

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국



(10) 국제공개번호

(43) 국제공개일

2018년 8월 2일 (02.08.2018)

WIPO | PCT

WO 2018/139903 A1

(51) 국제특허분류:

C07D 403/14 (2006.01)

A61K 31/404 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61K 31/495 (2006.01)

MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML,
MR, NE, SN, TD, TG).

(21) 국제출원번호:

PCT/KR2018/001193

공개:

(22) 국제출원일:

2018년 1월 26일 (26.01.2018)

— 국제조사보고서와 함께 (조약 제21조(3))

(25) 출원언어:

한국어

(26) 공개언어:

한국어

(30) 우선권정보:

10-2017-0012766 2017년 1월 26일 (26.01.2017) KR

(71) 출원인: 한미약품 주식회사 (HANMI PHARM. CO., LTD.) [KR/KR]; 18536 경기도 화성시 팔탄면 무하로 214, Gyeonggi-do (KR).

(72) 발명자: 함영진 (HAM, Young Jin); 18469 경기도 화성시 동탄기흥로 550, Gyeonggi-do (KR). 강석종 (KANG, Seok Jong); 18469 경기도 화성시 동탄기흥로 550, Gyeonggi-do (KR). 최재율 (CHOI, Jae Yul); 18469 경기도 화성시 동탄기흥로 550, Gyeonggi-do (KR). 김서희 (KIM, Seo Hee); 18469 경기도 화성시 동탄기흥로 550, Gyeonggi-do (KR). 김태우 (KIM, Tae Woo); 18469 경기도 화성시 동탄기흥로 550, Gyeonggi-do (KR). 배인환 (BAE, In Hwan); 18469 경기도 화성시 동탄기흥로 550, Gyeonggi-do (KR). 안영길 (AHN, Young Gil); 18469 경기도 화성시 동탄기흥로 550, Gyeonggi-do (KR). 서귀현 (SUH, Kwee Hyun); 18469 경기도 화성시 동탄기흥로 550, Gyeonggi-do (KR).

(74) 대리인: 리앤록 특허법인 (Y.P.LEE, MOCK & PARTNERS); 06292 서울시 강남구 언주로 30길 13 대림아크로텔 12층, Seoul (KR).

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

(84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK,

(54) Title: PYRIMIDINE COMPOUND AND PHARMACEUTICAL USE THEREOF

(54) 발명의 명칭: 피리미딘 화합물 및 그의 의약 용도

(57) Abstract: The present invention relates to a pyrimidine compound of chemical formula 1, a method for preparing the compound, and a pharmaceutical use of the compound for the prevention or treatment of cancer.

(57) 요약서: 본 발명은 화학식 1의 피리미딘 화합물, 그 화합물의 제조방법, 및 암의 예방 또는 치료를 위한 그 화합물의 의약 용도에 관한 것이다.



WO 2018/139903 A1

명세서

발명의 명칭: 피리미딘 화합물 및 그의 의약 용도

기술분야

- [1] 본 발명은 신규한 피리미딘 화합물, 그 제조방법, 및 그의 의약 용도에 관한 것이다.

배경기술

- [2] 키나아제(kinase)는 고에너지분자, 특히 ATP의 인산기를 기질로 옮기는 반응을 매개한다. 키나아제는 인산무수결합을 안정화시키고, 기질과 인산기를 특정한 위치에 자리잡게 하여 반응 속도를 높이는 역할을 담당한다. 음전하를 띤 인산기와 상호작용하여 나타나는 전이상태는 대부분의 경우 양전하를 띤 주변의 아미노산을 통해 정전기적으로 안정화되고, 일부 키나아제는 금속 보조인자를 이용하여 인산기와 배위결합하기도 한다.
- [3] 키나아제는 기질과 특성에 따라 단백질 키나아제, 지질 키나아제, 탄수화물 키나아제 등 다양한 그룹으로 나뉘 수 있다. 단백질, 지질 또는 탄수화물은 인산화 상태에 따라 활성, 반응성, 다른 분자와 결합할 수 있는 능력 등이 변화할 수 있다. 키나아제는 세포 내 신호전달(signal transduction)에 광범위한 영향을 미치고 세포 내부의 복잡한 생체 메커니즘을 조절한다. 어떤 분자는 인산화를 통하여 활성이 강화되거나 저해되며, 다른 분자와 상호작용하는 능력이 조절될 수 있다. 많은 키나아제가 환경 조건이나 신호에 따라 반응하기 때문에 세포는 키나아제를 통해 상황에 따라 세포 내의 분자를 통제할 수 있다. 따라서 키나아제는 세포의 성장, 분화, 증식, 생존, 물질대사, 신호전달, 세포 수송, 분비 및 그 밖에 수많은 세포반응경로에 매우 중요한 역할을 담당한다.
- [4] 키나아제는 박테리아에서 곰팡이, 곤충, 포유류에 이르기까지 다양한 종에서 발견되고, 인간에게서는 500개 이상의 키나아제가 현재까지 발견되었다.
- [5] 단백질 키나아제(Protein Kinase)는 단백질의 활성을 증가시키거나 감소시키고, 안정화하거나 분해를 위한 표식이 되기도 하며, 특정한 세포 구획에 위치시키기도 하고, 다른 단백질과의 상호작용을 개시하거나 교란할 수 있다. 단백질 키나아제는 전체 키나아제의 대부분을 차지하는 것으로 알려져 있으며, 중요한 연구대상이 되어 왔다. 단백질 키나아제는 인산분해효소와 함께 세포 신호전달뿐만 아니라 단백질 및 효소 조절 역할을 담당하는데, 세포 단백질은 수많은 공유결합의 대상이지만 인산화반응처럼 가역적인 공유결합은 많지 않기 때문에 단백질의 인산화가 조절적 기능을 갖는 것으로 설명될 수 있다. 단백질 키나아제는 종종 다수의 기질을 가지기도 하고, 때로는 특정 단백질이 하나 이상의 키나아제에 기질로 작용할 수도 있다. 이러한 이유로 단백질 키나아제는 스스로의 활성을 조절하는 인자를 사용하여 명명한다. 예를 들면, 칼모듈린 의존성 단백질 키나아제는 칼모듈린의 조절을 받는다. 때때로 키나아제는 하부

그룹으로 나뉘기도 한다. 예를 들어 제 1형 및 제2형 고리형 AMP 의존성 단백질 키나아제는 동일한 효소 소단위로 구성되지만 다른 조절 소단위가 고리형 AMP에 결합하여 조절된다.

- [6] 단백질 키나아제는 단백질의 티로신, 세린 및 트레오닌 잔기에 위치하는 하이드록시 그룹의 인산화를 촉매하는 효소로서 세포의 성장, 분화 및 증식을 유발하는 성장 인자 신호 전달에 중요한 역할을 담당하며(Melnikova, I. *et al.*, *Nature Reviews Drug Discovery*, 3(2004), 993), 암세포에서는 특정 키나아제의 비정상적인 발현 또는 돌연변이가 빈번한 것으로 보고되고 있다.
- [7] 일반적으로 외부의 자극을 세포가 인지하는 방법 중의 하나로서 세포막에 있는 수용체인 티로신 키나아제를 통한 인지가 알려져 있다. 수용체 티로신 키나아제(RTK)는 세포 밖에 노출된 세포 외 부분, 세포 내 세포질에 노출된 세포 내 부분 및 그 중간에 위치하는 원형질막을 통과하는 막 통과 부분으로 구성되어 있다. 수용체의 세포 외 부분은 특정 리간드가 결합하는 부분이며, 세포 내 부분은 리간드에 의하여 활성화된 수용체의 활성 신호를 세포 내로 전달하는 기능을 수행한다. 수용체 티로신 키나아제는 세포 내에 노출된 C-말단 부위에 티로신 키나아제 활성을 갖는 도메인이 존재하여, 세포 외 부분에 특정 리간드가 부착하면 수용체 단백질의 세포질 부분에 노출된 C-말단의 티로신 키나아제 도메인의 키나아제 효소가 활성화되어, 이중체 상에서 서로의 C-말단에 있는 티로신을 인산화 시킨다. 이와 같은 티로신의 인산화 과정은 세포 외의 자극에 대한 신호를 세포 내로 전달하는 가장 중요한 과정이 된다. 이러한 기작을 가지고 세포 외 자극을 세포 내로 전달하는 티로신 키나아제 활성을 갖는 수용체는 많이 알려져 있다. 대표적인 예로써 SRC, EGFR, IR, IGFR, c-fms, VEGFR, FGFR, AXL, CLK2, NUA1 등을 들 수 있다.
- [8] 이들 중 VEGFR(혈관 내피 세포 성장 인자 수용체)은 신생 혈관 형성(angiogenesis) 과정의 조절에 관여하는 것으로 알려져 있는 키나아제이다. 특히 정상조직에 비하여 고형 종양에서는 보다 많은 영양분과 산소를 필요로 하기 때문에, 정상 상태에 비해 부족한 혈액 공급이 매우 중요하며, VEGFR의 과발현 또는 과활성화는 신생 혈관 형성을 유도하여, 종양 세포의 성장과 증식에 필요한 혈관형성에 매우 중요한 작용을 하게 된다(Kliche, S. and Waltenberger, J., *Life*, 52, (2002), 61). 따라서 신생 혈관 형성 억제를 통하여 종양을 치료하기 위한 다양한 임상적 연구가 이루어지고 있으며, 여러 유망한 결과가 도출되었다. 또한, VEGF(혈관 내피 세포 성장 인자)는 혈액암에서 중요한 역할을 하고, 각종 악성 고형 종양에서 과발현되는데, 이는 악성 종양의 질병 진행과 높은 상호 관련성을 갖는 것으로 알려져 있다. VEGFR은 아형(subtype)은 VEGFR1, VEGFR2 및 VEGFR3으로 구성되어 있으며, 특히 이들중 VEGFR-2 (KDR)은 대표적인 VEGFR 발현을 갖는 종양 질환의 대표적인 타겟이다. VEGFR-2의 과발현등으로 야기 되는 대표적인 질환으로는 폐암종, 유방암종, 비호지킨 림프종(non-Hodgkin's lymphoma), 난소암종, 췌장암등이 있다. VEGFR의

- 리간드인 VEGF는 그의 신생혈관형성 활성 외에도, 종양 세포에서 직접적인 생존 촉진(pro-survival) 효과에 의해 종양 성장을 촉진할 수 있다(Simons, M., Gordon, E. and Claesson-Welsh, L., *Nature Reviews Drug Discovery*, 17, (2016), 611).
- [9] AXL (Tyrosine-protein kinase receptor UFO) 키나아제는 비타민 K 의존성 단백질 성장 조절 유전자 6(GAS6)과 같은 결합 성장 인자에 의해 세포외 기질의 신호를 세포질로 전달하는 역할을 하는 키나아제이며(Wu, X., *et al.*, *Oncotarget*, 5, (2014), 9546), 세포의 증식과 생존에 많은 관여를 하는 키나아제이다. AXL은 동종성 결합에 의한 세포 응집을 매개 할 수 있다. AXL 단백질은 골수 간질 및 골수 세포, 종양 세포 및 종양 혈관계에서 발현되며, 종양 세포에서는 AXL이 수지상세포, 대식세포 및 NK 세포를 비롯한 면역 세포뿐만 아니라 종양 세포에서도 발현된다. AXL은 증식, 침입 및 이동, 상피-간엽 전이, 줄기, 혈관 형성 및 면역 조절을 포함하여 종양의 발생, 성장 및 확산에 결정적인 역할을 하는 다양한 세포 과정의 요소이며, 발암유전자로 연관되어 있으며 삼중음성유방암(TNBC), 혈액암, 비소 세포폐암(NSCLC), 췌장암 및 난소암 등을 포함한 다양한 종양의 생존과 증식에 관련이 있다(Paccez, J. *et al.*, *Int. J. Cancer*, 134, (2014), 1024).
- [10] NUAK1 키나아제는 ARK5(AMPK-related protein kinase 5)로도 알려져 있으며, 최근 연구 결과를 통해 여러 암종 특히나, 간세포 암의 대사 변화를 통해 종양 증식과 생존을 조절하는 데 중요한 역할을 한다는 것을 보여주고 있다. 종양 및 대사성 질환에서 NUAK의 생리학적 및 병리학적 역할은 NUAK이 세포 극성과 세포 운동성과 같은 세포 생리활성의 조절에 있어 중요한 조절 인자인 것으로 밝혀졌으며, AMPK(AMP-activated protein kinase) 와 관련 키나아제와 상호 작용을 통하여, 종양의 성장과 증식에 대해 항상성을 유지한다. 따라서, 종양이 에너지 항상성을 목표로 하는 것을 저해하는 것이 항암 및 관련 질환의 중요한 전략이 될 수 있음을 보여준다(Sun, X *et al.*, *J Mol Endocrinol*, 51, (2013), R15).
- [11] CLK2 (Dual specificity protein kinase) 키나아제는 SR(serine/arginine) 단백질이 RNA 스플라이싱(splicing)을 조절할 수 있게 하는 조절 메커니즘의 일부인 스플라이아이스좀 결합체(spliceosomal complex)의 SR 단백질과 상호 작용하고 인산화하는 역할을 한다. 이 단백질 키나아제는 다양한 종양 세포 성장 과정에 조절 인자로 관여하며 세포주기 진행, 세포 사멸 및 텔로미어 길이 조절 사이의 연결 고리 역할을 한다(Araki, S., *PLoS ONE*, 10, (2015), e0116929).
- [12] [선행기술문헌]
- [13] 1. Melnikova, I. *et al.*, *Nature Reviews Drug Discovery*, 3, (2004), 993
- [14] 2. Kliche, S. *et al.*, *Life*, 52, (2002), 61
- [15] 3. Simons, M. *et al.*, *Nature Reviews Drug Discovery*, 17, (2016), 611
- [16] 4. Wu, X., *et al.*, *Oncotarget*, 5, (2014), 9546
- [17] 5. Paccez, J. *et al.*, *Int. J. Cancer*, 134, (2014), 1024
- [18] 6. Sun, X *et al.*, *J Mol Endocrinol*, 51, (2013), R15

[19] 7. Araki, S., *PLoS ONE*, 10, (2015), e0116929

발명의 상세한 설명

기술적 과제

[20] 본 발명의 일 양상은 키나아제 저해 활성이 있는 신규한 피리미딘 화합물을 제공하는 것이다.

[21] 본 발명의 다른 일 양상은 상기 일 양상에 따른 피리미딘 화합물의 제조방법을 제공하는 것이다.

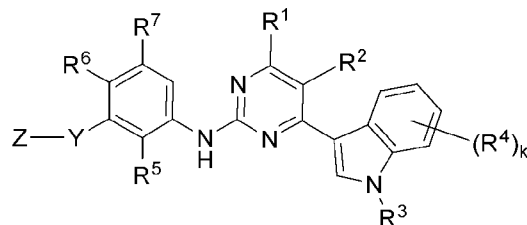
[22] 본 발명의 또 다른 일 양상은 상기 일 양상에 따른 피리미딘 화합물의 의약품 용도를 제공하는 것이다.

과제 해결 수단

[23] 본 발명의 일 양상은 하기 화학식 1의 물질 이의 입체이성질체, 호변체, 용매화물, 및 약제학적으로 허용 가능한 염에서 선택된 화합물을 제공한다:

[24] [화학식 1]

[25]



[26] 상기 화학식 1에서,

[27] R¹은 수소, 할로젠, 히드록시 또는 C₁₋₄알콕시이고;

[28] R²는 수소, 할로젠, 시아노, 니트로, 아미노, 카르복사미드, 포르밀, 할로C₁₋₄알킬 또는 C₁₋₄알킬이고;

[29] R³는 수소, 할로C₁₋₄알킬, C₁₋₄알킬 또는 C₂₋₄알켄일 또는 C₂₋₄알킨일이고;

[30] 각각의 R⁴는 서로 독립적으로 할로젠, 히드록시, 시아노, 니트로, 아미노, -SR_c, -S(=O)R_c, -S(=O)₂R_c, 할로C₁₋₄알킬, C₁₋₄알콕시, 히드록시C₁₋₄알킬, C₁₋₄알킬, C₂₋₄알켄일, C₂₋₄알킨일, -NR_aR_b, -CO₂R_b, 또는 -CO-NR_aR_b이고,

[31] 여기에서 R_a 및 R_b는 각각 독립적으로 수소 또는 C₁₋₆알킬이고,

[32] R_c는 C₁₋₄알킬 또는 -NR_aR_b이고,

[33] k는 0 내지 4의 정수이며;

[34] R⁵와 R⁶은 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 히드록시, 니트로, 아미노, C₁₋₄알콕시, 히드록시C₁₋₄알킬, C₁₋₄알킬, C₂₋₄알켄일, C₂₋₄알킨일, C₃₋₁₀사이클로알킬 또는 C₃₋₉헤테로사이클로알킬이고,

[35] 여기에서 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬은 할로젠, C₁₋₄알킬, 할로C₁₋₄알킬로 치환 또는 비치환될 수 있고;

[36] R⁷은 수소, 직쇄형 또는 분지형의 C₁₋₆알킬, C₃₋₇사이클로알킬, C₃₋₉헤테로사이클로알킬 또는 C₁₋₄알콕시이고;

[37] Y는 직접 결합이거나 $-(CH_2)_m-$, $-O-$, $-O(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_mO-$, $-C(=O)-$, $-NR^9-$, $-SO_2-$, $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-$, $-CO(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_mCO-$, $-(CH_2)_m-CO-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_mNR^9-$, $-NR^9(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_m-NR^9-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_mSO_2-$, $-SO_2(CH_2)_m-$ 또는 $-(CH_2)_m-SO_2-(CH_2)_n-$ 이고,

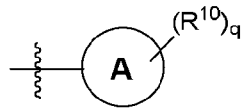
[38] 여기에서 R^9 는 수소, C_{1-4} 알킬, C_{3-10} 사이클로알킬 또는 C_{3-9} 헤테로사이클로알킬이고,

[39] m 및 n은 서로 독립적으로 1 내지 3의 정수이고;

[40] Z는 하기 화학식 2의 구조이며;

[41] [화학식 2]

[42]



[43] 상기 화학식 2에서,

[44] 는 C_{3-10} 사이클로알킬 또는 C_{2-11} 헤테로사이클로알킬이고;

[45] 각각의 R^{10} 은 서로 독립적으로 할로젠, 히드록시, 시아노, 니트로, 아미노, 티올, 포르밀, 직쇄형 또는 분지형의 할로 C_{1-4} 알킬, 직쇄형 또는 분지형의 C_{1-4} 알콕시, 직쇄형 또는 분지형의 히드록시 C_{1-4} 알킬, 직쇄형 또는 분지형의 C_{1-4} 알킬, 직쇄형 또는 분지형의 히드록시 C_{1-4} 알킬카르보닐, C_{2-4} 알켄일, C_{2-4} 알킨일, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{2-9} 헤테로사이클로알킬, 히드록시 C_{2-9} 헤테로사이클로알킬, $-NR^{11}$, R^{12} , $-COR^{13}$, $-COOR^{13}$ 또는 $-SO_2R^{14}$ 이고;

[46] R^{11} 과 R^{12} 는 각각 독립적으로 수소, 직쇄형 또는 분지형의 히드록시 C_{1-4} 알킬, 직쇄형 또는 분지형의 할로 C_{1-4} 알킬, 직쇄형 또는 분지형의 C_{1-4} 알킬, C_{2-4} 알켄일 또는 C_{2-4} 알킨일이고;

[47] R^{13} 은 수소, 히드록시, 히드록시 C_{1-4} 알킬, 할로 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬, C_{2-4} 알켄일, C_{2-4} 알킨일, C_{3-10} 사이클로알킬 또는 C_{2-9} 헤테로사이클로알킬이고;

[48] R^{14} 는 히드록시, 할로 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬, C_{2-4} 알켄일, C_{2-4} 알킨일, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{2-9} 헤테로사이클로알킬, 아릴 또는 $-NR_4R_b$ 이다.

[49] q는 0 내지 5의 정수이다.

[50] 본 발명의 다른 일 양상은 상기 화학식 1의 화합물을 활성 성분으로 포함하는 약의 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다.

발명의 효과

[51] 본 발명의 일 양상에 따른 화학식 1의 화합물은 키나아제 억제 활성을 지니므로 키나아제 억제가 필요한 용도에 사용될 수 있다.

발명의 실시를 위한 형태

[52] 이하, 본 발명을 보다 상세하게 설명한다.

- [53] 본 발명에서 사용되는 모든 기술용어는, 달리 정의되지 않는 이상, 본 발명의 관련 분야에서 통상의 당업자가 일반적으로 이해하는 바와 같은 의미로 사용된다. 또한, 본 명세서에는 바람직한 방법이나 시료가 기재되나, 이와 유사하거나 동등한 것들도 본 발명의 범주에 포함된다. 또한, 본 명세서에 기재된 수치는 명시하지 않아도 "약"의 의미를 포함하는 것으로 간주한다. 본 명세서에 참고문헌으로 기재되는 모든 간행물의 내용은 전체가 본 명세서에 참고로 통합된다.
- [54] 상기 화학식 1에서, R¹ 내지 R¹⁵로 열거된 잔기는 통상의 당업자가 일반적으로 이해하는 바와 같은 의미로 사용된다.
- [55] 용어 "할로젠"은 다른 언급이 없으면, 불소, 염소, 브롬 또는 요오드를 포함하며, 구체적으로는 불소, 염소이다.
- [56] 용어 "알킬"은 포화된 1가의 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 본 발명에 사용된 용어 "알켄일"은 적어도 하나의 탄소-탄소 이중결합을 함유하는 1가의 탄화수소 라디칼을 지칭하는데, 이때, 각각의 이중결합은 E- 또는 Z-형의 입체 배치 형태를 가질 수 있다. 본 발명에 사용된 용어 "알킨일"은 적어도 하나의 탄소-탄소 삼중결합을 함유하는 1가의 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 이러한 알킬, 알켄일 및 알킨일 기들은 직선형, 즉, 직쇄형이거나 측쇄가 있는 분지형일 수 있다. 각각의 정의에 따라, 알킬 기 내에서 탄소 원자의 수는 1개, 2개, 3개, 4개, 5개 또는 6개, 또는 1개, 2개, 3개, 또는 4개일 수 있다. 알킬의 예는 메틸, 에틸, n-프로필과 이소프로필을 포함하는 프로필, n-부틸, sec-부틸, 이소부틸 및 tert-부틸을 포함하는 부틸, n-펜틸, 1-메틸부틸, 이소펜틸, 네오펜틸 및 tert-펜틸을 포함하는 펜틸, n-헥실, 3,3-디메틸부틸 및 이소헥실을 포함하는 헥실이다. 알켄일 기와 알킨일 기의 이중결합 및 삼중결합 각각은 임의의 위치에 존재할 수 있다. 알켄일 및 알킨일의 예는 에틸, 프로프-1-엔일, 프로프-2-엔일(=알릴), 부트-2-엔일, 2-메틸프로프-2-엔일, 3-메틸부트-2-엔일, 헥스-3-엔일, 헥스-4-엔일, 프로프-2-인일(=프로파길), 부트-2-인일, 부트-3-인일, 헥스-4-인일 또는 헥스-5-인일이다. 각각의 화합물이 충분히 안정적이고, 의약 물질로서의 용도와 같이 원하는 목적에 적합하기만 하다면, 치환된 알킬 기, 알켄일 기 및 알킨일 기는 임의의 위치에서 치환될 수 있다.
- [57] 본 명세서에서 용어 "사이클로알킬"은 다른 언급이 없으면, 치환 또는 비치환될 수 있는 환상 알킬을 의미하며, 예를 들면 모노- 또는 비사이클로지방족을 의미할 수 있다. 예를 들어, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헥세닐, 사이클로헵틸, 사이클로헵테닐, 사이클로옥틸, 사이클로옥테닐, 2,5-사이클로헥사디에닐, 비사이클로[2.2.2]옥틸, 아다만트-1-일, 데카히드로나프틸, 옥소사이클로헥실, 디옥소사이클로헥실, 티오사이클로헥실, 2-옥소비사이클로[2.2.1]헵트-1-일, 또는 이들의 가능한 모든 이성질체들을 제한없이 포함할 수 있다.
- [58] 본 명세서에서 용어 "헤테로사이클로알킬"은 다른 언급이 없으면, O, N, 및 S

중에서 선택된 1개 이상, 구체적으로는 1개 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는 단일고리이거나 둘 이상의 고리를 지니는 치환 또는 비치환될 수 있는, 환상 알킬을 나타낸다. 모노 헤테로사이클로알킬의 예로는 피페리딘일, 모르폴린일, 티아모르폴린일, 피롤리딘일, 이미다졸리딘일, 테트라하이드로퓨란일, 디아자바이사이클로헵탄일, 디아자바이사이클로옥탄일, 디아자스피로옥탄일, 및 이와 유사한 그룹을 들 수 있으나 이들로 제한되는 것은 아니다.

[59] 본 명세서에서 용어 "아릴"은 다른 언급이 없으면, 치환 또는 비치환될 수 있는 방향족 그룹을 나타내며, 예를 들어, 페닐, 비페닐, 나프틸, 톨루일, 나프탈렌일, 안트라센일, 또는 이들의 가능한 모든 이성질체들을 제한없이 포함할 수 있다.

[60] 본 명세서에서 용어 "헤테로아릴"은 다른 언급이 없으면 O, N 및 S 중에서 선택된 1개 이상, 예를 들어 1개 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 이상의 방향족 그룹을 의미한다. 모노사이클릭 헤테로아릴의 예로는 티아졸릴, 옥사졸릴, 티오펜일, 퓨란일, 피롤릴, 이미다졸릴, 이소옥사졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 티아디아졸릴, 테트라졸릴, 옥사디아졸릴, 피리딘일, 피리다진일, 피리미딘일, 피라진일 및 이와 유사한 그룹을 들 수 있으나 이들로 제한되는 것은 아니다. 바이사이클릭 헤테로아릴의 예로는 인돌릴, 벤조티오펜일, 벤조퓨란일, 벤즈이미다졸릴, 벤즈옥사졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤즈티아졸릴, 벤즈티아디아졸릴, 벤즈트리아졸릴, 퀴놀린일, 이소퀴놀린일, 퓨린일, 퓨로피리딘일 및 이와 유사한 그룹을 들 수 있으나 이들로 제한되는 것은 아니다.

