

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0023339

(43) 공개일자 2025년02월18일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07D 249/06 (2006.01) A61K 31/4192 (2006.01)

A61K 31/496 (2024.01) A61P 35/02 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01) C07D 401/14 (2006.01)

C07D 403/10 (2006.01) C07D 403/12 (2006.01)

C07D 403/14 (2006.01) C07D 405/12 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

(52) CPC특허분류

C07D 249/06 (2013.01)

A61K 31/4192 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2024-7034050

(22) 출원일자(국제) 2023년03월10일

심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2024년10월11일

(86) 국제출원번호 PCT/US2023/015024

(87) 국제공개번호 WO 2023/177593

국제공개일자 2023년09월21일

(30) 우선권주장

63/319,582 2022년03월14일 미국(US)

(71) 출원인

후야바이오 인터내셔널, 엘엘씨

미국 캘리포니아 92130 샌디에고 스위트 138 하이
블러프 드라이브 12531

차이나 파마슈티칼 유니버시티

중국 211198 지양수 난징 지양닝 룡미안 애비뉴
넘버 639

(72) 발명자

유 치동

중국 장쑤성 211198 난징 지양닝 639 룡맨 애비뉴

구오 샤오커

중국 장쑤성 211198 난징 지양닝 639 룡맨 애비뉴
(뒷면에 계속)

(74) 대리인

특허법인아주

전체 청구항 수 : 총 14 항

(54) 발명의 명칭 페닐 트라이아졸 MLL1-WDR5 단백질-단백질 상호작용 저해제

(57) 요약

페닐 트라이아졸 MLL1-WDR5 단백질-단백질 상호작용 저해제, 약제학적 조성물 및 사용 방법이 본 명세서에 기재된다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/496 (2024.01)
A61P 35/02 (2018.01)
C07D 401/12 (2013.01)
C07D 401/14 (2013.01)
C07D 403/10 (2013.01)
C07D 403/12 (2013.01)
C07D 403/14 (2013.01)
C07D 405/12 (2013.01)
C07D 405/14 (2013.01)

(72) 발명자

샤오제이 파보드

미국 캘리포니아주 92130 샌디에이고 스위트 138
12531 하이 블러프 드라이브

첸 신

중국 장쑤성 211198 난징 지양닝 639 룡뎰 애비뉴

샘플 제이. 에드워드

미국 캘리포니아주 92130 샌디에이고 스위트 138
12531 하이 블러프 드라이브

지양 정위

중국 장쑤성 211198 난징 지양닝 639 룡뎰 애비뉴

쑤 샤오리

중국 장쑤성 211198 난징 지양닝 639 룡뎰 애비뉴

길링스 미래유

미국 캘리포니아주 92130 샌디에이고 스위트 138
12531 하이 블러프 드라이브

명세서

청구범위

청구항 1

본 명세서에 기재된 바와 같은 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V 또는 화학식 VI의 구조를 갖는 화합물, 또는 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 다형체 또는 프로드러그.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 화합물은 화학식 I의 구조를 갖되, 상기 화합물은 표 1로부터 선택된 화합물, 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 다형체 또는 프로드러그.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 화합물은 화학식 II 또는 화학식 III의 구조를 갖되, 상기 화합물은 표 1로부터 선택된 화합물, 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 다형체 또는 프로드러그.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 화합물은 화학식 III의 구조를 갖되, 상기 화합물은 표 2로부터 선택된 화합물, 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 다형체 또는 프로드러그.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 화합물은 화학식 I 또는 화학식 III의 구조를 갖되, 상기 화합물은 표 2로부터 선택된 화합물, 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 다형체 또는 프로드러그.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 화합물은 화학식 IV의 구조를 갖되, 상기 화합물은 표 3으로부터 선택된 화합물, 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 다형체 또는 프로드러그.

청구항 7

제1항에 있어서, 상기 화합물은 화학식 V의 구조를 갖되, 상기 화합물은 표 3으로부터 선택된 화합물, 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 다형체 또는 프로드러그.

청구항 8

제1항에 있어서, 상기 화합물은 화학식 VI의 구조를 갖되, 상기 화합물은 표 3으로부터 선택된 화합물, 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 다형체 또는 프로드러그.

청구항 9

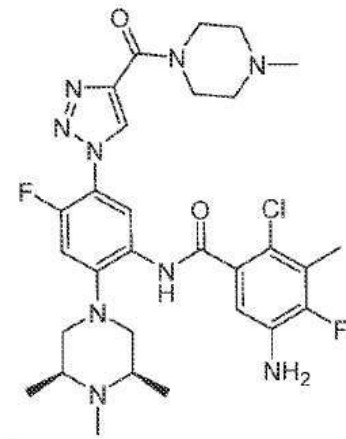
제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 DDO-2093의 구조를 갖지 않는, 화합물.

청구항 10

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 DDO-2213의 구조를 갖지 않는, 화합물.

청구항 11

제1항에 있어서, 상기 화합물은 하기 식을 갖는 화합물:



, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 다형체 또는 프로드러그, 및 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 13

급성 백혈병의 치료 또는 예방을 필요로 하는 환자의 급성 백혈병의 치료 또는 예방 방법으로서, 치료적으로 허용 가능한 용량의 제1항 내지 제10항 중 어느 한 항의 화합물 또는 제12항의 약제학적 조성물을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 14

제12항에 있어서, 상기 급성 백혈병은 MLL1 유전자 재배열을 갖는 급성 백혈병인, 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 상호 참조

[0002] 본 출원은 2022년 3월 14일자로 출원된 미국 특허 가출원 제63/319,582호의 우선권 이익을 주장하며, 이 기초출원의 내용은 이의 전문이 본 명세서에 참조에 의해 인용된다.

[0003] 기술분야

[0004] 본 발명은 약화학 분야, 더 구체적으로는 MLL1-WDR5 단백질-단백질 상호작용을 저해하는 페닐 트라이아졸, 및 이의 제조 및 의학적 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0005] 히스톤 H3K4에 대한 메틸 트랜스퍼라제 MLL1 유전자의 전좌 및 재배열은 혼합 계통 백혈병(MLL1, 급성 골수성 백혈병 및 급성 림프구성 백혈병)을 유발할 수 있다. MLL1 유전자 재배열은 백혈병 환자의 약 10%에서 발견된다. 재배열 시, MLL1 유전자는 다른 샤페론 유전자와 융합하여 융합 유전자를 형성하고, 발암성 MLL 융합 단백질이 발현된다. 융합 단백질은 RNA 중합효소 II(Pol II) 관련 신장 인자와 상호작용하여 초신장 복합체(super elongation complex: SEC)를 형성할 수 있다. 복합체는 Pol II를 통해 MLL1에 의해 조절된 Hox 유전자의 비정상적 발현을 유발할 수 있고, 이는 MLL1 백혈병 발병을 유도하는 일련의 심각한 결과를 야기한다.

[0006] MLL1 유전자의 염색체 전좌는 단일대립유전자성(monoallelic)이고, 야생형 MLL1이 있다. 야생형 MLL1 대립유전자가 녹아웃될 때, MLL1 융합 단백질 단독은 백혈병을 유발하지 않을 것이고, 야생형 MLL1의 효소 활성화는 MLL1 융합 단백질이 백혈병을 유발하는 데 필요하다. 따라서, 야생형 MLL1의 효소 활성화의 특이적 저해는 백혈병을 치료하는 효과를 달성할 수 있다.

[0007] MLL1 단독에 의한 H3K4 메틸화에 대한 촉매 활성화는 매우 약하며, 단일메틸화만을 초래할 수 있고; 효소 촉매 활성화는 MLL1 코어 촉매 복합체의 형성 시 크게 개선되며, 특히 H3K4me2에 대한 촉매 활성화가 개선된다. MLL-C-말단

의 WIN 모티프 모이어티는 WDR5, RbBP5, Ash2L 및 DPY30에 결합하여 복합체를 형성할 수 있다. MLL1은 C-말단의 WIN 모티프 모이어티를 통해 WDR5와 직접적으로 상호작용하여, MLL1SET의 촉매적 도메인과 다른 단백질 복합체 사이의 상호작용을 매개한다. WDR5가 녹아아웃될 때, H3K4me2/3의 수준은 감소되고, Hox 유전자 발현은 하향조절된다.

[0008] 따라서, MLL1-WDR5의 단백질-단백질 상호작용을 방해하는 소분자 저해제의 사용은 MLL1 효소 활성을 저해하고 Hox 및 Meis-1 유전자 발현을 하향조절하여 백혈병의 진행을 차단하는 효과적인 방법이다. MLL1-WDR5 단백질-단백질 상호작용 저해제는 W02019205687A1에 기재되었고, 이는 본 명세서에 전문이 참조에 의해 인용된다. 추가 및/또는 추가 개선된 특성을 갖는 MLL1-WDR5 단백질-단백질 상호작용 저해제에 대한 필요가 존재한다.

발명의 내용

[0009] 전술한 필요와 추가적인 필요가 본 명세서에 기재된 실시형태에 의해 충족된다. MLL1-WDR5 단백질-단백질 상호작용을 조절할 수 있는 소분자 및 조성물, 및 화합물 및 조성물을 사용하는 방법이 본 명세서에 제공된다. MLL1-WDR5 단백질-단백질 상호작용의 저해제는 MLL1의 효소 촉매 활성을 저해하고, H3K4의 메틸화 수준 및 백혈병 세포의 세포자멸사를 유도하는 Hox 및 Meis-1 유전자의 유전자 발현 수준을 하향조절한다. 따라서, 본 명세서에 기재된 화합물 및 조성물은 암, 예컨대, 이하로 제한되는 것은 아니지만, 백혈병을 치료하기 위해 사용될 수 있다.

[0010] 본 명세서에 기재된 일부 실시형태는 페닐 트라이아졸 화합물, 또는 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 용매화물이다. 일부 실시형태에서, 화합물은 표 1, 표 2, 표 3 또는 표 4에 기재되어 있다.

[0011] 본 명세서에 기재된 일부 실시형태는 본 명세서에 기재된 바와 같은 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물, 및 1종 이상의 약제학적으로 허용 가능한 담체, 희석제 및 부형제를 포함하는, 약제학적 조성물이다.

[0012] 본 명세서에 제공된 일부 실시형태는 치료적으로 허용 가능한 용량의 본 명세서에 기재된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 급성 백혈병 치료 또는 예방을 필요로 하는 환자의 급성 백혈병의 치료 또는 예방 방법이다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 약제학적 조성물을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 급성 백혈병의 치료 또는 예방을 필요로 하는 환자의 급성 백혈병의 치료 또는 예방 방법이 본 명세서에 제공된다. 일부 실시형태에서, 급성 백혈병은 MLL1 유전자 재배열을 갖는 급성 백혈병이다.

[0013] 본 명세서에 기재된 방법 및 조성물의 다른 목적, 특징 및 이점은 다음의 상세한 설명으로부터 자명하게 될 것이다. 그러나, 상세한 설명 및 구체적인 실시예는, 구체적인 실시형태를 나타내지만, 본 개시내용의 사상과 범주 내의 다양한 변화 및 변형이 상세한 설명으로부터 당업자에게 자명하게 될 것이기 때문에, 단지 예로서 주어진다. 이는 이해되어야 한다.

[0014] 참조에 의한 인용

[0015] 본 명세서에 언급된 모든 간행물, 특허 및 특허 출원은 각각의 개개 간행물, 특허 또는 특허 출원이 참조에 의해 인용되는 것으로 구체적이고 개별적으로 표시되는 것과 동일한 정도로 본 명세서에 참조에 의해 인용된다.

[0016] 본 개시내용의 다양한 양상은 특히 첨부되는 청구범위에 제시된다. 본 개시내용의 특징 및 이점의 양호한 이해는 본 개시내용의 원리가 이용되는 예시적인 실시형태를 제시하는 다음의 상세한 설명 및 아래의 수반하는 도면을 참조로 하여 얻을 수 있다.

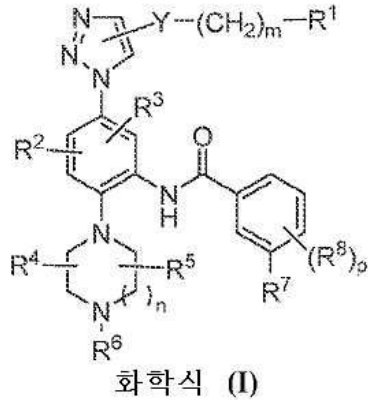
발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0017] 본 명세서에 기재된 바와 같은 페닐 트라이아졸 화합물 및 아닐린 화합물은 MLL1-WDR5 단백질-단백질 상호작용에 대해 강한 저해 활성을 갖고, 세포 수준에서 MLL1의 MLL1 촉매 활성을 감소시키고, Hox 및 Meis-1 유전자의 발현을 하향조절하고, 백혈병 세포의 세포자멸사를 유도한다. 추가로, 본 명세서에 기재된 화합물은 양호한 수용해도 및 약제학적 안전성을 나타내고, 암, 예컨대, 이하로 제한되는 것은 아니지만, 백혈병의 치료를 사용될 수 있다.

[0018] 화합물

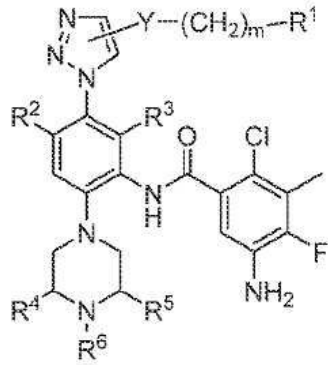
[0019] 일부 실시형태에서, 하기 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이 본 명

세서에 기재된다:



- [0020] ;
- [0021] 식 중,
- [0022] Y는 존재하지 않거나, -O-, -S-, -C(O)-, -CH₂O-, -(CO)O-, -O(CO)-, -NR¹⁰-, -C(O)NR¹¹- 또는 -NR¹²C(O)-이 되,
- [0023] R¹⁰, R¹¹ 및 R¹²는 각각 독립적으로 수소, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 할로알킬, 또는 치환 또는 비치환된 페닐이고(여기서, 페닐은 할로젠, 아미노, 사이아노, 하이드록실, 트라이플루오로, -C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 알콕시, 카복실 또는 이미다졸릴 중 하나, 둘 또는 셋으로 치환됨);
- [0024] R¹은 수소, 하이드록실, 티올, 카복실, 사이아노, C₁-C₄ 알킬, 치환된 C₁-C₄ 알킬, 치환 또는 비치환된 페닐, {치환체는 C₁-C₄ 알콕시임}, 치환 또는 비치환된 C₃-C₆ 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 질소- 또는 산소-함유 3 내지 7원 복소환식 고리, 또는 질소와 산소를 둘 다 포함하는 치환 또는 비치환된 3 내지 7원 복소환식 고리이 되, 복소환식 고리 상의 치환체는 선택적으로 헤테로원자; 질소 또는 산소 또는 둘 다 포함하는 불포화 헤테로 사이클로알킬, -NR¹³COR¹⁴, -OR¹⁷-, -C(O)O-R¹⁷, -O(CO)O-R¹⁷ -C(O)NR^{15,16}R 또는 -NR^{15,16}R에 있을 수 있고,
- [0025] R¹³은 수소, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 할로알킬, 치환 또는 비치환된 페닐이며,
- [0026] R¹⁴는 수소, 아미노, 하이드록실, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 알콕시, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된 질소- 또는 산소-함유 3 내지 7원 복소환식 고리이 되, 복소환식 고리 상의 치환체는 헤테로원자 상에 있을 수 있고;
- [0027] R¹⁵ 및 R¹⁶은 각각 독립적으로 수소, C₁-C₄ 알킬, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된 C₃-C₇ 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 질소- 또는 산소- 또는 둘 다 포함하는 3 내지 7원 복소환식 고리이며{여기서, 복소환식 고리는 아릴, 부분적 불포화, 또는 완전 불포화일 수 있되, 복소환식 고리 상의 치환체는 헤테로원자 상에 있을 수 있거나}, 또는
- [0028] R¹⁵ 및 R¹⁶은 함께 질소-, 산소-, 또는 질소와 산소- 또는 질소와 질소 또는 산소와 산소 포함 3 내지 7원 복소환식 고리를 형성하되, 복소환식 고리는 독립적으로 할로젠, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 알콕시, 아미노, 하이드록실, 티올, 카복실, 사이아노, 트라이플루오로메틸 또는 이미다졸릴인 1, 2 또는 3개의 치환체로 선택적으로 치환되고; 복소환식 고리 상의 치환체는 헤테로원자 상에 있을 수 있고;
- [0029] R¹⁷은 C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 할로알킬, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된 C₃-C₇ 사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 질소- 또는 산소- 또는 둘 다 포함하는 3 내지 7원 복소환식 고리이 되; 복소환식 고리 상의 치환체는 헤테로원자 상에 있을 수 있고;
- [0030] R² 및 R³은 독립적으로 수소, 할로젠, 메틸, 메톡시, 다이플루오로메톡시 또는 트라이플루오로메톡시이며;
- [0031] R⁴, R⁵ 및 R⁶은 각각 독립적으로 수소, C₁-C₆ 알킬 또는 C₃-C₆ 사이클로알킬이고;

- [0032] 각각의 R^7 및 R^8 은 독립적으로 수소, 할로젠, 아미노, 사이아노, 하이드록시, 티올, 나이트로, C_1-C_6 알킬, C_3-C_7 사이클로알킬, C_1-C_6 알콕시, C_3-C_7 사이클로알콕시, 트라이플루오로메틸, 다이플루오로메틸, 트라이플루오로메톡시, 다이플루오로메톡시, C_1-C_6 알킬티오, C_1-C_6 알킬설펜일, C_1-C_6 알킬설폰일, 하이드록시- (C_1-C_6) 알킬, 아미노- (C_1-C_6) 알킬 또는 $-C(O)NR^{1A}R^{1B}$ 이되, R^{1A} 및 R^{1B} 은 각각 독립적으로 수소 또는 C_1-C_6 알킬이며;
- [0033] m은 0 내지 5의 정수이고;
- [0034] n은 0 내지 2의 정수이며; 그리고
- [0035] p는 0 내지 3의 정수이다.
- [0036] 일부 실시형태에서, R^7 은 수소, 할로젠, 아미노, 티올, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, 트라이플루오로메틸, 다이플루오로메틸, 트라이플루오로메톡시, 다이플루오로메톡시, 나이트로 또는 사이아노이다. 일부 실시형태에서, 각각의 R^7 및 R^8 은 독립적으로 수소, 클로로, 플루오로, 브로모, 아미노, 사이아노, 메틸, 메톡시, 트라이플루오로메틸, 다이플루오로메틸 또는 트라이플루오로메틸이다. 일부 실시형태에서, R^7 은 $-Cl$, $-F$, $-OH$, $-CF_3$, $-CH_3$, $-CF_3$ 또는 $-OCH_3$ 이다. 일부 실시형태에서, R^7 은 $-NO_2$ 또는 $-NH_2$ 이다. 일부 실시형태에서, R^7 은 $-NH_2$ 이다. 일부 실시형태에서, R^7 은 $-C(O)NH_2$ 이다. 일부 실시형태에서, R^7 은 $-OH$, $-SH$, $-OMe$, $-SMe$ 또는 $-NMe$ 이다.
- [0037] 일부 실시형태에서, 각각의 R^8 은 독립적으로 수소, 할로젠, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, 트라이플루오로메틸, 다이플루오로메틸, 트라이플루오로메톡시, 다이플루오로메톡시, 아미노, 나이트로 또는 사이아노이다. 일부 실시형태에서, 각각의 R^8 은 독립적으로 수소, 클로로, 플루오로, 브로모, 아미노, 사이아노, 메틸, 메톡시, 트라이플루오로메틸, 다이플루오로메틸 또는 트라이플루오로메틸이다. 일부 실시형태에서, 각각의 R^8 은 독립적으로 $-Cl$, $-F$, $-OH$, $-CF_3$, $-CH_3$ 또는 $-OCH_3$ 이다. 일부 실시형태에서, 각각의 R^8 은 독립적으로 $-CH_3$, $-Cl$ 또는 $-F$ 이다. 일부 실시형태에서, 각각의 R^9 은 독립적으로 $-OCF_3$ 또는 $-CF_3$ 이다. 일부 실시형태에서, 각각의 R^8 은 독립적으로 수소이다. 일부 실시형태에서, 각각의 R^8 은 독립적으로 $-C(O)NH_2$ 이다. 일부 실시형태에서, 각각의 R^7 은 독립적으로 $-OH$, $-SH$, $-OMe$, $-SMe$ 또는 $-NMe$ 이다.
- [0038] 일부 실시형태에서, p는 1, 2 또는 3이다. 일부 실시형태에서, p는 1 또는 2이다. 일부 실시형태에서, m은 1이다. 일부 실시형태에서, p는 2이다. 일부 실시형태에서, p는 3이다. 일부 실시형태에서, p는 0이다.
- [0039] 일부 실시형태에서, n은 1 또는 2이다. 일부 실시형태에서, n은 1이다. 일부 실시형태에서, n은 2이다. 일부 실시형태에서, n은 0이다.
- [0040] 일부 실시형태에서, 치환된 페닐은 4-클로로-2-플루오로-3-메틸아닐린이 아니다.
- [0041] 일부 실시형태에서, 치환된 페닐은 4-클로로-2-플루오로-3-메틸아닐린이다.
- [0042] 화학식 (I)의 화합물의 일부 실시형태는 MLL1-WDR5 단백질-단백질 상호작용의 저해제이다.
- [0043] 일부 실시형태에서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식 (II)의 구조를 갖거나, 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:



화학식 (II)

[0044]

[0045]

[0046]

본 명세서에서 달리 정의되지 않는 한, 변수 기는 화학식 (I)에서 제공된 정의를 갖는다.

일부 실시형태에서, Y는 -O-, -S-, -C(O)-, -CH₂O-, -NR¹⁰-, -C(O)NR¹¹- 또는 -NR¹²C(O)-이다. 일부 실시형태에서, Y는 -O- 또는 -NR¹⁰-이다. 일부 실시형태에서, Y는 -O- 또는 -NR¹⁰-이되, R¹⁰은 수소 또는 C₁-C₄ 알킬이다. 일부 실시형태에서, Y는 -O-이다. 일부 실시형태에서, Y는 -NR¹⁰-이다. 일부 실시형태에서, Y는 -NH-이다. 일부 실시형태에서, Y는 -NCH₃-이다. 일부 실시형태에서, Y는 -S-이다. 일부 실시형태에서, Y는 -C(O)-이다. 일부 실시형태에서, Y는 -CH₂O-이다.

[0047]

일부 실시형태에서, Y는 -C(O)NR¹¹이다. 일부 실시형태에서, Y는 -C(O)NR¹¹-이되, R¹¹은 수소 또는 C₁-C₄ 알킬이다. 일부 실시형태에서, Y는 -C(O)NH-이다. 일부 실시형태에서, Y는 -C(O)N(CH₃)-이다. 일부 실시형태에서, Y는 -NR¹²C(O)-이다. 일부 실시형태에서, Y는 -NR¹²C(O)-이되, R¹¹은 수소 또는 C₁-C₄ 알킬이다. 일부 실시형태에서, Y는 -NHC(O)-이다. 일부 실시형태에서, Y는 -N(CH₃)C(O)-이다.

[0048]

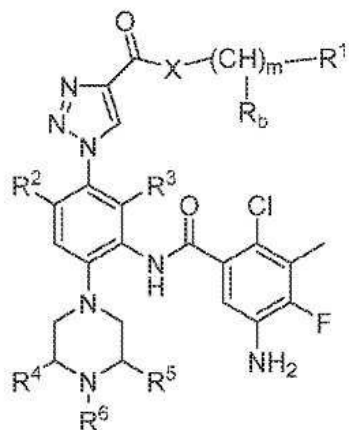
일부 실시형태에서, Y는 존재하지 않는다.

[0049]

화학식 (II)의 화합물의 일부 실시형태는 MLL1-WDR5 단백질-단백질 상호작용의 저해제이다.

[0050]

일부 실시형태에서, 화합물은 하기 화학식 (III)의 구조를 갖거나, 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:



화학식 (III)

[0051]

식 중,

[0053]

X는 -O- 또는 -NR¹⁷-이되,

- [0054] R^{17} 은 수소 또는 C_1-C_6 알킬이다.
- [0055] 일부 실시형태에서, X는 -O-이다. 일부 실시형태에서, X는 $-NR^{1A}$ -이다. 일부 실시형태에서, X는 -NH-이다. 일부 실시형태에서, X는 $-N(CH_3)-$ 이다.
- [0056] 일부 실시형태에서, m은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이다. 일부 실시형태에서, m은 1, 2, 3 또는 4이다. 일부 실시형태에서, m은 1, 2 또는 3이다. 일부 실시형태에서, m은 1이다. 일부 실시형태에서, m은 2이다. 일부 실시형태에서, m은 3이다. 일부 실시형태에서, m은 4이다. 일부 실시형태에서, m은 5이다. 일부 실시형태에서, m은 6이다.
- [0057] 일부 실시형태에서, m이 1 초과일 때, R^b 는 연결에서 임의의 C 원자를 통해 연결될 수 있다. 일부 실시형태에서, R^b 는 수소, C_1-C_6 알킬, 치환 또는 비치환된 C_3-C_6 헤테로사이클로알킬이다(여기서, 치환체는 C_1-C_6 알킬이고, 치환체는 선택적으로 헤테로원자 상에 존재할 수 있음).
- [0058] 일부 실시형태에서, R^1 은 아미노, 하이드록실, 티올, 카복실, 사이아노, C_1-C_4 알킬, C_1-C_6 알콕시, 치환 또는 비치환된 페닐, 또는 치환 또는 비치환된 질소- 또는 산소-함유 3 내지 7원 복소환식 고리이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 수소이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 하이드록실, 티올, 카복실, 사이아노, C_1-C_4 알킬 또는 C_1-C_6 알콕시이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 -OH, -SH, -CN, $-CH_3$ 또는 $-OCH_3$ 이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 페닐이다.
- [0059] 일부 실시형태에서, R^1 은 치환 또는 비치환된 질소- 또는 산소-함유 3 내지 7원 복소환식 고리이다. 일부 실시형태에서, 질소- 또는 산소-함유 3 내지 7원 복소환식 고리는 피롤리딘, 피페리딘, 피페라진 또는 몰폴린이다. 일부 실시형태에서, 질소- 또는 산소-함유 3 내지 7원 복소환식 고리는 피롤리딘이다. 일부 실시형태에서, 3 내지 7원 고리는 피페리딘이다. 일부 실시형태에서, 3 내지 7원 고리는 피페라진이다. 일부 실시형태에서, 3 내지 7원 고리는 몰폴린이다.
- [0060] 일부 실시형태에서, R^1 은 $-NR^{13}COR^{14}$, $-C(O)NR^{15}R^{16}$ 또는 $-NR^{15}R^{16}$ 이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 $-NR^{13}COR^{14}$ 이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 $-C(O)NR^{15}R^{16}$ 이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 $-NR^{15}R^{16}$ 이다.
- [0061] 일부 실시형태에서, R^1 은 $-NR^{15}R^{16}$ 이되, R^{15} 와 R^{16} 은 이들이 부착된 질소와 함께 결합되어 질소- 또는 산소-함유 3 내지 7원 복소환식 고리를 형성한다. 일부 실시형태에서, 3 내지 7원 고리는 피페라진 또는 몰폴린이다. 일부 실시형태에서, 3 내지 7원 고리는 피페라진이다. 일부 실시형태에서, 3 내지 7원 고리는 몰폴린이다.
- [0062] 일부 실시형태에서, R^1 은 바람직하게는 $-C(O)OR^a$ 이며, 여기서, R^a 는 수소, C_1-C_6 알킬, 치환 또는 비치환된 C_3-C_6 사이클로알킬, {여기서, 치환체는 C_1-C_6 알킬임}, 치환 또는 비치환된 C_3-C_6 헤테로사이클로알킬이다(여기서, 치환체는 C_1-C_6 알킬이고, 치환체는 선택적으로 헤테로원자 상에 존재할 수 있다).
- [0063] 일부 실시형태에서, R^4 및 R^5 는 각각 독립적으로 C_3-C_6 사이클로알킬이다. 일부 실시형태에서, R^4 및 R^5 는 각각 독립적으로 사이클로프로필, 사이클로뷰틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실이다.
- [0064] 일부 실시형태에서, R^4 및 R^5 는 각각 독립적으로 수소 또는 C_1-C_6 알킬이다. 일부 실시형태에서, R^4 및 R^5 는 각각 독립적으로 C_1-C_6 알킬이다. 일부 실시형태에서, R^4 및 R^5 는 각각 독립적으로 메틸, 에틸 또는 아이소-프로필이다. 일부 실시형태에서, R^4 및 R^5 는 각각 메틸이다. 일부 실시형태에서, R^4 및 R^5 는 각각 수소이다.
- [0065] 일부 실시형태에서, R^4 는 수소이고; R^5 는 C_3-C_6 사이클로알킬 또는 C_1-C_6 알킬이다. 일부 실시형태에서, R^4 는 수소이고; R^5 는 C_1-C_6 알킬이다. 일부 실시형태에서, R^4 는 수소이고; R^5 는 메틸, 에틸 또는 아이소프로필이다. 일부 실시형태에서, R^4 는 수소이고; R^5 는 메틸이다. 일부 실시형태에서, R^4 는 C_3-C_6 사이클로알킬 또는 C_1-C_6

알킬이고; R^5 는 수소이다. 일부 실시형태에서, R^4 는 C_1-C_6 알킬이고; R^5 는 수소이다. 일부 실시형태에서, R^4 는 메틸, 에틸 또는 아이소프로필이고; R^5 는 수소이다. 일부 실시형태에서, R^4 는 메틸이고; R^5 는 수소이다.

[0066] 일부 실시형태에서, R^6 은 C_3-C_6 사이클로알킬이다. 일부 실시형태에서, R^6 은 사이클로프로필, 사이클로뷰틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실이다. 일부 실시형태에서, R^6 은 사이클로프로필이다. 일부 실시형태에서, R^6 은 사이클로뷰틸이다. 일부 실시형태에서, R^6 은 사이클로펜틸이다. 일부 실시형태에서, R^6 은 사이클로헥실이다.

[0067] 일부 실시형태에서, R^6 은 수소 또는 C_1-C_6 알킬이다. 일부 실시형태에서, R^6 은 C_1-C_6 알킬이다. 일부 실시형태에서, R^6 은 메틸이다. 일부 실시형태에서, R^6 은 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, sec-뷰틸, 아이소-뷰틸 또는 tert-뷰틸이다. 일부 실시형태에서, R^6 은 메틸이다. 일부 실시형태에서, R^6 은 에틸이다. 일부 실시형태에서, R^6 은 tert-뷰틸이다. 일부 실시형태에서, R^6 은 수소이다.

[0068] 일부 실시형태에서, R^2 및 R^3 은 독립적으로 수소, 할로젠, 메틸 또는 메톡시이다. 일부 실시형태에서, R^2 및 R^3 은 독립적으로 수소, 클로로, 플루오로, 브로모, 아이오도, 메틸 또는 메톡시이다. 일부 실시형태에서, R^2 및 R^3 은 독립적으로 수소, 클로로, 플루오로 또는 메틸이다. 일부 실시형태에서, R^2 및 R^3 은 독립적으로 다이플루오로 메톡시 또는 트라이플루오로메톡시이다.

[0069] 일부 실시형태에서, R^2 및 R^3 은 각각 수소, 할로젠 또는 메틸이다. 일부 실시형태에서, R^2 및 R^3 은 각각 수소이다. 일부 실시형태에서, R^2 및 R^3 은 각각 할로젠이다. 일부 실시형태에서, R^2 및 R^3 은 각각 메틸이다.

[0070] 일부 실시형태에서, R^2 은 할로젠 또는 메틸이고; R^3 는 수소이다. 일부 실시형태에서, R^2 는 클로로, 플루오로 또는 메틸이고; R^3 는 수소이다. 일부 실시형태에서, R^2 는 수소이고; R^3 은 할로젠 또는 메틸이다. 일부 실시형태에서, R^2 는 수소이고; 및 R^3 은 클로로, 플루오로 또는 메틸이다.

[0071] 화학식 (III)의 화합물의 일부 실시형태는 MLL1-WDR5 단백질-단백질 상호작용의 저해제이다.

[0072] 일부 실시형태에서, 화합물은 하기가 아니다:

[0073] 메틸 1-(3-(5-아미노-2-클로로-4-플루오로-3-메틸벤조일아미노)-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복실레이트;

[0074] 1-(3-(5-아미노-2-클로로-4-플루오로-3-메틸벤조일아미노)-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복실산;

[0075] 1-(3-(5-아미노-2-클로로-4-플루오로-3-메틸벤조일아미노)-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)-N,N-다이메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사마이드;

[0076] 5-아미노-2-클로로-4-플루오로-3-메틸-N-(2-(4-메틸피페라진-1-일)-5-(4-(몰폴린-4-카본일))-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐)벤즈아마이드;

[0077] 1-(3-(5-아미노-2-클로로-4-플루오로-3-메틸벤조일아미노)-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)-N-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사마이드;

[0078] 1-(3-(5-아미노-2-클로로-4-플루오로-3-메틸벤조일아미노)-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)-N-(1-메틸피페리딘-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사마이드;

[0079] 1-(3-(5-아미노-2-클로로-4-플루오로-3-메틸벤조일아미노)-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)-N-(3-몰폴리노프로필)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사마이드;

[0080] 5-아미노-2-클로로-4-플루오로-3-메틸-N-(2-(4-메틸피페라진-1-일)-5-(4-(4-메틸피페라진-1-카본일))-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐)벤즈아마이드;

[0081] 1-(3-(5-아미노-2-클로로-4-플루오로-3-메틸벤조일아미노)-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)-N-(2-몰폴리노에틸)-

1H-1,2,3-트리아졸-4-카복스아마이드;

[0082] 1-(3-(5-아미노-2-클로로-4-플루오로-3-메틸벤조일아미노)-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)-N-(3-아미노프로필)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복스아마이드;

[0083] Tert-부틸(1-(3-(5-아미노-2-클로로-4-플루오로-3-메틸벤조일아미노)-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)카바메이트;

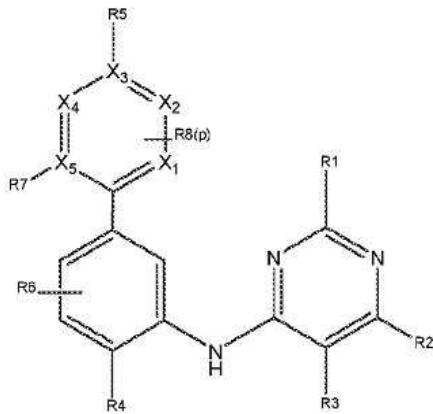
[0084] N-(1-(3-(5-아미노-2-클로로-4-플루오로-3-메틸벤조일아미노)-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)-1H-1,2,3-트리아졸로피리딘-4-일)-1-메틸피페리딘-4-카복스아마이드;

[0085] N-(1-(3-(5-아미노-2-클로로-4-플루오로-3-메틸벤조일아미노)-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)-1H-1,2,3-트리아졸로피리딘-4-일)피페리딘-4-카복스아마이드;

[0086] 5-아미노-N-(5-(4-(4-아미노부티릴아미노)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-2-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)-2-클로로-4-플루오로-3-메틸벤즈아마이드; 또는

[0087] 또는 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물.

