 (s, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.87 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.50 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 4.95 (d, J = 13.7 Hz, 2H), 4.60-4.37 (m, 3H), 3.78-3.69 (m, 2H), 3.59 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 3.49-3.35 (m, 5H), 3.26-3.18 (m, 2H), 3.15-3.09 (m, 3H), 3.05 (s, 3H), 3.00-2.95 (m, 1H), 2.36 (d, J = 7.9, 15.5 Hz, 2H), 2.08-1.94 (m, 5H), 1.85 (br. s, 1H), 1.66-1.51 (m, 2H)	ES-LCMS m/z 690.3, 692.3 $[M+H]^+$.
260	 3-(4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-((3-메틸우레이도)메틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)프로판-1-술폰아미드	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.18 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.88-7.82 (m, 3H), 7.51 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.33-7.27 (m, 2H), 4.43 (s, 2H), 3.77 (br. s, 4H), 3.58 (d, J = 12.8 Hz, 3H), 3.53-3.38 (m, 5H), 3.25 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.14 (t, J = 12.3 Hz, 2H), 2.40-2.28 (m, 4H), 2.07 (d, J = 13.7 Hz, 3H), 1.66-1.57 (m, 2H)	ES-LCMS m/z 677.2, 679.2 $[M+H]^+$.

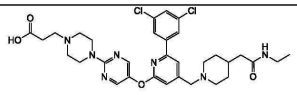
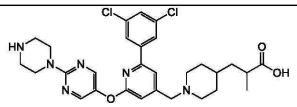
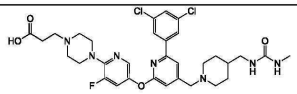
[3326]

261	 3-(4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-((3-메틸우레이도)메틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)프로판아미드	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.51-8.45 (m, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.86 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.40-7.33 (m, 1H), 4.87 (br s, 2H), 4.47 (s, 2H), 4.18-4.11 (m, 1H), 3.72 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.59 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 3.54-3.43 (m, 3H), 3.40-3.32 (m, 2H), 3.28-3.09 (m, 5H), 2.99-2.82 (m, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.02-1.93 (m, 2H), 1.88 (br s, 1H), 1.74-1.57 (m, 2H)	ES-LCMS m/z 656.2, 658.2 $[M+H]^+$.
262	 1-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(2-메톡시에틸)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)-3-메틸우레아	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.47 (s, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.88 (d, J = 1.3 Hz, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.35-7.32 (m, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.81-3.76 (m, 2H), 3.70 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 3.59 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 3.52-3.46 (m, 2H), 3.44 (s, 3H), 3.34 (s, 4H), 3.26-3.20 (m, 2H), 3.15-3.05 (m, 4H), 2.72 (s, 3H), 1.98 (d, J = 13.7 Hz, 2H), 1.84 (br. s, 1H), 1.66-1.56 (m, 2H)	ES-LCMS m/z 643.3, 645.3 $[M+H]^+$.
263	 3-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)프로판산	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.41 (s, 2H), 7.83 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 4.07 (br. s, 4H), 3.68 (s, 2H), 3.22-3.08 (m, 8H), 3.00 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 2.62 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.17 (t, J = 11.0 Hz, 2H), 1.96 (s, 3H), 1.77 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 1.57 (br. s, 1H), 1.43-1.27 (m, 2H)	ES-LCMS m/z 642.3, 644.3 $[M+H]^+$.
264	 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-(3-	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.22 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.11 (dd, J = 2.6, 9.7 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.88 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.56-7.47 (m,	ES-LCMS m/z 675.2, 677.2 $[M+H]^+$.

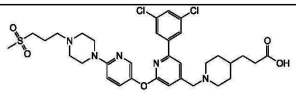
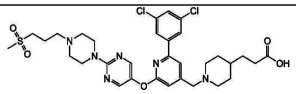
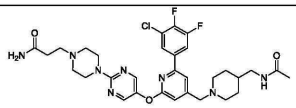
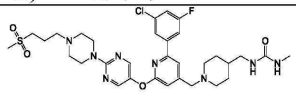
[3327]

	(메틸술포닐)프로필)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트아미드	2H), 7.38 (s, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.77 (br. s, 4H), 3.58 (d, *J* = 11.9 Hz, 3H), 3.51-3.41 (m, 3H), 3.40-3.31 (m, 4H), 3.13 (t, *J* = 12.1 Hz, 2H), 3.05 (s, 3H), 2.38 (td, *J* = 7.6, 15.7 Hz, 2H), 2.22 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.14-1.96 (m, 3H), 1.74-1.60 (m, 2H)	
265	 3-(4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-히드록시-4-((3-메틸우레이도)메틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)프로판아미드	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.51 (s, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.93-7.86 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 4.60-4.46 (m, 2H), 3.73 (d, *J* = 11.5 Hz, 2H), 3.61-3.34 (m, 10H), 3.25 (s, 4H), 2.86 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.78-2.72 (m, 3H), 2.07-1.96 (m, 2H), 1.83 (d, *J* = 14.1 Hz, 2H)	ES-LCMS *m/z* 672.3, 674.3 $[M+H]^+$.
266	 3-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)-3-플루오로피리딘-2-일)피페라진-1-일)프로판산	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.11 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.90 (d, *J* = 1.5 Hz, 2H), 7.65 (dd, *J* = 2.0, 12.5 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 4.61-4.43 (m, 2H), 4.22 (d, *J* = 11.0 Hz, 2H), 3.73 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 3.62 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 3.54 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.46-3.36 (m, 5H), 3.16-3.09 (m, 3H), 2.94 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.04-1.96 (m, 5H), 1.87 (br. s, 1H), 1.70-1.52 (m, 2H)	ES-LCMS *m/z* 661.2, 659.2 $[M+H]^+$.
267	 3-(4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-(((에톡시카르보닐)아미노)메틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.45 (s, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.85 (d, *J* = 1.3 Hz, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 4.58-4.43 (m, 2H), 4.18-3.98 (m, 3H), 3.71 (d, *J* = 11.9 Hz, 2H), 3.59 (d, *J* = 11.9 Hz, 2H), 3.54-3.42 (m, 4H), 3.34 (s, 1H), 3.27-3.19 (m, 2H), 3.12	ES-LCMS *m/z* 672.3, 674.3 $[M+H]^+$.

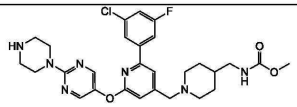
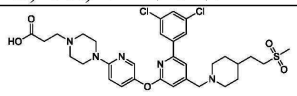
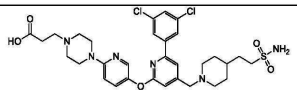
[3328]

	일)피페라진-1- 일)프로판산	(t, *J* = 12.3 Hz, 2H), 3.04 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.95 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.97 (d, *J* = 13.7 Hz, 2H), 1.83 (br. s, 1H), 1.69-1.54 (m, 2H), 1.21 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H)	
268	 3-(4-(5-((6-(3,5- 디클로로페닐)-4-((4-(2- (에틸아미노)-2- 옥소에틸)피페리딘-1- 일)메틸)피리딘-2- 일)옥시)피리미딘-2- 일)피페라진-1- 일)프로판산	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.46 (s, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.87 (d, *J* = 1.8 Hz, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.70 (d, *J* = 11.9 Hz, 2H), 3.57 (d, *J* = 12.3 Hz, 2H), 3.53-3.31 (m, 6H), 3.27-3.04 (m, 6H), 2.92 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.18 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.06 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 1.97 (d, *J* = 14.6 Hz, 2H), 1.71-1.58 (m, 2H), 1.10 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H)	ES-LCMS *m/z* 656.2, 658.2 $[M+H]^+$.
269	 3-(1-((2-(3,5- 디클로로페닐)-6-((2- (피페라진-1-일)피리미딘- 5-일)옥시)피리딘-4- 일)메틸)피페리딘-4-일)-2- 메틸프로판산	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.48 (s, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.88 (d, *J* = 1.8 Hz, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.19-4.06 (m, 4H), 3.55 (br. s, 2H), 3.40-3.32 (m, 4H), 3.11 (t, *J* = 12.1 Hz, 2H), 2.53 (dd, *J* = 6.8, 13.5 Hz, 1H), 2.08-1.92 (m, 2H), 1.73-1.51 (m, 4H), 1.39-1.29 (m, 1H), 1.21-1.07 (m, 3H)	ES-LCMS *m/z* 585.2; 587.2 $[M+H]^+$.
270	 3-(4-(5-((6-(3,5- 디클로로페닐)-4-((4-((3- 메틸우레이도)메틸)피페리 딘-1-일)메틸)피리딘-2- 일)옥시)-3- 플루오로피리딘-2- 일)피페라진-1- 일)프로판산	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.08 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.93-7.78 (m, 3H), 7.63 (dd, *J* = 2.2, 12.3 Hz, 1H), 7.51 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 4.55-4.35 (m, 2H), 4.18 (br. s, 2H), 3.71 (br. s, 2H), 3.59 (d, *J* = 12.3 Hz, 2H), 3.52 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.34 (br. s, 4H), 3.17-3.03 (m, 3H), 2.91 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.72-2.68 (m, 2H), 2.07-1.90 (m,	ES-LCMS *m/z* 674.2, 676.2 $[M+H]^+$.

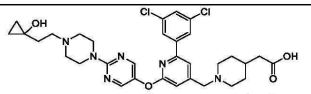
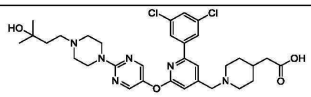
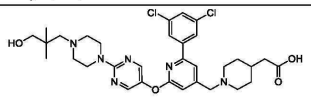
[3329]

		3H), 1.79 (br. s, 2H), 1.58-1.45 (m, 2H)	
271	 3-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-(3-(메틸술포닐)프로필)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)프로판산	^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ ppm 8.03-7.92 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.39-7.27 (m, 3H), 7.08-6.88 (m, 2H), 4.34-4.16 (m, 2H), 3.70 (s., 2H), 3.57-3.48 (m, 4H), 3.37-3.29 (m, 3H), 3.25 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 3.20 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 2.99 (s, 2H), 2.90 (d, J = 6.6 Hz, 4H), 2.20 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 2.11-2.02 (m, 2H), 1.79 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 1.48-1.22 (m, 4H)	ES-LCMS m/z 690.3, 692.3 $[M+H]^+$.
272	 3-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(3-(메틸술포닐)프로필)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)프로판산	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.50-8.37 (m, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.82 (s, 2H), 7.44-7.32 (m, 2H), 4.89 (s., 2H), 4.64-4.38 (m, 2H), 3.82-3.68 (m, 2H), 3.62-3.48 (m, 4H), 3.45-3.38 (m, 2H), 3.35 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.27-3.09 (m, 4H), 3.07 (s, 2H), 3.03-2.95 (m, 1H), 2.45-2.33 (m, 3H), 2.29-2.21 (m, 1H), 1.99 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 1.81 (s., 1H), 1.61 (d, J = 6.6 Hz, 4H)	ES-LCMS m/z 691.2, 693.2 $[M+H]^+$.
273	 3-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3-클로로-4,5-디플루오로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)프로판아미드	^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ ppm 8.31 (s, 2H), 7.55-7.29 (m, 3H), 7.05 (s, 1H), 4.56 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.91 (s., 2H), 3.62 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.50-3.31 (m, 5H), 3.27 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 3.09 (s., 1H), 3.03-2.80 (m, 5H), 2.76 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 1.91-1.85 (m, 5H), 1.74 (s., 1H), 1.45-1.30 (m, 2H)	ES-LCMS m/z 643.3, 645.3 $[M+H]^+$.
274		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.49 (s, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.62 (d, J =	ES-LCMS m/z 689.2,

[3330]

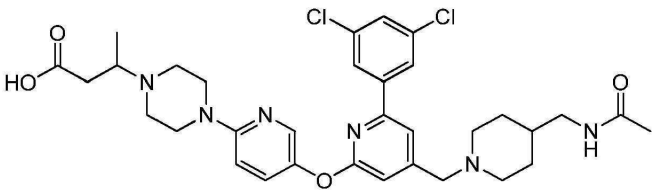
	1-((1-((2-(3-클로로-5-플루오로페닐)-6-((2-(4-(3-(메틸술포닐)프로필)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)-3-메틸우레아	9.3 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.25 (d, *J* =8.4 Hz, 1H), 4.62-4.37 (m, 3H), 4.14 (s, 1H), 3.74 (d, *J* = 11.0 Hz, 2H), 3.59 (d, *J* = 10.6 Hz, 2H), 3.54-3.45 (m, 2H), 3.44-3.38 (m, 2H), 3.37-3.31 (m, 3H), 3.25 (d, *J* = 11.9 Hz, 2H), 3.13 (s., 3H), 3.06 (s, 3H), 2.83-2.62 (m, 3H), 2.37 (s., 2H), 1.99 (d, *J* = 12.8 Hz, 2H), 1.87 (s., 1H), 1.64 (d, *J* = 11.5 Hz, 2H)	691.2 $[M+H]^+$.
275	 메틸 ((1-((2-(3-클로로-5-플루오로페닐)-6-((2-(피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)카르바메이트	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.44 (s, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.60 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.34-7.23 (m, 2H), 4.52 (s, 2H), 4.16-4.04 (m, 4H), 3.72-3.51 (m, 5H), 3.33 (m, 4H), 3.11-3.04 (m, 4H), 2.03-1.93 (m, 2H), 1.82 (m, 1H), 1.61-1.49 (m, 2H)	ES-LCMS *m/z* 570.3, 572.3 $[M+H]^+$.
276	 3-(4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-(2-(메틸술포닐)에틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)프로판산	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.20 (br. s, 1H), 7.99-7.86 (m, 4H), 7.53 (s, 1H), 7.35 (d, *J* = 11.5 Hz, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.83-3.35 (m, 10H), 3.32-3.27 (m, 2H), 3.25-3.19 (m, 2H), 3.14 (t, *J* = 11.8 Hz, 2H), 3.05-2.87 (m, 5H), 2.08 (d, *J* = 14.1 Hz, 2H), 1.93-1.76 (m, 3H), 1.62 (s, 2H)	ES-LCMS *m/z* 676.2, 678.2 $[M+H]^+$.
277	 3-(4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-(2-술파모일에틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)프로판산	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.20 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.02-7.95 (m, 2H), 7.88 (d, *J* = 1.8 Hz, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.44-7.34 (m, 2H), 4.48-4.42 (m, 2H), 3.94-3.66 (m, 4H), 3.64-3.45 (m, 6H), 3.39-3.32 (m, 2H), 3.20-3.08 (m, 4H), 2.95 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.04 (d, *J* = 14.1 Hz, 2H), 1.82	ES-LCMS *m/z* 677.1, 679.1 $[M+H]^+$.

[3331]

		(d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 1.62 (d, *J* = 11.9 Hz, 2H)	
278	 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(2-(1-히드록시시클로프로필)에틸)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.46 (s, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.88 (d, *J* = 1.2 Hz, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 4.90 (d, *J* = 15.3 Hz, 2H), 4.44 (s, 2H), 3.73-3.64 (m, 2H), 3.59 (d, *J* = 11.7 Hz, 2H), 3.51-3.38 (m, 4H), 3.24-3.06 (m, 6H), 2.59 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.36-2.29 (m, 2H), 2.13-2.03 (m, 3H), 1.71-1.63 (m, 2H), 1.08 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H)	ES-LCMS *m/z*: 641.3, 643.3 $[M+H]^+$.
279	 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(3-히드록시-3-메틸부틸)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.49-8.44 (m, 2H), 7.96-7.87 (m, 3H), 7.52 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 4.94 (d, *J* = 14.8 Hz, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.73 (d, *J* = 12.3 Hz, 2H), 3.59 (d, *J* = 11.5 Hz, 2H), 3.45-3.35 (m, 4H), 3.17 (q, *J* = 11.8 Hz, 4H), 2.34 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.07 (d, *J* = 14.3 Hz, 3H), 2.00-1.90 (m, 2H), 1.73-1.55 (m, 2H), 1.30 (s, 6H)	ES-LCMS *m/z* 643.3, 645.4 $[M+H]^+$.
280	 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(3-히드록시-2,2-디메틸프로필)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.45 (s, 2H), 7.86-7.89 (m, 3H), 7.51 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.11-4.14 (m, 5H), 3.89 (s, 2H), 3.59 (d, *J* = 12.3 Hz, 2H), 3.34 (d, *J* = 5.73 Hz, 5H), 3.11-3.17 (m, 2H), 2.36-2.39 (m, 2H), 2.06 (d, *J* = 15.44 Hz, 3H), 1.57-1.63 (m, 2H), 0.90 (s, 6H)	ES-LCMS *m/z* 643.3, 645.3 $[M+H]^+$.

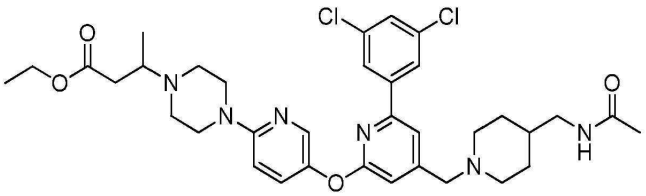
[3332]

[3333] 실시예 281: 3-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)부탄산, 4 히드로클로라이드



[3334]

[3335] 단계 1: 에틸 3-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)부타노에이트

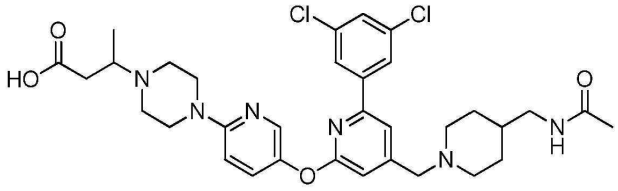


[3336]

[3337] N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드, 4 히드로클로라이드 (200 mg, 0.252 mmol) 및 (E)-에틸부트-2-에노에이트 (862 mg, 7.55 mmol)의 혼합물에 DIEA (220 μl, 1.258 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 마이크로웨이브 하에 150℃에서 2시간

동안 교반한 다음, 농축시켜 에틸 3-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)부타노에이트 (200 mg, 0.205 mmol, 81.0% 수율)의 갈색 오일을 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.12-8.01 (m, 1H), 7.74-7.60 (m, 2H), 7.44-7.30 (m, 2H), 7.27 (s, 1H), 6.96-6.83 (m, 2H), 4.15-4.09 (m, 4H), 3.79-3.51 (m, 5H), 3.46 (d, J = 5.7 Hz, 4H), 3.10 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.83 (d, J = 10.1 Hz, 2H), 2.67-2.51 (m, 3H), 1.99-1.90 (m, 5H), 1.62 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 1.48 (br. s, 1H), 1.25-1.20 (m, 8H); ES-LCMS m/z 683.3, 685.3 $[M+H]^+$.

[3338] 단계 2: 3-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)부탄산, 4 히드로클로라이드

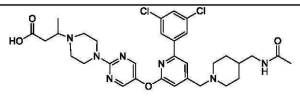
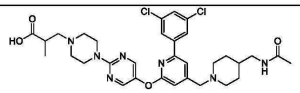
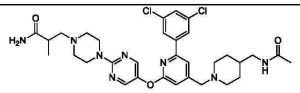
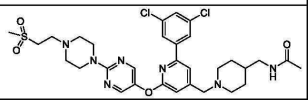


[3339]

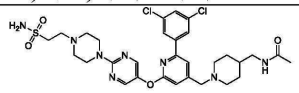
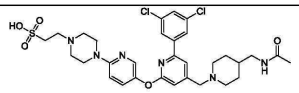
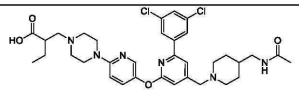
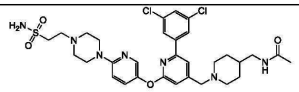
[3340] THF (5 mL) 및 물 (3 mL) 중 에틸 3-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)부타노에이트 (200 mg, 0.205 mmol)의 현탁액에 $LiOH \cdot H_2O$ (25.8 mg, 0.614 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 20℃에서 3시간 동안 교반한 다음, 1 N HCl을 사용하여 pH를 5로 조정하고, 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 정제용 HPLC (용리액으로서 $MeCN/H_2O$, 산성 조건)에 의해 정제하고, 동결건조시켜 3-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)부탄산, 4 히드로클로라이드 (23.26 mg, 0.028 mmol, 13.7% 수율)의 백색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.20 (br. s, 1H), 8.04 (br. s, 1H), 7.96 (br. s, 1H), 7.88 (d, J = 1.3 Hz, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.46 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.37 (br. s, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.92 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 3.83-3.31 (m, 10H), 3.20-2.98 (m, 4H), 2.78 (dd, J = 8.4, 17.2 Hz, 1H), 2.11-1.91 (m, 5H), 1.85 (br. s, 1H), 1.75-1.41 (m, 5H); ES-LCMS m/z 655.3, 657.3 $[M+H]^+$.

[3341] 실시예 282-297 (표 14)을 실시예 281에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

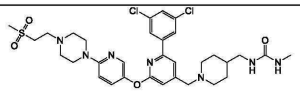
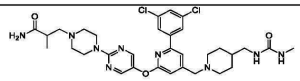
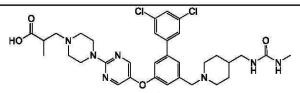
[3342] 표 14

실시예	구조 / 명칭	^{1}H NMR	LCMS
282	 3-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)부탄산	^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ ppm 8.28 (s, 2H), 7.44 (s, 3H), 7.22 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 4.22 (br. s, 2H), 3.72 (dd, J = 6.6, 12.3 Hz, 1H), 3.42 (d, J = 11.9 Hz, 5H), 3.32-3.05 (m, 5H), 2.98-2.84 (m, 4H), 2.79 (dd, J = 5.1, 17.0 Hz, 1H), 2.63 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 1.93-1.76 (m, 5H), 1.69 (br. s, 1H), 1.40-1.22 (m, 5H)	ES-LCMS m/z 656.3, 658.3 $[M+H]^+$.
283	 3-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)-2-메틸프로판산	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.49 (s, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.90 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.82-3.69 (m, 2H), 3.63-3.54 (m, 4H), 3.35-3.25 (m, 7H), 3.16 (d, J = 6.5 Hz, 4H), 2.03-1.98 (m, 5H), 1.89 (br. s, 1H), 1.78-1.55 (m, 2H), 1.37 (d, J = 7.0 Hz, 3H)	ES-LCMS m/z 656.3, 658.3 $[M+H]^+$.
284	 3-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)-2-메틸프로판아미드	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.33-8.27 (m, 2H), 7.81 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.43 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 3.86-3.80 (m, 4H), 3.64 (s, 2H), 3.08 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.96 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 2.74-2.62 (m, 4H), 2.58-2.49 (m, 2H), 2.32 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 2.12 (t, J = 11.0 Hz, 2H), 1.93 (s, 3H), 1.73 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 1.53 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 1.36-1.28 (m, 2H), 1.13 (d, J = 6.6 Hz, 3H)	ES-LCMS m/z 655.1, 657.1 $[M+H]^+$.
285		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.47 (s, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.87 (d, J = 1.8 Hz, 2H),	ES-LCMS m/z 676.2,

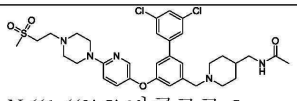
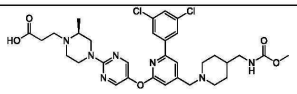
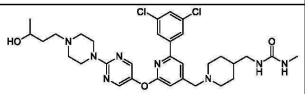
[3343]

	N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(2-(메틸술포닐)에틸)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드	7.49 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.87-3.68 (m, 6H), 3.59 (d, *J* = 12.3 Hz, 3H), 3.40-3.31 (m, 5H), 3.17-3.03 (m, 7H), 2.05-1.92 (m, 5H), 1.86 (br. s, 1H), 1.67-1.52 (m, 2H)	678.2 $[M+H]^+$.
286	 *N*-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(2-술파모일에틸)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.34 (s, 2H), 7.84 (d, *J* = 1.5 Hz, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 3.92-3.86 (m, 4H), 3.66 (s, 2H), 3.39-3.34 (m, 2H), 3.10 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.01-2.88 (m, 4H), 2.65 (t, *J* = 5.0 Hz, 4H), 2.14 (t, *J* = 11.0 Hz, 2H), 1.96 (s, 3H), 1.76 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 1.57 (br. s, 1H), 1.36 (br. s, 2H)	ES-LCMS *m/z* 677.2, 679.2 $[M+H]^+$.
287	 2-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)에탄술폰산	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.29-8.20 (m, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.88 (d, *J* = 1.8 Hz, 2H), 7.64-7.60 (m, 1H), 7.50 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.96-3.52 (m, 10H), 3.41-3.31 (m, 4H), 3.20-3.06 (m, 4H), 2.03-1.94 (m, 5H), 1.87 (br. s, 1H), 1.70-1.56 (m, 2H)	ES-LCMS *m/z* 677.3, 679.2 $[M+H]^+$.
288	 2-((4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)메틸)부탄산	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.17 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.97-7.83 (m, 3H), 7.80 (s., 1H), 7.50 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.61-4.28 (m, 4H), 3.97-3.36 (m, 10H), 3.21-2.87 (m, 5H), 2.09-1.91 (m, 5H), 1.79 (qd, *J* = 7.5, 15.0 Hz, 3H), 1.65-1.50 (m, 2H), 1.11-0.95 (m, 3H)	ES-LCMS *m/z* 669.3, 671.3 $[M+H]^+$.
289		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.11 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.92 (dd, *J* = 2.4, 9.5 Hz,	ES-LCMS *m/z* 676.3,

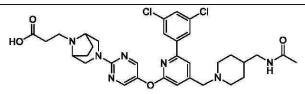
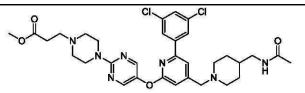
[3344]

	N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-(2-술파모일에틸)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드	1H), 7.85 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 1.8 Hz, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.34 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.90 (br. s, 4H), 3.67-3.45 (m, 9H), 3.25 (br. s, 1H), 3.09-2.95 (m, 4H), 1.94-1.83 (m, 5H), 1.76 (br. s, 1H), 1.56-1.43 (m, 2H)	678.2 $[M+H]^+$.
290	 1-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-(2-(메틸술포닐)에틸)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)-3-메틸우레아	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.23 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 8.14 (dd, *J* = 2.2, 9.7 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.88 (d, *J* = 1.8 Hz, 2H), 7.57-7.48 (m, 2H), 7.43-7.37 (m, 1H), 4.50-4.41 (m, 2H), 4.28-3.99 (m, 4H), 3.81 (dd, *J* = 3.7, 10.8 Hz, 5H), 3.72-3.57 (m, 5H), 3.19-2.95 (m, 7H), 2.78-2.62 (m, 3H), 1.98 (d, *J* = 13.7 Hz, 2H), 1.82 (br. s, 1H), 1.66-1.52 (m, 2H)	ES-LCMS *m/z* 690.3, 692.3 $[M+H]^+$.
291	 3-(4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-((3-메틸우레이도)메틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)-2-메틸프로판아미드	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.48 (s, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.89 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.40-7.29 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.83-3.43 (m, 7H), 3.32-3.03 (m, 10H), 2.77-2.67 (m, 3H), 2.01 (d, *J* = 14.1 Hz, 2H), 1.84 (br. s, 1H), 1.65-1.50 (m, 2H), 1.32 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H)	ES-LCMS *m/z* 670.3, 672.3 $[M+H]^+$.
292	 3-(4-(5-((3',5'-디클로로-5-((4-((3-메틸우레이도)메틸)피페리딘-1-일)메틸)-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)-2-메틸프로판산	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.40 (s, 2H), 7.66 (d, *J* = 1.5 Hz, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.31 (br. s, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.71 (br. s, 2H), 3.61 (dd, *J* = 9.8, 13.3 Hz, 2H), 3.53 (d, *J* = 11.0 Hz, 3H), 3.40-3.34 (m, 2H), 3.31-3.21 (m, 4H), 3.13 (br. s, 1H), 3.08 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.04-2.99 (m, 1H), 2.74-2.68	ES-LCMS *m/z* 670.3, 672.3 $[M+H]^+$.

[3345]

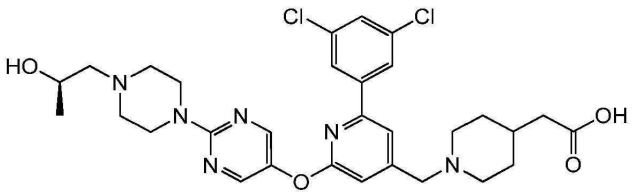
		(m, 3H), 1.98 (d, *J* = 13.6 Hz, 2H), 1.80 (br. s, 1H), 1.58-1.47 (m, 2H), 1.36 (d, *J* = 7.5 Hz, 3H)	
293	 *N*-((1-((3',5'-디클로로-5-((6-(4-(2-(메틸술포닐)에틸)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.05 (d, *J* = 2.65 Hz, 1H), 7.90 (dd, *J* = 9.48, 2.87 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 1.76 Hz, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.45-7.40 (m, 2H), 7.38 (s, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.97 (br. s, 4H), 3.82-3.75 (m, 4H), 3.63 (br. s, 4H), 3.50 (d, *J* = 12.35 Hz, 2H), 3.13 (s, 3H), 3.09 (d, *J* = 6.62 Hz, 2H), 3.01 (t, *J* = 12.13 Hz, 2H), 1.99-1.91 (m, 5H), 1.80 (br. s, 1H), 1.59-1.46 (m, 2H)	ES-LCMS *m/z* 674.3, 676.3 $[M+H]^+$.
294	 (*S*)-3-(4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-(((메톡시카르보닐)아미노)메틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)-2-메틸피페라진-1-일)프로판산	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.48-8.42 (m, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.86 (d, *J* = 1.3 Hz, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 4.87 (m, 1H), 4.83-4.67 (m, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.86-3.72 (m, 2H), 3.70-3.38 (m, 10H), 3.25-3.00 (m, 4H), 2.95-2.90 (m, 2H), 1.97 (d, *J* = 13.7 Hz, 2H), 1.83 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 1.64-1.52 (m, 4H), 1.42 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H)	ES-LCMS *m/z* 672.3, 674.4 $[M+H]^+$.
295	 1-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(3-히드록시부틸)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)-3-메틸우레아	^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ ppm 8.34 (s, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.46 (s, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 4.59 (d, *J* = 14.6 Hz, 2H), 4.29 (s, 2H), 3.95-3.80 (m, 1H), 3.65 (d, *J* = 11.0 Hz, 2H), 3.49 (d, *J* = 11.5 Hz, 2H), 3.39-3.21 (m, 4H), 3.12-2.91 (m, 6H), 2.58 (s, 3H), 1.99-1.79 (m, 4H), 1.73 (br.s., 1H), 1.51-1.29 (m, 2H), 1.17 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H)	LC-MS *m/z* 657.3, 659.3 $[M+H]^+$.

[3346]

296	 3-(3-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)프로판산	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.42 (s, 2H), 7.84 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.47 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 4.75 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 4.15 (br s, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.52-3.41 (m, 2H), 3.31-3.27 (m, 2H), 3.16-3.09 (m, 2H), 2.98 (br d, J = 12.0 Hz, 2H), 2.65 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.33-2.25 (m, 2H), 2.19-2.09 (m, 2H), 2.06-2.00 (m, 2H), 1.96 (s, 3H), 1.76 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 1.61-1.50 (m, 1H), 1.43-1.30 (m, 2H)	ES-LCMS m/z 668.3, 670.3 $[M+H]^+$.
297	 메틸 3-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)프로파노에이트	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.27 (s, 2H), 7.71 (d, J = 1.98 Hz, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.32 (t, J = 1.87 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 5.51 (s, 1H), 3.89-3.76 (m, 4H), 3.69 (s, 3H), 3.50 (s, 2H), 3.15 (t, J = 6.39 Hz, 2H), 2.87 (d, J = 11.47 Hz, 2H), 2.78-2.67 (m, 2H), 2.61-2.49 (m, 6H), 2.06-1.94 (m, 5H), 1.68 (d, J = 11.03 Hz, 2H), 1.53 (s, 1H), 1.38-1.19 (m, 2H)	ES-LCMS m/z 656.3, 658.3 $[M+H]^+$.

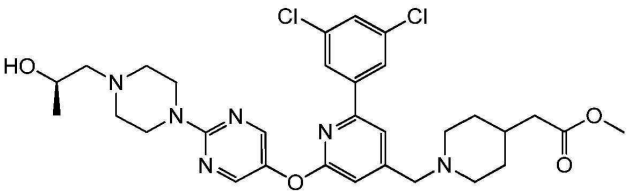
[3347]

[3348] 실시예 298: (R)-2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(2-히드록시프로필)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산, 4 히드로클로라이드



[3349]

[3350] 단계 1: (R)-메틸 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(2-히드록시프로필)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트

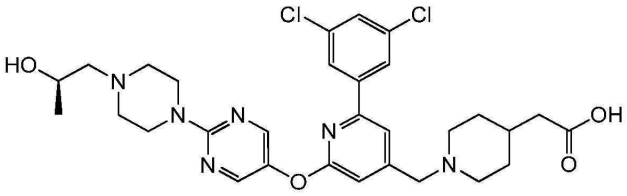


[3351]

[3352] MeOH (4 mL) 중 메틸 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트, 4 히드로클로라이드 (0.3 g, 0.335 mmol) 및 DIEA (0.234 mL, 1.338 mmol)의 용액에 (R)-2-메틸옥시란 (0.039 g, 0.669 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 8시간 동안 교반한 다음, 농축시켜 (R)-메틸 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(2-히드록시프로필)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트 (0.25 g, 0.291 mmol, 87.0% 수율)의 갈색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.36-8.26 (m, 2H), 7.77-7.68 (m, 2H), 7.46 (br. s, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 3.68-3.63 (m, 6H), 3.11-3.05 (m, 4H), 2.90 (d, J = 10.6 Hz, 4H), 2.70-2.47 (m, 6H), 2.16-2.05 (m, 3H), 1.54 (s, 5H), 1.17 (d, J = 6.2 Hz, 2H); ES-LCMS m/z 629.2, 631.2 $[M+H]^+$.

[3353] 단계 2: (R)-2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(2-히드록시프로필)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피

리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산, 4 히드로클로라이드

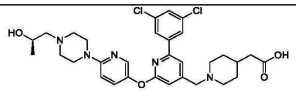
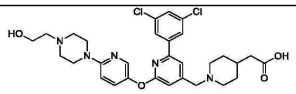
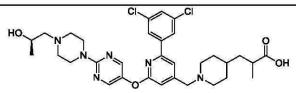


[3354]

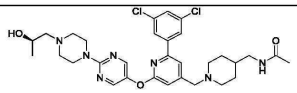
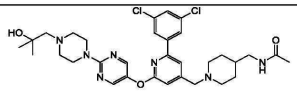
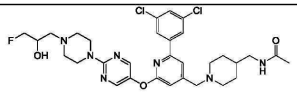
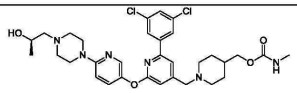
[3355] THF (10 mL) 및 H_2O (10.00 mL) 중 (R)-메틸 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(2-히드록시프로필)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트 (0.25 g, 0.291 mmol)의 용액에 LiOH·H_2O (0.021 g, 0.872 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 30℃에서 6시간 동안 교반한 다음, 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 정제용 HPLC (용리액으로서 MeCN/H_2O, 산성 조건)에 의해 정제하고, 동결건조시켜 (R)-2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(2-히드록시프로필)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산, 4 히드로클로라이드 (117.52 mg, 0.154 mmol, 53.0% 수율)의 백색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.47-8.44 (m, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.87 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.49 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 4.80 (m, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.35-4.17 (m, 1H), 3.72 (t, J = 13.0 Hz, 2H), 3.61-3.44 (m, 4H), 3.27-3.07 (m, 6H), 2.32 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.19-1.97 (m, 3H), 1.71-1.58 (m, 2H), 1.25 (d, J = 6.2 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 615.2;617.2 $[M+H]^+$.

[3356] 실시예 299-317 (표 15)을 실시예 298에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

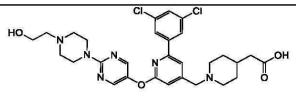
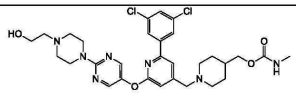
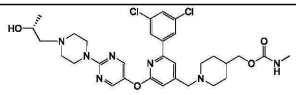
[3357] 표 15

실시예	구조 / 명칭	^{1}H NMR	LCMS
299	 (*R*)-2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-(2-히드록시프로필)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.31-8.23 (m, 2H), 8.07 (s, 1H), 7.91 (d, J = 1.0 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 4.56-4.19 (m, 5H), 3.89 (br. s, 4H), 3.67-3.45 (m, 4H), 3.20 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 2.78-2.50 (m, 2H), 2.40-2.27 (m, 2H), 2.17-2.04 (m, 3H), 1.73 (q, J = 12.0 Hz, 2H), 1.29 (d, J = 6.0 Hz, 3H)	ES-LCMS *m/z* 614.2, 616.3 $[M+H]^+$.
300	 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.04 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.50 (dd, J = 2.9, 9.0 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 6.98-6.93 (m, 2H), 3.79 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.67-3.61 (m, 4H), 3.00 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 2.93-2.88 (m, 4H), 2.80 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.29-2.16 (m, 4H), 1.79 (d, J = 12.8 Hz, 3H), 1.38 (m, 2H)	ES-LCMS *m/z* 600.3, 602.3 $[M+H]^+$.
301	 3-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-((*R*)-2-히드록시프로필)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)-2-메틸프로판산	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.45 (s, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.85 (d, J = 1.3 Hz, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 4.88-4.76 (m, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.33-4.08 (m, 1H), 3.73 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 3.64-3.40 (m, 4H), 3.29-3.16 (m, 3H), 3.16-2.98 (m, 3H), 2.61-2.51 (m, 1H), 2.09-1.80 (m, 2H), 1.77-1.55 (m, 4H), 1.38-1.30 (m, 1H), 1.25 (d, J = 5.7	ES-LCMS *m/z* 643.3, 645.3 $[M+H]^+$.

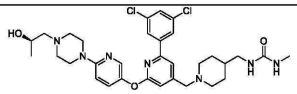
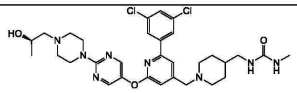
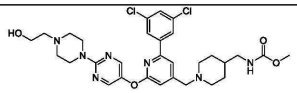
[3358]

		Hz, 3H), 1.14 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H)	
302	 (*R*)-*N*-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(2-히드록시프로필)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.47 (s, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.88 (d, *J* = 1.8 Hz, 2H), 7.53-7.48 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 4.86-4.76 (m, 2H), 4.55-4.40 (m, 2H), 4.30-4.20 (m, 1H), 3.79-3.67 (m, 2H), 3.63-3.46 (m, 4H), 3.27-3.18 (m, 3H), 3.17-3.03 (m, 5H), 2.00-1.95 (m, 5H), 1.85 (br. s, 1H), 1.67-1.52 (m, 2H), 1.25 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H)	ES-LCMS *m/z* 628.3, 630.3 $[M+H]^+$.
303	 *N*-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(2-히드록시-2-메틸프로필)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.47 (s, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.88 (d, *J* = 1.8 Hz, 2H), 7.51 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 4.66 (d, *J* = 14.6 Hz, 2H), 4.44 (s, 2H), 3.83-3.69 (m, 5H), 3.59 (d, *J* = 11.9 Hz, 3H), 3.28 (s, 2H), 3.17-3.04 (m, 4H), 2.03-1.95 (m, 5H), 1.86 (br. s, 1H), 1.64-1.55 (m, 2H), 1.39 (s, 6H)	ES-LCMS *m/z* 642.3, 644.3 $[M+H]^+$.
304	 *N*-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(3-플루오로-2-히드록시프로필)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.46 (s, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.87 (d, *J* = 1.8 Hz, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 4.55-4.48 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.40-4.27 (m, 2H), 3.74 (d, *J* = 11.5 Hz, 2H), 3.64-3.42 (m, 5H), 3.39-3.32 (m, 4H), 3.28-3.18 (m, 1H), 3.16-3.03 (m, 4H), 2.02-1.92 (m, 5H), 1.84 (br. s, 1H), 1.63-1.49 (m, 2H)	ES-LCMS *m/z* 646.3, 648.3 $[M+H]^+$.
305	 (*R*)-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-(2-	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.01 (s, 1H), 7.75 (s, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.46-7.43 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.88-6.86 (m, 1H), 3.97-	ES-LCMS *m/z* 643.3, 645.3 $[M+H]^+$.

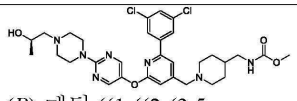
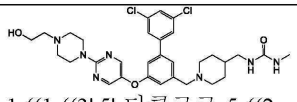
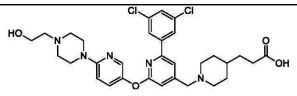
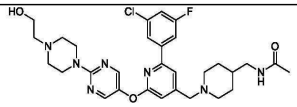
[3359]

	히드록시프로필)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸 메틸카르바메이트	3.88 (m, 3H), 3.52 (s, 6H), 2.89 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 2.68-2.63 (m, 7H), 2.61-2.60 (m, 2H), 2.03 (m, 2H), 1.67-1.70 (m, 3H), 1.17(m, 2H), 1.15 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H)	
306	 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산	^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ ppm 8.31 (br. s, 2H), 7.49 (d, *J* = 17.6 Hz, 3H), 7.33 (br. s, 1H), 7.04 (br. s, 1H), 4.55 (br. s, 2H), 4.24 (br. s, 2H), 3.85-3.80 (m, 2H), 3.59 (br. s, 2H), 3.46-3.33 (m, 4H), 3.25-3.21 (m, 2H), 3.10 (br. s, 2H), 2.97 (t, *J* = 12.3 Hz, 2H), 2.22 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 1.89 (d, *J* = 13.7 Hz, 3H), 1.39 (d, *J* = 12.8 Hz, 2H)	ES-LCMS *m/z* 601.3, 603.3 $[M+H]^+$.
307	 (1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸 메틸카르바메이트	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.33-8.27 (m, 2H), 7.81 (d, *J* = 1.3 Hz, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 3.90 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.88-3.83 (m, 4H), 3.73 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.61 (s, 2H), 2.94 (d, *J* = 10.6 Hz, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.64-2.56 (m, 6H), 2.10 (t, *J* = 11.5 Hz, 2H), 1.73 (d, *J* = 12.8 Hz, 2H), 1.66 (br. s, 1H), 1.44-1.35 (m, 2H)	ES-LCMS *m/z* 630.2, 632.3 $[M+H]^+$.
308	 (*R*)-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(2-히드록시프로필)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸 메틸카르바메이트	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.48 (s, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.87 (d, *J* = 1.8 Hz, 2H), 7.47 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 4.88-4.78 (m, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.31-4.22 (m, 1H), 3.95 (d, *J* = 5.3 Hz, 2H), 3.74 (t, *J* = 10.8 Hz, 2H), 3.65-3.43 (m, 4H), 3.30-3.06 (m, 6H), 2.75-2.65 (m, 3H), 1.99 (d, *J* = 12.8 Hz, 3H),	ES-LCMS *m/z* 644.5, 646.5 $[M+H]^+$.