[61] 본 명세서에서 용어 "내지"를 이용하여 표시된 수치 범위는 용어 "내지" 전과 후에 기재되는 수치를 각각 하한 및 상한으로서 포함하는 범위를 말한다.

[62] 본 발명의 일 양상에 따른 상기 화학식 1의 화합물은 일 구체예에서, R¹이 수소, C₁₋₄알콕시 또는 히드록시인 화합물일 수 있다.

[63] 상기 화학식 1의 화합물은 일 구체예에서, R²은 수소, 할로젠, C₁₋₄알킬 또는 할로C₁₋₄알킬인 화합물일 수 있다.

[64] 상기 화학식 1의 화합물은 일 구체예에서, R³이 수소인 화합물일 수 있다.

[65] 상기 화학식 1의 화합물은 일 구체예에서, R⁴가 수소, 할로젠, 히드록시, C₁₋₄알콕시, 히드록시C₁₋₄알킬 또는 C₁₋₄알킬인 화합물일 수 있다.

[66] 상기 화학식 1의 화합물은 일 구체예에서, R⁵ 및 R⁶은 각각 독립적으로 수소 또는 히드록시인 화합물일 수 있다.

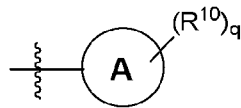
[67] 상기 화학식 1의 화합물은 일 구체예에서, R⁷은 C₃₋₇사이클로알킬인 화합물이다.

[68] 상기 화학식 1의 화합물은 일 구체예에서, Y는 -(CH₂)_m-, -(CH₂)_m-O-(CH₂)_n-, 또는 -(CH₂)_m-CO-(CH₂)_n-이고, 여기에서 m 및 n은 각각 독립적으로 1 내지 2의 정수인 화합물이다.

[69] 상기 화학식 1의 화합물은 또 다른 일 구체예에서, Z가 하기 화학식 2의 구조인 화합물이다.

[70] [화학식 2]

[71]



[72] 이 때 상기 화학식 2에서,

[73]  는 헤테로원자가 O, N, 및 S에서 선택된 1-2개의 헤테로원자를 함유하는

C_{3-6} 헤테로사이클로알킬이고;

[74] R^{10} 은 서로 독립적으로 수소, 히드록시, 직쇄 또는 분지형의 히드록시 C_{1-4} 알킬, 직쇄 또는 분지형의 C_{1-4} 알킬, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{2-9} 헤테로사이클로알킬, 히드록시 C_{2-9} 헤테로사이클로알킬, $-NR^{11}R^{12}$, 또는 $-COR^{13}$ 이고;

[75] R^{11} 및 R^{12} 은 각각 독립적으로 수소, 직쇄 또는 분지형의 히드록시 C_{1-4} 알킬 또는 직쇄 또는 분지형의 C_{1-4} 알킬이고;

[76] R^{13} 은 수소, 히드록시, 직쇄 또는 분지형의 히드록시 C_{1-4} 알킬, 직쇄 또는 분지형의 할로 C_{1-4} 알킬 또는 직쇄 또는 분지형의 C_{1-4} 알킬이고;

[77] q 는 각각 독립적으로 0 내지 5의 정수인 화합물일 수 있다.

[78] 상기 화학식 1의 화합물은 다른 일 구체예에서,

[79] R^1 이 수소, 히드록시, C_{1-4} 알콕시 또는 C_{1-4} 알킬이고;

[80] R^2 가 수소, 할로젠, C_{1-4} 알킬 또는 할로 C_{1-4} 알킬이고;

[81] R^3 이 수소이고;

[82] R^4 가 수소, 할로젠, 히드록시, C_{1-4} 알콕시, 히드록시 C_{1-4} 알킬, 또는 C_{1-4} 알킬 이고;

[83] k 가 0 내지 2의 정수이고,

[84] R^5 및 R^6 이 각각 독립적으로 수소 또는 히드록시이고;

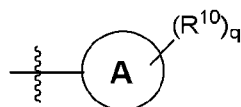
[85] R^7 이 사이클로프로필이고;

[86] Y 가 직접 결합이거나 $-(CH_2)_m-$, $-O-$, $-C(=O)-$, $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-$, 또는 $-(CH_2)_m-CO-(CH_2)_n-$ 이고,

[87] Z 가 하기 화학식 2이고,

[88] [화학식 2]

[89]



[90] 이 때 상기 화학식 2에서,

[91]  는 헤테로원자가 O, N, 및 S에서 선택된 1-2개의 헤테로원자를 함유하는

C_{3-6} 헤테로사이클로알킬이고;

[92] 각각의 R^{10} 은 서로 독립적으로 히드록시, 히드록시 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬, C_{3-10}

사이클로알킬, $C_{2,9}$ 헤테로사이클로알킬, 히드록시 $C_{2,9}$ 헤테로사이클로알킬, $-NR^{11}$
 R^{12} , 또는 $-COR^{13}$ 이고;

[93] R^{11} 과 R^{12} 는 각각 독립적으로 수소, 히드록시 $C_{1,4}$ 알킬, 또는 $C_{1,4}$ 알킬 이고;

[94] R^{13} 은 수소, 히드록시 $C_{1,4}$ 알킬, 할로 $C_{1,4}$ 알킬, 또는 $C_{1,4}$ 알킬이고;

[95] q 는 0 내지 3의 정수인 화합물일 수 있다.

[96] 화학식 1의 화합물은 또 다른 구체적 실시 형태에서

[97] R^1 , R^3 , R^5 와 R^6 이 수소이며,

[98] R^2 가 수소 또는 할로젠이고,

[99] R^4 가 $C_{1,4}$ 알킬 또는 할로젠이며,

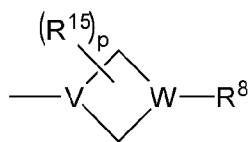
[100] R^7 이 수소, 직쇄형 또는 분지형의 $C_{1,6}$ 알킬, $C_{3,7}$ 사이클로알킬 또는 $C_{1,4}$
 알콕시이고,

[101] Y 가 직접 결합, $-CH_2-$, $-O-$, 에틸렌옥시 또는 $-C(=O)-$ 이며,

[102] Z 가 [화학식 3] 내지 [화학식 5] 중에서 선택하는 어느 하나인데,

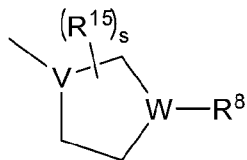
[103] [화학식 3]

[104]



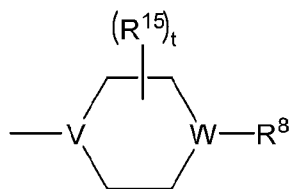
[105] [화학식 4]

[106]



[107] [화학식 5]

[108]



[109] 이 때 상기 화학식 3 내지 5에서

[110] V 와 W 는 서로 독립적으로 N 또는 CH 이되, V 와 W 가 동시에 CH 일 수는
 없으며,

[111] R^8 은 수소, 할로젠, 직쇄형 또는 분지형의 $C_{1,4}$ 알킬, 직쇄형 또는 분지형의
 히드록시 $C_{1,4}$ 알킬, 히드록시, $-NR^{11}R^{12}$, 직쇄형 또는 분지형의 히드록시 $C_{1,4}$
 알킬카르보닐, 헤테로사이클로알킬, 히드록시 치환된 헤테로사이클로알킬,
 직쇄형 또는 분지형의 할로 $C_{1,4}$ 알킬 및 직쇄형 또는 분지형의 $C_{1,4}$ 알콕시로
 이루어진 군에서 선택하며,

- [112] R^{11} 과 R^{12} 는 서로 독립적으로 수소, 직쇄형 또는 분지형의 C_{1-4} 알킬이거나 직쇄형 또는 분지형의 히드록시 C_{1-4} 알킬이고,
- [113] 각각의 R^{15} 는 서로 독립적으로 직쇄 또는 분지형의 C_{1-4} 알킬, 직쇄 또는 분지형의 히드록시 C_{1-4} 알킬 또는 할로젠이고,
- [114] p 는 정수로서 0~4이며,
- [115] s 와 t 는 서로 독립적인 정수로서, R^8 이 수소일 때에는 0~5이고, R^8 이 수소가 아닐 때에는 0~4이다.
- [116] 더욱 구체적으로는 전술한 이 실시 형태에서 화학식 1의 화합물은
- [117] R^7 이 수소 또는 C_{3-7} 사이클로알킬이고,
- [118] Y 가 직접 결합 또는 $-CH_2-$ 이며,
- [119] Z 가 [화학식 4] 또는 [화학식 5]이고,
- [120] R^8 이 수소, 직쇄형 또는 분지형의 C_{1-4} 알킬, 직쇄형 또는 분지형의 히드록시 C_{1-4} 알킬, 헤테로사이클로알킬 또는 히드록시 치환된 헤테로사이클로알킬이며,
- [121] 각각의 R^{15} 가 서로 독립적으로 직쇄 또는 분지형의 C_{1-4} 알킬, 직쇄 또는 분지형의 히드록시 C_{1-4} 알킬 또는 할로젠이다.
- [122] 일 구체예에서, 상기 화학식 1의 화합물은 하기 표 1에 열거된 화합물들로 구성된 군에서 선택된 화합물일 수 있다:

[123] [표1]

번 호	화합물명
1	2-(4-(3-((5-클로로-4-(6-플루오로-1H-인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-5-사이클로프로필페닐)피페라진-1-일)에탄-1-올
2	2-(4-(3-((5-클로로-4-(6-메틸-1H-인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-5-사이클로프로필페닐)피페라진-1-일)에탄-1-올
3	5-클로로-N-(3-사이클로프로필-5-(4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일)페닐)-4-(1H-인돌-3-일)피리미딘-2-아민
4	(S)-1-((1-(3-((5-클로로-4-(1H-인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-5-사이클로프로필페닐)피페리딘-4-일)(메틸)아미노)프로판-2-올
5	(S)-1-((1-(3-((5-클로로-4-(6-메틸-1H-인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-5-사이클로프로필페닐)피페리딘-4-일)(메틸)아미노)프로판-2-올
6	5-클로로-N-(3-사이클로프로필-5-(4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일)페닐)-4-(6-메틸-1H-인돌-3-일)피리미딘-2-아민
7	2-(4-(3-((5-클로로-4-(6-메톡시-1H-인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-5-사이클로프로필페닐)피페라진-1-일)에탄-1-올
8	(S)-1-(1-(3-((5-클로로-4-(1H-인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-5-사이클로프로필페닐)피페리딘-4-일)피롤리딘-3-올
9	(S)-1-(1-(3-((5-클로로-4-(6-메틸-1H-인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-5-사이클로프로필페닐)피페리딘-4-일)피롤리딘-3-올
10	5-클로로-N-(3-사이클로프로필-5-(4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일)페닐)-4-(6-메톡시-1H-인돌-3-일)피리미딘-2-아민
11	(S)-1-(1-(3-((5-클로로-4-(6-메톡시-1H-인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-5-사이클로프로필페닐)피페리딘-4-일)피롤리딘-3-올
12	2-(4-(3-((4-(1H-인돌-3-일)-5-메틸피리미딘-2-일)아미노)-5-사이클로프로필페닐)피페라진-1-일)에탄-1-올
13	5-클로로-N-(3-사이클로프로필-5-(4-모폴리노피페리딘-1-일)페닐)-4-(6-메틸-1H-인돌-3-일)피리미딘-2-아민
14	5-클로로-N-(3-사이클로프로필-5-(4-(에틸(메틸)아미노)피페리딘-1-일)페닐)-4-(6-메틸-1H-인돌-3-일)피리미딘-2-아민
15	5-클로로-N-(3-사이클로프로필-5-(4-(디에틸아미노)피페리딘-1-일)페닐)-4-(6-메틸-1H-인돌-3-일)피리미딘-2-아민
16	5-클로로-N-(3-사이클로프로필-5-(3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일)페닐)-4-(

	6-메틸-1 <i>H</i> -인돌-3-일)피리미딘-2-아민
17	2-(4-(3-((5-클로로-4-(6-메틸-1 <i>H</i> -인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-5-사이클로프로필페닐)피페라진-1-일)-2-메틸프로판-1-올
18	<i>N</i> -(3-(4-아미노피페리딘-1-일)-5-사이클로프로필페닐)-5-클로로-4-(6-메틸-1 <i>H</i> -인돌-3-일)피리미딘-2-아민
19	5-클로로- <i>N</i> -(3-사이클로프로필-5-(4-(메틸아미노)피페리딘-1-일)페닐)-4-(6-메틸-1 <i>H</i> -인돌-3-일)피리미딘-2-아민
20	2-(4-(3-((5-클로로-4-(6-플루오로-1 <i>H</i> -인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-5-사이클로프로필페닐)피페라진-1-일)-2-메틸프로판-1-올
21	2-(4-(3-((5-클로로-4-(6-메틸-1 <i>H</i> -인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-5-사이클로프로필페닐)피페리딘-1-일)에탄-1-올
22	2-(4-(3-((5-클로로-4-(6-클로로-1 <i>H</i> -인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-5-사이클로프로필페닐)피페라진-1-일)에탄-1-올
23	5-클로로- <i>N</i> -(3-사이클로프로필-5-(4-(피롤리딘-1-일)피페리딘-1-일)페닐)-4-(6-메틸-1 <i>H</i> -인돌-3-일)피리미딘-2-아민
24	1-(1-(3-((5-클로로-4-(6-메틸-1 <i>H</i> -인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-5-사이클로프로필페닐)피페리딘-4-일)아제티딘-3-올
25	2-(4-(3-((5-클로로-4-(1 <i>H</i> -인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-5-메톡시페닐)피페라진-1-일)에탄-1-올
26	2-(4-(3-((5-클로로-4-(6-플루오로-1 <i>H</i> -인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)페닐)피페라진-1-일)에탄-1-올
27	2-(4-(3-((5-클로로-4-(1 <i>H</i> -인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)페닐)피페리딘-1-일)에탄-1-올
28	2-(4-(3-((5-클로로-4-(1 <i>H</i> -인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)페닐)피페라진-1-일)에탄-1-올
29	5-클로로- <i>N</i> -(3-(4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일)페닐)-4-(1 <i>H</i> -인돌-3-일)피리미딘-2-아민
30	5-클로로- <i>N</i> -(3-(3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일)페닐)-4-(1 <i>H</i> -인돌-3-일)피리미딘-2-아민
31	2-(4-(3-((5-클로로-4-(6-플루오로-1 <i>H</i> -인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-5-메톡시페닐)피페라진-1-일)에탄-1-올
32	2-(4-(3-((5-클로로-4-(1 <i>H</i> -인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-5-이소프로폭시페닐)피페라진-1-일)에탄-1-올
33	2-(4-(3-((5-클로로-4-(6-플루오로-1 <i>H</i> -인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-5-이

	소프로폭시페닐)피페라진-1-일)에탄-1-올
34	5-클로로- <i>N</i> -(3-사이클로프로필-5-(피페라진-1-일메틸)페닐)-4-(6-플루오로-1 <i>H</i> -인돌-3-일)피리미딘-2-아민
35	2-(4-(3-((5-클로로-4-(6-플루오로-1 <i>H</i> -인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-5-메톡시벤질)피페라진-1-일)에탄-1-올
36	2-(4-(3-((5-클로로-4-(6-플루오로-1 <i>H</i> -인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)벤질)피페라진-1-일)에탄-1-올
37	2-(4-(3-((5-클로로-4-(1 <i>H</i> -인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-5-메톡시벤질)피페라진-1-일)에탄-1-올
38	2-(4-(3-((5-클로로-4-(1 <i>H</i> -인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-5-사이클로프로필벤질)피페라진-1-일)-2-메틸프로판-1-올
39	(<i>S</i>)-1-((1-(3-((5-클로로-4-(1 <i>H</i> -인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-5-사이클로프로필벤질)피페리딘-4-일)(메틸)아미노)프로판-2-올
40	(<i>S</i>)-1-((1-(3-((5-클로로-4-(6-메틸-1 <i>H</i> -인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-5-사이클로프로필벤질)피페리딘-4-일)(메틸)아미노)프로판-2-올
41	2-(4-(3-((5-클로로-4-(6-메틸-1 <i>H</i> -인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-5-사이클로프로필벤질)피페라진-1-일)-2-메틸프로판-1-올
42	(<i>S</i>)-1-(1-(3-((5-클로로-4-(1 <i>H</i> -인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-5-사이클로프로필벤질)피페리딘-4-일)피롤리딘-3-올
43	(<i>S</i>)-1-(1-(3-((5-클로로-4-(6-메틸-1 <i>H</i> -인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-5-사이클로프로필벤질)피페리딘-4-일)피롤리딘-3-올
44	(<i>S</i>)-1-(1-(3-((5-클로로-4-(6-메톡시-1 <i>H</i> -인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-5-사이클로프로필벤질)피페리딘-4-일)피롤리딘-3-올
45	1-(3-((5-클로로-4-(6-메틸-1 <i>H</i> -인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-5-사이클로프로필벤질)피페리딘-4-올
46	(<i>S</i>)-5-클로로- <i>N</i> -(3-사이클로프로필-5-((3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일)메틸)페닐)-4-(6-메틸-1 <i>H</i> -인돌-3-일)피리미딘-2-아민
47	1-(4-(3-((5-클로로-4-(6-플루오로-1 <i>H</i> -인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-5-사이클로프로필벤질)피페라진-1-일)-2-히드록시에탄-1-올
48	1-(4-(3-((5-클로로-4-(6-메틸-1 <i>H</i> -인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-5-사이클로프로필벤질)피페라진-1-일)-2-히드록시에탄-1-올
49	2-(4-(3-((5-클로로-4-(6-에틸-1 <i>H</i> -인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-5-사이클로프로필벤질)피페라진-1-일)에탄-1-올
50	(3-((5-클로로-4-(1 <i>H</i> -인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-5-메톡시페닐)(4-(2-

	히드록시에틸)피페라진-1-일)메타논
51	1-(2-(3-((5-클로로-4-(6-메틸-1 <i>H</i> -인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-5-사이클로프로필페녹시)에틸)피페리딘-4-올
52	1-(2-(3-((5-클로로-4-(6-메틸-1 <i>H</i> -인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-5-에틸페녹시)에틸)피페리딘-4-올
53	(<i>R</i>)-2-(3-(3-((5-클로로-4-(6-메틸-1 <i>H</i> -인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-5-사이클로프로필페녹시)피롤리딘-1-일)에탄-1-올
54	2-(4-(3-((5-클로로-4-(6-메틸-1 <i>H</i> -인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-5-사이클로프로필페녹시)피페리딘-1-일)에탄-1-올
55	2-(4-(3-((5-클로로-4-(1 <i>H</i> -인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-5-메톡시페녹시)피페리딘-1-일)에탄-1-올

[124]

[125] 본 명세서에서 용어 "광학이성질체"는 본 발명에 따른 화합물에 대하여 존재할 수 있는 다양한 입체 이성질체와 기하 이성질체를 말한다. 본 발명의 일 양상에 따른 화학식 1의 화합물들은 비대칭 탄소중심(부제탄소)을 가질 수 있으므로 거울상 이성질체(*R* 또는 *S* 이성질체), 라세미체, 부분입체이성질체, 또는 이들의 임의의 혼합물로서 존재할 수 있으며, 이들 모든 이성질체 및 혼합물은 본 발명의 범위에 포함된다. 상기 광학적으로 활성인 (*R*)- 및 (*S*)- 이성질체는 통상의 기술을 사용하여 분해되거나, 키랄 신티온(synthon) 또는 키랄 시약을 사용하여 제조할 수 있다. 화합물이 이중 결합을 함유하는 경우, 치환체는 *E* 또는 *Z* 형태일 수 있다. 화합물이 2치환된 사이클로알킬을 함유하는 경우에는 시스- 또는 트랜스 형태일 수 있다. 또한, 상기 화학식 1의 화합물이 브릿지된 고리(bridged ring)를 포함할 경우, 엑소 또는 엔도 이성질체로서 존재할 수도 있다. 또한, 모든 호변 이성질체 형태도 역시 포함될 수 있다.

[126] 상기 일 양상에 따른 화학식 1의 화합물 및 이의 광학 이성질체는 용매화물 형태로 존재할 수 있다. 상기 용어 "용매화물"은 상기 화합물 및 하나 이상의 약학적으로 허용되는 용매 분자, 예를 들어 에탄올 또는 물을 포함하는 분자 복합체를 포함할 수 있다. 상기 용매 분자가 물인 복합체는 "수화물"이라고도 지칭된다.

[127] 상기 일 양상에 따른 화학식 1의 화합물, 이의 광학 이성질체, 및 이의 용매화물은 약학적으로 허용가능한 염의 형태로 존재할 수 있다. 본 명세서에서, 용어 "약학적으로 허용가능한 염"이란 인체에 독성이 낮고 모화합물의 생물학적 활성과 물리화학적 성질에 악영향을 주지 않아야 한다. 약학적으로 허용가능한 염은 약학적으로 허용가능한 유리산과 화학식 1의 염기 화합물의 산부가염, 알칼리 금속염(나트륨염 등)과 알칼리 토금속염(칼슘염 등), 유기염기와 화학식 1의 카복실산 구조와의 유기염기부가염, 아미노산부가염 등이 가능하나, 이에

제한되지 않는다.

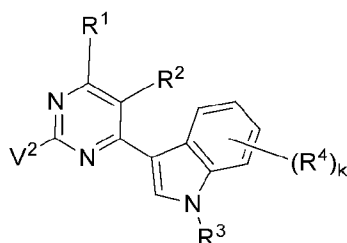
[128]

[129] 상기 염은 통상적인 방법으로 제조될 수 있다. 예를 들어 상기한 화학식 1의 화합물을 메탄올, 에탄올, 아세톤, 1,4-디옥산과 같은 물과 섞일 수 있는 용매에 녹인 다음에 유리산 또는 유리염기를 가한 후에 결정화시켜 제조할 수 있다.

[130] 본 발명은 다른 일 양상에 있어서, 하기 화학식 6의 화합물 및 화학식 7의 화합물을 반응키는 단계를 포함하는 상기 화학식 1의 화합물의 제조방법을 제공한다.

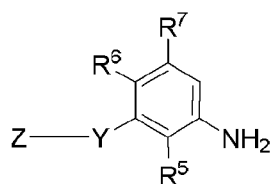
[131] [화학식 6]

[132]



[133] [화학식 7]

[134]



[135] 상기 화학식 6 및 7에서, 상기 R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, Y, Z 및 k는 상기 화학식 1 및 2에서의 정의와 동일하고, V²는 할로젠이다.

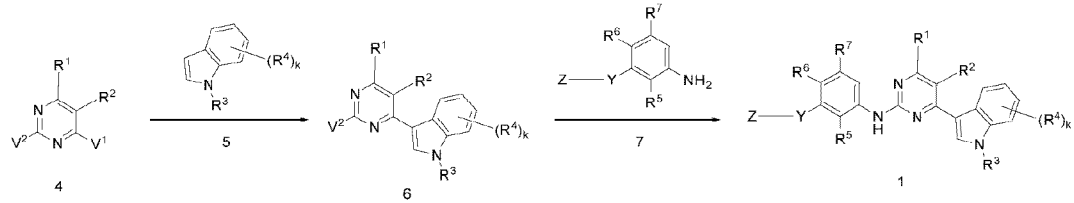
[136] 상기 반응은 반응액에 트리에틸아민, 디이소프로필에틸아민, 피리딘 등의 유기염기; 탄산나트륨, 탄산칼륨, 수소화나트륨 등의 무기염기; 트리플루오로아세트산, 톨루엔설폰산 등의 유기산; 또는 염산, 황산, 인산 등의 무기산을 첨가하거나 또는 비첨가하여 수행될 수 있다. 상기 반응에 사용되는 용매는 상기 반응을 저해하지 않는 임의의 용매일 수 있으며, 구체적으로 디메틸설폭사이드, *N,N*-디메틸 포름아미드, 아세트니트릴, 테트라하이드로퓨란 등의 극성 비양성자성 용매; 메탄올, 에탄올, 2-프로판올, 2-부탄올 등의 극성 양성자성 용매; 또는 톨루엔, 1,4-디옥산 등의 비극성 비양성자성 용매 등을 사용할 수 있다. 반응온도는 0 내지 150°C일 수 있으며, 구체적으로는 실온 내지 100°C일 수 있다.

[137] 상기 화학식 6의 화합물 및 화학식 7의 화합물은 당해 유기화학 기술분야에서 통상의 지식을 이용하여 제조할 수 있다.

[138] 일 구체예에서, 상기 화학식 1의 화합물은 하기 반응식 1에 나타난 방법으로 제조될 수 있다.

[139] [반응식 1]

[140]



[141] 상기 반응식 1에서, 상기 $R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, R^7, Y, Z$, 및 k 는 상기 화학식 1 및 2에서 정의한 바와 같고, V^1 및 V^2 는 각각 독립적으로 할로겐이다.

[142] 상기 화학식 4의 화합물을 화학식 5의 화합물과 반응시켜 화학식 6의 화합물을 제조하는 단계에서, 상기 반응은 유기금속화합물을 첨가하여 수행될 수 있고, 구체적으로 상기 유기금속화합물은 알킬마그네슘, 알킬리튬 화합물이다.