[0088] 일부 실시형태에서, 화합물은 하기 화학식 (IV)의 구조를 갖거나, 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매 화물이다:



화학식 (IV)

[0089]

[0090] 식 중, X_1 - X_5 는 독립적으로 C, CH 또는 N이고;

[0091] R^1 , R^2 및 R^3 은 서로 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 수소, C_1 - C_6 알킬, C_3 - C_6 사이클로알킬, C_1 - C_6 알콕시-치환된 C_1 - C_6 알킬, 나이트로, 할로젠, 사이아노, 알데하이드, 하이드록실 또는 아미노로부터 선택되고;

[0092] R^4 는 비치환, 단일-치환, 이치환 또는 삼치환된 몰폴린일, 비치환, 단일-치환, 이치환 또는 삼치환된 피페라진일, 또는 비치환, 단일-치환, 이치환 또는 삼치환된 호모피페라진일을 나타낸되, 각각의 단일, 이- 또는 삼치환된 몰폴린일, 피페라진일 또는 호모피페라진일은 1, 2 또는 3개의 치환체로 치환되고, 이들 각각은 독립적으로 C_1 - C_4 알킬, 3 내지 7-원 사이클로알킬, 하이드록시알킬, 또는 페닐; 비치환, 단일-치환, 이치환 또는 삼치환된-N- 또는/및 -O- 함유 3 내지 7원 복소환식 고리이고; 치환체의 각각은 독립적으로 C_1 - C_4 알킬, 3-7-원 사이클로알킬, 하이드록시알킬 또는 페닐이며;

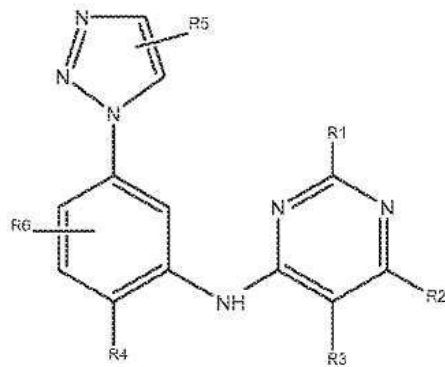
[0093] R^5 는 존재하지 않거나, R^5 는 수소; C_1 - C_6 알킬; 치환된 C_1 - C_6 알킬(각 치환체는 3 내지 7-원 사이클로알킬, 질소 또는 산소를 포함하는 3 내지 7-원 복소환식 고리, 또는 질소와 산소를 둘 다 포함하는 3 내지 7-원 복소환식 고리임); 질소, 산소 또는 둘 다 포함하는 비치환, 단일-치환, 이치환 또는 삼치환된 3 내지 7-원 복소환식 고리{복소환식 고리는 방향족, 부분적 불포화 또는 완전 포화되고, 각 치환체는 독립적으로 C_1 - C_6 알킬(예를 들어, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ 또는 $-CH(CH_3)_2$) 또는 $NR^{10}R^{11}$ 임}; $-NHCOR^9$; $-CONR^{10}R^{11}$; $-COR^{12}$; 또는 $-OR^{15}$ 이고;

- [0094] R^9 는 수소; C_1-C_6 알킬; 3 내지 7-원 사이클로알킬; 질소, 산소 또는 둘 다 포함하는 3 내지 7-원 헤테로사이클로알킬; 또는 치환된 C_1-C_6 알킬이고(여기서, 치환체는 3 내지 7-원 사이클로알킬, 질소 또는 산소를 포함하는 3 내지 7-원 복소환식 고리, 또는 질소와 산소를 둘 다 포함하는 3 내지 7-원 복소환식 고리임);
- [0095] R^{10} , R^{11} 은 각각 독립적으로 수소; C_1-C_6 알킬; 페닐 또는 치환된 페닐; 질소, 산소 또는 둘 다 포함하는 치환 또는 비치환된 3 내지 7-원 복소환식 고리; 치환된 C_1-C_6 알킬이고(R^{10} 및 R^{11} 에 대한 각 치환체는 독립적으로 3 내지 7-원 사이클로알킬, 질소 또는 산소를 포함하는 3 내지 7-원 복소환식 고리, 또는 질소와 산소를 둘 다 포함하는 3 내지 7-원 복소환식 고리이고);
- [0096] R^{12} 는 C_1-C_6 알킬; C_1-C_6 치환된 알킬(여기서, 치환체는 C_3-C_6 사이클로알킬임); 또는 $NR^{10}R^{11}$ 이고(여기서, R^{10} 및 R^{11} 은 바로 앞 단락에 정의된 바와 같고);
- [0097] R^{15} 는 C_1-C_6 알킬; C_1-C_6 치환된 알킬이고(여기서, 치환체는 C_3-C_6 사이클로알킬이고);
- [0098] R^6 은 수소, 할로젠, 메틸, 트라이플루오로메틸, 아미노, 치환된 아미노, [여기서, 치환체는 C_1-C_4 알킬 또는 알킬] 또는 $[-OR^{12}]$, 여기서, R^{12} 는 C_1-C_6 알킬 또는 치환된 C_1-C_6 알킬이며, 치환체는 C_3-C_6 사이클로알킬임을 나타내고;
- [0099] R^7 은 존재하지 않거나, R^7 은 수소, 할로젠, 메틸, 트라이플루오로메틸, 아미노, 치환된 아미노이고, 치환체는 C_1-C_4 알킬 또는 알킬이며;
- [0100] R^8 는 존재하지 않거나, 수소; C_1-C_6 알킬; C_1-C_6 치환된 알킬(여기서, 각각의 알킬 치환체는 $NR^{13}R^{14}$ [R^{13} 및 R^{14} 의 각각은 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 사이클로알킬 또는 산소 또는 질소를 포함하는 5 내지 6-원 방향족 복소환식 고리를 나타내거나, R^{13} 및 R^{14} 는 N과 함께 연결되어 질소, 산소 또는 질소와 산소를 둘 다 포함하는 선택적으로 치환된 5 내지 7원 복소환식 고리를 형성함(여기서, 선택적 치환체는 1, 2 또는 3개의 C_1-C_4 알킬(예를 들어, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ 또는 $-CH(CH_3)_2$)일 수 있음]; 3 내지 7-원 사이클로알킬; 질소 또는 산소를 포함하는 3 내지 7-원 복소환식 고리, 또는 질소와 산소를 둘 다 포함하는 3 내지 7-원 복소환식 고리임); $-OR^{12}$ {여기서, R^{12} 는 C_1-C_6 알킬, 치환된 C_1-C_6 알킬(여기서, 치환체는 C_3-C_6 사이클로알킬)임}; $-NR^{13}R^{14}$ {여기서, R^{13} 및 R^{14} 의 각각은 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, 산소 또는 질소 또는 둘 다 포함하는 5 내지 6-원 방향족 복소환식 고리를 나타내거나, R^{13} 및 R^{14} 는 N과 함께 연결되어 질소, 산소 또는 둘 다 포함하는 선택적으로 치환된 5 내지 7-원 복소환식기를 형성하고(여기서, 선택적 치환체는 1, 2 또는 3개의 C_1-C_4 알킬(예를 들어, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ 또는 $-CH(CH_3)_2$)일 수 있음}; 산소 또는 질소를 포함하는 치환된 5-6-원 방향족 복소환식 고리 {여기서, 치환체는 C_1-C_4 알킬, 알킬아미노, 치환된 알킬 아미노[여기서, 치환체는 C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, N 또는 O 또는 둘 다 포함하는 C_3-C_6 헤테로사이클로알킬임]}; 비치환된 또는 산소 또는 질소 또는 둘 다 포함하는 치환된 3 내지 6원 복소환식 고리(여기서, 치환체는 C_1-C_4 알킬)를 나타내고;
- [0101] p는 0 내지 4의 정수이다.
- [0102] 화학식 (IV)의 화합물의 일부 실시형태에서, R^1 은 H, F 또는 CH_3 (더 바람직하게는 H)이고, R^2 는 할로(바람직하게는 F, Cl 또는 Br, 더 바람직하게는 Cl)이고, R^3 은 NH_2 , $NHCH_3$ 또는 $N(CH_3)_2$ (더 바람직하게는 NH_2)이다.
- [0103] 화학식 (IV)의 화합물의 일부 실시형태에서, R^4 또는 R^1 은 단일-, 이- 또는 삼치환된 피페라진일이며, 각 치환체는 C_1-C_3 알킬(바람직하게는 메틸)이다. 일부 실시형태에서, R^4 는 4-메틸 피페라진일, 3,4-다이메틸 피페라진일,

3,4,5-트라이메틸 피페라진일, 2,4-다이메틸피페라진일 또는 2,4,6-트라이메틸 피페라진일이다. 일부 실시형태에서, R^4 는 단일-, 이- 또는 삼치환된 호모피페라진일이며, 각 치환체는 C_1 - C_3 알킬(바람직하게는 메틸)이다. 일부 실시형태에서, R^4 는 N-메틸 호모피페라진일, 3,4-다이메틸 호모피페라진일, 3,4,5-트라이메틸 호모피페라진일, 3,4,6-트라이메틸 호모피페라진일, 3,4,7-트라이메틸 호모피페라진일, 2,4-다이메틸호모피페라진일, 2,4,6-트라이메틸 호모피페라진일 또는 2,4,7-트라이메틸호모피페라진일이다. 일부 실시형태에서, R^4 는 N-연결된 몰폴리노, 2-메틸 몰폴리노, 3-메틸 몰폴리노, 2,6-다이메틸몰폴리노 또는 3,5-다이메틸몰폴리노이다.

[0104] 화학식 (IV)의 화합물의 일부 실시형태는 MLL1-WDR5 단백질-단백질 상호작용의 저해제이다.

[0105] 일부 실시형태에서, 화합물은 하기 화학식 (V)의 구조를 갖거나, 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매 화물이다:



화학식 (V)

[0106]

[0107] 식 중, R^1 , R^2 및 R^3 은 서로 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 수소, C_1 - C_6 알킬, C_3 - C_6 사이클로알킬, C_1 - C_6 알콕시-치환된 C_1 - C_6 알킬, 나이트로, 할로젠, 사이아노, 알데하이드, 하이드록실로부터 선택되고;

[0108] R^4 는 치환 또는 비치환된 몰폴리닐, 치환 또는 비치환된 피페라진일, 4-치환된 피페라진일, 4-치환된 호모피페라진일, 3-치환된 피페라진일 또는 2-치환된 피페라진일을 나타내고, 치환체는 C_1 - C_4 알킬, 3- 7-원 사이클로알킬, 하이드록시알킬 또는 페닐이며;

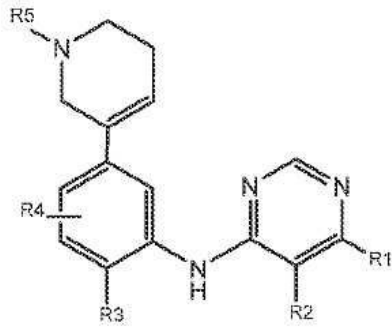
[0109] R^5 는 존재하지 않거나, R^5 는 나이트로, 아미노, 페닐, 치환된 페닐, 산소 또는 질소를 포함하는 5 내지 6-원 방향족 복소환식 고리, 치환된 산소 또는 질소를 포함하는 5 내지 6-원 방향족 복소환식 고리, $-CONR^{13}R^{14}$ 이며, 여기서, R^{13} , R^{14} 는 수소, C_1 - C_6 알킬, 페닐 또는 치환된 페닐, 질소, 산소 또는 둘 다 포함하는 치환 또는 비치환된 3 내지 7-원 복소환식 고리를 나타내거나, R^{13} 과 R^{14} 는 함께 R^{13} 과 R^{14} 를 연결함으로써 형성된 질소, 산소 또는 둘 다 포함하는 3 내지 7-원 복소환식 고리를 형성하고;

[0110] R^6 은 수소, 할로젠, 메틸, 트라이플루오로메틸, 아미노, 치환된 아미노를 나타내고, 치환체는 C_1 - C_4 알킬 또는 알릴이다.

[0111] 화학식 (V)의 화합물의 일부 실시형태에서, R^1 은 H, F 또는 CH_3 (바람직하게는 H)이고, R^2 는 할로(바람직하게는 F, Cl 또는 Br, 더 바람직하게는 Cl)이고, R^3 은 $-NH_2$, $-NHCH_3$ 또는 $-N(CH_3)_2$ (바람직하게는 $-NH_2$)이다.

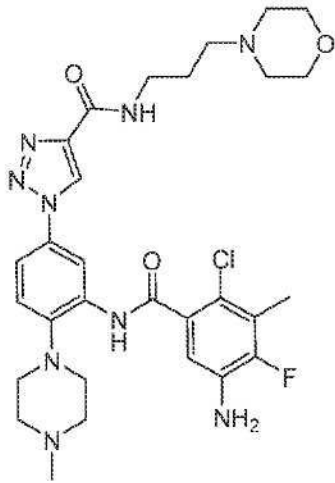
[0112] 화학식 (V)의 화합물의 일부 실시형태는 MLL1-WDR5 단백질-단백질 상호작용의 저해제이다.

[0113] 일부 실시형태에서, 화합물은 하기 화학식 (VI)의 구조를 갖거나, 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매 화물이다:

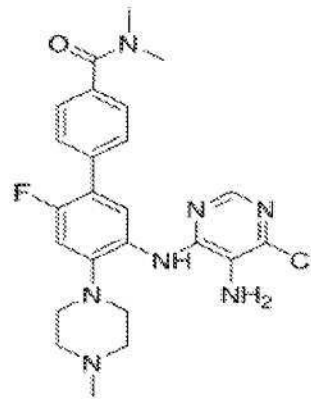


화학식 (VI)

- [0114]
- [0115] 식 중, R^1 , R^2 및 R^4 은 서로 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 Cl, F, Br, I 또는 $-NH_2$ 로부터 선택되고;
- [0116] R^3 은 치환 또는 비치환된 몰폴린일, 치환 또는 비치환된 피페라진일, 4-치환된 피페라진일, 4-치환된 호모피페라진일, 3-치환된 피페라진일 또는 2-치환된 피페라진일을 나타내고(여기서, 치환체는 C_1-C_4 알킬, 3- 7-원 사이클로알킬, 하이드록시알킬 또는 페닐임);
- [0117] R^5 는 산소, 질소 또는 둘 다 포함하는 치환된 5 내지 6-원 방향족 복소환식 고리이며(여기서, 각 치환체는 독립적으로 C_1-C_4 알킬, 치환된 C_1-C_4 알킬이고(여기서, 치환체는 $-NR^6R^7$ (여기서, R^6 및 R^7 은 독립적으로 C_1-C_4 알킬 또는 질소 또는 산소 또는 둘 다 포함하는 3 내지 7-원 복소환식 고리임) 또는 (R^6 과 R^7 은 함께 연결되어 질소, 산소 또는 둘 다 포함하는 3 내지 7-원 복소환식 고리를 형성함)임).
- [0118] 화학식 (VI)의 화합물의 일부 실시형태에서, R^1 은 H, F 또는 CH_3 (바람직하게는 H)이고, R^2 는 할로(바람직하게는 F, Cl 또는 Br, 더 바람직하게는 Cl)이고, R^3 은 NH_2 , $NHCH_3$ 또는 $N(CH_3)_2$ (바람직하게는 NH_2)이다.
- [0119] 화학식 (VI)의 화합물의 일부 실시형태는 MLL1-WDR5 단백질-단백질 상호작용의 저해제이다.
- [0120] 다양한 변수에 대해 위에 기재된 그룹의 임의의 조합이 본 명세서에 상정된다. 본 명세서 전체적으로, 그룹 및 임의의 치환체는 안정한 모이어티 및 화합물을 제공하기 위해 당업자에 의해 선택된다.
- [0121] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 화합물은 표 1, 표 2, 표 3 또는 표 4의 화합물 또는 임의의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.
- [0122] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 화합물은 각각 화학식 III 및 화학식 IV로 표시되는 화학식 A 또는 DDO-2093 및 화학식 B 또는 DDO-2213의 화합물, 또는 임의의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 포함하지 않는다. 일부 실시형태에서, 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III 및/또는 화학식 V의 화합물은 하기 화학식 A의 화합물(DDO-2093)을 제외한다. 일부 실시형태에서, 화학식 IV의 화합물은 하기 화학식 B의 화합물(DDO-2213)을 제외한다.



화학식 A (DDO-2093)



화학식 B (DDO-2213)

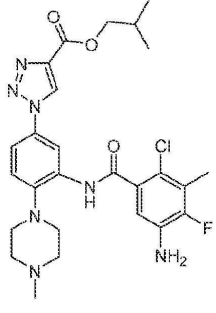
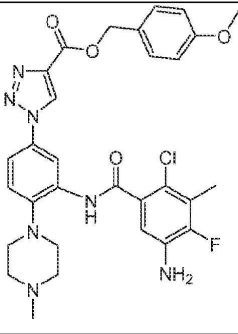
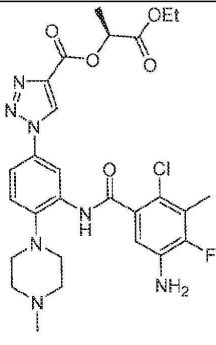
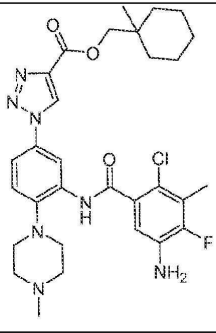
[0123]

표 1

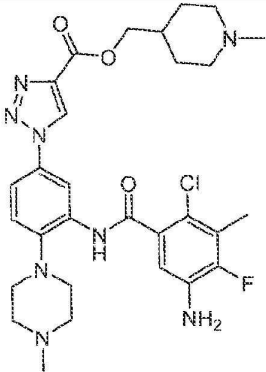
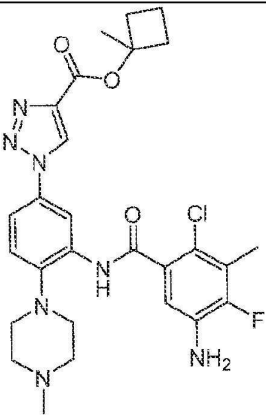
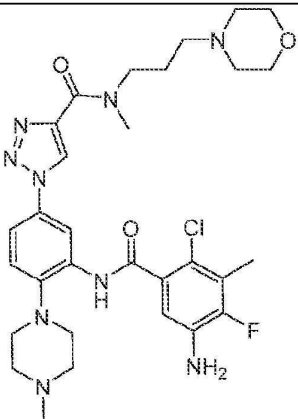
본 개시내용의 화합물.

화합물 번호	구조식
I (HYBI_002)	

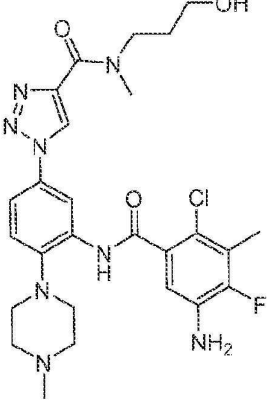
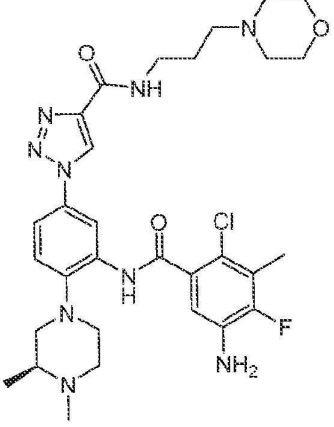
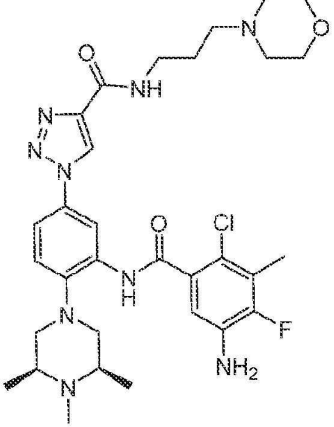
[0124]

2 (HYBI_003)	
3 (HYBI_010)	
4 (HYBI_013)	
5 (HYBI_014)	

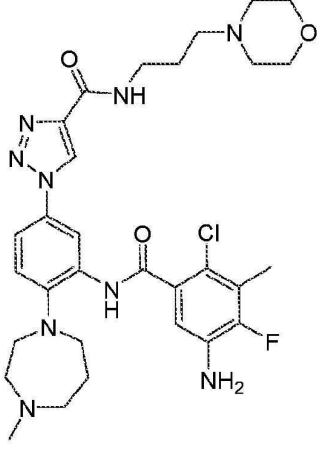
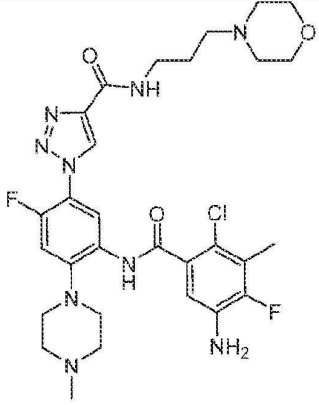
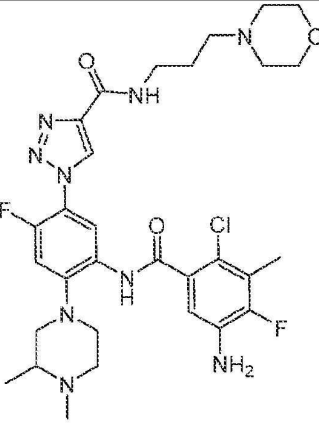
[0125]

6 (HYBI_016)	
7 (HYBI_018)	
8 (HYBI_019)	

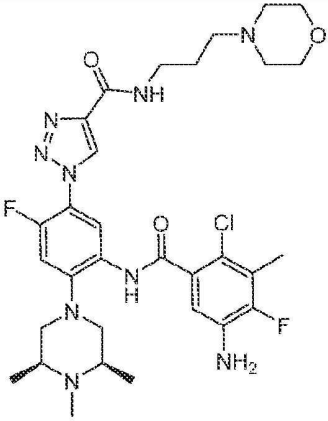
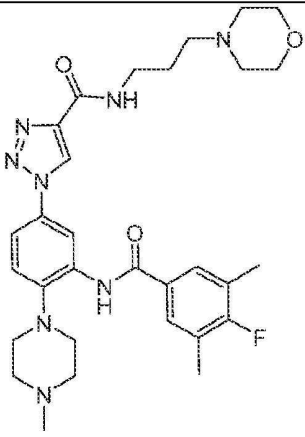
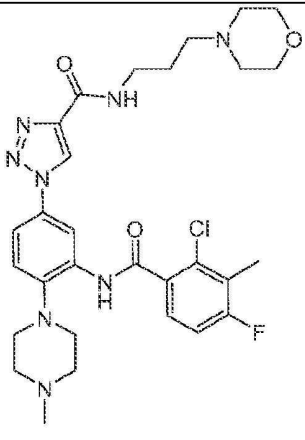
[0126]

9 (HYBI_019A)	
10 (HYBI_020)	
11 (HYBI_021)	

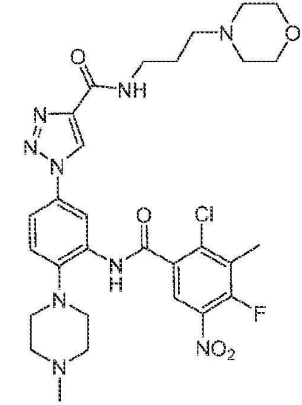
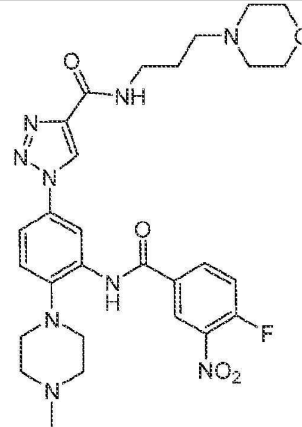
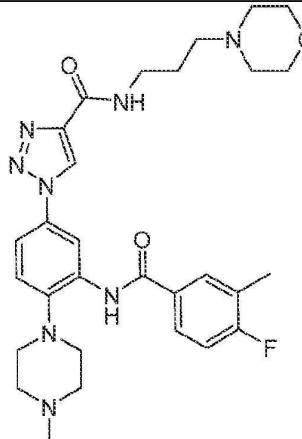
[0127]

12 (HYBI_022)	
13 (HYBI_023)	
14 (HYBI_027)	

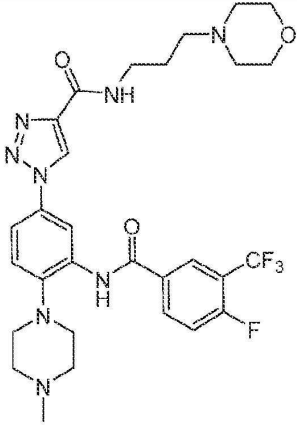
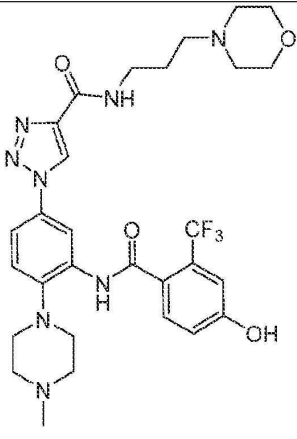
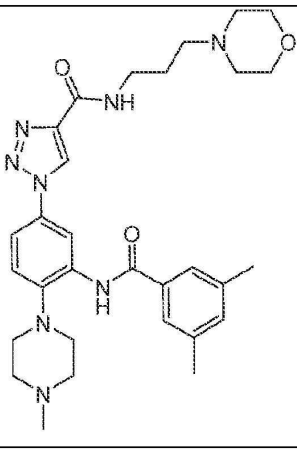
[0128]

15 (HYBI_028)	
16 (HYBI_037)	
17 (HYBI_038)	

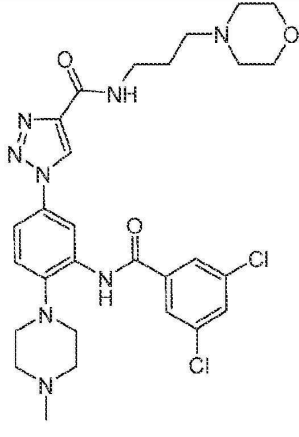
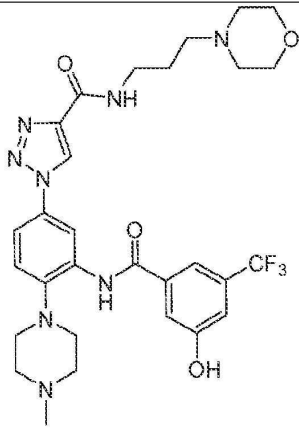
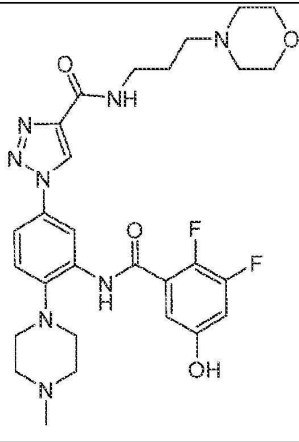
[0129]

18 (HYBI_039)	
19 (HYBI_040)	
20 (HYBI_041)	

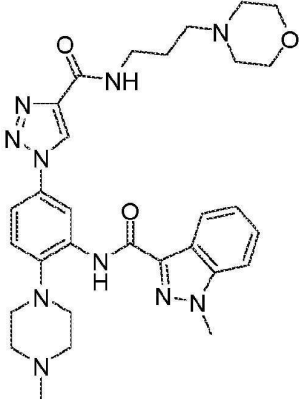
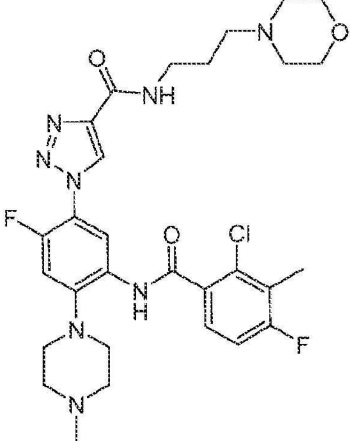
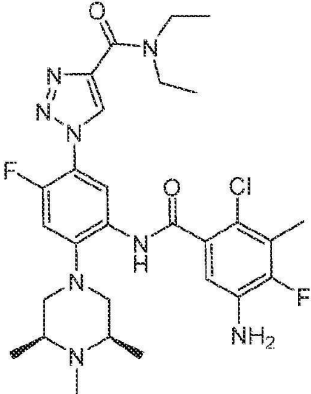
[0130]

21 (HYBI_042)	
22 (HYBI_043)	
23 (HYBI_044)	

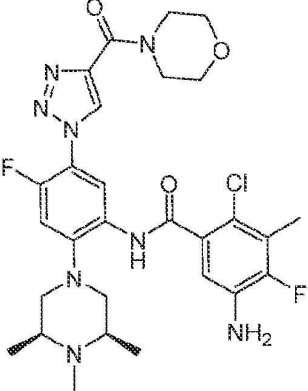
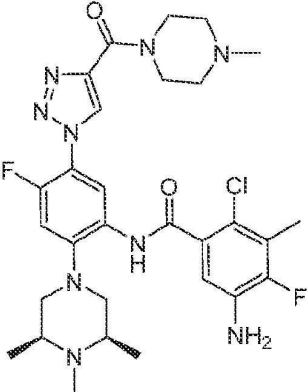
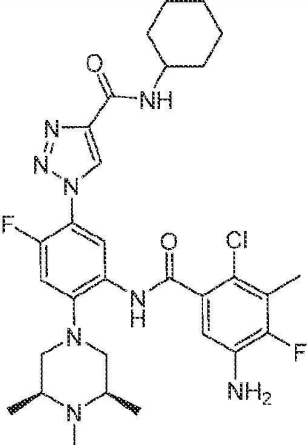
[0131]

24 (HYBI_045)	
25 (HYBI_046)	
26 (HYBI_047)	

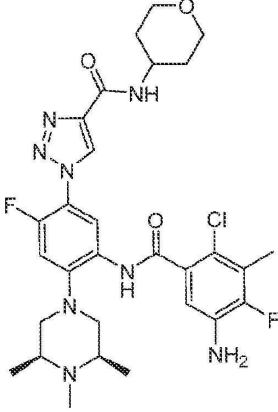
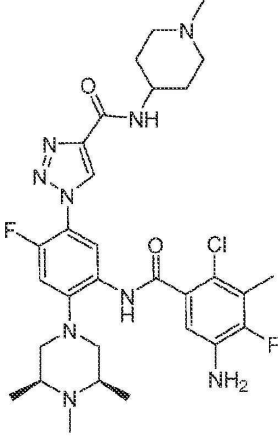
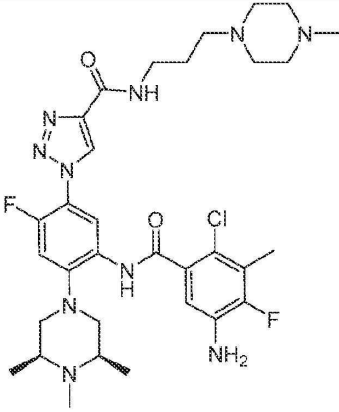
[0132]

27 (HYBI_050)	
28	
29	

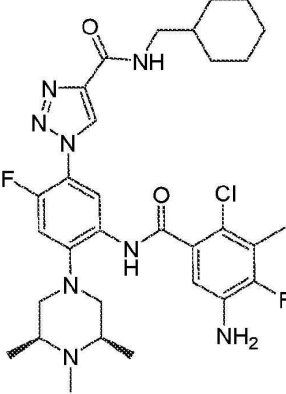
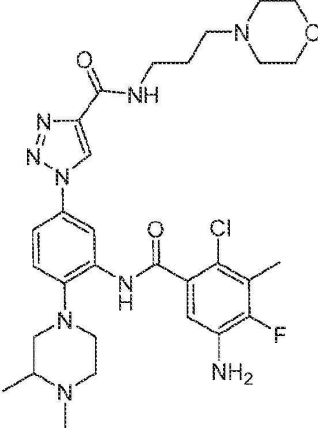
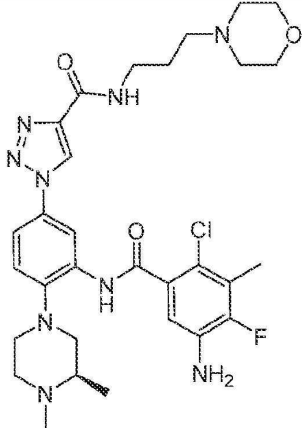
[0133]

30 (HYBI_083)	
31 (HYBI_084)	
32 (HYBI_085)	

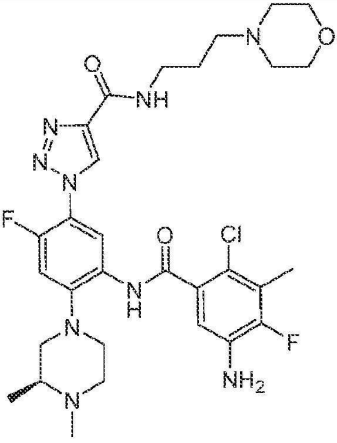
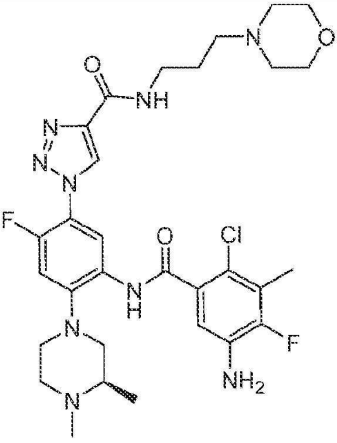
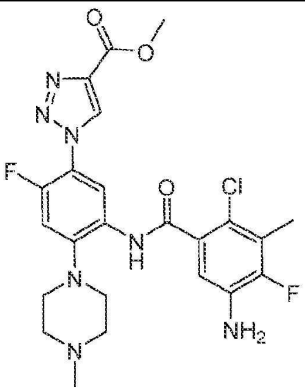
[0134]

33 (HYBI_086)	
34 (HYBI_087)	
35 (HYBI_101)	

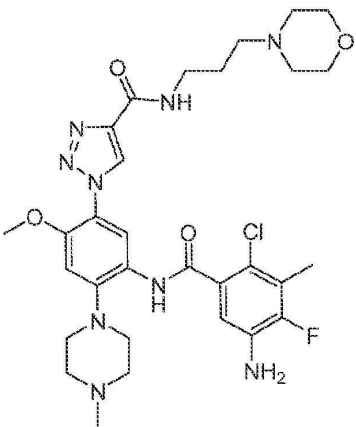
[0135]

36 (HYBI_110)	
37 (DDO-2306)	
38 (DDO-2308)	

[0136]

39 (DDO-2312)	
40 (DDO-2313)	
41 (DDO-2316)	

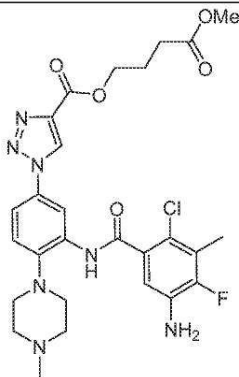
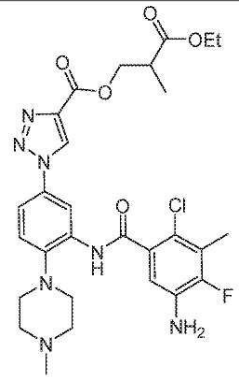
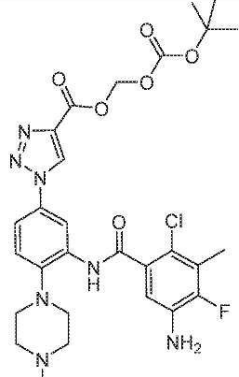
[0137]