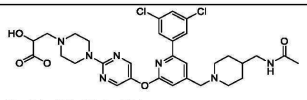
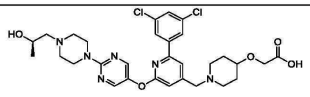
[3360]

		1.80-1.65 (m, 2H), 1.25 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H)	
309	 (*R*)-1-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-(2-히드록시프로필)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)-3-메틸우레아	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) *δ* ppm 8.25 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.19 (dd, *J* = 2.5, 9.5 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.91 (d, *J* = 1.0 Hz, 2H), 7.60-7.52 (m, 2H), 7.44-7.40 (m, 1H), 4.48 (s, 4H), 4.34-4.24 (m, 1H), 3.93-3.68 (m, 4H), 3.62 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 3.46 (br. s, 3H), 3.24-3.05 (m, 5H), 2.76-2.69 (m, 3H), 2.01 (d, *J* = 13.6 Hz, 2H), 1.85 (br. s, 1H), 1.68-1.54 (m, 2H), 1.29 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H)	ES-LCMS *m/z* 642.3, 644.3 $[M+H]^+$.
310	 (*R*)-1-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(2-히드록시프로필)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)-3-메틸우레아	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) *δ* ppm 8.45 (s, 2H), 7.92 (br. s, 1H), 7.87 (s, 2H), 7.50 (br. s, 1H), 7.32 (br. s, 1H), 4.81 (br. s, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.25 (br. s, 1H), 3.77-3.67 (m, 2H), 3.59 (d, *J* = 11.9 Hz, 2H), 3.54-3.43 (m, 2H), 3.23 (d, *J* = 13.2 Hz, 3H), 3.15-3.03 (m, 5H), 2.71-2.65 (m, 3H), 1.98 (d, *J* = 13.7 Hz, 2H), 1.82-1.80 (m, 1H), 1.57-1.55 (m, 2H), 1.25 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H)	ES-LCMS *m/z* 643.2 645.2 $[M+H]^+$.
311	 메틸 ((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)카르바메이트	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) *δ* ppm 8.31 (s, 2H), 7.81 (d, *J* = 1.3 Hz, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 3.88-3.84 (m, 4H), 3.73 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.61-3.59 (m, 5H), 3.00 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.93 (d, *J* = 11.5 Hz, 2H), 2.64-2.57 (m, 6H), 2.07 (t, *J* =10.8 Hz, 2H), 1.71 (d, *J* = 12.3 Hz, 2H), 1.50 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 1.33-1.26 (m, 2H)	ES-LCMS *m/z* 630.3, 632.3 $[M+H]^+$.

[3361]

312	 (*R*)-메틸 ((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(2-히드록시프로필)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)카르바메이트	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.47 (s, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.89 (d, J = 1.0 Hz, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 4.60-4.41 (m, 2H), 4.36-4.21 (m, 1H), 3.82-3.50 (m, 9H), 3.32-3.05 (m, 10H), 2.00 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 1.85 (br. s, 1H), 1.70-1.49 (m, 2H), 1.28 (d, J = 6.0 Hz, 3H)	ES-LCMS *m/z* 644.3, 646.3 $[M+H]^+$.
313	 1-((1-((3',5'-디클로로-5-((2-(4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)-3-메틸우레아	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.47-8.41 (m, 2H), 7.68 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 7.63 (br. s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.38 (br. s, 1H), 4.87 (d, J = 14.6 Hz, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.18-4.13 (m, 1H), 3.99-3.96 (m, 1H), 3.74 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 3.63-3.46 (m, 4H), 3.45-3.34 (m, 4H), 3.17-3.01 (m, 4H), 2.77 (s, 3H), 1.98 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 1.87 (m, 1H), 1.60 (m, 2H)	ES-LCMS *m/z* 628.3, 630.3 $[M+H]^+$.
314	 3-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)프로판산	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.24 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.20-8.10 (m, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.91 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 7.60-7.49 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.14-3.95 (m, 4H), 3.94-3.60 (m, 5H), 3.57-3.34 (m, 5H), 3.13 (t, J = 11.8 Hz, 2H), 2.48-2.31 (m, 2H), 2.03 (m, 2H), 1.85-1.57 (m, 5H)	ES-LCMS *m/z* 614.2, 616.2 $[M+H]^+$.
315	 *N*-((1-((2-(3-클로로-5-플루오로페닐)-6-((2-(4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.53 (s, 2H), 8.06 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.62 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.22 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.86 (d, J = 14.6 Hz, 2H), 4.60-4.44 (m, 2H), 4.00-3.93 (m, 2H), 3.77 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 3.64-3.53	ES-LCMS *m/z* 598.3, 600.2 $[M+H]^+$.

[3362]

	일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드	(m, 4H), 3.42-3.31 (m, 4H), 3.17 (d, J = 5.3 Hz, 4H), 2.04 (s, 3H), 2.02-1.88 (m, 3H), 1.84-1.30 (m, 2H)	
316	 3-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)-2-히드록시프로판산	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.58-8.33 (m, 2H), 7.88-7.81 (m, 3H), 7.76 (s, 1H), 7.64 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.08-6.99 (m, 1H), 4.24-4.06 (m, 1H), 3.83-3.57 (m, 8H), 3.42-3.38 (m, 2H), 2.91 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 2.64 (d, J = 7.1 Hz, 6H), 1.78 (s, 4H), 1.62 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 1.26-1.09 (m, 2H)	LC-MS m/z 658.3, 660.3 $[M+H]^+$.
317	 (*R*)-2-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(2-히드록시프로필)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)옥시)아세트산	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.51-8.43 (m, 2H), 7.95-7.87 (m, 3H), 7.50 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.39- 7.28 (m, 1H), 4.81 (br s, 2H), 4.47-4.40 (m, 2H), 4.33-4.05 (m, 4H), 3.88-3.41 (m, 8H), 3.28- 3.03 (m, 5H), 2.34-2.15 (m, 2H), 2.09-1.83 (m, 2H), 1.25 (d, J = 6.2 Hz, 3H)	ES-LCMS m/z 631.3, 633.3 $[M+H]^+$.

[3363]

[3364] 실시예 318: ((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)보론산, 4 히드로클로라이드

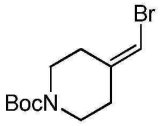
[3365]

[3366] 단계 1: tert-부틸 4-(디브로모메틸렌)피페리딘-1-카르복실레이트

[3367]

[3368] DCM (800 mL) 중 tert-부틸 4-옥소피페리딘-1-카르복실레이트 (30 g, 151 mmol) 및 PPh_3 (79 g, 301 mmol)의 혼합물에 0℃에서 CBr_4 (100 g, 301 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 N_2 분위기 하에 0℃에서 1시간 동안, 이어서 N_2 분위기 하에 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (순수한 PE에서 PE/EtOAc = 10/1, TLC: PE/EtOAc = 5/1, R_f = 0.7)에 의해 정제하여 tert-부틸 4-(디브로모메틸렌)피페리딘-1-카르복실레이트 (10 g, 25.9 mmol, 17.2% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 3.43 (t, J = 5.7 Hz, 4H), 2.52-2.46 (m, 4H), 1.47-1.43 (m, 9H); ES-LCMS m/z 299.9, 301.9 $[M-t-Bu+H]^+$.

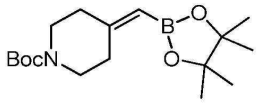
[3369] 단계 2: tert-부틸 4-(브로모메틸렌)피페리딘-1-카르복실레이트



[3370]

[3371] MeOH (200 mL) 및 THF (100 mL) 중 tert-부틸 4-(디브로모메틸렌)피페리딘-1-카르복실레이트 (9.5 g, 24.62 mmol) 및 염화암모늄 (10.53 g, 197 mmol)의 혼합물을 N_2 분위기 하에 0℃에서 1시간 동안 교반하고, Zn (6.44 g, 98 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 N_2 분위기 하에 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (순수한 PE에서 PE/EtOAc = 10/1, TLC: PE/EtOAc = 5/1, R_f = 0.65)에 의해 정제하여 tert-부틸 4-(브로모메틸렌)피페리딘-1-카르복실레이트 (6 g, 19.77 mmol, 80.0% 수율)를 연황색 고체로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 6.12 (s, 1H), 3.45-3.39 (m, 4H), 2.40-2.36 (m, 2H), 2.27-2.24 (m, 2H), 1.45 (s, 9H); ES-LCMS m/z 220.1, 222.1 $[M-t-Bu+H]^+$.

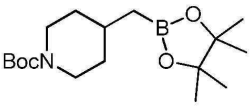
[3372] 단계 3: tert-부틸 4-((4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)메틸렌)피페리딘-1-카르복실레이트



[3373]

[3374] 톨루엔 (120 mL) 중 tert-부틸 4-(브로모메틸렌)피페리딘-1-카르복실레이트 (4 g, 13.18 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보롤란) (6.69 g, 26.4 mmol), Ph_3P (0.346 g, 1.318 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (1.207 g, 1.318 mmol) 및 KOAc (3.88 g, 39.5 mmol)의 혼합물을 N_2 분위기 하에 110℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (순수한 PE에서 PE/EtOAc = 8/1, TLC: PE/EtOAc = 5/1, R_f = 0.6)에 의해 정제하여 tert-부틸 4-((4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)메틸렌)피페리딘-1-카르복실레이트 (3 g, 7.05 mmol, 53.5% 수율)를 연황색 고체로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 5.09 (s, 1H), 3.48-3.37 (m, 4H), 2.63-2.56 (m, 2H), 2.24 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.23 (s, 12H); ES-LCMS m/z 224.1 $[M-Boc+H]^+$.

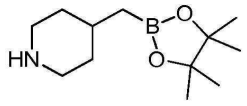
[3375] 단계 4: tert-부틸 4-((4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트



[3376]

[3377] MeOH (40 mL) 중 tert-부틸 4-((4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)메틸렌)피페리딘-1-카르복실레이트 (2.9 g, 6.82 mmol)의 혼합물에 Pd/C (10 wt%, 1.5 g, 1.41 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 H_2 분위기 (15 psi) 하에 20℃에서 15분 동안 교반하였다. 고체를 여과하고, 용매를 농축시켜 tert-부틸 4-((4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트의 조 생성물 (2.5 g, 5.76 mmol, 85.0% 수율)을 연황색 오일로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 2.84-2.61 (m, 4H), 1.71-1.52 (m, 4H), 1.43 (s, 9H), 1.22 (s, 12H), 1.12-1.06 (m, 1H), 0.71 (d, J = 6.6 Hz, 2H); ES-LCMS m/z 226.1 $[M-Boc+H]^+$.

[3378] 단계 5: 4-((4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)메틸)피페리딘, 트리플루오로아세트산 염

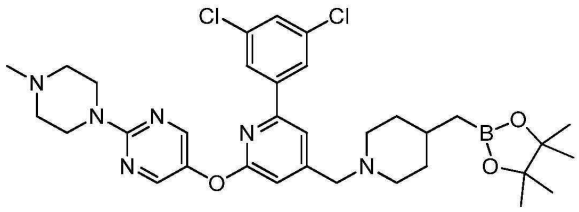


[3379]

[3380] tert-부틸 4-((4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (2.4 g, 5.53 mmol)를 TFA (4 mL, 51.9 mmol) 및 DCM (16 mL) 중에 용해시켰다. 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 4-((4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)메틸)피페리딘, 트리플루오로아세트산 (2.3 g, 4.75 mmol, 86.0% 수율)을 연황색 오일로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 2.99-2.91 (m, 2H), 2.84-2.60 (m, 2H), 1.93 (d, J = 14.1 Hz, 2H), 1.78 (m, J = 3.7, 7.3, 11.1 Hz, 1H), 1.44-1.32 (m, 2H), 1.22-1.18 (m, 12H), 0.79 (d, J = 7.1 Hz, 2H); ES-LCMS m/z 226.1 $[M+H]^+$.

[3381] 단계 6: 5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-((4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)메틸)피페리딘-1-

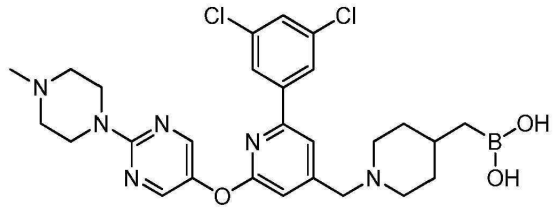
일)메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘



[3382]

[3383] DMF (10 mL) 중 (2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸 메탄술포네이트 (150 mg, 0.257 mmol) 및 4-((4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)메틸)피페리딘, 트리플루오로아세트산 (499 mg, 1.030 mmol)의 용액에 DIEA (0.450 mL, 2.57 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 40℃에서 12시간 동안 교반하였다. 용매를 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 50/1에서 10/1, TLC: DCM/MeOH = 10/1, R_f = 0.7)에 의해 정제하여 5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-((4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)메틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘 (160 mg, 0.171 mmol, 66.6% 수율)을 연황색 고체로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.40 (s, 2H), 7.96 (s, 2H), 7.82 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.47 (br s, 1H), 7.15 (br s, 1H), 4.59 (br s, 2H), 3.73-3.67 (m, 4H), 3.33 (s, 3H), 3.24-3.20 (m, 4H), 2.99-2.86 (m, 4H), 1.98-1.95 (m, 2H), 1.81-1.78 (m, 1H), 1.55-1.50 (m, 2H), 1.20 (d, J = 18.3 Hz, 12H), 0.79 (d, J = 7.1 Hz, 2H); LCMS m/z 653.0, 655.0 $[M+H]^+$.

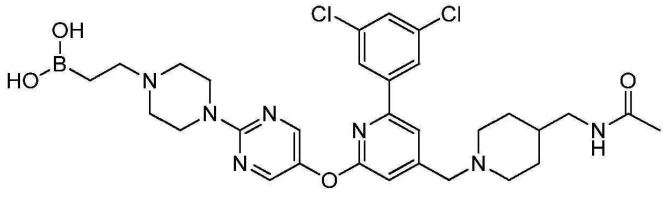
[3384] 단계 7: ((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)보론산, 4 히드로클로라이드



[3385]

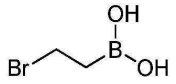
[3386] HCl (12 N, 3 mL, 36 mmol) 및 물 (3 mL) 중 5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-((4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)메틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘 (150 mg, 0.161 mmol)의 혼합물을 80℃에서 20분 동안 교반하였다. 용매를 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 정제용 HPLC (용리액으로서 MeCN/H_2O, 산성 조건)에 의해 정제하고, 동결건조시켜 ((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)보론산, 4 히드로클로라이드 (74.37 mg, 0.103 mmol, 63.9% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.44 (s, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.88-7.86 (m, 1H), 7.85 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.50 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 4.93 (d, J = 14.3 Hz, 2H), 4.39 (s, 2H), 3.60 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 3.52 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 3.34 (br s, 2H), 3.21-3.14 (m, 2H), 3.11-3.04 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.00 (d, J = 14.6 Hz, 2H), 1.81 (br s, 1H), 1.55-1.47 (m, 2H), 0.83 (d, J = 6.8 Hz, 2H); LCMS m/z 571.0, 572.9 $[M+H]^+$.

[3387] 실시예 319: (2-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)에틸)보론산, 4 히드로클로라이드



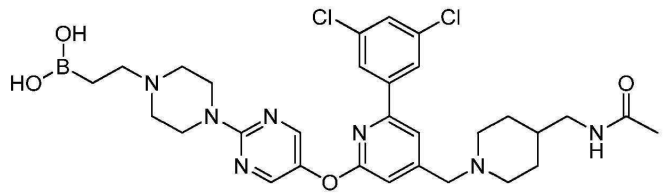
[3388]

[3389] 단계 1: (2-브로모에틸)보론산

[3390] 

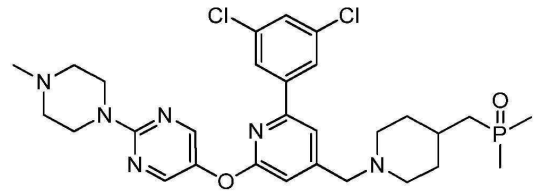
[3391] THF (100 mL) 중 1,2-디브로모에탄 (8 g, 42.6 mmol)의 용액에 N_2 분위기 하에 -78℃에서 n-BuLi (헥산 중 2.5 M) (18.74 mL, 46.8 mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 -78℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 트리메틸 보레이트 (11.06 g, 106 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 이어서, HCl (EtOAc 중 4 M) (5 mL, 20.00 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 농축시켜 (2-브로모에틸)보론산 (18 g, 35.3 mmol, 83.0% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 3.48 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 1.71-1.65 (m, 2H).

[3392] 단계 2: (2-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)에틸)보론산, 4 히드로클로라이드

[3393] 

[3394] DMF (30 mL) 중 N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드, 4 트리플루오로아세트산 염 (400 mg, 0.381 mmol) 및 DIEA (0.684 mL, 3.81 mmol)의 혼합물에 (2-브로모에틸)보론산 (1941 mg, 3.81 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 25℃에서 24시간 동안 교반하였다. 반응물을 DCM (20 mL) 및 물 (20 mL)로 희석하였다. 혼합물을 DCM (50 mL x 3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (용리액으로서 MeCN/H_2O, 염기성 조건)에 의해 정제하고, 동결건조에 의해 건조시켜 (조 생성물: 14.55 mg)을 백색 고체로서 수득하였다. 조 생성물을 정제용 HPLC (용리액으로서 MeCN/H_2O, 산성 조건)에 의해 정제하고, 동결건조에 의해 건조시켜 (2-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)에틸)보론산, 4 히드로클로라이드 (8.68 mg, 10.49 μmol, 2.7% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.47 (s, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.88 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.52 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 4.99-4.95 (m, 2H), 4.44 (s, 2H), 3.74-3.54 (m, 6H), 3.43-3.35 (m, 2H), 3.26-3.18 (m, 2H), 3.16-3.08 (m, 4H), 2.03-1.98 (m, 2H), 1.96 (s, 3H), 1.94-1.84 (m, 2H), 1.66 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 1.63-1.47 (m, 2H); ES-LCMS m/z 642.3, 644.3 $[M+H]^+$.

[3395] 실시예 320: ((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)디메틸포스핀 옥시드, 4 히드로클로라이드

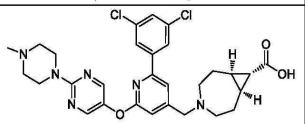
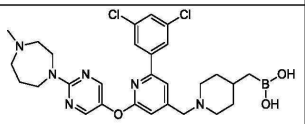
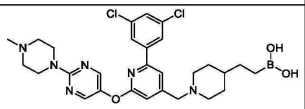
[3396] 

[3397] DMF (3 mL) 중 (2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸 메탄술포네이트 (100 mg, 0.172 mmol) 및 DIEA (111 mg, 0.858 mmol)의 용액에 디메틸(피페리딘-4-일메틸)포스핀 옥시드 (90 mg, 0.308 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 25℃에서 30시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 정제용 HPLC (용리액으로서 MeCN/H_2O, 산성 조건)에 의해 정제하고, 동결건조에 의해 건조시켜 ((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)디메틸포스핀 옥시드, 4 히드로클로라이드 (28.2 mg, 0.037

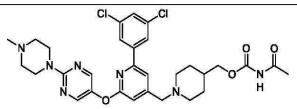
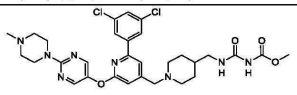
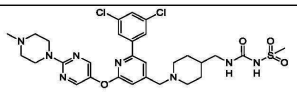
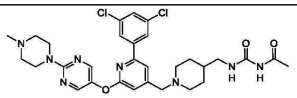
mmol, 21.7% 수율)의 백색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.51 (s, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.88 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.47 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 4.89 (br s, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.63 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 3.57 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 3.49-3.43 (m, 2H), 3.24-3.16 (m, 4H), 2.96 (s, 3H), 2.21-2.13 (m, 3H), 1.95 (br s, 2H), 1.81 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 1.65 (d, J = 12.8 Hz, 6H); ES-LCMS m/z 603.2, 605.2 $[M+H]^+$.

[3398] 실시예 321-329 (표 16)를 실시예 320에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

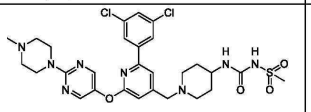
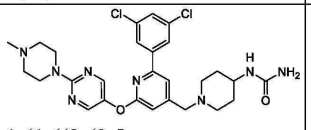
[3399] 표 16

실시예	구조 / 명칭	^{1}H NMR	LCMS
321	 (1*R*,7*S*,8*r*)-4-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)-4-아자비시클로[5.1.0]옥탄-8-카르복실산	^{1}H NMR (400 MHz, D_2O/CD_3CN = 4/1) δ ppm 8.47 (s, 2H), 7.77 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.50 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 4.72 (d, J = 14.8 Hz, 2H), 4.43 (s, 2H), 3.69-3.49 (m, 4H), 3.46-3.35 (m, 2H), 3.29 (t, J = 12.2 Hz, 2H), 3.14 (dt, J = 3.2, 12.4 Hz, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.50 (d, J = 15.7 Hz, 2H), 2.03 (td, J = 2.5, 5.0 Hz, 1H), 1.76 (br s, 2H), 1.63 (br s, 2H)	ES-LCMS m/z 583.3, 585.2 $[M+H]^+$.
322	 ((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)보론산	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.47 (s, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.88 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.50 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 4.49-4.43 (m, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.10-3.85 (m, 4H), 3.74-3.69 (m, 1H), 3.57-3.51 (m, 1H), 3.54 (br d, J = 9.5 Hz, 1H), 3.40-3.33 (m, 2H), 3.07 (br t, J = 11.8 Hz, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.33-2.28 (m, 2H), 1.99 (br d, J = 14.1 Hz, 2H), 1.81 (br d, J = 2.6 Hz, 1H), 1.58-1.48 (m, 2H), 0.83 (br d, J = 6.8 Hz, 2H)	LCMS *m/z* 584.9, 586.9 $[M+H]^+$.
323	 (2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)에틸)보론산	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.44 (s, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.86 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 7.47 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 4.96-4.89 (m, 2H), 4.43 (s, 2H), 3.64-3.52 (m, 4H), 3.43-3.35 (m, 2H), 3.18 (dt, J = 3.0, 12.3 Hz, 2H), 3.09 (t, J = 11.5 Hz, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.04-1.94 (m, 2H), 1.52 (s, 3H), 1.41-1.34 (m, 2H), 0.78 (s, 2H)	ES-LCMS *m/z* 585.2, 587.2 $[M+H]^+$.

[3400]

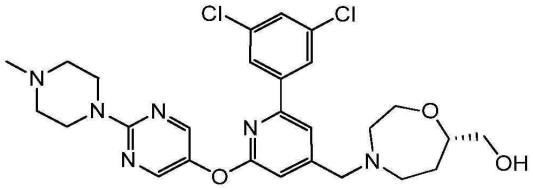
324	 (1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸 아세틸카르바메이트	^{1}H NMR (400 MHz,CD_3OD) δ ppm 8.48-8.41 (m, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.89-7.84 (m, 2H), 7.53-7.48 (m, 1H), 7.36-7.30 (m, 1H), 4.98-4.91 (m, 2H), 4.44 (s, 2H), 4.15-4.03 (m, 2H), 3.70-3.54 (m, 4H), 3.42-3.34 (m, 2H), 3.25-3.04 (m, 4H), 2.96 (s, 3H), 2.24-2.15 (m, 3H), 2.12-1.95 (m, 3H), 1.83-1.61 (m, 2H)	ES-LCMS *m/z* 628.3, 630.3 $[M+H]^+$.
325	 *N*-1-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)-*N*′-메톡실카르보닐우레아	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.49 (s, 2H), 7.98-7.91 (m, 1H), 7.88-7.82 (m, 2H), 7.48 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.36-7.31 (m, 1H), 4.95-4.91 (m, 2H), 4.53-4.38 (m, 2H), 3.75-3.67 (m, 3H), 3.65-3.54 (m, 4H), 3.45-3.36 (m, 2H), 3.27-3.02 (m, 6H), 2.95 (s, 3H), 1.97 (d, *J* = 14.3 Hz, 2H), 1.89 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 1.70-1.51 (m, 2H)	ES-LCMS *m/z* 643.4, 645.3 $[M+H]^+$.
326	 *N*-(((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)카르바모일)메탄술폰아미드	^{1}H NMR (400 MHz, CD3OD) δ ppm 8.51-8.47 (m, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.89-7.83 (m, 2H), 7.48 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.35-7.32 (m, 1H), 4.93 (d, *J* = 1.3 Hz, 2H), 4.49-4.38 (m, 2H), 3.65-3.54 (m, 4H), 3.46-3.36 (m, 4H), 3.32-3.22 (m, 3H), 2.95 (s, 4H), 2.12-2.01 (m, 3H), 2.00-1.94 (m, 2H), 1.88 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 1.70-1.54 (m, 2H)	ES-LCMS *m/z* 663.3, 665.3 $[M+H]^+$.
327	 *N*-(((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.51-8.47 (m, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.89-7.83 (m, 2H), 7.48 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.35-7.32 (m, 1H), 4.93 (d, *J* = 1.3 Hz, 2H), 4.49-4.38 (m, 2H), 3.65-3.54 (m, 4H), 3.46-3.37 (m, 2H), 3.24-3.05 (m, 6H), 2.95 (s, 3H), 2.12-2.01 (m, 3H), 2.00-1.94 (m, 2H),	ES-LCMS *m/z* 627.4, 629.4 $[M+H]^+$.

[3401]

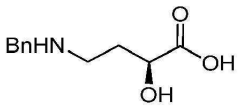
	일)메틸)카르바모일)아세트아미드	1.88 (br d, J = 3.5 Hz, 1H), 1.70-1.54 (m, 2H)	
328	 *N*-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)카르바모일)메탄술폰아미드	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm: 8.46 (s, 2H), 7.99-7.94 (m, 1H), 7.87 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.48 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 4.93 (d, J = 14.8 Hz, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.86 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 3.61 (d, J = 12.8 Hz, 4H), 3.50-3.33 (m, 3H), 3.28-3.23 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 3.21-3.13 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.24-2.09 (m, 2H), 1.94 (d, J = 12.1 Hz, 2H)	ES-LCMS *m/z* 649.2, 651.2 $[M+H]^+$.
329	 1-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)우레아	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.46 (s, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.86 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.45 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.39-7.34 (m, 1H), 4.90-4.86 (m, 2H), 4.54-4.43 (m, 2H), 3.87-3.74 (m, 1H), 3.61 (d, J = 12.1 Hz, 4H), 3.48-3.35 (m, 3H), 3.27-3.13 (m, 3H), 2.95 (s, 3H), 2.17 (d, J = 13.7 Hz, 2H), 2.09-1.87 (m, 2H)	ES-LCMS *m/z* 571.2, 573.2 $[M+H]^+$.

[3402]

[3403] 실시예 330: (S)-(4-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)-1,4-옥사제판-7-일)메탄올, 4 히드로클로라이드

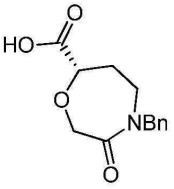
[3404] 

[3405] 단계 1: (S)-4-(벤질아미노)-2-히드록시부탄산

[3406] 

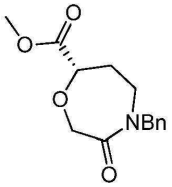
[3407] 물 (120 mL) 중 (S)-4-아미노-2-히드록시부탄산 (13.5 g, 113 mmol), NaOH (4.85 g, 121 mmol)의 용액에 25℃에서 벤즈알데히드 (12.26 mL, 121 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 25℃에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 0℃로 냉각시키고, $NaBH_4$ (2.92 g, 77 mmol)를 30분 동안 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 11시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc (100 mL)로 세척하였다. 수성 상을 12 M HCl 용액을 사용하여 pH = 6으로 산성화시키고, 고체를 수집하고, 건조시켜 (S)-4-(벤질아미노)-2-히드록시부탄산 (23 g, 33.0 mmol, 29.1% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.40-7.20 (m, 5H), 4.01-3.91 (m, 1H), 3.82-3.72 (m, 2H), 2.90-2.71 (m, 2H), 2.08-1.94 (m, 1H), 1.89-1.75 (m, 1H); ES-LCMS m/z 210.2 $[M+H]^+$.

[3408] 단계 2: (S)-4-벤질-3-옥소-1,4-옥사제판-7-카르복실산

[3409] 

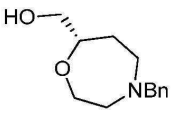
[3410] 물 (150 mL) 중 (S)-4-(벤질아미노)-2-히드록시부탄산 (23 g, 33.0 mmol), NaOH (14 g, 350 mmol)의 용액에 2-클로로아세틸 클로라이드 (11.2 mL, 141 mmol)를 0℃에서 적가하였다. 이어서, 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM (15 mL x 2)으로 추출하고, 수성 상을 12 M HCl 용액을 사용하여 pH = 3으로 산성화시켰다. 고체를 여과하고, 건조시켜 옅은 오일을 수득하였으며, 이를 정제용 HPLC (용리액으로서 MeCN/H_2O, 산성 조건)에 의해 정제하고, 이어서 동결건조시켜 (S)-4-벤질-3-옥소-1,4-옥사제판-7-카르복실산 (7 g, 27.1 mmol, 82.0% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.40-7.21 (m, 5H), 4.61 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 4.52-4.36 (m, 2H), 4.29 (dd, J = 4.6, 9.5 Hz, 1H), 3.64-3.44 (m, 2H), 2.32-2.18 (m, 1H), 2.05-1.92 (m, 1H); ES-LCMS m/z 250.3 $[M+H]^+$.

[3411] 단계 3: (S)-메틸 4-벤질-3-옥소-1,4-옥사제판-7-카르복실레이트

[3412] 

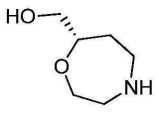
[3413] MeOH (15 mL) 중 (S)-4-벤질-3-옥소-1,4-옥사제판-7-카르복실산 (950 mg, 3.68 mmol)의 용액에 $SOCl_2$ (0.8 mL, 10.96 mmol)를 0℃에서 적가하였다. 이어서, 혼합물을 30℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켜 (S)-메틸 4-벤질-3-옥소-1,4-옥사제판-7-카르복실레이트 (910 mg, 3.05 mmol, 83.0% 수율)를 담황색 오일로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.36-7.24 (m, 5H), 4.70-4.57 (m, 2H), 4.57-4.43 (m, 1H), 4.37-4.29 (m, 1H), 4.27-4.17 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.52-3.35 (m, 2H), 2.28-2.06 (m, 2H); ES-LCMS m/z 264.0 $[M+H]^+$.

[3414] 단계 4: (S)-(4-벤질-1,4-옥사제판-7-일)메탄올

[3415] 

[3416] THF (30 mL) 중 (S)-메틸 4-벤질-3-옥소-1,4-옥사제판-7-카르복실레이트 (700 mg, 2.348 mmol)의 용액에 LAH (267 mg, 7.04 mmol)를 0℃에서 조금씩 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O (0.267 mL)에 이어서 10% 수성 NaOH 용액 (0.267 mL)에 의해 0℃에서 켄칭하였다. 이어서, 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축시켜 (S)-(4-벤질-1,4-옥사제판-7-일)메탄올 (450 mg, 1.220 mmol, 52.0% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.39-7.24 (m, 5H), 3.90 (m, 1H), 3.76-3.57 (m, 4H), 3.54-3.40 (m, 2H), 2.78-2.60 (m, 4H), 1.89-1.81 (m, 1H), 1.70-1.58 (m, 1H); ES-LCMS m/z 222.2 $[M+H]^+$.

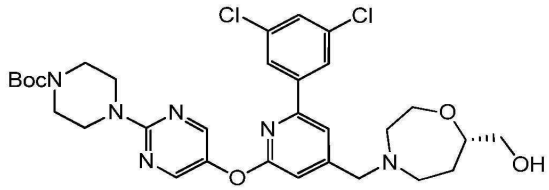
[3417] 단계 5: (S)-(1,4-옥사제판-7-일)메탄올

[3418] 

[3419] MeOH (15 mL) 중 (S)-(4-벤질-1,4-옥사제판-7-일)메탄올 (350 mg, 0.949 mmol)의 용액에 N_2 분위기 하에 Pd/C (10 wt%, 101 mg, 0.095 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 H_2 분위기 (50 psi) 하에 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축시켜 (S)-(1,4-옥사제판-7-일)메탄올 (150 mg, 0.686 mmol, 72.3% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 3.95 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.78-3.58 (m, 2H), 3.54-3.41 (m, 2H), 3.06-2.75 (m, 4H), 1.97-1.84 (m, 1H), 1.72-1.58 (m,

1H).

[3420] 단계 6: (S)-tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((7-(히드록시메틸)-1,4-옥사제판-4-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트



[3421]

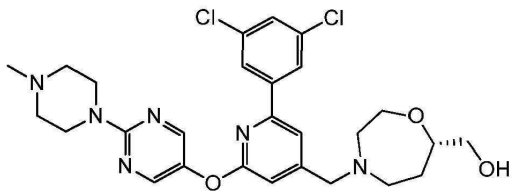
[3422] DMF (10 mL) 중 tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-(((메틸술포닐)옥시)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (600 mg, 0.885 mmol) 및 (S)-(1,4-옥사제판-7-일)메탄올 (150 mg, 0.686 mmol)의 용액에 DIEA (0.630 mL, 3.54 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 50℃에서 3시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 100/1에서 20/1, TLC: DCM/MeOH = 10/1, R_f = 0.6)에 의해 정제하여 (S)-tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((7-(히드록시메틸)-1,4-옥사제판-4-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (450 mg, 0.686 mmol, 78.0% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.34 (s, 2H), 7.82 (s, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.44 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 3.96-3.78 (m, 9H), 3.53-3.45 (m, 6H), 2.77-2.75 (m, 4H), 1.94-1.93 (m, 1H), 1.78-1.76 (m, 1H), 1.49 (s, 9H); ES-LCMS m/z 645.3, 647.3 $[M+H]^+$.

[3423] 단계 7: (S)-(4-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)-1,4-옥사제판-7-일)메탄올, 4 트리플루오로아세트산

[3424]

[3425] DCM (8 mL) 중 (S)-tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((7-(히드록시메틸)-1,4-옥사제판-4-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (450 mg, 0.686 mmol)의 용액에 TFA (2 mL, 26.0 mmol)를 첨가한 다음, 혼합물을 25℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 농축시켜 (S)-(4-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)-1,4-옥사제판-7-일)메탄올, 4 트리플루오로아세트산 (500 mg, 0.639 mmol, 93.0% 수율)을 담황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.45 (s, 2H), 7.85 (d, J = 1.8 Hz, 3H), 7.52 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 4.61-4.48 (m, 3H), 4.20-4.06 (m, 6H), 3.95-3.82 (m, 2H), 3.67 (br. s, 1H), 3.61-3.51 (m, 3H), 3.47 (br. s, 2H), 3.35 (br. s, 2H), 2.22 (d, J = 19.0 Hz, 2H); ES-LCMS m/z 545.2, 547.2 $[M+H]^+$.

[3426] 단계 8: (S)-(4-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)-1,4-옥사제판-7-일)메탄올, 4 히드로클로라이드



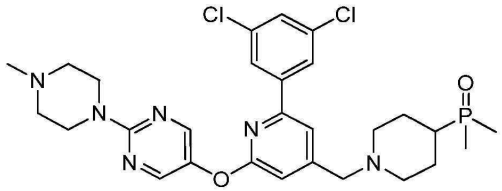
[3427]

[3428] MeOH (10 mL) 중 파라포름알데히드 (253 mg, 8.42 mmol), (S)-(4-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)-1,4-옥사제판-7-일)메탄올, 4 트리플루오로아세트산 염 (500 mg, 0.421 mmol)의 혼합물을 25℃에서 10시간 동안 교반하였다. 이어서, $NaBH_3CN$ (79 mg, 1.263 mmol)을 상기 혼합

물에 첨가하고, 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 포화 수성 $NaHCO_3$의 용액 (20 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 DCM (50 mL x 3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 잔류물을 수득하였으며, 이를 정제용 HPLC (용리액으로서 MeCN/H_2O, 산성 조건)에 의해 정제하고, 이어서 동결건조시켜 (S)-(4-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)-1,4-옥사제판-7-일)메탄올, 4 히드로클로라이드 (93.32 mg, 0.132 mmol, 31.4% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.46 (s, 2H), 7.97 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 1.1 Hz, 2H), 7.51 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 4.97 (br. s, 2H), 4.55 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 4.22-4.03 (m, 1H), 3.98-3.84 (m, 2H), 3.75-3.47 (m, 8H), 3.41-3.35 (m, 2H), 3.24-3.13 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.52-2.10 (m, 2H); ES-LCMS m/z 559.3, 561.2 $[M+H]^+$.

[3429] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD+Na_2CO_3) δ ppm 8.32 (s, 2H), 7.81 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.43 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 3.99-3.80 (m, 6H), 3.77 (s, 2H), 3.69 (d, J = 5.0, 13.0 Hz, 1H), 3.55-3.39 (m, 2H), 2.88-2.64 (m, 4H), 2.54 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.02-1.90 (m, 1H), 1.82-1.70 (m, 1H).

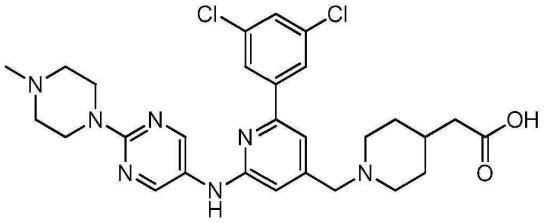
[3430] 실시예 331: (1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)디메틸포스핀 옥시드, 4 히드로클로라이드



[3431]

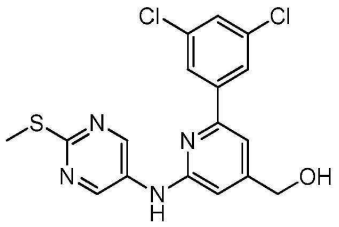
[3432] DMF (20 mL) 중 (2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸 메탄술포네이트 (100 mg, 0.172 mmol) 및 디메틸(피페리딘-4-일)포스핀 옥시드 (70 mg, 0.304 mmol)의 용액에 DIEA (111 mg, 0.858 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 40℃에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 정제용 HPLC (용리액으로서 MeCN/H_2O, 산성 조건)에 의해 정제하고, 동결건조에 의해 건조시켜 (1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)디메틸포스핀 옥시드, 4 히드로클로라이드 (23.31 mg, 0.031 mmol, 18.3% 수율)의 백색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.46 (s, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.87 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.49-7.46 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 4.93 (br s, 2H), 4.48 (s, 2H), 3.68 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 3.61 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 3.43-3.36 (m, 2H), 3.23-3.14 (m, 4H), 2.95 (s, 3H), 2.16 (br s, 3H), 2.01 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 1.56 (d, J = 12.8 Hz, 6H); ES-LCMS m/z 589.3, 591.2 $[M+H]^+$.

[3433] 실시예 332: 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)아미노)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산, 4 히드로클로라이드



[3434]

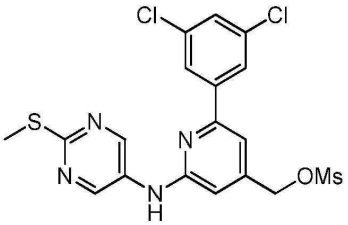
[3435] 단계 1: (2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(메틸티오)피리미딘-5-일)아미노)피리딘-4-일)메탄올



[3436]

[3437] THF (8 mL) 중 메틸 2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(메틸티오)피리미딘-5-일)아미노)이소니코티네이트 (100 mg, 0.190 mmol)의 용액에 $LiAlH_4$ (10.81 mg, 0.285 mmol)를 -40℃에서 여러 부분으로 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 -40℃에서 20분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 -10℃에서 물 (0.1 mL) 및 1 N 수성 NaOH 용액 (0.1 mL)의 첨가에 의해 켄칭한 다음, $MgSO_4$ (500 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (순수한 DCM에서 DCM/MeOH = 20/1, TLC: DCM/MeOH = 20/1, R_f = 0.45)에 의해 정제하여 (2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(메틸티오)피리미딘-5-일)아미노)피리딘-4-일)메탄올 (80 mg, 0.177 mmol, 93.0% 수율)을 연황색 고체로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.04 (s, 2H), 7.92 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 7.45 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.85 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 2.56 (s, 3H); ES-LCMS m/z 393.0, 395.0 $[M+H]^+$.

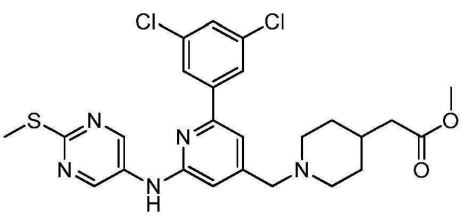
[3438] 단계 2: (2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(메틸티오)피리미딘-5-일)아미노)피리딘-4-일)메틸 메탄술포네이트



[3439]

[3440] DCM (5.00 mL) 중 (2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(메틸티오)피리미딘-5-일)아미노)피리딘-4-일)메탄올 (80 mg, 0.177 mmol) 및 DIEA (0.093 mL, 0.531 mmol)의 용액에 0℃에서 MsCl (0.018 mL, 0.230 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 0℃에서 10분 동안 교반하였다. 물 (20 mL)을 첨가하고, DCM (15 mL x 2)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켜 (2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(메틸티오)피리미딘-5-일)아미노)피리딘-4-일)메틸 메탄술포네이트 (110 mg, 0.161 mmol, 91.0% 수율)의 황색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.94 (s, 2H), 7.81 (s, 2H), 7.40-7.40 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.11 (s, 3H), 2.60 (s, 3H); LCMS m/z 471.1, 473.1 $[M+H]^+$.