[143] 상기 반응에 사용되는 용매는 상기 반응을 저해하지 않는 임의의 용매일 수 있으며, 구체적으로 디메틸설폭사이드, *N,N*-디메틸 포름아미드, 아세토니트릴, 테트라하이드로퓨란 등의 극성 비양성자성 용매; 또는 톨루엔, 1,4-디옥산 등의 비극성 비양성자성 용매 등을 사용할 수 있다. 반응 온도는 0 내지 100°C일 수 있으며, 구체적으로는 0 내지 60°C일 수 있다.

[144] 상기 화학식 7의 화합물을 제조하는 단계에서,

[145] Y 가 $-(CH_2)_m$ -인 경우, m 은 각각 독립적으로 0과 1이며,

[146] Y 가 $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n$ -인 경우, m 은 0이고 n 은 각각 독립적으로 0과 2이며,

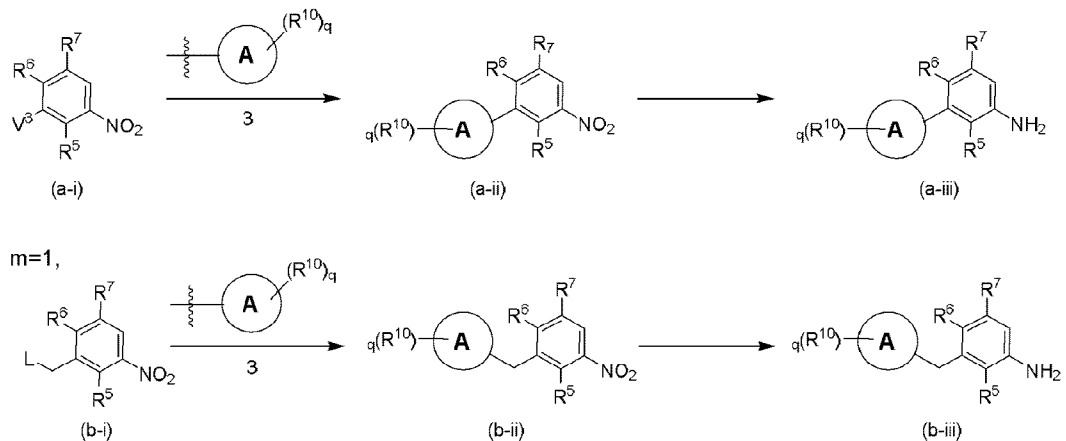
[147] Y 가 $-(CH_2)_m-CO-(CH_2)_n$ -인 경우, m 과 n 은 모두 0이며,

[148] 하기 제조식 1~3과 같이 당해 유기화학 기술분야에서 통상의 지식을 이용하여 제조할 수 있다.

[149] [제조식 1]

[150] Y 가 $-(CH_2)_m$ -인 경우;

[151] $m=0$,



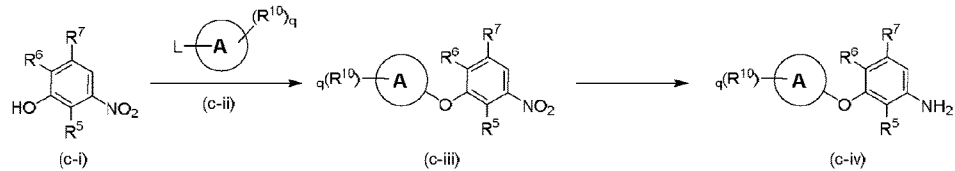
[152] 상기 제조식 1에서, 상기 R^5, R^6, R^7, R^{10} , $\textcircled{A}$, 및 q 는 상기 화학식 1 및 3에서

정의한 바와 같고, V^3 는 할로겐이며 L 은 Cl, Br, I, OMs, OTs 등이다.

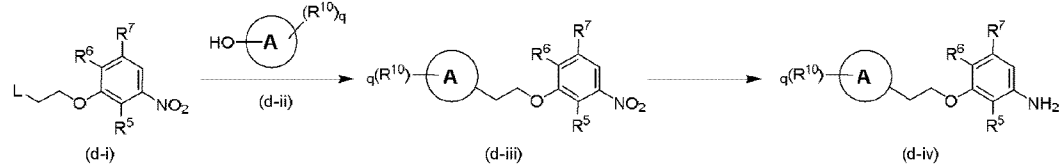
[153] [제조식 2]

[154] Y가 $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-$ 인 경우;

[155] $n=0$,



$n=2$,



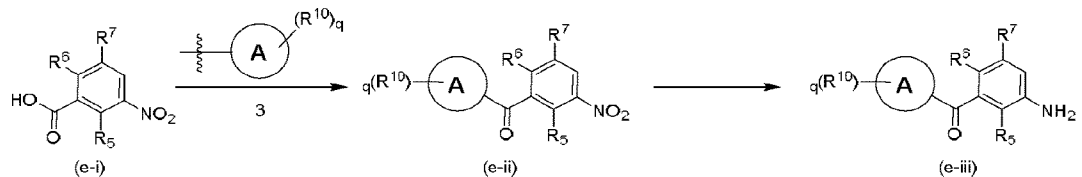
[156] 상기 제조식 2에서, 상기 R^6, R^7, R^{10} , , 및 q 는 상기 화학식 1 및 3에서

정의한 바와 같고, L 은 Cl, Br, I, OM_s, OT_s 등이다.

[157] [제조식 3]

[158] Y가 $-(CH_2)_m-CO-(CH_2)_n-$ 인 경우;

[159]



[160] 상기 제조식 3에서, 상기 R^6, R^7, R^{10} , , 및 q 는 상기 화학식 1 및 3에서

정의한 바와 같다.

[161] 상기 화학식 1의 제조방법을 구체적인 예를 들어 설명하였으나, 구체적인 반응조건 예를 들어, 반응용매, 염기, 반응물질의 사용량 등은 본 명세서에 설명된 것으로만 한정되는 것은 아니며, 어떤 식으로든 본 발명의 권리범위를 제한하는 것으로 해석될 수 없다.

[162] 본 발명은 다른 일 양상에 있어서, 상기 본 발명의 일 양상에 따른 화학식 1의 화합물을 활성성분으로서 포함하는 약학 조성물을 제공한다.

[163] 본 발명은 다른 일 양상에 있어서, 상기 본 발명의 일 양상에 따른 약학 조성물의 암의 예방 또는 치료용 의약 용도를 제공한다.

[164] 본 발명은 다른 일 양상에 있어서, 본 발명의 일 양상에 따른 화학식 1의 화합물의 암의 예방 또는 치료용 의약을 제조하기 위한 의약 용도를 제공한다.

[165]

[166] 일 구체예에서, 상기 약학적 조성물은 통상적인 약학적으로 허용되는 부형제 또는 첨가제를 포함할 수 있다. 본 발명의 약학적 조성물은 통상적인 방법에 따라 제제화할 수 있으며, 정제, 환제, 산제, 캡셀제, 시럽, 에멀전, 마이크로에멀전 등의 다양한 경구 투여 형태 또는 근육내, 정맥내 또는 피하

투여와 같은 비경구 투여 형태로 제조될 수 있다.

- [167] 본 발명의 약학적 조성물이 경구 제형의 형태로 제조되는 경우, 사용되는 담체 또는 첨가제의 예로는 희석제, 붕해제, 결합제, 활택제, 계면활성제, 현탁제, 또는 유화제 등을 들 수 있다. 본 발명의 약학적 조성물이 주사제의 형태로 제조되는 경우 상기 담체 또는 첨가제로는 물, 식염수, 포도당 수용액, 유사 당수용액, 알콜, 글리콜, 에테르(예: 폴리에틸렌글리콜 400), 오일, 지방산, 지방산에스테르, 글리세라이드, 계면활성제, 현탁제, 또는 유화제 등을 들 수 있다. 이러한 제제화 방법은 당해 제제학 분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 널리 알려져 있다.
- [168] 상기 활성성분인 화학식 1의 화합물의 투여량은 개체 또는 환자의 치료 또는 예방에 유효한 양으로서, 목적하는 바에 따라 경구 또는 비경구 투여할 수 있으며, 경구 투여시는 활성성분을 기준으로 하루에 체중 1 kg당 0.01 내지 1000 mg, 보다 구체적으로는 0.1 내지 300 mg의 양으로 투여되도록, 비경구 투여시는 활성성분을 기준으로 하루에 체중 1 kg당 0.01 내지 100 mg, 보다 구체적으로는 0.1 내지 50 mg의 양으로 투여되도록 1 내지 수회에 나누어 투여할 수 있다. 특정 개체 또는 환자에 대한 투여 용량은 환자의 체중, 연령, 성별, 건강 상태, 식이, 투여 시간, 투여 방법, 질환의 중증도 등의 여러 관련 인자에 비추어 결정되어야 하는 것이고 전문가에 의해 적절히 가감될 수 있는 것으로 이해되어야 하며, 상기 투여량은 어떠한 면으로든 본 발명의 범위를 한정하기 위한 것은 아니다.
- [169] 본 발명의 또 다른 일 양상은 상기 일 양상에 따른 화학식 1의 화합물, 이의 광학이성질체, 용매화물, 및 약제학적으로 허용 가능한 염에서 선택된 화합물을 개체 또는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 암을 예방 또는 치료하는 방법을 제공한다.
- [170] 상기 예방 또는 치료하는 방법의 상세는 본 발명의 일 양상에 따른 약학 조성물에 대한 상기 설명이 그대로 적용될 수 있다.
- [171] 본 명세서에서 용어 "치료"는 질병의 치료(treatment), 개선(improvement), 완화(amelioration) 또는 관리(management)를 모두 포함하는 개념으로서 사용된다.
- [172] 본 명세서에서 용어 "예방하는" 또는 "예방"은 질환을 예방하는 것, 예를 들어 질환, 병태 또는 장애의 성향이 있을 수 있지만 질환의 병리 또는 징후를 아직 경험하지 않았거나 나타내지 않는 개체에서 질환, 병태 또는 장애를 예방하는 것을 말한다.
- [173] 본 명세서에서 용어 "개체" 또는 "환자"는 포유류, 예를 들어, 마우스, 래트, 기타 설치류, 토끼, 개, 고양이, 돼지, 소, 양, 말 또는 영장류 및 인간을 포함하는 임의의 동물을 말한다.
- [174] 이하, 본 발명을 하기 실시예 및 실험예에 의해 더욱 구체적으로 설명한다. 그러나, 이들 실시예 및 실험예는 본 발명에 대한 이해를 돕기 위한 것일 뿐, 어떤 의미로든 본 발명의 범위가 이들에 의해 제한되는 것은 아니다.
- [175] 이하의 제조예, 제조방법 및 실시예에서 사용되는 약어는 각각 다음을

의미한다:

[176] BINAP : (2, 2'-비스(디페닐포스포노)-1,1'-바이나프틸)

[177] $\text{Pd}(\text{OAc})_2$: 팔라듐 (II) 아세테이트

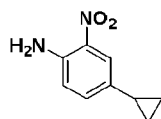
[178]

[179] 실시예 1: 2-(4-(3-((5-클로로-4-(6-플루오로-1H-인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-5-사이클로프로필페닐)피페라진-1-일)에탄-1-올

[180]

[181] 단계 1) 4-사이클로프로필-2-니트로아닐린의 제조

[182]



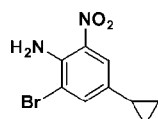
[183] 4-브로모-2-니트로아닐린 (1.5 g, 6.90 mmol), 사이클로프로필보론산 (1.22 g, 13.83 mmol), 포타슘 포스페이트 (4.5 g, 20.70 mmol), 팔라듐(II) 아세테이트 (159 mg, 0.69 mmol), 트리페닐포스핀 (543 mg, 2.07 mmol)을 톨루엔 12 mL와 물 6 mL에 녹이고 100°C에서 17시간 동안 밀봉관(sealed tube)에서 교반하였다. 반응이 완결된 후 실온으로 냉각하고 물을 적가하였다. 이를 클로로포름으로 3회 추출한 후 무수 황산나트륨으로 건조한 후 감압 하에 농축하였다. 얻어진 잔사를 MPLC (클로로포름: 메탄올= 100 : 1(v/v))로 정제하고, 얻어진 용액을 감압하에 농축하여 목적화합물 880 mg을 72% 수율로 수득하였다.

[184] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 7.65 (s, 1H), 7.26 (s, 2H), 7.12 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 1.83 (m, 1H), 0.82 (m, 2H), 0.58 (m, 2H).

[185]

[186] 단계 2) 2-브로모-4-사이클로프로필-6-니트로아닐린의 제조

[187]



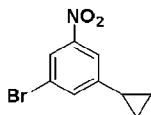
[188] 상기 단계 1)에서 제조한 4-사이클로프로필-2-니트로아닐린 (880 mg, 4.94 mmol)을 아세트산 16 mL에 녹이고 N-브로모숙신이미드 (922 mg, 5.18 mmol)를 0°C에서 천천히 첨가하였다. 이를 상온에서 1.5시간 교반하였다. 반응이 완결된 후 물을 적가하였다. 이를 디에틸에테르로 3회 추출한 후 무수 황산나트륨으로 건조한 후 감압 하에 농축하여 목적화합물 1.24 g을 98% 수율로 수득하였다.

[189] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 7.88 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.16 (m, 2H), 1.95 (m, 1H), 0.88 (m, 2H), 0.64 (m, 2H).

[190]

[191] 단계 3) 1-브로모-3-사이클로프로필-5-니트로벤젠의 제조

[192]



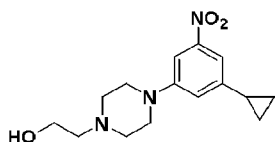
[193] 상기 단계 2)에서 제조한 2-브로모-4-사이클로프로필-6-니트로아닐린 (1.24 g, 4.82 mmol)을 에탄올 24 mL에 녹이고 황산 (1.6 mL, 30.39 mmol)을 0°C에서 천천히 첨가하였다. 이를 60°C로 가온한 후, 아질산나트륨 (1.06 g, 15.42 mmol)을 천천히 첨가하였다. 이를 100°C에서 4시간 환류 교반하였다. 반응이 완결된 후 실온으로 냉각하고 에틸아세테이트와 물을 넣었다. 유기층을 분리하고 무수 황산나트륨으로 건조한 후 감압 하에 농축하였다. 얻어진 잔사를 MPLC (에틸아세테이트 : 헥산 = 1 : 50(v/v))로 정제하고, 얻어진 용액을 감압하에 농축하여 목적화합물 790 mg을 68% 수율로 수득하였다.

[194] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.10 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.11 (m, 2H), 0.86 (m, 2H).

[195]

[196] 단계 4) 2-(4-(3-사이클로프로필-5-니트로페닐)피페라진-1-일)에탄-1-올의 제조

[197]

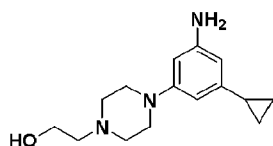


[198] 상기 단계 3)에서 제조한 1-브로모-3-사이클로프로필-5-니트로벤젠 (790 mg, 3.26 mmol), 1-(2-히드로에틸)피페라진 (637 mg, 4.89 mmol), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0) (300 mg, 0.33 mmol), BINAP (207 mg, 0.33 mmol), 탄산세슘 (3.2 g, 9.78 mmol)을 1,4-디옥산 6 mL에 녹이고 100°C에서 15시간 밀봉관(sealed tube)에서 교반하였다. 반응이 완결된 후 실온으로 냉각하고 물을 적가하였다. 이를 클로로포름, 메탄올로 3회 추출한 후 무수 황산나트륨으로 건조한 후 감압 하에 농축하였다. 얻어진 잔사를 MPLC (클로로포름 : 메탄올 = 10 : 1(v/v))로 정제하고, 얻어진 용액을 감압하에 농축하여 목적화합물 234 mg을 24% 수율로 수득하였다.

[199]

[200] 단계 5) 2-(4-(3-아미노-5-사이클로프로필페닐)피페라진-1-일)에탄-1-올의 제조

[201]



[202] 철 (220 mg, 3.96 mmol), 염산 (0.03 mL, 0.32 mmol)을 50% 에탄올 4 mL에 녹이고 110°C에서 1시간 환류 교반하였다. 여기에 상기 단계 4)에서 제조한 2-(4-(3-사이클로프로필-5-니트로페닐)피페라진-1-일)에탄-1-올 (234 mg, 0.79 mmol)을 천천히 첨가하였다. 이를 110°C에서 1시간 환류 교반하였다. 반응이

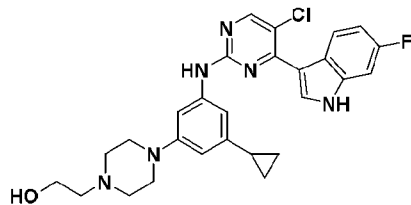
완결된 후 실온으로 냉각하고 포화탄산수소나트륨 수용액으로 중화한 후 셀라이트로 충전된 필터에 여과하고 클로로포름, 메탄올로 세척하였다. 유기층을 분리하고 무수 황산나트륨으로 건조한 후 감압 하에 농축하였다. 얻어진 잔사를 MPLC (클로로포름 : 메탄올 = 8 : 1(v/v))로 정제하고, 얻어진 용액을 감압하에 농축하여 목적화합물 152 mg을 74% 수율로 수득하였다.

[203] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 5.90 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 5.70 (s, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.04 (m, 1H), 3.48 (m, 2H), 2.97 (m, 4H), 2.47 (m, 4H), 2.40 (m, 2H), 1.53 (m, 1H), 0.76 (m, 2H), 0.51 (m, 2H).

[204]

[205] 단계 6) 2-(4-(3-((5-클로로-4-(6-플루오로-1H-인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-5-사이클로프로필페닐)피페라진-1-일)에탄-1-올의 제조

[206]



[207] 상기 단계 5)에서 제조한

2-(4-(3-아미노-5-사이클로프로필페닐)피페라진-1-일)에탄-1-올 (50 mg, 0.19 mmol), 3-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-6-플루오로-1H-인돌 (54 mg, 0.19 mmol), *p*-톨루엔설폰산 모노히드레이트 (36 mg, 0.19 mmol)을 2-부탄올 1.2 mL에 녹이고 120°C에서 3.5시간 밀봉관(sealed tube)에서 교반하였다. 반응이 완결된 후 실온으로 냉각하고 클로로포름, 메탄올과 포화 탄산수소나트륨 용액을 넣었다. 유기층을 분리하고 무수 황산나트륨으로 건조한 후 감압 하에 농축하였다. 얻어진 잔사를 MPLC (클로로포름 : 메탄올 = 7 : 1(v/v))로 정제하고, 얻어진 용액을 감압하에 농축하여 목적화합물 65 mg을 67% 수율로 수득하였다.

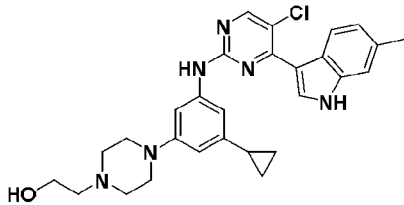
[208] MS (ESI+, m/z): 507 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[209] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 11.93 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.56 (m, 1H), 8.44 (m, 2H), 7.46 (d, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.10 (m, 2H), 6.29 (s, 1H), 4.42 (m, 1H), 4.00 (m, 2H), 3.03 (m, 4H), 2.27 (m, 4H), 1.88 (m, 1H), 0.85 (m, 2H), 0.61 (m, 2H).

[210]

[211] 실시예 2: 2-(4-(3-((5-클로로-4-(6-메틸-1H-인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-5-사이클로프로필페닐)피페라진-1-일)에탄-1-올

[212]



[213] 상기 실시예 1 단계 6)에서 3-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-6-플루오로-1H-인돌 대신 3-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-6-메틸-1H-인돌 (50 mg, 0.18 mmol)을 사용하는 것을 제외하고 실시예 1 단계 6)의 과정을 반복하여 목적화합물 72 mg을 89% 수율로 수득하였다.

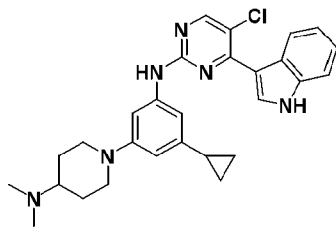
[214] MS (ESI+, m/z): 503 [M+H]⁺

[215] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.76 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.38 (m, 3H), 7.22 (d, 2H), 6.93 (d, 2H), 6.28 (s, 1H), 4.42 (t, 1H), 3.51 (q, 2H), 3.03 (bs, 4H), 2.37 (m, 9H), 1.81 (m, 1H), 0.88 (m, 2H), 0.64 (m, 2H).

[216]

[217] 실시예 3: 5-클로로-N-(3-사이클로프로필페닐)피페리딘-1-일)페닐)-4-(1H-인돌-3-일)피리미딘-2-아민

[218]



[219] 상기 실시예 1 단계 6)에서 2-(4-(3-아미노-5-사이클로프로필페닐)피페라진-1-일)에탄-1-올 대신 1-(3-아미노-5-사이클로프로필페닐)-N, N-디메틸피페리딘-4-아민 (44 mg, 0.17 mmol), 3-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-6-플루오로-1H-인돌 대신 3-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-1H-인돌 (51 mg, 0.19 mmol)을 사용하는 것을 제외하고 실시예 1 단계 6)의 과정을 반복하여 목적화합물 48 mg을 58% 수율로 수득하였다.

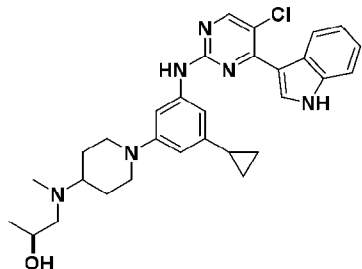
[220] MS (ESI+, m/z): 487 [M+H]⁺

[221] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.90 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.47 (m, 2H), 7.48 (t, 1H), 7.24 (m, 2H), 7.12 (t, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 3.65 (d, 2H), 2.58 (m, 2H), 2.30 (d, 6H), 1.80 (m, 3H), 1.49 (m, 2H), 0.88 (m, 2H), 0.63 (m, 2H).

[222]

[223] 실시예 4: (S)-1-((1-(3-((5-클로로-4-(1H-인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-5-사이클로프로필페닐)피페리딘-4-일)(메틸아미노)프로판-2-올

[224]



[225] 상기 실시예 1 단계 6)에서

2-(4-(3-아미노-5-사이클로프로필페닐)피페라진-1-일)에탄-1-올 대신 (S)-1-((1-(3-아미노-5-사이클로프로필페닐)피페리딘-4-일)(메틸)아미노)프로판-2-올 (50 mg, 0.17 mmol), 3-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-6-플루오로-1H-인돌 대신 3-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-1H-인돌 (51 mg, 0.19 mmol)을 사용하는 것을 제외하고 실시예 1 단계 6)의 과정을 반복하여 목적화합물 52 mg을 58% 수율로 수득하였다.

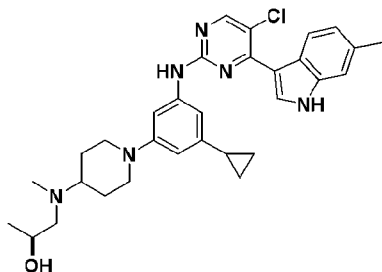
[226] MS (ESI+, m/z): 531 [M+H]⁺

[227] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.91 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.24 (m, 3H), 6.95 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 4.18 (bs, 1H), 3.65 (m, 3H), 2.59 (m, 2H), 2.29 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.78 (m, 1H), 1.64 (m, 2H), 1.46 (m, 2H), 1.24 (m, 1H), 1.10 (m, 2H), 0.85 (m, 3H), 0.63 (m, 2H).

[228]

[229] 실시예 5: (S)-1-((1-(3-((5-클로로-4-(6-메틸-1H-인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-5-사이클로프로필페닐)피페리딘-4-일)(메틸)아미노)프로판-2-올

[230]



[231] 상기 실시예 1 단계 6)에서

2-(4-(3-아미노-5-사이클로프로필페닐)피페라진-1-일)에탄-1-올 대신 (S)-1-((1-(3-아미노-5-사이클로프로필페닐)피페리딘-4-일)(메틸)아미노)프로판-2-올 (50 mg, 0.17 mmol), 3-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-6-플루오로-1H-인돌 대신 3-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-6-메틸-1H-인돌 (50 mg, 0.18 mmol)을 사용하는 것을 제외하고 실시예 1 단계 6)의 과정을 반복하여 목적화합물 58 mg을 65% 수율로 수득하였다.

[232] MS (ESI+, m/z): 545 [M+H]⁺

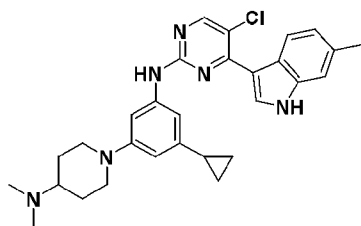
[233] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.75 (bs, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.39 (m, 3H), 7.27

(d, 2H), 6.90 (m, 2H), 6.29 (s, 1H), 4.18 (bs, 1H), 3.61 (m, 3H), 2.54 (s, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.23 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.80 (m, 1H), 1.63 (m, 2H), 1.40 (m, 2H), 1.24 (m, 2H), 1.02 (d, 6H), 0.86 (m, 2H), 0.60 (m, 2H).

[234]

[235] 실시예 6: 5-클로로-*N*-(3-사이클로프로필페닐)-4-(6-메틸-1*H*-인돌-3-일)피리미딘-2-아민

[236]



[237] 상기 실시예 1 단계 6)에서

2-(4-(3-아미노-5-사이클로프로필페닐)피페라진-1-일)에탄-1-올 대신 1-(3-아미노-5-사이클로프로필페닐)-*N,N*-디메틸피페리딘-4-아민 (52 mg, 0.20 mmol), 3-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-6-플루오로-1*H*-인돌 대신 3-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-6-메틸-1*H*-인돌 (61 mg, 0.22 mmol)을 사용하는 것을 제외하고 실시예 1 단계 6)의 과정을 반복하여 목적화합물 86 mg을 86% 수율로 수득하였다.