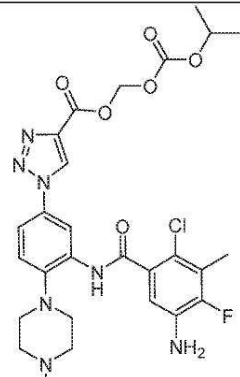
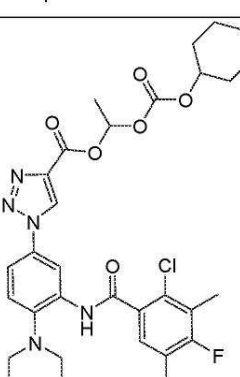
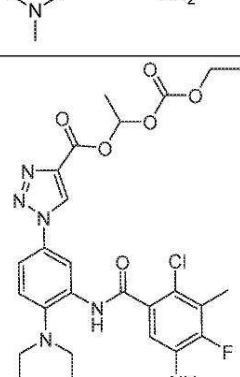
42 (DDO-2315)	
--------------------------	---

[0138]

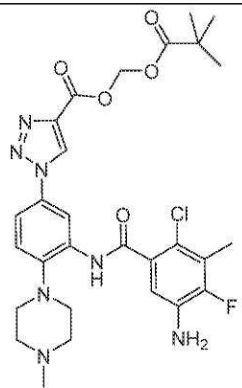
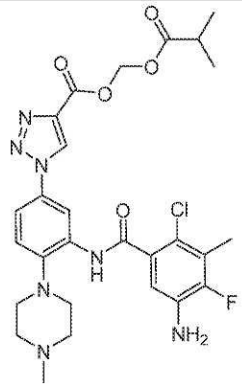
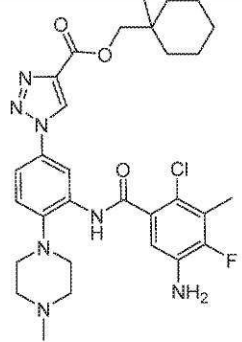
표 2

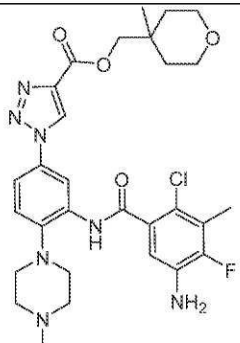
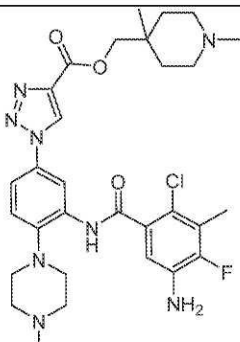
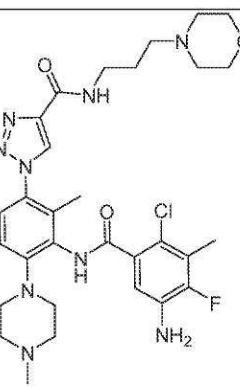
본 개시내용의 화합물

화합물 번호	구조식
44	
45	
46	

화합물 번호	구조식
47	
48	
49	

[0139]

화합물 번호	구조식
50	
51	
52	

화합물 번호	구조식
53	
54	
55	

[0140]

화합물 번호	구조식
56	
57	
58	

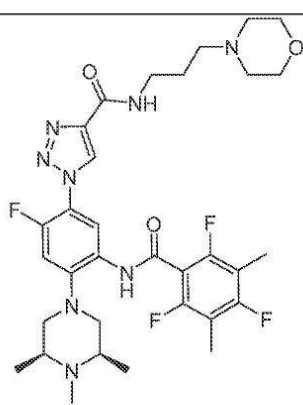
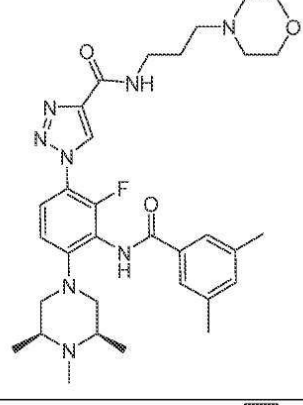
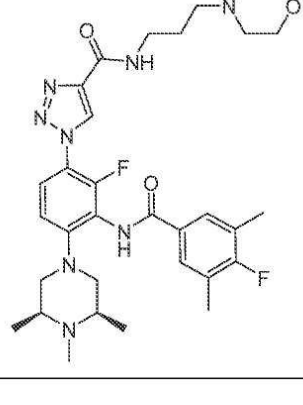
화합물 번호	구조식
59	
60	
61	

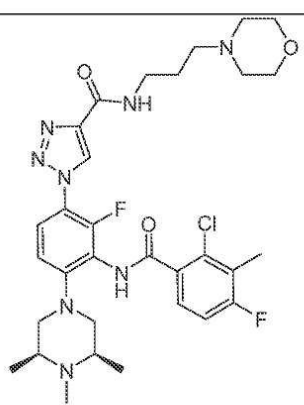
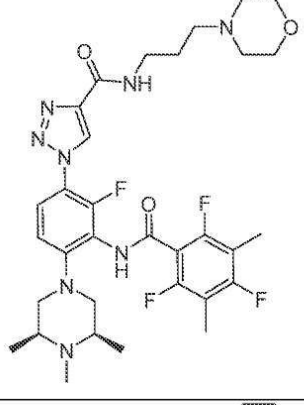
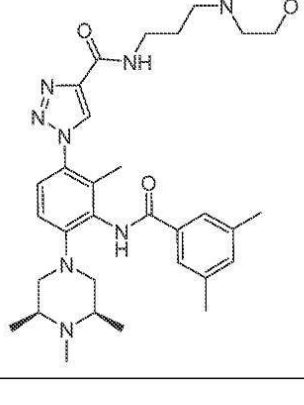
[0141]

화합물 번호	구조식
62	
63	
64	

화합물 번호	구조식
65	
66	
67	

[0142]

화합물 번호	구조식
68	
69	
70	

화합물 번호	구조식
71	
72	
73	

[0143]

화합물 번호	구조식
74	
75	
76	

화합물 번호	구조식
77	
78	
79	

[0144]

화합물 번호	구조식
80	
81	
82	

화합물 번호	구조식
83	
84	
85	

[0145]

화합물 번호	구조식
86	
87	
88	

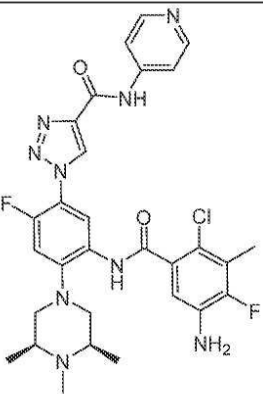
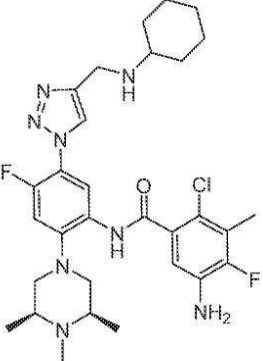
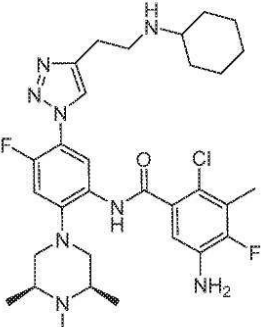
화합물 번호	구조식
89	
90	
91	

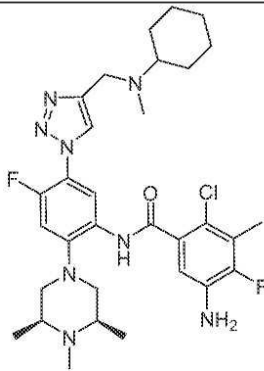
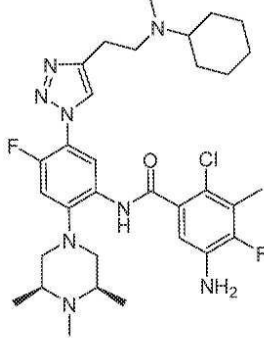
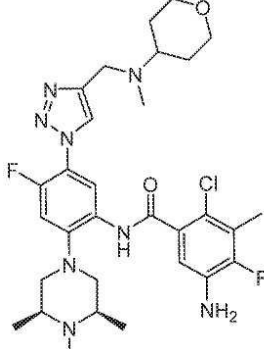
[0146]

화합물 번호	구조식
92	
93	
94	

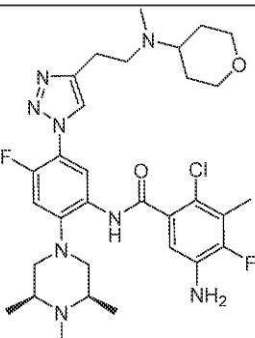
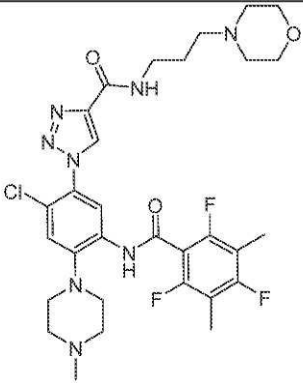
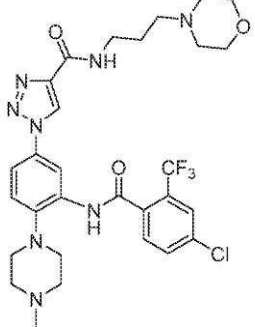
화합물 번호	구조식
95	
96	
97	

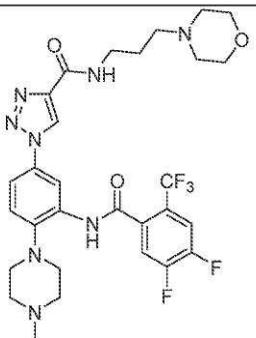
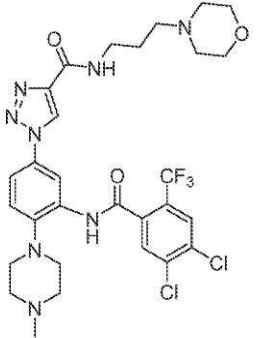
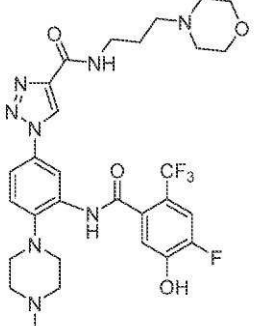
[0147]

화합물 번호	구조식
98	
99	
100	

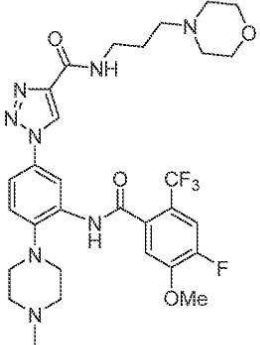
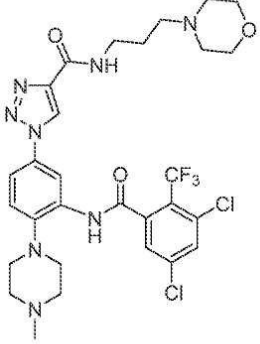
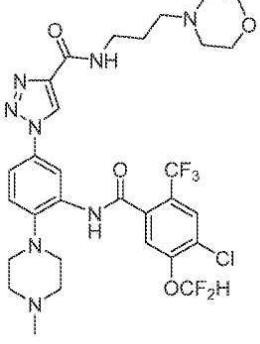
화합물 번호	구조식
101	
102	
103	

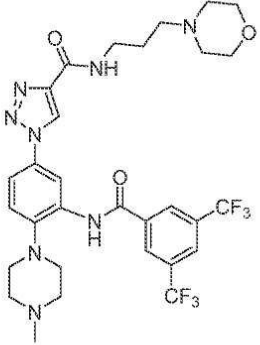
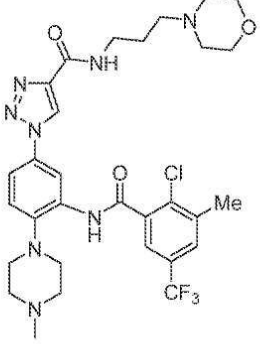
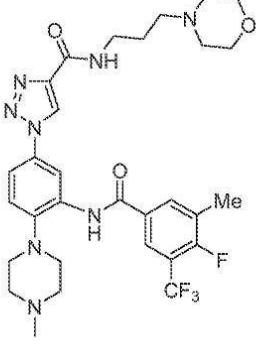
[0148]

화합물 번호	구조식
104	
105	
106	

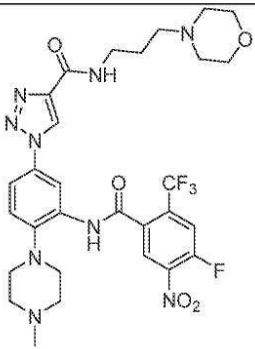
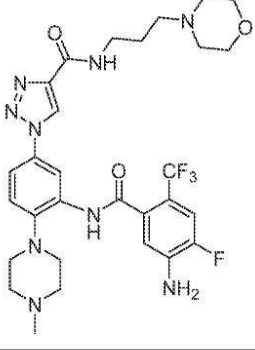
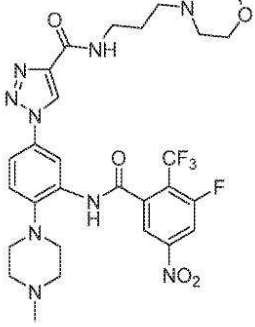
화합물 번호	구조식
107	
108	
109	

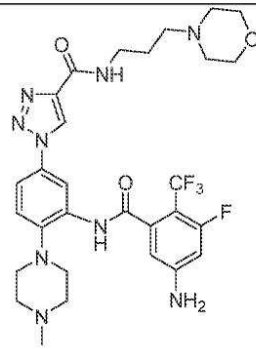
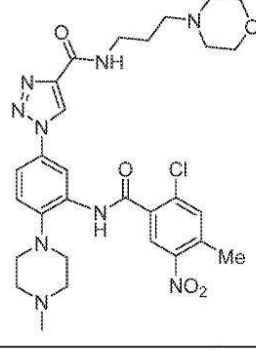
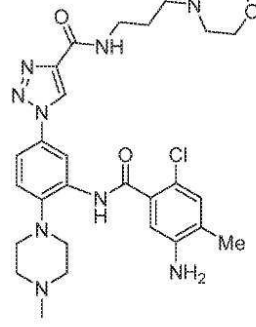
[0149]

화합물 번호	구조식
110	
111	
112	

화합물 번호	구조식
113	
114	
115	

[0150]

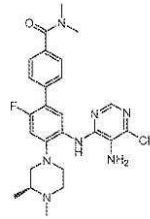
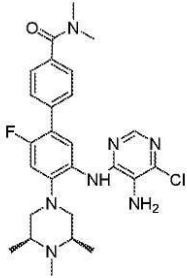
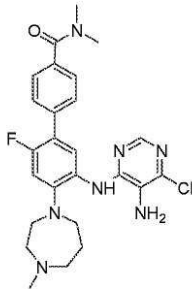
화합물 번호	구조식
116	
117	
118	

화합물 번호	구조식
119	
120	
121	

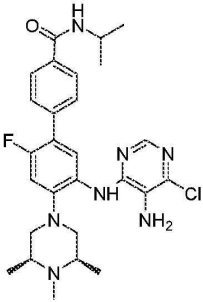
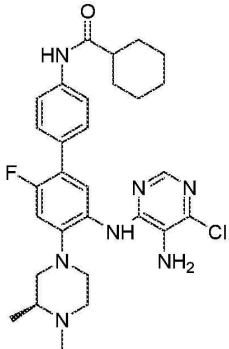
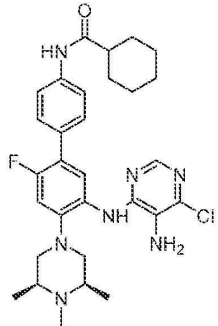
[0151]

표 3

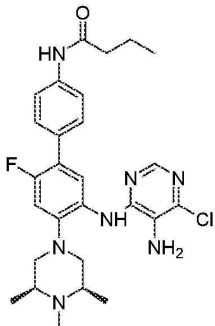
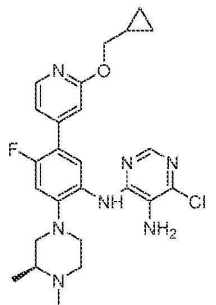
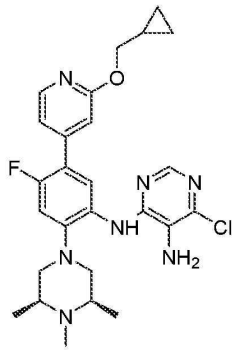
본 개시내용의 화합물

화합물 번호	구조식
123 (DDO-001)	
124 (DDO-002)	
125 (DDO-003)	

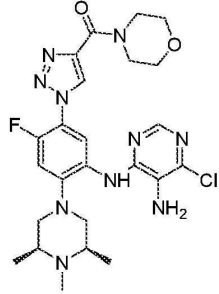
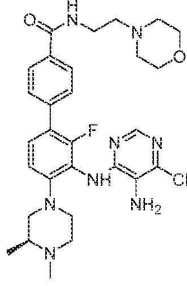
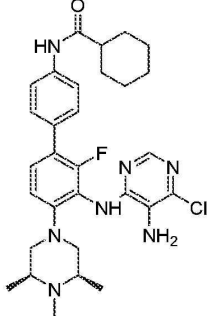
[0152]

126 (DDO-004)	
127 (DDO-005)	
128 (DDO-006)	

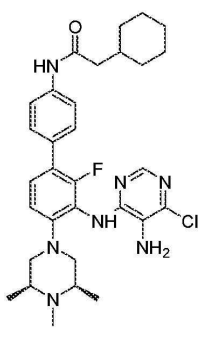
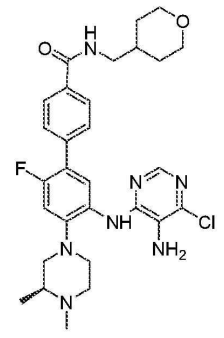
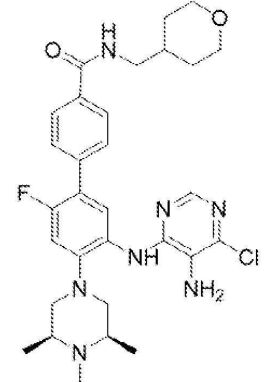
[0153]

129 (DDO-007)	
130 (DDO-008)	
131 (DDO-009)	

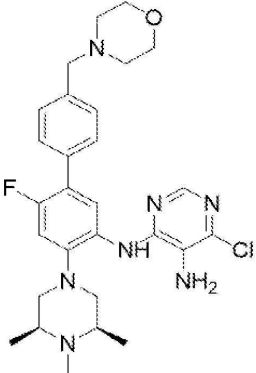
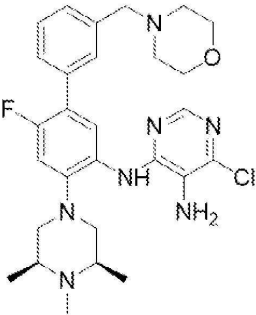
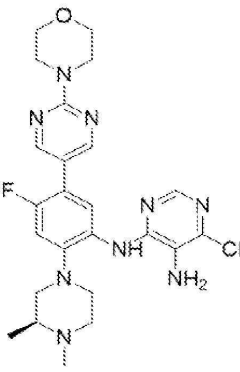
[0154]

132 (DDO-010)	
133 (DDO-012)	
134 (DDO-014)	

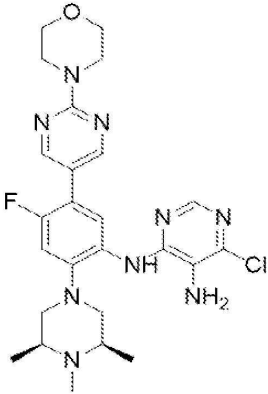
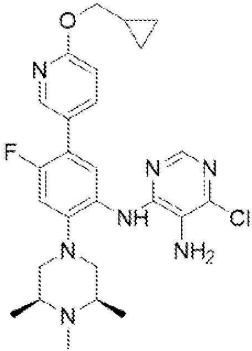
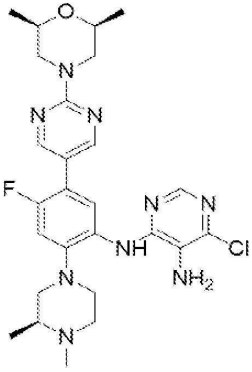
[0155]

135 (DDO-015)	
136 (DDO-016)	
137 (DDO-017)	

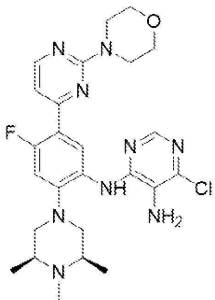
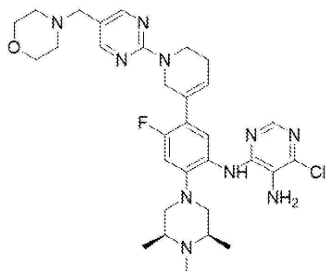
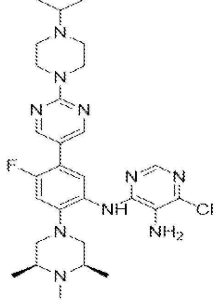
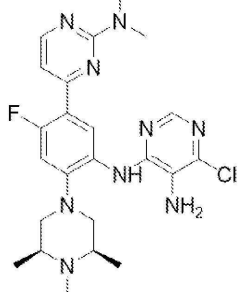
[0156]

138 DDO-018	
139 DDO-2213_019	
140 DDO-2213_020	

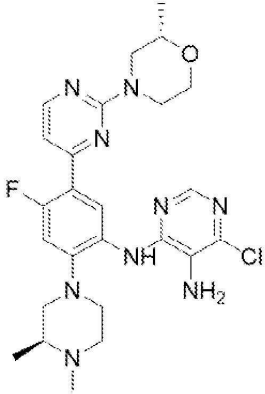
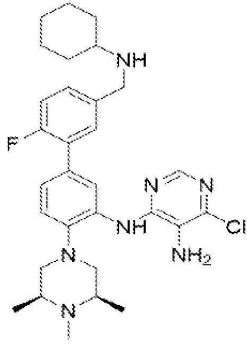
[0157]

141 DDO-2213_021	
142 DDO- 2213_022	
143 DDO-2213_023	

[0158]

144 DDO-2213_024	
145 DDO-2213_026	
146 DDO-2213_027	
147 DDO-2213_028	

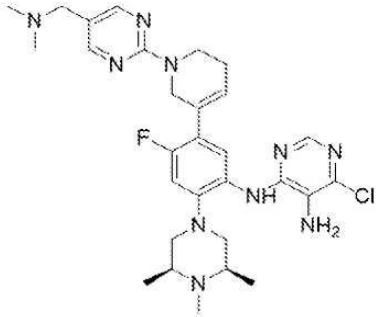
[0159]

148 DDO-2213_029	
149 DDO-2213_030	

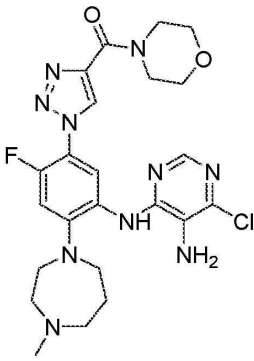
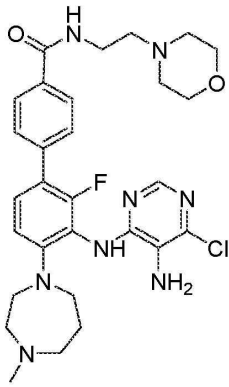
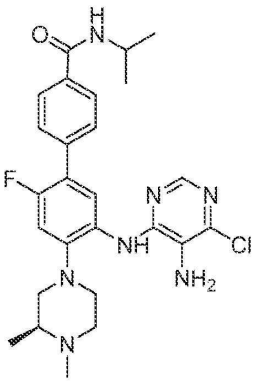
[0160]

표 4

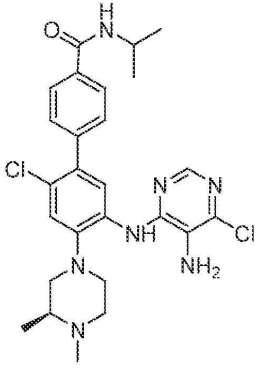
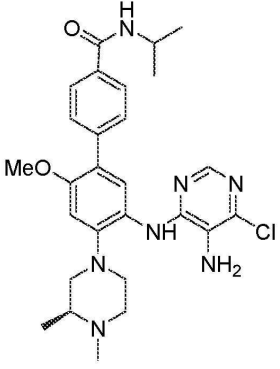
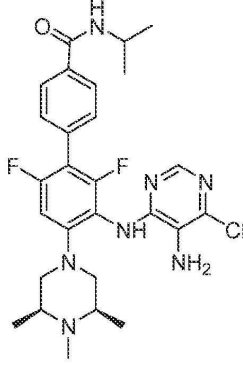
본 개시내용의 화합물

150 DDO-2213_025	
-----------------------------	--

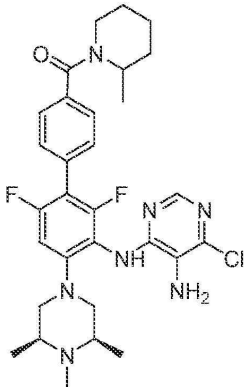
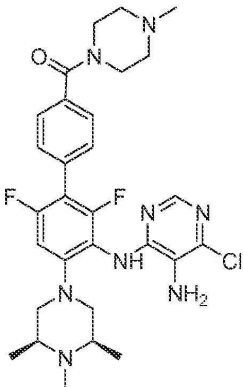
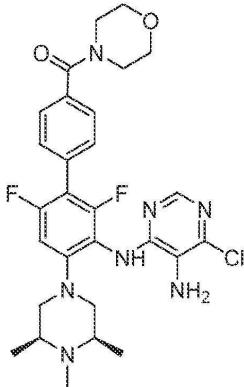
[0161]

151 DDO-2213_011	 The chemical structure of DDO-2213_011 features a central benzene ring. At the 1-position, there is a 4-methyl-1,4-diazepane ring. At the 2-position, there is an amino group (-NH-) connected to a 2-amino-3-chloro-6H-pyrimidin-6-yl group. At the 3-position, there is a fluorine atom (F). At the 4-position, there is a 1,2,4-triazol-5-yl group, which is further substituted with a morpholine-4-carbonyl group (-C(=O)-N-morpholine).
152 DDO-2213_013	 The chemical structure of DDO-2213_013 features a central benzene ring. At the 1-position, there is a 1,4-diazepane ring. At the 2-position, there is an amino group (-NH-) connected to a 2-amino-3-chloro-6H-pyrimidin-6-yl group. At the 3-position, there is a fluorine atom (F). At the 4-position, there is a 4-((4-morpholin-4-yl)carbamoyl)phenyl group.
153	 The chemical structure of DDO-2213_015 features a central benzene ring. At the 1-position, there is a 1,4-diazepane ring with a methyl group at the 4-position. At the 2-position, there is an amino group (-NH-) connected to a 2-amino-3-chloro-6H-pyrimidin-6-yl group. At the 3-position, there is a fluorine atom (F). At the 4-position, there is a 4-((propan-2-ylideneamino)carbamoyl)phenyl group.

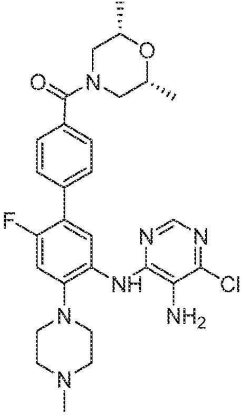
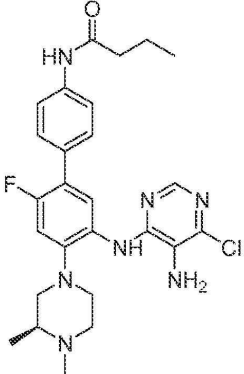
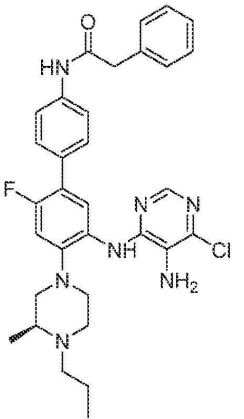
[0162]

154	
155	
156	

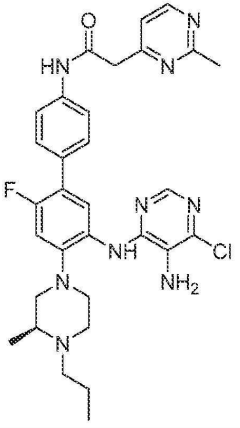
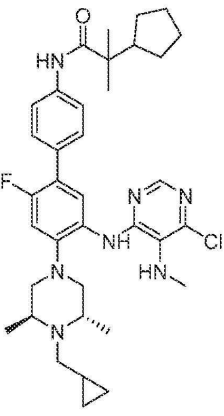
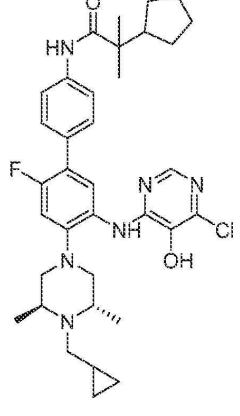
[0163]

157	
158	
159	

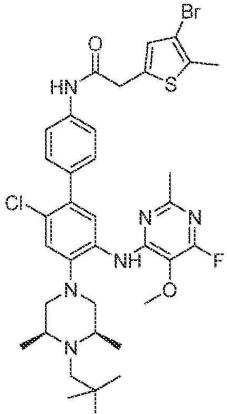
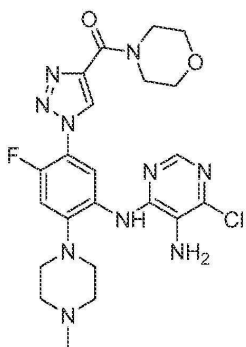
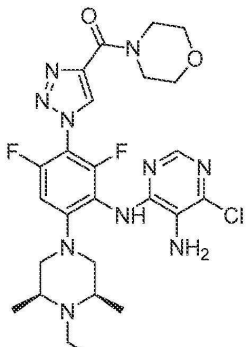
[0164]

160	
161	
162	

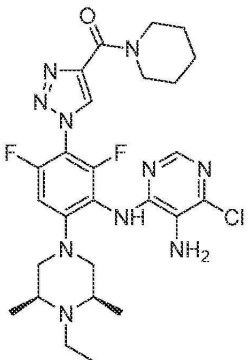
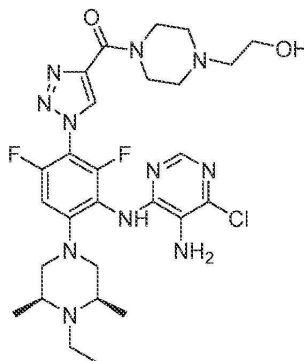
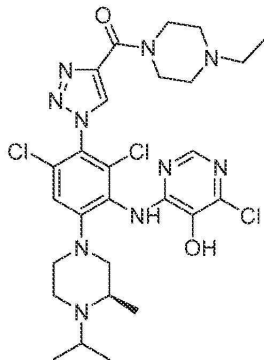
[0165]

163	
164	
165	

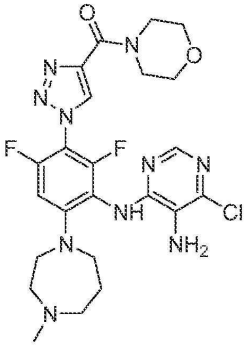
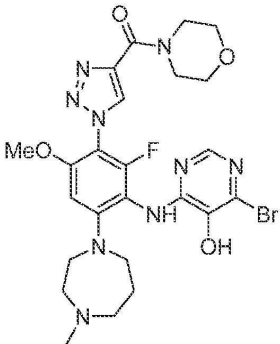
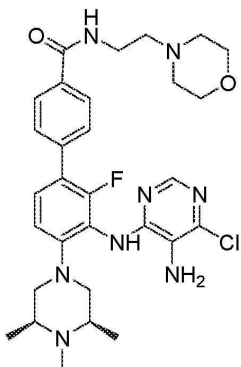
[0166]

166	
167	
168	

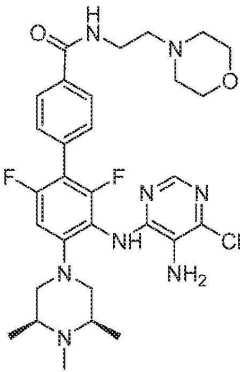
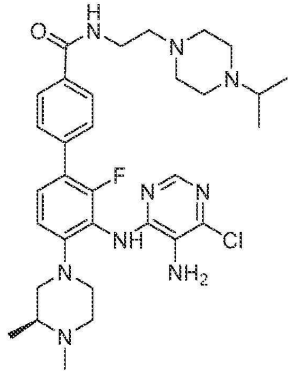
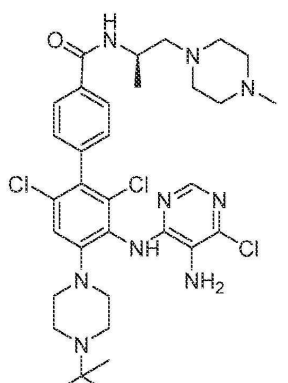
[0167]

169	
170	
171	

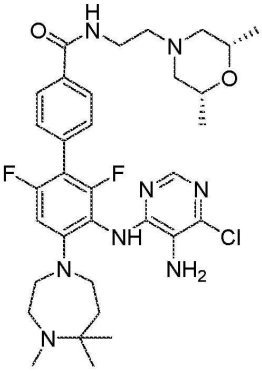
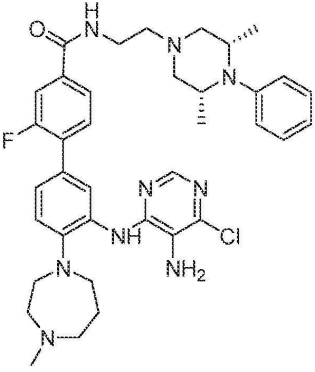
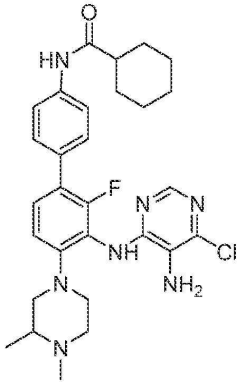
[0168]

172	
173	
174	

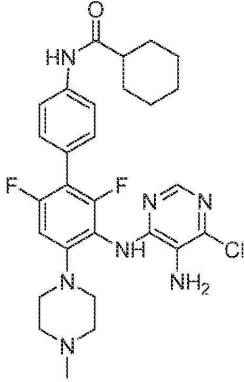
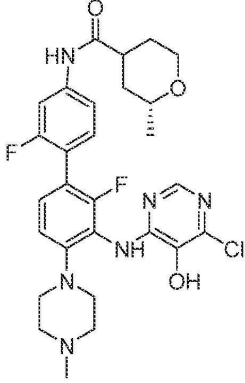
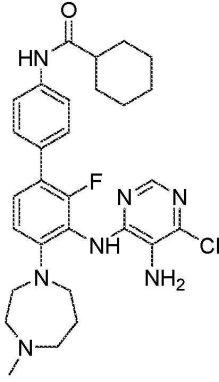
[0169]