[3441] 단계 3: 메틸 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(메틸티오)피리미딘-5-일)아미노)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트

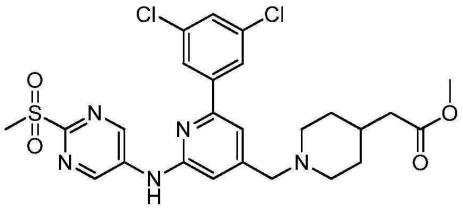


[3442]

[3443] DMF (8 mL) 중 (2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(메틸티오)피리미딘-5-일)아미노)피리딘-4-일)메틸 메탄술포네이트 (110 mg, 0.161 mmol) 및 메틸 2-(피페리딘-4-일)아세테이트 (36.6 mg, 0.209 mmol)의 용액에 DIEA (0.141 mL, 0.805 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. 용매를 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 20/1에서 10/1, TLC: DCM/MeOH = 10/1, R_f

= 0.65)에 의해 정제하여 메틸 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(메틸티오)피리미딘-5-일)아미노)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트 (85 mg, 0.144 mmol, 89.0% 수율)의 연황색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.02 (s, 2H), 7.91 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.45-7.43 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 3.66-3.61 (m, 5H), 2.56 (s, 3H), 2.27 (s, 2H), 2.19-2.11 (m, 2H), 1.83-1.79 (m, 1H), 1.75 (br s, 2H), 1.42-1.34 (m, 2H), 1.21 (s, 2H); LCMS m/z 532.1, 534.1 $[M+H]^+$.

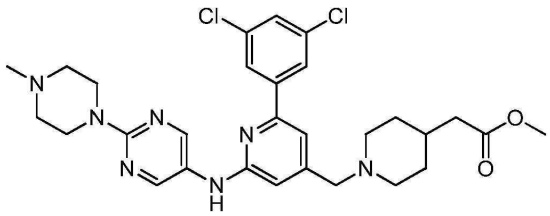
[3444] 단계 4: 메틸 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(메틸술포닐)피리미딘-5-일)아미노)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트



[3445]

[3446] MeOH (10 mL) 중 메틸 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(메틸티오)피리미딘-5-일)아미노)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트 (85 mg, 0.144 mmol)의 용액에 옥손 (79 mg, 0.129 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 고체를 여과하고, 포화 수성 Na_2SO_3 (15 mL) 용액을 첨가하고, DCM (15 mL x 3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 합하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 20/1에서 10/1, TLC: DCM/MeOH = 10/1, R_f = 0.55)에 의해 정제하여 메틸 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(메틸술포닐)피리미딘-5-일)아미노)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트 (80 mg, 0.099 mmol, 69.1% 수율)를 연황색 고체로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.38 (s, 2H), 7.92 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.45-7.44 (m, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.47 (s, 2H), 3.63 (s, 3H), 2.96-2.95 (m, 3H), 2.90 (br s, 2H), 2.27 (s, 2H), 2.14 (br s, 2H), 1.81 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 1.74 (br s, 2H), 1.38 (br s, 2H); LCMS m/z 564.2, 566.1 $[M+H]^+$.

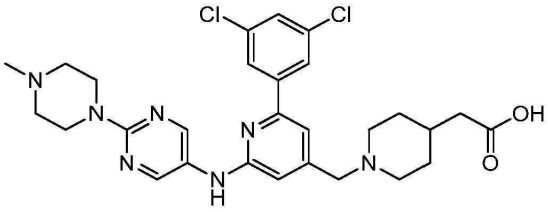
[3447] 단계 5: 메틸 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)아미노)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트



[3448]

[3449] t-BuOH (0.1 mL) 중 메틸 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(메틸술포닐)피리미딘-5-일)아미노)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트 (80 mg, 0.099 mmol), 1-메틸피페라진 (49.7 mg, 0.496 mmol) 및 DIEA (64.1 mg, 0.496 mmol)의 혼합물을 마이크로웨이브 하에 150℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 용매를 농축시켜 메틸 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)아미노)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트의 조 생성물 (80 mg, 0.096 mmol, 97.0% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.68 (s, 2H), 7.92 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.43 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.27-7.22 (m, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.79 (br s, 4H), 3.63 (s, 3H), 2.92 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 2.75-2.72 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.12-2.06 (m, 2H), 1.74 (br s, 3H), 1.34 (d, J = 12.8 Hz, 4H); LCMS m/z 584.3, 586.3 $[M+H]^+$.

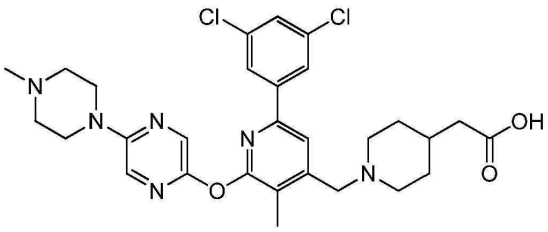
[3450] 단계 6: 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)아미노)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산, 4 히드로클로라이드



[3451]

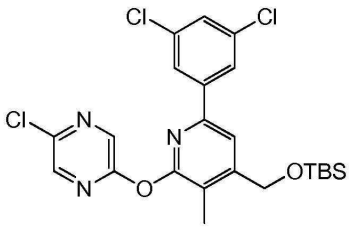
[3452] 진한 HCl (1 mL, 8.15 mmol) 및 물 (1 mL) 중 메틸 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)아미노)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트 (75 mg, 0.090 mmol)의 혼합물. 혼합물을 80℃에서 15분 동안 교반하였다. 용매를 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 조 생성물을 정제용 HPLC (용리액으로서 MeCN/H_2O, 산성 조건)에 의해 정제하고, 동결건조시켜 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)아미노)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산, 4 히드로클로라이드 (28.83 mg, 0.040 mmol, 44.8% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.82 (s, 2H), 7.96 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 7.51 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 4.84 (br s, 2H), 4.30 (s, 2H), 3.59 (d, J = 13.5 Hz, 4H), 3.36-3.32 (m, 2H), 3.20-3.07 (m, 4H), 2.95 (s, 3H), 2.30 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.04 (d, J = 13.7 Hz, 3H), 1.64-1.55 (m, 2H); ES-LCMS m/z 570.2, 572.2 $[M+H]^+$.

[3453] 실시예 333: 2-(1-((6-(3,5-디클로로페닐)-3-메틸-2-((5-(4-메틸피페라진-1-일)피라진-2-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산



[3454]

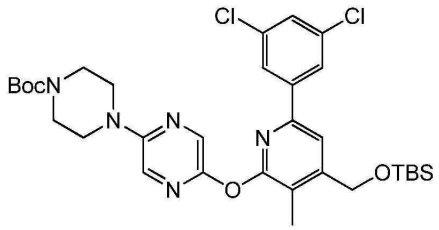
[3455] 단계 1: 2-((4-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)-3-메틸피리딘-2-일)옥시)-5-클로로피라진



[3456]

[3457] DMF (15 mL) 중 4-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)-3-메틸피리딘-2-올 (500 mg, 1.130 mmol), 2,5-디클로로피라진 (505 mg, 3.39 mmol), 18-크라운-6 (149 mg, 0.565 mmol) 및 K_2CO_3 (468 mg, 3.39 mmol)의 혼합물을 80℃에서 5시간 동안 교반하였다. 여과한 후, 여과물을 농축시켰다. 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (순수한 PE에서 PE/EtOAc = 5/1, TLC: PE/EtOAc = 5/1, R_f = 0.6)에 의해 정제하여 2-((4-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)-3-메틸피리딘-2-일)옥시)-5-클로로피라진 (400 mg, 0.733 mmol, 64.9% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.37 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.69 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.34 (s, 1H), 4.79 (s, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.01 (s, 9H), 0.18 (s, 6H); ES-LCMS m/z: 510.1, 512.1 $[M+H]^+$.

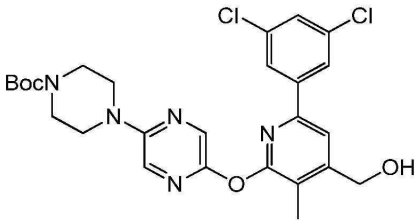
[3458] 단계 2: tert-부틸 4-(5-((4-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)-3-메틸피리딘-2-일)옥시)피라진-2-일)피페라진-1-카르복실레이트



[3459]

[3460] 1,4-디옥산 (10 mL) 중 2-((4-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)-3-메틸피리딘-2-일)옥시)-5-클로로피라진 (340 mg, 0.623 mmol), Xantphos (72.1 mg, 0.125 mmol), Cs_2CO_3 (609 mg, 1.869 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (57.0 mg, 0.062 mmol) 및 tert-부틸 피페라진-1-카르복실레이트 (580 mg, 3.11 mmol)의 혼합물을 N_2 분위기 하에 90℃에서 14시간 동안 교반하였다. 여과한 후, 여과물을 농축시켰다. 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 5/1에서 2/1, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.5)에 의해 정제하여 tert-부틸 4-(5-((4-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)-3-메틸피리딘-2-일)옥시)피라진-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (300 mg, 0.409 mmol, 65.6% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.12 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.67-7.58 (m, 3H), 7.31-7.26 (m, 1H), 4.78 (s, 2H), 3.63-3.49 (m, 8H), 2.28 (s, 3H), 1.50 (s, 9H), 1.00 (s, 9H), 0.18-0.13 (m, 6H); ES-LCMS m/z 660.3, 662.3 $[M+H]^+$.

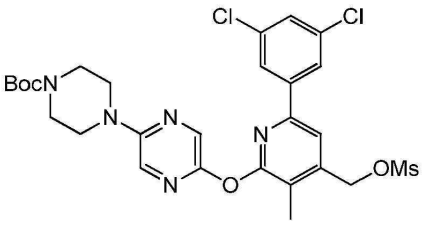
[3461] 단계 3: tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-(히드록시메틸)-3-메틸피리딘-2-일)옥시)피라진-2-일)피페라진-1-카르복실레이트



[3462]

[3463] THF (10 mL) 중 tert-부틸 4-(5-((4-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)-3-메틸피리딘-2-일)옥시)피라진-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (300 mg, 0.409 mmol) 및 TBAF (THF 중 1 M) (3 mL, 3.00 mmol)의 혼합물을 20℃에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (순수한 DCM에서 DCM/MeOH = 5/1, TLC: DCM/MeOH = 20/1, R_f = 0.6)에 의해 정제하여 tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-(히드록시메틸)-3-메틸피리딘-2-일)옥시)피라진-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (350 mg, 0.320 mmol, 78.0% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.11 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 4.86 (s, 2H), 3.58 (d, J = 4.4 Hz, 8H), 2.27 (s, 3H), 1.50 (s, 9H); ES-LCMS m/z 546.2, 548.2 $[M+H]^+$.

[3464] 단계 4: tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-3-메틸-4-(((메틸술포닐)옥시)메틸)피리딘-2-일)옥시)피라진-2-일)피페라진-1-카르복실레이트

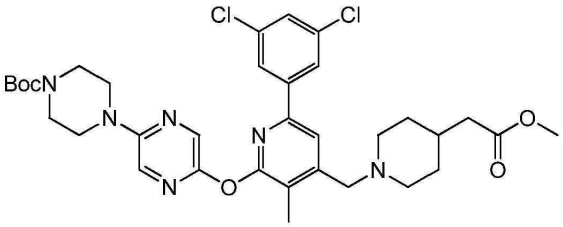


[3465]

[3466] DCM (20 mL) 중 tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-(히드록시메틸)-3-메틸피리딘-2-일)옥시)피라진-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (300 mg, 0.275 mmol) 및 DIEA (106 mg, 0.824 mmol)의 혼합물에 MsCl (47.2

mg, 0.412 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 15분 동안 교반하였다. 혼합물에 H_2O (15 mL)를 첨가하고, DCM (15 mL x 2)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-3-메틸-4-(((메틸술포닐)옥시)메틸)피리딘-2-일)옥시)피라진-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (300 mg, 0.240 mmol, 87.0% 수율)를 갈색 고체로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.13 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 5.33 (s, 2H), 3.61-3.59 (m, 8H), 3.13 (s, 3H), 2.39-2.36 (m, 3H), 1.46 (d, J = 0.9 Hz, 9H); ES-LCMS m/z 624.2, 626.2 $[M+H]^+$.

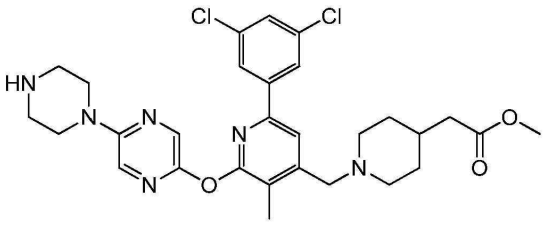
[3467] 단계 5: tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-(2-메톡시-2-옥소에틸)피페리딘-1-일)메틸)-3-메틸피리딘-2-일)옥시)피라진-2-일)피페라진-1-카르복실레이트



[3468]

[3469] DMF (10 mL) 중 tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-3-메틸-4-(((메틸술포닐)옥시)메틸)피리딘-2-일)옥시)피라진-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (350 mg, 0.280 mmol) 및 메틸 2-(피페리딘-4-일)아세테이트, 히드로클로라이드 (72.4 mg, 0.336 mmol)의 혼합물에 DIEA (181 mg, 1.401 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. 여과한 후, 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 5/1에서 2/1 내지 DCM/MeOH = 10/1, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.5)에 의해 정제하여 tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-(2-메톡시-2-옥소에틸)피페리딘-1-일)메틸)-3-메틸피리딘-2-일)옥시)피라진-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (300 mg, 0.219 mmol, 78.0% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.10 (s, 1H), 7.86-7.82 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.63-7.55 (m, 3H), 3.80 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.56 (d, J = 5.1 Hz, 8H), 3.13-3.03 (m, 2H), 2.64 (d, J = 13.7 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.08-2.05 (m, 2H), 1.83 (br s, 2H), 1.66-1.63 (m, 3H), 1.48 (s, 9H); ES-LCMS m/z 685.3, 687.3 $[M+H]^+$.

[3470] 단계 6: 메틸 2-(1-((6-(3,5-디클로로페닐)-3-메틸-2-((5-(피페라진-1-일)피라진-2-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트, 4 트리플루오로아세트산 염

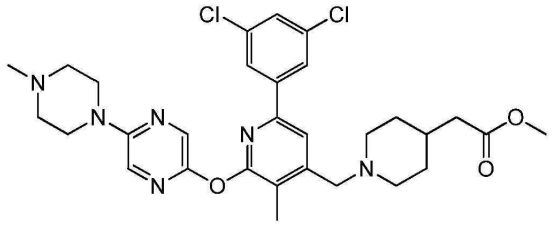


[3471]

[3472] DCM (2 mL) 중 tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-(2-메톡시-2-옥소에틸)피페리딘-1-일)메틸)-3-메틸피리딘-2-일)옥시)피라진-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (270 mg, 0.197 mmol) 및 TFA (0.5 mL, 6.49 mmol)의 용액을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 농축시켜 메틸 2-(1-((6-(3,5-디클로로페닐)-3-메틸-2-((5-(피페라진-1-일)피라진-2-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트, 4 트리플루오로아세트산 염 (350 mg, 0.168 mmol, 85.0% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.22 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.54 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.34 (br s, 1H), 4.40 (br s, 2H), 3.91 (br s, 4H), 3.77 (br s, 4H), 3.68 (s, 3H), 2.88-2.78 (m, 4H), 2.45 (s, 3H), 2.02 (br s, 2H), 1.58 (d, J = 11.0 Hz, 3H), 1.42-1.34 (m, 2H); ES-LCMS m/z 585.2, 587.2 $[M+H]^+$.

[3473] 단계 7: 메틸 2-(1-((6-(3,5-디클로로페닐)-3-메틸-2-((5-(4-메틸피페라진-1-일)피라진-2-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘

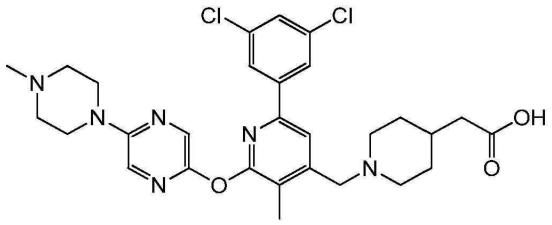
-4-일)아세테이트



[3474]

[3475] MeOH (15 mL) 중 파라포름알데히드 (50.4 mg, 1.680 mmol) 및 메틸 2-(1-((6-(3,5-디클로로페닐)-3-메틸-2-((5-(피페라진-1-일)피라진-2-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트, 4 트리플루오로아세트산 염 (350 mg, 0.168 mmol)의 혼합물을 30℃에서 10시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물에 $NaBH_3CN$ (52.8 mg, 0.840 mmol)을 첨가하였다. 전체 혼합물을 30℃에서 추가로 2시간 동안 교반하였다. 혼합물에 포화 수성 Na_2CO_3 용액 (20 mL)을 첨가하고, DCM (20 mL x 3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (30 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 TLC (DCM/MeOH = 10/1, R_f = 0.5)에 의해 정제하여 메틸 2-(1-((6-(3,5-디클로로페닐)-3-메틸-2-((5-(4-메틸피페라진-1-일)피라진-2-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트 (70 mg, 0.097 mmol, 57.5% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.03 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.21-7.20 (m, 1H), 3.63-3.59 (m, 5H), 3.56-3.52 (m, 4H), 3.43 (s, 2H), 2.83-2.75 (m, 2H), 2.52-2.49 (m, 4H), 2.31-2.29 (m, 6H), 2.21-2.19 (m, 2H), 1.73-1.61 (m, 3H), 1.33-1.23 (m, 2H); ES-LCMS m/z: 599.3, 601.3 $[M+H]^+$.

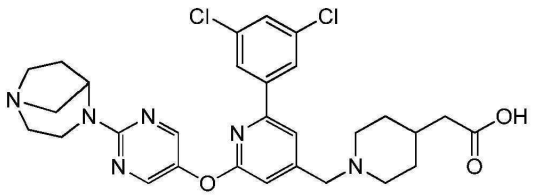
[3476] 단계 8: 2-(1-((6-(3,5-디클로로페닐)-3-메틸-2-((5-(4-메틸피페라진-1-일)피라진-2-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산



[3477]

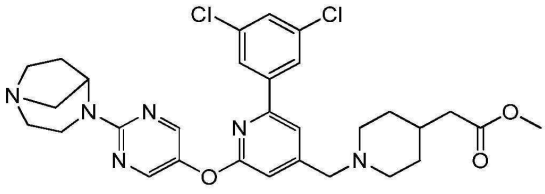
[3478] THF (5.00 mL) 및 물 (1 mL) 중 메틸 2-(1-((6-(3,5-디클로로페닐)-3-메틸-2-((5-(4-메틸피페라진-1-일)피라진-2-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트 (70 mg, 0.097 mmol)의 용액에 $LiOH \cdot H_2O$ (40.6 mg, 0.967 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켰다. 잔류물에 MeCN (6 mL) 및 H_2O (2 mL)를 첨가하고, 1 N HCl을 사용하여 pH = 7-7.5로 산성화시켰다. 혼합물을 정제용 HPLC (용리액으로서 MeCN/H_2O, 염기성 조건)에 의해 정제하고, 이어서 동결건조시켜 2-(1-((6-(3,5-디클로로페닐)-3-메틸-2-((5-(4-메틸피페라진-1-일)피라진-2-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산 (35.04 mg, 0.059 mmol, 60.6% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.12 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.71-7.64 (m, 3H), 7.37 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.73-3.64 (m, 4H), 3.04 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 2.78 (t, J = 5.1 Hz, 4H), 2.49 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.36 (t, J = 10.9 Hz, 2H), 2.20 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 1.89-1.75 (m, 3H), 1.44-1.29 (m, 2H); ES-LCMS m/z: 585.3, 587.2 $[M+H]^+$.

[3479] 실시예 334: 2-(1-((2-((2-(1,4-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-4-일)피리미딘-5-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산, 4 히드로클로라이드



[3480]

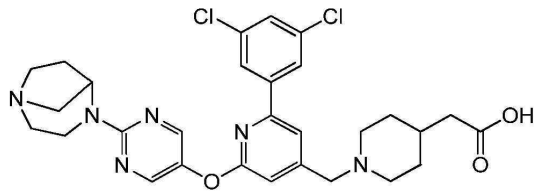
[3481] 단계 1: 메틸 2-(1-((2-((2-(1,4-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-4-일)피리미딘-5-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트



[3482]

[3483] t-BuOH (3 mL) 중 메틸 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(메틸술피닐)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트 (500 mg, 0.728 mmol), 1,4-디아자비시클로[3.2.1]옥탄 (576 mg, 4.37 mmol) 및 DIEA (941 mg, 7.28 mmol)의 혼합물을 마이크로웨이브 하에 150℃에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 조 물질을 수득하였으며, 이를 플래쉬 크로마토그래피 (순수한 DCM에서 DCM/MeOH = 50/1, TLC: DCM/MeOH = 10/1, R_f = 0.6)에 의해 정제하여 메틸 2-(1-((2-((2-(1,4-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-4-일)피리미딘-5-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트 (148 mg, 0.198 mmol, 27.2% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.39-8.36 (m, 2H), 7.79 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.42 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.61 (s, 2H), 3.47-3.39 (m, 2H), 3.39-3.33 (m, 3H), 3.27-3.22 (m, 1H), 3.17-3.08 (m, 2H), 2.91 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 2.27 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.20-1.97 (m, 4H), 1.73 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 1.37-1.35 (m, 2H), 1.34-1.24 (m, 2H); ES-LCMS m/z 597.3, 599.3 $[M+H]^+$.

[3484] 단계 2: 2-(1-((2-((2-(1,4-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-4-일)피리미딘-5-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산, 4 히드로클로라이드

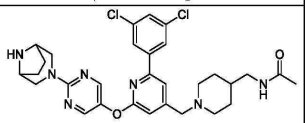
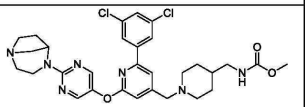
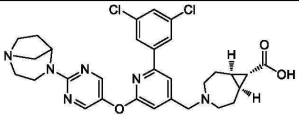


[3485]

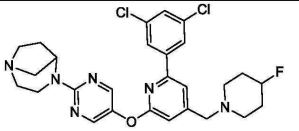
[3486] 3 N HCl 용액 (12 mL, 36.0 mmol) 중 메틸 2-(1-((2-((2-(1,4-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-4-일)피리미딘-5-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트 (650 mg, 0.870 mmol)의 용액을 80℃에서 10분 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 정제용 HPLC (용리액으로서 MeCN/H_2O, 산성 조건)에 의해 정제하고, 이어서 동결건조시켜 2-(1-((2-((2-(1,4-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-4-일)피리미딘-5-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산, 4 히드로클로라이드 (496.96 mg, 0.681 mmol, 78.0% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, D_2O/CD_3CN = 10/1) δ ppm 8.52 (s, 2H), 7.84 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.59 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 5.63 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 4.59-4.52 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.76-3.67 (m, 2H), 3.66-3.53 (m, 4H), 3.53-3.44 (m, 3H), 3.13 (t, J = 12.2 Hz, 2H), 2.61-2.53 (m, 1H), 2.42 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.28-2.17 (m, 1H), 2.08 (td, J = 2.5, 5.0 Hz, 3H), 1.65-1.54 (m, 2H); ES-LCMS m/z 583.3, 585.3 $[M+H]^+$.

[3487] 실시예 335-338 (표 17)을 실시예 334에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[3488] 표 17

실시예	구조 / 명칭	^{1}H NMR	LCMS
335	 *N*-((1-((2-((2-(3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리미딘-5-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.42 (s, 2H), 7.94 (br s, 1H), 7.87 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.49 (br s, 1H), 7.32 (br s, 1H), 4.69 (br d, J = 13.9 Hz, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.21 (br s, 2H), 3.61-3.58 (m, 2H), 3.39 (br d, J = 14.3 Hz, 2H), 3.18-3.02 (m, 4H), 2.13 (br d, J = 5.1 Hz, 2H), 2.04-1.93 (m, 7H), 1.85 (br s, 1H), 1.56 (br s, 2H)	ES-LCMS *m/z* 596.3, 598.3 $[M+H]^+$.
336	 메틸 ((1-((2-((2-(1,4-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-4-일)피리미딘-5-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)카르바메이트	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.45 (s, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.86 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.49 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 5.77 (dd, J = 3.0, 5.6 Hz, 1H), 4.70 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.70-3.52 (m, 9H), 3.51-3.38 (m, 4H), 3.14-3.02 (m, 3H), 2.58-2.46 (m, 1H), 2.19 (d, J = 6.8, 13.6 Hz, 1H), 1.98 (d, J = 13.5 Hz, 2H), 1.82 (brs, 1H), 1.64-1.50 (m, 2H)	ES-LCMS: *m/z* 612.3, 614.3 $[M+H]^+$.
337	 (1*R*,7*S*,8*r*)-4-((2-((2-(1,4-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-4-일)피리미딘-5-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)-4-아자비시클로[5.1.0]옥탄-8-카르복실산	^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ ppm 8.35 (s, 2H), 7.55-7.44 (m, 3H), 7.30 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 5.45 (d, J = 5.5 Hz, 1H),4.73-4.71 (m, 1H), 4.39-4.38 (m, 1H), 4.35-4.31 (m, 3H), 3.64-3.54 (m, 2H), 3.53-3.43 (m, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.20 (s, 2H), 2.44 (ddd, J = 13.7, 10.1, 7.0 Hz, 3H), 2.12 (dt, J = 13.2, 6.8 Hz, 1H), 2.07-1.96 (m, 2H), 1.68 (s, 2H)	ES-LCMS m/z 595.2, 597.2 $[M+H]^+$.

[3489]

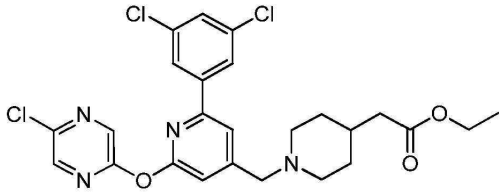
338	 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-플루오로피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)-1,4-디아자비시클로[3.2.1]옥탄	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.44 (s, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.86 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.49 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 5.77 (dd, J = 3.2, 5.8 Hz, 1H), 5.08-4.92 (m, 1H), 4.69 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.71-3.61 (m, 3H), 3.53 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 3.50-3.44 (m, 4H), 3.39 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 2.60-2.31 (m, 2H), 2.28-2.18 (m, 4H)	ES-LCMS *m/z* 543.1, 545.0 $[M+H]^+$.

[3490]

[3491] 실시예 339: 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((5-(4-메틸피페라진-1-일)피라진-2-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산

[3492]

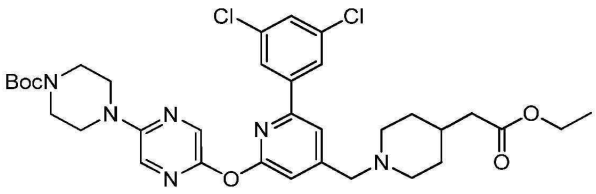
[3493] 단계 1: 에틸 2-(1-((2-((5-클로로피라진-2-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트



[3494]

[3495] DMF (120 mL) 중 에틸 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-히드록시피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트 (5 g, 10.04 mmol) 및 2,5-디클로로피라진 (2.243 g, 15.06 mmol)의 용액에 K_2CO_3 (2.77 g, 20.08 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. 고체를 여과하고, 용매를 진공 하에 제거하여 조 생성물을 수득하였으며, 이를 플래쉬 크로마토그래피 (순수한 PE에서 PE/EtOAc = 3/1, TLC: PE/EtOAc = 2/1, R_f = 0.45)에 의해 정제하여 에틸 2-(1-((2-((5-클로로피라진-2-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트 (4.3 g, 7.22 mmol, 71.9% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.37 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.36 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 4.20-4.12 (m, 2H), 3.57 (s, 2H), 2.86 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 2.25 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 2.11-2.05 (m, 2H), 1.82 (ddd, J = 3.9, 7.3, 11.1 Hz, 1H), 1.73 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 1.42-1.31 (m, 2H), 1.26-1.19 (m, 3H); ES-LCMS m/z 535.1, 537.2 $[M+H]^+$.

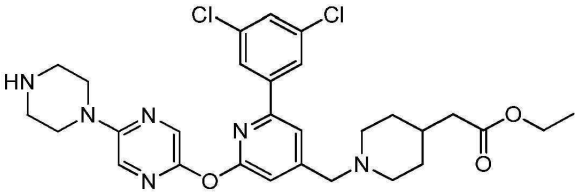
[3496] 단계 2: tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-(2-에톡시-2-옥소에틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피라진-2-일)피페라진-1-카르복실레이트



[3497]

[3498] THF (100 mL) 중 에틸 2-(1-((2-((5-클로로피라진-2-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트 (4.3 g, 7.22 mmol), tert-부틸 피페라진-1-카르복실레이트 (4.04 g, 21.67 mmol), Xantphos (0.209 g, 0.361 mmol) 및 Cs_2CO_3 (7.06 g, 21.67 mmol)의 혼합물에 $Pd_2(dba)_3$ (0.331 g, 0.361 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 N_2 분위기 하에 80℃에서 6시간 동안 교반하였다. 고체를 여과하고, 용매를 진공 하에 제거하여 조 생성물을 수득하였으며, 이를 플래쉬 크로마토그래피 (순수한 PE에서 PE:EtOAc = 1:1, TLC: PE:EtOAc = 1:1, R_f = 0.35)에 의해 정제하여 tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-(2-에톡시-2-옥소에틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피라진-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (4.15 g, 5.45 mmol, 75.0% 수율)를 연황색 고체로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.13 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.32 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 4.14-4.10 (m, 2H), 3.58 (d, J = 4.0 Hz, 8H), 3.52 (s, 2H), 2.86 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 2.24 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 2.06-2.00 (m, 2H), 1.80 (tdd, J = 3.8, 7.4, 11.2 Hz, 1H), 1.71 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.40-1.30 (m, 2H), 1.27-1.20 (m, 3H); ES-LCMS m/z 685.3, 687.3 $[M+H]^+$.

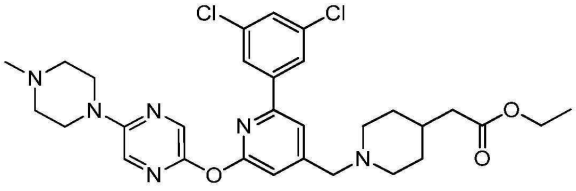
[3499] 단계 3: 에틸 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((5-(피페라진-1-일)피라진-2-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트, 4 트리플루오로아세트산



[3500]

[3501] DCM (30 mL) 중 tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-(2-에톡시-2-옥소에틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피라진-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (2.6 g, 3.41 mmol)의 용액에 TFA (6 mL, 78 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 25℃에서 30분 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하여 에틸 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((5-(피페라진-1-일)피라진-2-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트, 4 트리플루오로아세트산 (3.8 g, 3.28 mmol, 96.0% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.22 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.80 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 7.50 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 4.46-4.36 (m, 2H), 4.13 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.94-3.83 (m, 4H), 3.62-3.53 (m, 2H), 3.42-3.36 (m, 4H), 3.12 (t, J = 12.7 Hz, 2H), 2.34 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 2.04 (d, J = 14.6 Hz, 3H), 1.62-1.49 (m, 2H), 1.31-1.18 (m, 3H); ES-LCMS m/z 585.3, 587.3 $[M+H]^+$.

[3502] 단계 4: 에틸 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((5-(4-메틸피페라진-1-일)피라진-2-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트



[3503]

[3504] MeOH (12 mL) 중 에틸 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((5-(피페라진-1-일)피라진-2-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트, 4 트리플루오로아세트산 (3.8 g, 3.28 mmol)의 용액에 파라포름알데히드 (4.93 g, 164 mmol)를 첨가하였다. 25℃에서 12시간 동안 교반한 후, $NaBH_3CN$ (2.063 g, 32.8 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 추가로 3시간 동안 교반하였다. 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액 (100 mL)을 첨가하고, DCM (50 mL x 3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 에틸 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((5-(4-메틸피페라진-1-일)피라진-2-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트 (2.1 g, 3.15 mmol, 96.0% 수율)를 연황색 고체로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.11 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.42 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 4.11 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.69-3.62 (m, 4H), 3.60 (s, 2H), 2.91 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.59 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 2.26 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.15-2.06 (m, 2H), 1.83-1.77 (m, 1H), 1.73 (d, J = 13.0 Hz, 2H), 1.40-1.31 (m, 2H), 1.23 (t, J = 7.1 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 599.3, 601.3 $[M+H]^+$.

[3505] 단계 5: 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((5-(4-메틸피페라진-1-일)피라진-2-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산

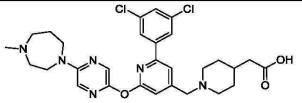
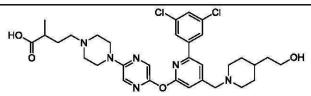
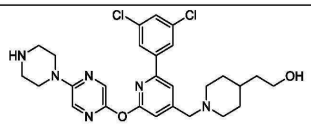
[3506]

[3507] THF (50 mL) 및 물 (5 mL) 중 에틸 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((5-(4-메틸피페라진-1-일)피라진-2-일)옥

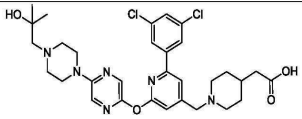
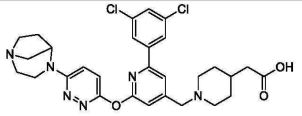
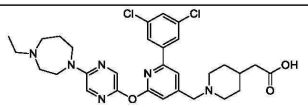
시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트 (2.1 g, 3.15 mmol)의 용액에 $LiOH \cdot H_2O$ (0.661 g, 15.76 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 1 N HCl 용액을 첨가하여 pH = 6-7로 조정하였다. 용매를 진공 하에 제거하여 조 생성물을 수득하였으며, 이를 정제용 HPLC (용리액으로서 $MeCN/H_2O$, 염기성 조건)에 의해 정제하고, 동결건조시켜 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((5-(4-메틸피페라진-1-일)피라진-2-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산 (1511.38 mg, 2.62 mmol, 83.0% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.15 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.85 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 3.54 (br s, 6H), 2.79 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 2.42 (d, J = 4.6 Hz, 4H), 2.21 (s, 3H), 2.13 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.02-1.93 (m, 2H), 1.63 (d, J = 11.2 Hz, 3H), 1.21 (d, J = 10.8 Hz, 2H); ES-LCMS m/z 571.3, 573.2 $[M+H]^+$.

[3508] 실시예 340-366 (표 18)을 실시예 339에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

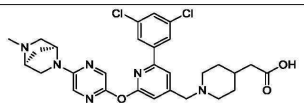
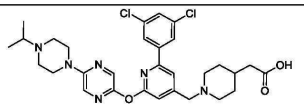
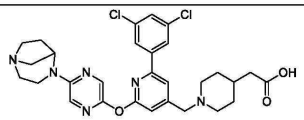
[3509] 표 18

실시예	구조 / 명칭	^{1}H NMR	LCMS
340	 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((5-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)피라진-2-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.12 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.45 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 4.04-3.97 (m, 2H), 3.77 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.17-3.11 (m, 2H), 3.08-3.02 (m, 2H), 2.99 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.29-2.15 (m, 6H), 1.81 (d, J = 10.3 Hz, 3H), 1.45-1.31 (m, 2H)	ES-LCMS *m/z*: 585.3, 587.3 [M+H]+.
341	 4-(4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-(2-히드록시에틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피라진-2-일)피페라진-1-일)-2-메틸부탄산	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.13 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.71 (s, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 3.70 (t, J = 5.8 Hz, 6H), 3.54 (s, 2H), 2.89 (d, J = 10.6 Hz, 4H), 2.82-2.74 (m, 3H), 2.72-2.64 (m, 1H), 2.61-2.53 (m, 1H), 2.03 (t, J = 11.1 Hz, 2H), 1.96-1.85 (m, 1H), 1.82-1.74 (m, 1H), 1.70 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 1.54 (q, J = 6.4 Hz, 2H), 1.46 (s, 1H), 1.39-1.29 (m, 2H), 1.26 (d, J = 7.1 Hz, 3H)	ES-LCMS *m/z:* 643.2, 645.2 $[M+H]^+$.
342	 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((5-(피페라진-1-일)피라진-2-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)에탄올	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.11 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.77 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 3.63-3.56 (m, 8H), 3.02-2.95 (m, 4H), 2.91 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 2.14-2.02 (m, 2H), 1.73 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 1.48 (brs, 3H), 1.37-1.21 (m, 2H)	ES-LCMS: *m/z* 543.3, 545.3 $[M+H]^+$.

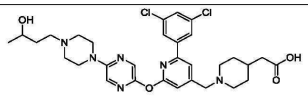
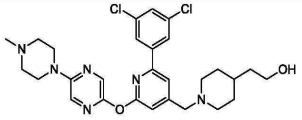
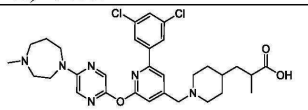
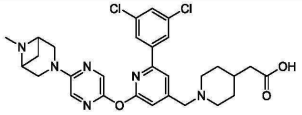
[3510]

343	 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((5-(4-(2-히드록시-2-메틸프로필)피페라진-1-일)피라진-2-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.12 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.71 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.33 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 3.61 (s, 6H), 3.01 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 2.83-2.80 (m, 4H), 2.43 (s, 2H), 2.34 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 2.12 (t, *J* = 10.8 Hz, 2H), 1.75 (d, *J* = 13.5 Hz, 3H), 1.64-1.53 (m, 2H), 1.22 (s, 6H)	ES-LCMS *m/z* 629.2, 631.2 $(M+H)^+$.
344	 2-(1-((2-((6-(1,4-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-4-일)피리다진-3-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산	^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) *δ* ppm 7.57-7.51 (m, 2H), 7.48-7.42 (m, 1H), 7.38 (d, *J* = 1.8 Hz, 2H), 7.33-7.29 (m, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.13 (br s, 1H), 4.28 (s, 2H), 4.10-4.03 (m, 1H), 3.57-3.51 (m, 3H), 3.49-3.41 (m, 4H), 3.38-3.31 (m, 2H), 2.99 (t, *J* = 12.0 Hz, 2H), 2.45-2.32 (m, 1H), 2.22 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.16-2.06 (m, 1H), 1.90 (d, *J* = 13.5 Hz, 3H), 1.47-1.34 (m, 2H)	ES-LCMS *m/z* 583.3, 585.2 $[M+H]^+$.
345	 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((5-(4-에틸-1,4-디아제판-1-일)피라진-2-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) *δ* ppm 8.11 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 4.04-3.97 (m, 2H), 3.78-3.74 (m, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.22-3.18 (m, 2H), 3.12-3.09 (m, 2H), 2.99-2.94 (m, 4H), 2.21-2.13 (m, 6H), 1.78 (d, *J* = 10.4 Hz, 3H), 1.40-1.33 (m, 2H), 1.25 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H)	ES-LCMS *m/z* 559.3, 601.3 $[M+H]^+$.

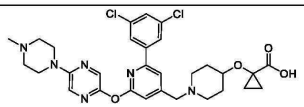
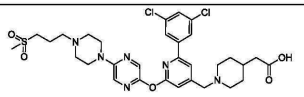
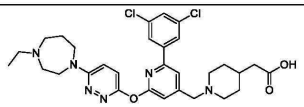
[3511]

346	 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((5-((1*S*,4*S*)-5-메틸-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)피라진-2-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.09 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.43 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 4.83-4.77 (m, 1H), 4.08 (s, 1H), 3.79-3.71 (m, 1H), 3.71-3.56 (m, 3H), 3.35 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.12 (dd, J = 1.7, 10.9 Hz, 1H), 2.97-2.86 (m, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.31-2.24 (m, 1H), 2.24-2.06 (m, 5H), 1.71 (d, J = 12.1 Hz, 3H), 1.46-1.26 (m, 2H)	ES-LCMS *m/z* 583.2, 585.2 $[M+H]^+$.
347	 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((5-(4-이소프로필피페라진-1-일)피라진-2-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.15 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.44 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 3.76-3.72 (m, 4H), 3.71 (brs, 2H), 3.09-3.03 (m, 1H), 3.01-2.95 (m, 6H), 2.24 (t, J = 11.1 Hz, 2H), 2.18 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 1.79 (brd, J = 12.3 Hz, 2H), 1.43-1.30 (m, 3H), 1.23 (d, J = 6.6 Hz, 6H)	ES-LCMS *m/z* 599.2, 601.2 $[M+H]^+$.
348	 2-(1-((2-((5-(1,4-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-4-일)피라진-2-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.14 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.85 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 4.90 (br s, 1H), 3.66 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 3.59 (s, 2H), 2.91-2.73 (m, 6H), 2.58 (br s, 1H), 2.17 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 2.09 (t, J = 11.4 Hz, 2H), 1.93 (br s, 1H), 1.80 (br s, 1H), 1.69 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 1.35-1.24 (m, 5H)	ES-LCMS: *m/z* 583.2, 585.3 $[M+H]^+$.

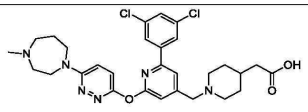
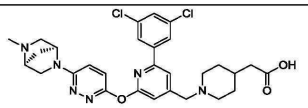
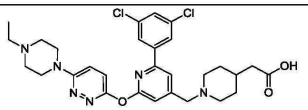
[3512]

349	 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((5-(4-(3-히드록시부틸)피페라진-1-일)피라진-2-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.13 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.77 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.42-7.41 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 3.86-3.85 (m, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.69-3.67 (m, 4H), 3.02 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 2.87-2.73 (m, 5H), 2.71-2.61 (m, 1H), 2.30-2.29 (m, 2H), 2.19 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 1.82-1.80 (m, 3H), 1.76-1.67 (m, 2H), 1.40-1.38 (m, 2H), 1.20 (d, J = 6.4 Hz, 3H)	ES-LCMS m/z 629.3, 631.3 $[M+H]^+$.
350	 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((5-(4-메틸피페라진-1-일)피라진-2-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)에탄올	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.10 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.74 (s, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 3.69 - 3.53 (m, 8H), 2.90 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 2.59 (brs, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.07 (t, J = 11.0 Hz, 2H), 1.72 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 1.47 (brs, 3H), 1.28 (d, J = 9.9 Hz, 2H)	ES-LCMS m/z 557.2, 559.3 $[M+H]^+$.
351	 3-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((5-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)피라진-2-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)-2-메틸프로판산	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.08 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.86-7.83 (m, 3H), 7.72 (s, 1H), 7.60 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 3.78-3.71 (m, 2H), 3.66-3.60 (m, 6H), 2.78 (br d, J = 9.0 Hz, 2H), 2.65-2.59 (m, 2H), 2.41-2.33 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.96-1.83 (m, 4H), 1.69-1.49 (m, 3H), 1.22-1.06 (m, 4H), 1.01 (d, J = 6.8 Hz, 3H)	ES-LCMS m/z 613.2, 615.2 $[M+H]^+$.
352	 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((5-(6-메틸-3,6-디아자비시클로[3.1.1]헵탄-3-일)피라진-2-	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.18 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.84 (d, J = 1.1 Hz, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 3.65 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 3.58 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.53 (s, 2H), 3.47 (d, J = 11.9 Hz, 3H), 2.79 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 2.12 (d, J =	ES-LCMS m/z 583.2, 585.2 $[M+H]^+$.