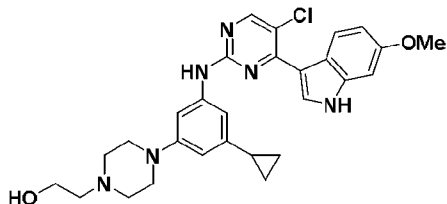
[238] MS (ESI+, *m/z*): 501 [M+H]⁺

[239] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.77 (bs, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.39 (m, 3H), 7.27 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.93 (d, 2H), 6.30 (s, 1H), 3.61 (d, 1H), 2.57 (m, 4H), 2.42 (s, 3H), 2.28 (m, 6H), 1.79 (m, 3H), 1.47 (m, 2H), 0.86 (m, 2H), 0.61 (m, 2H).

[240]

[241] 실시예 7: 2-(4-(3-((5-클로로-4-(6-메톡시-1*H*-인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-5-사이클로프로필페닐)피페라진-1-일)에탄-1-올

[242]



[243] 상기 실시예 1 단계 6)에서 3-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-6-플루오로-1*H*-인돌 대신 3-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-6-메톡시-1*H*-인돌 (50 mg, 0.17 mmol)을 사용하는 것을 제외하고 실시예 1 단계 6)의 과정을 반복하여 목적화합물 5 mg을 6% 수율로 수득하였다.

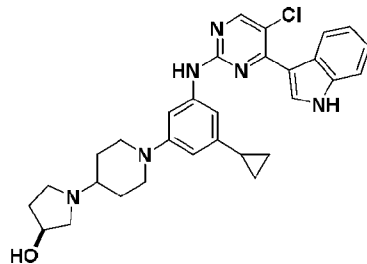
[244] MS (ESI+, *m/z*): 519 [M+H]⁺

[245] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 11.70 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.42 (m, 3H), 7.17 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.31 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.29 (s, 1H), 3.04 (m, 2H), 1.90 (m, 1H), 0.86 (m, 2H), 0.62 (m, 2H).

[246]

[247] 실시예 8: (S)-1-(1-(3-((5-클로로-4-(1H-인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-5-사이클로프로필페닐)피페리딘-4-일)피롤리딘-3-올

[248]



[249] 상기 실시예 1 단계 6)에서 2-(4-(3-아미노-5-사이클로프로필페닐)피페라진-1-일)에탄-1-올 대신 (S)-1-(1-(3-아미노-5-사이클로프로필페닐)피페리딘-4-일)피롤리딘-3-올 (50 mg, 0.17 mmol), 3-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-6-플루오로-1H-인돌 대신 3-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-1H-인돌 (51 mg, 0.19 mmol)을 사용하는 것을 제외하고 실시예 1 단계 6)의 과정을 반복하여 목적화합물 68 mg을 76% 수율로 수득하였다.

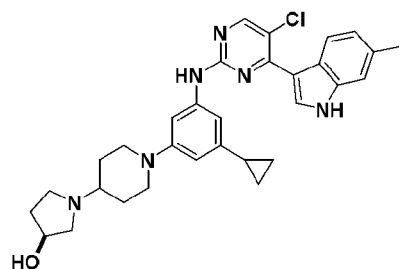
[250] MS (ESI+, m/z): 529 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[251] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 11.91 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.19 (d, 2H), 7.09 (t, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.92 (bs, 1H), 4.20 (bs, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.54 (d, 2H), 2.58 (m, 4H), 2.28 (s, 1H), 1.98 (m, 1H), 1.83 (m, 3H), 1.70 (m, 4H), 0.86 (m, 2H), 0.62 (m, 2H).

[252]

[253] 실시예 9: (S)-1-(1-(3-((5-클로로-4-(6-메틸-1H-인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-5-사이클로프로필페닐)피페리딘-4-일)피롤리딘-3-올

[254]



[255] 상기 실시예 1 단계 6)에서 2-(4-(3-아미노-5-사이클로프로필페닐)피페라진-1-일)에탄-1-올 대신 (S)

-1-(1-(3-아미노-5-사이클로프로필페닐)피페리딘-4-일)피롤리딘-3-올 (50 mg, 0.17mmol), 3-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-6-플루오로-1*H*-인돌 대신 3-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-6-메틸-1*H*-인돌 (51 mg, 0.18 mmol)을 사용하는 것을 제외하고 실시예 1 단계 6)의 과정을 반복하여 목적화합물 64 mg을 69% 수율로 수득하였다.

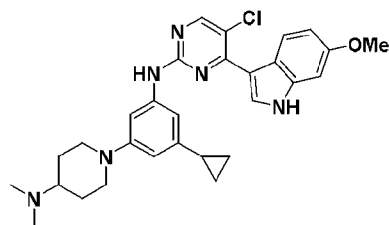
[256] MS (ESI+, *m/z*): 543 [M+H]⁺

[257] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.77 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.45 (m, 3H), 7.27 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.96 (d, 2H), 6.29 (s, 1H), 4.92 (bs, 1H), 4.20 (bs, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.56 (d, 2H), 2.61 (m, 4H), 2.42 (s, 3H), 2.28 (s, 1H), 1.81 (m, 4H), 1.44 (m, 4H), 0.87 (m, 2H), 0.64 (m, 2H).

[258]

[259] 실시예 10: 5-클로로-*N*-(3-사이클로프로필-5-(4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일)페닐)-4-(6-메톡시-1*H*-인돌-3-일)피리미딘-2-아민

[260]



[261] 상기 실시예 1 단계 6)에서

2-(4-(3-아미노-5-사이클로프로필페닐)피페라진-1-일)에탄-1-올 대신 1-(3-아미노-5-사이클로프로필페닐)-*N,N*-디메틸피페리딘-4-아민 (44 mg, 0.17 mmol), 3-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-6-플루오로-1*H*-인돌 대신 3-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-6-메톡시-1*H*-인돌 (50 mg, 0.17 mmol)을 사용하는 것을 제외하고 실시예 1 단계 6)의 과정을 반복하여 목적화합물 20 mg을 23% 수율로 수득하였다.

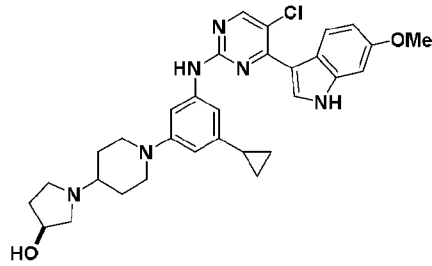
[262] MS (ESI+, *m/z*): 517 [M+H]⁺

[263] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.70 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.41 (m, 3H), 7.20 (s, 1H), 6.95 (d, 2H), 6.75 (d, 1H), 6.29 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.62 (d, 2H), 1.80 (m, 1H), 1.42 (m, 2H), 1.22 (m, 2H), 0.84 (d, 2H), 0.61 (d, 2H).

[264]

[265] 실시예 11: (*S*)-1-(1-(3-((5-클로로-4-(6-메톡시-1*H*-인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-5-사이클로프로필페닐)피페리딘-4-일)피롤리딘-3-올

[266]



[267]

상기 실시예 1 단계 6)에서

2-(4-(3-아미노-5-사이클로프로필페닐)피페라진-1-일)에탄-1-올 대신 (*S*)-1-(1-(3-아미노-5-사이클로프로필페닐)피페리딘-4-일)피롤리딘-3-올 (51 mg, 0.17 mmol), 3-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-6-플루오로-1*H*-인돌 대신 3-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-6-메톡시-1*H*-인돌 (50 mg, 0.17 mmol)을 사용하는 것을 제외하고 실시예 1 단계 6)의 과정을 반복하여 목적화합물 9 mg을 10% 수율로 수득하였다.

[268]

MS (ESI+, *m/z*): 559 [M+H]⁺

[269]

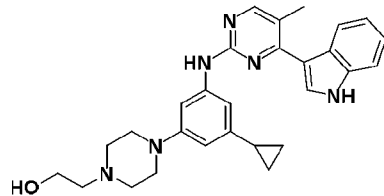
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.70 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.41 (m, 3H), 7.17 (s, 1H), 7.10 (d, 2H), 6.74 (d, 2H), 6.29 (s, 1H), 4.78 (brs, 1H), 4.19 (m, 1H), 3.77 (d, 2H), 2.65 (m, 2H), 2.62 (m, 2H), 1.84 (m, 1H), 1.80 (m, 2H), 1.45 (m, 2H), 1.22 (m, 2H), 0.83 (d, 2H), 0.60 (d, 2H).

[270]

[271]

실시예 12: 2-(4-(3-((4-(1*H*-인돌-3-일)-5-메틸피리미딘-2-일)아미노)-5-사이클로프로필페닐)피페라진-1-일)에탄-1-올

[272]



[273]

상기 실시예 1 단계 6)에서 3-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-6-플루오로-1*H*-인돌 대신 3-(2-클로로-5-메틸피리미딘-4-일)-1*H*-인돌 (51 mg, 0.21 mmol)을 사용하는 것을 제외하고 실시예 1 단계 6)의 과정을 반복하여 목적화합물 60 mg을 67% 수율로 수득하였다.

[274]

MS (ESI+, *m/z*): 469 [M+H]⁺

[275]

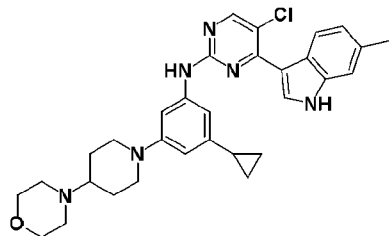
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.69 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.96 (m, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.19-7.02 (m, 3H), 6.19 (s, 1H), 4.40 (m, 1H), 3.51 (m, 2H), 3.00 (m, 4H), 2.44 (m, 4H), 2.39 (m, 5H), 1.96 (m, 1H), 0.82 (m, 2H), 0.58 (m, 2H).

[276]

[277]

실시예 13: 5-클로로-*N*-(3-사이클로프로필-5-(4-모폴리노피페리딘-1-일)페닐)-4-(6-메틸-1*H*-인돌-3-일)피리미딘-2-아민

[278]



[279] 상기 실시예 1 단계 6)에서

2-(4-(3-아미노-5-사이클로프로필페닐)피페라진-1-일)에탄-1-올 대신
3-사이클로프로필-5-(4-모폴리노피페리딘-1-일)아닐린 (100 mg, 0.33 mmol),
3-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-6-플루오로-1*H*-인돌 대신
3-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-6-메틸-1*H*-인돌 (138 mg, 0.50 mmol)을 사용하는
것을 제외하고 실시예 1 단계 6)의 과정을 반복하여 목적화합물 100 mg을 56%
수율로 수득하였다.

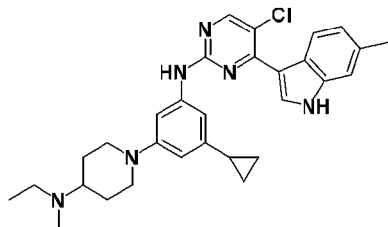
[280] MS (ESI+, m/z): 543 [M+H]⁺

[281] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.76 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 8.50 (m, 3H), 7.28 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.96 (m, 2H), 6.29 (s, 1H), 3.57 (s, 6H), 2.60 (m, 6H), 2.42 (s, 3H), 2.10 (m, 1H), 1.79 (m, 3H), 1.40 (q, 2H), 0.84 (m, 2H), 0.61 (m, 2H).

[282]

[283] 실시예 14: 5-클로로-*N*-(3-사이클로프로필-5-(4-(에틸(메틸)아미노)피페리딘-1-일)페닐)-4-(6-메틸-1*H*-인돌-3-일)피리미딘-2-아민

[284]



[285] 상기 실시예 1 단계 6)에서

2-(4-(3-아미노-5-사이클로프로필페닐)피페라진-1-일)에탄-1-올 대신
1-(3-아미노-5-사이클로프로필페닐)-*N*-에틸-*N*-메틸피페리딘-4-아민 (90 mg, 0.33 mmol), 3-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-6-플루오로-1*H*-인돌 대신
3-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-6-메틸-1*H*-인돌 (137 mg, 0.49 mmol)을 사용하는
것을 제외하고 실시예 1 단계 6)의 과정을 반복하여 목적화합물 50 mg을 30%
수율로 수득하였다.

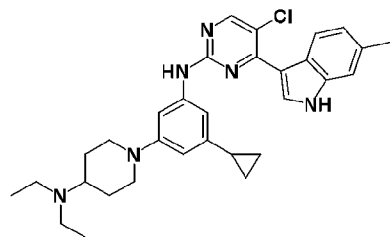
[286] MS (ESI+, m/z): 515 [M+H]⁺

[287] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.76 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.45 (m, 3H), 7.25 (d, 2H), 6.97 (m, 2H), 6.29 (s, 1H), 3.62 (d, 2H), 2.59 (m, 4H), 2.42 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.79 (m, 1H), 1.68 (d, 2H), 1.45 (q, 2H), 1.20 (m, 1H), 0.98 (t, 3H), 0.86 (m, 2H), 0.62 (m, 2H).

[288]

[289] 실시예 15: 5-클로로-*N*-(3-사이클로프로필-5-(4-(디에틸아미노)피페리딘-1-일)페닐)-4-(6-메틸-1*H*-인돌-3-일)피리미딘-2-아민

[290]



[291] 상기 실시예 1 단계 6)에서

2-(4-(3-아미노-5-사이클로프로필페닐)피페라진-1-일)에탄-1-올 대신 1-(3-아미노-5-사이클로프로필페닐)-*N,N*-디메틸피페리딘-4-아민 (90 mg, 0.31 mmol), 3-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-6-플루오로-1*H*-인돌 대신 3-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-6-메틸-1*H*-인돌 (131 mg, 0.47 mmol)을 사용하는 것을 제외하고 실시예 1 단계 6)의 과정을 반복하여 목적화합물 50 mg을 30% 수율로 수득하였다.

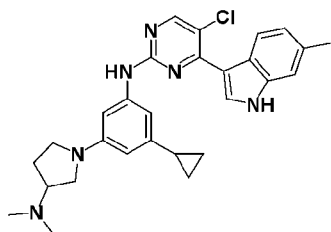
[292] MS (ESI+, *m/z*): 529 [M+H]⁺

[293] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.76 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 7.26 (d, 2H), 6.97 (m, 2H), 6.29 (s, 1H), 3.61 (d, 2H), 2.59 (m, 4H), 2.43 (s, 3H), 1.80 (m, 1H), 1.65 (d, 2H), 1.45 (q, 2H), 1.20 (m, 2H), 0.95 (t, 6H), 0.87 (m, 2H), 0.62 (m, 2H).

[294]

[295] 실시예 16: 5-클로로-*N*-(3-사이클로프로필-5-(3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일)페닐)-4-(6-메틸-1*H*-인돌-3-일)피리미딘-2-아민

[296]



[297] 상기 실시예 1 단계 6)에서

2-(4-(3-아미노-5-사이클로프로필페닐)피페라진-1-일)에탄-1-올 대신 1-(3-아미노-5-사이클로프로필페닐)-*N,N*-디메틸피롤리딘-3-아민 (103 mg, 0.42 mmol), 3-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-6-플루오로-1*H*-인돌 대신 3-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-6-메틸-1*H*-인돌 (120 mg, 0.42 mmol)을 사용하는 것을 제외하고 실시예 1 단계 6)의 과정을 반복하여 목적화합물 110 mg을 54% 수율로 수득하였다.

[298] MS (ESI+, *m/z*): 487 [M+H]⁺

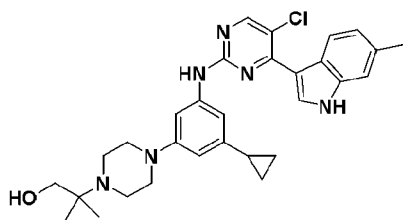
[299] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.73 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.43 (m, 3H), 7.24 (s,

1H), 6.90 (d, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.90 (s, 1H), 3.24 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 2.46 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.96 (m, 6H), 1.73 (m, 2H), 0.81 (m, 2H), 0.61 (m, 2H).

[300]

[301] 실시예 17: 2-(4-(3-((5-클로로-4-(6-메틸-1H-인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-5-사이클로프로필페닐)피페라진-1-일)-2-메틸프로판-1-올

[302]



[303] 상기 실시예 1 단계 6)에서 2-(4-(3-아미노-5-사이클로프로필페닐)피페라진-1-일)에탄-1-올 대신 2-(4-(3-아미노-5-사이클로프로필페닐)피페라진-1-일)-2-메틸프로판-1-올 (67 mg, 0.23 mmol), 3-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-6-플루오로-1H-인돌 대신 3-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-6-메틸-1H-인돌 (70 mg, 0.25 mmol)을 사용하는 것을 제외하고 실시예 1 단계 6)의 과정을 반복하여 목적화합물 36 mg을 29% 수율로 수득하였다.

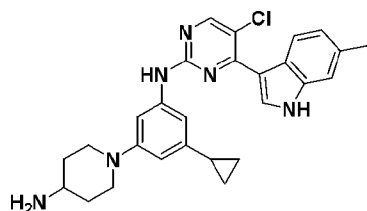
[304] MS (ESI+, m/z): 531 [M+H]⁺

[305] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.75 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.44 (m, 3H), 7.27 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 4.24 (m, 1H), 3.26 (m, 2H), 3.00 (m, 4H), 2.58 (m, 4H), 2.42 (s, 3H), 1.79 (m, 1H), 0.94 (s, 6H), 0.88 (m, 2H), 0.63 (m, 2H).

[306]

[307] 실시예 18: N-(3-(4-아미노피페리딘-1-일)-5-사이클로프로필페닐)-5-클로로-4-(6-메틸-1H-인돌-3-일)피리미딘-2-아민

[308]



[309] 상기 실시예 1 단계 6)에서 2-(4-(3-아미노-5-사이클로프로필페닐)피페라진-1-일)에탄-1-올 대신 터트-부틸 (1-(3-아미노-5-사이클로프로필페닐)피페리딘-4-일)카바메이트 (76 mg, 0.23 mmol), 3-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-6-플루오로-1H-인돌 대신 3-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-6-메틸-1H-인돌 (70 mg, 0.25 mmol)을 사용하는

것을 제외하고 실시예 1 단계 6)의 과정을 반복하여 목적화합물 32 mg을 29% 수율로 수득하였다.

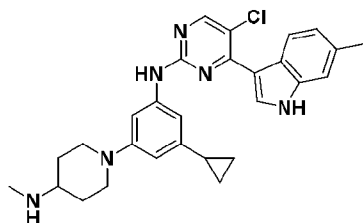
[310] MS (ESI+, m/z): 473 [M+H]⁺

[311] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.77 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.47 (m, 3H), 7.28 (s, 1H), 7.19 (m, 1H), 6.97 (m, 2H), 6.31 (s, 1H), 3.67 (d, 2H), 3.11 (m, 1H), 2.73 (m, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.82 (m, 3H), 1.54 (m, 3H), 0.90 (m, 2H), 0.63 (m, 2H).

[312]

[313] 실시예 19: 5-클로로-*N*-(3-사이클로프로필-5-(4-(메틸아미노)피페리딘-1-일)페닐)-4-(6-메틸-1*H*-인돌-3-일)피리미딘-2-아민

[314]



[315] 상기 실시예 1 단계 6)에서

2-(4-(3-아미노-5-사이클로프로필페닐)피페라진-1-일)에탄-1-올 대신 터트-부틸 (1-(3-아미노-5-)피페리딘-4-일)(메틸)카바메이트 (79 mg, 0.23 mmol),

3-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-6-플루오로-1*H*-인돌 대신

3-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-6-메틸-1*H*-인돌 (70 mg, 0.25 mmol)을 사용하는 것을 제외하고 실시예 1 단계 6)의 과정을 반복하여 목적화합물 11 mg을 10% 수율로 수득하였다.

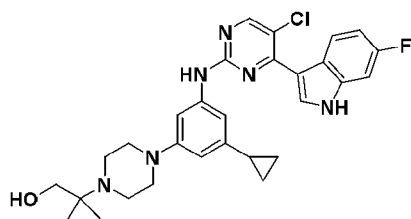
[316] MS (ESI+, m/z): 487 [M+H]⁺

[317] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.75 (bs, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.46 (m, 3H), 7.27 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.96 (d, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 3.54 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.63 (m, 4H), 2.42 (s, 3H), 1.81 (m, 3H), 1.23 (m, 2H), 0.86 (2H), 0.62 (2H).

[318]

[319] 실시예 20: 2-(4-(3-((5-클로로-4-(6-플루오로-1*H*-인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-5-사이클로프로필페닐)피페라진-1-일)-2-메틸프로판-1-올

[320]



[321] 상기 실시예 1 단계 6)에서

2-(4-(3-아미노-5-사이클로프로필페닐)피페라진-1-일)에탄-1-올 대신

2-(4-(3-아미노-5-사이클로프로필페닐)피페라진-1-일)-2-메틸프로판-1-올 (50 mg,

0.17 mmol)을 사용하는 것을 제외하고 실시예 1 단계 6)의 과정을 반복하여 목적화합물 30 mg을 33% 수율로 수득하였다.

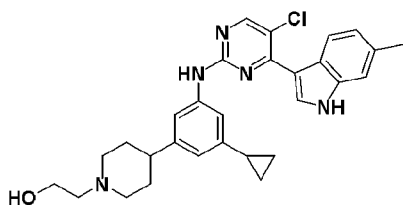
[322] MS (ESI+, m/z): 535 [M+H]⁺

[323] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.95 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.57 (m, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.30 (dd, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.96 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 4.24 (m, 1H), 3.29 (m, 2H), 3.01 (bs, 4H), 2.60 (bs, 4H), 1.79 (m, 1H), 0.95 (s, 6H), 0.87 (m, 2H), 0.63 (m, 2H).

[324]

[325] 실시예 21: 2-(4-(3-((5-클로로-4-(6-메틸-1*H*-인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-5-사이클로프로필페닐)피페리딘-1-일)에탄-1-올

[326]



[327] 상기 실시예 1 단계 6)에서

2-(4-(3-아미노-5-사이클로프로필페닐)피페라진-1-일)에탄-1-올

대신 2-(4-(3-아미노-5-사이클로프로필페닐)피페리딘-1-일)에탄-1-올 (64 mg, 0.25 mmol), 3-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-6-플루오로-1*H*-인돌 대신

3-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-6-메틸-1*H*-인돌 (103 mg, 0.37 mmol)을 사용하는 것을 제외하고 실시예 1 단계 6)의 과정을 반복하여 목적화합물 7 mg을 6% 수율로 수득하였다.

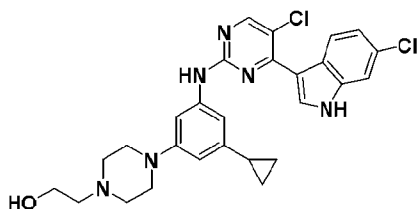
[328] MS (ESI+, m/z): 502 [M+H]⁺

[329] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.78 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.49 (m, 3H), 7.51 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.57 (s, 1H), 4.44 (m, 1H), 3.52 (s, 2H), 2.98 (d, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.06 (m, 2H), 1.83 (m, 1H), 1.70 (m, 4H), 1.23 (s, 2H), 0.91 (m, 2H), 0.64 (m, 2H).

[330]

[331] 실시예 22: 2-(4-(3-((5-클로로-4-(6-클로로-1*H*-인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-5-사이클로프로필페닐)피페라진-1-일)에탄-1-올

[332]



[333] 상기 실시예 1 단계 6)에서 3-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-6-플루오로-1*H*-인돌 대신 6-클로로-3-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-6-클로로-1*H*-인돌 (88 mg, 0.29 mmol)을 사용하는 것을 제외하고 실시예 1 단계 6)의 과정을 반복하여 목적화합물 84 mg을 59% 수율로 수득하였다.

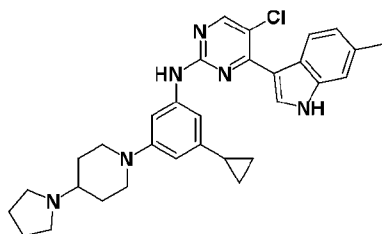
[334] MS (ESI+, *m/z*): 532 [M+H]⁺

[335] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.99 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.11 (dd, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.41 (t, 1H), 3.51 (q, 2H), 3.03 (s, 4H), 2.46 (s, 4H), 2.40 (t, 2H), 1.79 (m, 1H), 0.87 (m, 2H), 0.62 (m, 2H).

[336]

[337] 실시예 23: 5-클로로-*N*-(3-사이클로프로필-5-(4-(피롤리딘-1-일)피페리딘-1-일)페닐)-4-(6-메틸-1*H*-인돌-3-일)피리미딘-2-아민

[338]



[339] 상기 실시예 1 단계 6)에서 2-(4-(3-아미노-5-사이클로프로필페닐)피페라진-1-일)에탄-1-올 대신 3-사이클로프로필-5-(4-(피롤리딘-1-일)피페리딘-1-일)아닐린 (100 mg, 0.35 mmol), 3-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-6-플루오로-1*H*-인돌 대신 3-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-6-메틸-1*H*-인돌 (146 mg, 0.53 mmol)을 사용하는 것을 제외하고 실시예 1 단계 6)의 과정을 반복하여 목적화합물 135 mg을 73% 수율로 수득하였다.

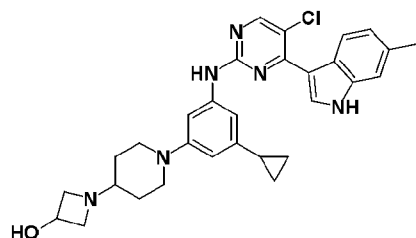
[340] MS (ESI+, *m/z*): 527 [M+H]⁺

[341] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.76 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.45 (m, 3H), 7.27 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 3.53 (d, 2H), 3.34 (m, 7H), 2.42 (s, 3H), 1.85 (m, 3H), 1.69 (s, 4H), 1.43 (d, 2H), 0.86 (m, 2H), 0.62 (m, 2H).