175	
176	
177	

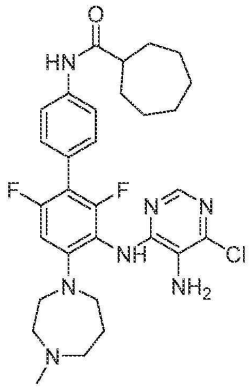
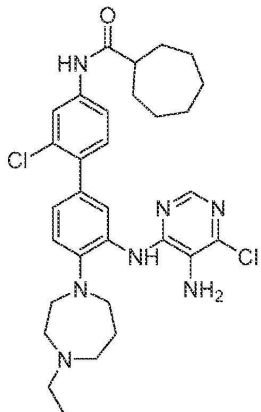
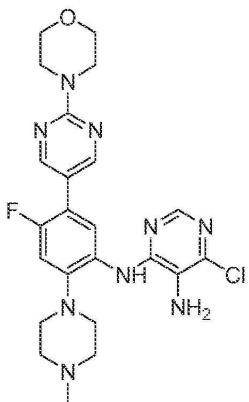
[0170]

178	
179	
180	

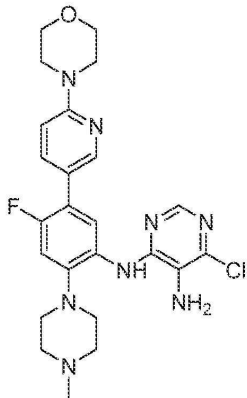
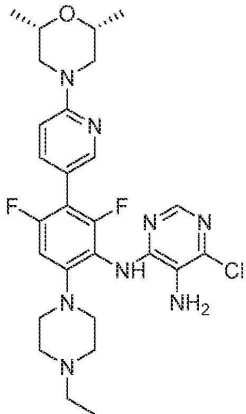
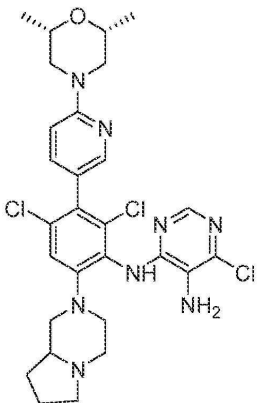
[0171]

181	
182	
183	

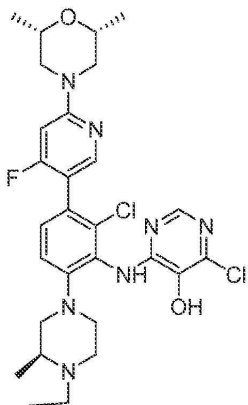
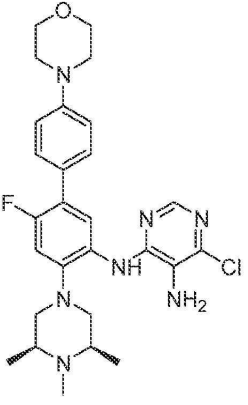
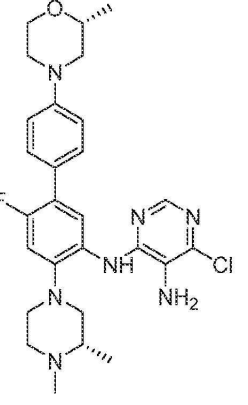
[0172]

184	
185	
186	

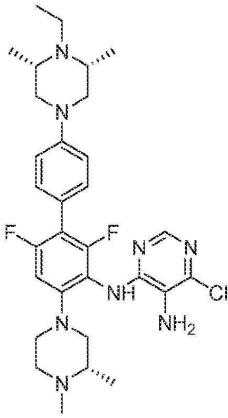
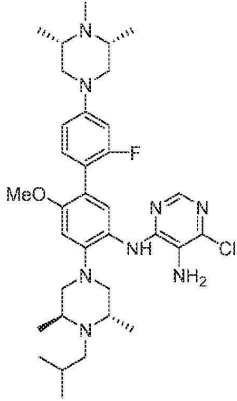
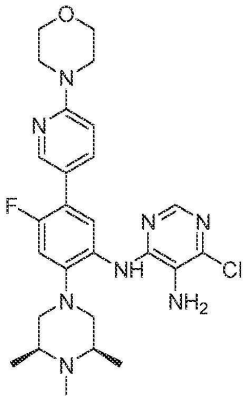
[0173]

187	
188	
189	

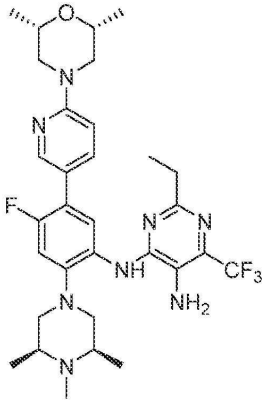
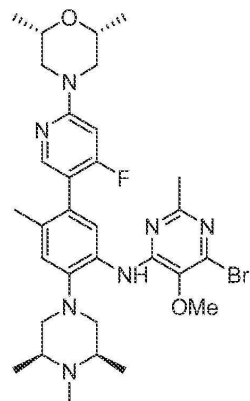
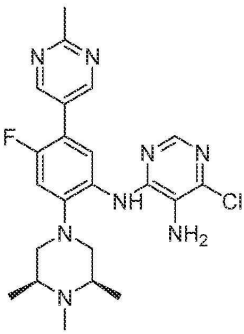
[0174]

190	
191	
192	

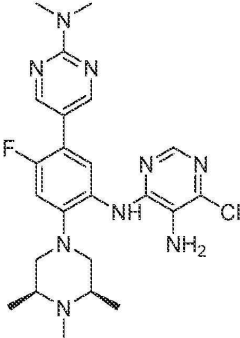
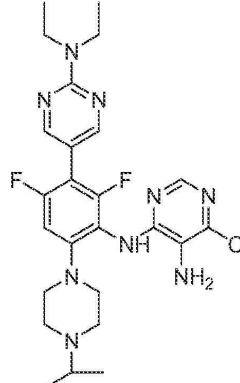
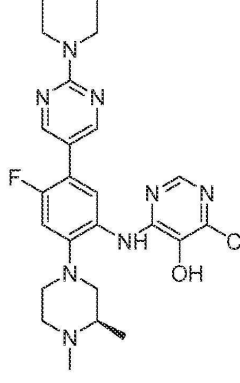
[0175]

193	
194	
195	

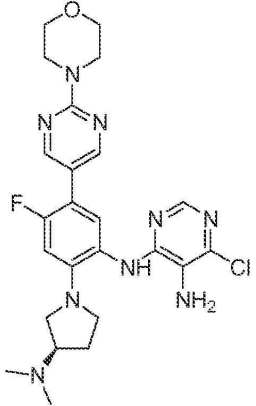
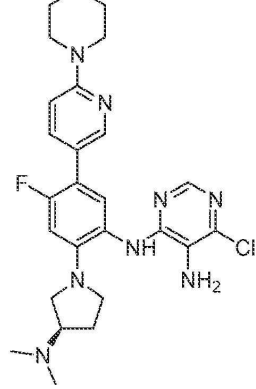
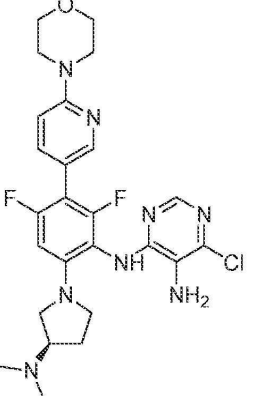
[0176]

196	
197	
198	

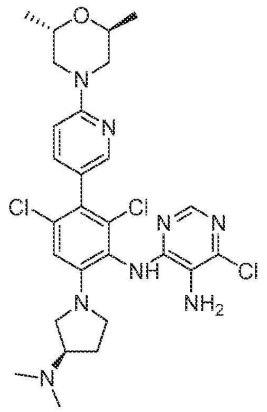
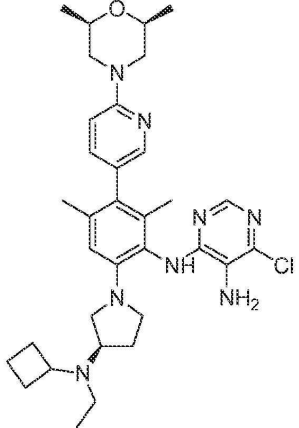
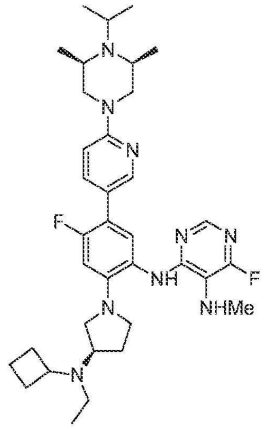
[0177]

199	
200	
201	

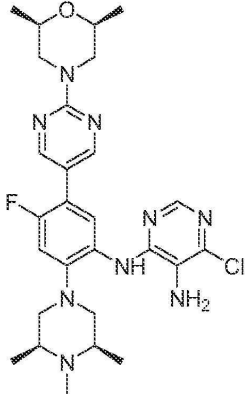
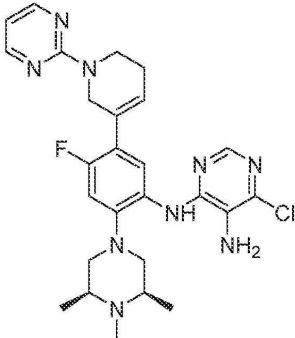
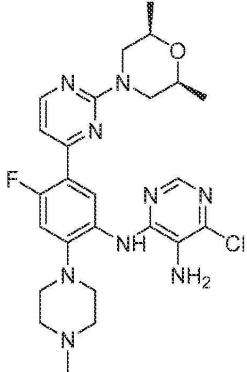
[0178]

202	
203	
204	

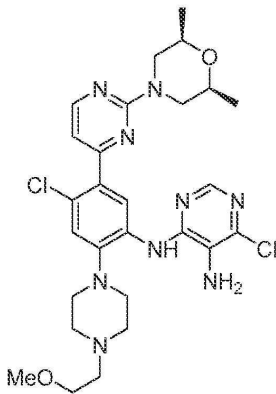
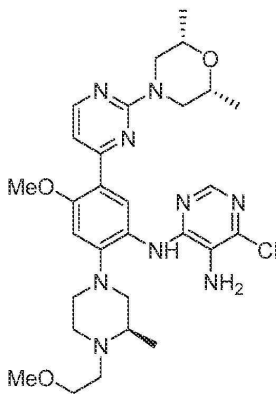
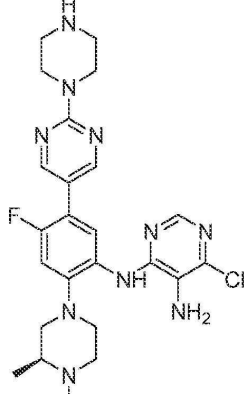
[0179]

205	
206	
207	

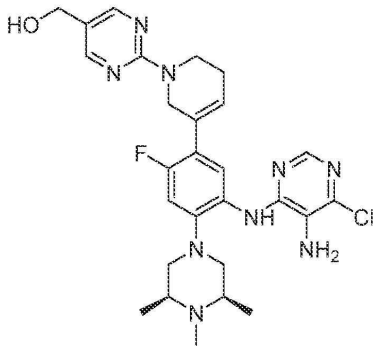
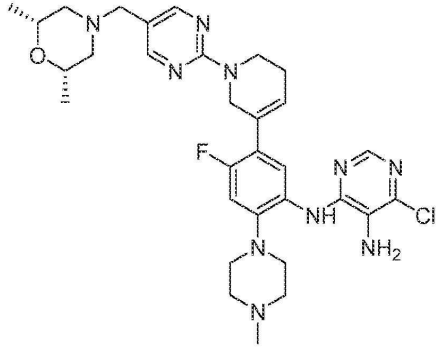
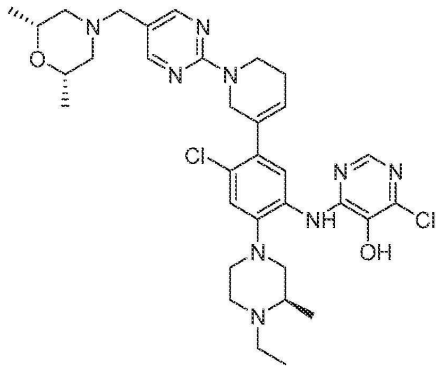
[0180]

208	
209	
210	

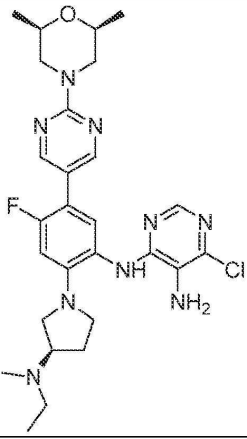
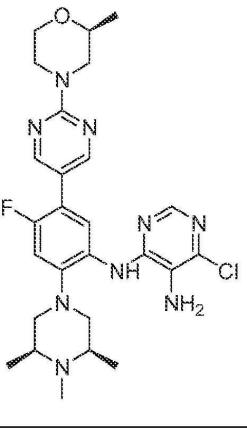
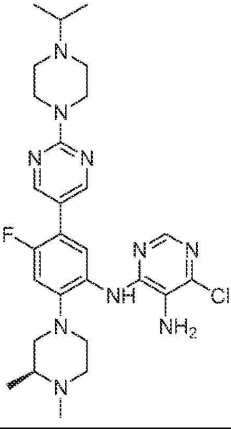
[0181]

211	
212	
213	

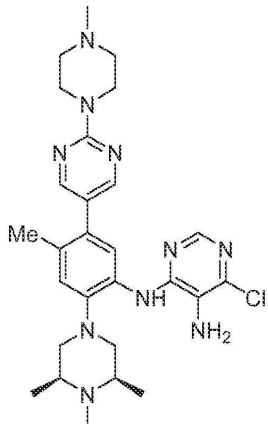
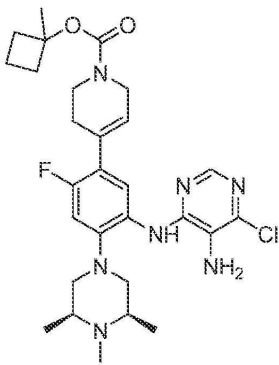
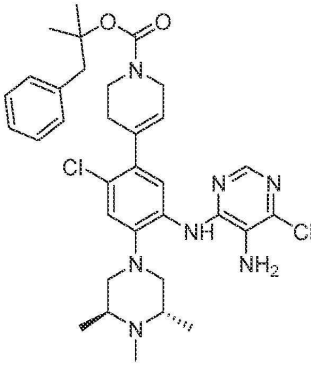
[0182]

214	
215	
216	

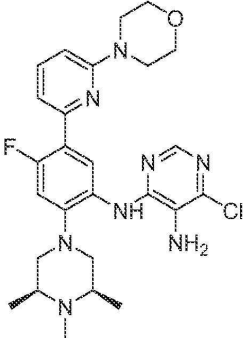
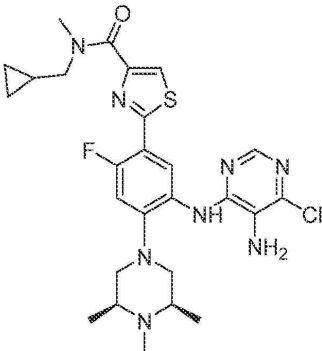
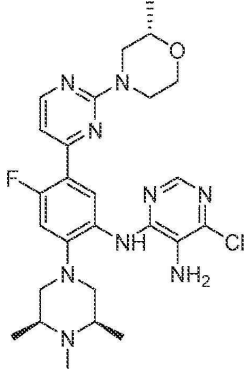
[0183]

217	
218	
219	

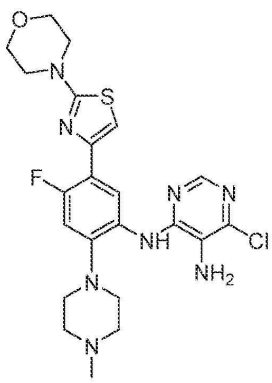
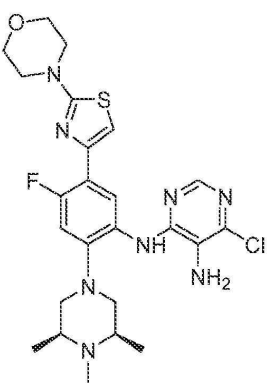
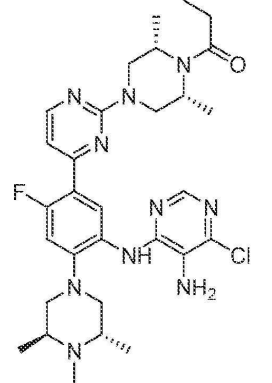
[0184]

220	
221	
222	

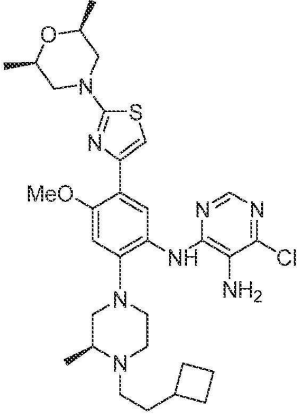
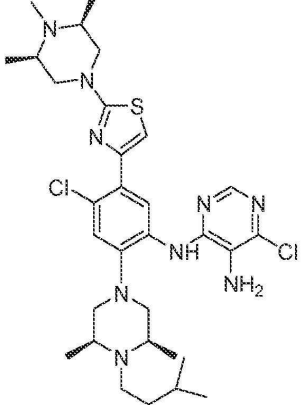
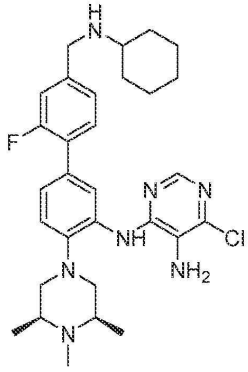
[0185]

223	
224	
225	

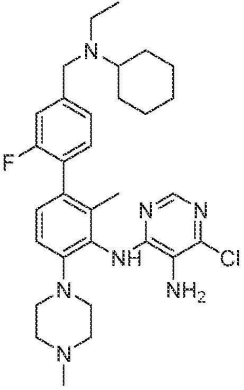
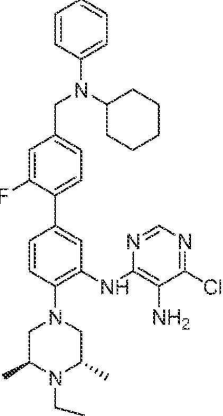
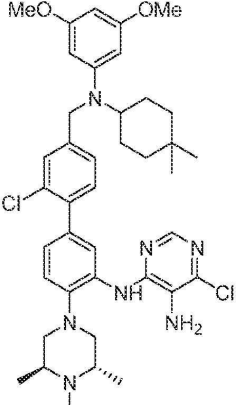
[0186]

226	
227	
228	

[0187]

229	
230	
231	

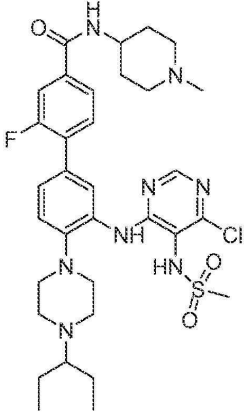
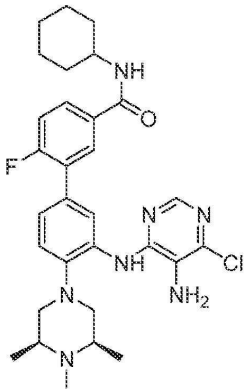
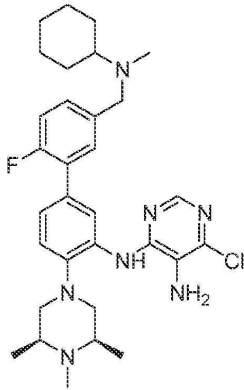
[0188]

232	
233	
234	

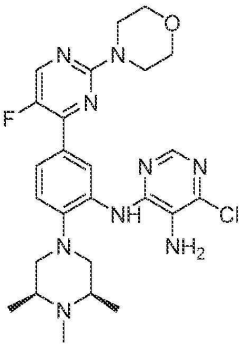
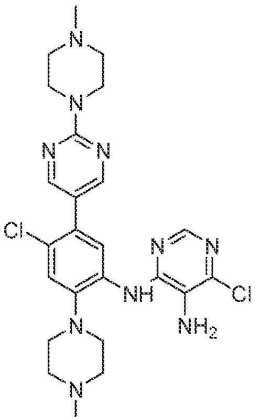
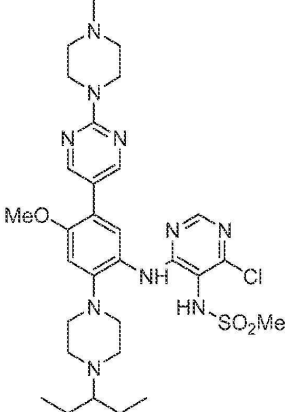
[0189]

235	
236	
237	

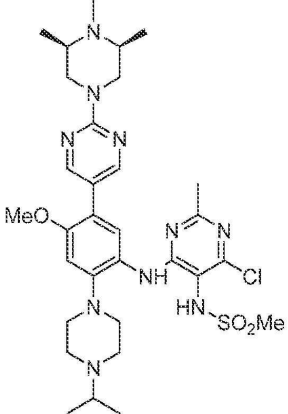
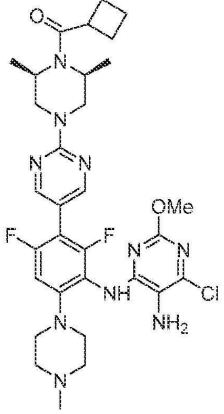
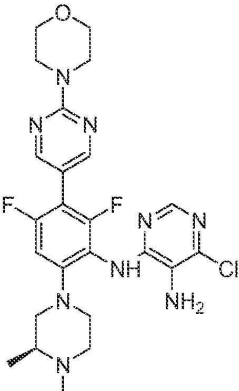
[0190]

238	
239	
240	

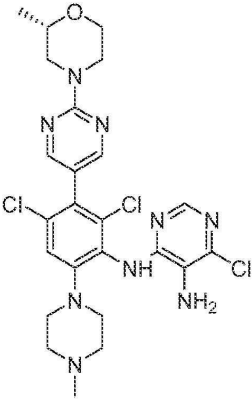
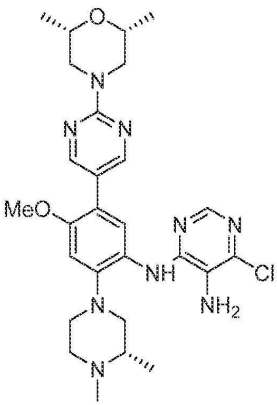
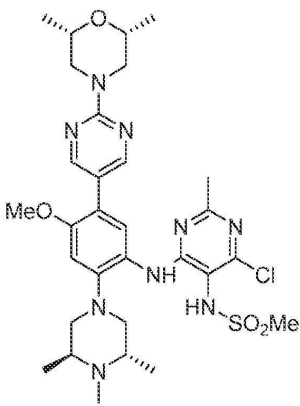
[0191]

241	
242	
243	

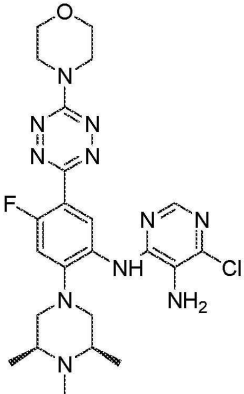
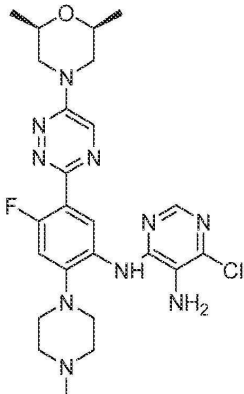
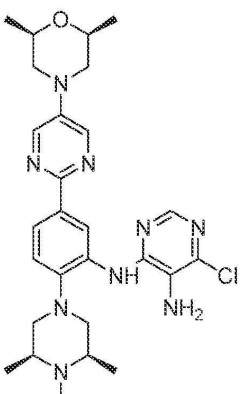
[0192]

244	
245	
246	

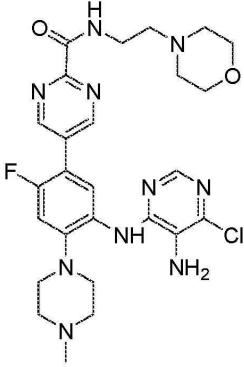
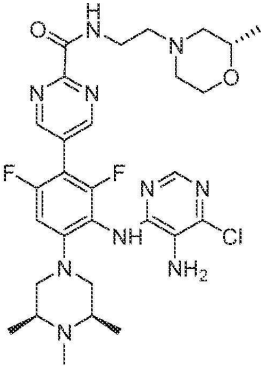
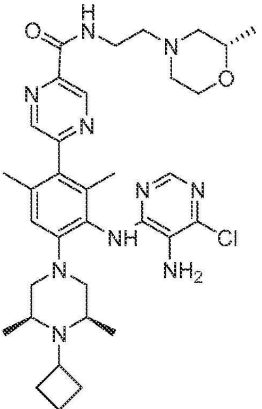
[0193]

247	
248	
249	

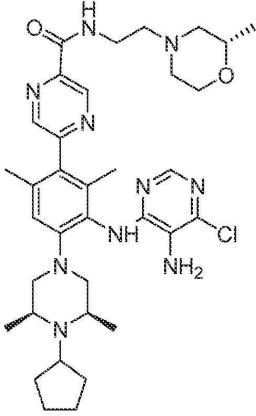
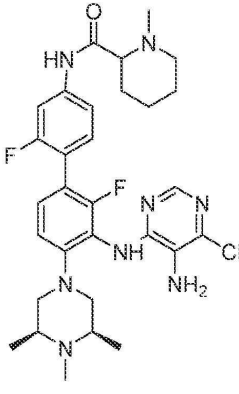
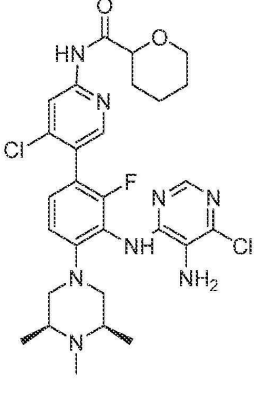
[0194]

250	
251	
252	

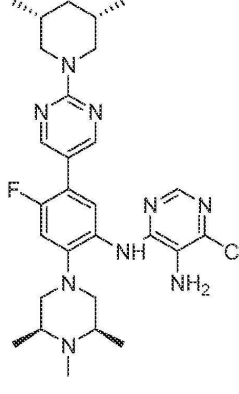
[0195]

253	
254	
255	

[0196]

256	
257	
258	

[0197]

259	
-----	---

[0198]

[0199]

일부 실시형태에서, 화합물은 표 1로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물,

다형체 또는 프로드러그이다. 일부 실시형태에서, 화합물은 표 2로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 다형체 또는 프로드러그이다. 일부 실시형태에서, 화합물은 표 3로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 다형체 또는 프로드러그이다. 일부 실시형태에서, 화합물은 표 4로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 다형체 또는 프로드러그이다.

[0200] 화합물의 추가 형태

[0201] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 화합물은 하나 이상의 입체중심을 갖고, 각 입체중심은 독립적으로 R 또는 S 입체배치로 존재한다. 본 명세서에 제시된 화합물은 모든 부분입체이성질체, 거울상이성질체 및 에피머 형태뿐만 아니라 이들의 적절한 혼합물을 포함한다. 본 명세서에 제공된 화합물 및 방법은 모든 시스, 트랜스, 신(syn), 안티(anti), 엔트게겐(entgegen: E) 및 추자멘(zusammen: Z) 이성질체뿐만 아니라 이들의 적절한 혼합물을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 화합물은 화합물의 라세미 혼합물을 광학적으로 활성인 분할제(resolving agent)와 반응시켜 부분입체이성질체 화합물/염의 쌍을 형성하고, 부분입체이성질체를 분리시키고, 광학적으로 순수한 거울상이성질체를 회수함으로써 이들 개개의 입체이성질체로서 제조될 수 있다. 일부 실시형태에서, 거울상이성질체의 분할은 본 명세서에 기재된 화합물의 공유 부분입체이성질체 유도체를 사용하여 수행된다. 일부 실시형태에서, 부분입체이성질체는 용해도의 차이에 기반하여 분리/분할 기법에 의해 분리된다. 일부 실시형태에서, 입체이성질체의 분리는 크로마토그래피에 의해 또는 부분입체이성질체 염의 형성에 의해 수행되고, 분리는 재결정화 또는 크로마토그래피, 또는 이들의 임의의 조합에 의해 수행된다. 문헌[Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions," John Wiley And Sons, Inc., 1981]. 일부 실시형태에서, 입체이성질체는 입체선택적 합성에 의해 얻는다.

[0202] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 화합물은 프로드러그로서 제조된다. "프로드러그"는 생체내 모 약물로 전환되는 제제를 지칭한다. 프로드러그는, 일부 상황에서, 모 약물보다 투여가 더 용이할 수 있기 때문에, 종종 유용하다. 이들은, 예를 들어, 경구 투여에 의해 생체 이용 가능할 수 있는 반면, 모 약물은 그렇지 않다. 프로드러그는 모 약물보다 약제학적 조성물에서 개선된 용해도를 가질 수 있다. 일부 실시형태에서, 프로드러그의 설계는 효과적인 수용해도를 증가시킨다. 프로드러그의 예는, 제한 없이, 세포막에 걸친 전달을 촉진시키기 위해 에스터("프로드러그")로서 투여되는 본 명세서에 기재된 화합물이며, 이어서, 수용성은 이동성에 해롭지만, 수용성이 유리한 세포 내에서는 활성 독립체인 카복실산으로 대사적으로 가수분해된다. 프로드러그의 추가 예는 펩타이드가 대사되어 활성 모이어티를 나타내는 산 기에 결합된 짧은 펩타이드(폴리아미노산)일 수 있다. 일부 실시형태에서, 생체내 투여 시, 프로드러그는 화합물의 생물학적, 약제학적 또는 치료적으로 활성인 형태로 화학적으로 전환된다. 일부 실시형태에서, 프로드러그는 하나 이상의 단계 또는 과정에 의해 화합물의 생물학적, 약제학적 또는 치료적 활성 형태로 효소적으로 전환된다.

[0203] 일부 실시형태에서, 프로드러그는 약물의 대사 안정성 또는 수송 특징을 변경하거나, 부작용 또는 독성을 가리거나, 약물의 향을 개선시키거나 약물의 다른 특징 또는 특성을 변경시키도록 설계된다. 생체내 약물동태학, 약력학 과정 및 약물 대사의 지식에 의해, 일단 약제학적 활성 화합물이 알려지면, 화합물의 프로드러그의 설계가 가능하다. (예를 들어, 문헌[Nograpy (1985) *Medicinal Chemistry A Biochemical Approach*, Oxford University Press, New York, pages 388-392; Silverman (1992), *The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action*, Academic Press, Inc., San Diego, 페이지 352-401, Rooseboom *et al.*, *Pharmacological Reviews*, 56:53-102, 2004; Aesop Cho, "Recent Advances in Oral Prodrug Discovery," *Annual Reports in Medicinal Chemistry*, Vol. 41, 395-407, 2006; T. Higuchi and V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems*, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series] 참조).

[0204] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 화합물의 일부는 다른 유도체 또는 활성 화합물에 대한 프로드러그일 수 있다.

[0205] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 화합물의 방향족 고리 부분에 대한 부위는 다양한 대사 반응에 민감하다. 따라서, 방향족 고리 구조에 대한 적절한 치환체의 혼입은 이 대사 경로를 감소시키거나, 최소화하거나, 제거할 것이다. 구체적인 실시형태에서, 대사 반응에 대한 방향족 고리의 민감성을 감소시키거나 제거하기 위한 적절한 치환체는 단지 예로서 할로젠 또는 알킬기이다.

[0206] 다른 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 화합물은 발색단 또는 형광 모이어티, 생발광 표지 또는 화학발광 표지의 사용을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 동위원소(예를 들어, 방사성동위원소) 또는 다른 수단으로 표지된다.

- [0207] 본 명세서에 기재된 화합물은 본 명세서에 제시된 다양한 식 및 구조에 열거된 것과 동일하지만, 1개 이상의 원자가 보통 자연에서 발견되는 원자량 또는 질량수와 상이한 원자량 또는 질량수를 갖는 원자로 대체된다는 사실이 다른 동위원소 표지 화합물을 포함한다. 본 화합물에 혼입될 수 있는 동위원소의 예는 수소, 탄소, 질소, 산소, 황, 플루오린, 염소 및 아이오딘의 동위원소, 예를 들어, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl 및 ^{125}I 를 포함한다. 일부 실시형태에서, 동위원소 표지된 본 명세서에 기재된 화합물, 예를 들어, ^3H 및 ^{14}C 와 같은 방사성 동위원소가 혼입된 것이 약물 및/또는 기질 조직 분포 분석에서 유용하다. 일부 실시형태에서, 중수소와 같은 동위원소로의 치환은 더 큰 대사 안정성으로부터 초래되는 특정 치료적 이점, 예를 들어, 증가된 생체내 반감기 또는 감소된 투약 필요를 제공한다.
- [0208] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 화합물은 목적하는 치료 효과를 포함하여 목적하는 효과를 생성하기 위해 사용되는 대사물질을 생산하는 것이 필요한 유기체에 투여 시 대사된다.
- [0209] 본 명세서에 사용된 바와 같은 "약제학적으로 허용 가능한"은 화합물의 생물학적 활성 또는 특성을 제거하지 않고, 상대적으로 비독성인 물질, 예컨대, 담체 또는 희석제를 지칭하고, 즉, 물질은 바람직하지 않은 생물학적 효과를 야기하거나 이것이 함유된 조성물의 임의의 구성성분과 유해한 방식으로 상호작용하는 일 없이 개체에게 투여될 수 있다.
- [0210] 용어 "약제학적으로 허용 가능한 염"은 이것이 투여되는 유기체에 상당한 자극을 야기하지 않고 화합물의 생물학적 활성 및 특성을 제거하지 않는 화합물의 제형을 지칭한다. 일부 실시형태에서, 약제학적으로 허용 가능한 염은 본 명세서에 개시된 화합물을 산과 반응시킴으로써 얻어진다. 약제학적으로 허용 가능한 염은 또한 본 명세서에 개시된 화합물을 염기와 반응시켜 염을 형성함으로써 얻어진다.
- [0211] 본 명세서에 기재된 화합물은 약제학적으로 허용 가능한 염으로서 형성되고/되거나 사용될 수 있다. 약제학적으로 허용 가능한 염의 유형은 하기를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다: (1) 화합물의 유리 염기 형태를 약제학적으로 허용 가능한 무기산, 예를 들어, 염산, 브로민화수소산, 황산, 인산, 메타인산 등과; 또는 유기산, 예를 들어, 아세트산, 프로피온산, 헥산산, 사이클로헥탄프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 락트산, 말론산, 석신산, 말산, 말레산, 푸마르산, 트라이플루오로아세트산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 3-(4-하이드록시벤조일)벤조산, 신남산, 만델산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 1,2-에탄다이설폰산, 2-하이드록시에탄설폰산, 벤젠설폰산, 톨루엔설폰산, 2-나프탈렌설폰산, 4-메틸바이사이클로-[2.2.2]옥트-2-엔-1-카복실산, 글루코헵토산, 4,4'-메틸렌비스-(3-하이드록시-2-엔-1-카복실산), 3-페닐프로피온산, 트라이메틸아세트산, 3차 뷰틸아세트산, 라우릴 황산, 글루콘산, 글루탐산, 하이드록시나프톤산, 살리실산, 스테아르산, myristic acid, 뷰티르산, 페닐아세트산, 페닐뷰티르산, 발프론산 등; (2) 모 화합물에 존재하는 선성 양성자가 금속 이온, 예를 들어, 알칼리 금속 이온 (예를 들어, 리튬, 나트륨, 칼륨), 알칼리토금속 이온 (예를 들어, 마그네슘 또는 칼슘) 또는 알루미늄 이온으로 대체될 때 형성된 염과 반응시킴으로써 형성된, 산 부가염. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 화합물은 이하로 제한되는 것은 아니지만, 에탄올아민, 다이에탄올아민, 트라이에탄올아민, 트로메타민, N-메틸글루카민, 다이사이클로헥실아민, 트리스(하이드록시메틸)메틸아민으로 배위될 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 화합물은 아미노산, 예컨대, 이하로 제한되는 것은 아니지만, 아르기닌, 라이신 등과의 염을 형성할 수 있다. 산성 양성자를 포함하는 화합물과의 염을 형성하기 위해 사용되는 허용 가능한 무기 염기는 수산화알루미늄, 수산화칼슘, 수산화칼륨, 탄산나트륨, 수산화나트륨 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.
- [0212] 약제학적으로 허용 가능한 염에 대한 언급은 용매 부가 형태, 특히 용매화물을 포함한다는 것이 이해되어야 한다. 용매화물은 화학량론 또는 비화학량론적 양의 용매를 함유하고, 약제학적으로 허용 가능한 용매, 예컨대, 물, 에탄올 등과; 결정화 과정 동안에 형성될 수 있다. 수화물은 용매가 물일 때 형성되거나, 알코올레이트는 용매가 알코올일 때 형성된다. 본 명세서에 기재된 화합물의 용매화물은 본 명세서에 기재된 공정 동안 편리하게 제조되거나 형성될 수 있다. 또한, 본 명세서에 제공된 화합물은 용매화되지 않은 형태뿐만 아니라 용매화된 형태로 존재할 수 있다. 일반적으로, 용매화된 형태는 본 명세서에 제공된 화합물 및 방법의 목적을 위한 용매화되지 않은 형태와 동등한 것으로 간주된다.
- [0213] **약제학적 조성물**
- [0214] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 화합물은 약제학적 조성물로 제형화된다. 약제학적 조성물은 약제학적으로 사용될 수 있는 제제로의 활성 화합물의 가공을 촉진시키는 1종 이상의 약제학적으로 비활성 성분을 사용하여 통상적인 방식으로 제형화된다. 적절한 제형은 선택된 투여 경로에 따른다. 본 명세서에 기재된 약제학적

조성물의 요약은, 예를 들어, 본 명세서에서 참조에 의해 인용되는 문헌[Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; 및 Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999)]에서 찾을 수 있다.