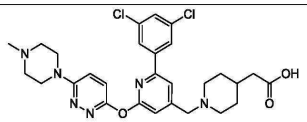
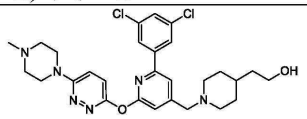
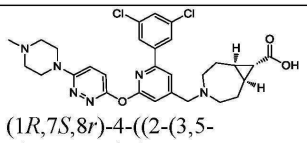
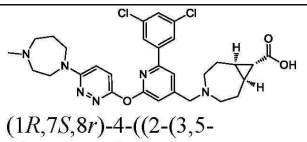
[3513]

	일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산	6.2 Hz, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.98 (t, *J*=11.1 Hz, 2H), 1.62 (d, *J* = 10.4 Hz, 3H), 1.54 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 1.28-1.12 (m, 2H)	
353	 1-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((5-(4-메틸피페라진-1-일)피라진-2-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)옥시)시클로프로판카르복실산	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.11 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.42 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 4.60 (s, 1H), 3.68-3.61 (m, 6H), 2.77-2.68 (m, 1H), 2.72 (br s, 1H), 2.61 (t, *J* = 5.1 Hz, 4H), 2.41 (t, *J* = 9.0 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.99-1.89 (m, 2H), 1.75 (dq, *J* = 3.9, 8.3 Hz, 2H), 1.27-1.22 (m, 2H), 1.08-1.01 (m, 2H)	ES-LCMS *m/z*: 613.1, 615.1 $[M+H]^+$.
354	 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((5-(4-(3-(메틸술포닐)프로필)피페라진-1-일)피라진-2-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.12 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 1.8 Hz, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.44 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.68-3.61 (m, 4H), 3.27-3.19 (m, 2H), 3.07 (, *J* = 11.7 Hz, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.69-2.64 (m, 4H), 2.60 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.36 (t, *J* = 11.4 Hz, 2H), 2.21 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.06 (quin, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.83 (d, *J* = 11.7 Hz, 3H), 1.47-1.34 (m, 2H)	;ES-LCMS *m/z* 677.1, 679.1 $[M+H]^+$.
355	 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-에틸-1,4-디아제판-1-일)피리다진-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.74 (d, *J* = 1.5 Hz, 2 H), 7.66 (s, 1 H), 7.36 (s, 3 H), 7.08 (s, 1 H), 4.06-3.95 (m, 2 H), 3.73 (t, *J* = 6.0 Hz, 2 H), 3.69-3.62 (m, 2 H), 3.25-3.16 (m, 2 H), 3.15-3.03 (m, 2 H), 3.01-2.89 (m, 4 H), 2.22-2.11 (m, 6 H), 1.75 (d, *J* = 12.1 Hz, 3 H), 1.39-1.29 (m, 2 H), 1.22 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H)	ES-LCMS *m/z* 599.3, 601.3 $[M+H]^+$.

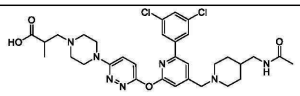
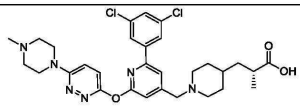
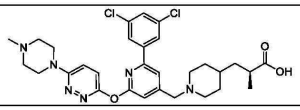
[3514]

356	 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)피리다진-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.12-8.07 (m, 2H), 8.02-7.97 (m, 1H), 7.93 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.54 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.37-4.25 (m, 1H), 4.21-4.08 (m, 1H), 3.90 (br s, 1H), 3.80 (br d, J = 12.3 Hz, 2H), 3.69 (br s, 1H), 3.59 (br d, J = 12.1 Hz, 2H), 3.52-3.41 (m, 2H), 3.16 (br t, J = 12.5 Hz, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.57-2.40 (m, 2H), 2.32 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.06 (br d, J = 13.2 Hz, 3H), 1.77-1.59 (m, 2H)	ES-LCMS m/z 585.3, 587.2 $[M+H]^+$.
357	 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(((1*S*,4*S*)-5-메틸-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)피리다진-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.12 (s, 1H), 8.01-7.93 (m, 2H), 7.92 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 5.29 (s, 1H), 4.72-4.57 (m, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.17-3.97 (m, 3H), 3.59 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 3.39 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.17 (t, J = 12.2 Hz, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.71-2.58 (m, 1H), 2.45 (s, 1H), 2.32 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.05 (d, J = 14.1 Hz, 3H), 1.76-1.61 (m, 2H)	ES-LCMS m/z 583.3, 585.3 $[M+H]^+$.
358	 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-에틸피페라진-1-일)피리다진-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.74 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.32 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.23-7.19 (m, 1H), 7.13-7.09 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 3.71-3.66 (m, 4H), 3.58 (s, 2H), 2.93 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 2.73-2.69 (m, 4H), 2.57 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 2.27 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 2.08 (t, J = 11.0 Hz, 2H), 1.83 - 1.70 (m, 3H), 1.51-1.40 (m, 2H), 1.16 (t, J = 7.2 Hz, 3H)	ES-LCMS m/z: 585.3, 587.3 $[M+H]^+$.

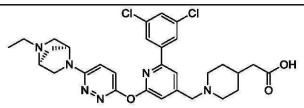
[3515]

359	 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-메틸피페라진-1-일)피리다진-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.89 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.59-7.52 (m, 2H), 7.46 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 3.76-3.66 (m, 5H), 2.97 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 2.67 (d, J = 5.1 Hz, 4H), 2.42 (s, 3H), 2.29-2.10 (m, 5H), 1.80 (d, J = 10.6 Hz, 3H), 1.46- 1.31 (m, 2H)	ES-LCMS m/z: 571.2, 573.1 $[M+H]^+$.
360	 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-메틸피페라진-1-일)피리다진-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)에탄올	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.74 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.23-7.18 (m, 1H), 7.13-7.06 (m, 2H), 3.72-3.63 (m, 6H), 3.53 (s, 2H), 2.86 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 2.62-2.51 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.01 (t, J = 11.6 Hz, 2H), 1.70-1.68 (m, 2H), 1.53 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 1.46 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 1.38-1.28 (m, 2H);	ES-LCMS m/z: 557.2, 559.2 $[M+H]^+$.
361	 (1*R*,7*S*,8*r*)-4-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-메틸피페라진-1-일)피리다진-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)-4-아자비시클로[5.1.0]옥탄-8-카르복실산	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.77 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.52 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.41-7.38 (m, 1H), 7.13 (s, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.72-3.68 (m, 4H), 2.89 (dd, J = 6.9, 12.9 Hz, 2H), 2.72 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 2.62-2.55 (m, 2H), 2.45-2.42 (m, 3H), 2.27-2.19 (m, 2H), 1.57 (s, 4H), 1.46 (s, 1H);	ES-LCMS m/z 583.2, 585.2 $[M+H]^+$.
362	 (1*R*,7*S*,8*r*)-4-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)피리다진-3-일)옥시)피리딘-4-	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)) δ ppm 7.85 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.62 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.39-7.33 (m, 1H), 7.32-7.26 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.70-3.62 (m, 2H), 2.77-2.58 (m, 4H), 2.50 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 2.39 (d, J = 12.1 Hz,	ES-LCMS m/z 597.2, 599.1 $[M+H]^+$.

[3516]

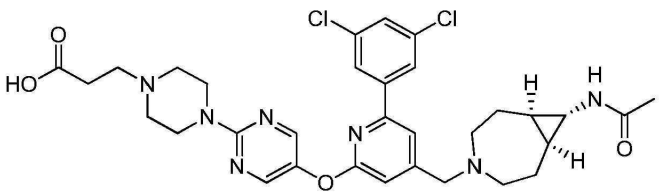
	일)메틸)-4-아자비시클로[5.1.0]옥탄-8-카르복실산	2H), 2.33-2.21 (m, 3H), 2.11 (d, *J* = 9.9 Hz, 2H), 1.96-1.86 (m, 2H), 1.53-1.40 (m, 4H), 1.21 (s, 3H));	
363	 3-(4-(6-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리다진-3-일)피페라진-1-일)-2-메틸프로판산	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.72 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.33 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.13 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 5.68 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 4.78 (s, 1H), 3.75 (d, *J* = 11.5 Hz, 4H), 3.54 (s, 2H), 3.15 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.14-3.11 (m, 1H), 2.98 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H), 2.88 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 2.77-2.65 (m, 4H), 2.60 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.05-2.00 (m, 2H), 1.98 (s, 3H), 1.68 (d, *J* = 12.1 Hz, 2H), 1.57-1.47 (m, 1H), 1.36-1.28 (m, 2H), 1.20 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H);	ES-LCMS *m/z* 656.2, 658.2 $[M+H]^+$.
364	 (*R*)-3-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-메틸피페라진-1-일)피리다진-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)-2-메틸프로판산	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.72 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.33 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.13 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 5.68 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 4.78 (s, 1H), 3.75 (d, *J* = 11.5 Hz, 4H), 3.54 (s, 2H), 3.15 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.14-3.11 (m, 1H), 2.98 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H), 2.88 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 2.77-2.65 (m, 4H), 2.60 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.05-2.00 (m, 2H), 1.98 (s, 3H), 1.68 (d, *J* = 12.1 Hz, 2H), 1.57-1.47 (m, 1H), 1.36-1.28 (m, 2H), 1.20 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H);	ES-LCMS *m/z* 656.2, 658.2 $[M+H]^+$.
365		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.80 (br s, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H),	ES-LCMS *m/z* 599.3,

[3517]

	(*S*)-3-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(4-메틸피페라진-1-일)피리다진-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)-2-메틸프로판산	7.46-7.37 (m, 2H), 7.14 (s, 1H), 3.73 (d, *J* = 8.4 Hz, 6H), 3.01 (s, 2H), 2.73 (s, 4H), 2.51-2.42 (m, 4H), 2.23 (t, *J* = 11.8 Hz, 2H), 1.85 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 1.73 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 1.68-1.60 (m, 1H), 1.40 (s, 1H), 1.34-1.21 (m, 3H), 1.12 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)	601.3 $[M+H]^+$.
366	 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((6-(((1*S*,4*S*)-5-에틸-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)피리다진-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.76 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.43-7.38 (m, 2H), 7.26 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 4.91-4.90 (m, 1H), 4.25 (s, 1H), 3.84 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.72-3.63 (m, 3H), 3.39-3.34 (m, 1H), 3.24 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 3.18-3.07 (m, 1H), 3.06-2.90 (m, 3H), 2.30-2.24 (m, 1H), 2.23-2.09 (m, 5H), 1.81-1.67 (m, 3H), 1.42-1.31 (m, 2H), 1.27 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)	ES-LCMS *m/z* 597.3, 599.4 $[M+H]^+$.

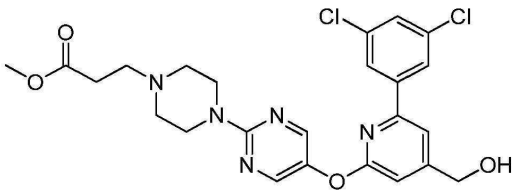
[3518]

[3519] 실시예 367: 3-(4-(5-((4-(((1R,7S,8r)-8-아세트아미도-4-아자비시클로[5.1.0]옥탄-4-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)프로판산



[3520]

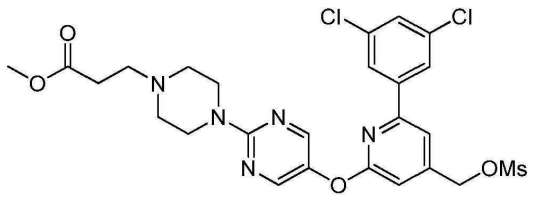
[3521] 단계 1: 메틸 3-(4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-(히드록시메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)프로파노에이트



[3522]

[3523] MeOH (30 mL) 중 (2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메탄올, 3 히드로클로라이드 (2.3 g, 4.05 mmol) 및 DIEA (3.54 mL, 20.27 mmol)의 혼합물에 메틸 아크릴레이트 (0.735 mL, 8.11 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 N_2 분위기 하에 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 농축시켰다. 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (순수한 DCM에서 DCM/MeOH = 10/1, TLC: DCM/MeOH = 10/1, R_f = 0.5)에 의해 정제하여 메틸 3-(4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-(히드록시메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)프로파노에이트 (2.3 g, 3.99 mmol, 98.0% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.22 (s, 2H), 7.66 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.31-7.28 (m, 1H), 6.88 (s, 1H), 4.75 (s, 2H), 3.85-3.77 (m, 4H), 3.67 (s, 3H), 2.76-2.69 (m, 2H), 2.55-2.49 (m, 6H); ES-LCMS m/z: 518.2, 520.2 $[M+H]^+$.

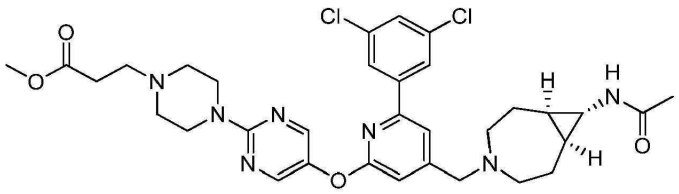
[3524] 단계 2: 메틸 3-(4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-(((메틸술포닐)옥시)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)프로파노에이트



[3525]

[3526] DCM (30 mL) 중 메틸 3-(4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-(히드록시메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)프로파노에이트 (2.3 g, 3.99 mmol) 및 DIEA (2.092 mL, 11.98 mmol)의 혼합물에 MsCl (0.622 mL, 7.99 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물에 H_2O (50 mL)를 첨가하고, DCM (100 mL x 3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 메틸 3-(4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-(((메틸술포닐)옥시)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)프로파노에이트 (2.6 g, 3.92 mmol, 98.0% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.32-8.27 (m, 2H), 7.72 (dd, J = 1.9, 4.1 Hz, 2H), 7.43-7.36 (m, 2H), 6.96 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 3.94-3.91 (m, 1H), 3.86 (d, J = 3.3 Hz, 4H), 3.72-3.69 (m, 3H), 3.15-3.12 (m, 3H), 3.04-3.00 (m, 1H), 2.80-2.73 (m, 2H), 2.57 (d, J = 3.7 Hz, 6H); ES-LCMS m/z 596.2, 598.2 $[M+H]^+$.

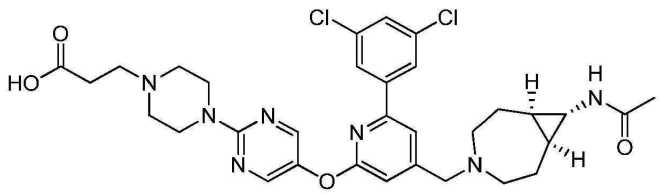
[3527] 단계 3: 메틸 3-(4-(5-((4-(((1R,7S,8r)-8-아세트아미도-4-아자비시클로[5.1.0]옥탄-4-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)프로파노에이트



[3528]

[3529] DMF (6 mL) 중 N-((1R,7S,8r)-4-아자비시클로[5.1.0]옥탄-8-일)아세트아미드, 트리플루오로아세트산 (200 mg, 0.567 mmol) 및 메틸 3-(4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-(((메틸술포닐)옥시)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)프로파노에이트 (250 mg, 0.377 mmol)의 용액에 DIEA (0.329 mL, 1.886 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. 용매를 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 물 (50 mL)을 첨가하고, DCM (30 mL x 2)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 메틸 3-(4-(5-((4-(((1R,7S,8r)-8-아세트아미도-4-아자비시클로[5.1.0]옥탄-4-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)프로파노에이트 (300 mg, 0.337 mmol, 89.0% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.25-8.16 (m, 2H), 7.69-7.61 (m, 2H), 7.30-7.22 (m, 2H), 6.85-6.74 (m, 1H), 3.81-3.71 (m, 4H), 3.63 (s, 3H), 3.58-3.51 (m, 2H), 2.75-2.63 (m, 4H), 2.50-2.34 (m, 7H), 2.23-2.09 (m, 2H), 1.89-1.74 (m, 3H), 1.51-1.36 (m, 2H), 1.32-1.15 (m, 2H), 1.04 (s, 2H); ES-LCMS m/z 668.2, 670.2 $[M+H]^+$.

[3530] 단계 4: 4-(4-(5-((4-(((1R,7S,8r)-8-아세트아미도-4-아자비시클로[5.1.0]옥탄-4-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)-2-메틸부탄산

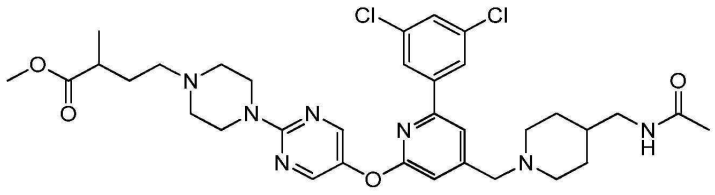


[3531]

[3532] MeOH (6 mL) 및 물 (0.5 mL) 중 메틸 3-(4-(5-((4-(((1R,7S,8r)-8-아세트아미도-4-아자비시클로[5.1.0]옥탄-4-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)프로파노에이트 (300 mg, 0.337 mmol)의 용액에 LiOH·H_2O (42.4 mg, 1.010 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 1 N HCl을 첨가하여 pH = 6-7로 조정하고, 혼합물을 농축시켜 잔류물을 수득하였으며, 이를 정제

용 HPLC (용리액으로서 MeCN/H_2O, 염기성 조건)에 의해 정제하고, 동결건조시켜 3-(4-(5-((4-(((1R,7S,8r)-8-아세트아미도-4-아자비시클로[5.1.0]옥탄-4-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)프로판산 (92.42 mg, 0.141 mmol, 42.0% 수율)의 백색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.37 (s, 2H), 7.79 (d, J = 1.98 Hz, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.43 (t, J = 1.87 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 4.03 (s, 4H), 3.74 (s, 2H), 3.18-3.05 (m, 6H), 2.88 (dd, J = 6.95, 12.68 Hz, 2H), 2.61-2.46 (m, 5H), 2.30-2.18 (m, 2H), 1.86 (s, 3H), 1.60-1.45 (m, 2H), 1.13 (s, 2H); ES-LCMS m/z 654.2, 656.2 $[M+H]^+$.

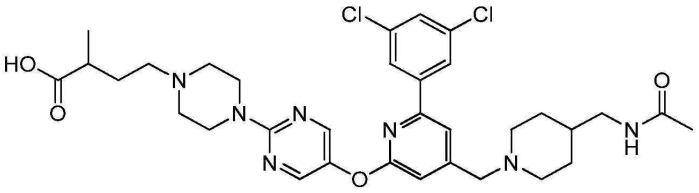
[3533] 실시예 368: 메틸 4-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)-2-메틸부타노에이트



[3534]

[3535] DMF (50 mL) 중 N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드, 4 히드로클로라이드 (3.3 g, 4.38 mmol) 및 메틸 4-브로모-2-메틸부타노에이트 (2.85 g, 13.13 mmol)의 용액에 K_2CO_3 (4.84 g, 35.0 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. 고체를 여과하고, 용매를 진공 하에 제거하여 조 생성물을 수득하였으며, 이를 크로마토그래피 (순수한 DCM에서 DCM/MeOH = 10/1, TLC: DCM/MeOH = 10/1, R_f = 0.45)에 의해 정제하여 메틸 4-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)-2-메틸부타노에이트 (2.3 g, 2.88 mmol, 65.9% 수율)의 황색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.31-8.22 (m, 2H), 7.73-7.64 (m, 2H), 7.43-7.36 (m, 1H), 7.34-7.27 (m, 1H), 6.85 (s, 1H), 5.62 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 3.80 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 3.66 (s, 3H), 3.48 (s, 2H), 3.13 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.85 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 2.60-2.43 (m, 5H), 2.37 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.09-1.89 (m, 7H), 1.66 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 1.54-1.46 (m, 1H), 1.36-1.25 (m, 2H), 1.19-1.13 (m, 3H); ES-LCMS m/z 684.4, 686.4 $[M+H]^+$.

[3536] 실시예 369: 4-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)-2-메틸부탄산, 4 히드로클로라이드

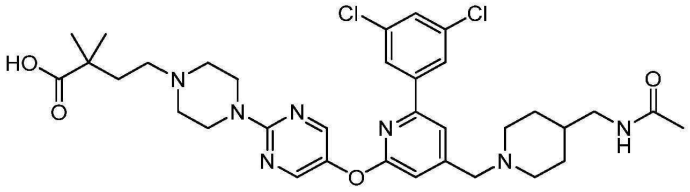


[3537]

[3538] MeOH (20 mL) 및 H_2O (3 mL) 중 메틸 4-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)-2-메틸부타노에이트 (1.7 g, 2.130 mmol)의 용액에 LiOH (0.153 g, 6.39 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 25℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하여 조 생성물을 수득하였으며, 이를 MeCN (10 mL) 및 H_2O (10 mL)로 용해시켰다. 1 N HCl을 첨가하여 pH = 6-7로 조정하였다. 혼합물을 정제용 HPLC (용리액으로서 MeCN/H_2O, 산성 조건)에 의해 정제하고, 동결건조시켜 4-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)-2-메틸부탄산, 4 히드로클로라이드 (1186.17 mg, 1.447 mmol, 67.9% 수율)를 연황색 고체로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.63 (s, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.88 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.44-7.38 (m, 1H), 4.88 (d, J = 14.6 Hz, 2H), 4.47 (s, 2H), 3.75 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 3.64-3.51 (m, 4H), 3.43-3.29 (m, 2H), 3.27-3.07 (m, 6H), 2.66-2.51 (m, 1H), 2.22-2.08 (m, 4H),

2.01-1.88 (m, 4H), 1.77-1.61 (m, 2H), 1.29-1.20 (m, 3H); ES-LCMS m/z 670.4, 672.4 $[M+H]^+$.

[3539] 실시예 370: 4-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)-2,2-디메틸부탄산, 4 히드로클로라이드



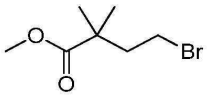
[3540]

[3541] 단계 1: 3,3-디메틸디히드로푸란-2(3H)-온

[3542]

[3543] THF (60 mL) 중 NaH (5.81 g, 145 mmol) (60%)의 혼합물에 CH_3I (13.07 mL, 209 mmol) 및 디히드로푸란-2(3H)-온 (5 g, 58.1 mmol)을 N_2 분위기 하에 70℃에서 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 N_2 분위기 하에 70℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 NH_4Cl 용액 (50 mL)의 첨가에 의해 0℃에서 켄칭하였다. 혼합물을 농축시킨 다음, 물 (50 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 EtOAc (10 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 50/1에서 10/1, TLC: PE/EtOAc = 5/1, R_f = 0.6)에 의해 정제하여 3,3-디메틸디히드로푸란-2(3H)-온 (1.3 g, 10.82 mmol, 18.6% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4.27 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.12 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 1.27 (s, 6H); ES-LCMS m/z 115.2 $[M+H]^+$.

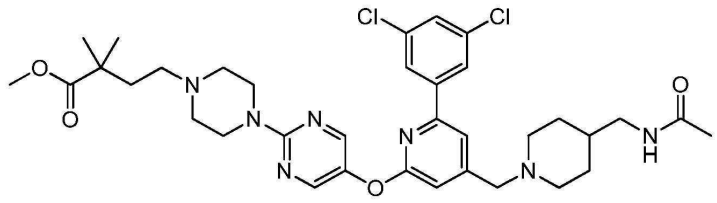
[3544] 단계 2: 메틸 4-브로모-2,2-디메틸부타노에이트



[3545]

[3546] DCM (10 mL) 중 3,3-디메틸디히드로푸란-2(3H)-온 (500 mg, 4.16 mmol)의 혼합물에 N_2 분위기 하에 0℃에서 BBr_3 (1.967 mL, 20.81 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 N_2 분위기 하에 25℃에서 8시간 동안 교반하였다. MeOH (10.0 mL)를 혼합물에 첨가하고, 25℃에서 8시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액 (30 mL)의 첨가에 의해 켄칭하였다. 혼합물을 EtOAc (50 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (30 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 메틸 4-브로모-2,2-디메틸부타노에이트 (150 mg, 0.574 mmol, 13.8% 수율)의 연황색 오일을 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.65-3.59 (m, 3H), 3.31-3.22 (m, 2H), 2.11-2.05 (m, 2H), 1.17-1.12 (m, 6H).

[3547] 단계 3: 메틸 4-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)-2,2-디메틸부타노에이트

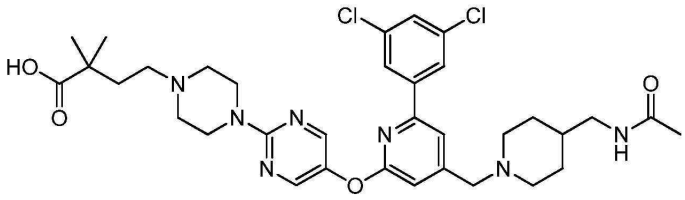


[3548]

[3549] MeCN (5 mL) 중 N-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드, 4 히드로클로라이드 (0.2 g, 0.251 mmol), 메틸 4-브로모-2,2-디메틸부타노에

이트 (0.131 g, 0.503 mmol) 및 K_2CO_3 (0.104 g, 0.754 mmol)의 혼합물을 80℃에서 6시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (순수한 DCM에서 DCM/MeOH = 10/1, TLC: DCM/MeOH = 10/1, R_f = 0.4)에 의해 정제하여 메틸 4-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)-2,2-디메틸부타노에이트 (120 mg, 0.086 mmol, 34.2% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.25-8.21 (m, 1H), 7.95 (s, 2H), 7.66 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.89-6.80 (m, 1H), 4.20 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.81 (d, J = 6.8 Hz, 4H), 3.72-3.67 (m, 2H), 3.64-3.60 (m, 2H), 3.48 (br s, 2H), 3.10 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.56 (br s, 2H), 2.38 (br s, 1H), 1.97-1.91 (m, 10H), 1.83-1.75 (m, 2H), 1.64 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 1.20 (s, 6H); ES-LCMS m/z 698.0, 700.0 $[M+H]^+$.

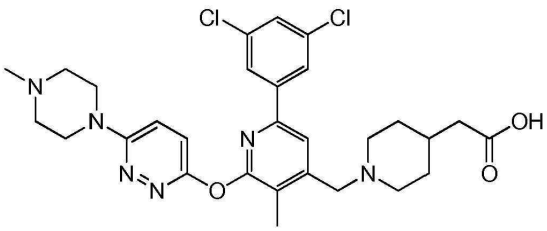
[3550] 단계 4: 4-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)-2,2-디메틸부탄산, 4 히드로클로라이드



[3551]

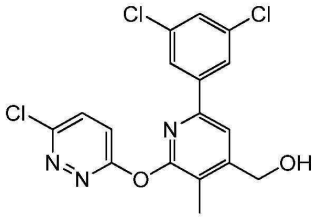
[3552] 물 (4 mL) 중 메틸 4-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)-2,2-디메틸부타노에이트 (100 mg, 0.072 mmol)의 용액에 진한 HCl 용액 (2 mL, 24.00 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 80℃에서 15분 동안 교반하였다. 반응물을 증발시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 정제용 HPLC (용리액으로서 MeCN/H_2O, 산성 조건)에 의해 정제하고, 이어서 동결건조시켜 4-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)-2,2-디메틸부탄산, 4 히드로클로라이드 (13.62 mg, 0.016 mmol, 22.8% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ ppm 8.28 (s, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.43 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.20 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 4.52 (d, J = 15.0 Hz, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.57 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 3.43 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 3.27 (t, J = 12.6 Hz, 2H), 3.15-3.06 (m, 2H), 3.01-2.89 (m, 6H), 1.92-1.79 (m, 7H), 1.71 (br s, 1H), 1.43-1.24 (m, 2H), 1.10 (s, 6H); ES-LCMS m/z 684.3, 686.2 $[M+H]^+$.

[3553] 실시예 371: 2-(1-((6-(3,5-디클로로페닐)-3-메틸-2-((6-(4-메틸피페라진-1-일)피리다진-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산



[3554]

[3555] 단계 1: (2-((6-클로로피리다진-3-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)-3-메틸피리딘-4-일)메탄올

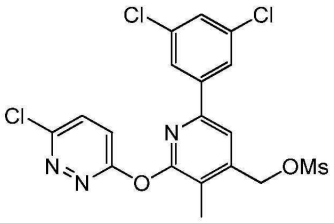


[3556]

[3557] DMF (5 mL) 중 4-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)-3-메틸피리딘-2-올 (600 mg, 1.355

mmol), 3,6-디클로로피리다진 (808 mg, 5.42 mmol), 18-크라운-6 (179 mg, 0.678 mmol) 및 K_2CO_3 (562 mg, 4.07 mmol)의 혼합물을 80℃에서 5시간 동안 교반하였다. 여과한 후, 여과물을 농축시켰다. 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 5/1에서 2/1, TLC: PE/EtOAc = 5/1, R_f = 0.6)에 의해 정제하여 (2-((6-클로로피리다진-3-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)-3-메틸피리딘-4-일)메탄올 (300 mg, 0.681 mmol, 50.2% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.77 (s, 1H), 7.70 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 4.83 (s, 2H), 2.25 (s, 3H); ES-LCMS m/z: 396.0, 398.0 $[M+H]^+$.

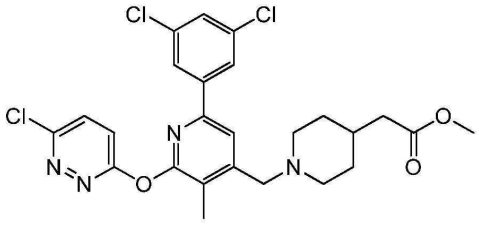
[3558] 단계 2: (2-((6-클로로피리다진-3-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)-3-메틸피리딘-4-일)메틸 메탄술포네이트



[3559]

[3560] 0℃로 냉각시킨 DCM 중 (2-((6-클로로피리다진-3-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)-3-메틸피리딘-4-일)메탄올 (280 mg, 0.635 mmol) 및 DIEA (246 mg, 1.906 mmol)의 혼합물에 MsCl (109 mg, 0.953 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 0.2시간 동안 교반하였다. 물 (20 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 DCM (15 mL x 3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 (2-((6-클로로피리다진-3-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)-3-메틸피리딘-4-일)메틸 메탄술포네이트 (300 mg, 0.569 mmol, 90.0% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.81 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.35 (s, 3H); ES-LCMS m/z 474.0, 476.0, 478.0 $[M+H]^+$.

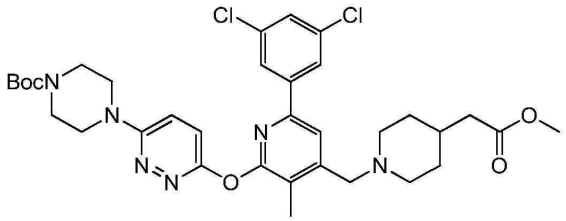
[3561] 단계 3: 메틸 2-(1-((2-((6-클로로피리다진-3-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)-3-메틸피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트



[3562]

[3563] DMF (10 mL) 중 (2-((6-클로로피리다진-3-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)-3-메틸피리딘-4-일)메틸 메탄술포네이트 (300 mg, 0.569 mmol) 및 DIEA (368 mg, 2.84 mmol)의 혼합물에 메틸 2-(피페리딘-4-일)아세테이트, 히드로클로라이드 (245 mg, 1.137 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 30℃에서 10시간 동안 교반하였다. 여과한 후, 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 정제용 TLC (PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.6)에 의해 정제하여 메틸 2-(1-((2-((6-클로로피리다진-3-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)-3-메틸피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트 (250 mg, 0.420 mmol, 73.8% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.67 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.62-7.54 (m, 2H), 7.37 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.51 (s, 2H), 2.90-2.80 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.26 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 2.09 (t, J = 11.4 Hz, 2H), 1.91-1.66 (m, 3H), 1.40-1.29 (m, 2H); ES-LCMS m/z 535.1, 537.1 $[M+H]^+$.

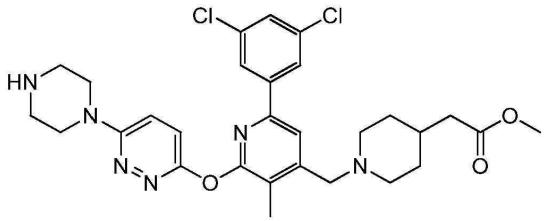
[3564] 단계 4: tert-부틸 4-(6-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-(2-메톡시-2-옥소에틸)피페리딘-1-일)메틸)-3-메틸피리딘-2-일)옥시)피리다진-3-일)피페라진-1-카르복실레이트



[3565]

[3566] THF (15 mL) 중 메틸 2-(1-((2-((6-클로로피리다진-3-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)-3-메틸피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트 (250 mg, 0.420 mmol), Xantphos (48.6 mg, 0.084 mmol), Cs_2CO_3 (410 mg, 1.260 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (38.5 mg, 0.042 mmol) 및 tert-부틸 피페라진-1-카르복실레이트 (391 mg, 2.1 mmol)의 혼합물을 N_2 분위기 하에 80℃에서 20시간 동안 교반하였다. $Pd_2(dba)_3$ (38.5 mg, 0.042 mmol) 및 tert-부틸 피페라진-1-카르복실레이트 (391 mg, 2.1 mmol)를 첨가하고, 전체 혼합물을 N_2 분위기 하에 80℃에서 추가로 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 냉각시키고, 여과하였다. 여과물을 농축시켰다. 조 물질을 정제용-TLC (PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.3)에 의해 정제하여 tert-부틸 4-(6-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-(2-메톡시-2-옥소에틸)피페리딘-1-일)메틸)-3-메틸피리딘-2-일)옥시)피리다진-3-일)피페라진-1-카르복실레이트 (300 mg, 0.185 mmol, 44.0% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.66 (s, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.39 (br s, 1H), 7.28 (br s, 1H), 7.10 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.57 (br s, 6H), 3.49 (s, 4H), 2.90-2.84 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.26 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 2.08 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 1.69-1.59 (m, 3H), 1.47 (br s, 9H), 1.26 (d, J = 19.4 Hz, 2H); ES-LCMS m/z 685.3, 687.3 $[M+H]^+$.

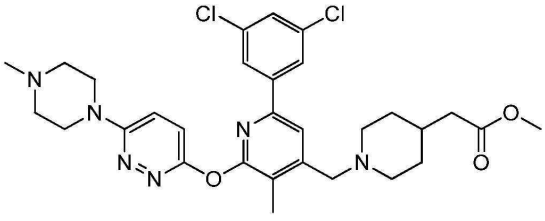
[3567] 단계 5: 메틸 2-(1-((6-(3,5-디클로로페닐)-3-메틸-2-((6-(피페라진-1-일)피리다진-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트, 4 트리플루오로아세트산 염



[3568]

[3569] DCM (10 mL) 중 tert-부틸 4-(6-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-(2-메톡시-2-옥소에틸)피페리딘-1-일)메틸)-3-메틸피리딘-2-일)옥시)피리다진-3-일)피페라진-1-카르복실레이트 (300 mg, 0.185 mmol) 및 TFA (2 mL, 26.0 mmol)의 용액을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켜 메틸 2-(1-((6-(3,5-디클로로페닐)-3-메틸-2-((6-(피페라진-1-일)피리다진-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트, 4 트리플루오로아세트산 염 (300 mg, 0.147 mmol, 80.0% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.61 (s, 2H), 7.54 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.34 (br s, 2H), 7.14 (s, 1H), 4.04-3.72 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.25-3.20 (m, 2H), 2.89-2.62 (m, 6H), 2.48-2.35 (m, 4H), 2.28-3.20 (m, 3H), 2.02-1.95 (m, 3H), 1.68-1.50 (m, 2H), 1.31-1.27 (m, 2H); ES-LCMS m/z 585.3, 587.3 $[M+H]^+$.

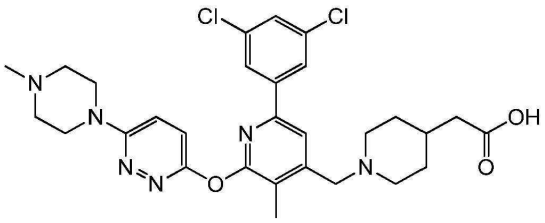
[3570] 단계 6: 메틸 2-(1-((6-(3,5-디클로로페닐)-3-메틸-2-((6-(4-메틸피페라진-1-일)피리다진-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트



[3571]

[3572] MeOH (10 mL) 중 메틸 2-(1-((6-(3,5-디클로로페닐)-3-메틸-2-((6-(피페라진-1-일)피리다진-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트, 4 트리플루오로아세트산 (300 mg, 0.147 mmol) 및 포름알데히드 (44.1 mg, 1.469 mmol)의 혼합물을 30℃에서 10시간 동안 교반하였다. 혼합물에 $NaBH_3CN$ (46.2 mg, 0.734 mmol)을 첨가하였다. 전체 혼합물을 30℃에서 추가로 2시간 동안 교반하였다. 혼합물에 포화 수성 Na_2CO_3 용액 (20 mL)을 첨가하고, DCM (20 mL x 3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (30 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 메틸 2-(1-((6-(3,5-디클로로페닐)-3-메틸-2-((6-(4-메틸피페라진-1-일)피리다진-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트 (160 mg, 0.133 mmol, 91.0% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.62 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.23-7.21 (m, 2H), 7.06-7.05 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.60-3.55 (m, 4H), 3.47-3.40 (m, 2H), 2.79-2.71 (m, 4H), 2.60 (s, 3H), 2.50-2.47 (m, 4H), 2.27 (s, 3H), 2.02-1.95 (m, 2H), 1.67-1.50 (m, 3H), 1.32-1.27 (m, 2H); ES-LCMS m/z: 599.3, 601.3 $[M+H]^+$.

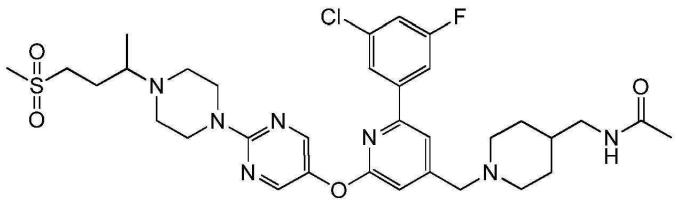
[3573] 단계 7: 2-(1-((6-(3,5-디클로로페닐)-3-메틸-2-((6-(4-메틸피페라진-1-일)피리다진-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산



[3574]

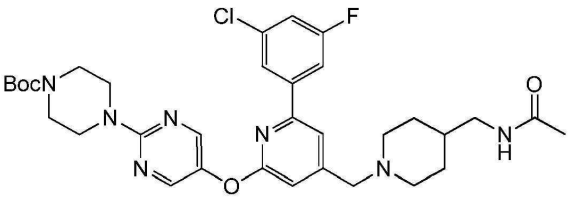
[3575] THF (5.00 mL) 및 물 (1 mL) 중 메틸 2-(1-((6-(3,5-디클로로페닐)-3-메틸-2-((6-(4-메틸피페라진-1-일)피리다진-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트 (160 mg, 0.133 mmol)의 용액에 $LiOH \cdot H_2O$ (56.0 mg, 1.334 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켰다. 잔류물에 MeCN (6 mL) 및 H_2O (2 mL)를 첨가하고, 1 N HCl을 사용하여 pH = 7-7.5로 산성화시켰다. 혼합물을 정제용 HPLC (용리액으로서 MeCN/H_2O, 염기성 조건)에 의해 정제하고, 이어서 동결건조시켜 2-(1-((6-(3,5-디클로로페닐)-3-메틸-2-((6-(4-메틸피페라진-1-일)피리다진-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산 (23.77 mg, 0.039 mmol, 29.0% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.76-7.72 (m, 3H), 7.55 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.41-7.39 (m, 1H), 3.78-3.70 (m, 6H), 3.03 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 2.76 (t, J = 5.1 Hz, 4H), 2.48 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.33 (t, J = 11.0 Hz, 2H), 2.23 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.92-1.76 (m, 3H), 1.43-1.36 (m, 2H); ES-LCMS m/z: 585.3, 587.2 $[M+H]^+$.

[3576] 실시예 372: N-((1-((2-(3-클로로-5-플루오로페닐)-6-((2-(4-(4-(메틸술포닐)부탄-2-일)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드



[3577]

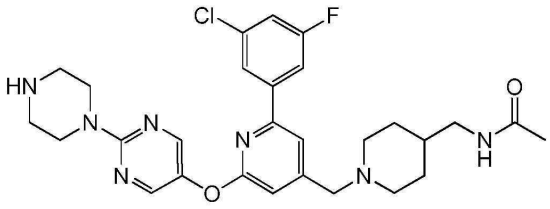
[3578] 단계 1: tert-부틸 4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3-클로로-5-플루오로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트



[3579]

[3580] DMF (15 mL) 중 tert-부틸 4-(5-((6-(3-클로로-5-플루오로페닐)-4-(((메틸술포닐)옥시)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (1.5 g, 2.146 mmol) 및 N-(피페리딘-4-일메틸)아세트아미드, 히드로클로라이드 (0.871 g, 4.29 mmol)의 용액에 DIEA (1.528 mL, 8.59 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 50℃에서 3시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 농축시켜 잔류물을 수득하였으며, 이를 DCM (30 mL)과 H_2O (20 mL) 사이에 분배하고, DCM (30 mL x 2)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (순수한 DCM에서 DCM/MeOH 8/1, TLC: DCM/MeOH = 10/1, R_f = 0.55)에 의해 정제하여 tert-부틸 4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3-클로로-5-플루오로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (1.5 g, 2.112 mmol, 98.0% 수율)의 담황색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.33 (s, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.58-7.52 (m, 1H), 7.19 (td, J = 2.0, 8.4 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 3.86-3.79 (m, 4H), 3.61 (s, 2H), 3.52 (br s, 4H), 3.07 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.93 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 2.08 (t, J = 10.7 Hz, 2H), 1.72 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 1.53 (br s, 1H), 1.51 (br s, 3H), 1.49 (s, 9H), 1.37-1.25 (m, 2H); ES-LCMS m/z 654.0, 656.0 $[M+H]^+$.

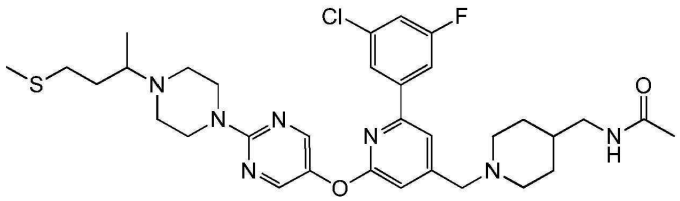
[3581] 단계 2: N-((1-((2-(3-클로로-5-플루오로페닐)-6-((2-(피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드, 4 히드로클로라이드



[3582]

[3583] HCl 용액 (MeOH 중 4 M, 15 mL, 60.0 mmol) 중 tert-부틸 4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3-클로로-5-플루오로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (730 mg, 1.028 mmol)의 혼합물을 20℃에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 농축시켜 N-((1-((2-(3-클로로-5-플루오로페닐)-6-((2-(피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드, 4 히드로클로라이드 (800 mg, 0.954 mmol, 93.0% 수율)를 연황색 고체로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.48 (s, 2H), 7.95 (br s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.61 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.33 (br s, 1H), 7.27 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.44 (br s, 2H), 4.13 (br s, 4H), 3.59 (br s, 2H), 3.34 (br s, 4H), 3.14 (br s, 4H), 1.98 (s, 5H), 1.87 (br s, 1H), 1.63 (br s, 2H); ES-LCMS m/z 554.0, 556.1 $[M+H]^+$.