[342]

[343] 실시예 24: 1-(1-(3-((5-클로로-4-(6-메틸-1*H*-인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-5-사이클로프로필페닐)피페리딘-4-일)아제티딘-3-올

[344]



[345] 상기 실시예 1 단계 6)에서

2-(4-(3-아미노-5-사이클로프로필페닐)피페라진-1-일)에탄-1-올 대신
1-(1-(3-아미노-5-사이클로프로필페닐)피페리딘-4-일)아제티딘-3-올 (100 mg,
0.35 mmol), 3-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-6-플루오로-1*H*-인돌 대신
3-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-6-메틸-1*H*-인돌 (145 mg, 0.52 mmol)을 사용하는
것을 제외하고 실시예 1 단계 6)의 과정을 반복하여 목적화합물 130 mg을 71%
수율로 수득하였다.

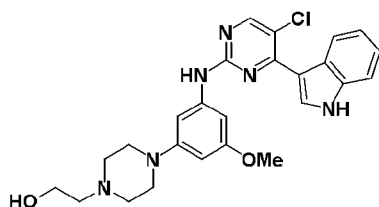
[346] MS (ESI+, *m/z*): 529 [M+H]⁺

[347] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.77 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.47 (m, 3H), 7.27 (s,
1H), 7.20 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 5.27 (brs, 1H), 3.73 (m, 5H), 2.72 (m,
5H), 1.90 (m, 3H), 1.31 (m, 2H), 0.88 (m, 2H), 0.62 (m, 2H).

[348]

[349] 실시예 25: 2-(4-(3-((5-클로로-4-(1*H*-인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-5-메톡시페닐)피페라진-1-일)에탄-1-올

[350]



[351] 상기 실시예 1 단계 6)에서

2-(4-(3-아미노-5-사이클로프로필페닐)피페라진-1-일)에탄-1-올 대신
2-(4-(3-아미노-5-메톡시페닐)피페라진-1-일)에탄-1-올 (48 mg, 0.19 mmol),
3-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-6-플루오로-1*H*-인돌 대신
3-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-1*H*-인돌 (56 mg, 0.21 mmol)을 사용하는 것을
제외하고 실시예 1 단계 6)의 과정을 반복하여 목적화합물 25 mg을 27% 수율로
수득하였다.

[352] MS (ESI+, *m/z*): 479 [M+H]⁺

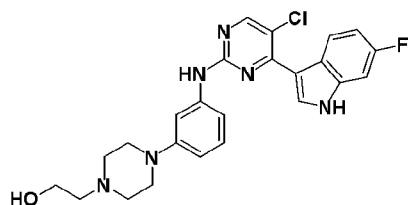
[353] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.87 (bs, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.44
(m, 2H), 7.49 (d, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.13 (m, 1H), 6.96 (s, 2H), 6.10 (s, 1H), 3.63 (s,
3H), 3.52 (m, 2H), 3.39 (m, 2H), 3.05 (m, 4H), 2.46 (m, 2H).

[354]

[355] 실시예 26: 2-(4-(3-((5-클로로-4-(6-플루오로-1*H*-

-인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)페닐)피페라진-1-일)에탄-1-올

[356]



[357] 상기 실시예 1 단계 6)에서

2-(4-(3-아미노-5-사이클로프로필페닐)피페라진-1-일)에탄-1-올 대신

2-(4-(3-아미노페닐)피페라진-1-일)에탄-1-올 (50 mg, 0.177 mmol)을 사용하는 것을 제외하고 실시예 1 단계 6)의 과정을 반복하여 목적화합물 23 mg을 28 % 수율로 수득하였다.

[358] MS (ESI+, m/z): 467 [M+H]⁺

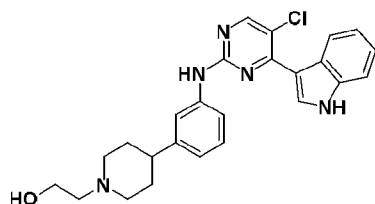
[359] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.93 (bs, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.60 (m, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.13 (t, 1H), 6.98 (m, 1H), 6.59 (m, 1H), 4.42 (t, 1H), 3.53 (q, 2H), 3.05 (m, 4H), 2.48 (m, 4H), 2.41 (t, 2H).

[360]

[361] 실시예 27: 2-(4-(3-((5-클로로-4-(1H

-인돌-3-일)피리미딘-2일)아미노)페닐)피페리딘-1-일)에탄-1-올

[362]



[363] 상기 실시예 1 단계 6)에서

2-(4-(3-아미노-5-사이클로프로필페닐)피페라진-1-일)에탄-1-올 대신

2-(4-(3-아미노페닐)피페리딘-1-일)에탄-1-올 (40 mg, 0.18 mmol),

3-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-6-플루오로-1H-인돌 대신

3-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-1H-인돌 (53 mg, 0.20 mmol)을 사용하는 것을 제외하고 실시예 1 단계 6)의 과정을 반복하여 목적화합물 20 mg을 25% 수율로 수득하였다.

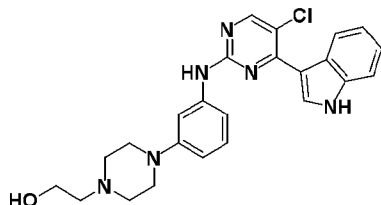
[364] MS (ESI+, m/z): 448 [M+H]⁺

[365] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.92 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.47 (m, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.25 (q, 2H), 7.12 (t, 1H), 6.88 (d, 1H), 4.41 (bs, 1H), 3.43 (m, 2H), 2.94 (m, 2H), 2.41 (m, 3H), 2.03 (m, 2H), 1.61 (m, 4H).

[366]

[367] 실시예 28: 2-(4-(3-((5-클로로-4-(1H-인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)페닐)피페라진-1-일)에탄-1-올

[368]



[369] 상기 실시예 1 단계 6)에서

22-(4-(3-아미노-5-사이클로프로필페닐)피페라진-1-일)에탄-1-올 대신
 2-(4-(3-아미노페닐)피페라진-1-일)에탄-1-올 (42 mg, 0.19 mmol),
 3-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-6-플루오로-1*H*-인돌 대신
 3-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-1*H*-인돌 (55 mg, 0.21 mmol)을 사용하는 것을
 제외하고 실시예 1 단계 6)의 과정을 반복하여 목적화합물 33 mg을 39% 수율로
 수득하였다.

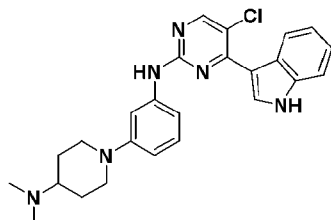
[370] MS (ESI+, *m/z*): 449 [M+H]⁺

[371] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.88 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.57 (m, 1H), 8.46 (m, 2H), 7.49 (d, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.26 (m, 4H), 6.57 (m, 1H), 4.41 (m, 1H), 3.52 (m, 2H), 3.04 (s, 4H), 2.47 (m, 4H), 2.38 (m, 2H).

[372]

[373] 실시예 29: 5-클로로-*N*-(3-(4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일)페닐)-4-(1*H*-인돌-3-일)피리미딘-2-아민

[374]



[375] 상기 실시예 1 단계 6)에서

2-(4-(3-아미노-5-사이클로프로필페닐)피페라진-1-일)에탄-1-올 대신
 1-(3-아미노페닐)-*N,N*-디메틸피페리딘-4-아민 (35 mg, 0.16 mmol),
 3-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-6-플루오로-1*H*-인돌 대신
 3-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-1*H*-인돌 (48 mg, 0.18 mmol)을 사용하는 것을
 제외하고 실시예 1 단계 6)의 과정을 반복하여 목적화합물 47 mg을 66% 수율로
 수득하였다.

[376] MS (ESI+, *m/z*): 447 [M+H]⁺

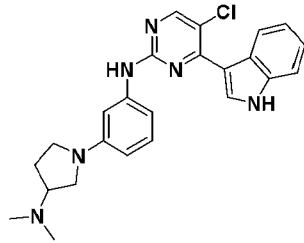
[377] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.90 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.44 (m, 2H), 7.51 (d, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.22 (t, 2H), 7.12 (q, 2H), 6.59 (dd, 1H), 3.61 (m, 3H), 2.60 (t, 2H), 2.20 (s, 6H), 1.78 (d, 2H), 1.44 (m, 2H).

[378]

[379] 실시예 30: 5-클로로-*N*-(3-(3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일)페닐)-4-(1*H*-인돌-3-일)피리미딘-2-아민

-인돌-3-일)피리미딘-2-아민

[380]



[381]

상기 실시예 1 단계 6)에서
2-(4-(3-아미노-5-사이클로프로필페닐)피페라진-1-일)에탄-1-올 대신 대신 (S)-1-(3-아미노-5-사이클로프로필페닐)-N,N-디메틸피롤리딘-3-아민 (33 mg, 0.16 mmol), 3-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-6-플루오로-1H-인돌 대신 3-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-1H-인돌 (48 mg, 0.18 mmol)을 사용하는 것을 제외하고 실시예 1 단계 6)의 과정을 반복하여 목적화합물 26 mg을 38% 수율로 수득하였다.

[382]

MS (ESI+, m/z): 473 [M+H]⁺

[383]

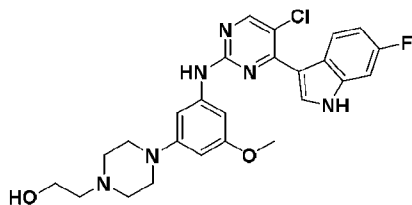
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.88 (bs, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.21 (t, 1H), 7.11 (m, 3H), 6.98 (s, 1H), 6.20 (m, 1H), 3.48 (m, 2H), 3.29 (m, 2H), 2.94 (t, 1H), 2.78 (m, 1H), 2.12 (s, 6H), 1.73 (m, 1H).

[384]

[385]

실시예 31: 2-(4-(3-((5-클로로-4-(6-플루오로-1H-인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-5-메톡시페닐)피페라진-1-일)에탄-1-올

[386]



[387]

상기 실시예 1 단계 6)에서
2-(4-(3-아미노-5-사이클로프로필페닐)피페라진-1-일)에탄-1-올 대신
2-(4-(3-아미노-5-메톡시페닐)피페라진-1-일)에탄-1-올 (40 mg, 0.16 mmol)을 사용하는 것을 제외하고 실시예 1 단계 6)의 과정을 반복하여 목적화합물 40 mg을 50% 수율로 수득하였다.

[388]

MS (ESI+, m/z): 497 [M+H]⁺

[389]

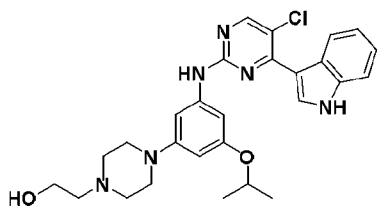
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.95 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 8.60 (dd, 1H), 8.50 (m, 2H), 7.29 (dd, 1H), 6.99 (m, 3H), 6.13 (s, 1H), 4.43 (t, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.52 (q, 2H), 3.06 (bs, 4H), 2.49 (bs, 4H), 2.40 (t, 2H).

[390]

[391]

실시예 32: 2-(4-(3-((5-클로로-4-(1H-인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-5-이소프로폭시페닐)피페라진-1-일)에탄-1-올

[392]



[393] 상기 실시예 1 단계 6)에서

2-(4-(3-아미노-5-사이클로프로필페닐)피페라진-1-일)에탄-1-올 대신

2-(4-(3-아미노-5-이소프로폭시페닐)피페라진-1-일)에탄-1-올 (50 mg, 0.18 mmol),

3-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-6-플루오로-1H-인돌 대신

3-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-1H-인돌 (54 mg, 0.20 mmol)을 사용하는 것을

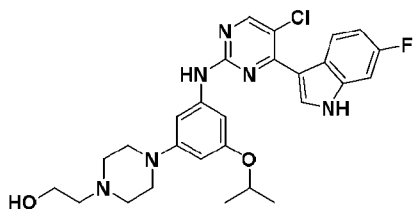
제외하고 실시예 1 단계 6)의 과정을 반복하여 목적화합물 61 mg을 67% 수율로
수득하였다.[394] MS (ESI+, m/z): 507 [M+H]⁺[395] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.87 (bs, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.13 (m, 1H), 6.95 (m, 2H), 6.06 (s, 1H), 4.48 (m, 1H), 4.40 (m, 1H), 3.52 (m, 2H), 3.02 (m, 4H), 2.48 (m, 5H), 1.20 (m, 6H).

[396]

[397] 실시예 33: 2-(4-(3-((5-클로로-4-(6-플루오로-1H

-인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-5-이소프로폭시페닐)피페라진-1-일)에탄-1-올

[398]



[399] 상기 실시예 1 단계 6)에서

2-(4-(3-아미노-5-사이클로프로필페닐)피페라진-1-일)에탄-1-올 대신

2-(4-(3-아미노-5-이소프로폭시페닐)피페라진-1-일)에탄-1-올 (50 mg, 0.18

mmol)을 사용하는 것을 제외하고 실시예 1 단계 6)의 과정을 반복하여

목적화합물 74 mg을 78% 수율로 수득하였다.

[400] MS (ESI+, m/z): 525 [M+H]⁺[401] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.91 (bs, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.59 (m, 1H), 8.46 (s, 2H), 7.28 (d, 1H), 6.97 (m, 3H), 6.07 (s, 1H), 4.48 (m, 1H), 4.40 (m, 1H), 3.50 (m, 2H), 3.27 (m, 4H), 2.48 (m, 3H), 1.17 (m, 6H).

[402]

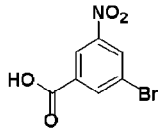
[403] 실시예 34: 5-클로로-N-(3-사이클로프로필-5-(피페라진-1-일메틸

)페닐)-4-(6-플루오로-1H-인돌-3-일)피리미딘-2-아민

[404]

[405] 단계 1) 3-브로모-5-니트로벤조산의 제조

[406]



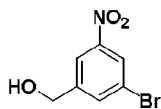
[407] 3-니트로벤조산 (11.2 g, 67 mmol)을 진한 황산 (H_2SO_4 , 30 mL)에 녹이고 온도를 60°C로 상승하였다. *N*-브로모석신이미드 (14.3 g, 80.4 mmol)를 15분에 동안 3번에 걸쳐 첨가하고 60°C에서 2시간 교반하였다. 반응이 완결된 후 반응 혼합물을 얼음에 첨가하였다. 생성된 고체를 여과하고 50°C 오븐에서 12시간 건조하여 목적화합물 16.4 g을 99% 수율로 수득하였다.

[408] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.59 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.38 (s, 1H).

[409]

[410] 단계 2) (3-브로모-5-니트로페닐)메탄올의 제조

[411]



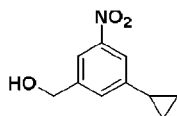
[412] 상기 단계 1)에서 제조한 3-브로모-5-니트로벤조산 (4.0 g, 16.3 mmol)을 THF (25 mL)에 녹이고 온도를 0°C로 냉각하였다. 보레인-디메틸설파이드 (2.0 M in THF, 32.5 mL, 65.2 mmol)을 45분간 천천히 적가하였다. 상온에서 12시간 교반하고 추가로 70°C에서 1.5시간 환류 교반하였다. 반응이 완결된 후 실온으로 냉각하고 포화탄산수소나트륨 수용액을 적가하였다. 에틸아세테이트로 3회 추출한 후 염수로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조한 후 감압 하에 농축하였다. 얻어진 잔사를 컬럼크로마토그래피 (염화메틸렌: 메탄올 = 10:1(v/v))로 정제하고, 얻어진 용액을 감압하에 농축하여 목적화합물 3.0 g을 80% 수율로 수득하였다.

[413] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.23 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 4.63 (s, 2H).

[414]

[415] 단계 3) (3-사이클로프로필-5-니트로페닐)메탄올의 제조

[416]



[417] 상기 단계 2)에서 제조한 (3-브로모-5-니트로페닐)메탄올 (5 g, 22.93 mmol)과 사이클로프로필보론산 (5.9 g, 68.80 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (514 mg, 2.29 mmol), 인산칼륨 (14.6 g, 68.80 mmol), 트리페닐포스핀 (1.8 g, 6.88 mmol)을 톨루엔/ H_2O 혼합용매 (2:1 75 mL)에 녹이고 질소로 5분간 가스제거를 하였다. 반응혼합물을 밀폐하고 온도를 100°C로 가온시키고 12시간 환류 교반하였다. 반응이 완결된 후

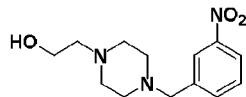
상온으로 냉각하고 혼합용액을 셀라이트로 충전한 필터에 여과하고, 셀라이트층은 에틸아세테이트로 세척하였다. 필터된 혼합용액에서 유기층을 분리하고 염수로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조한 후 감압 하에 농축하였다. 얻어진 잔사를 컬럼크로마토그래피 (에틸아세테이트: 헥산= 1:10 (v/v))로 정제하고, 얻어진 용액을 감압하에 농축하여 목적화합물 1.25 g을 50% 수율로 수득하였다.

[418] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 8.07 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 4.70 (s, 2H), 1.90 (m, 1H), 1.01 (m, 2H), 0.71 (m, 2H).

[419]

[420] 단계 4) 2-(4-(3-니트로벤질)피페라진-1-일)에탄-1-올의 제조

[421]



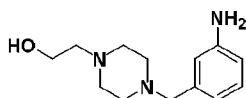
[422] 상기 단계 3)에서 제조한 (3-사이클로프로필-5-니트로페닐)메탄올 (1.0 g, 6.53 mmol)을 테트라히드로퓨란:물=10:1 (44 mL)에 녹이고, 수산화나트륨 (0.52 g, 13.06 mmol)과 *p*-톨루엔설포닐 클로라이드 (*p*-toluenesulfonyl chloride; 1.6 g, 8.49 mmol)을 첨가하였다. 상온에서 2시간 교반하였다. 반응이 완결된 후 물을 적가하였다. 에틸아세테이트로 3회 추출한 후 염수로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조한 후 감압 하에 농축하였다. 얻어진 잔사를 *N,N*-디메틸포름아미드 (20 mL)에 녹이고 탄산칼륨 (K_2CO_3 ; 1.33 g, 9.60 mmol)과 2-(피페라진-1-일)에탄-1-올 (0.75 g, 5.76 mmol)을 첨가하고 100°C 에서 1시간 교반하였다. 반응이 완결된 후 혼합용액을 실온으로 냉각하고 에틸아세테이트와 물을 적가하였다. 유기층을 분리하고 염수로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조한 후 감압 하에 농축하였다. 얻어진 잔사를 컬럼크로마토그래피 (염화메틸렌: 메탄올 = 30 :1 (v/v))로 정제하고, 얻어진 용액을 감압하에 농축하여 목적화합물 602 mg을 47% 수율로 수득하였다.

[423] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 8.11 (s, 1H), 8.07 (m, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.60 (t, 1H), 4.33 (t, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.43 (m, 2H), 2.34 (m, 10H).

[424]

[425] 단계 5) 2-(4-(3-아미노벤질)피페라진-1-일)에탄-1-올의 제조

[426]



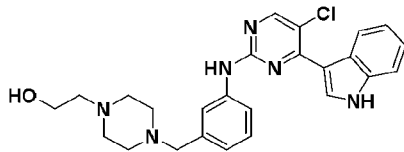
[427] 철(Fe powder)에 50% 에탄올을 넣고 진한 염산 (conc.HCl)을 천천히 적가한 후 120°C 에서 1시간 환류 교반하여 활성화하였다. 상기 단계 4)에서 제조한 2-(4-(3-니트로벤질)피페라진-1-일)에탄-1-올 (602 mg, 2.27 mmol)을 위의 활성화된 철 혼합물에 첨가하여 120°C 에서 1시간 환류 교반하였다. 반응이 완결된 후 셀라이트로 충전된 필터로 여과하고 여과액에 클로로포름/2-프로판올

혼합용액(3:1)과 포화탄산수소나트륨 수용액을 적가하였다. 혼합용액에서 유기층을 분리한 후 염수로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조한 후 감압 하에 농축하여 목적 화합물 330 mg을 62% 수율로 수득하였다.

[428]

[429] 단계 6) 2-(4-(3-((5-클로로-4-(1H-인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)벤질)피페라진-1-일)에탄-1-올의 제조

[430]



[431] 상기 단계 5)에서 제조한 2-(4-(3-아미노벤질)피페라진-1-일)에탄-1-올 (45 mg, 0.19 mmol)과 3-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-1H-인돌 (WO2013014448)에서 제조, (50 mg, 0.19 mmol)을 2-부탄올에 용해하고 *p*-톨루엔설폰산 (*p*-TsOH; 36 mg, 0.19 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 120°C에서 4시간 환류 교반하였다. 반응이 완결된 후 실온으로 냉각하여 포화탄산수소나트륨 수용액을 적가하고 염화메틸렌으로 2회 추출하였다. 염수로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조한 후 감압 하에 농축하였다. 얻어진 잔사를 컬럼크로마토그래피 (클로로포름: 메탄올= 9:1 (v/v))로 정제하고, 얻어진 용액을 감압하에 농축하여 목적화합물 31 mg을 35% 수율로 수득하였다.

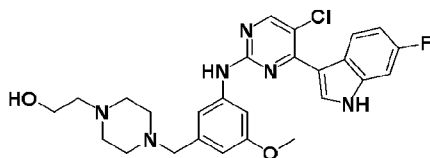
[432] MS (ESI+, *m/z*): 463 [M+H]⁺

[433] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.89 (bs, 1H), 9.58 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.48 (m, 2H), 7.70 (m, 2H), 7.49 (d, 1H), 7.20 (m, 2H), 7.12 (t, 1H), 6.91 (d, 1H), 4.32 (m, 1H), 3.66 (m, 5H), 2.34 (m, 9H).

[434]

[435] 실시예 35: 2-(4-(3-((5-클로로-4-(6-플루오로-1H-인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-5-메톡시벤질)피페라진-1-일)에탄-1-올

[436]



[437] 상기 실시예 35 단계 6)에서 2-(4-(3-아미노벤질)피페라진-1-일)에탄-1-올 대신 2-(4-(3-아미노-5-메톡시벤질)피페라진-1-일)에탄-1-올 (63 mg, 0.24 mmol), 3-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-1H-인돌 대신 3-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-6-플루오로-1H-인돌 (68 mg, 0.24 mmol)을 사용하는 것을 제외하고 실시예 35 단계 6)의 과정을 반복하여 목적화합물 79 mg을 59% 수율로 수득하였다.

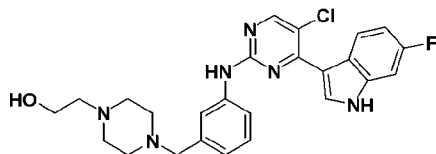
[438] MS (ESI+, *m/z*): 511 [M+H]⁺

[439] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 11.96 (bs, 1H), 9.62 (s, 1H), 8.63 (m, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.25 (m, 2H), 6.93 (m, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.35 (t, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.37 (m, 4H), 2.32 (m, 10H).

[440]

[441] 실시예 36: 2-(4-(3-((5-클로로-4-(6-플루오로-1H-인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)벤질)피페라진-1-일)에탄-1-올

[442]



[443] 상기 실시예 35 단계 6)에서 3-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-1H-인돌 대신 3-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-6-플루오로-1H-인돌 (59 mg, 0.21 mmol) 을 사용하는 것을 제외하고 실시예 35 단계 6)의 과정을 반복하여 목적화합물 53 mg을 52% 수율로 수득하였다.

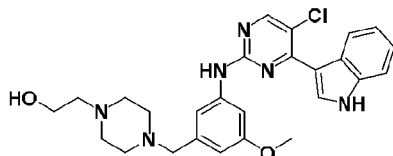
[444] MS (ESI+, m/z): 481 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[445] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 11.94 (bs, 1H), 9.62 (s, 1H), 8.61 (m, 1H), 8.57 (m, 1H), 7.69 (m, 2H), 7.25 (m, 2H), 6.94 (m, 2H), 4.34 (m, 1H), 3.46 (m, 5H), 2.32 (m, 9H).

[446]

[447] 실시예 37: 2-(4-(3-((5-클로로-4-(1H-인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-5-메톡시벤질)피페라진-1-일)에탄-1-올

[448]



[449] 상기 실시예 35 단계 6)에서 2-(4-(3-아미노벤질)피페라진-1-일)에탄-1-올 대신 2-(4-(3-아미노-5-메톡시벤질)피페라진-1-일)에탄-1-올 (50 mg, 0.19 mmol)을 사용하는 것을 제외하고 실시예 35 단계 6)의 과정을 반복하여 목적화합물 44 mg을 47% 수율로 수득하였다.

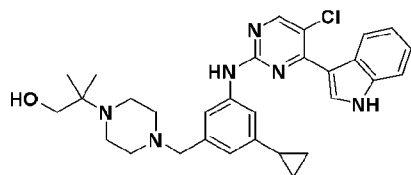
[450] MS (ESI+, m/z): 493 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[451] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 11.89 (bs, 1H), 9.56 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.48 (m, 2H), 7.49 (d, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.37 (m, 3H), 6.49 (s, 1H), 4.33 (m, 1H), 3.66 (s, 2H), 3.40 (m, 5H), 2.32 (m, 9H).

[452]

[453] 실시예 38: 2-(4-(3-((5-클로로-4-(1H-인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-5-사이클로프로필벤질)피페라진-1-일)-2-메틸프로판-1-올

[454]



[455] 상기 실시예 35 단계 6)에서 2-(4-(3-아미노벤질)피페라진-1-일)에탄-1-올 대신 2-(4-(3-아미노-5-사이클로프로필벤질)피페라진-1-일)-2-메틸프로판-1-올 (40 mg, 0.13 mmol)을 사용하는 것을 제외하고 실시예 35 단계 6)의 과정을 반복하여 목적화합물 31 mg을 45% 수율로 수득하였다.