- [0215] 본 명세서에서 사용되는 약제학적 조성물은 본 명세서에 개시된 화합물과 다른 화학적 구성성분(즉, 약제학적으로 허용 가능한 비활성 성분), 예컨대, 담체, 부형제, 결합제, 충전제, 현탁제, 향미제, 감미제, 붕해제, 분산제, 계면활성제, 착색제, 희석제, 가용화제, 습윤제, 가소제, 안정제, 침투 향상제, 습윤제, 발포방지제, 향산화제, 보존제 또는 이들의 1종 이상의 조합물의 혼합물을 지칭한다. 약제학적 조성물은 유기체에 대한 화합물의 투여를 촉진시킨다.
- [0216] 본 명세서에 기재된 약제학적 제형은 경구, 비경구(예를 들어, 정맥내, 피하, 근육내, 골수강내 주사, 척추강내, 직접 뇌실내, 복강내, 림프절내, 비강내 주사), 비강내, 협측, 국소 또는 경피 투여 경로를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 여러 투여 경로에 의해 다양한 방법으로 대상체에게 투여될 수 있다. 본 명세서에 기재된 약제학적 제형은 수성 액체 분산물, 자기-유화 분산물, 고체 용액, 리포솜 분산물, 에어로졸, 고체 투약 형태, 분말, 즉시 방출 제형, 제어 방출 제형, 급속 용융 제형, 정제, 캡슐, 알약, 지연 방출 제형, 서방형 제형, 맥동성 방출 제형, 다중 미립자 제형 및 혼합 즉시 및 제어 방출 제형을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.
- [0217] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 화합물은 경구 투여된다.
- [0218] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 화합물은 국소로 투여된다. 이러한 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 화합물은 다양한 국소로 투여 가능한 조성물, 예컨대, 용액, 현탁액, 로션, 겔, 페이스트, 샴푸, 스크럽, 러브(rub), 도말, 약용 스틱, 약용 붕대, 밤(balm), 크림 또는 연고로 제형화된다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 화합물은 피부에 국소로 투여된다.
- [0219] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 화합물은 흡입에 의해 투여된다.
- [0220] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 화합물은 비강내 투여용으로 제형화된다. 이러한 제형은 비강 스프레이, 비강 미스트 등을 포함한다.
- [0221] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 화합물은 점안액으로 제형화된다.
- [0222] 임의의 앞서 언급한 실시형태는 유효량의 본 명세서에 개시된 화합물이 (a) 포유류에 전신 투여되고; 그리고/또는 (b) 포유류에게 경구 투여되고; 그리고/또는 (c) 포유류에게 정맥내로 투여되고; 그리고/또는 (d) 포유류에게 흡입에 의해 투여되고; 그리고/또는 (e) 포유류에게 비강 투여에 의해 투여되고; 그리고/또는 (f) 포유류에 주사에 의해 투여되고; 그리고/또는 (g) 포유류에게 국소로 투여되고; 그리고/또는 (h) 눈 투여에 의해 투여되고; 그리고/또는 (i) 포유류에게 직장투여되고; 그리고/또는 (j) 포유류에게 비전신으로 또는 국부로 투여되는 추가 실시형태이다.
- [0223] 임의의 앞서 언급한 실시형태는, (i) 화합물이 1회 투여되거나; (ii) 화합물이 1일의 기간에 걸쳐 포유류에게 다회 투여되거나; (iii) 화합물이 지속적으로 투여되거나; 또는 (iv) 화합물이 지속적으로 투여되는 추가 실시형태를 포함하는, 유효량의 본 명세서에 개시된 화합물의 단일 투여를 포함하는 추가 실시형태이다.
- [0224] 임의의 앞서 언급한 실시형태는 (i) 단일 용량에서와 같이, 화합물이 지속적 또는 간헐적으로 투여되고; (ii) 다회 투여 사이의 시간은 6시간마다이고; (iii) 화합물은 포유류에게 8시간마다 투여되고; (iv) 화합물은 포유류에게 12시간마다 투여되고; (v) 화합물은 포유류에게 24시간마다 투여되는, 추가 실시형태를 포함하는, 유효량의 본 명세서에 개시된 화합물의 다회 투여를 포함하는 추가 실시형태이다. 추가 또는 대안의 실시형태에서, 상기 방법은 약물 휴지기를 포함하되, 본 명세서에 개시된 화합물의 투여는 일시적으로 중단되거나, 투여 중인 화합물의 용량은 일시적으로 감소되고; 약물 휴지기의 종료 시, 화합물의 투여는 재개된다. 일 실시형태에서, 약물 휴지기의 길이는 2일 내지 1년으로 다양하다.
- [0225] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 화합물은 전신 방식보다는 국소로 투여된다.
- [0226] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 화합물은 국소로 투여된다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 화합물은 전신으로 투여된다.

- [0227] 일부 실시형태에서, 약제학적 제형은 정제 형태이다. 다른 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 화합물의 약제학적 제형은 캡슐 형태이다.
- [0228] 일부 실시형태에서, 경구 투여용 액체 제형 투약 형태는 수성 경구 분산물, 에멀션, 용액, 엘릭서, 겔 및 시럽을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 군으로부터 선택된 수성 현탁액 또는 용액의 형태이다.
- [0229] 흡입에 의한 투여를 위해, 본 명세서에 개시된 화합물은 에어로졸, 미스트 또는 분말로서 사용하기 위해 제형화된다.
- [0230] 협착 또는 설하 투여를 위해, 조성물은 통상적인 방식으로 제형화되는 정제, 로젠지 또는 겔의 형태를 취할 수 있다.
- [0231] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 화합물은 경피 투약 형태로 제조된다.
- [0232] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 화합물은 근육내, 피하 또는 정맥내 주사에 적합한 약제학적 조성물로 제형화된다.
- [0233] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 화합물은 국소로 투여될 것이고, 다양한 국소로 투여 가능한 조성물, 예컨대, 용액, 현탁액, 로션, 겔, 페이스트, 약용 스틱, 밤, 크림 또는 연고로 제형화된다.
- [0234] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 화합물은 직장 조성물, 예컨대, 관장제, 직장 겔, 직장 폼(foam), 직장 에어로졸, 좌약, 젤리 좌약 또는 정체 관장제와 같은 직장 조성물로 제형화된다.
- [0235] **투약 방법 및 치료 요법**
- [0236] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 화합물은 본 명세서에 기재된 질환 또는 병태의 치료를 위한 의약의 제조에서 사용된다. 또한, 본 명세서에 기재된 임의의 질환 또는 병태의 치료를 필요로 하는 대상체의 질환 또는 병태의 치료 방법은 치료적 유효량으로 적어도 1종의 본 명세서에 개시된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 활성 대사물질, 프로드러그, 또는 용매화물을 포함하는 약제학적 조성물을 상기 대상체에게 투여하는 것에 관한 것이다.
- [0237] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 화합물을 함유하는 조성물은 예방적 및/또는 치료적 처치를 위해 투여된다. 특정 치료적 적용에서, 조성물은 질환 또는 병태의 증상 중 적어도 하나를 치유하거나 적어도 부분적으로 저지하는 데 충분한 양으로 질환 또는 병태를 이미 앓고 있는 환자에게 투여된다. 이 용도에 효과적인 양은 질환 또는 병태의 중증도 및 과정, 이전의 요법, 환자의 건강 상태, 체중 및 약물에 대한 반응 및 치료하는 의사의 판단에 따른다. 치료적 유효량은 용량 증량 임상 시험을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 방법에 의해 선택적으로 결정된다.
- [0238] 예방적 용도에서, 본 명세서에 개시된 화합물을 함유하는 조성물은 특정 질환, 장애 또는 병태에 민감하거나 또 다른게는 이들의 위험에 있는 환자에게 투여된다.
- [0239] 일부 실시형태에서, 투여 중인 약물의 용량은 특정 시간 길이(즉, "약물 휴지기") 동안 일시적으로 감소되거나 일시적으로 중단될 수 있다.
- [0240] 성인 인간 치료를 위해 사용된 용량은 전형적으로 1일당 0.01mg 내지 5000mg 또는 1일당 약 0.01mg 내지 약 1000mg의 범위이다. 일 실시형태에서, 목적하는 용량은 단일 용량 또는 분할된 용량으로 편리하게 제시된다.
- [0241] **치료 방법**
- [0242] MLL1-WDR5 단백질-단백질 상호작용의 저해를 통해 MLL1에 의해 매개되는 질환의 치료를 위한 방법이 본 명세서에 제공되되, 예를 들어, MLL 유전자 융합 유형 백혈병과 같은 질환은 MLL1의 효소 활성의 저해를 통해 치료될 수 있다. 일부 실시형태에서, 유효량의 본 명세서에 개시된 화합물을 질환 또는 병태의 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 질환 또는 병태의 치료 방법이 본 명세서에 기재된다.
- [0243] 일부 실시형태에서, 치료 중인 질환 또는 병태는 암이다. 일부 실시형태에서, 암은 혈액암이다.
- [0244] **백혈병**
- [0245] 백혈병은 혈액 또는 골수에서 백혈구의 비정상적 증가를 특징으로 한다. 모든 유형의 암 중에서, 백혈병의 이환은 35세 미만의 환자에 대해 가장 높다. 영아 백혈병 환자 중 70% 이상은 염색체 11을 수반하는 전좌를 보유하여, MLL1 유전자와 다른 유전자의 융합을 초래한다(Nat. Rev. Cancer., 2007, 7(11):823-833). MLL1 전좌는

또한 다른 유형의 암에 대해 토포아이스머라제 II 저해제로 이미 치료된 성인 급성 골수성 백혈병(AML) 환자의 대략 10%에서 발견된다.

- [0246] MLL1 효소 활성은 MLL1 및 WDR5 단백질-단백질 상호작용에 의해 결정되고; MLL1 효소 활성은 H3K4의 메틸화 수준에 영향을 미친다. H3K4 메틸화 수준은 MLL 융합 유형 백혈병에서 비정상적으로 증가하고, 하류 Hox 및 Meis-1 유전자 발현 수준은 비정상적으로 상향조절된다. MLL1-WDR5 단백질-단백질 상호작용이 저해될 때, MLL1 촉매 활성은 감소되고, H3K4 메틸화 수준은 감소되며, Hox 및 Meis-1 유전자 발현 수준을 하향조절되어, 백혈병 세포 증식을 저해한다.
- [0247] 일부 실시형태에서, 암은 백혈병이다. 일부 실시형태에서, 백혈병은 급성 백혈병이다. 일부 실시형태에서, 급성 백혈병은 MLL1 유전자 재배열을 갖는 급성 백혈병이다.
- [0248] 급성 골수성 백혈병(AML)
- [0249] CEBPA 유전자는 급성 골수성 백혈병(AML)을 갖는 환자의 9%에서 돌연변이된다. p30으로 지칭되는 짧은(30-kDa) CCAAT-항상제 결합 도메인-a(C/EBPa) 변역 아이소폼의 선택적 발현은 AML에서 CEBPA 돌연변이의 가장 통상적인 유형을 나타낸다. p30-매개 형질전환의 기저를 이루는 분자 메커니즘은 아직 불완전하게 이해되고 있다. 연구는 C/EBPa p30(정상 p42 아이소폼은 아님)이 SET/MLL(SET-도메인/혼합-계통 백혈병) 히스톤- 메틸트랜스퍼라제 복합체의 중요한 구성성분인 WDR5와 우선적으로 상호작용하는 것을 나타냈다. 따라서, p30-결합 게놈 영역은 MLL-의존적 H3K4me3 마크가 풍부하다. 자기 재생의 p30-의존적 증가 및 골수 분화 저해는 WDR5를 필요로 하는데, 후자의 하향조절이 증식을 저해하고 p30-의존적 AML 모델에서 분화를 회복시켰기 때문이다. WDR5-MLL 결합의 소분자 저해제는 증식을 선택적으로 저해하였고, p30-의존적 형질전환의 메커니즘을 나타내는 p30-발현 인간 AML 세포에서 분화를 유도하였고, CEBPA-돌연변이체 AML에서 치료적 표적으로서 p30 보조인자 WDR5를 확립한다(Nat Chem Biol. 2015;11(8):571-8).
- [0250] 일부 실시형태에서, 백혈병은 AML 백혈병이다.
- [0251] MYCN-중폭 신경모세포종
- [0252] 신경모세포종에서 MYCN 유전자 증폭은 공격적 질환과 강하게 상관관계가 있는 유전자 발현 프로그램을 유도한다. 기계적으로, 표적 유전자 프로모터에서의 히스톤 H3 라이신 4(H3K4)의 트라이메틸화는 전사 프로그램이 실행되기 위한 전제 조건이다. WDR5는 H3K4 트라이메틸화에서 필수 역할을 하는 것으로 발견된 히스톤 H3K4 제시자이다. 신경모세포종 세포에서의 WDR5 -매개 H3K4 트라이메틸화와 N-Myc 전사 프로그램 사이의 관계가 연구되었다. N-Myc는 신경모세포종 세포에서 WDR5 발현을 하향조절하였다. 유전자 발현 분석은 WDR5 표적 유전자가 MDM2와 같은 프로모터에서 MYC-결합 요소를 갖는 것을 포함하였다는 것을 나타냈다. WDR5는 N-Myc(p53은 아님)가 있는 MDM2 프로모터에서 단백질 복합체를 형성하여, 히스톤 H3K4 트라이메틸화 및 MDM2 전사의 활성화를 야기하는 것으로 나타났다(Cancer Res 2015; 75(23); 5143- 54). WDR5의 RNAi-매개 감쇠는 성장 저해 및 세포 자멸사와 관련된 효과인 돌연변이체 p53이 아닌 야생형의 발현을 상향조절하였다. 유사하게, WDR5의 소분자 길항제는 신경모세포종 세포에서 N-Myc/WDR5 복합체 형성, N-Myc 표적 유전자 발현 및 세포 성장을 감소시켰다. MYCN- 유전자이식 마우스에서, WDR5는 비정상 결절종 세포에 비해 전암성 결절종 및 신경모세포종 세포에서 과발현되었다. 임상적으로, 신경모세포종 표본에서 WDR5의 상승된 수준은 불량한 전체 생존의 독립적 예측자를 갖는다. WDR5는 N-Myc-조절 전사 활성화에 대한 관련 보조인자로서 그리고 MYCN-중폭된 신경모세포종에 대한 신규한 치료적 표적으로서 식별되었다(Cancer Res 2015; 75(23); 5143-54, Mol Cell. 2015; 58(3):440-52).
- [0253] 일부 실시형태에서, 암은 고형 종양이다. 일부 실시형태에서, 암은 신경모세포종이다.
- [0254] 정의
- [0255] 본 명세서 및 첨부되는 청구범위에서 사용되는 바와 같이, 달리 분명하게 표시되지 않는 한, 단수 형태는 복수의 대상을 포함한다. 또한 용어 "또는"은 일반적으로 문맥에서 달리 분명하게 표시되지 않는 한 "및/또는"을 포함하는 의미로 사용된다는 것을 유념해야 한다. 추가로, 본 명세서에 제공된 표제는 단지 편리함을 위한 것이며, 특허청구된 발명의 범주 또는 의미를 설명하지는 않는다.
- [0256] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 아래의 용어는 달리 표시되지 않는 한 다음의 의미를 갖는다:
- [0257] "옥소"는 =O 치환체를 지칭한다.
- [0258] "알킬"은 1 내지 20개의 탄소 원자를 갖고, 단일 결합에 의해 분자의 나머지에 부착된, 직쇄 또는 분지쇄 탄화

수소 라디칼을 지칭한다. 최대 10개의 탄소 원자를 포함하는 알킬은 C_1-C_{10} 알킬로 지칭되며, 마찬가지로, 예를 들어, 최대 6개의 탄소 원자를 포함하는 알킬은 C_1-C_6 알킬이다. 다른 수의 탄소를 포함하는 원자 알킬(및 본 명세서에 정의된 다른 모이어티)은 유사하게 표시된다. 알킬기는 C_1-C_{10} 알킬, C_1-C_9 알킬, C_1-C_8 알킬, C_1-C_7 알킬, C_1-C_6 알킬, C_1-C_5 알킬, C_1-C_4 알킬, C_1-C_3 알킬, C_1-C_2 알킬, C_2-C_8 알킬, C_3-C_8 알킬 및 C_4-C_8 알킬을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 대표적인 알킬기는 메틸, 에틸, *n*-프로필, 1-메틸에틸(*i*-프로필), *n*-부틸, *i*-부틸, *s*-부틸, *n*-펜틸, 1,1-다이메틸에틸(*t*-부틸), 3-메틸헥실, 2-메틸헥실, 1-에틸-프로필 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 일부 실시형태에서, 알킬은 메틸 또는 에틸이다. 본 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 알킬기는 아래에 기재되는 바와 같이 선택적으로 치환될 수 있다.

[0259] "알킬렌"은 분자의 나머지를 라디칼기에 연결하는 직쇄 또는 분지쇄 2가 탄화수소를 지칭한다. 일부 실시형태에서, 알킬렌은 $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$ 또는 $-CH_2CH_2CH_2-$ 이다. 일부 실시형태에서, 알킬렌은 $-CH_2-$ 이다. 일부 실시형태에서, 알킬렌은 $-CH_2CH_2-$ 이다. 일부 실시형태에서, 알킬렌은 $-CH_2CH_2CH_2-$ 이다.

[0260] "알콕시"는 식 $-OR$ 의 라디칼을 지칭하며, 여기서 R은 정의된 바와 같은 알킬 라디칼이다. 본 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 알콕시기는 아래에 기재되는 바와 같이 선택적으로 치환될 수 있다. 대표적인 알콕시기는 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 부톡시, 펜톡시를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 일부 실시형태에서, 알콕시는 메톡시이다. 일부 실시형태에서, 알콕시는 에톡시이다.

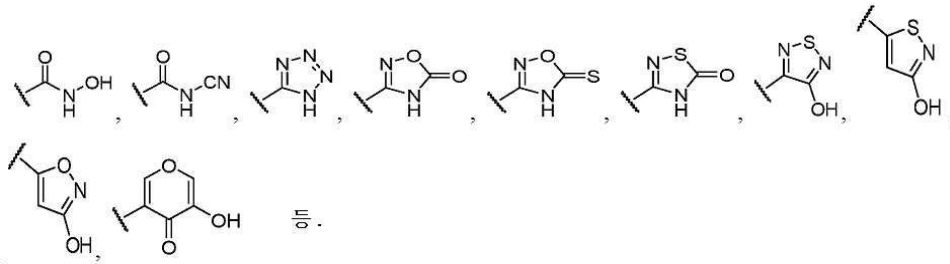
[0261] "헤테로알킬"은 알킬의 하나 이상의 탄소 원자가 O, N(즉, NH, N-알킬) 또는 S 원자로 대체된 상기 기재된 바와 같은 알킬 라디칼을 지칭한다. "헤테로알킬렌"은 분자의 나머지를 라디칼기에 연결하는 직쇄 또는 분지쇄 2가 헤테로알킬을 지칭한다. 본 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 헤테로알킬 또는 헤테로알킬렌기는 아래에 기재되는 바와 같이 선택적으로 치환될 수 있다. 대표적인 헤테로알킬기는 $-OCH_2OMe$, $-OCH_2CH_2OMe$ 또는 $-OCH_2CH_2OCH_2CH_2NH_2$ 를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 대표적인 헤테로알킬렌기는 $-OCH_2CH_2O-$, $-OCH_2CH_2OCH_2CH_2O-$ 또는 $-OCH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_2CH_2O-$ 를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0262] "알킬아미노"는 식 $-NHR$ 또는 $-NRR$ 의 라디칼을 지칭하며, 여기서, 각각의 R은 독립적으로 위에 정의된 바와 같은 알킬 라디칼이다. 본 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 알킬아미노기는 아래에 기재되는 바와 같이 선택적으로 치환될 수 있다.

[0263] 용어 "방향족"은 $4n+2$ 개의 π 전자를 포함하는 비편재화된 π -전자계를 갖는 평면 고리를 지칭하며, 여기서, n은 정수이다. 방향족은 선택적으로 치환될 수 있다. 용어 "방향족"은 아릴기(예를 들어, 페닐, 나프탈렌일)와 헤테로아릴기(예를 들어, 피리딘일, 퀴놀린일)를 둘 다 포함한다.

[0264] "아릴"은 방향족 고리를 지칭하되, 고리를 형성하는 각각의 원자는 탄소 원자이다. 아릴기는 선택적으로 치환될 수 있다. 아릴기의 예는 페닐 및 나프틸을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 일부 실시형태에서, 아릴은 페닐이다. 구조에 따라서, 아릴기는 단일라디칼 또는 이라디칼(즉, 아릴렌기)일 수 있다. 본 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 용어 "아릴" 또는 접두어 "아르-"(예컨대, "아랄킬"에서와 같음)는 선택적으로 치환되는 아릴 라디칼을 포함하는 것을 의미한다.

[0265] "카복시"는 $-CO_2H$ 를 지칭한다. 일부 실시형태에서, 카복시 모이어티는 카복실산 모이어티와 유사한 물리적 및/또는 화학적 특성을 나타내는 작용기를 지칭하는 "카복실산 등배전자"로 대체될 수 있다. 카복실산 등배전자는 카복실산기와 유사한 생물학적 특성을 갖는다. 카복실산 모이어티를 갖는 화합물은 카복실산 등배전자체와 교환되는 카복실산 모이어티를 가질 수 있고, 카복실산-함유 화합물과 비교할 때 유사한 물리적 및/또는 생물학적 특성을 갖는다. 예를 들어, 일 실시형태에서, 카복실산 등배전자체는 카복실산기와 거의 동일한 정도로 생리적 pH를 이온화할 것이다. 카복실산의 등배전자체의 예는 하기를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다:



[0266]

[0267]

"사이클로알킬"은 단환식 또는 다환식 비방향족 라디칼을 지칭하되, 고리를 형성하는 각각의 원자(즉, 골격 원자)는 탄소 원자이다. 사이클로알킬은 포화되거나 부분적으로 불포화될 수 있다. 사이클로알킬은 방향족 고리와 축합될 수 있다(이 경우에 사이클로알킬은 비방향족 고리 탄소 원자를 통해 결합된다). 사이클로알킬기는 3 내지 10개의 고리 원자를 갖는 기를 포함한다. 대표적인 사이클로알킬은 3 내지 10개의 탄소 원자, 3 내지 8개의 탄소 원자, 3 내지 6개의 탄소 원자 또는 3 내지 5개의 탄소 원자를 갖는 사이클로알킬을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 일부 실시형태에서, 사이클로알킬은 C_3-C_6 사이클로알킬이다. 일부 실시형태에서, 사이클로알킬은 단환식, 이환식 또는 다환식이다. 일부 실시형태에서, 사이클로알킬기 사이클로프로필, 사이클로뷰틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥센일, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 사이클로옥틸, 스피로[2.2]펜틸, 바이사이클로[1.1.1]펜틸, 바이사이클로[3.3.0]옥탄, 바이사이클로[4.3.0]노난, 바이사이클로[2.1.1]헥산, 바이사이클로[2.2.1]헵탄, 바이사이클로[2.2.2]옥탄, 바이사이클로[3.2.2]노난, 바이사이클로[3.3.2]데칸, 노르보닐, 데칼린일 및 아다만틸 중에서 선택된다. 일부 실시형태에서, 사이클로알킬은 단환식이다. 단환식 사이클로알킬 라디칼은, 예를 들어, 사이클로프로필, 사이클로뷰틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸 및 사이클로옥틸을 포함한다. 일부 실시형태에서, 단환식 사이클로알킬은 사이클로프로필, 사이클로뷰틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실이다. 일부 실시형태에서, 사이클로알킬은 이환식이다. 이환식 사이클로알킬기는 축합된 이환식 사이클로알킬기, 스피로 이환식 사이클로알킬기 및 가교된 이환식 사이클로알킬기를 포함한다. 일부 실시형태에서, 사이클로알킬기는 스피로[2.2]펜틸, 바이사이클로[1.1.1]펜틸, 바이사이클로[3.3.0]옥탄, 바이사이클로[4.3.0]노난, 바이사이클로[2.1.1]헥산, 바이사이클로[2.2.1]헵탄, 바이사이클로[2.2.2]옥탄, 바이사이클로[3.2.2]노난, 바이사이클로[3.3.2]데칸, 노르보닐, 3,4-다이하이드로나프탈렌-1(2H)-온 및 데칼린일로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 사이클로알킬은 다환식이다. 다환식 라디칼은, 예를 들어, 아다만틸을 포함한다. 일부 실시형태에서, 다환식 사이클로알킬은 아다만틸이다. 본 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 사이클로알킬기는 선택적으로 치환될 수 있다.

[0268]

"축합된"은 존재하는 고리 구조에 축합된 본 명세서에 기재된 임의의 고리 구조를 지칭한다. 축합된 고리가 헤테로사이클릴 고리 또는 헤테로아릴 고리일 때, 축합된 헤테로사이클릴 고리 또는 축합된 헤테로아릴 고리의 부분이 되는 존재하는 고리 구조 상의 임의의 탄소 원자는 질소 원자로 대체될 수 있다.

[0269]

"할로" 또는 "할로젠"은 브로모, 클로로, 플루오로 또는 아이오도를 지칭한다.

[0270]

"할로알킬"은 위에 정의된 바와 같은 하나 이상의 할로 라디칼로 치환된 위에 정의된 바와 같은 알킬 라디칼, 예를 들어, 트라이플루오로메틸, 다이플루오로메틸, 플루오로메틸, 트라이클로로메틸, 2,2,2-트라이플루오로에틸, 1,2-다이플루오로에틸, 3-브로모-2-플루오로프로필, 1,2-다이브로모에틸 등을 지칭한다. 본 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 할로알킬기는 선택적으로 치환될 수 있다.

[0271]

"할로알콕시"는 위에 정의된 바와 같은 하나 이상의 할로 라디칼로 치환된 위에 정의된 바와 같은 알콕시 라디칼, 예를 들어, 트라이플루오로메톡시, 다이플루오로메톡시, 플루오로메톡시, 트라이클로로메톡시, 2,2,2-트라이플루오로에톡시, 1,2-다이플루오로에톡시, 3-브로모-2-플루오로프로폭시, 1,2-다이브로모에톡시 등을 지칭한다. 본 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 할로알콕시기는 선택적으로 치환될 수 있다.

[0272]

"헤테로사이클로알킬" 또는 "헤테로사이클릴" 또는 "복소환식 고리"는 2 내지 10개의 탄소 원자 및 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 안정한 3- 내지 14-원 비-방향족 고리 라디칼을 지칭한다. 본 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 헤테로사이클로알킬 라디칼은 단환식, 이환식 고리(축합된 이환식 헤테로사이클로알킬(아릴 또는 헤테로아릴 고리와 축합될 때, 헤테로사이클로알킬은 비-방향족 고리 원자를 통해 결합됨), 가교된 헤테로사이클로알킬 또는 스피로 헤테로사이클로알킬을 포함할 수 있음) 또는 다환식일 수 있다. 일부 실시형태에서, 헤테로사이클로알킬은 단환식 또는 이환식이다. 일부 실시형태에서, 헤테로사이클로알킬은 단환식이다. 일부 실시형태에서, 헤테로사이클로알킬은 이환식이다. 헤테

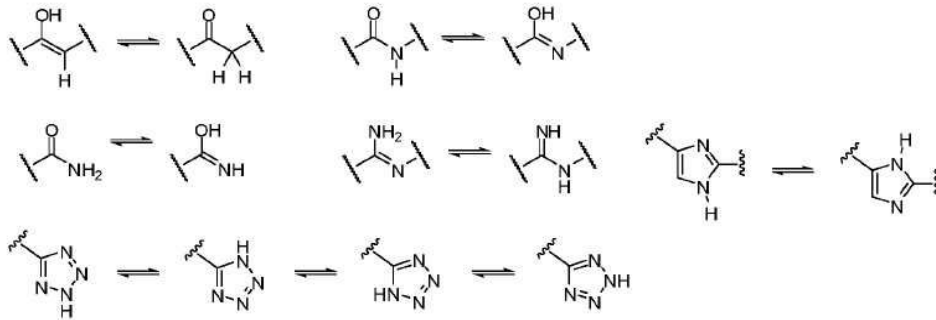
로사이클릴 라디칼에서 질소, 탄소 또는 황 원자는 선택적으로 산화될 수 있다. 질소 원자는 선택적으로 4차화될 수 있다. 헤테로사이클로알킬 라디칼은 부분적으로 포화되거나, 완전히 포화된다. 이러한 헤테로사이클로알킬 라디칼의 예는 다이옥솔란일, 티엔일[1,3]다이티안일, 테카하이드로아이소퀴놀릴, 이미다졸린일, 이미다졸리딘일, 아이소티아졸리딘일, 아이소옥사졸리딘일, 몰폴린일, 옥타하이드로인돌릴, 옥타하이드로아이소인돌릴, 2-옥소피페라진일, 2-옥소피페리딘일, 2-옥소피롤리딘일, 옥사졸리딘일, 피페리딘일, 피페라진일, 4-피페리돈일, 피롤리딘일, 피라졸리딘일, 퀴뉴클리딘일, 티아졸리딘일, 테트라하이드로퓨릴, 트라이티안일, 테트라하이드로피란일, 티오몰폴린일, 티아몰폴린일, 1-옥소-티오몰폴린일, 1,1-다이옥소-티오몰폴린일을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 용어 헤테로사이클로알킬은 또한 단당류, 이당류 및 올리고당을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 모든 고리 형태를 포함한다. 달리 언급되지 않는 한, 헤테로사이클로알킬은 고리에 2 내지 10개의 고리를 갖는다. 일부 실시형태에서, 헤테로사이클로알킬은 고리에 2 내지 8개의 고리를 갖는다. 일부 실시형태에서, 헤테로사이클로알킬은 고리에 2 내지 8개의 고리 및 1 또는 2개의 N 원자를 갖는다. 일부 실시형태에서, 헤테로사이클로알킬은 고리에 2 내지 10개의 탄소, 0 내지 2개의 N 원자, 0 내지 2개의 O 원자, 및 0 내지 1개의 S 원자를 갖는다. 일부 실시형태에서, 헤테로사이클로알킬은 고리에 2 내지 10개의 탄소, 1 내지 2개의 N 원자, 0 내지 1개의 O 원자, 및 0 내지 1개의 S 원자를 갖는다. 헤테로사이클로알킬에서 탄소 원자의 수를 언급할 때, 헤테로사이클로알킬에서 탄소 원자의 수는 헤테로사이클로알킬을 구성하는 원자(즉, 헤테로사이클로알킬 고리의 골격 원자)의 총 수와 동일하지 않다는 것이 이해된다. 본 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 헤테로사이클로알킬기는 선택적으로 치환될 수 있다.

[0273] "헤테로아릴"은 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 하나 이상의 고리 헤테로원자를 포함하는 아릴기를 지칭한다. 헤테로아릴은 단환식 또는 이환식이다. 단환식 헤테로아릴의 예시적인 예는 피리딘일, 이미다졸릴, 피리미딘일, 피라졸릴, 트라이아졸릴, 피라진일, 테트라졸릴, 퓨릴, 티엔일, 아이소옥사졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 아이소티아졸릴, 피롤릴, 피리다진일, 트라이아진일, 옥사다리아졸릴, 티아다리아졸릴, 퓨라잔일, 인돌리진, 인돌, 벤조퓨란, 벤조티오펜, 인다졸, 벤즈이미다졸, 퓨린, 퀴놀리진, 퀴놀린, 아이소퀴놀린, 신놀린, 프탈라진, 퀴나졸린, 퀴녹살린, 1,8-나프티리딘 및 프테리딘을 포함한다. 단환식 헤테로아릴의 예시적인 예는 피리딘일, 이미다졸릴, 피리미딘일, 피라졸릴, 트라이아졸릴, 피라진일, 테트라졸릴, 퓨릴, 티엔일, 아이소옥사졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 아이소티아졸릴, 피롤릴, 피리다진일, 트라이아진일, 옥사다리아졸릴, 티아다리아졸릴 및 퓨라잔일을 포함한다. 이환식 헤테로아릴의 예시적인 예는 인돌리진, 인돌, 벤조퓨란, 벤조티오펜, 인다졸, 벤즈이미다졸, 퓨린, 퀴놀리진, 퀴놀린, 아이소퀴놀린, 신놀린, 프탈라진, 퀴나졸린, 퀴녹살린, 1,8-나프티리딘 및 프테리딘을 포함한다. 일부 실시형태에서, 헤테로아릴은 피리딘일, 피라진일, 피리미딘일, 티아졸릴, 티엔일, 티아다리아졸릴 또는 퓨릴이다. 일부 실시형태에서, 헤테로아릴은 고리에 0 내지 4개의 N 원자를 포함한다. 일부 실시형태에서, 헤테로아릴은 고리에 1 내지 4개의 N 원자를 포함한다. 일부 실시형태에서, 헤테로아릴은 고리에 0 내지 4개의 N 원자, 0 내지 1개의 O 원자 및 0 내지 1개의 S 원자를 포함한다. 일부 실시형태에서, 헤테로아릴은 고리에 1 내지 4개의 N 원자, 0 내지 1개의 O 원자 및 0 내지 1개의 S 원자를 포함한다. 일부 실시형태에서, 헤테로아릴은 C₁-C₉ 헤테로아릴이다. 일부 실시형태에서, 단환식 헤테로아릴은 C₁-C₅ 헤테로아릴이다. 일부 실시형태에서, 단환식 헤테로아릴은 5-원 또는 6-원 헤테로아릴이다. 일부 실시형태에서, 이환식 헤테로아릴은 C₆-C₉헤테로아릴이다.