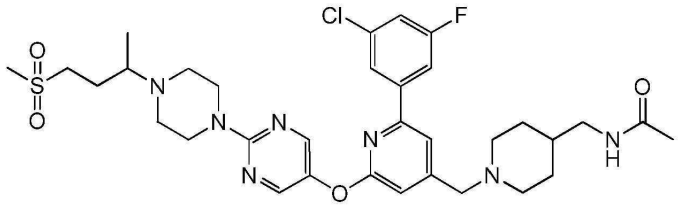
[3584] 단계 3: N-((1-((2-(3-클로로-5-플루오로페닐)-6-((2-(4-(4-(메틸티오)부탄-2-일)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드



[3585]

[3586] MeOH (15 mL) 중 4-(메틸티오)부탄-2-온 (564 mg, 4.77 mmol), N-((1-((2-(3-클로로-5-플루오로페닐)-6-((2-(피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드, 4 히드로클로라이드 (800 mg, 0.954 mmol)의 용액에 4 Å 분자체 (0.2g, 0.954 mmol)를 첨가하고, N_2 분위기 하에 50℃에서 84시간 동안 교반하였다. 이어서, $NaBH_3CN$ (300 mg, 4.77 mmol)을 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 50℃에서 12시간 동안 교반하였다. 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (DCM/ MeOH = 100/1에서 15/1, TLC: DCM/MeOH = 20/1, R_f = 0.35)에 의해 정제하여 N-((1-((2-(3-클로로-5-플루오로페닐)-6-((2-(4-(4-(메틸티오)부탄-2-일)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드 (480 mg, 0.626 mmol, 65.6% 수율)의 회백색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.31 (s, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.56 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 3.83 (d, J = 2.4 Hz, 4H), 3.61 (s, 2H), 3.07 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.93 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 2.84-2.77 (m, 1H), 2.71-2.64 (m, 2H), 2.63-2.50 (m, 4H), 2.11-2.04 (m, 5H), 1.93 (s, 3H), 1.91-1.85 (m, 1H), 1.72 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 1.64-1.48 (m, 2H), 1.37-1.28 (m, 2H), 1.05 (d, J = 6.6 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 656.2, 658.0 $[M+H]^+$.

[3587] 단계 4: N-((1-((2-(3-클로로-5-플루오로페닐)-6-((2-(4-(4-(메틸술포닐)부탄-2-일)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드

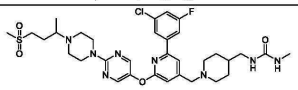
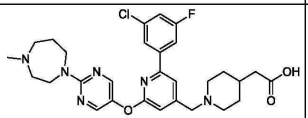


[3588]

[3589] MeOH (15 mL) 중 N-((1-((2-(3-클로로-5-플루오로페닐)-6-((2-(4-(4-(메틸티오)부탄-2-일)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드 (400 mg, 0.522 mmol)의 용액에 옥손 (240 mg, 0.390 mmol)을 첨가하고, 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 포화 Na_2SO_3 용액 (30 mL)을 상기 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 농축시켜 잔류물을 수득하였으며, 이를 DCM (30 mL)과 H_2O (20 mL) 사이에 분배하고, DCM (30 mL x 2)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (용리액으로서 MeCN/H_2O, 염기성 조건)에 의해 정제하였다. 목적 분획을 동결건조시켜 N-((1-((2-(3-클로로-5-플루오로페닐)-6-((2-(4-(4-(메틸술포닐)부탄-2-일)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드 (123.07 mg, 0.177 mmol, 33.9% 수율)의 백색 고체를 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.31 (s, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.59-7.53 (m, 1H), 7.20 (td, J = 2.0, 8.3 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 3.90-3.76 (m, 4H), 3.61 (s, 2H), 3.29-3.17 (m, 2H), 3.07 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.94 (br d, J = 11.5 Hz, 2H), 2.87-2.78 (m, 1H), 2.74-2.65 (m, 2H), 2.58-2.50 (m, 2H), 2.13-1.97 (m, 3H), 1.93 (s, 3H), 1.90-1.80 (m, 1H), 1.72 (br d, J = 12.3 Hz, 2H), 1.53 (br d, J = 3.3 Hz, 1H), 1.37-1.25 (m, 2H), 1.06 (d, J = 6.6 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 688.3, 690.3 $[M+H]^+$.

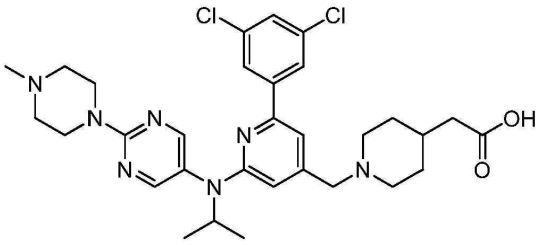
[3590] 실시예 373-374 (표 19)를 실시예 372에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[3591] 표 19:

실시예	구조 / 명칭	^{1}H NMR	LCMS
373	 1-((1-((2-(3-클로로-5-플루오로페닐)-6-((2-(4-(4-(메틸술포닐)부탄-2-일)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)-3-메틸우레아	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.47 (br.s., 2H), 7.93 (br.s., 1H), 7.79 (br.s., 1H), 7.61 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.33 (br.s., 1H), 7.27 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.01 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 4.44 (br.s., 2H), 3.75-3.55 (m, 6H), 3.47-3.36 (m, 4H), 3.16-3.04 (m, 6H), 2.72 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 2.48 (br.s., 2H), 2.19-2.07 (m, 2H), 1.99 (d, J = 14.1 Hz, 2H), 1.84 (br.s., 2H), 1.59 (br.s., 2H), 1.47 (d, J = 6.6 Hz, 3H)	ES-LCMS *m/z* 703.3, .705 .3 $[M+H]^+$.
374	 2-(1-((2-(3-클로로-5-플루오로페닐)-6-((2-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산	^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ ppm 8.32-8.23 (m, 2H), 7.50-7.44 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.01 (s, 2H), 4.26-4.12 (m, 3H), 3.76-3.52 (m, 5H), 3.47-3.37 (m, 3H), 3.16 (s, 2H), 2.96 (t, J = 12.2 Hz, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.22 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.18-2.07 (m, 2H), 1.88 (d, J = 13.5 Hz, 2H), 1.39 (q, J = 12.6 Hz, 2H)	ES-LCMS: *m/z* 569.3, 571.3 $[M+H]^+$.

[3592]

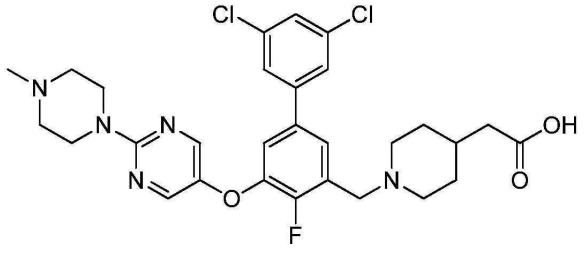
[3593] 실시예 375: 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-(이소프로필(2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)아미노)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산



[3594]

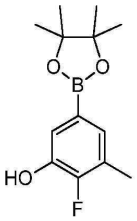
[3595] 실시예 375를 실시예 388에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.53 (br s, 2H), 7.99 (br s, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.47 (br s, 1H), 7.01 (br s, 1H), 5.26 (br s, 1H), 4.97 (br d, J=13.2 Hz, 2H), 4.28 (br s, 2H), 3.67 (br s, 4H), 3.48 (br s, 4H), 3.10 (br s, 2H), 3.02 (br s, 3H), 2.36 - 2.21 (m, 2H), 2.10 - 1.92 (m, 3H), 1.71 (br s, 2H), 1.27 (br d, J=4.9 Hz, 6H); LCMS m/z 612.3, 614.2 $[M+H]^+$.

[3596] 실시예 376: 2-(1-((3',5'-디클로로-4-플루오로-5-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산



[3597]

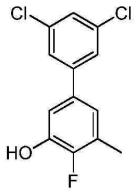
[3598] 단계 1: 2-플루오로-3-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페놀



[3599]

[3600] THF (300 mL) 중 2-플루오로-3-메틸페놀 (4.5 g, 35.7 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보롤란) (22.65 g, 89 mmol), 2,9-디메틸-1,10-페난트롤린 (1.486 g, 7.14 mmol) 및 $[Ir(COD)OMe]_2$ (0.904 g, 1.784 mmol)의 혼합물을 N_2 분위기 하에 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (순수한 PE에서 PE/EtOAc = 5/1, TLC: PE/EtOAc = 4/1, R_f = 0.5)에 의해 정제하여 2-플루오로-3-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페놀 (6 g, 21.42 mmol, 60.0% 수율)을 갈색 고체로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.12-7.03 (m, 2H), 2.23 (d, J = 2.2 Hz, 3H), 1.32 (s, 12H); ES-LCMS m/z 253.2 $[M+H]^+$.

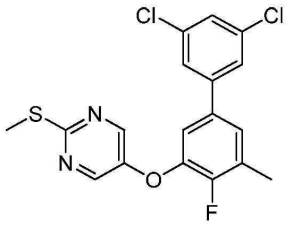
[3601] 단계 2: 3',5'-디클로로-4-플루오로-5-메틸-[1,1'-비페닐]-3-올



[3602]

[3603] 1,4-디옥산 (250 mL) 및 물 (50.00 mL) 중 2-플루오로-3-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페놀 (3 g, 10.71 mmol) 및 1-브로모-3,5-디클로로벤젠 (2.90 g, 12.85 mmol)의 용액에 N_2 분위기 하에 K_2CO_3 (4.44 g, 32.1 mmol) 및 $PdCl_2$(dppf) (0.784 g, 1.071 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 여과한 후, 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (순수한 PE에서 PE/EtOAc = 4/1, TLC: PE/EtOAc = 4/1, R_f = 0.5)에 의해 정제하여 3',5'-디클로로-4-플루오로-5-메틸-[1,1'-비페닐]-3-올 (2.5 g, 8.30 mmol, 77.0% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.48 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 7.37 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 6.97-6.90 (m, 2H), 2.30 (d, J = 2.2 Hz, 3H).

[3604] 단계 3: 5-((3',5'-디클로로-4-플루오로-5-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)-2-(메틸티오)피리미딘

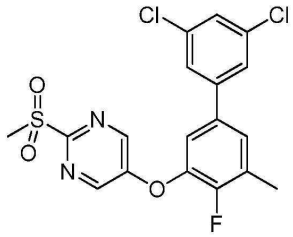


[3605]

[3606] 1,4-디옥산 (170 mL) 중 3',5'-디클로로-4-플루오로-5-메틸-[1,1'-비페닐]-3-올 (2400 mg, 7.97 mmol) 및 5-브로모-2-(메틸티오)피리미딘 (2451 mg, 11.95 mmol)의 혼합물에 2-(디메틸아미노)아세트산 (82 mg, 0.797 mmol), Cs_2CO_3 (7788 mg, 23.90 mmol) 및 CuI (152 mg, 0.797 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 90℃에서 72시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 농축시켜 잔류물을 수득하였으며, 이를 DCM (500 mL)과 H_2O (500 mL) 사이에 분배하고, DCM (300 mL x 2)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (400 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (순수한 PE에서 EtOAc/PE = 1/1, TLC:

PE/EtOAc = 2/1, R_f = 0.5)에 의해 정제하여 5-((3',5'-디클로로-4-플루오로-5-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)-2-(메틸티오)피리미딘 (1.6 g, 3.04 mmol, 38.1% 수율)을 연황색 오일로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.88 (s, 1H), 7.55-7.52 (m, 2H), 7.35 (s, 2H), 7.12 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.40 (m, 3H); ES-LCMS m/z 395.0, 397.0 $[M+H]^+$.

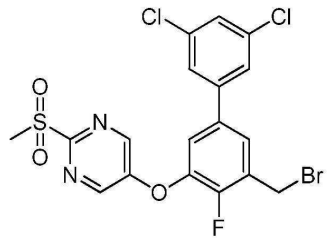
[3607] 단계 4: 5-((3',5'-디클로로-4-플루오로-5-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)-2-(메틸술포닐)피리미딘



[3608]

[3609] MeOH (50 mL) 중 5-((3',5'-디클로로-4-플루오로-5-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)-2-(메틸티오)피리미딘 (1.5 g, 2.85 mmol)의 용액에 옥손 (1.925 g, 3.13 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 15℃에서 2시간 동안 교반하였다. 고체를 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (순수한 DCM에서 DCM/MeOH = 10/1, TLC: DCM/MeOH = 10/1, R_f = 0.7)에 의해 정제하여 5-((3',5'-디클로로-4-플루오로-5-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)-2-(메틸술포닐)피리미딘(1.4 g, 2.457 mmol, 86.0% 수율)을 연황색 고체로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.70 (s, 2H), 7.59-7.55 (m, 1H), 7.61-7.55 (m, 1H), 7.53-7.45 (m, 2H), 7.43 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.43 (d, J = 2.0 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 426.9, 428.9 $[M+H]^+$.

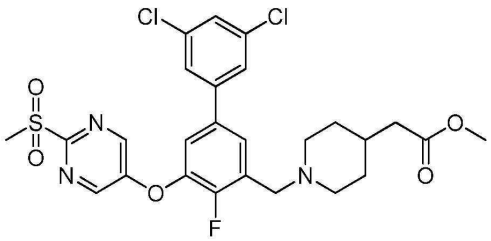
[3610] 단계 5: 5-((5-(브로모메틸)-3',5'-디클로로-4-플루오로-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)-2-(메틸술포닐)피리미딘



[3611]

[3612] CCl_4 (10 mL) 중 5-((3',5'-디클로로-4-플루오로-5-메틸-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)-2-(메틸술포닐)피리미딘 (380 mg, 0.667 mmol), NBS (190 mg, 1.067 mmol) 및 AIBN (10.95 mg, 0.067 mmol)의 혼합물을 85℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 3/1에서 1/1, TLC: PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0.6)에 의해 정제하여 5-((5-(브로모메틸)-3',5'-디클로로-4-플루오로-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)-2-(메틸술포닐)피리미딘 (380 mg, 0.526 mmol, 79.0% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.77-8.70 (m, 2H), 7.74 (ddd, J = 2.3, 6.7, 18.3 Hz, 2H), 7.65-7.62 (m, 1H), 7.65-7.62 (m, 1H), 7.47 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 4.69 (s, 2H), 3.36-3.35 (m, 3H); ES-LCMS m/z 504.9, 506.9 $[M+H]^+$.

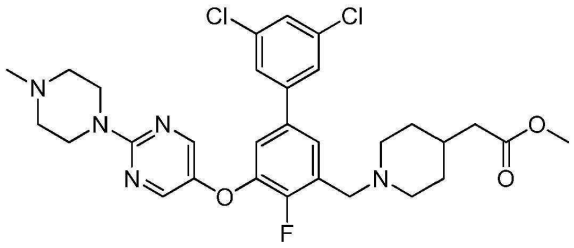
[3613] 단계 6: 메틸 2-(1-((3',5'-디클로로-4-플루오로-5-((2-(메틸술포닐)피리미딘-5-일)옥시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트



[3614]

[3615] DMF (10 mL) 중 5-((5-(브로모메틸)-3',5'-디클로로-4-플루오로-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)-2-(메틸술포닐)피리미딘 (380 mg, 0.526 mmol) 및 메틸 2-(피페리딘-4-일)아세테이트 (138 mg, 0.788 mmol)의 용액에 K_2CO_3 (218 mg, 1.577 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 용매를 진공하에 제거하여 조 생성물을 수득하였다. 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 5/1에서 1/1, TLC: PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0.6)에 의해 정제하여 메틸 2-(1-((3',5'-디클로로-4-플루오로-5-((2-(메틸술포닐)피리미딘-5-일)옥시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트 (350 mg, 0.466 mmol, 89.0% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.73 (s, 2H), 7.68 (dd, J = 3.7, 6.4 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.45 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 3.70 (s, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 3.00-2.98 (m, 2H), 2.25 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.17 (t, J = 11.0 Hz, 2H), 1.73 (d, J = 12.3 Hz, 3H), 1.32 (d, J = 12.1 Hz, 2H); ES-LCMS m/z 582.2, 584.2 $[M+H]^+$.

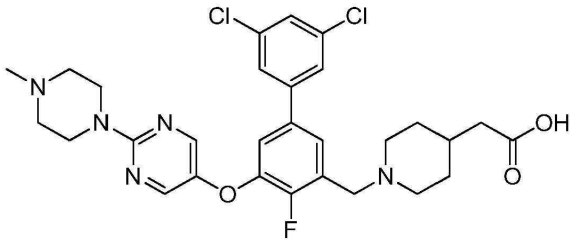
[3616] 단계 7: 메틸 2-(1-((3',5'-디클로로-4-플루오로-5-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트



[3617]

[3618] t-BuOH (0.5 mL) 중 1-메틸피페라진 (466 mg, 4.66 mmol), 메틸 2-(1-((3',5'-디클로로-4-플루오로-5-((2-(메틸술포닐)피리미딘-5-일)옥시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트 (350 mg, 0.466 mmol) 및 DIEA (301 mg, 2.328 mmol)의 혼합물을 마이크로웨이브 하에 155℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 3/1에서 1/1, TLC: PE/EtOAc = 1/1, R_f = 0.5)에 의해 정제하여 메틸 2-(1-((3',5'-디클로로-4-플루오로-5-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트 (300 mg, 0.443 mmol, 95.0% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.23 (s, 2H), 7.53 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.45-7.43 (m, 1H), 7.41 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 2.2, 7.3 Hz, 1H), 3.79 (br s, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.51 (br s, 4H), 2.94 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 2.51 (br s, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.25 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.17-2.10 (m, 2H), 1.72 (d, J = 12.3 Hz, 3H), 1.31 (d, J = 10.1 Hz, 2H); ES-LCMS m/z 602.3, 604.3 $[M+H]^+$.

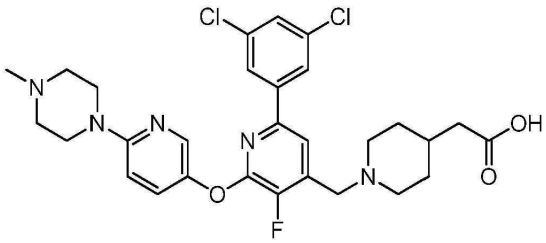
[3619] 단계 8: 2-(1-((3',5'-디클로로-4-플루오로-5-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산, 3 히드로클로라이드



[3620]

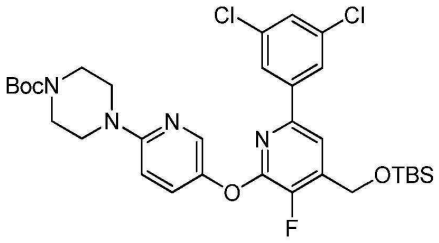
[3621] 진한 HCl (8 mL, 65.2 mmol) 중 메틸 2-(1-((3',5'-디클로로-4-플루오로-5-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트 (280 mg, 0.414 mmol)의 혼합물. 혼합물을 80℃에서 20분 동안 교반하였다. 용매를 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 조 생성물을 정제용 HPLC (용리액으로서 MeCN/H_2O, 산성 조건)에 의해 정제하고, 동결건조시켜 2-(1-((3',5'-디클로로-4-플루오로-5-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)-[1,1'-비페닐]-3-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산, 3 히드로클로라이드 (85.15 mg, 0.118 mmol, 28.6% 수율)를 연황색 고체로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.40 (s, 2H), 7.72 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 7.49-7.42 (m, 2H), 4.88 (br s, 2H), 4.50 (s, 2H), 3.65-3.58 (m, 4H), 3.40-3.34 (m, 2H), 3.23-3.12 (m, 4H), 2.96 (s, 3H), 2.37-2.27 (m, 2H), 2.07 (d, J = 12.6 Hz, 3H), 1.73-1.52 (m, 2H); ES-LCMS m/z 588.2, 590.2 $[M+H]^+$.

[3622] 실시예 377: 2-(1-((6-(3,5-디클로로페닐)-3-플루오로-2-((6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산, 4 히드로클로라이드



[3623]

[3624] 단계 1: tert-부틸 4-(5-((4-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)-3-플루오로피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트

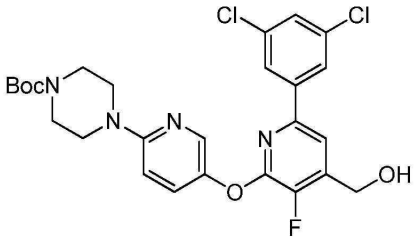


[3625]

[3626] 1,4-디옥산 (5 mL) 중 4-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-2-클로로-6-(3,5-디클로로페닐)-3-플루오로피리딘 (600 mg, 1.212 mmol), tert-부틸 4-(5-히드록시피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (635 mg, 2.182 mmol), CuI (23.08 mg, 0.121 mmol), Cs_2CO_3 (1185 mg, 3.64 mmol) 및 2-(디메틸아미노)아세트산 (12.50 mg, 0.121 mmol)의 혼합물을 N_2 분위기 하에 110℃에서 24시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축시켜 조 물질을 수득하였다. 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 5/1에서 3/1, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.6)에 의해 정제하여 tert-부틸 4-(5-((4-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)-3-플루오로피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (180 mg, 0.231 mmol, 19.0% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.16 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.47 (m, J = 2.8, 9.0 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.32-7.29 (m, 1H), 4.89 (s, 2H), 3.57-3.53 (m, 8H), 1.49 (s, 9H), 0.99 (s, 9H), 0.17 (s, 6H); ES-LCMS m/z 663.2,

665.2 $[M+H]^+$.

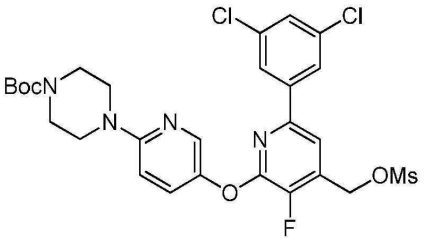
[3627] 단계 2: tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-3-플루오로-4-(히드록시메틸)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트



[3628]

[3629] THF (5 mL) 중 tert-부틸 4-(5-((4-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)-3-플루오로피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (230 mg, 0.295 mmol)의 용액에 TBAF (231 mg, 0.884 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 25℃에서 15분 동안 교반하였다. 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 5/1에서 3/1, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.6)에 의해 정제하여 tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-3-플루오로-4-(히드록시메틸)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (180 mg, 0.278 mmol, 95.0% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.16 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 3.0, 9.2 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.93 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 3.59-3.56 (m, 4H), 3.56-3.53 (m, 4H), 1.50 (s, 9H); ES-LCMS m/z 549.2, 551.2 $[M+H]^+$.

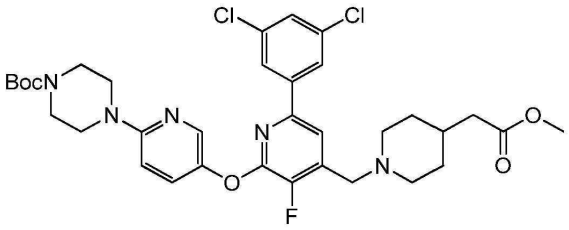
[3630] 단계 3: tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-3-플루오로-4-(((메틸술포닐)옥시)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트



[3631]

[3632] DCM (4 mL) 중 tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-3-플루오로-4-(히드록시메틸)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (170 mg, 0.263 mmol)의 용액에 DIEA (0.138 mL, 0.789 mmol) 및 MsCl (0.027 mL, 0.342 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 29℃에서 15분 동안 교반하였다. 포화 수성 $NaHCO_3$ (20 mL) 용액을 첨가하였다. 혼합물을 DCM (20 mL x 3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-3-플루오로-4-(((메틸술포닐)옥시)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (160 mg, 0.229 mmol, 87.0% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.21 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.57 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.28 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.77 (s, 8H), 1.42 (s, 9H); ES-LCMS m/z 627.2, 629.2 $[M+H]^+$.

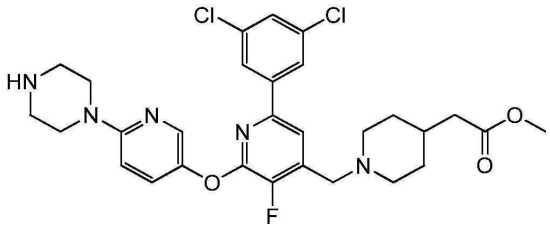
[3633] 단계 4: tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-3-플루오로-4-((4-(2-메톡시-2-옥소에틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트



[3634]

[3635] DMF (4 mL) 중 tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-3-플루오로-4-(((메틸술포닐)옥시)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (130 mg, 0.186 mmol) 및 메틸 2-(피페리딘-4-일)아세테이트, 히드로클로라이드 (80 mg, 0.373 mmol)의 용액에 DIEA (0.163 mL, 0.932 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 28℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (순수한 DCM에서 DCM/MeOH = 10/1, TLC: DCM/MeOH = 10/1, R_f = 0.4)에 의해 정제하여 tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-3-플루오로-4-((4-(2-메톡시-2-옥소에틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (120 mg, 0.160 mmol, 86.0% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.16 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.52-7.45 (m, 2H), 7.31 (s, 1H), 6.73 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.57 (br s, 4H), 3.56-3.53 (m, 4H), 2.92 (m, 2H), 2.28 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.24-2.11 (m, 2H), 1.87-1.69 (m, 5H), 1.39 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 0.07 (s, 9H); ES-LCMS m/z 688.2, 690.2 $[M+H]^+$.

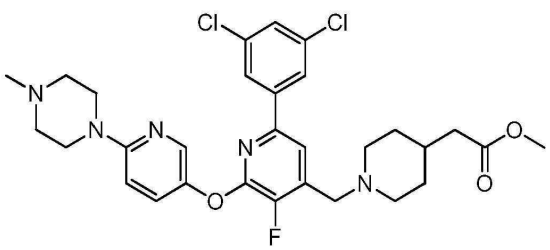
[3636] 단계 5: 메틸 2-(1-((6-(3,5-디클로로페닐)-3-플루오로-2-((6-(피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트, 4 트리플루오로아세트산 염



[3637]

[3638] DCM (3 mL) 중 tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-3-플루오로-4-((4-(2-메톡시-2-옥소에틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (130 mg, 0.173 mmol)의 용액에 TFA (0.3 mL, 3.89 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 28℃에서 20분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 메틸 2-(1-((6-(3,5-디클로로페닐)-3-플루오로-2-((6-(피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트, 4 트리플루오로아세트산 염 (140 mg, 0.120 mmol, 69.2% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.11 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.49 (dd, J = 2.9, 9.3 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.79-3.74 (m, 4H), 3.61 (s, 3H), 3.60-3.53 (m, 2H), 3.32 (d, J = 1.8 Hz, 4H), 2.89 (d, J = 14.3 Hz, 2H), 2.31-2.25 (m, 2H), 2.01-1.90 (m, 3H), 1.69 (q, J = 11.8 Hz, 2H): ES-LCMS m/z 588.2, 590.2 $[M+H]^+$.

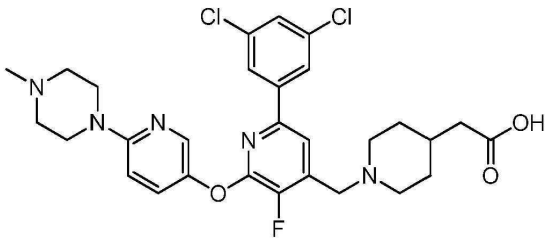
[3639] 단계 6: 메틸 2-(1-((6-(3,5-디클로로페닐)-3-플루오로-2-((6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트



[3640]

[3641] MeOH (5 mL) 중 메틸 2-(1-((6-(3,5-디클로로페닐)-3-플루오로-2-((6-(피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트, 4 트리플루오로아세트산 염 (130 mg, 0.111 mmol)의 용액에 포름산 (0.1 mL, 2.61 mmol) 및 파라포름알데히드 (16.68 mg, 0.556 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 28℃에서 15.5시간 동안 교반하였다. $NaBH_3CN$ (34.9 mg, 0.556 mmol)을 첨가하고, 전체 혼합물을 28℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액 (20 mL)을 첨가하고, 혼합물을 DCM (20 mL x 3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 메틸 2-(1-((6-(3,5-디클로로페닐)-3-플루오로-2-((6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트 (70 mg, 0.103 mmol, 93.0% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.09 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.42-7.37 (m, 2H), 7.23 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.57 (s, 2H), 3.52-3.50 (m, 4H), 2.84 (br s, 2H), 2.51-2.48 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 2.20 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 2.11-2.05 (m, 2H), 1.73-1.65 (m, 5H); ES-LCMS m/z 602.2, 604.2 $[M+H]^+$.

[3642] 단계 7: 2-(1-((6-(3,5-디클로로페닐)-3-플루오로-2-((6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산, 4 히드로클로라이드

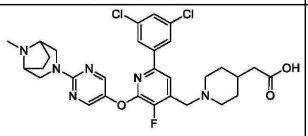
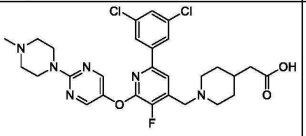
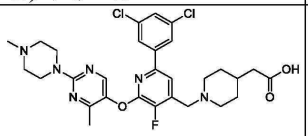


[3643]

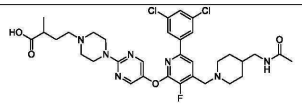
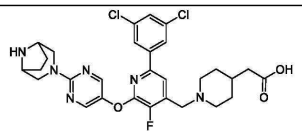
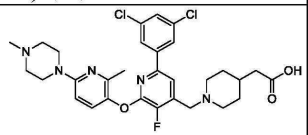
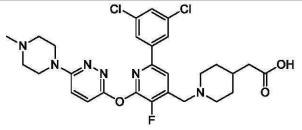
[3644] 4 N HCl (3 mL, 12.00 mmol) 중 메틸 2-(1-((6-(3,5-디클로로페닐)-3-플루오로-2-((6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트 (65 mg, 0.096 mmol)의 용액을 80℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (용리액으로서 MeCN/H_2O, 산성 조건)에 의해 정제하고, 이어서 동결건조시켜 2-(1-((6-(3,5-디클로로페닐)-3-플루오로-2-((6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산, 4 히드로클로라이드 (33.96 mg, 0.046 mmol, 48.2% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.18 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.69 (dd, J = 2.8, 9.4 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.55-4.46 (m, 4H), 3.68-3.59 (m, 4H), 3.49-3.30 (m, 2H), 3.23 (d, J = 14.6 Hz, 4H), 2.96 (s, 3H), 2.31 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.06 (d, J = 12.8 Hz, 3H), 1.69-1.54 (m, 2H); ES-LCMS m/z 588.2, 590.2 $[M+H]^+$.

[3645] 실시예 378-384 (표 20)를 실시예 377에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[3646] 표 20:

실시예	구조 / 명칭	^{1}H NMR	LCMS
378	 2-(1-((6-(3,5-디클로로페닐)-3-플루오로-2-((2-(8-메틸-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.50-8.47 (m, 2H), 8.00 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.48 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 4.78 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 4.55 (s, 2H), 4.11 (s, 2H), 3.66 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 3.47 (d, J = 14.1 Hz, 2H), 3.23 (t, J = 12.6 Hz, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.37-2.29 (m, 4H), 2.12-1.99 (m, 5H), 1.72-1.58 (m, 2H)	ES-LCMS m/z 615.3, 617.3 $[M+H]^+$.
379	 2-(1-((6-(3,5-디클로로페닐)-3-플루오로-2-((2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN:D_2O = 3:1) δ ppm 8.55 (s, 2H), 7.83 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.60 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 4.82 (br d, J = 14.1 Hz, 2H), 4.49 (br s, 2H), 3.63 (br d, J = 12.3 Hz, 4H), 3.47-3.40 (m, 2H), 3.20-3.11 (m, 4H), 2.95 (s, 3H), 2.39 (br s, 2H), 2.13-2.08 (m, 3H), 1.59 (br s, 2H)	ES-LCMS m/z 589.2, 591.3 $[M+H]^+$.
380	 2-(1-((6-(3,5-디클로로페닐)-3-플루오로-2-((4-메틸-2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.18 (s, 1H), 7.72 (d, J = 3.75 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 1.76 Hz, 2H), 7.39 (t, J = 1.87 Hz, 1H), 3.90 (brs, 4H), 3.73 (s, 2H), 2.97 (d, J = 11.25 Hz, 2H), 2.62 (t, J = 4.96 Hz, 4H), 2.41 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.23-2.11 (m, 4H), 1.78 (d, J = 10.80 Hz, 3H), 1.35 (q, J = 11.54 Hz, 2H)	ES-LCMS m/z 603.2, 605.2 $[M+H]^+$.

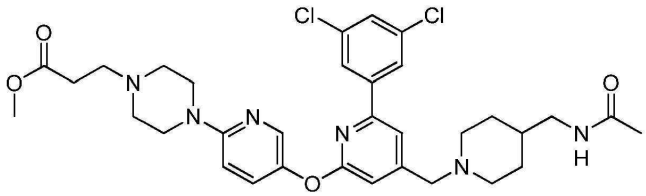
[3647]

381	 4-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)-3-플루오로피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)피페라진-1-일)-2-메틸부탄산	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.49 (s, 2H), 7.93 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 7.48 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 4.94 (br d, J = 14.8 Hz, 2H), 4.52 (s, 2H), 3.67 (br t, J = 14.4 Hz, 4H), 3.39 (br d, J = 11.7 Hz, 2H), 3.24 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.19-3.11 (m, 4H), 2.56 (dd, J = 7.5, 13.0 Hz, 1H), 2.18-2.06 (m, 1H), 2.03-1.95 (m, 3H), 1.93 (s, 3H), 1.85 (br d, J = 13.5 Hz, 1H), 1.62-1.48 (m, 2H), 1.26 (d, J = 7.1 Hz, 3H)	ES-LCMS m/z 688.0, 689.9 $[M+H]^+$.
382	 2-(1-((2-((2-(3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리미딘-5-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)-3-플루오로피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.48 (s, 2H), 8.04 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.49-7.45 (m, 1H), 4.71 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 4.55 (s, 2H), 4.22 (s, 2H), 3.66 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.41 (d, J = 13.9 Hz, 2H), 3.23 (t, J = 12.0 Hz, 2H), 2.33 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.18-2.11 (m, 2H), 2.10-1.96 (m, 5H), 1.74-1.61 (m, 2H)	ES-LCMS m/z 601.3, 603.3 $[M+H]^+$.
383	 2-(1-((6-(3,5-디클로로페닐)-3-플루오로-2-((2-메틸-6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.08 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 7.50 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.64-4.46 (m, 4H), 3.70 (d, J = 11.3 Hz, 4H), 3.58 (t, J = 12.2 Hz, 2H), 3.42-3.34 (m, 2H), 3.27 (t, J = 11.9 Hz, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.35 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 2.10 (d, J = 13.1 Hz, 3H), 1.80-1.61 (m, 2H)	ES-LCMS m/z: 602.2, 604.2 $[M+H]^+$.
384	 2-(1-((6-(3,5-디클로로페닐)-3-플루오로-2-((6-(4-메틸피페라진-1-일)피리다진-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD:$CDCl_3$ = 1:1) δ ppm 7.75 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.39-7.37 (m, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.71-3.66 (m, 4H), 3.01-2.95 (m, 2H), 2.66 (t, J = 5.1 Hz, 4H), 2.41 (s, 3H), 2.26 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.24-2.18 (m, 2H), 1.82 (d, J = 10.1 Hz, 3H), 1.46-1.35 (m, 2H)	ES-LCMS m/z 589.1, 591.1 $[M+H]^+$.

[3648]

[3649]

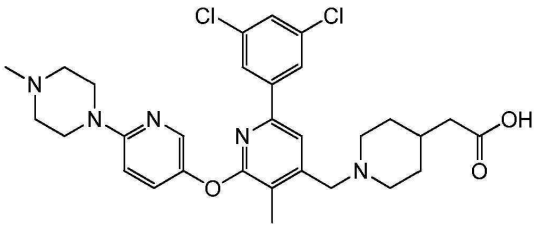
[3650] 실시예 385: 메틸 3-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)프로파노에이트



[3651]

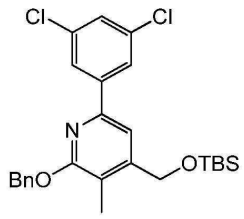
[3652] 3-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)프로판산, 4 히드로클로라이드, 5 H_2O (135 mg, 0.154 mmol)를 HCl 용액 (MeOH 중 4 M, 5 mL, 20.00 mmol) 중에 용해시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. 용매를 농축시켜 조물질을 수득하였으며, 이를 정제용 HPLC에 의해 정제하고, 용액을 수성 NaOH 용액 (1 M)을 사용하여 pH = 7-8로 조정하였다. 혼합물을 DCM (30 mL x 3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 메틸 3-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-일)프로파노에이트 (54.2 mg, 0.080 mmol, 52.0% 수율)를 연황색 고체로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.01 (d, J = 2.65 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 1.98 Hz, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.47 (dd, J = 2.87, 9.26 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 1.87 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.92 (d, J = 9.04 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.60 (s, 2H), 3.56-3.50 (m, 4H), 3.06 (d, J = 6.61 Hz, 2H), 2.93 (d, J = 11.91 Hz, 2H), 2.78-2.72 (m, 2H), 2.65-2.55 (m, 6H), 2.09 (t, J = 10.80 Hz, 2H), 1.92 (s, 3H), 1.71 (d, J = 11.91 Hz, 2H), 1.52 (brs, 1H), 1.30-1.22 (m, 2H); ES-LCMS m/z 655.0, 657.0 $[M+H]^+$.

[3653] 실시예 386: 2-(1-((6-(3,5-디클로로페닐)-3-메틸-2-((6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산, 4 히드로클로라이드



[3654]

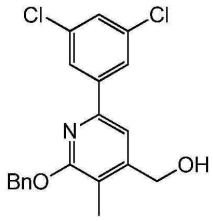
[3655] 단계 1: 2-(벤질옥시)-4-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)-3-메틸피리딘



[3656]

[3657] DMF (10 mL) 중 18-크라운-6 (0.388 g, 1.468 mmol), K_2CO_3 (1.218 g, 8.81 mmol) 및 BnBr (1.005 g, 5.87 mmol)의 혼합물에 4-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)-3-메틸피리딘-2-올 (1.3 g, 2.94 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 5시간 동안 교반하였다. 여과한 후, 여과물을 농축시켜 2-(벤질옥시)-4-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)-3-메틸피리딘 (1.6 g, 2.62 mmol, 89.0% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.86 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.73 (dd, J = 1.5, 7.9 Hz, 3H), 7.45 -7.43 (m, 3H), 7.39 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 5.50 (s, 2H), 4.72 (s, 2H), 2.16 (s, 3H), 0.99-0.97 (m, 9H), 0.15-0.13 (m, 6H); ES-LCMS m/z 488.2, 490.2 $[M+H]^+$.

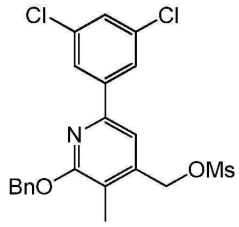
[3658] 단계 2: (2-(벤질옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)-3-메틸피리딘-4-일)메탄올



[3659]

[3660] THF (15 mL) 중 2-(벤질옥시)-4-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)-3-메틸피리딘 (1.5 g, 2.456 mmol)의 용액에 TBAF (THF 중 1 M, 5 mL, 5.00 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 30℃에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켰다. 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 10/1에서 3/1 내지 DCM/MeOH = 10/1, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.3)에 의해 정제하여 (2-(벤질옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)-3-메틸피리딘-4-일)메탄올 (0.95 g, 2.335 mmol, 95.0% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.87 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.53-7.43 (m, 3H), 7.41-7.31 (m, 4H), 5.49 (s, 2H), 4.75 (s, 2H), 2.20 (s, 3H); ES-LCMS m/z 374.1, 376.0 $[M+H]^+$.

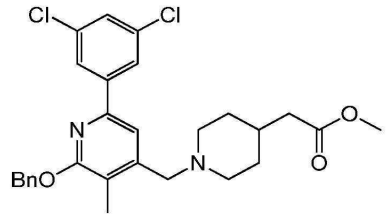
[3661] 단계 3: (2-(벤질옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)-3-메틸피리딘-4-일)메틸 메탄술포네이트



[3662]

[3663] DCM (30 mL) 중 (2-(벤질옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)-3-메틸피리딘-4-일)메탄올 (0.95 g, 2.335 mmol) 및 DIEA (1.240 mL, 7.01 mmol)의 혼합물에 MsCl (0.401 g, 3.50 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 15분 동안 교반하였다. 혼합물에 H_2O (15 mL)를 첨가하고, DCM (15 mL x 2)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 (2-(벤질옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)-3-메틸피리딘-4-일)메틸 메탄술포네이트 (1.1 g, 2.189 mmol, 94.0% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.79 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.35-7.31 (m, 3H), 7.27-7.22 (m, 2H), 5.44 (d, J = 3.7 Hz, 2H), 4.53 (s, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.27-2.21 (m, 3H); ES-LCMS m/z 452.0, 454.1 $[M+H]^+$.

[3664] 단계 4: 메틸 2-(1-((2-(벤질옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)-3-메틸피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트

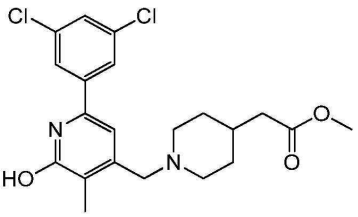


[3665]

[3666] DMF (10 mL) 중 (2-(벤질옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)-3-메틸피리딘-4-일)메틸 메탄술포네이트 (1.1 g, 2.189 mmol) 및 DIEA (1.937 mL, 10.94 mmol)의 혼합물에 메틸 2-(피페리딘-4-일)아세테이트, 히드로클로라이드 (0.942 g, 4.38 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 10시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 10/1에서 2/1, TLC: PE/EtOAc = 5/1, R_f = 0.6)에 의해 정제하여 메틸 2-(1-((2-(벤질옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)-3-메틸피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트 (1.15 g, 2.061 mmol, 94.0% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.01 (br s, 2H),

7.51 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.47-7.37 (m, 3H), 7.36-7.30 (m, 2H), 5.49 (s, 2H), 4.13 (br s, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.44 (br s, 2H), 2.78-2.53 (m, 2H), 2.32 (br s, 5H), 1.87 (br s, 3H), 1.44 (d, J = 5.0 Hz, 2H); ES-LCMS m/z 513.2, 515.2 $[M+H]^+$.