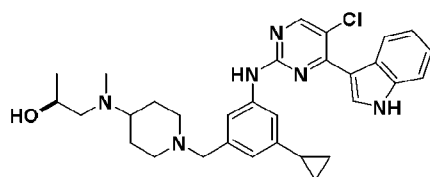
[456] MS (ESI+, m/z): 531 [M+H]⁺

[457] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.92 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.51 (m, 3H), 7.22 (t, 1H), 7.12 (t, 1H), 6.63 (s, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.24 (bs, 2H), 2.33 (bs, 4H), 1.85 (m, 1H), 1.23 (m, 2H), 0.92 (m, 10H), 0.61 (m, 2H).

[458]

[459] 실시예 39: (S)-1-((1-(3-((5-클로로-4-(1H-인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-5-사이클로프로필벤질)피페리딘-4-일)(메틸)아미노)프로판-2-올

[460]



[461] 상기 실시예 35 단계 6)에서 2-(4-(3-아미노벤질)피페라진-1-일)에탄-1-올 대신 (S)-1-((1-(3-아미노-5-사이클로프로필벤질)피페리딘-4-일)(메틸)아미노)프로판-2-올 (50 mg, 0.16 mmol)을 사용하는 것을 제외하고 실시예 35 단계 6)의 과정을 반복하여 목적화합물 26 mg을 30% 수율로 수득하였다.

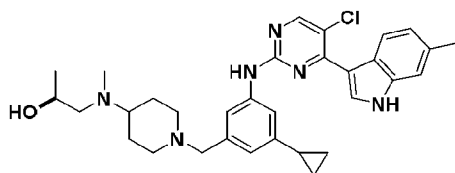
[462] MS (ESI+, m/z): 545 [M+H]⁺

[463] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.94 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.51 (m, 3H), 7.22 (t, 1H), 7.12 (t, 1H), 6.62 (s, 1H), 3.66 (bs, 1H), 3.50 (s, 2H), 2.81 (d, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.89 (m, 2H), 1.60 (m, 2H), 1.48 (m, 3H), 1.27 (m, 2H), 1.02 (d, 3H), 0.91 (m, 2H), 0.61 (m, 2H).

[464]

[465] 실시예 40: (S)-1-((1-(3-((5-클로로-4-(6-메틸-1H-인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-5-사이클로프로필벤질)피페리딘-4-일)(메틸)아미노)프로판-2-올

[466]



[467] 상기 실시예 35 단계 6)에서 2-(4-(3-아미노벤질)피페라진-1-일)에탄-1-올 대신 (S)-1-((1-(3-아미노-5-사이클로프로필벤질)피페리딘-4-일)(메틸)아미노)프로판-2-올 (50 mg, 0.16 mmol), 3-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-1*H*-인돌 대신 3-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-6-메틸-1*H*-인돌 (48 mg, 0.17 mmol)을 사용하는 것을 제외하고 실시예 35 단계 6)의 과정을 반복하여 목적화합물 67 mg을 75% 수율로 수득하였다.

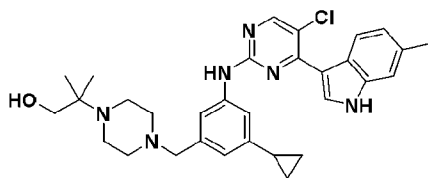
[468] MS (ESI+, *m/z*): 559 [M+H]⁺

[469] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.78 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.47 (m, 3H), 7.48 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.63 (s, 1H), 3.85 (bs, 1H), 3.50 (m, 2H), 2.82 (d, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.86 (m, 3H), 1.63 (m, 2H), 1.51 (m, 3H), 1.24 (m, 2H), 1.03 (d, 3H), 0.91 (m, 2H), 0.62 (m, 2H).

[470]

[471] 실시예 41: 2-(4-(3-((5-클로로-4-(6-메틸-1*H*-인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-5-사이클로프로필벤질)피페라진-1-일)-2-메틸프로판-1-올

[472]



[473] 상기 실시예 35 단계 6)에서 2-(4-(3-아미노벤질)피페라진-1-일)에탄-1-올 대신 2-(4-(3-아미노-5-사이클로프로필벤질)피페라진-1-일)-2-메틸프로판-1-올 (43 mg, 0.14 mmol), 3-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-1*H*-인돌 대신 3-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-6-메틸-1*H*-인돌 (43 mg, 0.16 mmol)을 사용하는 것을 제외하고 실시예 35 단계 6)의 과정을 반복하여 목적화합물 40 mg을 52% 수율로 수득하였다.

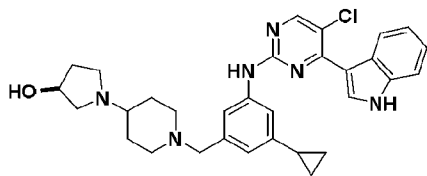
[474] MS (ESI+, *m/z*): 545 [M+H]⁺

[475] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.77 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.46 (m, 3H), 7.44 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.62 (s, 1H), 4.56 (m, 1H), 3.64 (s, 2H), 3.37 (m, 4H), 3.16 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.33 (m, 4H), 1.78 (m, 1H), 0.91 (m, 8H), 0.62 (m, 2H).

[476]

[477] 실시예 42: (S)-1-(1-(3-((5-클로로-4-(1*H*-인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-5-사이클로프로필벤질)피페리딘-4-일)피롤리딘-3-올

[478]



[479] 상기 실시예 35 단계 6)에서 2-(4-(3-아미노벤질)피페라진-1-일)에탄-1-올 대신 (S)-1-(1-(3-아미노-5-사이클로프로필벤질)피페리딘-4-일)피롤리딘-3-올 (50 mg, 0.16 mmol)을 사용하는 것을 제외하고 실시예 35 단계 6)의 과정을 반복하여 목적화합물 60 mg을 69% 수율로 수득하였다.

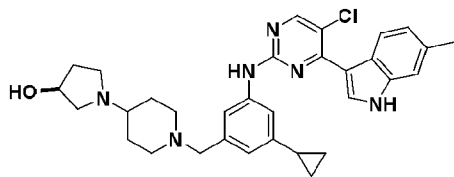
[480] MS (ESI+, m/z): 543 [M+H]⁺

[481] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.94 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.61 (m, 3H), 7.24 (m, 2H), 6.62 (s, 1H), 4.63 (d, 1H), 4.12 (m, 2H), 2.71 (m, 4H), 2.45 (m, 2H), 1.92 (m, 4H), 1.70 (m, 2H), 1.45 (m, 1H), 1.33 (m, 4H), 0.90 (m, 2H), 0.61 (m, 2H).

[482]

[483] 실시예 43: (S)-1-(1-(3-((5-클로로-4-(6-메틸-1H-인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-5-사이클로프로필벤질)피페리딘-4-일)피롤리딘-3-올

[484]



[485] 상기 실시예 35 단계 6)에서 2-(4-(3-아미노벤질)피페라진-1-일)에탄-1-올 대신 (S)-1-(1-(3-아미노-5-사이클로프로필벤질)피페리딘-4-일)피롤리딘-3-올 (50 mg, 0.16 mmol), 3-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-1H-인돌 대신 3-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-6-메틸-1H-인돌 (47 mg, 0.17 mmol)을 사용하는 것을 제외하고 실시예 35 단계 6)의 과정을 반복하여 목적화합물 50 mg을 56% 수율로 수득하였다.

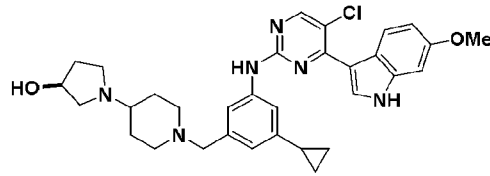
[486] MS (ESI+, m/z): 557 [M+H]⁺

[487] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.78 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.47 (m, 3H), 7.46 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.96 (d, 1H), 6.62 (s, 1H), 4.64 (d, 1H), 4.13 (m, 2H), 3.17 (d, 2H), 2.72 (t, 4H), 2.42 (s, 3H), 2.33 (d, 1H), 1.93 (m, 3H), 1.70 (m, 2H), 1.60 (m, 1H), 1.33 (m, 4H), 0.90 (m, 2H), 0.63 (m, 2H).

[488]

[489] 실시예 44: (S)-1-(1-(3-((5-클로로-4-(6-메톡시-1H-인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-5-사이클로프로필벤질)피페리딘-4-일)피롤리딘-3-올

[490]



[491] 상기 실시예 35 단계 6)에서 2-(4-(3-아미노벤질)피페라진-1-일)에탄-1-올 대신 (*S*)-1-(1-(3-아미노-5-사이클로 프로필벤질)피페리딘-4-일)피롤리딘-3-올 (54 mg, 0.17 mmol), 3-(2,5-디클로로 피리미딘-4-일)-1*H*-인돌 대신 3-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-6-메톡시-1*H*-인돌 (50 mg, 0.17 mmol)을 사용하는 것을 제외하고 실시예 35 단계 6)의 과정을 반복하여 목적화합물 29 mg을 30% 수율로 수득하였다.

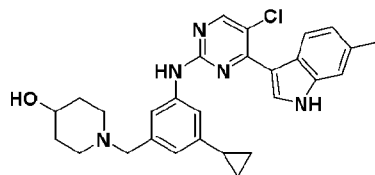
[492] MS (ESI+, *m/z*): 573 [M+H]⁺

[493] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.71 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.49 (m, 3H), 7.41 (d, 2H), 6.97 (s, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.62 (s, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.33 (s, 1H), 4.12 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.72 (m, 4H), 2.25 (m, 1H), 1.89 (m, 4H), 1.70 (m, 2H), 1.45 (m, 1H), 0.95 (m, 4H), 0.90 (m, 2H), 0.61 (m, 2H).

[494]

[495] 실시예 45: 1-(3-((5-클로로-4-(6-메틸-1*H*-인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-5-사이클로프로필벤질)피페리딘-4-올

[496]



[497] 상기 실시예 35 단계 6)에서 2-(4-(3-아미노벤질)피페라진-1-일)에탄-1-올 대신 1-(3-아미노-5-사이클로프로필벤질)피페리딘-4-올 (57 mg, 0.23 mmol), 3-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-1*H*-인돌 대신 3-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-6-메틸-1*H*-인돌 (96 mg, 0.35 mmol)을 사용하는 것을 제외하고 실시예 35 단계 6)의 과정을 반복하여 목적화합물 100 mg을 88% 수율로 수득하였다.

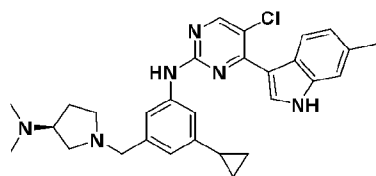
[498] MS (ESI+, *m/z*): 488 [M+H]⁺

[499] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.82 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 8.53 (m, 3H), 7.47 (d, 2H), 7.32 (s, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.59 (s, 1H), 3.48 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.05 (m, 2H), 1.87 (m, 1H), 1.72 (d, 2H), 1.41 (d, 2H), 0.92 (m, 2H), 0.65 (d, 2H).

[500]

[501] 실시예 46: (*S*)-5-클로로-*N*-(3-사이클로프로필-5-((3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일)메틸)페닐)-4-(6-메틸-1*H*-인돌-3-일)피리미딘-2-아민

[502]



[503] 상기 실시예 35 단계 6)에서 2-(4-(3-아미노벤질)피페라진-1-일)에탄-1-올 대신 (S)-1-(3-아미노-5-사이클로프로필벤질)-N,N-디메틸피롤리딘-3-아민 (100 mg, 0.37 mmol), 3-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-1H-인돌 대신 3-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-6-메틸-1H-인돌 (153 mg, 0.55 mmol)을 사용하는 것을 제외하고 실시예 35 단계 6)의 과정을 반복하여 목적화합물 180 mg을 96% 수율로 수득하였다.

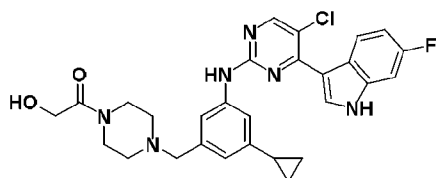
[504] MS (ESI+, m/z): 501 [M+H]⁺

[505] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.83 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 8.52 (m, 3H), 7.56 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.67 (s, 1H), 3.58 (d, 1H), 3.47 (m, 2H), 2.87 (m, 1H), 2.65 (t, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.32 (m, 2H), 2.19 (s, 6H), 1.88 (m, 2H), 1.70 (m, 1H), 1.09 (t, 1H), 0.93 (d, 2H), 0.65 (d, 2H).

[506]

[507] 실시예 47: 1-(4-(3-((5-클로로-4-(6-플루오로-1H-인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-5-사이클로프로필벤질)피페라진-1-일)-2-히드록시에탄-1-온

[508]



[509] 상기 실시예 35 단계 6)에서 2-(4-(3-아미노벤질)피페라진-1-일)에탄-1-올 대신 1-(4-(3-아미노-5-사이클로프로필벤질)피페라진-1-일)-2-히드록시에탄-1-온 (53 mg, 0.18 mmol), 3-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-1H-인돌 대신 3-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-6-플루오로-1H-인돌 (51 mg, 0.18 mmol)을 사용하는 것을 제외하고 실시예 35 단계 6)의 과정을 반복하여 목적화합물 19 mg을 19% 수율로 수득하였다.

[510] MS (ESI+, m/z): 535 [M+H]⁺

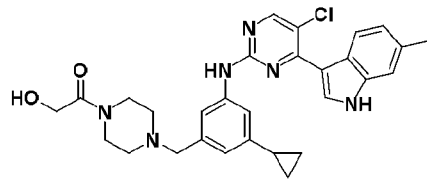
[511] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.95 (bs, 1H), 9.54 (s, 1H), 8.60 (t, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.28 (dd, 1H), 6.92 (m, 1H), 6.66 (s, 1H), 4.50 (t, 1H), 4.04 (d, 1H), 3.40 (bs, 4H), 3.28 (m, 2H), 2.32 (m, 4H), 1.85 (m, 1H), 0.83 (m, 2H), 0.60 (m, 2H).

[512]

[513] 실시예 48: 1-(4-(3-((5-클로로-4-(6-메틸-1H-인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-5-사이클로프로필벤질)피페라진-1-일)-2-히드

록시에탄-1-온

[514]



[515] 상기 실시예 35 단계 6)에서 2-(4-(3-아미노벤질)피페라진-1-일)에탄-1-올 대신 1-(4-(3-아미노-5-사이클로프로필벤질)피페라진-1-일)2-하이드록시에탄-1-온 (53 mg, 0.18 mmol), 3-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-1*H*-인돌 대신 3-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-6-메틸-1*H*-인돌 (56 mg, 0.20 mmol)을 사용하는 것을 제외하고 실시예 35 단계 6)의 과정을 반복하여 목적화합물 31 mg을 32% 수율로 수득하였다.

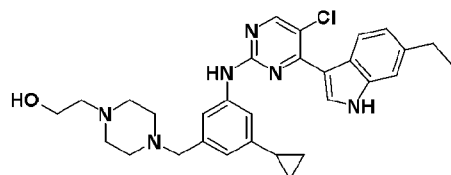
[516] MS (ESI+, *m/z*): 531 [M+H]⁺

[517] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.77 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.47 (m, 3H), 7.51 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.96 (d, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.50 (t, 1H), 4.05 (d, 2H), 3.79 (m, 1H), 3.40 (s, 4H), 3.27 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.32 (m, 4H), 1.86 (m, 1H), 0.93 (m, 2H), 0.65 (m, 2H).

[518]

[519] 실시예 49: 2-(4-(3-((5-클로로-4-(6-에틸-1*H*-인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-5-사이클로프로필벤질)피페라진-1-일)에탄-1-올

[520]



[521] 상기 실시예 35 단계 6)에서 2-(4-(3-아미노벤질)피페라진-1-일)에탄-1-올 대신 2-(4-(3-아미노-5-사이클로프로필벤질)피페라진-1-일)에탄-1-올 (56 mg, 0.20 mmol), 3-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-1*H*-인돌 대신 3-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-6-에틸-1*H*-인돌 (84 mg, 0.30 mmol)을 사용하는 것을 제외하고 실시예 35 단계 6)의 과정을 반복하여 목적화합물 70 mg을 65% 수율로 수득하였다.

[522] MS (ESI+, *m/z*): 531 [M+H]⁺

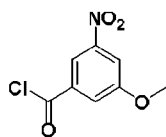
[523] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.78 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.48 (m, 3H), 7.47 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.34 (s, 1H), 4.35 (t, 1H), 3.45 (q, 2H), 2.72 (q, 2H), 2.36 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 1.24 (t, 4H), 0.91 (m, 2H), 0.64 (m, 2H).

[524]

[525] 실시예 50: (3-((5-클로로-4-(1*H*-인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-5-메톡시페닐)(4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)메탄올

[526] 단계 1) 3-메톡시-5-니트로벤조일 클로라이드의 제조

[527]

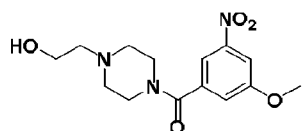


[528] 3-메톡시-5-니트로벤조산 (1.0 g, 5.07 mmol)을 디클로로메탄 (10 mL)에 녹였다. 이에 옥살릴 클로라이드 (0.9 mL, 10.14 mmol)와 *N,N*-디메틸포름아미드 3~4 방울 첨가하였다. 상온에서 3시간 교반하였다. 반응이 완결된 후 감압 하에 용매를 제거하여 목적화합물 1.09 g을 99% 수율로 수득하였다.

[529]

[530] 단계 2) (4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)(3-메톡시-5-니트로페닐)메탄올의 제조

[531]

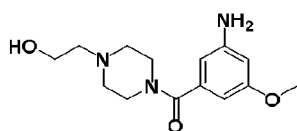


[532] 상기 단계 1)에서 제조한 3-메톡시-5-니트로벤조일 클로라이드 (1.09 g, 5.06 mmol)과 2-(피페라진-1-일)에탄-1-올 (2.0 g, 15.18 mmol), 트리에틸아민 (2.1 mL, 15.18 mmol)을 다클로로메탄 (10 mL)에 녹이고 상온에서 17시간 교반하였다. 반응이 완결된 후 물과 클로로포름을 적가하였다. 유기층을 분리하고 물로 2회 세척하였다. 염수로 세척한 후 무수 황산나트륨으로 건조하고 감압 하에 용매를 제거하였다. 얻어진 잔사를 MPLC (클로로포름 : 메탄올 = 20 : 1(v/v))로 정제하고, 얻어진 용액을 감압하에 농축하여 목적화합물 1.08 g을 69% 수율로 수득하였다.

[533]

[534] 단계 3) (3-아미노-5-메톡시페닐)(4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)메탄올의 제조

[535]



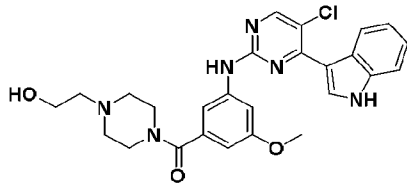
[536] 철 (975 mg, 17.46 mmol), 염산 (0.12 mL, 1.40 mmol)을 50% 에탄올 12 mL에 녹이고 110°C에서 1시간 환류 교반하였다. 여기에 상기 단계 2)에서 제조한 (4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)(3-메톡시-5-니트로페닐)메탄올 (1.08 g, 3.49 mmol)을 천천히 첨가하였다. 이를 110°C에서 1시간 환류 교반하였다. 반응이 완결된 후 실온으로 냉각하고 포화탄산수소나트륨 수용액으로 중화한 후 셀라이트로 충전된 필터에 여과하고 클로로포름, 메탄올로 세척하였다. 유기층을 분리하고 무수 황산나트륨으로 건조한 후 감압 하에 농축하였다. 얻어진 잔사를 MPLC (클로로포름 : 메탄올 = 8 : 1(v/v))로 정제하고, 얻어진 용액을 감압하에 농축하여 목적화합물 806 mg을 83% 수율로 수득하였다.

[537] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 6.13 (s, 1H), 6.07 (s, 1H), 5.97 (s, 1H), 5.23 (bs, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.49 (m, 4H), 2.38 (m, 6H).

[538]

[539] 단계 4) (3-((5-클로로-4-(1*H*-인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-5-메톡시페닐)(4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)메탄올의 제조

[540]



[541] 상기 단계 3)에서 제조한

(3-아미노-5-메톡시페닐)(4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)메탄올 (53 mg, 0.19 mmol), 3-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-6-메틸-1*H*-인돌 (50 mg, 0.19 mmol), *p*-톨루엔설폰산 모노히드레이트 (36 mg, 0.19 mmol)을 2-부탄올 1.2 mL에 녹이고 120°C에서 17시간 밀봉관(sealed tube)에서 교반하였다. 반응이 완결된 후 실온으로 냉각하고 클로로포름, 메탄올과 포화 탄산수소나트륨 용액을 넣었다. 유기층을 분리하고 무수 황산나트륨으로 건조한 후 감압 하에 농축하였다. 얻어진 잔사를 MPLC (클로로포름 : 메탄올 = 7 : 1(v/v))로 정제하고, 얻어진 용액을 감압하에 농축하여 목적화합물 25 mg을 26% 수율로 수득하였다.

[542] MS (ESI+, *m/z*): 507 [M+H]⁺

[543] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.93 (bs, 1H), 9.76 (s, 1H), 8.56 (m, 1H), 8.49 (s, 2H), 7.48 (m, 3H), 7.23 (m, 1H), 7.13 (m, 1H), 6.50 (s, 1H), 4.41 (m, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.46-3.34 (m, 6H), 2.46 (m, 6H).

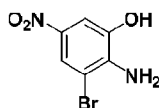
[544]

[545] 실시예 51: 1-(2-(3-((5-클로로-4-(6-메틸-1*H*-인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-5-사이클로프로필페녹시)에틸)피페리딘-4-올

[546]

[547] 단계 1) 2-아미노-3-브로모-5-니트로페놀의 제조

[548]



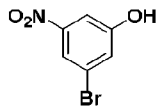
[549] 2-아미노-5-니트로페놀 (25 g, 162 mmol)을 아세트니트릴 (1.0 L)에 녹이고 *N*-브로모석신이미드 (28.8 g, 170 mmol)를 천천히 첨가하였다. 상온에서 2시간 교반한 후에 감압하에 용매를 제거하였다. 에틸아세테이트/헥산 혼합용액 (1:1)에서 교반한 후에 생성된 고체를 여과하여 목적화합물 31.5 g을 83%로 수득하였다.

[550] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.66 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.15 (s, 2H).

[551]

[552] 단계 2) 3-브로모-5-니트로페놀의 제조

[553]



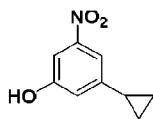
[554] 상기 단계 1)에서 제조한 2-아미노-3-브로모-5-니트로페놀 (75.6 g, 0.32 mmol)을 에탄올 (1.5 L)에 녹이고 -10°C로 냉각하였다. 황산 (62.3 mL, 1.17 mmol)을 -10~-2°C에서 30분간 첨가하였다. 반응 혼합물의 온도를 50°C로 올리고 아질산나트륨을 30분간 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물의 온도를 80°C로 올리고 3시간 환류 교반하였다. 반응이 완결된 후 감압하에 용매를 제거하고 물과 에틸아세테이트를 적가하였다. 유기층을 3회 추출하고 염수로 세척하였다. 무수 황산나트륨으로 건조하고 감압하에 농축하였다. 잔사를 컬럼크로마토그래피 (에틸아세테이트: 헥산=0.5:10(v/v))로 정제하고, 얻어진 용액을 감압하에 농축하여 목적화합물 60 g을 85% 수율로 수득하였다.

[555] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.90 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.36 (s, 1H).

[556]

[557] 단계 3) 3-사이클로-5-니트로페놀의 제조

[558]



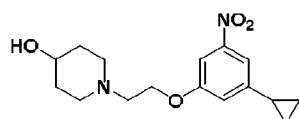
[559] 상기 단계 2)에서 제조한 3-브로모-5-니트로페놀 (3.0 g, 13.76 mmol), 사이클로프로필보론산 (3.54 g, 41.28 mmol), 인산칼륨 (8.8 g, 41.28 mmol), 팔라듐(II) 아세테이트 (310 mg, 1.38 mmol), 트리페닐포스핀 (1.1 g, 4.13 mmol)을 톨루엔 (30 mL)과 물 (15 mL)에 녹이고 100°C에서 16시간 환류 교반하였다. 반응이 완결된 후 상온으로 냉각하고, 셀라이트로 충전된 필터에 여과하고 클로로포름으로 세척하였다. 유기층을 분리하고 물로 2회 세척한 후 무수 황산나트륨으로 건조하고 감압하에 용매를 제거하였다. 얻어진 잔사를 MPLC (클로로포름 : 메탄올= 20 : 1(v/v))로 정제하고, 얻어진 용액을 감압하에 농축하여 목적화합물 1.52 g을 62% 수율로 수득하였다.

[560] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.32 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 1.99 (m, 1H), 0.98 (m, 2H), 0.70 (m, 2H).