[0274] 용어 "선택적으로 치환된" 또는 "치환된"은 언급된 기가 알킬, 할로알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬, -OH, 알콕시, 아릴옥시, 알킬티오, 아릴티오, 알킬설폭사이드, 아릴설폭사이드, 알킬설폰, 아릴설폰, -CN, 알카인, C₁-C₆알킬알카인, 할로젠, 아실, 아실옥시, -CO₂H, -CO₂알킬, 나이트로 및 아미노(단일 치환 및 이치환된 아미노기(예를 들어, -NH₂, -NHR, -NR₂)를 포함) 및 이들의 보호된 유도체로부터 개별적 및 독립적으로 선택되는 하나 이상의 추가 기(들)로 치환될 수 있다는 것을 의미한다. 일부 실시형태에서, 선택적 치환체는 알킬, 알콕시, 할로알킬, 사이클로알킬, 할로젠, -CN, -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -OH, -CO₂H 및 -CO₂알킬로부터 독립적으로 선택된다. 일부 실시형태에서, 선택적 치환체는 플루오로, 클로로, 브로모, 아이오도, -CH₃, -CH₂CH₃, -CF₃, -OCH₃ 및 -OCF₃으로부터 독립적으로 선택된다. 일부 실시형태에서, 치환된 기는 앞서 언급한 기 중 하나 또는 둘로 치환된다. 일부 실시형태에서, 지방족 탄소 원자(비환식 또는 환식) 상의 선택적 치환체는 옥소(=O)를 포함한다.

[0275] "호변이성질체"는 분자의 한 원자에서 동일한 분자의 다른 원자로의 양성자 이동을 지칭한다. 본 명세서에 제시된 화합물은 호변이성질체로 존재할 수 있다. 호변이성질체는 단일 결합과 인접한 이중 결합의 전환을 수반하는 수소 원자의 이동에 의해 상호 전환 가능한 화합물이다. 호변이성질체화가 가능한 결합 배열에서, 호변이성질체

의 화학적 평형상태가 존재할 것이다. 본 명세서에 개시된 화합물의 모든 호변이성질체 형태가 상정된다. 호변이성질체의 정확한 비는 온도, 용매 및 pH를 포함하는 여러 인자에 따른다. 호변이성질체의 상호전환의 일부 예는 하기를 포함한다:



[0276]

[0277]

본 명세서에 사용된 바와 같은 용어 "공동 투여" 등은 단일 환자에 대한 선택된 치료제의 투여를 포괄하는 의미이며, 제제가 동일 또는 상이한 투여 경로에 의해 또는 동일 또는 상이한 시간에 투여되는 치료 요법을 포함하는 것으로 의도된다.

[0278]

본 명세서에 사용된 바와 같은 용어 "유효량" 또는 "치료적 유효량"은 치료 중인 질환 또는 병태의 증상 중 하나 이상을 일정한 정도로 완화시킬 투여 중인 제제 또는 화합물의 충분한 양을 지칭한다. 결과는 징후, 증상 또는 질환 원인의 감소 및/또는 생물계의 경감, 또는 생물계의 임의의 다른 목적하는 변경일 수 있다. 예를 들어, 치료 용도에 대한 "유효량"은 질환 증상에서 임상적으로 유의미한 감소를 제공하는 데 필요한 본 명세서에 개시된 바와 같은 화합물을 포함하는 조성물의 양이다. 임의의 개개 경우에 적절한 "유효한" 양은 용량 증량 연구와 같은 기법을 사용하여 결정될 수 있다. "유효량"은 화합물의 부재에 비해 언급한 목적을 달성하는(예를 들어, 이것이 투여되는 효과를 달성하거나, 질환을 치료하거나, 효소 활성을 감소시키거나, 효소 활성을 증가시키거나, 신호전달 경로를 증가시키거나, 질환 또는 병태의 하나 이상의 증상을 감소시키는) 화합물에 대한 충분한 양이다. "유효량"의 예는 "치료적 유효량"으로도 지칭될 수 있는 질환의 증상 또는 증상들의 치료, 예방 또는 감소에 기여하는 데 충분한 양이다. 증상 또는 증상들의 "감소"(및 이 어구의 문법적 동의어)는 증상(들)의 중증도 또는 빈도의 감소 또는 증상(들)의 제거를 의미한다. 약물의 "예방적 유효량"은 대상체에게 투여될 때, 의도되는 예방 효과, 예를 들어, 손상, 질환, 병리 또는 병태의 발병(또는 재발)의 예방 또는 지연, 또는 손상, 질환, 병리 또는 병태 또는 이들의 증상의 발병(또는 재발) 가능성의 감소를 갖는 약물의 양이다. 완전한 예방 효과는 반드시 1 용량의 투여에 의해 일어나지는 않으며, 일련의 용량의 투여 후에만 일어날 수 있다. 따라서, 예방적 유효량은 1회 이상의 투여로 투여될 수 있다. 본 명세서에 사용되는 바와 같은 "활성 감소량"은 길항제의 부재에 비해 효소 활성을 감소시키는 데 필요한 길항제의 양을 지칭한다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 "기능 파괴량"은 길항제의 부재에 비해 효소 또는 단백질의 기능을 파괴하는 데 필요한 길항제의 양을 지칭한다. 정확한 양은 치료 목적에 따를 것이며, 알려진 기법을 사용하여 당업자에 의해 확인 가능할 것이다(예를 들어, 문헌[Lieberman, *Pharmaceutical Dosage Forms* (vols. 1-3, 1992); Lloyd, *The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding* (1999); Pickar, *Dosage Calculations* (1999); 및 *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 20th Edition, 2003, Gennaro, Ed., Lippincott, Williams & Wilkins] 참조).

[0279]

본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "약제학적 조합물"은 1종 초과 of 활성 성분의 혼합 또는 조합으로부터 초래되는 제품을 의미하고, 활성 성분의 고정된 조합물과 고정되지 않은 조합물을 모두 포함한다. 용어 "고정된 조합물"은 활성 성분, 예를 들어, 화학식 (I)의 화합물과 공동 제제가 둘 다 단일 독립체 또는 투약 형태로 동시에 환자에게 투여되는 것을 의미한다. 용어 "고정되지 않은 조합물"은 활성 성분, 예를 들어, 화학식 (I)의 화합물과 공동 제제는 특별한 개입 시간 제한 없이 동시에, 병행하여 또는 순차적으로 개별 독립체로서 환자에게 투여되되, 이러한 투여는 환자 신체에서 두 제제의 유효 수준을 제공한다. 후자는 또한 각테일 요법, 예를 들어, 3종 이상의 활성 성분의 투여에 적용된다.

[0280]

용어 "대상체" 또는 "환자"는 포유류를 포괄한다. 포유류의 예는 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 일 실시 형태에서, 포유류는 인간이다.

[0281]

본 명세서에서 사용된 바와 같은 "치료하다", "치료하는" 또는 "치료"는 질환 또는 병태의 적어도 하나의 증상을 완화시키거나, 제거하거나, 개선시키거나, 추가 증상을 예방하거나, 질환 또는 병태를 저해하는 것, 예를 들

어, 질환 또는 병태의 발생을 저지하거나, 질환 또는 병태를 경감하거나, 질환 또는 병태의 억제를 야기하거나, 질환 또는 병태에 의해 야기되는 병태를 경감하거나, 질환 또는 병태의 증상을 예방적 및/또는 치료적으로 중단시키는 것을 포함한다.

[0282] **합성 방법**

[0283] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 화합물의 합성은 화학 문헌에 기재된 수단을 사용하거나, 본 명세서에 기재된 방법을 사용하거나, 이들의 조합에 의해 달성된다. 또한, 본 명세서에 제시된 용매, 온도 및 다른 반응 조건은 다양할 수 있다.

[0284] 다른 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 화합물의 합성을 위해 사용되는 출발 물질 및 시약은 합성되거나, 상업적 공급원, 예컨대, 이하로 제한되는 것은 아니지만, Sigma-Aldrich, Fisher Scientific (Fisher Chemicals) 및 Acros Organics로부터 얻는다.

[0285] 추가 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 화합물, 및 상이한 치환체를 갖는 다른 관련 화합물은 본 명세서에 기재된 기법 및 물질뿐만 아니라, 예를 들어, 문헌[Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1-17 (John Wiley and Sons, 1991); Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1-5 and Supplementals (Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions, Volumes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991), Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989), March, Advanced Organic Chemistry 4th Ed., (Wiley 1992); Carey and Sundberg, Advanced Organic Chemistry 4th Ed., Vols. A and B (Plenum 2000, 2001) 및 Green and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis 3rd Ed., (Wiley 1999)(이들 모두는 이러한 개시내용에 대해 참조에 의해 인용됨)]에 기재된 것과 같은 당업계에서 인식되는 것을 사용하여 합성된다. 본 명세서에 개시된 바와 같은 화합물의 제조를 위한 일반 방법은 반응으로부터 유래될 수 있고, 반응은 본 명세서에 제공된 바와 같은 화학식에서 발견되는 다양한 모이어티의 도입을 위해, 적절한 시약 및 조건의 사용에 의해 변형될 수 있다. 가이드로서 다음의 합성 방법이 이용될 수 있다.

[0286] 기재된 반응에서, 반응성 작용기, 예를 들어 하이드록시, 아미노, 이미노, 티오 또는 카복시기를 보호하는 것이 필요할 수 있으며, 여기서, 이들은 반응에서 이들의 원치않는 침전을 피하기 위해 최종 생성물에서 요망된다. 보호기의 생성 및 이들의 제거에 적용 가능한 기법의 상세한 설명은 문헌[Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed., John Wiley & Sons, New York, NY, 1999, 및 Kocienski, Protective Groups, Thieme Verlag, New York, NY, 1994, 이들의 개시내용은 본 명세서에 참조에 의해 인용됨]에 기재되어 있다.

[0287] 다른 유사한 절차 및 시약이 사용될 수 있다는 것과, 이러한 반응식은 비제한적 예를 의미한다는 것이 이해된다.

[0288] **실시에**

[0289] **화합물의 제조**

[0290] **약어**

[0291] DCM: 다이클로로메탄

[0292] DIEA: 다이아이소프로필에틸아민

[0293] DMF: 다이메틸 폼아마이드

[0294] DMSO: 다이메틸 설펍사이드

[0295] ESI: 전기분무 이온화

[0296] HPLC: 고성능 액체 크로마토그래피

[0297] HRMS: 고분해능 질량분석기

[0298] h 또는 hr(들): 시간(들)

[0299] HATU: 1-[비스(다이메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리딘 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트

[0300] min(들): 분

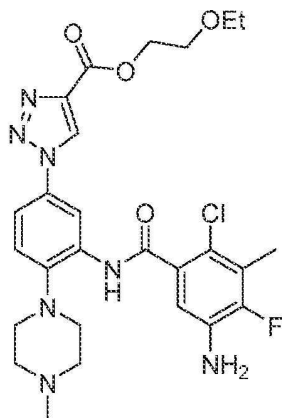
[0301] m/z: 질량-대-전하 비

[0302] ¹H NMR: 양성자 핵자기 공명

[0303] ¹³C NMR: 탄소 핵자기 공명

[0304] rt: 실온

[0305] **실시예 1. 1-(3-(5-아미노-2-클로로-4-플루오로-3-메틸벤즈아미도)-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)-N-(2-에톡시에틸)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사마이드(화합물 1, 표 1)의 합성**



[0306]

[0307] 표제 화합물을 DMF(1ml) 중 1-(3-(5-아미노-2-클로로-4-플루오로-3-메틸벤즈아미도)-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복실산(80mg, 163.96 μmol, 1 eq.)로 시작해서 반응식 1 내지 3(실시예 2)에 따라 합성하였고, 2-에톡시에탄올(22mg, 245.94 μmol, 23.83 μl, 1.5 eq.)을 DMAP(24mg, 196.76 μmol, 1.2 eq.), 2-클로로-1-메틸-피리딘-1-이움; 아이오다이드(50mg, 196.76 μmol, 1.2 eq.) 및 Et₃N(33mg, 327.93 μmol, 45.64 μl, 2 eq.)에 한 번에 첨가하였다. 혼합물을 30℃에서 교반하고 나서, 12시간 동안 교반하였다. 잔사를 감압하에 농축시켜 DMF를 제거하였다. 잔사를 분취 HPLC(칼럼: Welch Xtimate C18 150*25mm*5 μm; 이동상: [물(0.05% 수산화암모늄 v/v)-ACN]; 7.8분)에 의해 정제하였다. **실시예 1**(20.7mg, 36.40 μmol, 22.20% 수율, 98.471% 순도)을 백색 고체로서 얻었다.

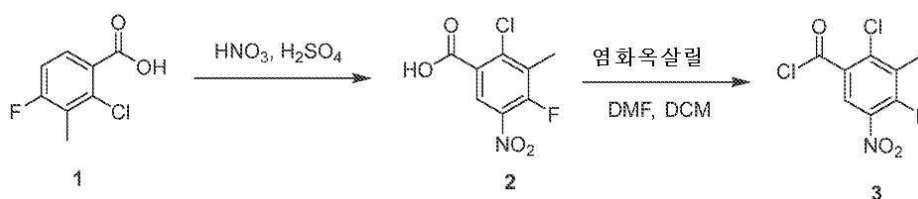
[0308] ¹H NMR: (DMSO-d₆, 400MHz) δ_H = 9.56 - 9.45 (m, 2H), 8.65 (s, 1H), 7.74 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.53 (s, 2H), 4.48 - 4.41 (m, 2H), 3.74 - 3.68 (m, 2H), 3.51 (q, J = 6.8 Hz, 3H), 3.00 (s, 4H), 2.69 (s, 3H), 2.40 - 2.30 (m, 3H), 2.26 (d, J = 2.4 Hz, 3H), 1.15 - 1.10 (m, 1H), 1.12 (t, J = 7.2 Hz, 2H).

[0309] HPLC: R_t = 8분 크로마토그래피에서 3.556분, Xbridge C18 2.1*50mm 5 μm, 8um, 순도 98.41%.

[0310] LCMS: R_t = 1.5분 크로마토그래피에서 0.693분, Agilent Pursit 5 C18 20*2.0mm, 8 μm, 순도 100%, 559.21 [M+H]⁺에 대한 MS ESI 계산치 560.21, 실측치 560.1.

[0311] **실시예 2. 아이소뷰틸 1-(3-(5-아미노-2-클로로-4-플루오로-3-메틸벤즈아미도)-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복실레이트(화합물 2, 표 1)의 합성**

[0312] **반응식 1. 2-클로로-4-플루오로-3-메틸-5-나이트로벤조일 클로라이드(중간체 3)의 합성.**



[0313]

[0314] **단계 1:** H₂SO₄(100ml) 중 2-클로로-4-플루오로-3-메틸벤조산(10g, 53.03mmol, 1 eq.)의 혼합물에 HNO₃(5.65g,

58.33mmol, 4.04ml, 65% 순도, 1.1 eq.)을 0℃에서 적가하였다. 혼합물을 25℃까지 가온시키고 나서, 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 얼음물에 부었다. 혼합물을 여과지를 통해 여과시켰고, 필터 케이크를 감압하에 건조시켰다. 생성물을 추가 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다. 2-클로로-4-플루오로-3-메틸-5-나이트로벤조산 (10g, 34.79mmol, 65.61% 수율, 81.27% 순도)을 회백색 고체로서 얻었다.

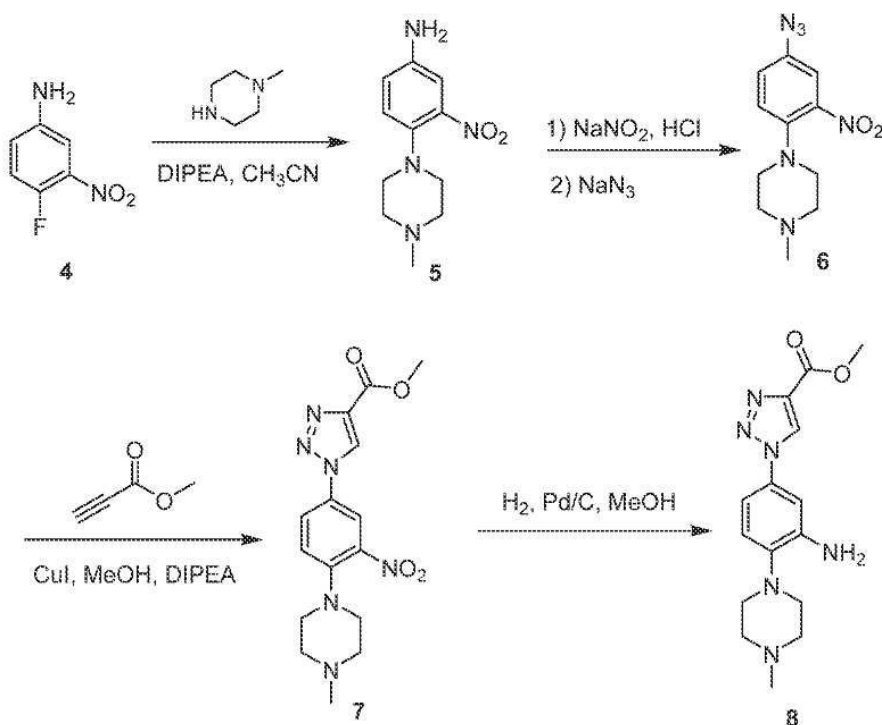
[0315] ^1H NMR: (DMSO- d_6 , 400MHz) δ_{H} = 8.36 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 2.39 (d, J = 2.8 Hz, 1H).

[0316] HPLC: R_t = 8분 크로마토그래피에서 2.60분, Ultimate XB-C18 3.0*50mm, 3 μm , 순도 81.27%.

[0317] LCMS: R_t = 4분 크로마토그래피에서 1.284분, Xtimate C18, 3 μm , 2.1*30mm, 순도 81.30%.

[0318] **단계 2:** DCM(5ml) 중 2-클로로-4-플루오로-3-메틸-5-나이트로벤조산(500mg, 2.14mmol, 1 eq.) 및 DMF(7.82mg, 107.03 μmol , 8.23 μl , 0.05 eq.)의 용액에 (COCl) $_2$ (408mg, 3.21mmol, 281.07 μl , 1.5 eq.)를 0℃에서 적가하였다. 반응 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하여 황색 용액을 제공하였다. 반응 혼합물을 농축 건조시켰다. 조질의 생성물 2-클로로-4-플루오로-3-메틸-5-나이트로-벤조일 클로라이드(500mg, 조질)를 황색 오일로서 얻었고, 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[0319] **반응식 2.** 중간체 화합물 5, 메틸 1-(3-아미노-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복실레이트(중간체 8)의 합성.



[0320]

[0321] **단계 1:** CH $_3$ CN(500ml) 중 4-플루오로-3-나이트로아닐린(50g, 320.28mmol, 1 eq.)과 1-메틸피페라진(64.16g, 640.56mmol, 71.05ml, 2 eq.)의 혼합물에 DIEA(82.79g, 640.56mmol, 111.57ml, 2 eq.)를 첨가하였다. 혼합물을 90℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM(200ml)으로 희석시키고, 염수(50ml*3)로 세척하였다. 합한 유기층을 Na $_2$ SO $_4$ 로 건조시키고, 농축시켜 조질의 생성물을 제공하였다. 조질의 생성물을 실리카겔 상의 칼럼 크로마토그래피(DCM:MeOH = 20:1)에 의해 정제하였다. 4-(4-메틸피페라진-1-일)-3-나이트로아닐린(72g, 302.15mmol, 94.34% 수율, 99.15% 순도)을 적색 고체로서 얻었다.

[0322] ^1H NMR: (DMSO- d_6 , 400MHz) δ_{H} = 7.16 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 5.43 (s, 2H), 2.82 - 2.79 (m, 4H), 2.50 - 2.34 (m, 4H), 2.19 (s, 3H).

[0323] **단계 2:** HCl(2 M, 875.00ml, 11.81 eq.) 중 4-(4-메틸피페라진-1-일)-3-나이트로아닐린(35g, 148.14mmol, 1 eq.)의 혼합물에 H $_2$ O(90ml) 중 NaNO $_2$ (15.33g, 222.20mmol, 1.5 eq.)의 용액을 0℃에서 적가하였다. 0.5시간

후에, H₂O(90mℓ) 중 NaN₃(19.26g, 296.27mmol, 2 eq.)의 용액을 혼합물에 첨가하였다. 0.5시간 후에, 혼합물을 25℃까지 가온시키고 나서, 2시간 동안 교반하였다. 2N NaOH를 이용하여 혼합물의 pH를 대략 9로 조절하였다. 혼합물을 여과지를 통해 여과시켰다. 필터 케이크를 적색 고체로서 얻었다. 생성물을 추가 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다. 1-(4-아지도-2-나이트로페닐)-4-메틸피페라진(30g, 109.33mmol, 73.80% 수율, 95.58% 순도)을 적색 고체로서 얻었다.

[0324] ¹H NMR: (DMSO-*d*₆, 400MHz) δ_H = 7.56 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.39-7.32 (m, 2H), 2.95 - 2.92 (m, 4H), 2.41 - 2.38 (m, 4H), 2.20 (s, 3H).

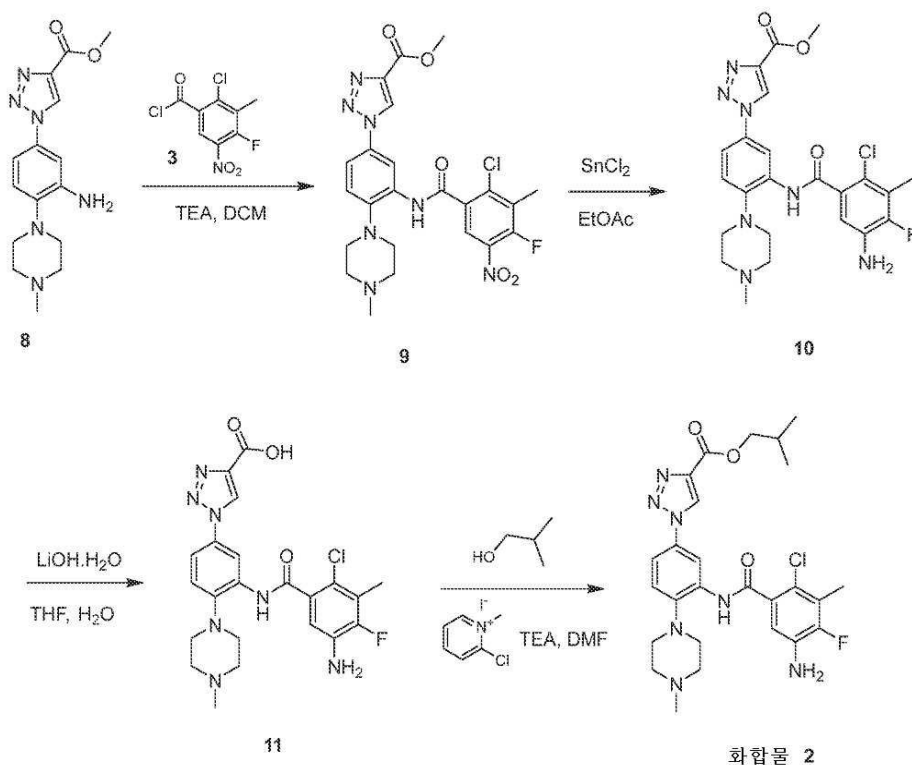
[0325] **단계 3:** MeOH(1500mℓ) 중 1-(4-아지도-2-나이트로페닐)-4-메틸피페라진(30g, 114.39mmol, 1 eq.)과 메틸 프로프-2-이노에이트(28.85g, 343.16mmol, 28.57mℓ, 3 eq.)의 혼합물에 CuI(6.54g, 34.32mmol, 0.3 eq.) 및 DIEA(2.96g, 22.88mmol, 3.98mℓ, 0.2 eq.)를 첨가하였다. 혼합물을 65℃에서 48시간 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM(2000mℓ)으로 희석시켰고, 2N NH₃·H₂O(1000mℓ*2) 및 염수(500mℓ*2)로 세척하였다. 합한 유기층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 농축시켜 조질의 생성물을 제공하였다. 생성물을 실리카겔 상의 칼럼 크로마토그래피(DCM:MeOH = 10:1)에 의해 정제하였다. 메틸 1-(4-(4-메틸피페라진-1-일)-3-나이트로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복실레이트(32g, 84.28mmol, 73.68% 수율, 91.22% 순도)를 적색 고체로서 얻었다.

[0326] ¹H NMR: (DMSO-*d*₆, 400MHz) δ_H = 9.54 (s, 1H), 8.45 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.15 (dd, *J* = 2.8, 9.2 Hz, 1H), 7.51(d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.12 - 3.09 (m, 4H), 2.50 - 2.45 (m, 4H), 2.24 (s, 3H).

[0327] **단계 4:** MeOH(100mℓ) 중 메틸 1-(4-(4-메틸피페라진-1-일)-3-나이트로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복실레이트(10g, 28.87mmol, 1 eq.)의 용액에 N₂ 분위기하에 Pd/C(1g, 10% 순도)를 첨가하였다. 현탁액을 탈기시키고, H₂로 3회 퍼지하였다. 혼합물을 H₂(15 Psi.)하에 30℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과시키고, 패드를 MeOH(100mℓ*3)로 세척하였다. 여과액을 농축시켜 목적하는 생성물을 제공하였다. 메틸 1-(3-아미노-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복실레이트(6.1g, 19.09mmol, 66.11% 수율, 99% 순도)를 적색 고체로서 얻었다.

[0328] ¹H NMR: (DMSO-*d*₆, 400MHz) δ_H = 9.28 (s, 1H), 7.26 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.08 - 7.02 (m, 2H), 5.15 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.85 (s, 4H), 2.56 - 2.51 (m, 4H), 2.24 (s, 3H).

[0329] **반응식 2.** 1-(3-(5-아미노-2-클로로-4-플루오로-3-메틸벤즈아미도)-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복실산(고급 중간체 11) 및 화합물 2의 합성.



[0330]

[0331]

단계 5: DCM(50ml) 중 메틸 1-(3-(4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복실레이트 (3.8g, 12.01mmol, 1 eq.)와 2-클로로-4-플루오로-3-메틸-5-나이트로벤조일 클로라이드(3.33g, 13.21mmol, 1.1 eq.)의 용액에 0℃에서 Et₃N(6.08g, 60.06mmol, 8.36ml, 5 eq.)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 15℃에서 2시간 동안 교반하여 갈색 혼합물을 제공하였다. 반응 혼합물을 농축시켰다. 잔사를 플래시 실리카겔 크로마토그래피 (ISCO®; 80g SepaFlash® 실리카 플래시 칼럼, 60ml/분에 0 내지 10% MeOH/DCM 에터 구배의 용리액)에 의해 정제하였다. 생성물 메틸 1-(3-(2-클로로-4-플루오로-3-메틸-5-나이트로벤즈아미도)-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복실레이트(3.3g, 4.34mmol, 36.14% 수율, 70.2% 순도)를 황색 고체로서 얻었다.

[0332]

¹H NMR: (CDCl₃, 400MHz) δ_H = 9.36 (s, 1H), 9.00 - 8.89 (m, 1H), 8.62 - 8.55 (m, 1H), 8.32 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.76 - 7.65 (m, 1H), 7.48 - 7.39 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.04 - 2.92 (m, 4H), 2.78 - 2.47 (m, 7H), 2.46 - 2.31 (m, 3H).

[0333]

단계 6: EtOAc(100ml) 중 메틸 1-(3-(2-클로로-4-플루오로-3-메틸-5-나이트로벤즈아미도)-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복실레이트(5g, 9.40mmol, 1 eq.)의 용액에 SnCl₂·2H₂O(8.48g, 37.60mmol, 4 eq.)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 3시간 동안 교반하여 황색 혼합물을 제공하였다. 반응 혼합물을 aq. NaHCO₃에 의해 대략 pH 8로 조절하였다. 얻어진 혼합물을 여과시켰고, 필터 케이크를 EtOAc(50ml×3)로 세척하였다. 여과액을 농축시켰다. 잔사를 플래시 실리카겔 크로마토그래피 (ISCO®; 120g SepaFlash® 실리카 플래시 칼럼, 60ml/분에 0 내지 10% MeOH/DCM 에터 구배의 용리액)에 의해 정제하였다. 생성물 메틸 1-(3-(5-아미노-2-클로로-4-플루오로-3-메틸벤즈아미도)-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복실레이트 (2.5g, 4.27mmol, 45.46% 수율, 85.8% 순도)를 황색 고체로서 얻었다.

[0334]

¹H NMR: (CDCl₃, 400MHz) δ_H = 9.39 (s, 1H), 8.97 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.66 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.88 (s, 2H), 2.97 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.75 - 2.48 (m, 4H), 2.43 - 2.31 (m, 6H).

[0335]

단계 7: THF(20ml) 및 H₂O(2ml) 중 메틸 1-(3-(5-아미노-2-클로로-4-플루오로-3-메틸벤즈아미도)-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복실레이트(1.4g, 2.79mmol, 1 eq.)의 혼합물에 LiOH·H₂O(234.09mg, 5.58mmol, 2 eq.)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 15℃에서 2시간 동안 교반하여 황색 혼합물을 제공하였다. 이어

서, 반응 혼합물을 aq. HCl(1N)에 의해 pH~5로 조절하였다. 얻어진 혼합물을 농축 건조시켰다. 조질의 생성물 1-(3-(5-아미노-2-클로로-4-플루오로-3-메틸벤즈아미도)-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복실산 1-(3-(5-아미노-2-클로로-4-플루오로-3-메틸벤즈아미도)-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복실산 1-(3-(5-아미노-2-클로로-4-플루오로-3-메틸벤즈아미도)-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복실산(1.6g, 조질)을 황색 고체로서 얻었고, 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[0336] ^1H NMR: (DMSO- d_6 , 400MHz) δ_{H} = 11.23 - 11.01 (m, 1H), 9.65 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.76 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.71 - 3.61 (m, 2H), 3.51 - 3.43 (m, 2H), 3.28 - 3.18 (m, 6H), 2.81 (d, J = 3.6 Hz, 3H), 2.27 (d, J = 2.4 Hz, 3H).

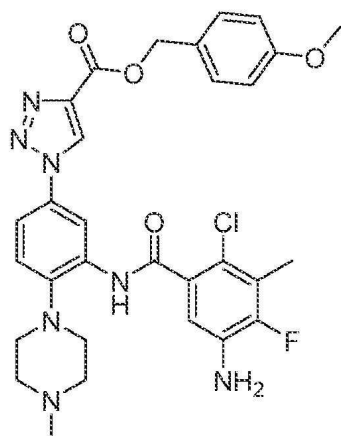
[0337] **단계 8:** DMF(1ml) 중 1-(3-(5-아미노-2-클로로-4-플루오로-3-메틸벤즈아미도)-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복실산 1-(3-(5-아미노-2-클로로-4-플루오로-3-메틸벤즈아미도)-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복실산(150mg, 307.43 μmol , 1 eq.)과 2-메틸프로판-1-올(34.18mg, 461.15 μmol , 42.62 μl , 1.5 eq.)의 혼합물에 DMAP(45.07mg, 368.92 μmol , 1.2 eq.), Et_3N (62.22mg, 614.86 μmol , 85.58 μl , 2 eq.) 및 2-클로로-1-메틸-피리딘-1-이움; 아이오다이드(157.09mg, 614.86 μmol , 2 eq.)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 30°C에서 12시간 동안 교반하여 황색 혼합물을 제공하였다. 물(10ml)을 반응 혼합물에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 DCM(10ml*3)으로 추출하였다. 합한 유기상을 염수(20ml)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과 후, 농축시켰다. 잔사를 분취-HPLC(칼럼: Phenomenex luna C18 80*40mm*3 μm ; 조건: 물(0.05% 수산화암모늄 v/v)-ACN; 시작 B: 40%, 종료 B: 70%; 구배 시간(분): 20분)에 의해 정제하였다. 생성물 **실시예 2**(20.2mg, 36.63 μmol , 11.91% 수율, 99.14% 순도)를 회백색 고체로서 얻었다.

[0338] ^1H NMR: (DMSO- d_6 , 400MHz) δ_{H} = 9.48 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.73 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.53 (s, 2H), 4.12 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.93 (t, J = 4.3 Hz, 4H), 2.49 - 2.40 (m, 4H), 2.30 - 2.18 (m, 6H), 2.10 - 1.95 (m, 1H), 0.99 (d, J = 6.8 Hz, 6H).

[0339] HPLC: R_t = 8분 크로마토그래피에서 4.08분, Ultimate XB-C18 3.0*50mm, 3 μm , 순도 99.14%.

[0340] LCMS: R_t = 4분 크로마토그래피에서 0.868분, Chromolith Flash RP-18, 5 μm , 3.0*25mm, 순도 100%, 543.22 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대한 MS ESI 계산치 544.22, 실측치 544.2.

[0341] **실시예 3. -메톡시벤질 1-(3-(5-아미노-2-클로로-4-플루오로-3-메틸벤즈아미도)-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복실레이트(화합물 3, 표 1)의 합성**



[0342]

[0343] 표제 화합물을 반응식 1-3(실시예 2)에 따라 합성하였다. DMF(1ml) 중 1-(3-(5-아미노-2-클로로-4-플루오로-3-메틸벤즈아미도)-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복실산(51mg, 368.92 μmol , 45.92 μl , 1.2 eq.)과 4-메톡시페닐)메탄올(150mg, 307.43 μmol , 1 eq.)의 혼합물에 DMAP(45mg, 368.92 μmol , 1.2 eq.), 2-클로로-1-메틸-피리딘-1-이움; 아이오다이드(157mg, 614.86 μmol , 2 eq) 및 TEA(62mg, 614.86 μmol , 85.58 μl , 2 eq)를 한 번에 첨가하였다. 혼합물을 30°C에서 교반하고 나서, 12시간 동안 교반하였다. 잔사를 물

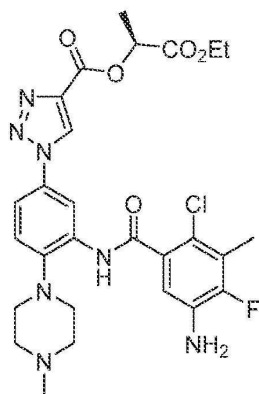
(20ml)에 부었다. 수성상을 DCM(10ml*3)으로 추출하였다. 합한 유기상을 염수(20ml)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후, 진공에서 농축시켰다. 잔사를 분취 HPLC(칼럼: Phenomenex luna C18 80*40mm*3 μ m; 이동상: [물(0.05% 수산화암모늄 v/v)-ACN]; B%: 42% 내지 72%; 11분)에 의해 정제하였다. **실시예 3**(40.7mg, 66.70 μ mol, 21.70% 수율, 99.647% 순도)을 백색 고체로서 얻었다.