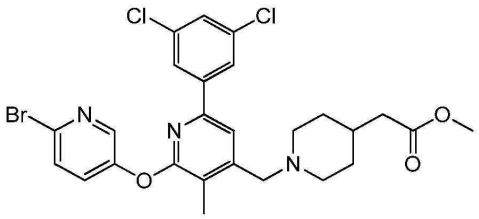
[3667] 단계 5: 메틸 2-(1-((6-(3,5-디클로로페닐)-2-히드록시-3-메틸피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트



[3668]

[3669] TFA (5 mL, 64.9 mmol) 중 메틸 2-(1-((2-(벤질옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)-3-메틸피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트 (1 g, 1.792 mmol)의 용액을 50℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켰다. 잔류물에 DCM/MeOH (100 mL, 10/1)를 첨가하고, 포화 수성 Na_2CO_3 용액 (50 mL)을 사용하여 pH = 8-9로 중화시켰다. 혼합물을 DCM/MeOH (50 mL, 10/1)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 메틸 2-(1-((6-(3,5-디클로로페닐)-2-히드록시-3-메틸피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트 (1 g, 1.677 mmol, 94.0% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.72 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.39 (s, 2H), 2.83 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 2.26 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.09-2.03 (m, 2H), 1.84-1.78 (m, 1H), 1.70 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 1.36-1.31 (m, 2H); ES-LCMS m/z 423.1, 425.1 $[M+H]^+$.

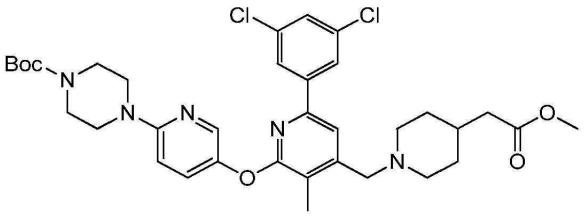
[3670] 단계 6: 메틸 2-(1-((2-((6-브로모피리딘-3-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)-3-메틸피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트



[3671]

[3672] NMP (30 mL) 중 메틸 2-(1-((6-(3,5-디클로로페닐)-2-히드록시-3-메틸피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트 (600 mg, 1.006 mmol) 및 2-브로모-5-플루오로피리딘 (885 mg, 5.03 mmol)의 혼합물에 K_2CO_3 (834 mg, 6.04 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 160℃에서 5시간 동안 교반하였다. 여과한 후, 여과물을 농축시켰다. 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (순수한 PE에서 PE/EA = 5/1, TLC: PE/EA = 5/1, R_f = 0.6)에 의해 정제하여 메틸 2-(1-((2-((6-브로모피리딘-3-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)-3-메틸피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트 (290 mg, 0.355 mmol, 35.3% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.31 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.30-7.29 (m, 1H), 3.67-3.65 (m, 2H), 3.51 (s, 3H), 2.86 (d, J = 12.6 Hz, 4H), 2.36 (s, 3H), 2.13-2.09 (m, 2H), 1.85-1.72 (m, 3H), 1.36 (br s, 2H); ES-LCMS m/z 578.0, 580.0, 582.0 $[M+H]^+$.

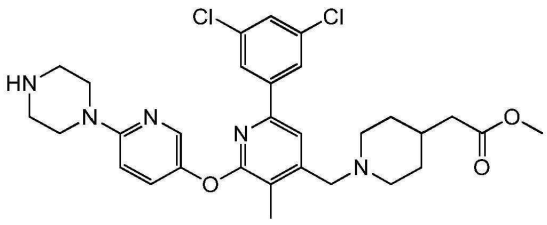
[3673] 단계 7: tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-(2-메톡시-2-옥소에틸)피페리딘-1-일)메틸)-3-메틸피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트



[3674]

[3675] THF (15 mL) 중 메틸 2-(1-((2-((6-브로모피리딘-3-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)-3-메틸피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트 (290 mg, 0.355 mmol), tert-부틸 피페라진-1-카르복실레이트 (331 mg, 1.777 mmol), Xantphos (20.57 mg, 0.036 mmol) 및 Cs_2CO_3 (347 mg, 1.066 mmol)의 혼합물에 $Pd_2(dba)_3$ (32.5 mg, 0.036 mmol)을 N_2 분위기 하에 첨가하였다. 혼합물을 N_2 분위기 하에 75℃에서 36시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 정제용-TLC (PE/EtOAc = 4/1, R_f = 0.2)에 의해 정제하고, 합하고, 농축시켜 tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-(2-메톡시-2-옥소에틸)피페리딘-1-일)메틸)-3-메틸피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (100 mg, 0.099 mmol, 27.9% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.62-7.51 (m, 2H), 7.37-7.29 (m, 2H), 7.21 (dd, J = 2.1, 3.9 Hz, 2H), 6.72-6.57 (m, 1H), 3.60 (s, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.49-3.44 (m, 4H), 2.88-2.72 (m, 4H), 2.39-2.25 (m, 3H), 2.24-2.14 (m, 4H), 2.06-1.99 (m, 2H), 1.76-1.64 (m, 3H), 1.47-1.25 (m, 11H); ES-LCMS m/z: 684.3, 686.3 $[M+H]^+$.

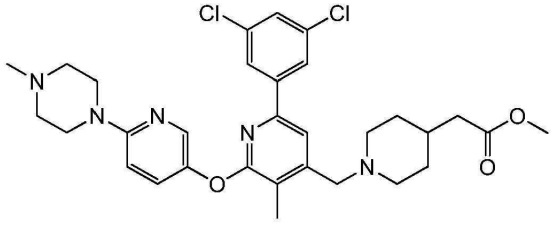
[3676] 단계 8: 메틸 2-(1-((6-(3,5-디클로로페닐)-3-메틸-2-((6-(피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트, 4 트리플루오로아세트산



[3677]

[3678] DCM (15 mL) 중 tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-(2-메톡시-2-옥소에틸)피페리딘-1-일)메틸)-3-메틸피리딘-2-일)옥시)피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (100 mg, 0.099 mmol) 및 TFA (3 mL, 38.9 mmol)의 용액을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 농축시켜 메틸 2-(1-((6-(3,5-디클로로페닐)-3-메틸-2-((6-(피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트, 4 트리플루오로아세트산 (140 mg, 0.094 mmol, 95.0% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.81-7.57 (m, 3H), 7.46 (br s, 2H), 7.10-7.07 (m, 1H), 7.02-6.92 (m, 1H), 4.10-4.01 (m, 2H), 3.97 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.58-3.41 (m, 5H), 2.99-2.73 (m, 2H), 2.54 (br s, 2H), 2.13 (br s, 3H), 1.96-1.72 (m, 6H), 1.63-1.40 (m, 2H), 1.39-1.17 (m, 3H); ES-LCMS m/z 584.2, 586.2 $[M+H]^+$.

[3679] 단계 9: 메틸 2-(1-((6-(3,5-디클로로페닐)-3-메틸-2-((6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트

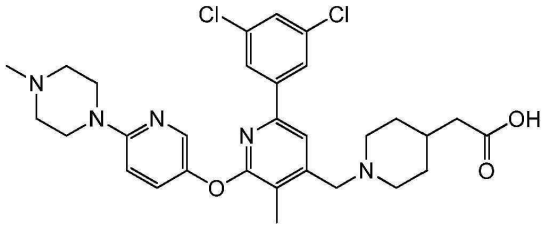


[3680]

[3681] MeOH 중 메틸 2-(1-((6-(3,5-디클로로페닐)-3-메틸-2-((6-(피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트, 4 트리플루오로아세트산 (140 mg, 0.094 mmol) 및 포름알데히드 (28.3 mg,

0.942 mmol)의 혼합물을 30℃에서 10시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물에 $NaBH_3CN$ (29.6 mg, 0.471 mmol)을 첨가하였다. 전체 혼합물을 30℃에서 추가로 2시간 동안 교반하였다. 혼합물에 포화 수성 Na_2CO_3 용액 (20 mL)을 첨가하고, DCM (30 mL x 3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 메틸 2-(1-((6-(3,5-디클로로페닐)-3-메틸-2-((6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트 (70 mg, 0.082 mmol, 87.0% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.70-7.48 (m, 2H), 7.39-7.33 (m, 1H), 7.27-7.20 (m, 3H), 7.19-7.13 (m, 1H), 3.60 (s, 2H), 3.54-3.41 (m, 4H), 3.40 (br s, 3H), 2.79 (td, J = 3.8, 7.6 Hz, 2H), 2.61-2.42 (m, 2H), 2.41-2.13 (m, 6H), 2.10-1.96 (m, 2H), 1.90 (dt, J = 2.3, 11.7 Hz, 2H), 1.76-1.70 (m, 1H), 1.69-1.53 (m, 4H), 1.31-1.24 (m, 2H); ES-LCMS m/z: 598.3, 600.3 $[M+H]^+$.

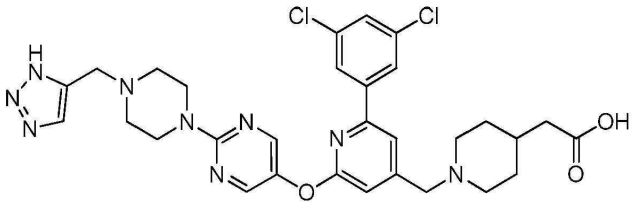
[3682] 단계 10: 2-(1-((6-(3,5-디클로로페닐)-3-메틸-2-((6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산, 4 히드로클로라이드



[3683]

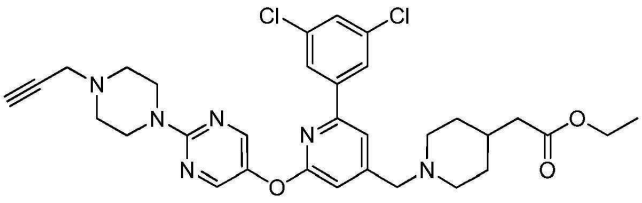
[3684] 메틸 2-(1-((6-(3,5-디클로로페닐)-3-메틸-2-((6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트 (70 mg, 0.082 mmol) 및 진한 HCl (2 mL, 24.35 mmol)의 용액을 60℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (용리액으로서 $MeCN/H_2O$, 산성 조건)에 의해 정제하고, 이어서 동결건조시켜 2-(1-((6-(3,5-디클로로페닐)-3-메틸-2-((6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산, 4 히드로클로라이드 (4.97 mg, 6.75 μmol, 8.25% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, D_2O/CD_3CN = 1/1) δ ppm 8.05 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.64-7.59 (m, 2H), 7.46-7.43 (m, 1H), 7.02 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.26 (d, J = 15.4 Hz, 2H), 3.58-3.44 (m, 4H), 3.21 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 3.14-3.01 (m, 4H), 2.85 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.27 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.04-1.96 (m, 3H), 1.49 (d, J = 13.0 Hz, 2H); ES-LCMS m/z: 584.2, 586.3 $[M+H]^+$.

[3685] 실시예 387: 2-(1-((2-((2-(4-((1H-1,2,3-트리아졸-5-일)메틸)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산



[3686]

[3687] 단계 1: 에틸 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(프로프-2-인-1-일)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트

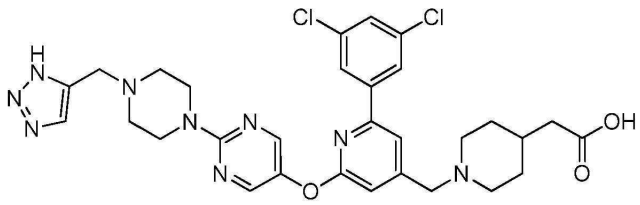


[3688]

[3689] DCE (20 mL) 중 K_2CO_3 (115 mg, 0.832 mmol) 및 에틸 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(피페라진-1-일)피리

미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트 (500 mg, 0.757 mmol)의 혼합물에 3-브로모프로프-1-인 (톨루엔 중 80%) (0.159 mL, 0.832 mmol)을 적가하였다. 이어서, 혼합물을 25℃에서 5시간 동안 교반하였다. 혼합물에 물 (50 mL)을 첨가하고, DCM (30 mL x 3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 3/1에서 2/1, TLC: PE/EtOAc = 2/1, R_f = 0.4)에 의해 정제하여 에틸 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(프로프-2-인-1-일)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트 (350 mg, 0.524 mmol, 69.2% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.30 (s, 2H), 7.73 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.34 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 4.16-4.10 (m, 2H), 3.94-3.85 (m, 4H), 3.52 (s, 2H), 3.37 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 2.90-2.82 (m, 2H), 2.73-2.61 (m, 4H), 2.30-2.21 (m, 3H), 2.11-2.04 (m, 2H), 1.80 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 1.72 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 1.42-1.30 (m, 2H), 1.25 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ES-LCMS m/z: 623.3, 625.3 $[M+H]^+$.

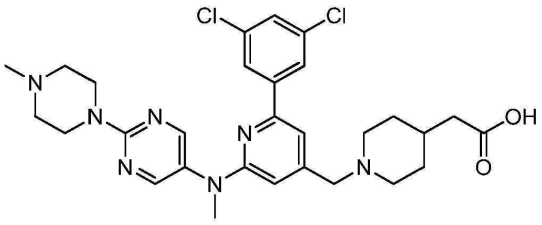
[3690] 단계 2: 2-(1-((2-((2-(4-((1H-1,2,3-트리아졸-5-일)메틸)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산



[3691]

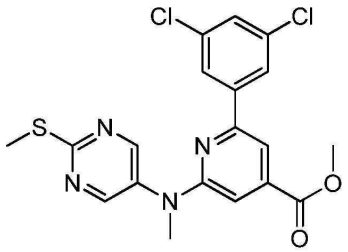
[3692] t-BuOH (1 mL), DMSO (1 mL) 및 물 (1 mL) 중 에틸 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-(프로프-2-인-1-일)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트 (300 mg, 0.449 mmol), 3,3',3"-(4,4',4"-(니트릴로트리스(메틸렌))트리스(1H-1,2,3-트리아졸-4,1-디일))트리스(프로판-1-올) (78 mg, 0.180 mmol), (R)-2-((S)-1,2-디히드록시에틸)-4-히드록시-5-옥소-2,5-디히드로푸란-3-올레이트, 나트륨 염 (89 mg, 0.449 mmol) 및 $CuSO_4$ (14.33 mg, 0.090 mmol)의 혼합물에 TMS-N_3 (56.9 mg, 0.494 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물에 $LiOH \cdot H_2O$ (56.5 mg, 1.346 mmol)를 첨가하고, 25℃에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 1 N HCl을 사용하여 pH = 5로 산성화시켰다. 혼합물을 정제용 HPLC (용리액으로서 MeCN/H_2O, 산성 조건)에 의해 정제하고, 이어서 동결건조시켜 잔류물을 수득하였으며, 이를 정제용 HPLC (용리액으로서 MeCN/H_2O, 염기성 조건)에 의해 정제하고, 이어서 동결건조시켜 2-(1-((2-((2-(4-((1H-1,2,3-트리아졸-5-일)메틸)피페라진-1-일)피리미딘-5-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산 (55.42 mg, 0.085 mmol, 19.0% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.30 (s, 2H), 7.80 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.42 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 3.89-3.80 (m, 4H), 3.75 (s, 2H), 3.68 (s, 2H), 2.97 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 2.59 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 2.28-2.12 (m, 4H), 1.79 (d, J = 10.4 Hz, 3H), 1.44-1.29 (m, 2H); ES-LCMS m/z 638.3, 640.3 $[M+H]^+$.

[3693] 실시예 388: 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-(메틸(2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)아미노)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산, 4 히드로클로라이드



[3694]

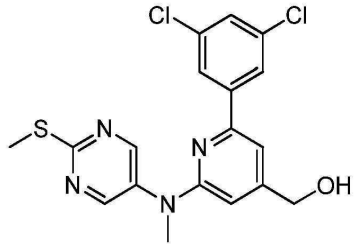
[3695] 단계 1: 메틸 2-(3,5-디클로로페닐)-6-(메틸(2-(메틸티오)피리미딘-5-일)아미노)이소니코티네이트



[3696]

[3697] DMF (5 mL) 중 메틸 2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(메틸티오)피리미딘-5-일)아미노)이소니코티네이트 (500 mg, 0.949 mmol), MeI (1078 mg, 7.60 mmol)의 혼합물에 t-BuOK (320 mg, 2.85 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 20 ℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (순수한 PE에서 PE/EA = 5/1, TLC: PE/EA = 5/1, R_f = 0.7)에 의해 정제하여 메틸 2-(3,5-디클로로페닐)-6-(메틸(2-(메틸티오)피리미딘-5-일)아미노)이소니코티네이트 (400 mg, 0.735 mmol, 77.0% 수율)를 연황색 고체로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.55 (s, 2H), 7.88 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.38 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 2.61 (s, 3H); ES-LCMS m/z 435.0, 437.0 $[M+H]^+$.

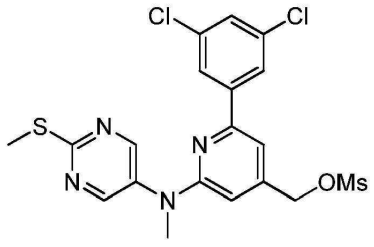
[3698] 단계 2: (2-(3,5-디클로로페닐)-6-(메틸(2-(메틸티오)피리미딘-5-일)아미노)피리딘-4-일)메탄올



[3699]

[3700] THF (12 mL) 중 메틸 2-(3,5-디클로로페닐)-6-(메틸(2-(메틸티오)피리미딘-5-일)아미노)이소니코티네이트 (380mg, 0.698 mmol)의 용액에 $LiAlH_4$ (39.8 mg, 1.047 mmol)를 -40℃에서 여러 부분으로 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 -40℃에서 10분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 -10℃에서 물 (1 mL) 및 1 M 수성 NaOH 용액 (1 mL)의 첨가에 의해 켄칭한 다음, $MgSO_4$ (1.5 g)를 첨가하였다. 혼합물을 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (순수한 DCM에서 DCM/MeOH = 20/1, TLC: DCM/MeOH = 20/1, R_f = 0.45)에 의해 정제하여 (2-(3,5-디클로로페닐)-6-(메틸(2-(메틸티오)피리미딘-5-일)아미노)피리딘-4-일)메탄올 (330 mg, 0.567 mmol, 81.0% 수율)을 연황색 고체로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.65 (s, 2H), 7.90 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 7.47-7.42 (m, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.79 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 4.63 (s, 2H), 3.54 (s, 3H), 2.60 (s, 3H); ES-LCMS m/z 407.1, 409.0 $[M+H]^+$.

[3701] 단계 3: (2-(3,5-디클로로페닐)-6-(메틸(2-(메틸티오)피리미딘-5-일)아미노)피리딘-4-일)메틸 메탄술포네이트

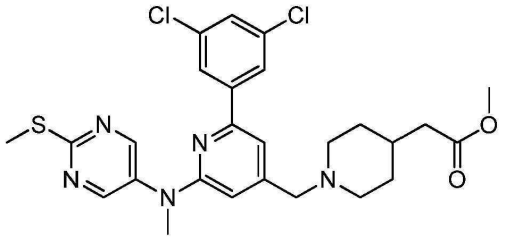


[3702]

[3703] DCM (10.00 mL) 중 (2-(3,5-디클로로페닐)-6-(메틸(2-(메틸티오)피리미딘-5-일)아미노)피리딘-4-일)메탄올 (330.000 mg, 0.567 mmol) 및 DIEA (0.594 mL, 3.40 mmol)의 용액에 20℃에서 MsCl (0.080 mL, 1.021 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 20℃에서 15분 동안 교반하였다. 물 (80 mL)을 첨가하고, DCM (50 mL x

2)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켜 (2-(3,5-디클로로페닐)-6-(메틸(2-(메틸티오)피리미딘-5-일)아미노)피리딘-4-일)메틸 메탄술포네이트 (340 mg, 0.490 mmol, 86.0% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.54 (s, 2H), 7.83 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 7.40-7.36 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.13 (s, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 2.62-2.60 (m, 3H); ES-LCMS m/z 485.1, 487.0 $[M+H]^+$.

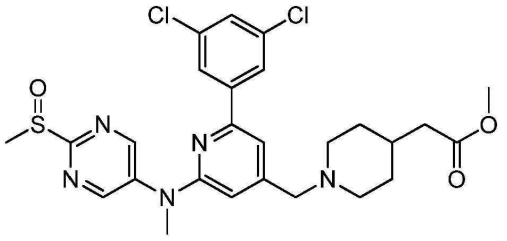
[3704] 단계 4: 메틸 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-(메틸(2-(메틸티오)피리미딘-5-일)아미노)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트



[3705]

[3706] DMF (10 mL) 중 (2-(3,5-디클로로페닐)-6-(메틸(2-(메틸티오)피리미딘-5-일)아미노)피리딘-4-일)메틸 메탄술포네이트 (340 mg, 0.490 mmol) 및 메틸 2-(피페리딘-4-일)아세테이트 (111 mg, 0.637 mmol)의 용액에 DIEA (0.428 mL, 2.452 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. 용매를 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 20/1에서 10/1, TLC: DCM/MeOH = 10/1, R_f = 0.65)에 의해 정제하여 메틸 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-(메틸(2-(메틸티오)피리미딘-5-일)아미노)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트 (300 mg, 0.439 mmol, 90.0% 수율)를 연황색 고체로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.57 (s, 2H), 8.04-8.01 (m, 1H), 7.86 (s, 2H), 7.37 (br s, 1H), 7.24-7.19 (m, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.57 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 2.65-2.48 (m, 5H), 2.28 (br s, 2H), 2.07 (d, J = 16.1 Hz, 3H), 1.74 (br s, 4H); ES-LCMS m/z 546.2, 548.2 $[M+H]^+$.

[3707] 단계 5: 메틸 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-(메틸(2-(메틸술피닐)피리미딘-5-일)아미노)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트

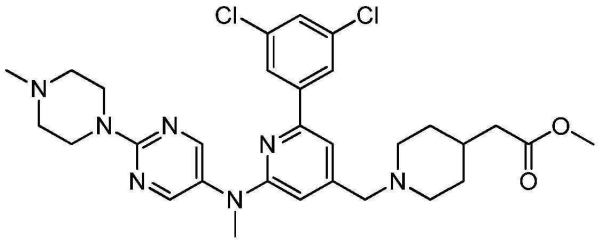


[3708]

[3709] MeOH (15 mL) 중 메틸 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-(메틸(2-(메틸티오)피리미딘-5-일)아미노)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트 (300 mg, 0.439 mmol)의 용액에 옥손 (216 mg, 0.351 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 고체를 여과하고, 포화 수성 Na_2SO_3 (50 mL)를 첨가하고, DCM (30 mL x 3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 합하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (DCM/MeOH = 20/1에서 10/1, TLC: DCM/MeOH = 10/1, R_f = 0.55)에 의해 정제하여 메틸 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-(메틸(2-(메틸술피닐)피리미딘-5-일)아미노)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트 (290 mg, 0.412 mmol, 94.0% 수율)를 연황색 고체로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.91 (s, 2H), 7.81 (br s, 2H), 7.51 (br s, 1H), 7.40 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 4.08 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 3.49 (s, 3H), 3.02-2.77 (m, 6H), 2.35-2.25 (m, 4H), 2.04-1.95 (m, 3H), 1.88-1.84 (m, 2H), 1.32-1.16 (m, 2H); ES-LCMS m/z 562.2, 564.2 $[M+H]^+$.

[3710] 단계 6: 메틸 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-(메틸(2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)아미노)피리딘-4-일)메틸)피페리

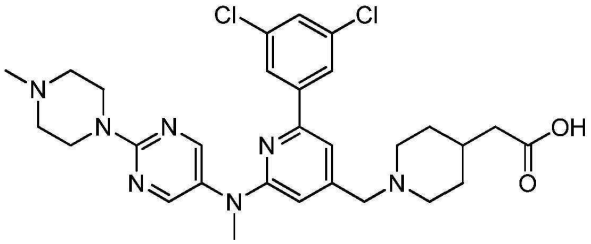
딘-4-일)아세테이트



[3711]

[3712] t-BuOH (1.5 mL) 중 메틸 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-(메틸(2-(메틸술피닐)피리미딘-5-일)아미노)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트 (280 mg, 0.398 mmol), 1-메틸피페라진 (199 mg, 1.991 mmol) 및 DIEA (257 mg, 1.991 mmol)의 혼합물을 마이크로웨이브 하에 150℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 용매를 농축시켜 메틸 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-(메틸(2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)아미노)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트 (310 mg, 0.373 mmol, 94.0% 수율)의 조 생성물을 황색 오일로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.24-8.19 (m, 2H), 7.84 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 7.28 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 3.85-3.81 (m, 4H), 3.59 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.27 (s, 2H), 2.74 (br s, 2H), 2.45 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 2.30 (s, 3H), 2.17 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 1.94-1.87 (m, 2H), 1.70 (d, J = 3.7 Hz, 3H), 1.25-1.20 (m, 2H); ES-LCMS m/z 598.3, 600.3 $[M+H]^+$.

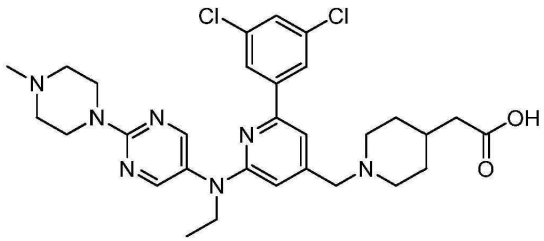
[3713] 단계 7: 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-(메틸(2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)아미노)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산, 4 히드로클로라이드



[3714]

[3715] 진한 HCl (1 mL, 8.15 mmol) 및 물 (4 mL) 중 메틸 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-(메틸(2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)아미노)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트 (300 mg, 0.361 mmol)의 혼합물. 혼합물을 80℃에서 15분 동안 교반하였다. 용매를 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 정제용 HPLC (용리액으로서 MeCN/H_2O, 산성 조건)에 의해 정제하고, 동결건조시켜 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-(메틸(2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)아미노)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산, 4 히드로클로라이드 (239.05 mg, 0.327 mmol, 91.0% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.48 (s, 2H), 7.99 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.49 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.43-7.41 (m, 1H), 6.87 (s, 1H), 4.98 (br s, 2H), 4.24 (s, 2H), 3.60 (d, J = 13.0 Hz, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.50 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 3.39 (br s, 2H), 3.27-3.20 (m, 2H), 3.05 (t, J = 11.8 Hz, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.30 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.02 (d, J = 13.9 Hz, 3H), 1.65-1.55 (m, 2H); ES-LCMS m/z 584.2, 586.2 $[M+H]^+$.

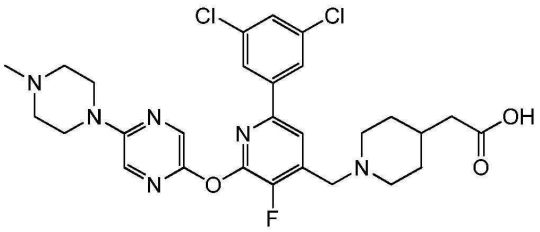
[3716] 실시예 389: 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-(에틸(2-(4-메틸피페라진-1-일)피리미딘-5-일)아미노)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산



[3717]

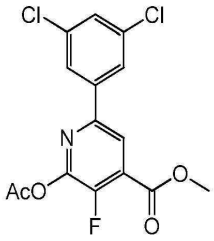
[3718] 실시예 389를 실시예 388에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.45 (s, 2H), 8.01 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 7.50 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.98 (d, J = 14.6 Hz, 2H), 4.21 (s, 2H), 4.05 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.61 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 3.51-3.39 (m, 4H), 3.29-3.23 (m, 2H), 3.08-3.00 (m, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.30 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.01 (d, J = 12.6 Hz, 3H), 1.66-1.53 (m, 2H), 1.31 (t, J = 7.1 Hz, 3H); LCMS m/z 598.3, 600.3 $[M+H]^+$.

[3719] 실시예 390: 2-(1-((6-(3,5-디클로로페닐)-3-플루오로-2-((5-(4-메틸피페라진-1-일)피라진-2-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산



[3720]

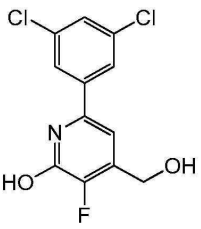
[3721] 단계 1: 메틸 2-아세톡시-6-(3,5-디클로로페닐)-3-플루오로이소니코티네이트



[3722]

[3723] Ac_2O (80 mL, 848 mmol) 중 2-(3,5-디클로로페닐)-5-플루오로-4-(메톡시카르보닐)피리딘 1-옥시드 (8 g, 20.25 mmol)의 용액을 110℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 5/1에서 2/1, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.8)에 의해 정제하여 메틸 2-아세톡시-6-(3,5-디클로로페닐)-3-플루오로이소니코티네이트 (3.5 g, 8.65 mmol, 42.7% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8.03 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.79 (s, 2H), 7.35 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.37 (s, 3H); ES-LCMS m/z 316.0, 318.0 $[M+H-Ac]^+$.

[3724] 단계 2: 6-(3,5-디클로로페닐)-3-플루오로-4-(히드록시메틸)피리딘-2-올

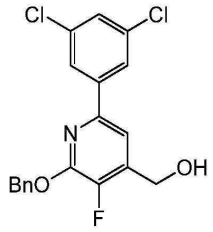


[3725]

[3726] THF (100 mL) 중 메틸 2-아세톡시-6-(3,5-디클로로페닐)-3-플루오로이소니코티네이트 (2600 mg, 6.42 mmol)의 용액에 $LiAlH_4$ (1219 mg, 32.1 mmol)를 25℃에서 여러 부분으로 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 25℃에서

30분 동안 교반하였다. 수성 NaOH (1.2 mL, 10%) 용액 및 H_2O (1.2 mL)를 첨가하여 반응물을 켄칭하였다. 고체를 여과하고, 용매를 진공 하에 제거하여 6-(3,5-디클로로페닐)-3-플루오로-4-(히드록시메틸)피리딘-2-올 (2000 mg, 5.40 mmol, 84.0% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.83 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 7.31 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 1.1 Hz, 2H); ES-LCMS m/z 288.0, 290.1 $[M+H]^+$.

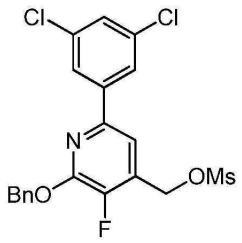
[3727] 단계 3: (2-(벤질옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)-3-플루오로피리딘-4-일)메탄올



[3728]

[3729] DMF (50 mL) 중 6-(3,5-디클로로페닐)-3-플루오로-4-(히드록시메틸)피리딘-2-올 (2000 mg, 5.40 mmol) 및 (브로모메틸)벤젠 (1847 mg, 10.80 mmol)의 용액에 K_2CO_3 (2239 mg, 16.20 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 고체를 여과하고, 용매를 진공 하에 제거하여 조 생성물을 수득하였다. 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 50/1에서 3/1, TLC: PE/EtOAc = 5/1, R_f = 0.7)에 의해 정제하여 (2-(벤질옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)-3-플루오로피리딘-4-일)메탄올 (2000 mg, 4.71 mmol, 87.0% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.79 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 7.47-7.42 (m, 1H), 7.41-7.32 (m, 4H), 5.54 (d, J = 2.6 Hz, 2H), 4.83 (s, 2H); ES-LCMS m/z 378.1, 380.1 $[M+H]^+$.

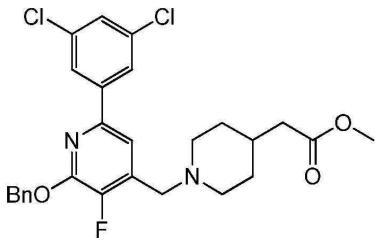
[3730] 단계 4: (2-(벤질옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)-3-플루오로피리딘-4-일)메틸 메탄술포네이트



[3731]

[3732] DCM (80 mL) 중 (2-(벤질옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)-3-플루오로피리딘-4-일)메탄올 (2000 mg, 4.71 mmol), DIEA (1216 mg, 9.41 mmol)의 혼합물에 MsCl (647 mg, 5.65 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 20℃에서 20분 동안 교반하였다. 반응물을 DCM (20 mL) 및 물 (20 mL)로 희석하고, DCM (30 mL x 2)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 (2-(벤질옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)-3-플루오로피리딘-4-일)메틸 메탄술포네이트 (2300 mg, 4.31 mmol, 92.0% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.72 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.34-7.25 (m, 5H), 5.49 (s, 2H), 5.26 (s, 2H), 3.04 (s, 3H); ES-LCMS m/z 456.1, 458.1 $[M+H]^+$.

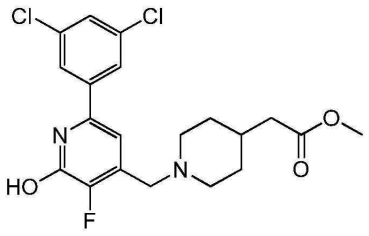
[3733] 단계 5: 메틸 2-(1-((2-(벤질옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)-3-플루오로피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트



[3734]

[3735] DMF (80 mL) 중 (2-(벤질옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)-3-플루오로피리딘-4-일)메틸 메탄술포네이트 (2300 mg, 4.31 mmol) 및 메틸 2-(피페리딘-4-일)아세테이트, 히드로클로라이드 (1857 mg, 8.63 mmol)의 용액에 DIEA (2788 mg, 21.57 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 40℃에서 5시간 동안 교반하였다. 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (순수한 DCM에서 DCM/MeOH = 20/1, TLC: DCM/MeOH = 20/1, R_f = 0.6)에 의해 정제하여 메틸 2-(1-((2-(벤질옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)-3-플루오로피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트 (2100 mg, 3.57 mmol, 83.0% 수율)를 갈색 고체로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8 7.83 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.51 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.42-7.36 (m, 2H), 7.36-7.29 (m, 2H), 5.53 (s, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.11 (s, 2H), 2.36 (s, 2H), 2.28 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 1.88 (s, 1H), 1.79 (d, = 13.2 Hz, 2H), 1.62 (s, 2H); ES-LCMS m/z 517.1, 519.2 $[M+H]^+$.

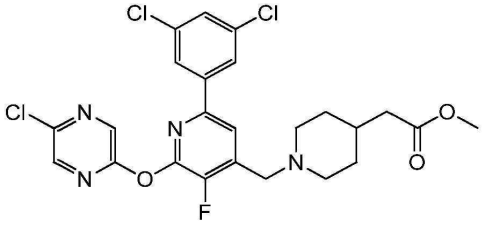
[3736] 단계 6: 메틸 2-(1-((6-(3,5-디클로로페닐)-3-플루오로-2-히드록시피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트



[3737]

[3738] TFA (20 mL, 260 mmol) 중 메틸 2-(1-((2-(벤질옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)-3-플루오로피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트 (2000 mg, 3.40 mmol)의 용액을 50℃에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시킨 다음, 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액 (80 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 DCM (100 mL x 3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (순수한 DCM에서 DCM/MeOH = 10/1, TLC: DCM/MeOH = 10/1, R_f = 0.6)에 의해 정제하여 메틸 2-(1-((6-(3,5-디클로로페닐)-3-플루오로-2-히드록시피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트 (1300 mg, 2.80 mmol, 82.0% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.61 (s, 2H), 7.41 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 3.68-3.61 (m, 5H), 3.01-2.95 (m, 2H), 2.26 (d, J = 7.1 Hz, 4H), 1.84 (s, 1H), 1.75 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 1.47-1.33 (m, 2H); ES-LCMS m/z 427.1, 429.1 $[M+H]^+$.

[3739] 단계 7: 메틸 2-(1-((2-((5-클로로피라진-2-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)-3-플루오로피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트

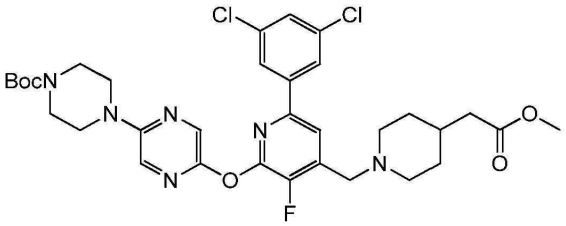


[3740]

[3741] DMF (10 mL) 중 메틸 2-(1-((6-(3,5-디클로로페닐)-3-플루오로-2-히드록시피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트 (400 mg, 0.861 mmol) 및 2,5-디클로로피라진 (1283 mg, 8.61 mmol)의 혼합물에 K_3PO_4 (914 mg, 4.31 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 120℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 냉각시키고, 여과하였다.

여과물을 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (순수한 PE에서 PE/EtOAc = 3/1, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.6)에 의해 정제하여 메틸 2-(1-((2-((5-클로로피라진-2-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)-3-플루오로피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트 (300 mg, 0.453 mmol, 52.6% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.33 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 7.30 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.59 (s, 2H), 2.85-2.81 (m, 2H), 2.22 (s, 2H), 2.09 (t, J = 11.1 Hz, 2H), 1.77 (dd, J = 3.7, 7.5 Hz, 1H), 1.70 (s, 2H), 1.39-1.29 (m, 2H); ES-LCMS m/z 539.1, 541.1 $[M+H]^+$.

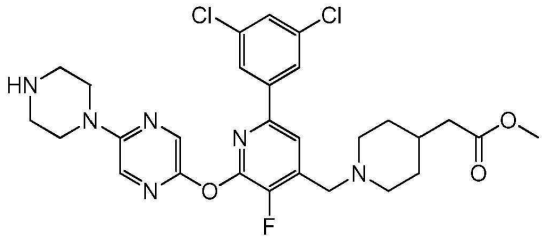
[3742] 단계 8: tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-3-플루오로-4-((4-(2-메톡시-2-옥소에틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피라진-2-일)피페라진-1-카르복실레이트



[3743]

[3744] THF (30 mL) 중 메틸 2-(1-((2-((5-클로로피라진-2-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)-3-플루오로피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트 (200 mg, 0.302 mmol), Cs_2CO_3 (500 mg, 1.535 mmol), tert-부틸 피페라진-1-카르복실레이트 (112 mg, 0.604 mmol), Xantphos (20 mg, 0.035 mmol) 및 $Pd_2(dba)_3$ (20 mg, 0.022 mmol)의 혼합물을 N_2 분위기 하에 80℃에서 14시간 동안 교반하였다. 혼합물을 냉각시키고, 여과하였다. 여과물을 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 10/1에서 3/1, TLC: PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0.4)에 의해 정제하여 tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-3-플루오로-4-((4-(2-메톡시-2-옥소에틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피라진-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (150 mg, 0.208 mmol, 68.9% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.15 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 3.57 (d, J = 5.3 Hz, 8H), 2.88 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 2.27 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 2.17-2.11 (m, 2H), 1.88-1.81 (m, 1H), 1.73 (d, J = 13.0 Hz, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.36 (d, J = 9.9 Hz, 2H); ES-LCMS m/z 689.3, 691.3 $[M+H]^+$.

[3745] 단계 9: 메틸 2-(1-((6-(3,5-디클로로페닐)-3-플루오로-2-((5-(피페라진-1-일)피라진-2-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트, 4 트리플루오로아세트산 염

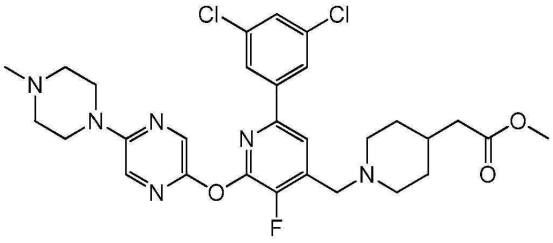


[3746]

[3747] DCM (15 mL) 중 tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-3-플루오로-4-((4-(2-메톡시-2-옥소에틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피라진-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (150 mg, 0.208 mmol)의 혼합물에 TFA (5 mL, 64.9 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 20℃에서 10분 동안 교반하였다. 반응물을 농축시켜 메틸 2-(1-((6-(3,5-디클로로페닐)-3-플루오로-2-((5-(피페라진-1-일)피라진-2-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트, 4 트리플루오로아세트산 (220 mg, 0.168 mmol, 81.0% 수율)을 갈색 고체로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.27 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.49 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.89 (d, J = 5.3 Hz, 4H), 3.67 (s, 3H), 3.63 (s, 2H), 3.39 (d, J = 5.3 Hz, 4H), 3.27-3.11 (m, 2H), 2.36 (s, 2H), 2.19-2.09 (m, 1H),

2.05 (d, J = 14.6 Hz, 2H), 1.58 (d, J = 14.3 Hz, 2H); ES-LCMS m/z 589.2, 591.2 $[M+H]^+$.

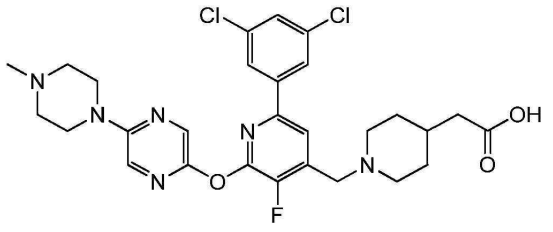
[3748] 단계 10: 메틸 2-(1-((6-(3,5-디클로로페닐)-3-플루오로-2-((5-(4-메틸피페라진-1-일)피라진-2-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트



[3749]

[3750] MeOH (10 mL) 중 메틸 2-(1-((6-(3,5-디클로로페닐)-3-플루오로-2-((5-(피페라진-1-일)피라진-2-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트, 4 트리플루오로아세트산 염 (220 mg, 0.168 mmol), 포름산 (0.032 mL, 0.842 mmol)의 혼합물에 파라포름알데히드 (25.3 mg, 0.842 mmol)를 첨가하였다. 용액을 20℃에서 10시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물에 $NaBH_3CN$ (178 mg, 0.842 mmol)을 첨가하고, 이어서 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액 (30 mL)의 첨가에 의해 켄칭하였다. 수성 층을 분리하고, DCM (30 mL x 2)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 메틸 2-(1-((6-(3,5-디클로로페닐)-3-플루오로-2-((5-(4-메틸피페라진-1-일)피라진-2-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트 (110 mg, 0.157 mmol, 93.0% 수율)를 갈색 고체로서 수득하였다: ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.07 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.27-7.24 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.57 (s, 2H), 3.54 (d, J = 4.9 Hz, 4H), 2.83 (d, J = 7.5 Hz, 4H), 2.50 (d, J = 5.1 Hz, 4H), 2.30 (s, 3H), 2.21 (s, 2H), 2.11-2.04 (m, 3H), 1.67 (d, J = 11.7 Hz, 2H); ES-LCMS m/z 603.2, 605.2 $[M+H]^+$.