[561]

[562] 단계 4) 1-(2-(3-사이클로프로필-5-니트로페녹시)에틸)피페리딘-4-올의 제조

[563]



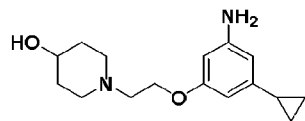
[564] 상기 단계 3)에서 3-사이클로-5-니트로페놀 (500 mg, 2.79 mmol) 과 1,2-디브로모에탄 (0.37 mL, 4.19 mmol)을 아세트니트릴 (7 mL)에 녹이고 탄산세슘 (2.7 g, 8.37 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 상온에서 24시간 교반하였다. 반응이 완결된 후 물과 에틸아세테이트를 적가하였다. 유기층을 분리한 후 염수로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조하고 감압하에 농축하였다. 잔사를 아세트니트릴 (10 mL)에 녹이고 4-히드록시피페리딘 (544 mg, 5.38 mmol)과 탄산칼륨 (745 mg, 5.38 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물의 온도를 90°C로 올리고 4시간 동안 환류 교반하였다. 반응이 완결된 후 물과 에틸아세테이트를 적가하였다. 유기층을 분리하고 물로 2회 세척하였다. 염수로 세척한 후 무수 황산나트륨으로 건조하고 감압하에 용매를 제거하였다. 잔사를 컬럼크로마토그래피 (디클로로메탄:메탄올=10:1(v/v))로 정제하고, 얻어진 용액을 감압하에 농축하여 목적화합물 464 mg을 56% 수율로 수득하였다.

[565] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.47 (m, 2H), 7.07 (s, 1H), 4.52 (s, 1), 4.13 (m, 2H), 3.41 (m, 1H), 2.77 (m, 2H), 2.63 (m, 2H), 2.09 (m, 3H), 1.80 (m, 2H), 1.36 (m, 2H), 1.01 (m, 2H), 0.79 (m, 2H).

[566]

[567] 단계 5) 1-(2-(3-아미노-5-사이클로프로필페녹시)에틸)피페리딘-4-올의 제조

[568]

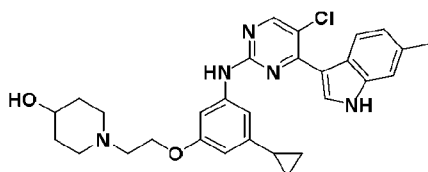


[569] 상기 단계 4)에서 제조한 1-(2-(3-사이클로프로필-5-니트로페녹시)에틸)피페리딘-4-올 (464 mg, 1.51 mmol)을 메탄올 10 mL에 녹이고 Pd/C (50 mg, 10%)을 첨가하였다. 수소 기체 하에서 3시간 교반하였다. 반응이 완결된 후 셀라이트로 충전된 필터로 여과하고 여과액을 감압하에 제거하여 목적 화합물 429 mg을 99% 수율로 수득하였다.

[570]

[571] 단계 6) 1-(2-(3-((5-클로로-4-(6-메틸-1H-인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-5-사이클로프로필페녹시)에틸)피페리딘-4-올

[572]



[573] 상기 단계 5)에서 제조한 1-(2-(3-아미노-5-사이클로프로필페녹시)에틸)피페리딘-4-올 (100 mg, 0.36 mmol)과 3-(2,5-디클로로피리미딘-4-일)-6-메틸-1H-인돌 (151 mg, 0.54 mmol)을 2-부탄올에 용해하고 *p*-톨루엔설폰산 (*p*-TsOH; 103 mg, 0.54 mmol)을

첨가하였다. 반응 혼합물을 120°C에서 3시간 환류 교반하였다. 반응이 완결된 후 실온으로 냉각하여 포화탄산수소나트륨 수용액을 적가하고 염화메틸렌으로 2회 추출하였다. 염수로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조한 후 감압 하에 농축하였다. 얻어진 잔사를 컬럼크로마토그래피 (클로로포름: 메탄올= 9:1 (v/v))로 정제하고, 얻어진 용액을 감압하에 농축하여 목적화합물 105 mg을 56% 수율로 수득하였다.

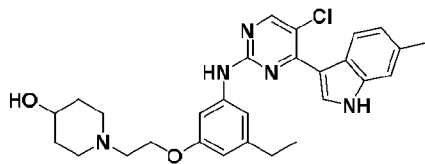
[574] MS (ESI+, m/z): 518 [M+H]⁺

[575] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.77 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 8.48 (m, 3H), 7.29 (d, 2H), 7.04 (s, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.52 (d, 1H), 3.93 (t, 2H), 3.43-3.32 (m, 1H), 2.64 (m, 2H), 2.58 (t, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.05 (m, 2H), 1.81 (m, 1H), 1.67 (d, 2H), 1.34 (m, 2H), 0.89 (m, 2H), 0.67 (m, 2H).

[576]

[577] 실시예 52: 1-(2-(3-((5-클로로-4-(6-메틸-1*H*-인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노-5-에틸페녹시)에틸)피페리딘-4-올

[578]



[579] 상기 실시예 51 단계 6)에서

1-(2-(3-아미노-5-사이클로프로필페녹시)에틸)피페리딘-4-올 대신

1-2-(3-아미노-5-에틸페녹시)에틸)피페리딘-4-올 (100 mg, 0.38 mmol)을 사용하는 것을 제외하고 실시예 51 단계 6)의 과정을 반복하여 목적화합물 150 mg을 79% 수율로 수득하였다.

[580] MS (ESI+, m/z): 518 [M+H]⁺

[581] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.77 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.48 (m, 3H), 7.30 (d, 2H), 7.19 (s, 1H), 6.94 (d, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.53 (d, 1H), 3.95 (t, 2H), 3.42 (m, 1H), 2.72 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 2.54 (m, 2H), 2.06 (m, 2H), 1.69 (m, 2H), 1.39 (m, 2H), 1.16 (t, 3H).

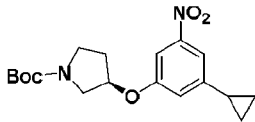
[582]

[583] 실시예 53: (*R*)-2-(3-(3-((5-클로로-4-(6-메틸-1*H*-인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-5-사이클로프로필페녹시)피롤리딘-1-일)에탄-1-올

[584]

[585] 단계 1) tert-부틸 (*R*)-3-(3-사이클로프로필-5-니트로페녹시)피롤리딘-1-카복실레이트의 제조

[586]

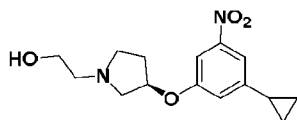


- [587] 실시예 51 단계 3)에서 제조한 3-사이클로-5-니트로페놀 (3.0 g, 16.74 mmol), 터트-부틸 (S)-3-((메틸설포닐)옥시)피롤리딘-1-카복실레이트 (5.3 g, 20.09 mmol)과 탄산세슘 (11.0 g, 33.49 mmol)을 *N,N*-디메틸포름아마이드 (80 mL)에 녹이고 100°C에서 14시간 교반하였다. 반응이 완결된 후 상온으로 냉각하고, 물과 에틸아세테이트를 적가하였다. 유기층을 분리한 후 염수로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조하고 감압하에 농축하였다. 얻어진 잔사를 컬럼크로마토그래피 (클로로포름: 메탄올=9:1 (v/v))로 정제하고, 얻어진 용액을 감압하에 농축하여 목적화합물 3.9 g을 67% 수율로 수득하였다.

[588]

- [589] 단계 2) (R)-2-(3-(3-사이클로프로필-5-니트로페녹시)피롤리딘-일)에탄-1-올의 제조

[590]



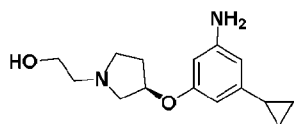
- [591] 상기 단계 1)에서 제조한 터트-부틸 (R)-3-(3-사이클로프로필-5-니트로페녹시)피롤리딘-1-카복실레이트 (3.9 g, 11.19 mmol) 디클로로메탄 (40 mL)에 녹이고 트리플루오로아세트산 (12 mL)을 적가하였다. 반응혼합물을 상온에서 1시간 교반하였다. 반응이 완결된 후 유기용매를 감압하에 농축하였다. 얻어진 잔사, 브로모에탄올 (1.65 mL, 22.38 mmol)과 트리에틸아민 (8.6 mL, 61.55 mmol)을 *N,N*-디메틸포름아마이드 (30 mL)에 녹이고 상온에서 17시간 교반하였다. 반응이 완결된 후 상온으로 냉각하고, 물과 에틸아세테이트를 적가하였다. 유기층을 분리하고 물로 2회 세척하였다. 염수로 세척한 후 무수 황산나트륨으로 건조하고 감압하에 용매를 제거하였다. 잔사를 컬럼크로마토그래피 (디클로로메탄:메탄올=20:1(v/v))로 정제하고, 얻어진 용액을 감압하에 농축하여 목적화합물 1.8 g을 55% 수율로 수득하였다.

- [592] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.47 (s, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 4.97 (m, 1H), 4.43 (m, 1H), 3.45 (m, 2H), 2.81 (m, 1H), 2.71 (m, 2H), 2.04 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.01 (m, 2H), 0.77 (m, 2H).

[593]

- [594] 단계 3) (R)-2-(3-(3-아미노-5-사이클로프로필페녹시)피롤리딘-일)에탄-1-올의 제조

[595]

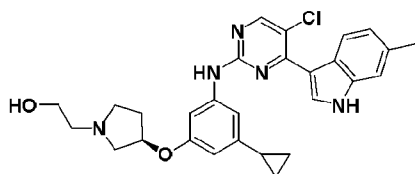


[596] 철 (1.7 g, 30.79 mmol), 염산 (0.21 ml, 2.46 mmol)을 50% 에탄올 20 mL에 녹이고 110°C에서 1시간 환류 교반하였다. 여기에 상기 단계 2)에서 제조한 (*R*)-2-(3-(3-사이클로프로필-5-니트로페녹시)피롤리딘-일)에탄-1-올 (1.8 g, 6.16 mmol)을 천천히 첨가하였다. 이를 110°C에서 1시간 환류 교반하였다. 반응이 완결된 후 실온으로 냉각하고 포화탄산수소나트륨 수용액으로 중화한 후 셀라이트로 충전된 필터에 여과하고 클로로포름, 메탄올로 세척하였다. 유기층을 분리하고 무수 황산나트륨으로 건조한 후 감압 하에 농축하였다. 얻어진 잔사를 MPLC (클로로포름 : 메탄올 = 8 : 1(v/v))로 정제하고, 얻어진 용액을 감압하에 농축하여 목적화합물 1.48 g을 87% 수율로 수득하였다.

[597] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 5.83 (m, 2H), 5.71 (s, 1H), 4.88 (brs, 2H), 4.64 (m, 1H), 4.41 (m, 1H), 3.45 (m, 2H), 2.75 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.45 (m, 2H), 2.10 (m, 1H), 1.66 (m, 2H), 0.79 (m, 2H), 0.51 (m, 2H).

[598]

[599] 단계 4) (R)-2-(3-(3-((5-클로로-4-(6-메틸
-1H-인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-5-사이클로프로필페녹시)피롤리딘-1-일)
에 탄-1-올



[601] 상기 실시예 51 단계 6)에서 1-(2-(3-아미노-5-사이클로페녹시)에틸)피페리딘-4-올 대신 (*R*)-2-(3-(3-아미노-5-사이클로프로필페녹시)피롤리딘-1-일)에탄-1-올 (230 mg, 0.88 mmol)을 사용하는 것을 제외하고 실시예 51 단계 6)의 과정을 반복하여 목적화합물 195 mg을 44% 수율로 수득하였다.

[602] MS (ESI+, m/z): 504 [M+H]⁺

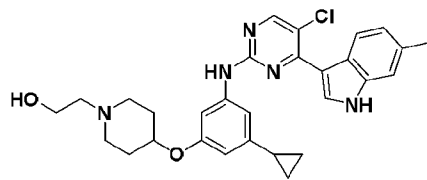
[603] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.76 (bs, 1H), 9.54 (s, 1H), 8.45 (m, 3H), 7.46 (s, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.09 (m, 1H), 6.16 (s, 1H), 4.74 (m, 1H), 4.49 (m, 1H), 3.48 (m, 2H), 2.69 (m, 4H), 2.40 (s, 3H), 2.26 (m, 1H), 1.78 (m, 2H), 0.88 (m, 2H), 0.61 (m, 2H).

[604]

[605] 실시예 54: 2-(4-(3-((5-클로로-4-(6-메틸-1H-인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-5-사이클로프로필페녹시)피페리딘-1-일)에탄

-1-올

[606]



[607]

상기 실시예 53단계 4)에서 (R)-2-(3-(3-아미노-5-사이클로프로필페녹시)피롤리딘-일)에탄-1-올 대신 2-(4-(3-아미노-5-사이클로프로필페녹시)피페리딘-1-일)에탄-1-올 (250 mg, 0.90 mmol)을 사용하는 것을 제외하고 실시예 53 단계 4)의 과정을 반복하여 목적화합물 185 mg을 40% 수율로 수득하였다.

[608]

MS (ESI+, m/z): 518 [M+H]⁺

[609]

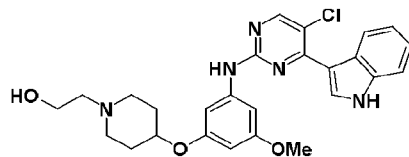
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.77 (bs, 1H), 9.53 (s, 1H), 8.40 (m, 3H), 7.46 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.10 (m, 2H), 6.22 (s, 1H), 4.53 (m, 1H), 3.46 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.81 (m, 4H), 1.78 (m, 2H), 0.88 (m, 2H), 0.61 (m, 2H).

[610]

[611]

실시예 55: 2-(4-(3-((5-클로로-4-(1H-인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-5-메톡시페녹시)피페리딘-1-일)에탄-1-올

[612]



[613]

상기 실시예 53단계 4)에서 (R)-2-(3-(3-아미노-5-사이클로프로필페녹시)피롤리딘-일)에탄-1-올 대신 2-(4-(3-아미노-5-메톡시페녹시)피페리딘-1-일)에탄-1-올 (110 mg, 0.41 mmol)을 사용하는 것을 제외하고 실시예 53 단계 4)의 과정을 반복하여 목적화합물 81 mg을 40% 수율로 수득하였다.

[614]

MS (ESI+, m/z): 494 [M+H]⁺

[615]

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.90 (bs, 1H), 9.53 (s, 1H), 8.53 (d, 1H), 8.45 (m, 2H), 7.50 (m, 1H), 7.18 (m, 3H), 7.07 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 4.19 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.47 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.39 (m, 1H), 1.96 (m, 2H), 1.21 (m, 2H).

[616]

[617]

시험예

[618]

상기 실시예에서 제조한 화합물들에 대해 다음과 같이 키나아제 억제 평가 및 세포 성장 억제 활성을 평가하여 결과를 나타내었다.

[619]

[620]

시험예 1: 키나아제 억제 활성 평가

[621]

상기 화합물 중 대표적인 화합물에 대하여 AXL, CLK2, VEGFR2(KDR),

NUAK1 카이네이즈에 대한 저해 활성을 측정하였다. AXL를 위해 z-lyte 카이네이즈 어세이 키트(Life Technologies, PV4122) Tyr 펩타이드 6를, CLK2를 위해 z-lyte 카이네이즈 어세이 키트(Life Technologies, PV3179) Ser/Thr 펩타이드 6를, VEGFR를 위하여 z-lyte 카이네이즈 어세이 키트(Life Technologies, PV3190)가, NUAK1(ARK5) 활성을 위해서는 Adapta 어세이 키트(Life Technologies, PV5099)가 사용되었으며 해당 시험은 Life Technologies사에서 수행되었다. 100 nM에서의 화합물 농도에서 해당 카이네이즈에 대한 활성 억제(%)를 하기 표 2부터 표 5에 나타내었다.

[622]

[623] [표2]

피리미딘 화합물의 VEGFR2 키나아제의 억제 활성

화합물	억제도 백분율
실시예 1	71
실시예 2	46
실시예 6	62
실시예 16	56
실시예 17	67
실시예 38	99
실시예 41	63

[624]

[625] [표3]

피리미딘 화합물의 AXL 키나아제의 % 억제 활성

화합물	억제도 백분율
실시예 1	52
실시예 2	56
실시예 6	49
실시예 16	27
실시예 17	66
실시예 38	51
실시예 41	50

[626]

[627] [표4]

피리미딘 화합물의 NUAK1 키나아제의 % 억제 활성

화합물	억제도 백분율
실시예 1	84
실시예 2	71
실시예 6	57
실시예 16	67
실시예 17	72
실시예 38	63

[628]

[629] [표5]

피리미딘 화합물의 CLK2 키나아제의 % 억제 활성

화합물	% inhibition
실시예 1	99
실시예 2	91
실시예 6	66
실시예 16	77
실시예 17	93
실시예 38	97

[630]

[631] 시험예 2: 세포 성장 억제 활성 평가

[632] RS4-11 세포주를 RPMI1640 배양 매질(10% FBS) 37°C에서 배양하였다. 배양된 세포주를 2.0×10^4 개/100 μ L로 준비하여 96 웰플레이트에 넣고, RPMI1640 매질에 시험 화합물을 10 μ M부터 0.1 nM까지 1/10 비율로 계단식 희석하여 처리한 후 3일간 배양하였다. 세포의 생존 능력을 측정하기 위하여 MTS 시험법을 사용하였고, 세포주의 50% 성장 억제값(GI₅₀)은 GraphPad Prism 소프트웨어를 이용하여 산출하였다. 그 결과는 하기 표 6에 나타내었다.

[633]

[634] [표6]

피리미딘 화합물의 세포 성장 억제 활성

화합물	GI ₅₀ (nM)
실시예 1	147
실시예 7	33

[635]

[636] MV4-11 세포주를 IMDM medium (10% FBS) 37°C에서 배양하였다. 배양된 세포주를 2.0×10^4 개/100 μ L로 준비하여 96 well-plate에 넣고, IMDM medium 에 시험 화합물을 1 μ M부터 0.01 nM까지 1/10 비율로 계단식 희석하여 처리한 후 3일간 배양하였다. 세포의 생존 능력을 측정하기 위하여 MTS 시험법을 사용하였고, 세포주의 성장 억제값 (GI50)은 GraphPad Prism 소프트웨어를 이용하여 산출하였다. 그 결과는 하기 표 7에 나타내었다.

[637]

[638] [표7]

피리미딘 화합물의 세포 성장 억제 활성 (MV-4-11)

화합물	GI ₅₀ (nM)
실시예 30	0.8
실시예 50	1.2
실시예 52	0.8
실시예 53	1.1

[639]

[640] 상기 표에서 보는 바와 같이, 본원발명의 화합물은 키나아제 및 세포 성장 억제 활성이 우수한 것으로 나타났다.

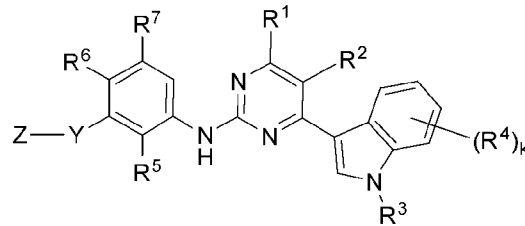
[641]

[642] 이제까지 본 발명에 대하여 그 구체예들을 중심으로 살펴보았다. 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자는 본 발명이 본 발명의 본질적인 특성에서 벗어나지 않는 범위에서 변형된 형태로 구현될 수 있음을 이해할 수 있을 것이다. 그러므로, 상기 개시된 구체예들은 한정적인 관점이 아니라 설명적인 관점에서 고려되어야 한다. 본 발명의 범위는 전술한 설명이 아니라 특허청구범위에 나타나 있으며, 그와 동등한 범위 내에 있는 모든 차이점은 본 발명에 포함된 것으로 해석되어야 할 것이다.

청구범위

[청구항 1] 하기 화학식 1의 물질과 그 약제학적으로 허용 가능한 염 중에서 선택하는 화합물:

[화학식 1]



상기 화학식 1에서,

R¹은 수소, 할로젠, 히드록시 또는 C₁₋₄알콕시이며;

R²은 수소, 할로젠, 시아노, 니트로, 아미노, 카르복사미드, 포르밀, 할로C₁₋₄알킬 또는 C₁₋₄알킬이고;

R³은 수소, 할로C₁₋₄알킬, C₁₋₄알킬 또는 C₂₋₄알켄일 또는 C₂₋₄알킨일이고;

각각의 R⁴는 서로 독립적으로 할로젠, 히드록시, 시아노, 니트로, 아미노, -SR_c, -S(=O)₂R_c, -S(=O)₂R_c, 할로C₁₋₄알킬, C₁₋₄알콕시, 히드록시C₁₋₄알킬, C₁₋₄알킬, C₂₋₄알켄일, C₂₋₄알킨일, -NR_aR_b, -CO₂R_b, 또는 -CO-NR_aR_b이고, 여기서 R_a 및 R_b는 각각 독립적으로 수소 또는 C₁₋₆알킬이고,

R_c는 C₁₋₄알킬 또는 -NR_aR_b이고,

k는 0 내지 4의 정수이며;

R⁵와 R⁶은 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 히드록시, 니트로, 아미노, C₁₋₄알콕시, 히드록시C₁₋₄알킬, C₁₋₄알킬, C₂₋₄알켄일, C₂₋₄알킨일, C₃₋₁₀

사이클로알킬 또는 C₃₋₉헤테로사이클로알킬이고,

여기에서 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬은 할로젠, C₁₋₄알킬, 할로C₁₋₄알킬로 치환 또는 비치환될 수 있고;

R⁷은 수소, 직쇄형 또는 분지형의 C₁₋₆알킬, C₃₋₇사이클로알킬, C₃₋₉헤테로사이클로알킬 또는 C₁₋₄알콕시이고;

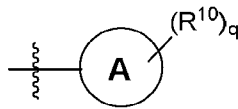
Y는 직접 결합이거나 -(CH₂)_m-, -O-, -O(CH₂)_m-, -(CH₂)_mO-, -C(=O)-, -NR⁹-, -SO₂-, -(CH₂)_m-O-(CH₂)_n-, -CO(CH₂)_m-, -(CH₂)_mCO-, -(CH₂)_m-CO-(CH₂)_n-, -(CH₂)_mNR⁹-, -NR⁹(CH₂)_m-, -(CH₂)_m-NR⁹-(CH₂)_n-, -(CH₂)_mSO₂-, -SO₂(CH₂)_m- 또는 -(CH₂)_m-SO₂-(CH₂)_n-이고,

여기에서 R⁹는 수소, C₁₋₄알킬, C₃₋₁₀사이클로알킬 또는 C₃₋₉헤테로사이클로알킬이고,

m 및 n은 서로 독립적으로 1 내지 3의 정수이고;

Z는 하기 화학식 2의 구조이며;

[화학식 2]



상기 화학식 2에서,


 는 C₃₋₁₀사이클로알킬 또는 C₂₋₁₁헤테로사이클로알킬이고;

각각의 R¹⁰은 서로 독립적으로 할로젠, 히드록시, 시아노, 니트로, 아미노, 티올, 포르밀, 직쇄형 또는 분지형의 할로C₁₋₄알킬, 직쇄형 또는 분지형의 C₁₋₄알콕시, 직쇄형 또는 분지형의 히드록시C₁₋₄알킬, 직쇄형 또는 분지형의 C₁₋₄알킬, 직쇄형 또는 분지형의 히드록시C₁₋₄알킬카르보닐, C₂₋₄알켄일, C₂₋₄알킨일, C₃₋₁₀사이클로알킬, C₂₋₉헤테로사이클로알킬, 히드록시C₂₋₉헤테로사이클로알킬, -NR¹¹R¹², -COR¹³, -COOR¹³ 또는 -SO₂R¹⁴이고;

R¹¹과 R¹²는 각각 독립적으로 수소, 직쇄형 또는 분지형의 히드록시C₁₋₄알킬, 직쇄형 또는 분지형의 할로C₁₋₄알킬, 직쇄형 또는 분지형의 C₁₋₄알킬, C₂₋₄알켄일 또는 C₂₋₄알킨일이고;

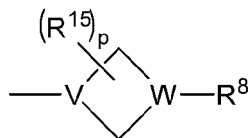
R¹³은 수소, 히드록시, 히드록시C₁₋₄알킬, 할로C₁₋₄알킬, C₁₋₄알킬, C₂₋₄알켄일, C₂₋₄알킨일, C₃₋₁₀사이클로알킬 또는 C₂₋₉헤테로사이클로알킬이고;

R¹⁴는 히드록시, 할로C₁₋₄알킬, C₁₋₄알킬, C₂₋₄알켄일, C₂₋₄알킨일, C₃₋₁₀사이클로알킬, C₂₋₉헤테로사이클로알킬, 아릴 또는 -NR_aR_b이며;

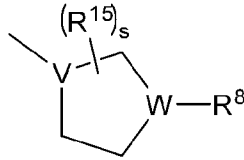
q는 0 내지 5의 정수이다.

- [청구항 2] 청구항 1에 있어서, Y가 -(CH₂)_m-, -O- 또는 -C(=O)-인 화합물.
- [청구항 3] 청구항 1 또는 2에 있어서, Y가 -CH₂- 또는 -(CH₂)₂-인 화합물.
- [청구항 4] 청구항 1 내지 3 중 어느 한 항에 있어서, R⁷은 C₃₋₇사이클로알킬인 화합물.
- [청구항 5] 청구항 1 내지 4 중 어느 한 항에 있어서, R⁷은 사이클로프로필인 화합물.
- [청구항 6] 청구항 1 내지 5 중 어느 한 항에 있어서, Z가 [화학식 3] 내지 [화학식 5] 중에서 선택하는 어느 하나인 화합물:

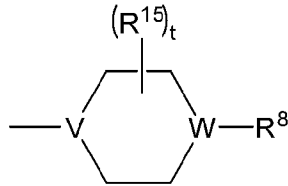
[화학식 3]



[화학식 4]



[화학식 5]



단, 상기 화학식 3 내지 5에서

V와 W는 서로 독립적으로 N 또는 CH이되, V와 W가 동시에 CH일 수는 없으며,

R⁸은 수소, 할로젠, 직쇄형 또는 분지형의 C₁₋₄알킬, 직쇄형 또는 분지형의 히드록시C₁₋₄알킬, 히드록시, -NR¹¹R¹², 직쇄형 또는 분지형의 히드록시C₁₋₄알킬카르보닐, 헤테로사이클로알킬, 히드록시 치환된

헤테로사이클로알킬, 직쇄형 또는 분지형의 할로C₁₋₄알킬 및 직쇄형 또는 분지형의 C₁₋₄알콕시로 이루어진 군에서 선택하며,

R¹¹과 R¹²는 서로 독립적으로 수소, 직쇄형 또는 분지형의 C₁₋₄알킬이거나 직쇄형 또는 분지형의 히드록시C₁₋₄알킬이고,

각각의 R¹⁵는 서로 독립적으로 직쇄 또는 분지형의 C₁₋₄알킬, 직쇄 또는 분지형의 히드록시C₁₋₄알킬 또는 할로젠이고,

p는 정수로서 0~4이며,

s와 t는 서로 독립적인 정수로서, R⁸이 수소일 때에는 0~5이고, R⁸이 수소가 아닐 때에는 0~4이다.