[0344] ¹H NMR: (DMSO-*d*₆, 400MHz) δ_{H} = 9.49 - 9.44 (m, 2H), 8.65 (s, 1H), 7.72 (dd, *J* = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 7.48 - 7.38 (m, 3H), 7.01 - 6.85 (m, 3H), 5.52 (s, 2H), 5.33 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.92 (t, *J* = 4.4 Hz, 4H), 2.47 (s, 4H), 2.30 - 2.17 (m, 6H).

[0345] HPLC: R_t = 8분 크로마토그래피에서 3.049분, XBridge Shield RP18, 5 μ m, 2.1*50mm, 4 μ m, 순도 99.647%.

[0346] LCMS: R_t = 4분 크로마토그래피에서 2.425분, XBridge Shield RP18, 5 μ m, 2.1*50mm, 4 μ m, 순도 99.821%, 608.06 [M+H]⁺에 대한 MS ESI 계산치 609.06, 실측치 608.4.

[0347] **실시예 4. (S)-1-에톡시-1-옥소프로판-2-일 1-(3-(5-아미노-2-클로로-4-플루오로-3-메틸벤즈아미도)-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복실레이트(화합물 4, 표 1)의 합성**



[0348]

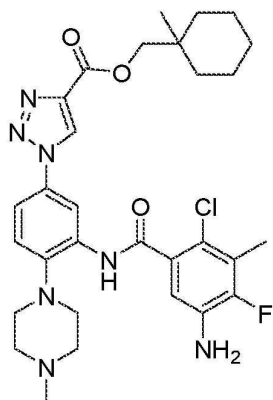
[0349] 표제 화합물을 반응식 1-3(실시예 2)에 따라 합성하였다. DMF(1ml) 중 1-(3-(5-아미노-2-클로로-4-플루오로-3-메틸벤즈아미도)-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복실산(150mg, 307.43 μ mol, 1 eq.) 및 에틸(2S)-2-하이드록시프로판오에이트(54mg, 461.15 μ mol, 52.89 μ l, 1.5 eq.)의 혼합물에 DMAP(45mg, 368.92 μ mol, 1.2 eq.), TEA(62mg, 614.86 μ mol, 85.58 μ l, 2 eq.) 및 2-클로로-1-메틸-피리딘-1-이움; 아이오다이드(157mg, 614.86 μ mol, 2 eq.)를 한 번에 첨가하였다. 혼합물을 30℃에서 교반하고 나서, 12시간 동안 교반하였다. 잔사를 물(5ml)에 부었다. 수성상을 DCM(5ml*3)으로 추출하였다. 합한 유기상을 염수(10ml)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후, 진공에서 농축시켰다. 잔사를 분취 HPLC(칼럼: Welch Xtimate C18 150*25mm*5 μ m; 이동상: [물(0.05% 수산화암모늄 v/v)-ACN]; B%: 42% 내지 75%; 11분)에 의해 정제하였다. **실시예 4**(58.14mg, 88.49 μ mol, 28.78% 수율, 98.546% 순도)를 백색 고체로서 얻었다.

[0350] ¹H NMR: (DMSO-*d*₆, 400MHz) δ_{H} = 9.51 (d, *J* = 16.4 Hz, 2H), 8.66 (s, 1H), 7.74 (dd, *J* = 2.4, 8.6 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 5.53 (s, 2H), 5.29 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.18 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.93 (d, *J* = 4.4 Hz, 4H), 2.49 - 2.45 (m, 4H), 2.29 - 2.18 (m, 6H), 1.57 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.21 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

[0351] HPLC: R_t = 8분 크로마토그래피에 2.817분, XBridge Shield RP18, 5 μ m, 2.1*50mm, 5 μ m, 순도 98.546%.

[0352] LCMS: R_t = 4분 크로마토그래피에서 2.257분, XBridge Shield RP18, 5 μ m, 2.1*50mm, 5 μ m, 순도 99.059%, 587.21 [M+H]⁺에 대한 MS ESI 계산치 588.21, 실측치 588.3.

[0353] **실시예 5. (1-메틸사이클로헥실)메틸 1-(3-(5-아미노-2-클로로-4-플루오로-3-메틸벤즈아미도)-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복실레이트(화합물 5, 표 1)**



[0354]

[0355]

표제 화합물을 반응식 1-3(실시예 2)에 따라 합성하였다. DMF(1ml) 중 1-(3-(5-아미노-2-클로로-4-플루오로-3-메틸벤즈아미도)-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복실산(80mg, 163.96 μ mol, 1 eq.) 과 (1-메틸사이클로헥실)메탄올(32mg, 245.94 μ mol, 1.5 eq.)의 혼합물에 DMAP(24mg, 196.76 μ mol, 1.2 eq.), TEA(33mg, 327.93 μ mol, 45.64 μ l, 2 eq.) 및 2-클로로-1-메틸-피리딘-1-이움; 아이오다이드(50mg, 196.76 μ mol, 1.2 eq.)를 한 번에 첨가하였다. 혼합물을 30℃에서 교반하고 나서, 12시간 동안 교반하였다. 잔사를 물(5ml)에 부었다. 수성상을 DCM(5ml*3)으로 추출하였다. 합한 유기상을 염수(10ml)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과 후, 진공에서 농축시켰다. 잔사를 분취 HPLC(칼럼: Phenomenex luna C18 100*40mm*3 μ m; 이동상: [물(0.225% FA)-ACN]; 10분)에 의해 정제하였다. 실시예 5(13mg, 21.66 μ mol, 13.21% 수율, 99.65% 순도)를 백색 고체로서 얻었다.

[0356]

^1H NMR: (DMSO- d_6 , 400MHz) δ_{H} = 9.46 (d, J = 17.6 Hz, 2H), 8.65 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.77 - 7.68 (m, 1H), 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.52 (s, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.32 (s, 4H), 2.93 (s, 4H), 2.24 (d, J = 13.6 Hz, 6H), 1.54 - 1.23 (m, 10H), 1.01 (s, 3H).

[0357]

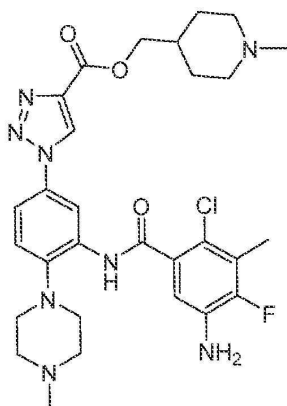
HPLC: R_t = 8분 크로마토그래피에서 3.48분, Ultimate XB-C18 3.0*50mm, 3 μ m, 10 μ m, 순도 99.01%.

[0358]

LCMS: R_t = 4분 크로마토그래피에서 2.076분, Xtimate C18, 3 μ m, 2.1*30mm, 10 μ m, 순도 99.882%, 597.26 [M+H] $^+$ 에 대한 MS ESI 계산치 598.26, 실측치 598.4.

[0359]

실시예 6. (1-메틸피페리딘-4-일)메틸 1-(3-(5-아미노-2-클로로-4-플루오로-3-메틸벤즈아미도)-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복실레이트(화합물 6, 표 1)의 합성



[0360]

[0361]

표제 화합물을 반응식 1-3(실시예 2)에 따라 합성하였다. DMF(1ml) 중 1-(3-(5-아미노-2-클로로-4-플루오로-3-메틸벤즈아미도)-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복실산(80mg, 163.96 μ mol, 1 eq.) 과 (1-메틸-4-피페리딘)메탄올(32mg, 245.94 μ mol, 1.5 eq.)의 혼합물에 DMAP(24mg, 196.76 μ mol, 1.2 eq.), TEA(33mg, 327.93 μ mol, 45.64 μ l, 2 eq.) 및 2-클로로-1-메틸-피리딘-1-이움; 아이오다이드(50mg, 196.76 μ mol, 1.2 eq.)를 한 번에 첨가하였다. 혼합물을 30℃에서 교반하고 나서, 12시간 동안 교반하였다. 잔사를 물(5ml)에

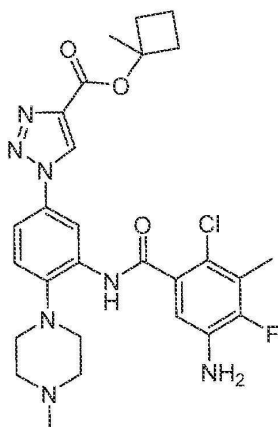
부었다. 수성상을 DCM(5ml*3)으로 추출하였다. 합한 유기상을 염수(10ml)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후, 진공에서 농축시켰다. 잔사를 분취 HPLC(칼럼: Welch Xtimate C18 150*25mm*5 μ m; 이동상: [물(0.05% 수산화암모늄 v/v)-ACN]; 7.8분;)에 의해 정제하였다. **실시예 6**(10mg, 16.59 μ mol, 10.12% 수율, 99.37% 순도)을 백색 고체로서 얻었다.

[0362] ¹H NMR: (DMSO-*d*₆, 400MHz) δ_{H} = 9.46 (d, *J* = 17.6 Hz, 2H), 8.65 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.77 - 7.68 (m, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 5.52 (s, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.32 (s, 4H), 2.93 (s, 4H), 2.24 (d, *J* = 13.6 Hz, 6H), 1.54 - 1.23 (m, 10H), 1.01 (s, 3H).

[0363] HPLC: R_t = 8분 크로마토그래피에 4.067분, XBridge Shield RP18, 5 μ m, 2.1*50mm, 5 μ m, 순도 96.881%.

[0364] LCMS: R_t = 4분 크로마토그래피에서 1.852분, Xbridge Shield RP-18, 5 μ m, 2.1*50mm, 40 μ m, 순도 97.972%, 598.26 [(M+2H)/2]⁺에 대한 MS ESI 계산치300.13, 실측치 300.2.

[0365] **실시예 7. 1-(3-(5-아미노-2-클로로-4-플루오로-3-메틸벤즈아미도)-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복실레이트(화합물 7, 표 1)의 합성**



[0366]

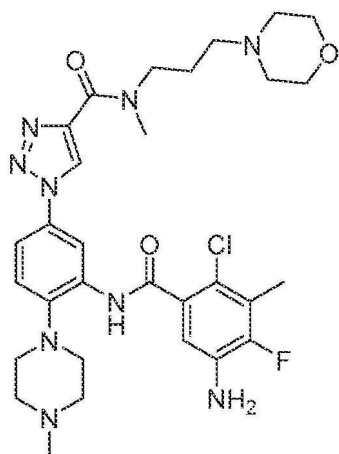
[0367] 표제 화합물을 반응식 1-3(실시예 2)에 따라 합성하였다. DMF(1ml) 중 1-(3-(5-아미노-2-클로로-4-플루오로-3-메틸벤즈아미도)-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복실산(300mg, 614.86 μ mol, 1 eq) 과 1-메틸사이클로부탄올(79mg, 922.29 μ mol, 1.5 eq)의 혼합물에 DMAP(180mg, 1.48mmol, 2.4 eq), TEA(124mg, 1.23mmol, 171.16 μ l, 2 eq) 및 2-클로로-1-메틸-피리딘-1-이움 아이오다이드(314mg, 1.23mmol, 2 eq)를 한 번에 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 교반하고 나서, 12시간 동안 교반하였다. 잔사를 물(20ml)에 부었다. 수성상을 DCM(10ml*3)으로 추출하였다. 합한 유기상을 염수(10ml)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후, 진공에서 농축시켰다. 잔사를 분취 HPLC(칼럼: Phenomenex luna C18 80*40mm*3 μ m; 이동상: [물(0.05% 수산화암모늄 v/v)-ACN]; B%: 45% 내지 80%; 13분)에 의해 정제하였다. **실시예 7**(10.5mg, 18.77 μ mol, 3.05% 수율, 99.39% 순도)을 백색 고체로서 얻었다.

[0368] ¹H NMR: (DMSO-*d*₆, 400MHz) δ_{H} = 9.52 - 9.33 (m, 2H), 8.65 (s, 1H), 7.71 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 5.53 (s, 2H), 4.64 - 3.96 (m, 1H), 2.93 (s, 4H), 2.48 - 2.36 (m, 5H), 2.24 (d, *J* = 16.8 Hz, 8H), 1.90 - 1.69 (m, 2H), 1.64 (s, 2H), 1.48 - 0.81 (m, 1H).

[0369] HPLC: R_t = 8분 크로마토그래피에 3.044분, XBridge Shield RP18, 5 μ m, 2.1*50mm, 10 μ m, 순도 99.39%.

[0370] LCMS: R_t = 4분 크로마토그래피에서 2.443분, XBridge Shield RP18, 5 μ m, 2.1*50mm, 6 μ m, 순도 99.676%, 555.22 [M+H]⁺에 대한 MS ESI 계산치 556.22, 실측치 556.4.

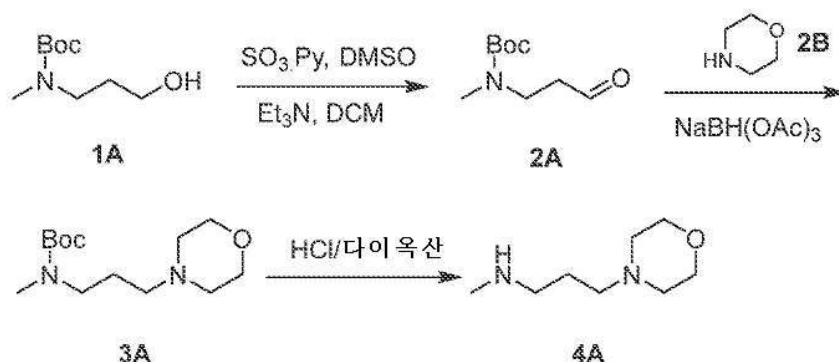
[0371] **실시예 8. 1-(3-(5-아미노-2-클로로-4-플루오로-3-메틸벤즈아미도)-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)-N-메틸-N-(3-몰폴리노프로필)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복스아마이드(화합물 8, 표 1)의 합성**



[0372]

[0373] 표제 화합물을 반응식 1-3(실시예 2) 및 반응식 4에 따라 합성하였다.

[0374] 반응식 4. N-메틸-3-몰폴리노프로판-1-아민(중간체 화합물 4A)의 합성.



[0375]

[0376] 단계 1: DCM(5ml), TEA(1.07g, 10.57mmol, 1.47ml, 10 eq)와 DMSO(247.71mg, 3.17mmol, 247.71μl, 3 eq.) 중 tert-부틸 (3-하이드록시프로필)(메틸)카바메이트(200mg, 1.06mmol, 1 eq.)의 혼합물에 0℃에서 SO₃.Py(504.61mg, 3.17mmol, 3 eq.)를 적가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM(10ml*3)으로 추출하였다. 합한 유기상을 NaHCO₃(10ml*3) 및 염수(10ml*2)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후, 진공에서 농축시켰다. 다음 반응을 위해 생성물을 직접 농축시켰다. tert-부틸 메틸(3-옥소프로필)카바메이트(200mg, 조절)를 황색 오일로서 얻었다.

[0377]

단계 2: DCM(10ml) 중 tert-부틸 메틸(3-옥소프로필)카바메이트(200mg, 1.07mmol, 1 eq)와 몰폴린(93.06mg, 1.07mmol, 94.00μl, 1 eq.)의 혼합물에 NaBH(OAc)₃(679.17mg, 3.20mmol, 3 eq)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 10시간 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM(10ml*3)으로 추출하였다. 합한 유기상을 염수(10ml*2)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후, 진공에서 농축시켰다. 다음 반응을 위해 생성물을 직접 농축시켰다. tert-부틸 메틸(3-몰폴리노프로필)카바메이트(200mg, 조절)를 황색 오일로서 얻었다.

[0378]

단계 3: N₂하에 HCl/다이옥산(5ml) 중 tert-부틸 메틸(3-몰폴리노프로필)카바메이트(200mg, 774.13 μmol, 1 eq.)의 혼합물. 반응 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 잔사를 제공하였다. 다음 반응을 위해 생성물을 직접 농축시켰다. N-메틸-3-몰폴리노프로판-1-아민(200mg, 조절, HCl)을 백색 고체로서 얻었다.

[0379]

단계 4: DMF(2ml) 중 1-(3-(5-아미노-2-클로로-4-플루오로-3-메틸벤즈아미도)-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복실산(250mg, 512.39 μmol, 1 eq.)과 N-메틸-3-몰폴리노프로판-1-아민(199.52mg, 1.02mmol, 2 eq, HCl)의 혼합물에 HATU(389.65mg, 1.02mmol, 2 eq.) 및 DIEA(198.66mg, 1.54mmol, 267.74μl, 3 eq.)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 10시간 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM(10ml*3)으로 추출하였다. 합한 유기상을 염수(10ml*2)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후, 진공에서 농축시켰다. 반응 혼합물을 농축 건조시켰다. 조절의 생성물을 역상 HPLC(칼럼: Phenomenex Gemini-NX C18 75*30mm*3μm; 조건: [물

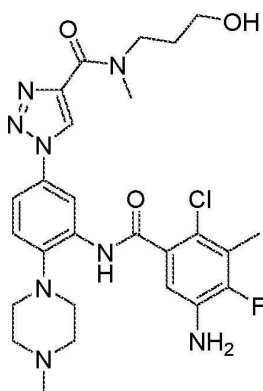
(0.04% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ +10mM NH_4HCO_3)-ACN]; B: 19% 내지 49%, 11분)에 의해 정제하였다. **실시예 8**(22mg, 34.89 μmol , 6.81% 수율, 99.63% 순도)을 백색 고체로서 얻었다.

[0380] ^1H NMR: (DMSO- d_6 , 400MHz) δ_{H} = 9.47 (s, 1H), 9.14 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.68 (dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.53 (s, 2H), 3.81 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.57 (s, 2H), 3.53 - 3.43 (m, 5H), 3.53 - 3.43 (m, 1H), 3.36 (s, 2H), 3.01 (s, 2H), 2.92 (s, 4H), 2.48 - 2.43 (m, 3H), 2.33 (dd, J = 8.0, 15.2 Hz, 3H), 2.29 - 2.19 (m, 6H), 1.85-1.75 (m, 2H).

[0381] HPLC: Rt = 8분 크로마토그래피에서 2.33분, XBridge Shield RP18, 5 μm , 2.1*50mm, 순도 99.62%.

[0382] LCMS: Rt = 4분 크로마토그래피에서 1.877분, XBridge Shield RP18, 5 μm , 2.1*50mm, 순도 99.52%, 627.28 [M+H] $^+$ 에 대한 MS ESI 계산치 628.28, 실측치 628.7.

[0383] **실시예 9. 1-(3-(5-아미노-2-클로로-4-플루오로-3-메틸벤즈아미도)-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)-N-(3-하이드록시프로필)-N-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복스아마이드(화합물 9, 표 1)의 합성**



[0384]

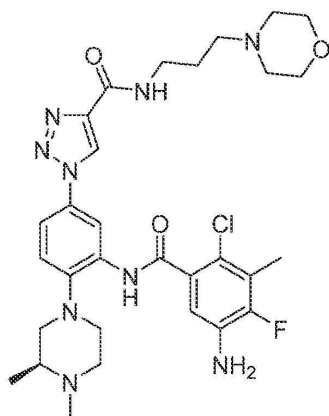
[0385] 표제 화합물을 반응식 1-3(실시예 2)에 따라 합성하였다. DMF(1ml) 중 1-(3-(5-아미노-2-클로로-4-플루오로-3-메틸벤즈아미도)-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복실산(100mg, 204.95 μmol , 1 eq.)과 3-(메틸아미노)프로판-1-올(80mg, 409.91 μmol , 2 eq., HCl.)의 혼합물에 HATU(156mg, 409.91 μmol , 2 eq.) 및 DIEA(79mg, 614.86 μmol , 107.10 μl , 3 eq.)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 25 $^{\circ}\text{C}$ 에서 10시간 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM(10ml*3)으로 추출하였다. 합한 유기상을 염수(10ml*2)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과 후, 진공에서 농축시켰다. 반응 혼합물을 농축 건조시켰다. 조질의 생성물을 분취-HPLC(칼럼: Phenomenex luna C18 80*40mm*3 μm ; 조건: [물(0.04% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ +10mM NH_4HCO_3)-ACN]; B: 10% 내지 50%, 12분)에 의해 정제하였다. **실시예 9**(15.8mg, 36.77 μmol , 17.94% 수율, 97.43% 순도)을 백색 고체로서 얻었다.

[0386] ^1H NMR: (DMSO- d_6 , 400MHz) δ_{H} = 9.48 (s, 1H), 9.16 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.70 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.54 (s, 2H), 4.53 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 3.83 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.58 - 3.40 (m, 3H), 3.36 (s, 4H), 3.03 (s, 1H), 2.93 (t, J = 4.4 Hz, 4H), 2.49 - 2.46 (m, 2H), 2.31 - 2.18 (m, 6H), 1.87 - 1.70 (m, 2H).

[0387] HPLC: Rt = 8분 크로마토그래피에서 3.041분, XBridge Shield RP18, 5 μm , 2.1*50mm, 순도 97.43%.

[0388] LCMS: Rt = 4분 크로마토그래피에서 2.353분, XBridge Shield RP18, 5 μm , 2.1*50mm, 순도 97.73%, 558.23 [M+H] $^+$ 에 대한 MS ESI 계산치 559.23, 실측치 559.4.

[0389] **실시예 10. (S)-1-(3-(5-아미노-2-클로로-4-플루오로-3-메틸벤즈아미도)-4-(3,4-다이메틸피페라진-1-일)페닐)-N-(3-몰폴리노프로필)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복스아마이드(화합물 10, 표 1)의 합성**



[0390]

[0391]

[0392]

표제 화합물을 반응식 1-3과 유사한 방식으로 합성하였다.

단계 1: CH₃CN(50ml) 중 4-플루오로-3-나이트로아닐린(5g, 32.03mmol, 1 eq.)의 용액에 (2R)-1,2-다이메틸피페라진(3.66g, 32.03mmol, 1 eq.) 및 DIEA(8.28g, 64.06mmol, 11.16ml, 2 eq.)를 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물은 EtOAc (30ml)와 H₂O(30ml*2) 사이에서 분할되었다. 유기상을 분리시키고 나서, 염수(20ml*3)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후 감압하에 농축시켜 잔사를 제공하였다. 잔사를 플래시 실리카겔 크로마토그래피(ISCO®; 20g SepaFlash® 실리카 플래시 칼럼, 58ml/분으로 0 내지 8% 다이클로로메탄/메탄올 구배의 용리액)에 의해 정제하였다. (S)-4-(3,4-다이메틸피페라진-1-일)-3-나이트로아닐린(4.03g, 16.10mmol, 50.27% 수율)을 적갈색 오일로서 얻었다.

[0393]

¹H NMR: (DMSO-*d*₆, 400MHz) δ_H = 7.14 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 6.85 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 6.80 - 6.75 (m, 1H), 5.43 (s, 2H), 2.80 (dd, *J*=2.8, 7.6 Hz, 4H), 2.46 (d, *J*=9.6 Hz, 1H), 2.22 - 2.13 (m, 4H), 2.11 - 2.03 (m, 1H), 0.95 (d, *J*=6.4 Hz, 3H).

[0394]

단계 2: HCl(2 M, 125ml, 11.81 eq.) 중 (S)-4-(3,4-다이메틸피페라진-1-일)-3-나이트로아닐린(5.3g, 21.17mmol, 1 eq.)의 혼합물에 H₂O(15ml) 중 NaNO₂(2.19g, 31.76mmol, 1.5 eq.)의 용액을 0℃에서 적가하였다. 0.5시간 후에, H₂O(15ml) 중 NaN₃(2.75g, 42.35mmol, 2 eq.)의 용액을 혼합물에 첨가하였다. 0.5시간 후에, 혼합물을 25℃까지 가온시키고 나서, 2시간 동안 교반하였다. 2N NaOH를 이용하여 혼합물의 pH를 대략 9로 조절하였다. 혼합물을 DCM(200ml*3)으로 추출하였다. 합한 유기층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 농축시켜 조질의 생성물을 제공하였다. (S)-4-(4-아지도-2-나이트로페닐)-1,2-다이메틸피페라진(5.5g, 19.45mmol, 91.88% 수율)을 적색 오일로서 얻었다.

[0395]

단계 3: MeOH(140ml) 중 (S)-4-(4-아지도-2-나이트로페닐)-1,2-다이메틸피페라진(4.5g, 16.29mmol, 1 eq.)의 혼합물에 CuI(3.10g, 16.29mmol, 1 eq.), DIEA(1.05g, 8.14mmol, 1.42ml, 0.5 eq.) 및 메틸 프로프-2-이노에이트(8.22g, 97.72mmol, 8.13ml, 6 eq.)를 첨가하였다. 혼합물을 65℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM(50ml)으로 희석시켰고, 2N NH₃·H₂O(20ml) 및 염수(20ml*2)로 세척하였다. 합한 유기층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 농축시켜 조질의 생성물을 제공하였다. 생성물을 실리카겔 상의 칼럼 크로마토그래피(PE:EtOAc=5:1)에 의해 정제하였다. 메틸(S)-1-(4-(3,4-다이메틸피페라진-1-일)-3-나이트로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복실레이트(4.5g, 11.05mmol, 67.86% 수율)를 황색 고체로서 얻었다.

[0396]

¹H NMR: (DMSO-*d*₆, 400MHz) δ_H = 7.58 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.41-7.32 (m, 2H), 3.03 - 2.89 (m, 3H), 2.79-2.71 (m, 1H), 2.59 - 2.51 (m, 1H), 2.25-2.09 (m, 5H), 0.98 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H).

[0397]

단계 4: MeOH(10ml) 및 H₂O(2ml) 중 메틸(S)-1-(4-(3,4-다이메틸피페라진-1-일)-3-나이트로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복실레이트(1g, 2.77mmol, 1 eq.)의 혼합물에 SnCl₂·2H₂O(1.57g, 6.94mmol, 2.5 eq.)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 NaHCO₃(100ml)의 첨가에 의해 반응을 중단시키고, 이어서, DCM(100ml*3)으로 추출하였다. 합한 유기층을 감압하에 농축시켜 잔사를 제공하였다. 조질의 생성물을 실리카겔 크로마토그래피(ISCO®; 40g SepaFlash® 실리카 플래시 칼럼, 60ml/분에 0 내지 15% MeOH/DCM

에터 구배의 용리액)에 의해 정제하였다. 메틸(S)-1-(3-아미노-4-(3,4-다이메틸피페라진-1-일)페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복실레이트(650mg, 1.81mmol, 65.23% 수율)를 황색 고체로서 얻었다.

[0398] ^1H NMR: (DMSO- d_6 , 400MHz) δ_{H} = 9.28 (s, 1H), 7.25 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.07 - 6.99 (m, 2H), 5.14 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.01 - 2.91 (m, 2H), 2.82 - 2.68 (m, 2H), 2.42 - 2.27 (m, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.01 (d, J = 6.0 Hz, 3H).

[0399] **단계 5:** DCM(15ml) 중 메틸(S)-1-(3-아미노-4-(3,4-다이메틸피페라진-1-일)페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복실레이트, 중간체 8(200mg, 605.36 μmol , 1 eq.) 및 2-클로로-4-플루오로-3-메틸-5-나이트로벤조일 클로라이드(168mg, 665.89 μmol , 1.1 eq.)의 용액에 Et₃N(306mg, 3.03mmol, 421.29 μl , 5 eq.)을 -20℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 15℃로 가온시키고 12시간 동안 교반하여 갈색 혼합물을 제공하였다. 반응 혼합물을 농축시켰다. 잔사를 플래시 실리카겔 크로마토그래피(ISCO®; 12g SepaFlash® 실리카 플래시 칼럼, 20ml/분에 0 내지 20% MeOH/DCM 에터 구배의 용리액)에 의해 정제하였다. 생성물 메틸(S)-1-(3-(2-클로로-4-플루오로-3-메틸-5-나이트로벤즈아미도)-4-(3,4-다이메틸피페라진-1-일)페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복실레이트(190mg, 271.11 μmol , 44.78% 수율)를 황색 고체로서 얻었다.

[0400] ^1H NMR: (DMSO- d_6 , 400MHz) δ_{H} = 9.96 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.35 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 2.6, 8.6 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.13 - 3.02 (m, 2H), 2.94 - 2.74 (m, 2H), 2.48 - 2.34 (m, 5H), 2.21 (br s, 4H), 1.01 (d, J = 5.9 Hz, 3H).

[0401] **단계 6:** MeOH(10ml) 및 H₂O(3ml) 중 메틸(S)-1-(3-(2-클로로-4-플루오로-3-메틸-5-나이트로벤즈아미도)-4-(3,4-다이메틸피페라진-1-일)페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복실레이트(490mg, 897.52 μmol , 1 eq.)의 혼합물에 SnCl₂·2H₂O(607mg, 2.69mmol, 3 eq.)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반하여 갈색 혼합물을 제공하였다. 이어서, 반응 혼합물을 aq. NaHCO₃에 의해 pH-8로 조절하였다. 얻어진 혼합물을 DCM(60ml*3)으로 추출하였다. 합한 유기상을 염수(50ml)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후, 농축시켰다. 잔사를 플래시 실리카겔 크로마토그래피(ISCO®; 12g SepaFlash® 실리카 플래시 칼럼, 20ml/분에 0 내지 20% DCM/MeOH 에터 구배의 용리액)에 의해 정제하였다. 생성물 메틸(S)-1-(3-(5-아미노-2-클로로-4-플루오로-3-메틸벤즈아미도)-4-(3,4-다이메틸피페라진-1-일)페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복실레이트(300mg, 473.87 μmol , 52.80% 수율)를 황색 고체로서 얻었다.

[0402] ^1H NMR: (DMSO- d_6 , 400MHz) δ_{H} = 9.48 (s, 2H), 8.65 (s, 1H), 7.71 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.52 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.17 (d, J = 5.6 Hz, 3H), 3.05 - 2.75 (m, 4H), 2.26 (d, J = 2.4 Hz, 3H), 2.21 (s, 3H), 0.99 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

[0403] **단계 7:** THF(3ml) 및 H₂O(1ml) 중 메틸(S)-1-(3-(5-아미노-2-클로로-4-플루오로-3-메틸벤즈아미도)-4-(3,4-다이메틸피페라진-1-일)페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복실레이트(300mg, 581.43 μmol , 1 eq.)의 용액에 LiOH·H₂O(48.79mg, 1.16mmol, 2 eq.)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 1N aq. HCl에 의해 pH = 5로 조절하고, 감압하에 농축시켜 잔사를 제공하였다. 생성물을 추가 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다. 고급 중간체 9 (S)-1-(3-(5-아미노-2-클로로-4-플루오로-3-메틸벤즈아미도)-4-(3,4-다이메틸피페라진-1-일)페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복실산(291mg, 조질)을 갈색 고체로서 얻었다.

[0404] ^1H NMR: (DMSO- d_6 , 400MHz) δ_{H} = 9.57 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.66 - 8.56 (m, 1H), 7.71 (dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.54 (s, 2H), 3.12 (s, 5H), 2.95 (s, 1H), 2.91 - 2.82 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.24 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 1.19 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

[0405] **단계 8:** DMF(3ml) 중 고급 중간체 9 (140mg, 278.92 μmol , 1 eq) 및 3-몰폴리노프로판-1-아민(60.34mg, 418.38 μmol , 61.13 μl , 1.5 eq.)의 용액에 HATU(212.11mg, 557.84 μmol , 2 eq) 및 DIEA(108.14mg, 836.75 μmol , 145.74 μl , 3 eq)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압하에 농축시켜 잔사를 제공하였다. 잔사를 분취-HPLC에 의해 정제하였다(칼럼: Phenomenex Gemini-NX C18 75*30mm*3 μm ; 이동상 A: 정제수 (0.04% NH₃·H₂O+10mM NH₄HCO₃); 이동상 B: 아세트나이트릴; 구배: 11분에 15 내지 55% B). **실시예 10**(98mg,

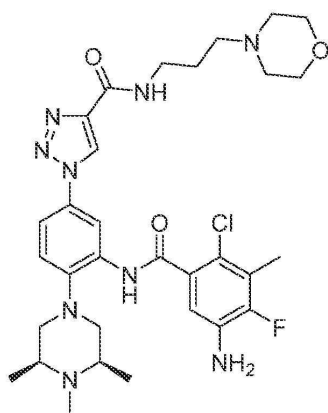
154.44 μ mol, 55.37% 수율, 98.99% 순도)을 백색 고체로서 얻었다.

[0406] ^1H NMR: ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) δ_{H} = 9.49 - 9.40 (m, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.88 - 8.79 (m, 1H), 8.71 - 8.62 (m, 1H), 7.70 (dd, J = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.52 (s, 2H), 3.61 (s, 4H), 3.39 - 3.35 (m, 2H), 3.01 - 2.73 (m, 4H), 2.55 - 2.50 (m, 2H), 2.41 - 2.32 (m, 6H), 2.32 - 2.28 (m, 1H), 2.26 (d, J = 1.6 Hz, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.71 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 0.98 (d, J = 6.0 Hz, 3H).

[0407] HPLC: R_t = 8분 크로마토그래피에 2.460분, Ultimate XB-C18(3X50mm, 3 μ m), 순도 98.99%.

[0408] LCMS: R_t = 4분 크로마토그래피에서 1.999분, XBridge Shield RP18, 5 μ m, 2.1*50mm, 순도 99.06%, 627.28 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대한 MS ESI 계산치 628.28, 실측치 628.5.

[0409] 실시예 11.
1-(3-(5-아미노-2-클로로-4-플루오로-3-메틸벤즈아미도)-4-((3S,5R)-3,4,5-트라이메틸피페라진-1-일)페닐)-N-(3-몰폴리노프로필)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사마이드(화합물 11, 표 1)의 합성



[0410] .
 [0411] 표제 화합물을 반응식 1-3과 유사한 방식으로 합성하였다.

[0412] **단계 1:** CH_3CN (10mL) 중 4-플루오로-3-나이트로아닐린(5g, 32.03mmol, 1 eq)과 (2S,6R)-1,2,6-트라이메틸피페라진(4.93g, 38.43mmol, 1.2 eq)의 혼합물에 25 $^{\circ}\text{C}$ 에서 N_2 하에 DIEA(4.2g, 32.03mmol, 5.58mL, 1 eq)를 한 번에 첨가하였다. 혼합물을 80 $^{\circ}\text{C}$ 에서 가열하고 나서, 10시간 동안 교반하였다. 잔사를 물(40mL)에 부었다. 수성상을 에틸 아세테이트(20mL*3)로 추출하였다. 합한 유기상을 염수(20mL*2)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과 후, 진공에서 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 크로마토그래피(칼럼 중량: 20g, 직경: 100mm, 100 내지 200 메시 실리카겔, 다이클로로메탄: 메탄올=7:3)에 의해 정제하였다. 3-나이트로-4-((3S,5R)-3,4,5-트라이메틸피페라진-1-일)아닐린(6.8g, 25.62mmol, 79.98% 수율, 99.57% 순도)을 황색 오일로서 얻었다.

[0413] ^1H NMR: (CDCl_3-d_6 , 400MHz) δ_{H} = 7.07 - 7.01 (m, 2H), 6.81 (dd, J = 2.8, 8.6 Hz, 1H), 3.73 (br s, 2H), 2.99 - 2.92 (m, 2H), 2.62 (t, J = 10.8 Hz, 2H), 2.47 - 2.36 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.10 (d, J = 6.4 Hz, 6H).