[3751] 단계 11: 2-(1-((6-(3,5-디클로로페닐)-3-플루오로-2-((5-(4-메틸피페라진-1-일)피라진-2-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산

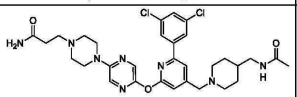
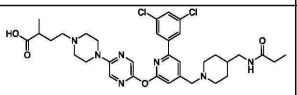
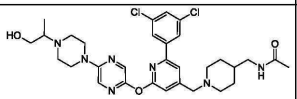


[3752]

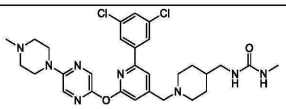
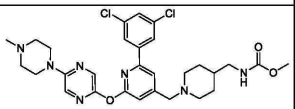
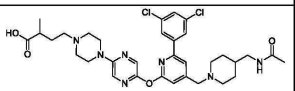
[3753] THF (5 mL) 및 H_2O (1.00 mL) 중 메틸 2-(1-((6-(3,5-디클로로페닐)-3-플루오로-2-((5-(4-메틸피페라진-1-일)피라진-2-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세테이트 (110 mg, 0.157 mmol), $LiOH \cdot H_2O$ (65.8 mg, 1,567 mmol)의 용액을 20℃에서 30시간 동안 교반하였다. 혼합물을 2 N HCl을 사용하여 pH를 5-6으로 조정하고, 반응 혼합물을 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 정제용 HPLC (용리액으로서 $MeCN/H_2O$, 중성 조건)에 의해 정제하고, 동결건조에 의해 건조시켜 2-(1-((6-(3,5-디클로로페닐)-3-플루오로-2-((5-(4-메틸피페라진-1-일)피라진-2-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산 (48.41 mg, 0.080 mmol, 51.2% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다: ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.22 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.86 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.60 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 3.57 (s, 2H), 3.52-3.49 (m, 4H), 2.77 (d, J = 10.6 Hz, 2H), 2.40-2.37 (m, 4H), 2.18 (s, 3H), 1.99-1.94 (m, 2H), 1.74 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 1.61 (d, J = 12.3 Hz, 3H), 1.13-1.05 (m, 2H); ES-LCMS m/z 589.2, 591.2 $[M+H]^+$.

[3754] 실시예 391-396 (표 21)을 실시예 390에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[3755] 표 21:

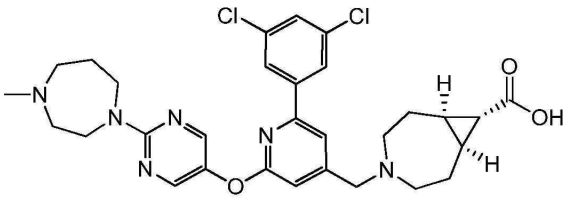
실시예	구조 / 명칭	^{1}H NMR	LCMS
391	 3-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피라진-2-일)피페라진-1-일)프로판아미드	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD: CDCl3 = 1:1) δ ppm 8.08 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.34 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 3.64-3.58 (m, 4H), 3.56 (s, 2H), 3.04 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.90 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 2.72 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.67-2.60 (m, 4H), 2.47-2.40 (m, 2H), 2.11-1.99 (m, 2H), 1.91 (s, 3H), 1.70 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 1.50 (br s, 1H), 1.35-1.20 (m, 2H)	ES-LCMS m/z 641.4, 643.4 $[M+H]^+$.
392	 4-(4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-((4-(프로피온아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-2-일)옥시)피라진-2-일)피페라진-1-일)-2-메틸부탄산	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.16 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.78 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 3.79 (brs, 4H), 3.67 (s, 2H), 3.08 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 2.97 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 2.93 - 2.84 (m, 2H), 2.57-2.46 (m, 1H), 2.23-2.10 (m, 4H), 1.99-1.88 (m, 1H), 1.80 (dd, J = 3.3, 10.8 Hz, 1H), 1.74 (d, J = 13.0 Hz, 2H), 1.55 (s, 1H), 1.37 - 1.26 (m, 2H), 1.22 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.12 (t, J = 7.6 Hz, 3H)	ES-LCMS m/z: 684.4, 686.3 $[M+H]^+$.
393	 *N*-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((5-(4-(1-히드록시프로판-2-일)피페라진-1-일)피라진-2-일)옥시)피리딘-4-	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.10 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.85-7.75 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.48-7.36 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 4.61 (br s, 2H), 3.66-3.59 (m, 6H), 3.50 (dd, J = 5.7, 11.0 Hz, 1H), 3.07 (br d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.92 (br d, J = 11.2 Hz, 2H), 2.83-2.75 (m, 2H), 2.74-2.68 (m, 2H), 2.07 (br t, J	ES-LCMS m/z 628.2, 630.2 $[M+H]^+$.

[3756]

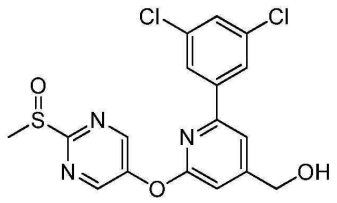
	일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)아세트아미드	= 10.7 Hz, 2H), 1.93 (s, 3H), 1.72 (br d, *J* = 12.1 Hz, 2H), 1.52 (br s, 1H), 1.39-1.24 (m, 2H), 1.07 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H)	
394	 1-((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((5-(4-메틸피페라진-1-일)피라진-2-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)-3-메틸우레아	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.21 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 8.13 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.83 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H), 7.47 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.36-7.33 (m, 1H), 4.53 (d, *J* = 14.3 Hz, 2H), 4.44 (s, 2H), 3.66-3.55 (m, 4H), 3.40-3.32 (m, 2H), 3.28-3.21 (m, 2H), 3.16-3.07 (m, 4H), 2.96 (s, 3H), 2.76 (s, 3H), 1.98 (d, *J* = 13.9 Hz, 2H), 1.87 (brs, 1H), 1.69-1.56 (m, 2H)	ES-LCMS *m/z* 599.4, 601.4 $[M+H]^+$.
395	 메틸 ((1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((5-(4-메틸피페라진-1-일)피라진-2-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸)카르바메이트	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.11 (d, *J*=0.9 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 1.5 Hz, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 3.64 (d, *J* = 4.9 Hz, 4H), 3.61 (s, 3H), 3.59 (s, 2H), 2.99 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.92 (d, *J* = 11.5 Hz, 2H), 2.59 (t, *J* = 5.0 Hz, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.06 (t, *J* = 11.0 Hz, 2H), 1.70 (d, *J* = 12.3 Hz, 2H), 1.49 (s, 1H), 1.34-1.22 (m, 2H)	ES-LCMS *m/z* 600.3, 602.3 $[M+H]^+$.
396	 4-(4-(5-((4-((4-(아세트아미도메틸)피페리딘-1-일)메틸)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-2-일)옥시)피라진-2-일)피페라진-1-일)-2-메틸부탄산	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.16-8.12 (m, 1H), 8.07-7.99 (m, 1H), 7.84-7.73 (m, 2H), 7.68-7.59 (m, 1H), 7.47-7.34 (m, 1H), 7.14-6.98 (m, 1H), 3.76 (br t, *J* = 4.9 Hz, 4H), 3.65 (s, 2H), 3.07 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.05-2.92 (m, 6H), 2.92-2.79 (m, 2H), 2.56-2.44 (m, 1H), 2.13 (br t, *J* = 11.2 Hz, 2H), 2.00-1.88 (m, 4H), 1.84-1.70 (m, 3H), 1.59-1.47 (m, 1H), 1.39-1.26 (m, 2H), 1.21 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H)	ES-LCMS *m/z* 670.3,672.3 $[M+H]^+$.

[3757]

[3758] 실시예 397: (1R,7S,8r)-4-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)-4-아자비시클로[5.1.0]옥탄-8-카르복실산, 4 히드로클로라이드

[3759] 

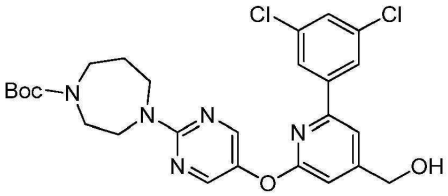
[3760] 단계 1: (2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(메틸술피닐)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메탄올



[3761]

[3762] MeOH (20 mL) 및 DCM (10 mL) 중 (2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(메틸티오)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메탄올 (2 g, 4.31 mmol)의 용액에 옥손 (3.18 g, 5.17 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 10℃에서 10시간 동안 교반하였다. 여과한 후, 여과물을 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (순수한 DCM에서 DCM/MeOH = 10/1, TLC: DCM/MeOH = 10/1, R_f = 0.55)에 의해 정제하여 (2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(메틸술피닐)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메탄올 (1.65g, 3.43 mmol, 80.0% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.07-9.01 (m, 2H), 7.82 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.47 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 4.80 (s, 2H), 3.04 (s, 3H); ES-LCMS m/z: 410.1, 412.0 $[M+H]^+$.

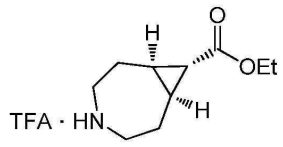
[3763] 단계 2: tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-(히드록시메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)-1,4-디아제판-1-카르복실레이트



[3764]

[3765] t-BuOH (15 mL) 중 (2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(메틸술피닐)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메탄올 (1 g, 2.082 mmol) 및 tert-부틸 1,4-디아제판-1-카르복실레이트 (2.92 g, 14.57 mmol)의 용액에 DIEA (3.64 mL, 20.82 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 교반하고, 마이크로웨이브 하에 130℃에서 2시간 동안 조사하였다. 혼합물을 농축시켰다. 잔류물에 DCM/MeOH (10/1, 100 mL)를 첨가하고, 10% 시트르산 용액 (50 mL x 2) 및 염수 (50 mL)로 세척하였다. 유기 층을 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (순수한 DCM에서 DCM/MeOH = 10/1, TLC: DCM/MeOH = 10/1, R_f = 0.5)에 의해 정제하여 tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-(히드록시메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)-1,4-디아제판-1-카르복실레이트 (1 g, 1.647 mmol, 79.0% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.28 (s, 2H), 7.76-7.71 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 4.82 (s, 2H), 3.94-3.86 (m, 2H), 3.84-3.74 (m, 2H), 3.58 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 3.40-3.35 (m, 1H), 3.30 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 2.03 (br s, 2H), 1.49-1.44 (m, 9H); ES-LCMS m/z 546.2, 548.2 $[M+H]^+$.

[3766] 단계 3: (1R,7S,8r)-에틸 4-아자비시클로[5.1.0]옥탄-8-카르복실레이트, TFA 염

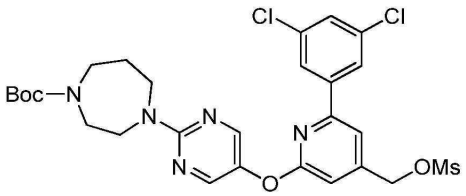


[3767]

[3768] (1R,7S,8r)-4-벤질 8-에틸 4-아자비시클로[5.1.0]옥탄-4,8-디카르복실레이트 (2.6 g, 8.03 mmol) 및 TFA의 용액 (15 mL)을 50℃에서 2시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완결되었음을 나타내었다. 혼합물을 농축시켜 (1R,7S,8r)-에틸 4-아자비시클로[5.1.0]옥탄-8-카르복실레이트, TFA (2.9 g, 7.83 mmol, 98.0% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4.20-4.10 (m, 2H), 3.51 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 3.19-3.04 (m, 2H), 2.51 (d, J = 15.9 Hz, 2H), 1.82-1.59 (m, 5H), 1.32-1.24 (m, 3H); ES-LCMS m/z 184.1

$[M+H]^+$.

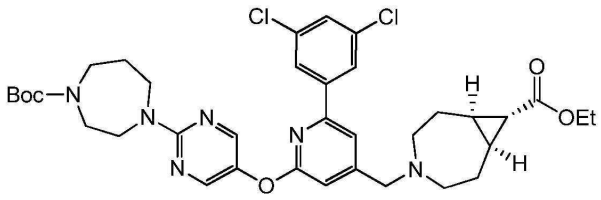
[3769] 단계 4: tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-(((메틸술포닐)옥시)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)-1,4-디아제판-1-카르복실레이트



[3770]

[3771] DCM (20 mL) 중 tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-(히드록시메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)-1,4-디아제판-1-카르복실레이트 (500 mg, 0.824 mmol) 및 DIEA (0.437 mL, 2.471 mmol)의 용액에 MsCl (0.096 mL, 1.235 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 15분 동안 교반하였다. 혼합물에 물 (20 mL)을 첨가하고, DCM (20 mL x 2)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-(((메틸술포닐)옥시)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)-1,4-디아제판-1-카르복실레이트 (500 mg, 0.721 mmol, 87.0% 수율)를 무색 오일로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.30 (s, 2H), 7.73 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.38 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 5.30 (s, 2H), 3.95-3.87 (m, 2H), 3.83-3.77 (m, 2H), 3.62-3.56 (m, 2H), 3.42-3.37 (m, 1H), 3.31 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 3.14 (s, 3H), 2.04 (br s, 2H), 1.47 (s, 9H); ES-LCMS m/z 624.2, 626.1 $[M+H]^+$.

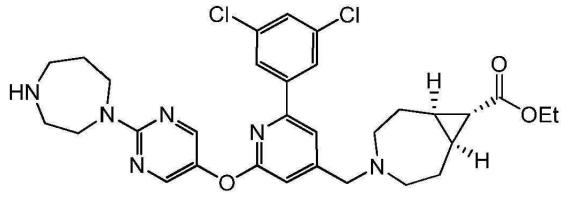
[3772] 단계 5: (1R,7S,8r)-에틸 4-((2-((2-(4-(tert-부톡시카르보닐)-1,4-디아제판-1-일)피리미딘-5-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)-4-아자비시클로[5.1.0]옥탄-8-카르복실레이트



[3773]

[3774] DMF (15 mL) 중 tert-부틸 4-(5-((6-(3,5-디클로로페닐)-4-(((메틸술포닐)옥시)메틸)피리딘-2-일)옥시)피리미딘-2-일)-1,4-디아제판-1-카르복실레이트 (500 mg, 0.721 mmol) 및 (1R,7S,8r)-에틸 4-아자비시클로[5.1.0]옥탄-8-카르복실레이트, TFA (268 mg, 0.721 mmol)의 용액에 DIEA (0.513 mL, 2.88 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 20℃에서 10시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 5:1에서 DCM/MeOH = 10/1, TLC: DCM/MeOH = 10/1, R_f = 0.6)에 의해 정제하여 (1R,7S,8r)-에틸 4-((2-((2-(4-(tert-부톡시카르보닐)-1,4-디아제판-1-일)피리미딘-5-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)-4-아자비시클로[5.1.0]옥탄-8-카르복실레이트 (350 mg, 0.443 mmol, 61.4% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.31-8.25 (m, 2H), 7.81-7.76 (m, 3H), 7.66 (s, 1H), 7.11-7.07 (m, 1H), 4.17-4.07 (m, 4H), 3.92-3.87 (m, 2H), 3.80-3.78 (m, 2H), 3.62-3.55 (m, 2H), 3.35 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 3.21-3.19 (m, 2H), 2.35-2.33 (m, 2H), 1.96-1.94 (m, 1H), 1.69-1.65 (m, 6H), 1.46-1.41 (m, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.26-1.22 (m, 3H); ES-LCMS m/z 711.3, 713.3 $[M+H]^+$.

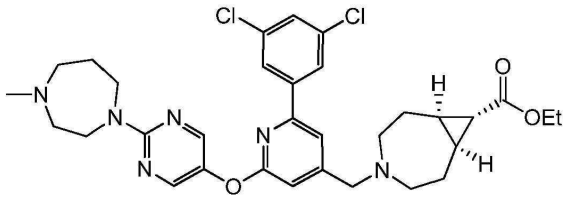
[3775] 단계 6: (1R,7S,8r)-에틸 4-((2-((2-(1,4-디아제판-1-일)피리미딘-5-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)-4-아자비시클로[5.1.0]옥탄-8-카르복실레이트



[3776]

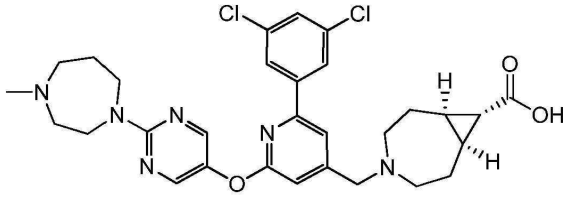
[3777] DCM (15 mL) 중 (1R,7S,8r)-에틸 4-((2-((2-(4-(tert-부톡시카르보닐)-1,4-디아제판-1-일)피리미딘-5-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)-4-아자비시클로[5.1.0]옥탄-8-카르복실레이트 (350 mg, 0.443 mmol)의 용액에 TFA (3 mL, 38.9 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 농축시켰다. 잔류물에 DCM/MeOH (10/1, 50 mL)를 첨가하고, 2 N NaOH를 사용하여 pH = 7-8로 중화시켰다. 유기 층을 염수 (50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 (1R,7S,8r)-에틸 4-((2-((2-(1,4-디아제판-1-일)피리미딘-5-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)-4-아자비시클로[5.1.0]옥탄-8-카르복실레이트 (300 mg, 0.392 mmol, 89.0% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.41 (s, 2H), 7.85 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.51 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.16-4.10 (m, 4H), 4.03-3.96 (m, 4H), 3.59 (br s, 2H), 3.46-3.40 (m, 4H), 2.20-2.16 (m, 2H), 1.77-1.61 (m, 7H), 1.23-1.20 (m, 3H); ES-LCMS m/z 611.3, 613.3 $[M+H]^+$.

[3778] 단계 7: (1R,7S,8r)-에틸 4-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)-4-아자비시클로[5.1.0]옥탄-8-카르복실레이트

[3779] 

[3780] MeOH (15 mL) 중 (1R,7S,8r)-에틸 4-((2-((2-(1,4-디아제판-1-일)피리미딘-5-일)옥시)-6-(3,5-디클로로페닐)피리딘-4-일)메틸)-4-아자비시클로[5.1.0]옥탄-8-카르복실레이트 (300 mg, 0.392 mmol) 및 포름산 (0.1 mL, 2.61 mmol)의 용액에 파라포름알데히드 (118 mg, 3.92 mmol)를 첨가하고, 40℃에서 10시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물에 $NaBH_3CN$ (123 mg, 1.962 mmol)을 첨가하였다. 전체 혼합물을 40℃에서 추가로 2시간 동안 교반하였다. 혼합물에 포화 Na_2CO_3 용액 (30 mL) 및 물 (30 mL)을 첨가하고, DCM (50 mL x 3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (순수한 DCM에서 DCM/MeOH = 10/1, TLC: DCM/MeOH = 10/1, R_f = 0.4)에 의해 정제하여 (1R,7S,8r)-에틸 4-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)-4-아자비시클로[5.1.0]옥탄-8-카르복실레이트 (200 mg, 0.256 mmol, 65.2% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.22 (s, 2H), 7.66 (s, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.04 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.89 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 3.78 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.55 (s, 2H), 2.74-2.64 (m, 4H), 2.59-2.51 (m, 2H), 2.46-2.37 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.22-2.10 (m, 2H), 1.99 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 1.58 (br s, 2H), 1.52-1.39 (m, 3H), 1.19 (t, J = 7.1 Hz, 3H); ES-LCMS m/z: 625.3, 627.2 $[M+H]^+$.

[3781] 단계 8: (1R,7S,8r)-4-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)-4-아자비시클로[5.1.0]옥탄-8-카르복실산, 4 히드로클로라이드

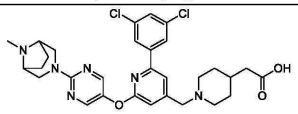
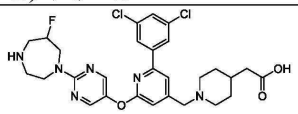
[3782] 

[3783] THF (5 mL) 및 물 (1 mL) 중 (1R,7S,8r)-에틸 4-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)-4-아자비시클로[5.1.0]옥탄-8-카르복실레이트 (200 mg, 0.256 mmol)의 용액에 $LiOH \cdot H_2O$ (32.2 mg, 0.767 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 5시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완결되었음을 나타내었다. 혼합물을 농축시켰다. 잔류물에 MeCN (6 mL) 및 H_2O (2 mL)를 첨가하고, 1 N HCl을 사용하여 pH = 6.5-7로 산성화시켰다. 혼합물을 정제용 HPLC (용리액으로서 MeCN/H_2O, 산성 조건)에 의

해 정제하고, 이어서 동결건조시켜 (1R,7S,8r)-4-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)-4-아자비시클로[5.1.0]옥탄-8-카르복실산, 4 히드로클로라이드 (77.1 mg, 0.101 mmol, 39.4% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다: ^{1}H NMR (400 MHz, D_2O/CD_3CN = 1/1) δ ppm 8.35 (s, 2H), 7.78 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.50 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 4.32 (br s, 2H), 3.87 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 3.77-3.64 (m, 2H), 3.58 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.46 (br s, 2H), 3.26-3.11 (m, 4H), 2.81 (s, 3H), 2.39 (d, J = 15.0 Hz, 2H), 2.21 (br s, 2H), 1.95-1.93 (m, 3H), 1.65 (br s, 2H), 1.53 (br s, 2H); ES-LCMS m/z: 597.2, 599.2 $[M+H]^+$.

[3784] 실시예 398-399 (표 22)를 실시예 397에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 제조하였다.

[3785] 표 22:

실시예	구조 / 명칭	^{1}H NMR	LCMS
398	 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(8-메틸-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.41 (s, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.85 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 7.49 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 4.75 (br d, J = 13.5 Hz, 2H), 4.42 (br s, 2H), 4.08 (br s, 2H), 3.55 (br s, 2H), 3.42 (br d, J = 14.3 Hz, 2H), 3.20-3.06 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.31 (br s, 4H), 2.14-1.99 (m, 5H), 1.62 (br s, 2H)	ES-LCMS *m/z* 597.3, 599.3 $[M+H]^+$.
399	 2-(1-((2-(3,5-디클로로페닐)-6-((2-(6-플루오로-1,4-디아제판-1-일)피리미딘-5-일)옥시)피리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-일)아세트산	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.45 (s, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.85 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 7.50 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 4.85-4.80 (m, 2H), 4.76-4.65 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.67-3.50 (m, 4H), 3.48-3.31 (m, 4H), 3.12 (t, J = 12.2 Hz, 2H), 2.31 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.05 (d, J = 13.2 Hz, 3H), 1.65-1.57 (m, 2H)	LCMS *m/z* 589.1, 591.1 $[M+H]^+$.

[3786]

[3787] 검정 프로토콜

[3788] 푸린 효소 검정

[3789] 반응은 흑색 384-웰 폴리스티렌 저 부피 플레이트 (그라이너(Greiner))에서 수행하였다. CHO 세포로부터 푸린 (108-574-Tev-Flag-His) 효소를 발현시키고 이를 정제하였다. 본 발명의 화합물을 DMSO 중에 용해시키고 (1.0 mM), DMSO를 사용한 1 대 3 연속 희석으로 11회 희석을 거쳐 0.00017 내지 10 μM 범위의 최종 화합물 농도를 제공하였다. 0.05 μL의 각 농도액을 검정 플레이트의 상응하는 웰에 옮기고 이어서, 검정 완충제 (100 mM HEPES pH7.5, 1 mM $CaCl_2$ 및 0.005% 트리톤 X-100) 중 40 pM 푸린 효소 5 μL를 화합물 플레이트에 멀티드롭 콤비 (써모(Thermo))를 이용하여 첨가하고 뒤집어 섞었다. 실온 (~22℃)에서 효소와 화합물을 30분 사전인큐베이션한 후, 기질 FAM-QRVRRAVGIDK-TAMRA (서열식별번호: 1) (검정 완충제 중의 1 μM 용액 5 μL)을 전체 검정 플레이트에 멀티드롭 콤비를 이용하여 첨가하였다. 플레이트를 1분 동안 500Xg에서 원심분리하고, 실온에서 2시간 동안 인큐베이션하였다. 이어서, 효소 억제는 엔비전 기기 (퍼킨엘마(PerkinElmer))를 이용하여 정량화한다. 데이터는 1 μM 데카노일-Arg-Val-Lys-Arg-클로로메틸케톤 (서열식별번호: 2) (칼바이오켐 #344930 또는 아나스펙 #808143)에 의해 결정된 최대 억제에 대해 정규화하였다.

[3790] 푸린 세포-기반 검정

[3791] 본 검정은 본 발명의 화합물의 세포내 활성을 평가하기 위해 화상 기반 플랫폼을 사용한다. 반응은 흑색 384-웰, 조직 배양 처리된, 투명 바닥 플레이트 (그라이너)에서 수행하였다. 분석 하의 화합물을 DMSO 중에 희석하고 (1.0 mM), DMSO를 사용하여 11회 희석에 걸쳐 1 대 3 연속 희석하였다. 이로써 0.00017 내지 10 μM의 최

종 화합물 농도 범위가 만들어지고 0.1 μL의 각 농도액을 검정 플레이트의 상응하는 웰에 옮겼다. 검정은 골지-표적화 서열에 이어서 골 형태발생 단백질 10 (BMP10)으로부터의 12-아미노산 푸린/PCSK 절단 부위 및 이어서 C 말단에서의 GFP를 함유하는 BacMam-유래 구축물로 동시에 형질도입된 U2OS 세포의 첨가에 의해 개시하였다. 푸린 절단 부위 서열에 글리신 풍부한 링커들 (GalNAc-T2-GGGGS-DSTARIRRNAKG-GGGGS-GFP) (서열 식별번호: 3)을 플랭킹하였다. 간략하게, 동결 세포는 검정 배지 (5% FBS를 함유하는 페놀 레드 무함유 둘베코 변형 이글 배지 영양 혼합물 F-12 (햄(Ham)) 중에서 해동하고 희석하여 멀티드롭 콤비 (써모)를 이용하여 플레이트에 6000개 세포/웰 (50 μL)로 옮겼다.

[3792] 37℃에서의 24-시간 인큐베이션 기간 후에, 세포를 셀 마스크 딥 레드로 염색하고, 파라포름알데히드 중에 고정하고 Ho33342를 사용하여 핵을 염색한다. 골지-표적화 GFP는 세포 내에 밝은 반점 클러스터를 형성한다. 푸린 억제제의 부재 하에, 내인성 프로테아제는 그의 N-아세틸갈락토사미닐트랜스퍼라제-2 골지 테더로부터 GFP를 절단하여, 골지 루멘으로 GFP를 방출하고, 여기서 형광은 검정 감도의 역치 미만으로 희석된다. 세포-투과성 푸린 억제제의 존재 하에, GFP 형광은 골지-내 프로테아제 활성이 감소됨에 따라 증가한다. 세포 GFP 강도는 화상 기반 획득 (인셀(Incell) 2200, 퍼킨 엘머)에 의해 40x 배율로 웰마다 4개 필드를 측정하여 결정된다. 다중-규모 탑햇 세그먼테이션을 사용하여 GFP-태그부착된 지점을 확인하고 세포당 기준으로 모든 지점의 평균 형광을 정량화한다. 병행하여 세포 독성을 결정한다.

[3793] 데이터는 4-파라미터 곡선 피트 방정식을 이용하면서, AbaseXE 7.3을 사용해 분석하였다. 하기 값을 사용하여 4 파라미터 각각에 대한 한계값 및/또는 제한값을 규정하였다:

[3794] 최소 - 한계 -10 내지 10

[3795] 최대 - 90 내지 110

[3796] 기울기 - 한계 0.5 내지 2.0

[3797] pXC50 신뢰 구간 - 10

[3798] 각각 플레이트 판독기 (퍼킨 엘머)로부터 획득된 원시 카운트를 데이터 분석을 위해 캡쳐했다. 하기 방정식을 이용하여 곡선을 생성하였다:

[3799] Y = A + [(B - A)/(1 + (10^C/x)^D)]

[3800] 여기서 : A = 최소 반응

[3801] B = 최대 반응

[3802] C = log10 * XC50

[3803] D = 기울기 인자

[3804] x = log10 화합물 농도 [M]

[3805] 결과를 pXC_{50} 값 (상기 방정식에서 -C)으로서 기록하였다.

[3806] 예시된 화합물은 일반적으로 상기 또는 유사한 검정에 따라 시험하였고, 푸린의 억제제인 것으로 확인되었다. 이러한 검정에 따라 시험된 특정한 생물학적 활성을 하기 표에 열거하였다. 검정 실행(들)을 반복하면 다소 상이한 pIC_{50} 값이 생성될 수 있다.

[3807] 표 I. 효소 및 세포 데이터

[3808]

실시예	푸린 효소 pIC_{50}	푸린 골지 세포 pXC_{50}	실시예	푸린 효소 pIC_{50}	푸린 골지 세포 pXC_{50}	실시예	푸린 효소 pIC_{50}	푸린 골지 세포 pXC_{50}
1	8.3	8.8	134	9.5	7.6	267	9.9	7.3
2	8.8	7.4	135	9.2	8	268	9.1	7.2
3	8.9	7.3	136	9.8	7.8	269	8.5	7.6

[3809]

실시예	푸린 효소 pIC_{50}	푸린 골지 세포 pXC_{50}	실시예	푸린 효소 pIC_{50}	푸린 골지 세포 pXC_{50}	실시예	푸린 효소 pIC_{50}	푸린 골지 세포 pXC_{50}
4	8.7	7.5	137	9.1	8	270	9.5	7.6
5	9.1	7.2	138	9.1	8.1	271	8.9	7.6
6	8.5	8.1	139	9.3	8	272	9.8	7.5
7	9.2	7.1	140	8.8	8.1	273	8.2	7.5
8	8.9	6.7	141	8.6	8.3	274	9	8.2
9	9.2	8.1	142	8.8	8.2	275	8.3	7
10	8.7	6.9	143	8.4	7.7	276	9	7.3
11	9.6	7.6	144	8.5	8.1	277	10.5	7.3
12	8.3	7.6	145	8.9	8.7	278	9.4	8
13	9.1	8.1	146	8.5	7.8	279	8.6	7.7
14	9.5	6.2	147	9.2	7.5	280	8.3	7.8
15	8.5	7.6	148	8.3	7.2	281	9.5	7.4
16	9	8.9	149	8.3	7.1	282	9.7	8.1
17	10.5	8.7	150	8.2	7.2	283	9.1	7.6
18	10.7	9.3	151	8.2	7	284	10.1	8.9
19	10.2	9.4	152	8.2	7.5	285	8.1	7.2
20	9.6	9	153	7.9	7.8	286	9.4	8.1
21	9.9	8.2	154	7.8	7.3	287	8.7	6.2
22	9.5	8	155	8.1	7.8	288	9.4	7.3
23	8.3	7.8	156	8.8	7.8	289	8.6	8.3
24	8.6	7.9	157	10.8	8.9	290	8.2	7.8
25	8.2	7.9	158	8.8	7.1	291	10.7	8.1
26	9.9	8.8	159	8.5	7.6	292	9.4	7.3
27	9.6	8.5	160	8.8	7.6	293	8.2	6.8
28	9	8.7	161	8.3	7.4	294	10.1	7.7
29	9	> 9.1	162	8.4	7.1	295	9.5	9.1
30	9.1	6.3	163	8.7	8	296	10.6	8
31	9.1	8.2	164	8.4	7.6	297	9.4	8.3

[3810]

실시예	푸린 효소 pIC_{50}	푸린 골지 세포 pXC_{50}	실시예	푸린 효소 pIC_{50}	푸린 골지 세포 pXC_{50}	실시예	푸린 효소 pIC_{50}	푸린 골지 세포 pXC_{50}
32	8.7	8	165	8.4	7.5	298	9.2	7.7
33	8.5	7.4	166	8.5	7.2	299	8.5	7.5
34	9.4	8.3	167	8.3	7.3	300	9.1	7.7
35	8.8	8.5	168	9.3	7.6	301	9.6	7.4
36	9	8.3	169	10.5	5.9	302	9.6	8.1
37	8.5	7.9	170	9.1	7.9	303	9.2	8.6
38	9	6.9	171	10.7	8.7	304	8.8	8.6
39	8.3	7.1	172	9.6	8.7	305	8.7	8
40	7.6	8	173	9.4	8.9	306	8.9	7.6
41	9.1	7.6	174	9.2	7.7	307	9.4	8.7
42	7.7	6.5	175	9.2	8	308	9.3	7.9
43	6		176	9	8.4	309	9.8	8.6
44	9.5	7.6	177	9.2	7.7	310	9.6	8.4
45	7.2	6.4	178	8.9	> 8.6	311	8.9	7.8
46	7	6.3	179	8.8	7.9	312	9.7	7.8
47	8.9	8.4	180	9.1	8.5	313	> 9.8	7.8
48	9.4	8.6	181	9	7.1	314	8.9	7.5
49	9.1	7.7	182	9.3	8.8	315	9.2	7.8
50	8.1	6.9	183	10.6	7.9	316	10.2	7
51	8.2	6.8	184	9.6	7.8	317	9.2	7.8
52	9.8	8.9	185	9.5	7.5	318	8.9	8
53	8.7	7.8	186	9.1	7.4	319	8.9	9
54	8.2	6.8	187	8.9	7.1	320	8.2	7.9
55	8.2	6.6	188	8.8	7.9	321	9.1	7.8
56	10.5	8.3	189	8.7	7.5	322	8.9	8.2
57	10.3	8	190	10.7	6.8	323	8.7	7.9
58	9.2	7.8	191	9.8	7.4	324	8.3	7.8
59	8.9	8.2	192	10.4	7.8	325	8.3	8.2

[3811]

실시예	푸린 효소 pIC_{50}	푸린 골지 세포 pXC_{50}	실시예	푸린 효소 pIC_{50}	푸린 골지 세포 pXC_{50}	실시예	푸린 효소 pIC_{50}	푸린 골지 세포 pXC_{50}
60	7.6	7.8	193	9	8.5	326	8.7	7.9
61	9.2	6.8	194	9.1	8.5	327	8.6	8.5
62	9.8	7.5	195	9.2	9	328	8.3	7.9
63	10.8	8.1	196	9.2	8.5	329	8.2	7.8
64	9.1	8	197	9.2	8.7	330	8	8
65	8.7	7.7	198	9.3	8.7	331	7.8	7.7
66	8.8	8.1	199	9.2	8.3	332	8.3	7.3
67	10.4	7.9	200	9.1	9.3	333	8.7	7.9
68	9.6	7.9	201	9.4	7.7	334	8.9	7.7
69	9.1	8.3	202	8.6	7.4	335	9.2	8.9
70	10.5	8.4	203	8.7	7.9	336	9.1	8.4
71	9.7	8.8	204	8.7	7.5	337	9	8.1
72	8.8	8	205	8.6	7.8	338	8	7.9
73	8.9	8.2	206	8.6	7.6	339	8.7	7.3
74	8.4	8.2	207	9.1	7.8	340	8.8	7.7
75	9.1	8.5	208	10.9	8	341	8.8	8
76	8.4	8	209	9.6	8.6	342	8.7	8.3
77	9.1	7.2	210	8.7	8.4	343	8.7	7.2
78	8	7.2	211	10.1	7.6	344	8.4	7.1
79	8.3	7.1	212	9	7.5	345	8.6	7.9
80	9.5	8.1	213	8.9	7.6	346	8.5	7.9
81	9.4	8.2	214	9.1	8.6	347	8.5	7.8
82	9.3	8.3	215	9.4	8	348	8.4	7.3
83	8.9	7.3	216	10.2	7.8	349	8.6	8
84	9.3	8.1	217	9.8	8.3	350	8.6	8.9
85	8.1	6.8	218	10.1	8.7	351	9.4	7.6
86	8.9	8	219	9.8	9.4	352	8.2	7.3
87	9	8.4	220	10.2	8.6	353	8.1	7.6

[3812]

실시예	푸린 효소 pIC_{50}	푸린 골지 세포 pXC_{50}	실시예	푸린 효소 pIC_{50}	푸린 골지 세포 pXC_{50}	실시예	푸린 효소 pIC_{50}	푸린 골지 세포 pXC_{50}
88	9.1	8.3	221	10.4	8.3	354	8.1	7.6
89	8	7.9	222	10.2	7.6	355	8.6	8
90	8.5	8.1	223	9.8	8.3	356	8.6	7.5
91	8.4	7.4	224	8.7	8.1	357	8.5	7
92	8.9	8.5	225	8.5	8	358	9.1	7.7
93	8.9	8.3	226	8.6	7.8	359	9	7.2
94	8.9	8.3	227	8.7	7.4	360	9	7.9
95	9.9	8.8	228	8.6	7.4	361	9	7.3
96	9	8.8	229	8.6	7.7	362	10.5	7.6
97	8.4	7.6	230	8.6	8	363	9.7	6.2
98	8.7	7.4	231	8.5	8	364	9.7	7.5
99	7.2	6.6	232	8.9	7.3	365	9.9	6.9
100	8.8	7.1	233	8.2	7	366	8.8	7.5
101	8.6	5.5	234	10.7	8	367	10.1	8.6
102	9.2	7.8	235	9.2	7.8	368	8.3	8.4
103	8.9	7.2	236	8.5	7.4	369	9.3	8.3
104	8.5	7.6	237	8.7	8.5	370	9.2	8.2
105	9	6.9	238	9.8	8	371	8.9	7.5
106	9.4	8.5	239	8	7.6	372	8.8	8.4
107	9	8.3	240	8.4	8.2	373	8.9	8.3
108	7.5	< 4.3	241	8.6	7.2	374	7.9	6.8
109	9.6	7.8	242	8.6	7.6	375	7.9	6.6
110	10.3	8.6	243	8.7	7.6	376	8.7	7.6
111	9.7	6.8	244	8.3	7.7	377	8.6	7.6
112	8.9	6.9	245	10	8.4	378	8.7	8.2
113	> 9.8	7.9	246	8.9	7.8	379	8.7	7.7
114	> 9.8	7.7	247	8.5	7.5	380	9.6	7.2
115	8.3	6.6	248	10.5	7.6	381	8.9	8

실시예	푸린 효소 pIC_{50}	푸린 골지 세포 pXC_{50}	실시예	푸린 효소 pIC_{50}	푸린 골지 세포 pXC_{50}	실시예	푸린 효소 pIC_{50}	푸린 골지 세포 pXC_{50}
116	10.4	6.7	249	9.1	7.9	382	8.6	8.2
117	9.2	7.5	250	8.9	> 9.1	383	8.4	7.2
118	8.7	7.8	251	> 9.8	8.3	384	8.4	7.6
119	9.3	7.6	252	8.5	7.5	385	8.4	7.9
120	8.7	7.8	253	9.7	8.6	386	8.4	8
121	8.6	7.5	254	8.7	8.5	387	8.5	7.6
122	8.5	7.1	255	9.5	8.2	388	8.1	7.3
123	8.7	7	256	9.5	7.8	389	8.2	7.2
124	8.8	7.7	257	10.1	8.3	390	8.3	
125	8	7.3	258	9.6	7.5	391	8.7	8.2
126	9	8.2	259	9.8	8.8	392	9	7.8
127	8.8	6.3	260	9.7	8.2	393	9.2	8.6
128	7.9	6.2	261	9.2	8	394	9	8.2
129	8.2	7.1	262	9	9.5	395	9.2	7.5
130	8.7	8.1	263	9.8	8	396	10.3	8
131	8.7	7.5	264	8.6	8.4	397	9	7.6
132	8.8	7.2	265	9.4	8.1	398	8.9	8.2
133	8.3	7.4	266	8.7	7.3	399	8.8	7.4

[3813]

[3814] 블레오마이신 유도된 폐 섬유증 모델

[3815] 전임상 폐 섬유증은 마우스 폐에 블레오마이신의 단일 점적주입에 의해 유도될 수 있다. 15-일 블레오마이신 프로토콜은 본 발명의 화합물을 마우스 폐에서 TGFβ 분비 및 콜라겐 침착을 억제하는 그의 능력에 대해 생체내 평가하기 위해 개발되었다. 블레오마이신 점적주입 전날에, 적절한 경로 및 빈도를 기반으로 마우스에게 화합물을 투여하였다. 연구 개시일에, 케타민 (80 mg/kg) 및 크실라진 (10 mg/kg) 마취 하에, 모든 동물에게 구강-기관으로 캐뉼라삽입하고 생리 염수 50 μL (모의 대조군) 또는 50 μL 염수 중 0.03U 블레오마이신 (모의 대조군을 제외하고 모든 군)을 기관 내로 전달하였다. 화합물을 제15일의 연구 종료시까지 매일 투여하였다. 종결일에, CO_2 흡입을 이용하여 동물을 안락사시켰다. 우측 폐를 수집하고, 생리 염수 중에 세척하여 칭량하고, 액체 질소 중에서 급속 동결하고 히드록시프롤린 (콜라겐에 대한 특이적 마커) 및 TGFβ 검정을 위해 -80℃에서 저장했다.

[3816] 급속 동결 전체 우측 폐 조직은 산화지르코늄 비드 기반 균질화기 (총알 블렌더 골드, 넥스트어드반스 (NextAdvance), 독일)를 이용하여 PMSF 및 프로테아제 억제제 칵테일을 함유하는 RIPA 완충제 500 μL 중에서 균질화하였다. 간략하게, 조직은 4℃에서 각각 10분의 3회 사이클 동안 균질화기에서 1000 g로 회전시켰다. 완전한 균일한 조직 혼합물이 이 절차를 이용하여 획득되었다. 균질물 부피는 500 μL의 균질물에 PMSF 및 프로테아제 억제제 칵테일을 함유하는 RIPA 완충제 1 mL를 첨가함으로써 1.5 mL로 만들었다. 균질물은 -80℃에서 각각 100-500 μL의 분취물로서 저장되었다.

[3817] 히드록시프롤린 검정:

[3818] 산 가수분해: 균질화된 폐 실질 500 μL를 유리 바이알에 옮기고 12N HCl의 동등 부피를 첨가하였다 (HCl의 최종 농도: 6N). 바이알을 질소 기체로 퍼징하고, 110℃에서 무산소 상태 하에, 밀봉하고 밤새 (16h) 인큐베이션하였다.

[3819] 사후 인큐베이션 절차: 각각의 튜브로부터의 샘플 또는 표준물 (히드록시프롤린 원액의 연속 희석물에 의해 제조됨) 35 μL를 96 웰 플레이트 상에 첨가하고 키트 프로토콜 (퀵자임 바이오사이언시즈(Quickzyme Biosciences): Cat#: QZBHYPR05)에 따라 검정을 수행하였다. 최종 색 발현 후, 흡광도를 570 nm에서 비색 분석에 의해 측정하고 (써모스캔(Thermoscan) 스펙트럼 (플레이트 판독기) 사용) 결과를 기록하였다. 표준 곡선

(선형 그래프)은 퀵자임(Quickzyme) 키트에 제공된 히드록시프롤린 표준물을 사용하여 생성하였다.