[청구항 7]

청구항 1 내지 6 중 어느 한 항에 있어서,

R¹이 수소, 히드록시 또는 C₁₋₄알콕시이고;

R²가 수소, 할로젠, 직쇄 또는 분지형의 C₁₋₄알킬 또는 직쇄 또는 분지형의 할로C₁₋₄알킬이고;

R³이 수소이고;

R⁴가 할로젠, 히드록시, 직쇄 또는 분지형의 C₁₋₄알콕시, 직쇄 또는 분지형의 히드록시C₁₋₄알킬 또는 직쇄 또는 분지형의 C₁₋₄알킬 이고;

k는 0 내지 2의 정수이고,

R⁵ 및 R⁶은 각각 독립적으로 수소 또는 히드록시이고;

R⁷은 사이클로프로필이고;

Y는 -(CH₂)_m-, -(CH₂)_m-O-(CH₂)_n- 또는 -(CH₂)_m-CO-(CH₂)_n- 이고,

가 헤테로원자가 O, N, 및 S에서 선택된 1-2개의 헤테로원자를

A

포함하는 C_{3-6} 헤테로사이클로알킬이고;

R^{10} 이 서로 독립적으로 히드록시, 직쇄 또는 분지형의 히드록시 C_{1-4} 알킬, 직쇄 또는 분지형의 C_{1-4} 알킬, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{2-9} 헤테로사이클로알킬, 히드록시 C_{2-9} 헤테로사이클로알킬, $-NR^{11}R^{12}$ 또는 $-COR^{13}$ 이고;

q가 0 내지 3의 정수이고;

R^{11} 과 R^{12} 가 각각 독립적으로 수소, 직쇄 또는 분지형의 히드록시 C_{1-4} 알킬 또는 직쇄 또는 분지형의 C_{1-4} 알킬 이고;

R^{13} 이 수소, 직쇄 또는 분지형의 히드록시 C_{1-4} 알킬, 직쇄 또는 분지형의 할로 C_{1-4} 알킬 또는 직쇄 또는 분지형의 C_{1-4} 알킬인 화합물.

[청구항 8]

청구항 1 내지 7 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화학식 1의 화합물은 하기 화합물들로 구성된 군에서 선택되는 것인 화합물:

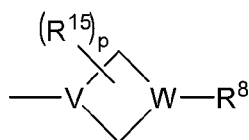
1	2-(4-(3-((5-클로로-4-(6-플루오로-1 <i>H</i> -인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-5-사이클로프로필페닐)피페라진-1-일)에탄-1-올
2	2-(4-(3-((5-클로로-4-(6-메틸-1 <i>H</i> -인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-5-사이클로프로필페닐)피페라진-1-일)에탄-1-올
3	5-클로로- <i>N</i> -(3-사이클로프로필-5-(4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일)페닐)-4-(1 <i>H</i> -인돌-3-일)피리미딘-2-아민
4	(<i>S</i>)-1-((1-(3-((5-클로로-4-(1 <i>H</i> -인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-5-사이클로프로필페닐)피페리딘-4-일)(메틸)아미노)프로판-2-올
5	(<i>S</i>)-1-((1-(3-((5-클로로-4-(6-메틸-1 <i>H</i> -인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-5-사이클로프로필페닐)피페리딘-4-일)(메틸)아미노)프로판-2-올
6	5-클로로- <i>N</i> -(3-사이클로프로필-5-(4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일)페닐)-4-(6-메틸-1 <i>H</i> -인돌-3-일)피리미딘-2-아민
7	2-(4-(3-((5-클로로-4-(6-메톡시-1 <i>H</i> -인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-5-사이클로프로필페닐)피페라진-1-일)에탄-1-올
8	(<i>S</i>)-1-(1-(3-((5-클로로-4-(1 <i>H</i> -인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-5-사이클로프로필페닐)피페리딘-4-일)피롤리딘-3-올
9	(<i>S</i>)-1-(1-(3-((5-클로로-4-(6-메틸-1 <i>H</i> -인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-5-사이클로프로필페닐)피페리딘-4-일)피롤리딘-3-올
10	5-클로로- <i>N</i> -(3-사이클로프로필-5-(4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일)페닐)-4-(6-메톡시-1 <i>H</i> -인돌-3-일)피리미딘-2-아민
11	(<i>S</i>)-1-(1-(3-((5-클로로-4-(6-메톡시-1 <i>H</i> -인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-5-사이클로프로필페닐)피페리딘-4-일)피롤리딘-3-올
12	2-(4-(3-((4-(1 <i>H</i> -인돌-3-일)-5-메틸피리미딘-2-일)아미노)-5-사이클로프로필페닐)피페라진-1-일)에탄-1-올
13	5-클로로- <i>N</i> -(3-사이클로프로필-5-(4-모폴리노피페리딘-1-일)페닐)-4-(6-메틸-1 <i>H</i> -인돌-3-일)피리미딘-2-아민
14	5-클로로- <i>N</i> -(3-사이클로프로필-5-(4-(에틸(메틸)아미노)피페리딘-1-일)페닐)-4-(6-메틸-1 <i>H</i> -인돌-3-일)피리미딘-2-아민
15	5-클로로- <i>N</i> -(3-사이클로프로필-5-(4-(디에틸아미노)피페리딘-1-일)페닐)-4-(6-메틸-1 <i>H</i> -인돌-3-일)피리미딘-2-아민
16	5-클로로- <i>N</i> -(3-사이클로프로필-5-(3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일)페닐)-4-(6-메틸-1 <i>H</i> -인돌-3-일)피리미딘-2-아민

17	2-(4-(3-((5-클로로-4-(6-메틸-1 <i>H</i> -인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-5-사이클로프로필페닐)피페라진-1-일)-2-메틸프로판-1-올
18	<i>N</i> -(3-(4-아미노피페리딘-1-일)-5-사이클로프로필페닐)-5-클로로-4-(6-메틸-1 <i>H</i> -인돌-3-일)피리미딘-2-아민
19	5-클로로- <i>N</i> -(3-사이클로프로필-5-(4-(메틸아미노)피페리딘-1-일)페닐)-4-(6-메틸-1 <i>H</i> -인돌-3-일)피리미딘-2-아민
20	2-(4-(3-((5-클로로-4-(6-플루오로-1 <i>H</i> -인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-5-사이클로프로필페닐)피페라진-1-일)-2-메틸프로판-1-올
21	2-(4-(3-((5-클로로-4-(6-메틸-1 <i>H</i> -인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-5-사이클로프로필페닐)피페리딘-1-일)에탄-1-올
22	2-(4-(3-((5-클로로-4-(6-클로로-1 <i>H</i> -인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-5-사이클로프로필페닐)피페라진-1-일)에탄-1-올
23	5-클로로- <i>N</i> -(3-사이클로프로필-5-(4-(피롤리딘-1-일)피페리딘-1-일)페닐)-4-(6-메틸-1 <i>H</i> -인돌-3-일)피리미딘-2-아민
24	1-(1-(3-((5-클로로-4-(6-메틸-1 <i>H</i> -인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-5-사이클로프로필페닐)피페리딘-4-일)아제티딘-3-올
25	2-(4-(3-((5-클로로-4-(1 <i>H</i> -인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-5-메톡시페닐)피페라진-1-일)에탄-1-올
26	2-(4-(3-((5-클로로-4-(6-플루오로-1 <i>H</i> -인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)페닐)피페라진-1-일)에탄-1-올
27	2-(4-(3-((5-클로로-4-(1 <i>H</i> -인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)페닐)피페리딘-1-일)에탄-1-올
28	2-(4-(3-((5-클로로-4-(1 <i>H</i> -인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)페닐)피페라진-1-일)에탄-1-올
29	5-클로로- <i>N</i> -(3-(4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일)페닐)-4-(1 <i>H</i> -인돌-3-일)피리미딘-2-아민
30	5-클로로- <i>N</i> -(3-(3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일)페닐)-4-(1 <i>H</i> -인돌-3-일)피리미딘-2-아민
31	2-(4-(3-((5-클로로-4-(6-플루오로-1 <i>H</i> -인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-5-메톡시페닐)피페라진-1-일)에탄-1-올
32	2-(4-(3-((5-클로로-4-(1 <i>H</i> -인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-5-이소프로폭시페닐)피페라진-1-일)에탄-1-올

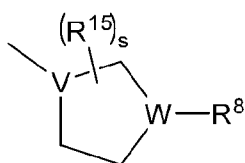
33	2-(4-(3-((5-클로로-4-(6-플루오로-1 <i>H</i> -인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-5-이소프로폭시페닐)피페라진-1-일)에탄-1-올
34	5-클로로- <i>N</i> -(3-사이클로프로필-5-(피페라진-1-일메틸)페닐)-4-(6-플루오로-1 <i>H</i> -인돌-3-일)피리미딘-2-아민
35	2-(4-(3-((5-클로로-4-(6-플루오로-1 <i>H</i> -인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-5-메톡시벤질)피페라진-1-일)에탄-1-올
36	2-(4-(3-((5-클로로-4-(6-플루오로-1 <i>H</i> -인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)벤질)피페라진-1-일)에탄-1-올
37	2-(4-(3-((5-클로로-4-(1 <i>H</i> -인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-5-메톡시벤질)피페라진-1-일)에탄-1-올
38	2-(4-(3-((5-클로로-4-(1 <i>H</i> -인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-5-사이클로프로필벤질)피페라진-1-일)-2-메틸프로판-1-올
39	(<i>S</i>)-1-((1-(3-((5-클로로-4-(1 <i>H</i> -인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-5-사이클로프로필벤질)피페리딘-4-일)(메틸)아미노)프로판-2-올
40	(<i>S</i>)-1-((1-(3-((5-클로로-4-(6-메틸-1 <i>H</i> -인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-5-사이클로프로필벤질)피페리딘-4-일)(메틸)아미노)프로판-2-올
41	2-(4-(3-((5-클로로-4-(6-메틸-1 <i>H</i> -인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-5-사이클로프로필벤질)피페라진-1-일)-2-메틸프로판-1-올
42	(<i>S</i>)-1-(1-(3-((5-클로로-4-(1 <i>H</i> -인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-5-사이클로프로필벤질)피페리딘-4-일)피롤리딘-3-올
43	(<i>S</i>)-1-(1-(3-((5-클로로-4-(6-메틸-1 <i>H</i> -인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-5-사이클로프로필벤질)피페리딘-4-일)피롤리딘-3-올
44	(<i>S</i>)-1-(1-(3-((5-클로로-4-(6-메톡시-1 <i>H</i> -인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-5-사이클로프로필벤질)피페리딘-4-일)피롤리딘-3-올
45	1-(3-((5-클로로-4-(6-메틸-1 <i>H</i> -인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-5-사이클로프로필벤질)피페리딘-4-올
46	(<i>S</i>)-5-클로로- <i>N</i> -(3-사이클로프로필-5-((3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일)메틸)페닐)-4-(6-메틸-1 <i>H</i> -인돌-3-일)피리미딘-2-아민
47	1-(4-(3-((5-클로로-4-(6-플루오로-1 <i>H</i> -인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-5-사이클로프로필벤질)피페라진-1-일)-2-히드록시에탄-1-온
48	1-(4-(3-((5-클로로-4-(6-메틸-1 <i>H</i> -인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-5-사이클로프로필벤질)피페라진-1-일)-2-히드록시에탄-1-온

49	2-(4-(3-((5-클로로-4-(6-에틸-1 <i>H</i> -인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-5-사이클로프로필벤질)피페라진-1-일)에탄-1-올
50	(3-((5-클로로-4-(1 <i>H</i> -인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-5-메톡시페닐)(4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)메탄올
51	1-(2-(3-((5-클로로-4-(6-메틸-1 <i>H</i> -인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-5-사이클로프로필페녹시)에틸)피페리딘-4-올
52	1-(2-(3-((5-클로로-4-(6-메틸-1 <i>H</i> -인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-5-에틸페녹시)에틸)피페리딘-4-올
53	(<i>R</i>)-2-(3-(3-((5-클로로-4-(6-메틸-1 <i>H</i> -인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-5-사이클로프로필페녹시)피롤리딘-1-일)에탄-1-올
54	2-(4-(3-((5-클로로-4-(6-메틸-1 <i>H</i> -인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-5-사이클로프로필페녹시)피페리딘-1-일)에탄-1-올
55	2-(4-(3-((5-클로로-4-(1 <i>H</i> -인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)-5-메톡시페녹시)피페리딘-1-일)에탄-1-올

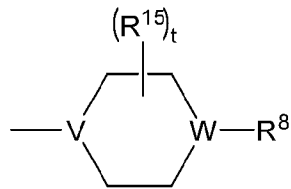
[청구항 9] 청구항 1 내지 8 중 어느 한 항에 있어서,
 R^1 , R^3 , R^5 와 R^6 이 수소이며,
 R^2 가 수소 또는 할로젠이고,
 R^4 가 C_{1-4} 알킬 또는 할로젠이며,
 R^7 이 수소, 직쇄형 또는 분지형의 C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬 또는 C_{1-4} 알콕시이고,
 Y 가 직접 결합, $-CH_2-$, $-O-$, 에틸렌옥시 또는 $-C(=O)-$ 이며,
 Z 가 [화학식 3] 내지 [화학식 5] 중에서 선택하는 어느 하나인 화합물:
[화학식 3]



[화학식 4]



[화학식 5]



단, 상기 화학식 3 내지 5에서

V와 W는 서로 독립적으로 N 또는 CH이되, V와 W가 동시에 CH일 수는 없으며,

R⁸은 수소, 할로젠, 직쇄형 또는 분지형의 C₁₋₄알킬, 직쇄형 또는 분지형의 히드록시C₁₋₄알킬, 히드록시, -NR¹¹R¹², 직쇄형 또는 분지형의 히드록시C₁₋₄알킬카르보닐, 헤테로사이클로알킬, 히드록시 치환된

헤테로사이클로알킬, 직쇄형 또는 분지형의 할로C₁₋₄알킬 및 직쇄형 또는 분지형의 C₁₋₄알콕시로 이루어진 군에서 선택하며,

R¹¹과 R¹²는 서로 독립적으로 수소, 직쇄형 또는 분지형의 C₁₋₄알킬이거나 직쇄형 또는 분지형의 히드록시C₁₋₄알킬이고,

각각의 R¹⁵는 서로 독립적으로 직쇄 또는 분지형의 C₁₋₄알킬, 직쇄 또는 분지형의 히드록시C₁₋₄알킬 또는 할로젠이고,

p는 정수로서 0~4이며,

s와 t는 서로 독립적인 정수로서, R⁸이 수소일 때에는 0~5이고, R⁸이 수소가 아닐 때에는 0~4이다.

[청구항 10] 청구항 1 내지 9 중 어느 한 항에 있어서,

R⁷이 수소 또는 C₃₋₇사이클로알킬이고,

Y가 직접 결합 또는 -CH₂-이며,

Z가 [화학식 4] 또는 [화학식 5]이고,

R⁸이 수소, 직쇄형 또는 분지형의 C₁₋₄알킬, 직쇄형 또는 분지형의 히드록시C₁₋₄알킬, 헤테로사이클로알킬 또는 히드록시 치환된 헤테로사이클로알킬이며,

각각의 R¹⁵가 서로 독립적으로 직쇄 또는 분지형의 C₁₋₄알킬, 직쇄 또는 분지형의 히드록시C₁₋₄알킬 또는 할로젠인 화합물.

[청구항 11] 부형제와 청구항 1 내지 10 중 어느 한 항에 따른 화합물을 유효량으로 포함하는 암의 예방 또는 치료용 약학 조성물.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2018/001193

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 403/14(2006.01)i, A61K 31/506(2006.01)i, A61K 31/404(2006.01)i, A61K 31/495(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D 403/14; A61K 31/397; C07D 471/04; A61K 31/506; A61K 31/5377; C07D 403/04; C07D 401/14; A61K 31/404; A61K 31/495

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Korean Utility models and applications for Utility models: IPC as above

Japanese Utility models and applications for Utility models: IPC as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

eKOMPASS (KIPO internal), STN (Registry, Caplus) & Keywords: cancer, kinase, pyrimidine

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2011-0183975 A1 (GOTO, Y. et al.) 28 July 2011 See claims 1, 12; and example 47.	1-3
X	WO 2015-154039 A2 (SYROS PHARMACEUTICALS, INC.) 08 October 2015 See compound 142; claims 36, 41; and figure 1F.	1-3
X	US 2011-0015173 A1 (FLORJANCIC, A. S. et al.) 20 January 2011 See example 237; and claims 17-19.	1-3
X	US 2009-0318446 A1 (FISCHER, P. M. et al.) 24 December 2009 See claims 1-60; and table 1.	1-3
X	WO 2014-155300 A2 (AURIGENE DISCOVERY TECHNOLOGIES LIMITED) 02 October 2014 See pages 67-69; and claims 1-24.	1-3



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date

“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

02 MAY 2018 (02.05.2018)

Date of mailing of the international search report

02 MAY 2018 (02.05.2018)

Name and mailing address of the ISA/KR

Korean Intellectual Property Office
Government Complex-Daejeon, 189 Seonsa-ro, Daejeon 302-701,
Republic of Korea

Facsimile No. +82-42-481-8578

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2018/001193

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☒ Claims Nos.: **4-11**
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2018/001193

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
US 2011-0183975 A1	28/07/2011	WO 2010-042337 A1	15/04/2010
WO 2015-154039 A2	08/10/2015	AU 2015-240535 A1	20/10/2016
		CA 2944669 A1	08/10/2015
		CN 106458990 A	22/02/2017
		EP 3126352 A2	08/02/2017
		JP 2017-510651 A	13/04/2017
		KR 10-2017-0003553 A	09/01/2017
		MX 2016012967 A	10/05/2017
		PH 12016501935 A1	09/01/2017
		SG 11201608242 A	28/10/2016
		US 2017-0183355 A1	29/06/2017
		WO 2015-154038 A1	08/10/2015
		WO 2015-154039 A3	03/12/2015
		WO 2015-154039 A8	27/10/2016
US 2011-0015173 A1	20/01/2011	CA 2767089 A1	20/01/2011
		CN 102471339 A	23/05/2012
		EP 2454257 A1	23/05/2012
		EP 2454257 B1	21/08/2013
		ES 2432029 T3	29/11/2013
		JP 2012-533553 A	27/12/2012
		MX 2012000709 A	16/03/2012
		US 8435980 B2	07/05/2013
		WO 2011-008915 A1	20/01/2011
US 2009-0318446 A1	24/12/2009	AU 2006-205710 A1	20/07/2006
		BR P10606313 A2	16/06/2009
		CA 2592723 A1	20/07/2006
		CN 101111490 A	23/01/2008
		EP 1836194 A1	26/09/2007
		IL 184313 A	31/10/2007
		JP 2008-526824 A	24/07/2008
		MX 2007008373 A	06/09/2007
		WO 2006-075152 A1	20/07/2006
WO 2014-155300 A2	02/10/2014	WO 2014-155300 A3	02/04/2015

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))

C07D 403/14(2006.01)i, A61K 31/506(2006.01)i, A61K 31/404(2006.01)i, A61K 31/495(2006.01)i

B. 조사된 분야

조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)

C07D 403/14; A61K 31/397; C07D 471/04; A61K 31/506; A61K 31/5377; C07D 403/04; C07D 401/14; A61K 31/404; A61K 31/495

조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌

한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC
일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC

국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우))

eKOMPASS(특허청 내부검색 시스템), STN (Registry, Caplus) & 키워드: 암, 키나아제, 피리미딘

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
X	US 2011-0183975 A1 (GOTO, Y. 등) 2011.07.28 청구항 1, 12; 및 실시예 47 참조.	1-3
X	WO 2015-154039 A2 (SYROS PHARMACEUTICALS, INC.) 2015.10.08 화합물 142; 청구항 36, 41; 및 도면 1F 참조.	1-3
X	US 2011-0015173 A1 (FLORJANCIC, A. S. 등) 2011.01.20 실시예 237; 및 청구항 17-19 참조.	1-3
X	US 2009-0318446 A1 (FISCHER, P. M. 등) 2009.12.24 청구항 1-60; 및 표 1 참조.	1-3
X	WO 2014-155300 A2 (AURIGENE DISCOVERY TECHNOLOGIES LIMITED) 2014.10.02 페이지 67-69; 및 청구항 1-24 참조.	1-3

☐ 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다.

☒ 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.

* 인용된 문헌의 특별 카테고리:

“A” 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌

“T” 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌

“E” 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌

“X” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다.

“L” 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌

“Y” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다.

“O” 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌

“&” 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌

“P” 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌

국제조사의 실제 완료일

2018년 05월 02일 (02.05.2018)

국제조사보고서 발송일

2018년 05월 02일 (02.05.2018)

ISA/KR의 명칭 및 우편주소



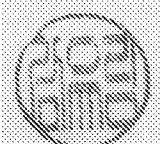
대한민국 특허청
(35208) 대전광역시 서구 청사로 189,
4동 (둔산동, 정부대전청사)

팩스 번호 +82-42-481-8578

심사관

감유림

전화번호 +82-42-481-3516



제2기재란 일부 청구항을 조사할 수 없는 경우의 의견(첫 번째 용지의 2의 계속)

PCT 제17조(2)(a)의 규정에 따라 다음과 같은 이유로 일부 청구항에 대하여 본 국제조사보고서가 작성되지 아니하였습니다.

1. ☐ 청구항:
이 청구항은 본 기관이 조사할 필요가 없는 대상에 관련됩니다. 즉,
2. ☐ 청구항:
이 청구항은 유효한 국제조사를 수행할 수 없을 정도로 소정의 요건을 충족하지 아니하는 국제출원의 부분과 관련됩니다. 구체적으로는,
3. ☒ 청구항: 4-11
이 청구항은 종속청구항이나 PCT규칙 6.4(a)의 두 번째 및 세 번째 문장의 규정에 따라 작성되어 있지 않습니다.

제3기재란 발명의 단일성이 결여된 경우의 의견(첫 번째 용지의 3의 계속)

본 국제조사기관은 본 국제출원에 다음과 같이 다수의 발명이 있다고 봅니다.

1. ☐ 출원인이 모든 추가수수료를 기간 내에 납부하였으므로, 본 국제조사보고서는 모든 조사 가능한 청구항을 대상으로 합니다.
2. ☐ 추가수수료 납부를 요구하지 않고도 모든 조사 가능한 청구항을 조사할 수 있었으므로, 본 기관은 추가수수료 납부를 요구하지 아니하였습니다.
3. ☐ 출원인이 추가수수료의 일부만을 기간 내에 납부하였으므로, 본 국제조사보고서는 수수료가 납부된 청구항만을 대상으로 합니다. 구체적인 청구항은 아래와 같습니다.
4. ☐ 출원인이 기간 내에 추가수수료를 납부하지 아니하였습니다. 따라서 본 국제조사보고서는 청구범위에 처음 기재된 발명에 한정되어 있으며, 해당 청구항은 아래와 같습니다.

이의신청에
관한 기재

- ☐ 출원인의 이의신청 및 이의신청료 납부(해당하는 경우)와 함께 추가수수료가 납부되었습니다.
- ☐ 출원인의 이의신청과 함께 추가수수료가 납부되었으나 이의신청료가 보정요구서에 명시된 기간 내에 납부되지 아니하였습니다.
- ☐ 이의신청 없이 추가수수료가 납부되었습니다.

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
US 2011-0183975 A1	2011/07/28	WO 2010-042337 A1	2010/04/15
WO 2015-154039 A2	2015/10/08	AU 2015-240535 A1	2016/10/20
		CA 2944669 A1	2015/10/08
		CN 106458990 A	2017/02/22
		EP 3126352 A2	2017/02/08
		JP 2017-510651 A	2017/04/13
		KR 10-2017-0003553 A	2017/01/09
		MX 2016012967 A	2017/05/10
		PH 12016501935 A1	2017/01/09
		SG 11201608242 A	2016/10/28
		US 2017-0183355 A1	2017/06/29
		WO 2015-154038 A1	2015/10/08
		WO 2015-154039 A3	2015/12/03
		WO 2015-154039 A8	2016/10/27
US 2011-0015173 A1	2011/01/20	CA 2767089 A1	2011/01/20
		CN 102471339 A	2012/05/23
		EP 2454257 A1	2012/05/23
		EP 2454257 B1	2013/08/21
		ES 2432029 T3	2013/11/29
		JP 2012-533553 A	2012/12/27
		MX 2012000709 A	2012/03/16
		US 8435980 B2	2013/05/07
		WO 2011-008915 A1	2011/01/20
US 2009-0318446 A1	2009/12/24	AU 2006-205710 A1	2006/07/20
		BR PI0606313 A2	2009/06/16
		CA 2592723 A1	2006/07/20
		CN 101111490 A	2008/01/23
		EP 1836194 A1	2007/09/26
		IL 184313 A	2007/10/31
		JP 2008-526824 A	2008/07/24
		MX 2007008373 A	2007/09/06
		WO 2006-075152 A1	2006/07/20
WO 2014-155300 A2	2014/10/02	WO 2014-155300 A3	2015/04/02