[3820] TGFβ 검정:

[3821] 폐 조직 균질물 (500 μL)을 4℃에서 20분 동안 13,000 rpm으로 회전시키고 TGFβ 추정을 위해 상청액을 수집하였다. 검정은 제조업체의 매뉴얼 (R&D 시스템스: Cat# SMB100B)에 따라 수행하였다. 간략하게, 폐 균질물을 산 활성화에 의해 활성화하고 이어서 중화하여 잠복 TGFβ을 활성 TGFβ로 전환하고 상청액 중 총 TGFβ 수준을 측정하였다. 폐 상청액 중 총 단백질 수준을 또한 결정하였다.

[3822] 표 II. 블레오마이신-유도된 폐 섬유증 마우스 모델에서 마우스 폐 TGFβ 및 히드록시프롤린 함량에 대한 화합물 효과의 개요. %억제는 비히클 처리된 동물 에서 블레오마이신에 의해 유도된 수준과 대비하여 보고된다 (*p<0.05 (t-검정)).

[3823]

실시예	용량 (mg/kg)	경로	빈도	폐에서의 총 TGFβ의 %억제	폐에서의 히드록시프롤린의 %억제
10	10	복강내	1일 2회	43*	16
11	10	복강내	1일 2회	69*	67*
12	30	경구	1일 1회	41*	45*
41	10	복강내	1일 1회	67*	39*
62	30	경구	1일 1회	7	-14
126	30	경구	1일 1회	34*	36*
137	10	경구	1일 1회	81*	54*
180	10	복강내	1일 1회	60*	56*
206	10	경구	1일 1회	-11	6
207	10	경구	1일 1회	66*	46*
242	10	경구	1일 1회	40*	-1
263	10	복강내	1일 2회	86*	60*
298	10	경구	1일 1회	23*	16*
306	10	경구	1일 1회	31*	11
334	30	경구	1일 1회	36*	34*
339	10	경구	1일 1회	22	4
340	30	경구	1일 1회	26*	21*
369	10	경구	1일 1회	75*	62*

[3824] 경상피 전기 저항 검정

[3825] 경상피 전기 저항 (TEER) 검정에서, 상피 나트륨 채널 (ENaC)은 기저 조건 하에 활성이고, 정단 막을 가로질러 양이온을 수송하는 그의 기능에 의해 경상피 저항 (R_{TE})에 유의하게 영향을 미친다. CF delF508 또는 비-CF HBE 세포의 1차 배양물을 투과성 필터 지지체 상에 시딩하고 TEER 검정을 위해 유의한 R_{TE}이 측정되도록 12-14일 동안 성장시킨다.

[3826] ENaC가 (적어도 부분적으로 세포 내측에서 또는 정단 막에서의 프로테아제 절단 때문에) 기저 조건 하에 활성인 경우, ENaC 이종삼량체 (αβγ 또는 δβγ)을 통한 Na+ 전류 흐름에 의해 영향을 받는 유한 R_{TE}가 존재한다.

[3827] ENaC가 막에서 폐쇄 (억제)되거나 또는 막에서 제거되는 경우, Na^+ 전류는 흐르지 않고 R_{TE}는 증가한다 (즉 정단 막 내에 홀이 더 적다 - 이는 R_{TE}를 결정하는 정단 막 저항 및 기저측 막 저항의 합계임).

[3828] 도 6에서 볼 수 있는 것처럼, 실시예 11은 '배지 단독' 및 'DMSO (LTA)' 대조군과 비교하면 R_{TE}의 아밀로리드-유도된 증가에서 농도-의존성 감소를 보여준다 (일원 ANOVA에 이어서 터키 HSD 사후 분석을 수행, *p<0.05). 실시예 11은 동일한 농도의 카모스타트 및 ~10 μM의 아프로티닌과 비교하여 더 효과적이다 (도 7). CRC의 오버랩은 단지 3 μM에서 발생한다. 업계 표준물인 카모스타트 메실레이트 및 아프로티닌은 단지 부분적으로 억제성이고 실시예 11과 비교할 때 중간 정도 억제성이다. 단지 중간-μM 농도만이 부분적으로 효과적이었다 (도 8 및 도 9).

[3829] 실시예 11은 'DMSO 등가물' 대조군과 비교하면 흡수 유체 수송의 농도-의존성 감쇠를 보인다. 1 및 3 μM의 더 높은 농도는 총 손실 유체 부피 및 손실 유체 비율을 50% 감쇠시켰다. (도 10 및 도 11) 유사 데이터가 비-CF

HBE 세포 단층에서 획득되었다. 대조적으로, 업계 표준물은 흡수 유체 수송을 시험된 각각 프로테아제 억제제의 최고 농도에서만 거의 50% 감쇠시켰다. (도 12 및 도 13) 유사 데이터가 비-CF HBE 세포 단층에서 획득되었다.

[3830] 표 III은 3 μM의 실시예 11 및 50 μM의 카모스타트가 만성 밤새 처리에 있어서 아밀로리드-감수성 R_{TE} 델타에 대한 등가의 억제 효과 ($P<0.05$)를 가지고 있었다는 것을 보여준다 (한편 아프로티닌은 그렇지 않음).

[3831] 표 III. 비-CF 분극화 인간 엽기관지 상피 세포에서 실시예 11 vs. 아프로티닌 또는 카모스타트에 의한 만성 처리 (TEER 검정전에 배지 중 밤새)에 대한 TEER 데이터.

	아밀로리드 이전	아밀로리드 이후	델타 R_{TE}
배지 단독	463 ± 23	666 ± 35	+203 ± 13
DMSO 등가물	578 ± 24	712 ± 30	+135 ± 11
실시예 11 *(각각 n=6)*			
0.1 μM	517 ± 42	697 ± 57	+181 ± 16
0.3 μM	426 ± 10	548 ± 13	+122 ± 6
1 μM	472 ± 38	605 ± 49	+133 ± 14
3 μM	**326 ± 16**	**390 ± 18**	**+63 ± 7**
아프로티닌 *(각각 n=3)*			
1 KIU/ml	439 ± 4	657 ± 19	+219 ± 15
3 KIU/ml	458 ± 29	690 ± 65	+233 ± 36
10 KIU/ml	500 ± 39	734 ± 65	+234 ± 27
30 KIU/ml	513 ± 9	729 ± 15	+215 ± 5
카모스타트 *(각각 n=3)*			
3 μM	443 ± 6	615 ± 26	+172 ± 20
10 μM	387 ± 11	506 ± 10	+119 ± 1
30 μM	472 ± 6	635 ± 13	+163 ± 8
50 μM	**348 ± 4**	**446 ± 3**	**+98 ± 2**

[3832]

[3833] 표 IV는 실시예 11로의 급성 처리의 결과를 보여주며, 이는 최대 3 μM의 실시예 11이 아프로티닌과 등가의 급성 효과를 가지며 카모스타트보다는 더 강한 효과를 가지고 있음을 입증한다. 실시예 11은 또한 아밀로리드-감수성 R_{TE} 델타를 중간 정도로 억제하고 (추정 ENaC 억제제에 의해 이미 억제되지 않은 잔류 ENaC 활성), 한편 아프로티닌 및 카모스타트는 상기 파라미터를 더 강하게 억제했다. 그러나, 연구 도구 프로테아제 억제제 (아프로토닌 및 카모스타트)는 훨씬 더 높은 농도에서 시험된다. 급성 처리 데이터는 초기에 R_{TE}에 영향을 미치는 ENaC 억제제의 존재 또는 부재 하에 세포 단층의 정단 쪽에 배지 50 ml 첨가함으로써 생성되었다. 이어서, 아밀로리드를 첨가하여 추정 ENaC 억제제에 의해 억제되지 않은 잔류 ENaC 활성을 검출하였다.

[3834] 표 IV. 비-CF 분극화 인간 엽기관지 상피 세포에서 실시예 11 vs. 아프로티닌 또는 카모스타트에 의한 급성 처리에 대한 TEER 데이터.

	부피 첨가 이후 델타 R_{TE}	아밀로리드 이후 델타 R_{TE}
배지 단독	+56 ± 7	+64 ± 3
DMSO 등가물	+43 ± 6	+61 ± 3
실시예 11 *(각각 n=12)*		
0.1 μM 내지 3 μM	**+148 ± 6**	**+52 ± 3**
0.1 μM 내지 3 μM	**+157 ± 9**	**+51 ± 2**
아프로티닌 *(각각 n=12)*		
1 KIU/ml 내지 30 KIU/ml	**+123 ± 3**	**+20 ± 1**
카모스타트 *(각각 n=12)*		
3 μM 내지 50 μM	**+82 ± 4**	**+15 ± 2**

[3835]

[3836] 경상피 유체 수송 검정

[3837] CF delF508 또는 비-CF HBE 세포의 1차 배양물을 투과성 필터 지지체 상에 시딩하고 유의한 R_{TE}이 측정되도록 7일 동안 성장시킨다. 이어서, 정단 배지는 공기 유체 경계 (AFI) 배양을 시작하기 위해 제거한다. 세포 단층이 세포 단층의 기저측에서 정단 쪽으로의 유체 누출에 치밀하게 되면, 그들은 유체 수송 (유체 흡수) 측정을 위한 준비가 된다.

[3838] 하기 2종의 방법이 정단 쪽에 배지가 존재하지 않는 AFI 배양에서 세포 단층을 챌린징하는데 사용되고 있다:

[3839] (1) 만성 밤새 처리는 프로테아제 억제제 (ENaC 억제제)를 기저측 배지에 첨가함으로써 수행하였다. 이어서, 세포 배양 배지 100 ml를 각각 단층의 정단 쪽에 첨가하고 (ml 단위의 부피 손실에 의해) 유체 흡수를 측정한다.

[3840] (2) 급성 처리는 100 ml 부피로 프로테아제 억제제 (ENaC 억제제) (또는 대조군으로서의 배지 단독 또는 DMSO 등가물)를 정단 배지에 첨가하는 경우 수행되었다.

[3841] 각 경우에, 유체 흡수는 5X 유체정역학적 압력 구배 (즉 기저측 쪽에 500 ml 및 정단 쪽에 100 μM이 존재)에 대항해 발생한다.

[3842] ENaC가 (적어도 부분적으로 세포 내측에서 또는 정단 막에서의 프로테아제 절단 때문에) 기저 조건 하에 활성인 경우, ENaC 이종삼량체 (αβγ 또는 δβγ)을 통한 흡수 Na+ 전류 흐름은 유체 흡수를 위한 삼투 구동력을 창출한다.

[3843] ENaC가 막에서 폐쇄 (억제)되거나 또는 막에서 제거되는 경우, Na+ 전류는 흐르지 않고 유체 흡수를 위한 흡수 구동력은 존재하지 않다 (즉, ENaC가 억제되는 경우 상피를 가로지르는 유체 흡수가 더 적게 존재한다).

[3844] 등가물 및 범주

[3845] 청구항에서 단수표현은, 달리 나타내지 않는 한 또는 달리 문맥으로부터 명백하지 않는 한, 하나 또는 하나 초과를 의미할 수 있다. 군의 하나 이상의 구성원들 사이에 "또는"을 포함하는 청구항 또는 설명은, 달리 나타내지 않는 한 또는 달리 문맥으로부터 명백하지 않는 한, 군 구성원 중 하나, 하나 초과 또는 모두가 주어진 생성물 또는 공정에 존재하거나, 그에 사용되거나, 또는 달리 그와 관련되어 있는 경우에 충족된 것으로 간주된다. 개시내용은 군의 정확히 하나의 구성원이 주어진 생성물 또는 방법에 존재하거나, 그에 사용되거나, 또는 달리 관련되는 실시양태를 포함한다. 개시내용은 군 구성원 중 하나 초과, 또는 모두가 주어진 생성물 또는 방법에 존재하거나, 그에 사용되거나, 또는 달리 관련되는 실시양태를 포함한다.

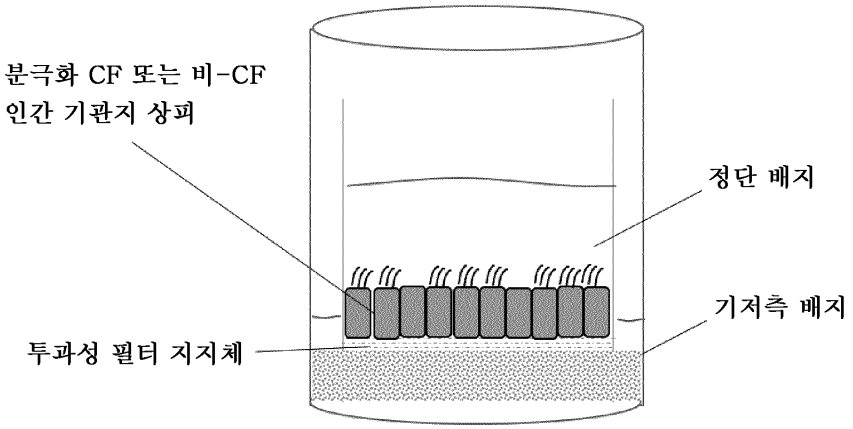
[3846] 추가로, 개시내용은 열거된 청구항 중 1개 이상으로부터의 1개 이상의 제한, 요소, 항목 및 서술적 용어가 또 다른 청구항에 도입되는 모든 변형, 조합 및 순열을 포괄한다. 예를 들어, 또 다른 청구항에 대해 종속항인 임의의 청구항은 동일한 기반 청구항에 대해 종속항인 임의의 다른 청구항에서 발견되는 하나 이상의 제한을 포함하도록 변형될 수 있다. 요소가 목록으로서, 예를 들어 마쿠쉬 군 포맷으로 제시된 경우, 요소의 각각의 하위군이 또한 개시되며, 임의의 요소(들)가 이러한 군으로부터 제거될 수 있다. 일반적으로, 본 개시내용 또는 본원에 기재된 측면이 특정한 요소 및/또는 특색을 포함하는 것으로 언급되는 경우에, 본원에 기재된 특정 실시양태 또는 본원에 기재된 측면은 이러한 요소 및/또는 특색으로 이루어지거나 또는 본질적으로 이루어진다는 것이 이해되어야 한다. 단순성의 목적을 위해, 이들 실시양태가 이들 용어로 본원에 구체적으로 제시되지는 않았다. 또한, 용어 "포함하는" 및 "함유하는"은 개방적이도록 의도되며 추가의 요소 또는 단계의 포함을 허용한다는 것에 유의해야 한다. 범위가 주어진 경우, 종점들이 포함된다. 추가로, 달리 나타내지 않거나 또는 문맥 및 관련 기술분야의 통상의 기술자의 이해로부터 달리 명백하지 않는 한, 범위로서 표현된 값은 본원에 기재된 상이한 실시양태에서 언급된 범위 내의 임의의 구체적 값 또는 하위-범위를, 문맥상 달리 명백하게 나타내지 않는 한 범위의 하한치 단위의 1/10까지 가정할 수 있다.

[3847] 본원은 다양한 허여 특허, 공개 특허 출원, 학술지 및 기타 간행물을 인용하며, 이들 모두는 본원에 참조로 포함된다. 임의의 포함된 참고문헌과 본 명세서 사이에 상충이 존재하는 경우, 본 명세서가 우선할 것이다. 또한, 선행 기술 내에 속하는 본 개시내용의 임의의 특정한 실시양태는 청구항 중 어느 한 항 이상으로부터 명시적으로 배제될 수 있다. 이러한 실시양태는, 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 것으로 간주되기 때문에, 배제가 본원에 명백하게 제시되지 않더라도 배제될 수 있다. 본원에 기재된 임의의 특정한 실시양태는 선행 기술의 존재와 관련이 있는지 여부와 관계 없이, 임의의 이유로, 임의의 청구범위로부터 제외될 수 있다.

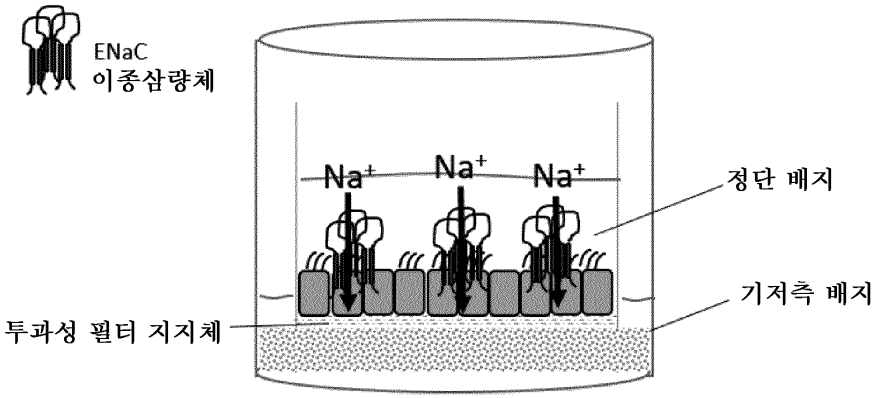
[3848] 관련 기술분야의 통상의 기술자는 상용 실험을 초과하지 않는 실험을 사용하여 본원에 기재된 구체적 실시양태에 대한 많은 등가물을 인식하거나 또는 확인할 수 있을 것이다. 본원에 기재된 본 실시양태의 범주는 상기 설명에 제한되는 것으로 의도되지 않고, 오히려 첨부된 청구항에 제시된 바와 같다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 이러한 설명에 대한 다양한 변화 및 변형이 하기 청구범위에 정의된 바와 같은 본 개시내용의 취지 또는 범주로부터 벗어나지 않고 이루어질 수 있음을 인지할 것이다.

도면

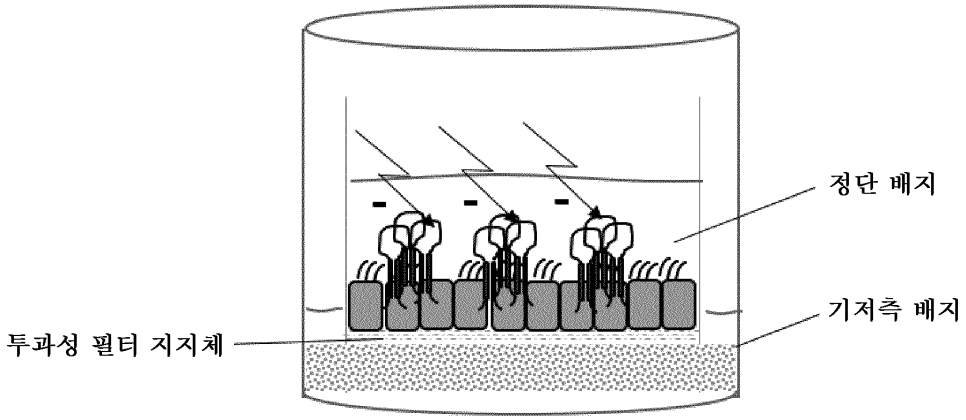
도면1



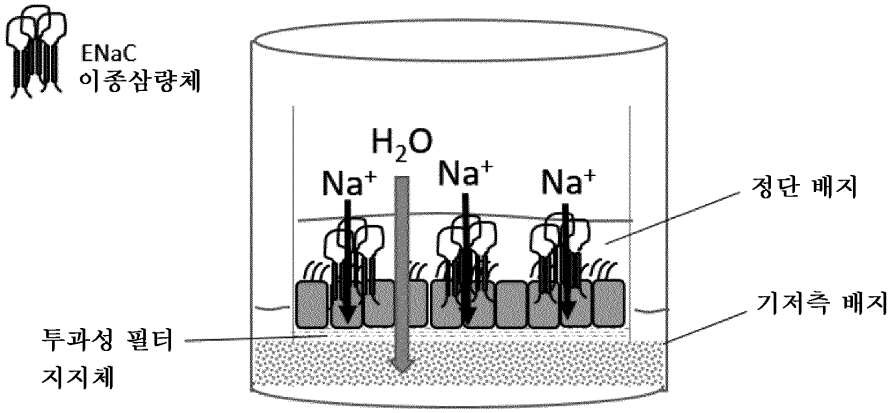
도면2



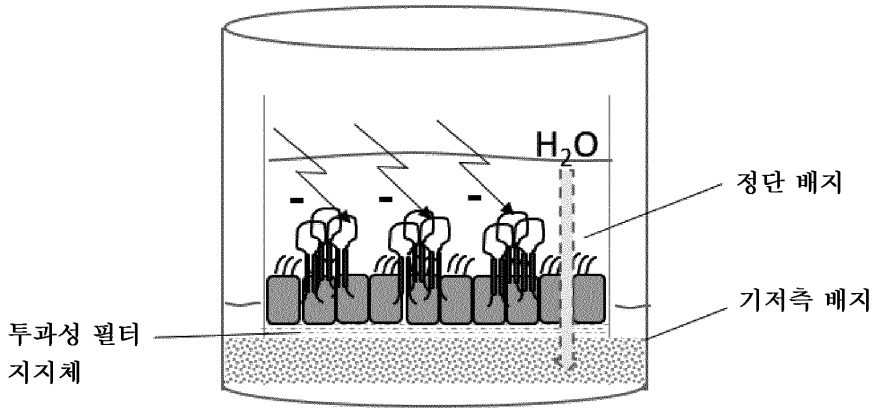
도면3


정단 배지
기저측 배지
투과성 필터 지지체

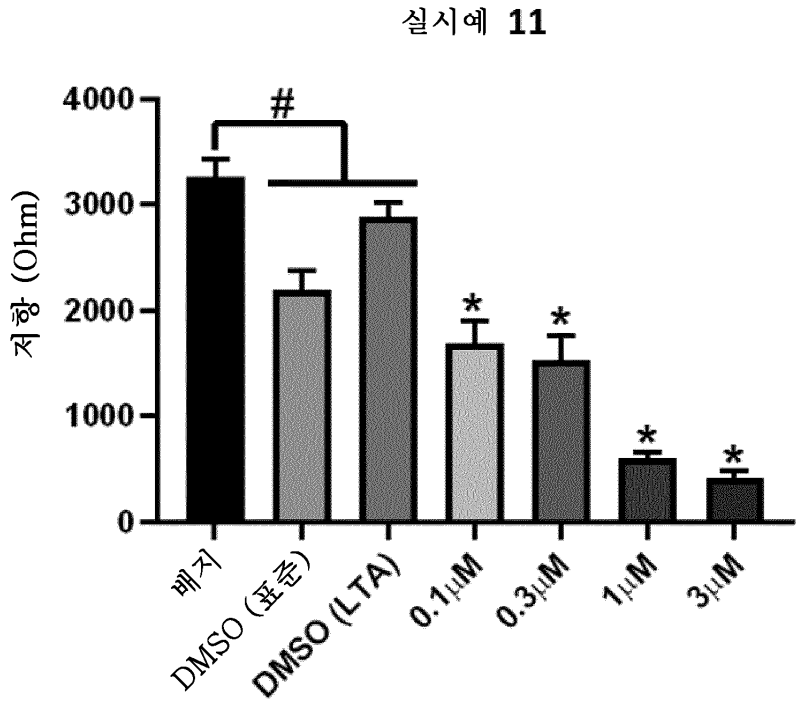
도면4


ENaC
이종삼량체
H_2O
Na^+
Na^+
Na^+
정단 배지
기저측 배지
투과성 필터
지지체

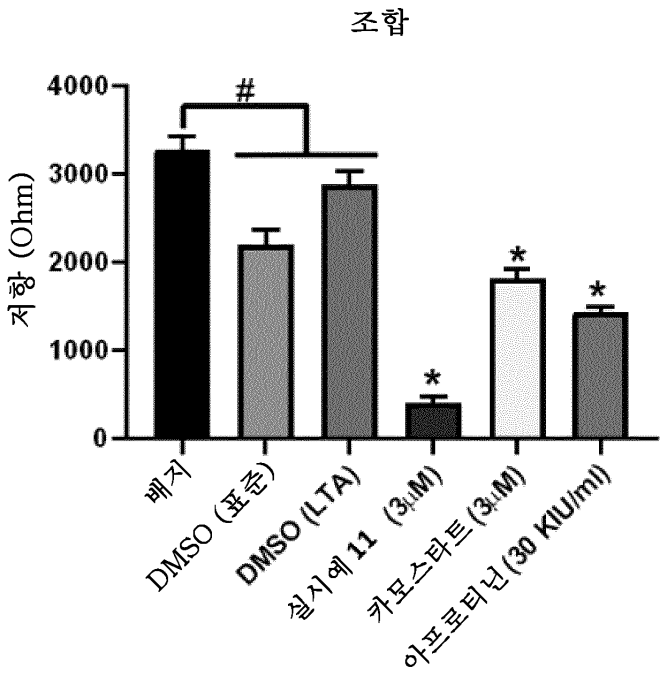
도면5


H_2O
정단 배지
기저측 배지
투과성 필터
지지체

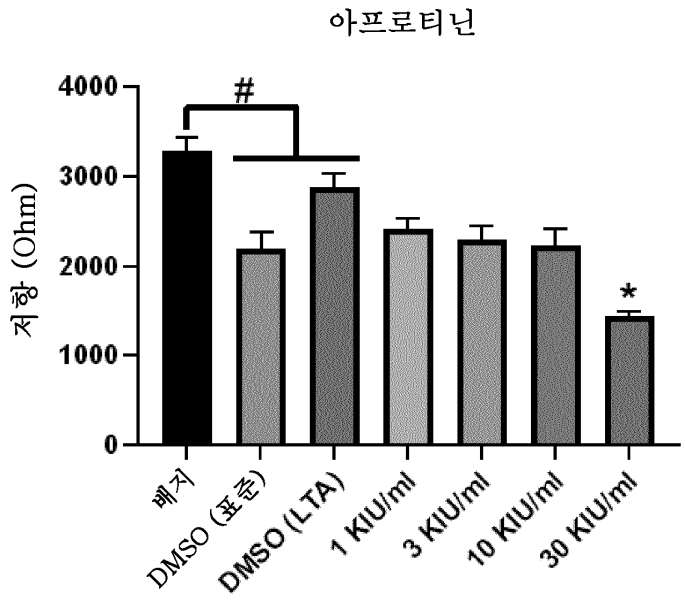
도면6


실시예 11
4000
3000
2000
1000
0
저항 (Ohm)
#
*
*
*
*
배지
DMSO (포준)
DMSO (LTA)
0.1μM
0.3μM
1μM
3μM

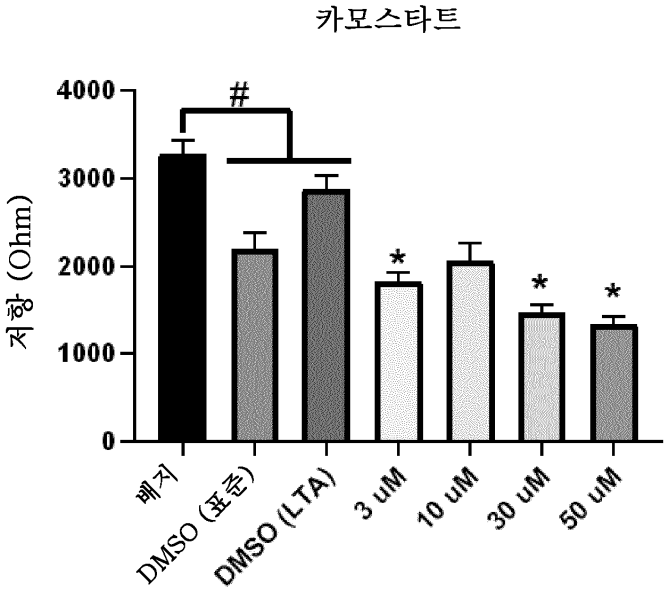
도면7


조합
4000
3000
2000
1000
0
저항 (Ohm)
#
*
*
*
배지
DMSO (포준)
DMSO (LTA)
실시예 11 (3μM)
카포스타트 (3μM)
아프로티닌 (30 KIU/ml)

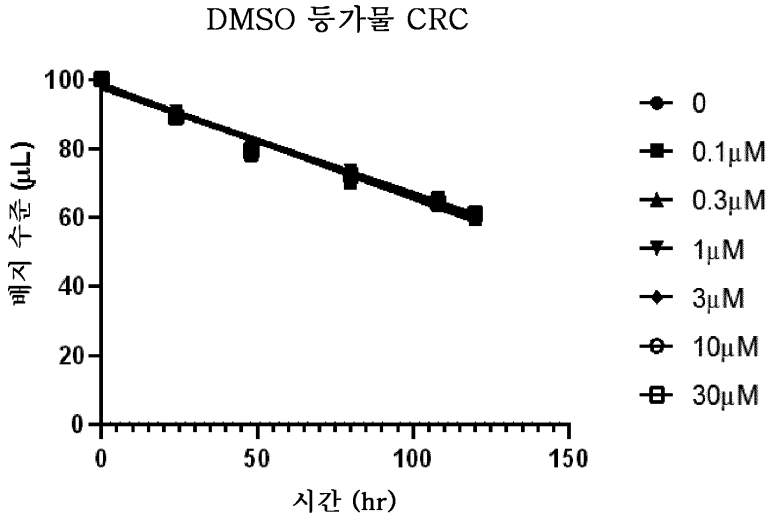
도면8


아프로티닌
저항 (Ohm)
4000
3000
2000
1000
0
#
*
배지
DMSO (표준)
DMSO (LTA)
1 KIU/ml
3 KIU/ml
10 KIU/ml
30 KIU/ml

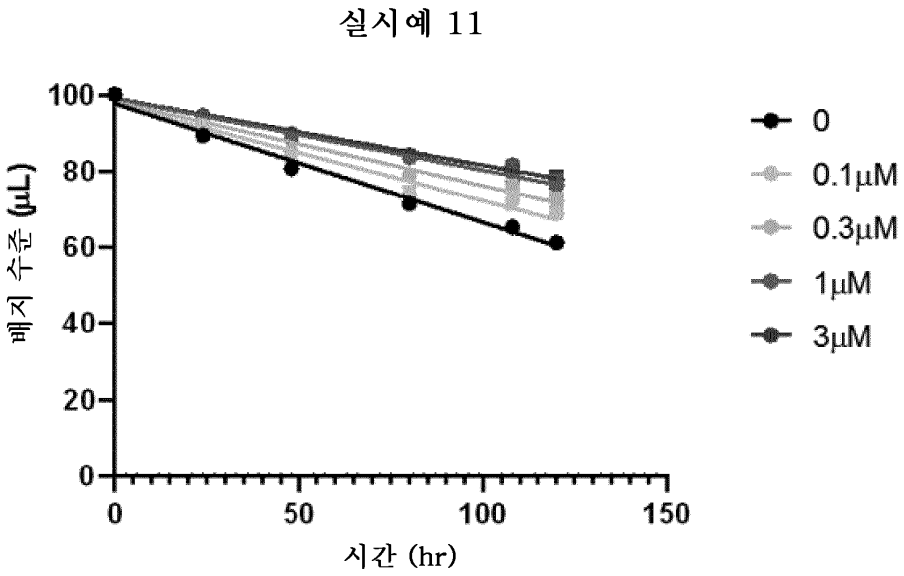
도면9


카모스타트
저항 (Ohm)
4000
3000
2000
1000
0
#
*
*
*
배지
DMSO (표준)
DMSO (LTA)
3 uM
10 uM
30 uM
50 uM

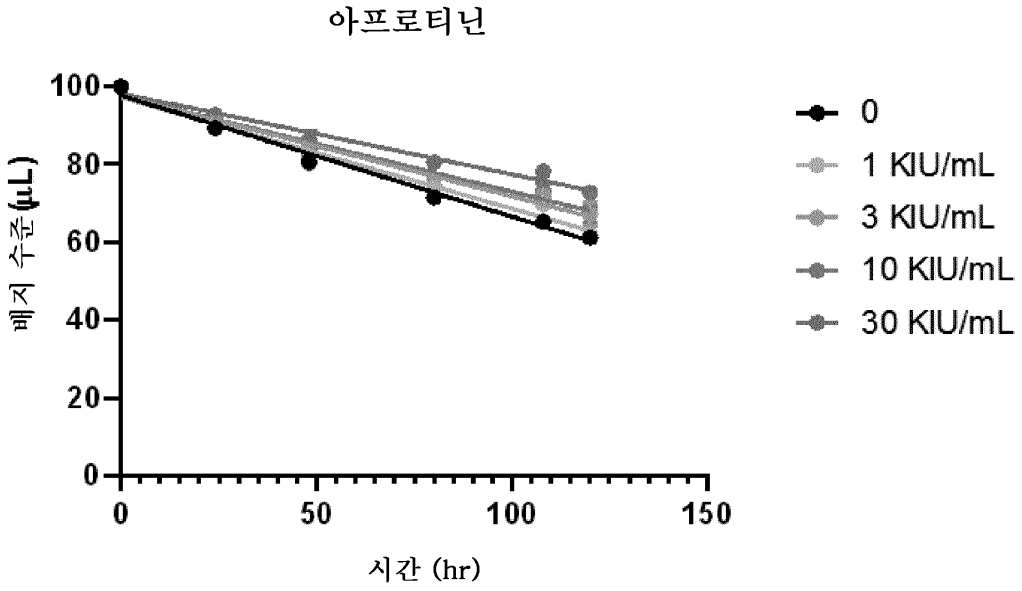
도면10


DMSO 등가물 CRC
100
80
60
40
20
0
베지 수준 (μL)
0
50
100
150
시간 (hr)
0
0.1μM
0.3μM
1μM
3μM
10μM
30μM

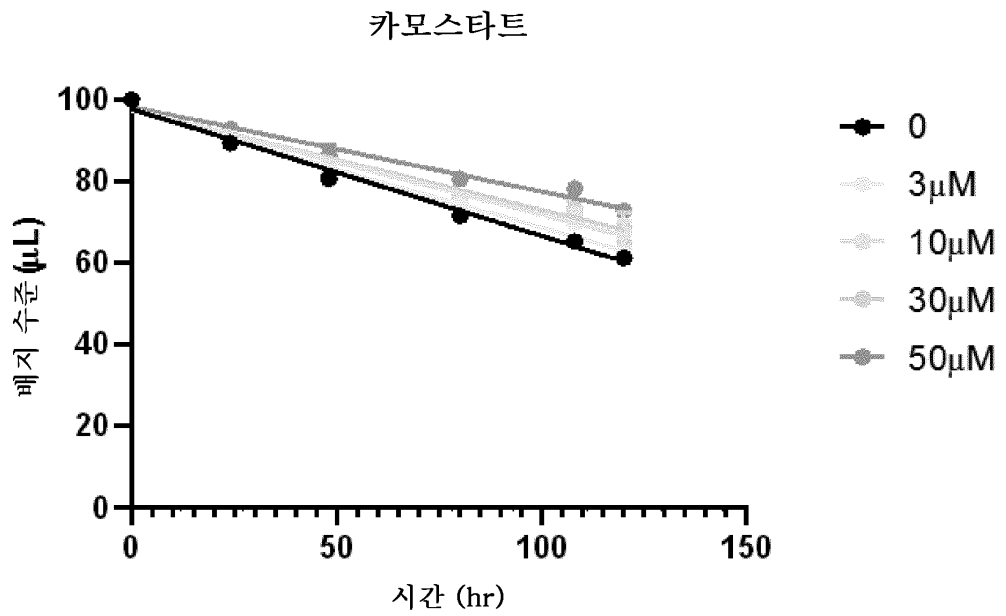
도면11


실시예 11
100
80
60
40
20
0
베지 수준 (μL)
0
50
100
150
시간 (hr)
0
0.1μM
0.3μM
1μM
3μM

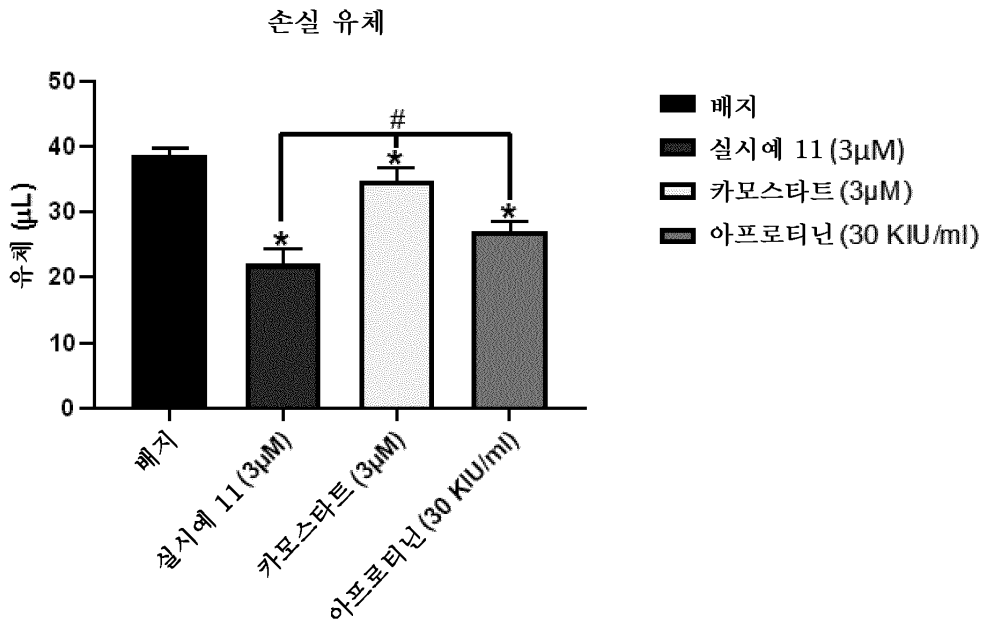
도면12


아프로티닌
100
80
60
40
20
0
0
50
100
150
베지 수준 (μL)
시간 (hr)
0
1 KIU/mL
3 KIU/mL
10 KIU/mL
30 KIU/mL

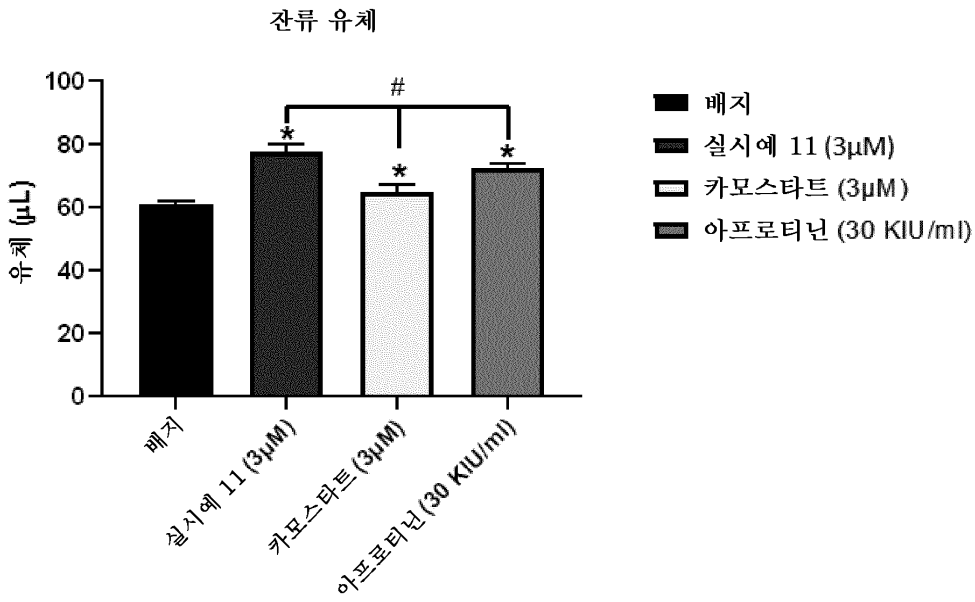
도면13


카모스타트
100
80
60
40
20
0
0
50
100
150
베지 수준 (μL)
시간 (hr)
0
3μM
10μM
30μM
50μM

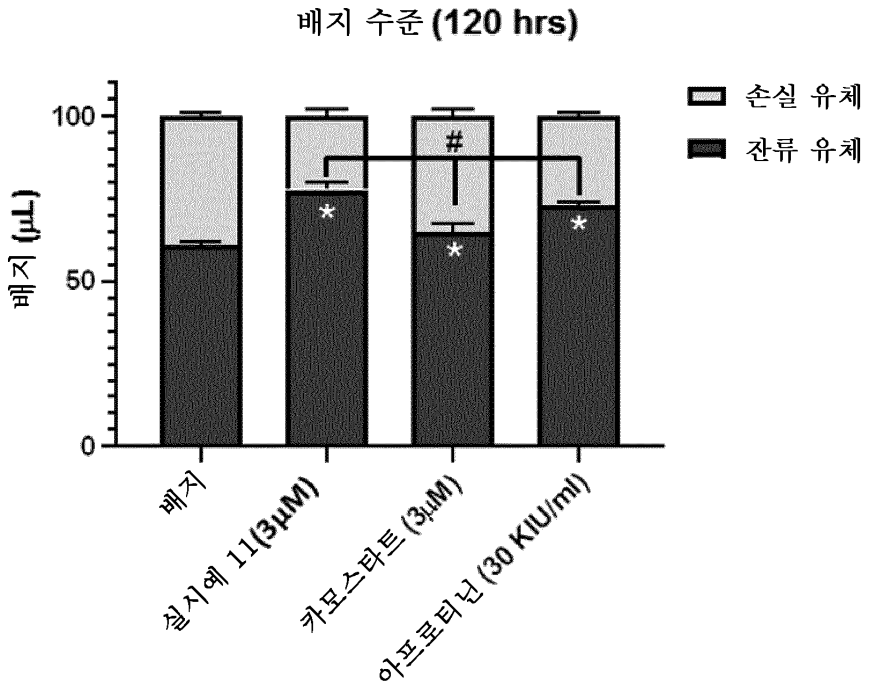
도면14


손실 유체
유체 (μL)
50
40
30
20
10
0
#
*
*
*
배지
실시예 11 (3μM)
카모스타트 (3μM)
아프로티닌 (30 KIU/ml)
배지
실시예 11 (3μM)
카모스타트 (3μM)
아프로티닌 (30 KIU/ml)

도면15


잔류 유체
유체 (μL)
100
80
60
40
20
0
#
*
*
*
배지
실시예 11 (3μM)
카모스타트 (3μM)
아프로티닌 (30 KIU/ml)
배지
실시예 11 (3μM)
카모스타트 (3μM)
아프로티닌 (30 KIU/ml)

도면16



서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> GlaxoSmithKline LLC

<120> FURIN INHIBITORS

<130> B1539.70003WO00

<140> Not Yet Assigned

<141> Concurrently Herewith

<150> US 62/670,050

<151> 2018-05-11

<160> 3

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Modified by FAM

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> Modified by TAMRA

<400> 1

Gln Arg Val Arg Arg Ala Val Gly Ile Asp Lys

1 5 10

<210> 2

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Modified by decanoyl

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Modified by chloromethylketone

<400> 2

Arg Val Lys Arg

1

<210> 3

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Modified by GalNAc-T2

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (22)..(22)

<223> Modified by GFP

<400> 3

Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ser Thr Ala Arg Ile Arg Arg Asn Ala Lys

1 5 10 15

Gly Gly Gly Gly Gly Ser

20