[0414] **단계 2:** HCl (2 M, 155.43mL, 12.08 eq) 중 3-나이트로-4-((3S,5R)-3,4,5-트라이메틸피페라진-1-일)아닐린(6.8g, 25.73mmol, 1 eq)의 혼합물에 H_2O (21mL) 중 NaNO_2 (2.66g, 38.59mmol, 1.5 eq)의 용액을 0 $^{\circ}\text{C}$ 에서 첨가하였다. 0.5시간 후에, H_2O (21mL) 중 NaN_3 (3.34g, 51.45mmol, 2 eq)의 용액을 혼합물에 첨가하였다. 0.5시간 후에, 혼합물을 25 $^{\circ}\text{C}$ 까지 가온시키고 나서, 2시간 동안 교반하였다. 2N NaOH 를 이용하여 혼합물의 pH를 대략 9로 조절하였다. 혼합물을 DCM(200mL*3)으로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 농축시켜 조절의 생성물을 제공하였다. 조절의 생성물 추가 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다. (2S,6R)-4-(4-아지도-2-나이트로페닐)-1,2,6-트라이메틸피페라진(7.3g, 24.53mmol, 95.34% 수율, 97.54% 순도)을 적색 고체로서 얻었다.

[0415] LCMS: R_t = 2분 크로마토그래피에서 0.640분, Ultimate XB-C18, 3 μ m, 3.0*50mm, 순도 97.54%, 290.15 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에

대한 MS ESI 계산치 291.15, 실측치 290.9.

[0416] **단계 3:** THF(70mℓ) 중 (2S,6R)-4-(4-아지도-2-나이트로페닐)-1,2,6-트라이메틸피페라진(6g, 20.67mmol, 1 eq.) 과 메틸 프로피올레이트(2.09g, 24.80mmol, 2.06mℓ, 1.2 eq.)의 혼합물에 N₂ 하에 CuI(1.18g, 6.20mmol, 0.3 eq.) 및 DIEA(8.01g, 62.00mmol, 10.80mℓ, 3 eq.)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 10시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과시켰다. 필터 케이크를 CH₃CN(200mℓ*3)으로 세척하였다. 여과액을 농축시켰다. 다음 반응을 위해 생성물을 직접 농축시켰다. 메틸 1-(3-나이트로-4-((3S,5R)-3,4,5-트라이메틸피페라진-1-일)페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복실레이트(9g, 19.23mmol, 93.05% 수율)를 황색 고체로서 얻었다.

[0417] ¹H NMR: (DMSO-*d*₆, 400MHz) δ_H = 9.54 (s, 1H), 8.44 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.13 (dd, *J* = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.11 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 2.72 (t, *J* = 11.2 Hz, 2H), 2.30-2.23 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.02 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H).

[0418] **단계 4:** MeOH(100mℓ) 및 H₂O(20mℓ) 중 메틸 1-(3-나이트로-4-((3S,5R)-3,4,5-트라이메틸피페라진-1-일)페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복실레이트(6g, 20.67mmol, 1 eq.)의 혼합물에 SnCl₂·2H₂O(16.27g, 72.12mmol, 3 eq)를 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 10시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 NaHCO₃(200mℓ)의 첨가에 의해 반응을 중단시키고, 이어서, DCM(100mℓ*3)으로 추출하였다. 합한 유기층을 감압하에 농축시켜 잔사를 제공하였다. 조질의 생성물을 실리카겔 크로마토그래피(ISCO®; 80g SepaFlash® 실리카 플래시 칼럼, 100mℓ/분에 0 내지 15% MeOH/DCM 에터 구배의 용리액)에 의해 정제하였다. 메틸 1-(3-아미노-4-((3S,5R)-3,4,5-트라이메틸피페라진-1-일)페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복실레이트, 중간체 11 (4.4g, 12.02mmol, 50.02% 수율)을 황색 고체로서 얻었다.

[0419] ¹H NMR: (DMSO-*d*₆, 400MHz) δ_H = 9.28 (s, 1H), 7.26 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.08 - 7.03 (m, 1H), 7.01 - 6.96 (m, 1H), 5.15 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.96 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.37 (d, *J* = 5.6 Hz, 4H), 2.22 (s, 3H), 1.03 (d, *J* = 5.2 Hz, 6H).

[0420] **단계 5:** DCM(20mℓ) 중 메틸 1-(3-아미노-4-((3S,5R)-3,4,5-트라이메틸피페라진-1-일)페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복실레이트(700mg, 2.03mmol, 1 eq) 및 TEA(1.03g, 10.16mmol, 1.41mℓ, 5 eq)의 용액에 DCM(5mℓ) 중 2-클로로-4-플루오로-3-메틸-5-나이트로-벤조일 클로라이드(461mg, 1.83mmol, 0.9 eq)의 용액을 -20℃에서 적가하였다. 반응 혼합물을 20℃로 가온시키고 3시간 동안 교반하여 갈색 혼합물을 제공하였다. 물(20mℓ)을 반응 혼합물에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 DCM(20mℓ*3)으로 추출하였다. 합한 유기상을 염수(20mℓ)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후, 농축시켰다. 잔사를 플래시 실리카겔 크로마토그래피(ISCO®; 20g SepaFlash® 실리카 플래시 칼럼, 30mℓ/분에 0 내지 15% MeOH/DCM 에터 구배의 용리액)에 의해 정제하였다. 생성물 메틸 1-(3-(2-클로로-4-플루오로-3-메틸-5-나이트로벤즈아미도)-4-((3S,5R)-3,4,5-트라이메틸피페라진-1-일)페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복실레이트(900mg, 663.78 μmol, 32.66% 수율, 41.3% 순도)를 갈색 고체로서 얻었다.

[0421] LCMS: R_t = 1.5분 크로마토그래피에서 0.796분, Chromolith Flash RP-18, 5μm, 3.0*25mm, 순도 41.3%, 559.17 [M+H]⁺에 대한 MS ESI 계산치 560.17, 실측치 560.1.

[0422] **단계 6:** MeOH(20mℓ) 및 H₂O(6mℓ) 중 메틸 1-(3-(2-클로로-4-플루오로-3-메틸-5-나이트로벤즈아미도)-4-((3S,5R)-3,4,5-트라이메틸피페라진-1-일)페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복실레이트(900mg, 1.61mmol, 1 eq.)의 용액에 SnCl₂·2H₂O(1.09g, 4.82mmol, 3 eq.)를 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 NaHCO₃를 이용하여 pH 9로 조정하고, 여과시켜 불용성 물질을 제거하였다. 여과액을 진공에서 농축시켰다. 혼합물을 DCM(50mℓ*3)으로 희석시키고, 염수(20mℓ)로 세척하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후 감압하에 농축시켜 잔사를 제공하였다. 잔사를 플래시 실리카겔 크로마토그래피(ISCO®; 20g SepaFlash® 실리카 플래시 칼럼, 35mℓ/분으로 0 내지 13% MeOH/DCM의 용리액)에 의해 정제하였다. 1-(3-(5-아미노-2-클로로-4-플루오로-3-메틸벤즈아미도)-4-((3S,5R)-3,4,5-트라이메틸피페라진-1-일)페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복실레이트(640mg, 941.90 μmol, 58.60% 수율)를 황색 오일로서 얻었다.

[0423] ¹H NMR: (DMSO-*d*₆, 400MHz) δ_H = 9.49 - 9.47 (m, 1H), 8.69 - 8.61 (m, 1H), 7.75 - 7.68 (m, 1H), 7.43 -

7.37 (m, 1H), 6.93 - 6.85 (m, 1H), 5.51 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.00 - 2.93 (m, 2H), 2.89 (s, 1H), 2.77 - 2.75 (m, 1H), 2.77 - 2.72 (m, 1H), 2.36 - 2.29 (m, 2H), 2.26 (d, $J = 2.4$ Hz, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.03 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H).

[0424] **단계 7:** THF(4mℓ) 및 H₂O(2mℓ) 중 메틸 1-(3-(5-아미노-2-클로로-4-플루오로-3-메틸벤즈아미도)-4-((3S,5R)-3,4,5-트라이메틸피페라진-1-일)페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복실레이트(300mg, 566.05 μmol, 1 eq.)의 용액에 LiOH·H₂O(48mg, 1.13mmol, 2 eq.)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 1N aq. HCl에 의해 pH = 5로 조절하고, 감압하에 농축시켜 잔사를 제공하였다. 생성물을 추가 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다. 1-(3-(5-아미노-2-클로로-4-플루오로-3-메틸벤즈아미도)-4-((3S,5R)-3,4,5-트라이메틸피페라진-1-일)페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복실산 고급 중간체 12(300mg, 조절)를 갈색 고체로서 얻었다.

[0425] ¹H NMR: (DMSO-*d*₆, 400MHz) δ_H = 11.45 - 11.29 (m, 1H), 9.78 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.64 - 8.57 (m, 1H), 7.82 - 7.74 (m, 1H), 7.43 - 7.37 (m, 1H), 7.12 - 7.04 (m, 1H), 3.57 - 3.43 (m, 2H), 3.31 - 3.16 (m, 4H), 2.96 (s, 1H), 2.79 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H), 2.65 - 2.59 (m, 1H), 2.28 (d, $J = 2.0$ Hz, 3H), 1.40 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H).

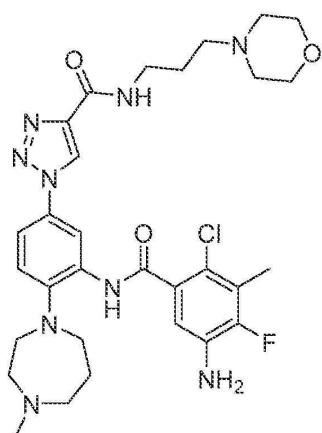
[0426] **단계 8:** DMF(4mℓ) 중 고급 중간체 8(300mg, 581.43 μmol, 1 eq.) 및 3-몰폴리노프로판-1-아민(126mg, 872.15 μmol, 127.43 μℓ, 1.5 eq.)의 용액에 HATU(442mg, 1.16mmol, 2 eq.) 및 DIEA(225.44mg, 1.74mmol, 303.83 μℓ, 3 eq.)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 직접 농축시켰다. 잔사를 분취-HPLC에 의해 정제하였다(칼럼: Phenomenex Gemini-NX C18 75*30mm*5μm; 이동상 A: 정제수(0.04% NH₃H₂O+10mM NH₄HCO₃); 이동상 B: 아세토나이트릴; 구배: 12분에 0 내지 70% B). **실시예 11**(33.6mg, 51.91 μmol, 41.67% 수율, 99.21% 순도)을 백색 고체로서 얻었다.

[0427] ¹H NMR: (DMSO-*d*₆, 400MHz) δ_H = 9.47 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.82 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.69 (dd, $J = 2.8, 8.8$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 5.50 (s, 2H), 3.61 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H), 3.36 (s, 2H), 2.94 (d, $J = 10.8$ Hz, 2H), 2.58 - 2.52 (m, 2H), 2.41 - 2.27 (m, 8H), 2.25 (d, $J = 2.6$ Hz, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.70 (s, 2H), 1.02 (d, $J = 6.2$ Hz, 6H).

[0428] HPLC: R_t = 8분 크로마토그래피에서 3.540분, XBridge Shield RP18, 5μm, 2.1*50mm, 순도 99.21%.

[0429] LCMS: R_t = 4분 크로마토그래피에서 2.712분, XBridge Shield RP18, 5μm, 2.1*50mm, 순도 99.72%, 641.30 [M+H]⁺에 대한 MS ESI 계산치 642.30, 실측치 642.5.

[0430] **실시예 12. 1-(3-(5-아미노-2-클로로-4-플루오로-3-메틸벤즈아미도)-4-(4-메틸-1,4-다이아제판-1-일)페닐)-N-(3-몰폴리노프로필)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사마이드(화합물 12, 표 1)의 합성**



[0431]

[0432] 표제 화합물을 반응식 1-3과 유사한 방식으로 합성하였다.

[0433] **단계 1:** CH₃CN(100mℓ) 중 4-플루오로-3-나이트로-아닐린(10g, 64.06mmol, 1 eq.)의 용액에 1-메틸-1,4-다이아제판(7.31g, 64.06mmol, 7.97mℓ, 1 eq.) 및 DIEA(16.56g, 128.11mmol, 22.31mℓ, 2 eq.)를 첨가하였다. 혼합물을 80

℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H₂O(200ml)로 희석시키고 나서, EtOAc(500ml)로 추출하고, 염수(300 ml)로 세척하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후 감압하에 농축시켜 잔사를 제공하였다. 잔사를 플래시 실리카겔 크로마토그래피(ISCO®; 40g SepaFlash® 실리카 플래시 칼럼, 80ml/분으로 0 내지 14% MeOH/DCM의 용리액)에 의해 정제하였다. 4-(4-메틸-1,4-다이아제판-1-일)-3-나이트로아닐린(12.6g, 49.33mmol, 77.02% 수율)을 적갈색 오일로서 얻었다.

[0434] ¹H NMR: (DMSO-*d*₆, 400MHz) δ_H = 7.08 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.78 (dd, *J* = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 3.12 - 3.04 (m, 4H), 2.57 - 2.52 (m, 4H), 2.26 (s, 3H), 1.77 - 1.67 (m, 2H).

[0435] **단계 2:** HCl(2 M, 259.69ml, 10 eq.) 중 4-(4-메틸-1,4-다이아제판-1-일)-3-나이트로아닐린(13g, 51.94mmol, 1 eq.)의 혼합물에 H₂O(40ml) 중 NaNO₂(5.38g, 77.91mmol, 1.5 eq.)의 용액을 0℃에서 적가하였다. 0.5시간 후에, H₂O(40ml) 중 NaN₃(6.75g, 103.88mmol, 2 eq.)의 용액을 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 20℃까지 가온시키고 나서, 1시간 동안 교반하여 갈색 혼합물을 제공하였다. 2N NaOH를 이용하여 혼합물의 pH를 대략 9로 조절하였다. 얻어진 혼합물을 DCM(200ml*3)으로 추출하였다. 합한 유기상을 염수(200ml)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후, 농축시켰다. 생성물 1-(4-아지도-2-나이트로페닐)-4-메틸-1,4-다이아제판(12.3g, 42.34mmol, 81.51% 수율)을 갈색 오일로서 얻었고, 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[0436] ¹H NMR: (CDCl₃, 400MHz) δ_H = 7.42 (s, 1H), 7.06 (d, *J* = 1.6 Hz, 2H), 3.47 - 3.39 (m, 2H), 3.33 - 3.22 (m, 2H), 2.75 - 2.67 (m, 2H), 2.65 - 2.56 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.95 (td, *J* = 5.6, 10.8 Hz, 2H).

[0437] **단계 3:** MeOH(450ml) 중 1-(4-아지도-2-나이트로페닐)-4-메틸-1,4-다이아제판(9g, 32.57mmol, 1 eq.)과 메틸 프로프-2-이노에이트(8.22g, 97.72mmol, 8.13ml, 3 eq.)의 혼합물에 CuI(1.86g, 9.77mmol, 0.3 eq.) 및 DIEA(842mg, 6.51mmol, 1.13ml, 0.2 eq)를 첨가하였다. 혼합물을 65℃에서 10시간 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM(500ml)으로 희석시켰고, 2N NH₃·H₂O(200ml) 및 염수(200ml*2)로 세척하였다. 합한 유기층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 농축시켜 조질의 생성물을 제공하였다. 조질의 생성물을 실리카겔 상의 칼럼 크로마토그래피(DCM:MeOH = 3:1)에 의해 정제하였다. 메틸 1-(4-(4-메틸-1,4-다이아제판-1-일)-3-나이트로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복실레이트(7g, 16.87mmol, 51.78% 수율)를 황색 고체로서 얻었다.

[0438] LCMS: R_t = 2분 크로마토그래피에서 0.995분, Xtimate C18, 3μm, 2.1*30mm, 순도 86.55%, 360.15 [M+H]⁺에 대한 MS ESI 계산치 361.15, 실측치 361.0.

[0439] **단계 4:** EtOH(60ml) 및 H₂O(20ml) 중 메틸 1-(4-(4-메틸-1,4-다이아제판-1-일)-3-나이트로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복실레이트(6g, 16.65mmol, 1 eq.)의 혼합물에 Fe(2.79g, 49.95mmol, 3 eq.) 및 NH₄Cl(4.45g, 83.25mmol, 5 eq.)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 10시간 동안 교반하여 갈색 혼합물을 제공하였다. 반응 혼합물을 여과시키고, DCM(200ml*3)으로 세척하였다. 합한 유기상을 염수(200ml*2)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후, 진공에서 농축시켰다. 조질의 생성물을 실리카겔 크로마토그래피(ISCO®; 80g SepaFlash® 실리카 플래시 칼럼, 100ml/분에 0 내지 20% MeOH/DCM 에터 구배의 용리액)에 의해 정제하였다. 조질의 생성물 메틸 1-(3-아미노-4-(4-메틸-1,4-다이아제판-1-일)페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복실레이트(2.1g, 조질)를 갈색 고체로서 얻었다.

[0440] LCMS: R_t = 2분 크로마토그래피에서 1.185분, Xtimate C18, 3μm, 2.1*30mm, 순도 62.16%, 344.20 [M+H]⁺에 대한 MS ESI 계산치 345.20, 실측치 345.3.

[0441] **단계 5:** DCM(100ml) 중 메틸 1-(3-아미노-4-(4-메틸-1,4-다이아제판-1-일)페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복실레이트(1.8g, 5.23mmol, 1 eq.)와 2-클로로-4-플루오로-3-메틸-5-나이트로벤조일 클로라이드(1.45g, 5.75mmol, 1.1 eq.)의 혼합물에 TEA(2.64g, 26.13mmol, 3.64ml, 5 eq.)를 한 번에 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 잔사를 물(100ml)에 부었다. 수성상을 DCM(70ml*3)으로 추출하였다. 합한 유기상을 염수(100ml*2)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후, 진공에서 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 크로마토그래피(칼럼 중량: 20g, 직경: 100mm, 100 내지 200 메시 실리카겔, 다이클로로메탄: 메탄올=5:1)에 의해 정제

하였다. 1-(3-(2-클로로-4-플루오로-3-메틸-5-나이트로벤즈아미도)-4-(4-메틸-1,4-다이아제판-1-일)페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복실레이트(1.2g, 1.29mmol, 24.60% 수율)를 황색 고체로서 얻었다.

[0442] LCM:S R_t = 2분 크로마토그래피에서 0.753분, Xtimate C18, 3 μ m, 2.1*30mm, 순도 49.76%, 559.17 [M+H]⁺에 대한 MS ESI 계산치 560.17, 실측치 560.0.

[0443] **단계 6:** EtOH(30ml) 및 H₂O(10ml) 중 1-(3-(2-클로로-4-플루오로-3-메틸-5-나이트로벤즈아미도)-4-(4-메틸-1,4-다이아제판-1-일)페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복실레이트(1.2g, 2.14mmol, 1 eq.)의 혼합물에 SnCl₂·2H₂O(1.45g, 6.43mmol, 3 eq.)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반하여 갈색 혼합물을 제공하였다. 냉각시킨 후에, 반응 혼합물을 aq. NaHCO₃에 의해 pH-8로 조절하였다. 이어서, 고체가 형성될 때까지 DCM을 첨가하였다. 혼합물을 여과시키고 나서, 케이크를 EtOH(50ml×2)로 세척하였다. 여과액을 농축시켰다. 잔사를 플래시 실리카겔 크로마토그래피(ISCO®; 20g SepaFlash® 실리카 플래시 칼럼, 30ml/분에 0 내지 20% MeOH/DCM 에터 구배의 용리액)에 의해 정제하였다. 불순물 생성물 1-(3-(5-아미노-2-클로로-4-플루오로-3-메틸벤즈아미도)-4-(4-메틸-1,4-다이아제판-1-일)페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복실레이트(670mg, 816.65 μ mol, 38.11% 수율)를 황색 고체로서 얻었다.

[0444] ¹H NMR: (DMSO-*d*₆, 400MHz) δ_H = 9.85 (s, 1H), 9.49 - 9.35 (m, 1H), 8.55 - 8.44 (m, 1H), 7.74 - 7.61 (m, 1H), 7.41 - 7.33 (m, 1H), 6.86 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.53 (s, 2H), 4.37 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.21 - 4.02 (m, 2H), 3.31 - 3.19 (m, 7H), 2.37 - 2.16 (m, 7H), 1.35 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[0445] **단계 7:** THF(15ml) 및 H₂O(5ml) 중 1-(3-(5-아미노-2-클로로-4-플루오로-3-메틸벤즈아미도)-4-(4-메틸-1,4-다이아제판-1-일)페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복실레이트(650mg, 1.23mmol, 1 eq.)의 혼합물에 LiOH·H₂O(103mg, 2.45mmol, 2 eq.)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 15℃에서 2시간 동안 교반하여 갈색 혼합물을 제공하였다. 1N HCl에 의해 반응 혼합물의 pH를 5로 조절하였다. 이어서, 반응 혼합물을 농축시켰다. 조질의 생성물 1-(3-(5-아미노-2-클로로-4-플루오로-3-메틸벤즈아미도)-4-(4-메틸-1,4-다이아제판-1-일)페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복실산(660mg, 조질)을 갈색 고체로서 얻었고, 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[0446] ¹H NMR: (DMSO-*d*₆, 400MHz) δ_H = 11.23 (s, 1H), 9.84 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.73 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.54 (s, 2H), 3.26 - 3.08 (m, 4H), 2.84 - 2.71 (m, 6H), 2.34 - 2.23 (m, 6H).

[0447] **단계 8:** DMF(1.5ml) 중 1-(3-(5-아미노-2-클로로-4-플루오로-3-메틸벤즈아미도)-4-(4-메틸-1,4-다이아제판-1-일)페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복실산(150mg, 298.84 μ mol, 1 eq.) 및 3-몰폴리노프로판-1-아민(65mg, 448.26 μ mol, 65.50 μ l, 1.5 eq.)의 용액에 HATU(228mg, 597.68 μ mol, 2 eq.) 및 DIEA(116mg, 896.52 μ mol, 156.16 μ l, 3 eq.)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압하에 농축시켜 잔사를 제공하였다. 잔사를 분취-HPLC에 의해 정제하였다(칼럼: Phenomenex Gemini-NX C18 75*30mm*3 μ m; 이동상 A: 정제수(0.04%NH₃H₂O+10mM NH₄HCO₃); 이동상 B: 아세트나이트릴; 구배: 11분에 14 내지 54% B). **실시예 12**(16.1mg, 25.42 μ mol, 8.50% 수율, 99.16% 순도)를 밝은 황색 고체로서 얻었다.

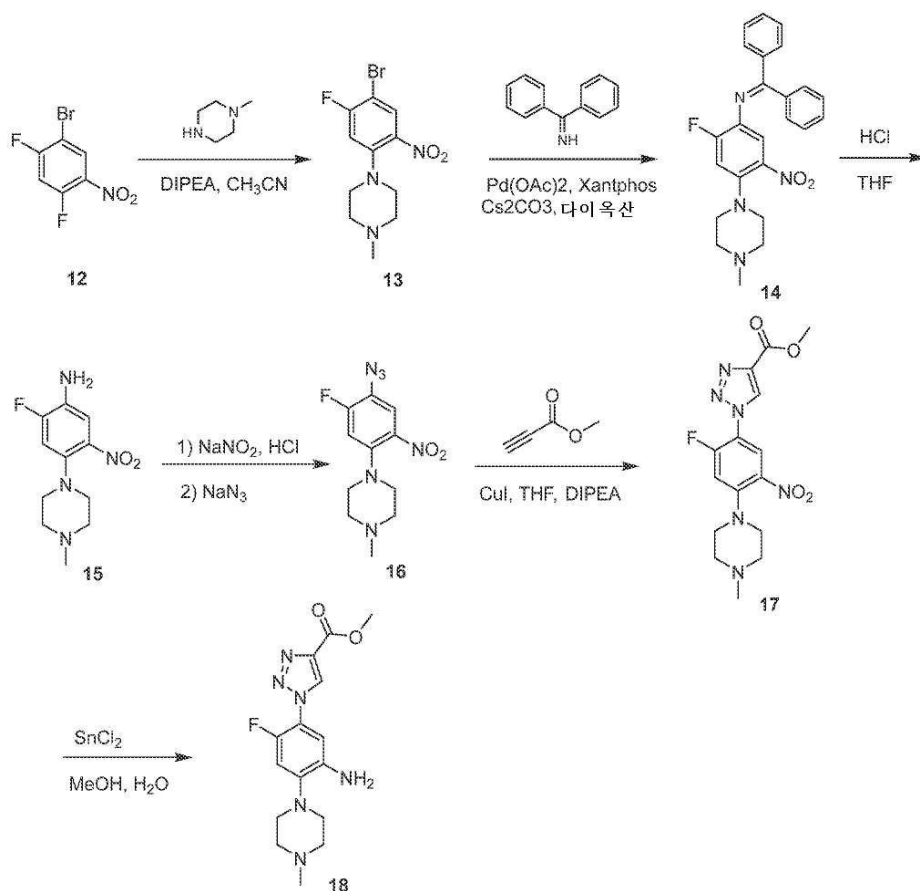
[0448] ¹H NMR: (DMSO-*d*₆, 400MHz) δ_H = 9.86 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.85 - 8.78 (m, 1H), 8.55 - 8.48 (m, 1H), 7.70 - 7.59 (m, 1H), 7.41 - 7.31 (m, 1H), 6.92 - 6.82 (m, 1H), 5.51 (s, 2H), 3.64 - 3.57 (m, 4H), 3.33 - 3.32 (m, 1H), 3.27 - 3.18 (m, 5H), 2.65 - 2.59 (m, 2H), 2.58 - 2.53 (m, 2H), 2.40 - 2.33 (m, 6H), 2.25 (d, J = 2.4 Hz, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.84 - 1.75 (m, 2H), 1.75 - 1.66 (m, 2H).

[0449] HPLC: R_t = 8분 크로마토그래피에서 2.934분, Ultimate XB-C18(3X50mm, 3 μ m), 순도 99.16%.

[0450] LCMS: R_t = 4분 크로마토그래피에서 1.636분, Xtimate C18, 3 μ m, 2.1*30mm, 순도 99.65%, 627.28 [M+H]⁺에 대한 MS ESI 계산치 628.28, 실측치 628.4.

[0451] **실시예 13.** 1-(5-(5-아미노-2-클로로-4-플루오로-3-메틸벤즈아미도)-2-플루오로-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)-N-(3-몰폴리노프로필)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사아마이드(화합물 13, 표 1)의 합성

[0452] **반응식 5.** 메틸 1-(5-아미노-2-플루오로-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복실레이트(흔한 중간체 18)의 합성.



[0453]

[0454] **단계 1:** CH₃CN(200ml) 중 1-브로모-2,4-다이플루오로-5-나이트로벤젠(10g, 42.02mmol, 1 eq)과 1-메틸피페라진(4g, 42.02mmol, 4.66ml, 1 eq)의 혼합물에 25℃에서 DIEA(11g, 84.04mmol, 14.64ml, 2 eq)를 한 번에 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 잔사를 감압하에 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 크로마토그래피(칼럼 중량: 80g, 직경: 100mm, 100 내지 200 메시 실리카겔, 다이클로로메탄: 메탄올=10:1)에 의해 정제하였다. 1-(4-브로모-5-플루오로-2-나이트로페닐)-4-메틸피페라진(13g, 40.80mmol, 97.09% 수율)을 황색 오일로서 얻었다.

[0455] ¹H NMR: (DMSO-d₆, 400MHz) δ_H = 8.21 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.07 - 2.98 (m, 4H), 2.44 - 2.36 (m, 4H), 2.20 (s, 3H).

[0456] **단계 2:** 다이옥산(200ml) 중 1-(4-브로모-5-플루오로-2-나이트로페닐)-4-메틸피페라진(13g, 40.86mmol, 1 eq)과 다이페닐메탄이민(11g, 61.29mmol, 10.29ml, 1.5 eq)의 혼합물에 N₂하에 25℃에서 Pd(OAc)₂(917mg, 4.09mmol, 0.1 eq), Xantphos(4g, 6.13mmol, 0.15 eq) 및 Cs₂CO₃(27g, 81.72mmol, 2 eq)를 한 번에 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과지 및 구조토를 통해 여과시켰다. 잔사를 실리카겔 크로마토그래피(칼럼 중량: 80g, 직경: 100mm, 100 내지 200 메시 실리카겔, 다이클로로메탄: 메탄올=10:1)에 의해 정제하였다. N-(다이페닐메틸렌)-2-플루오로-4-(4-메틸피페라진-1-일)-5-나이트로아닐린(18.3g, 34.96mmol, 85.56% 수율)을 황색 오일로서 얻었다.

[0457] ¹H NMR: (DMSO-d₆, 400MHz) δ_H = 7.67 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.61 - 7.55 (m, 1H), 7.51 - 7.46 (m, 3H), 7.41 - 7.38 (m, 3H), 7.36 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.22 - 7.18 (m, 2H), 7.06 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 2.91 - 2.84 (m, 4H), 2.37 (d, J = 4.2 Hz, 4H), 2.18 (s, 3H).

[0458] **단계 3:** THF(200ml) 중 N-(다이페닐메틸렌)-2-플루오로-4-(4-메틸피페라진-1-일)-5-나이트로아닐린(18g, 34.96mmol, 79.95% 순도, 1 eq)의 혼합물에 HCl(12 M, 29.13ml, 10 eq)을 한 번에 첨가하였다. 혼합물을 25℃에

서 12시간 동안 교반하였다. 잔사를 물(200mℓ)에 부었다. 수성상을 에틸 아세테이트(100mℓ×3)로 세척하였다. 고체 NaHCO₃을 계속해서 첨가함으로써 수성상의 pH를 대략 8로 조절하였다. 이어서, 수성상을 DCM(100mℓ×3)으로 추출하였다. 합한 유기상을 염수(100mℓ×2)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후, 진공에서 농축시켰다. 조절의 생성물 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. 2-플루오로-4-(4-메틸피페라진-1-일)-5-아닐린(8.9g, 27.06mmol, 77.40% 수율)을 황색 오일로서 얻었다.

[0459] ¹H NMR: (DMSO-*d*₆, 400MHz) δ_H = 7.22 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 5.46 (s, 2H), 2.83 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 2.38 (s, 4H), 2.19 (s, 3H).

[0460] **단계 4:** HCl(2 M, 175.02mℓ, 10 eq) 중 2-플루오로-4-(4-메틸피페라진-1-일)-5-나이트로아닐린(8.9g, 35.00mmol, 1 eq)의 혼합물에 0℃에서 H₂O(20mℓ) 중 NaNO₂(3.62g, 52.51mmol, 1.5 eq)의 용액을 첨가하였다. 0.5 시간 후에, H₂O(20mℓ) 중 NaN₃(3.47g, 53.38mmol, 1.52 eq)의 용액을 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 15℃까지 가온시키고 나서, 1시간 동안 교반하여 갈색 혼합물을 제공하였다. 2N NaOH를 이용하여 혼합물의 pH를 대략 9로 조절하였다. 얻어진 혼합물을 DCM(150mℓ×3)으로 추출하였다. 합한 유기상을 염수(150mℓ)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후, 농축시켰다. 생성물 1-(4-아지도-5-플루오로-2-나이트로페닐)-4-메틸피페라진(8.7g, 31.04mmol, 88.68% 수율)을 갈색 고체로서 얻었고, 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[0461] ¹H NMR: (DMSO-*d*₆, 400MHz) δ_H = 7.82 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 3.03 - 2.94 (m, 4H), 2.45 - 2.35 (m, 4H), 2.20 (s, 3H).

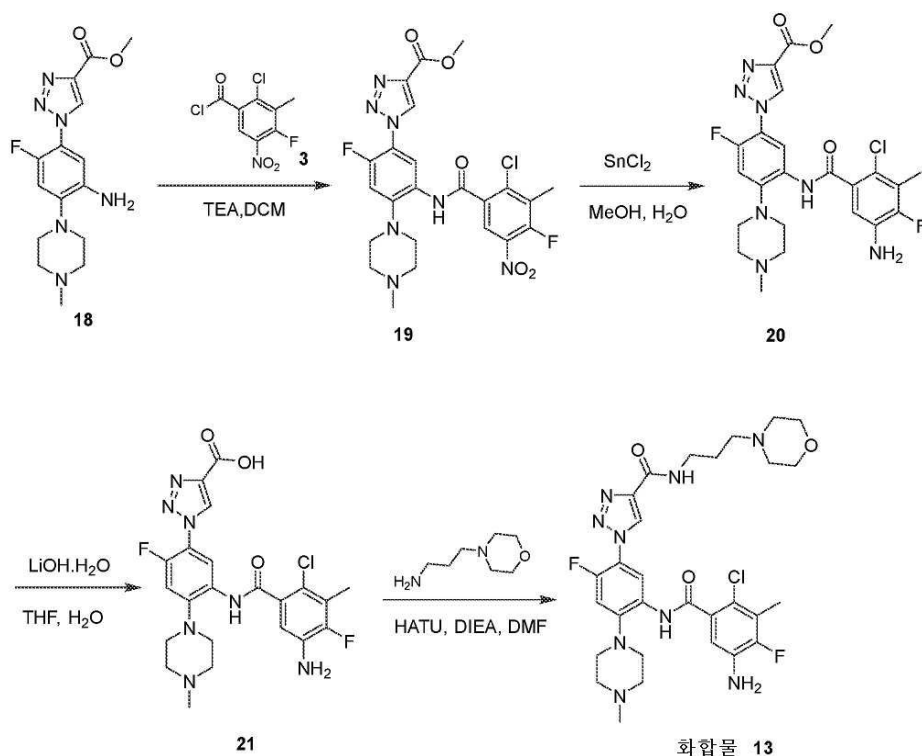
[0462] **단계 5:** THF(250mℓ) 중 1-(4-아지도-5-플루오로-2-나이트로페닐)-4-메틸피페라진(8.2g, 29.26mmol, 1 eq)과 메틸 프로프-2-이노에이트(3g, 35.11mmol, 2.92mℓ, 1.2 eq)의 혼합물에 25℃에서 2시간 동안 CuI(2g, 8.78mmol, 0.3 eq) 및 DIEA(11g, 87.78mmol, 15.29mℓ, 3 eq)를 한 번에 첨가하였다. 혼합물을 여과지 및 규조토를 통해 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 이어서, 혼합물을 물(100mℓ)에 붓고, 수성상을 DCM(70mℓ×3)으로 추출하였다. 합한 유기상을 염수(20mℓ)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후, 진공에서 농축시켰다. 조절의 생성물 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. 메틸 1-(2-플루오로-4-(4-메틸피페라진-1-일)-5-나이트로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복실레이트(12.3g, 조절)를 황색 고체로서 얻었다.

[0463] ¹H NMR: (DMSO-*d*₆, 400MHz) δ_H = 9.24 (s, 1H), 8.41 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.16 (t, *J* = 4.6 Hz, 4H), 2.44 (s, 4H), 2.23 (s, 3H).

[0464] **단계 6:** MeOH(100mℓ) 및 H₂O(25mℓ) 중 SnCl₂·2H₂O(11g, 49.41mmol, 3 eq)의 혼합물에 메틸 1-(2-플루오로-4-(4-메틸피페라진-1-일)-5-나이트로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복실레이트(6g, 16.47mmol, 1 eq)를 한 번에 첨가하였고, 이어서, 혼합물을 80℃로 4시간 동안 가열하였다. NaHCO₃(40mℓ)를 계속해서 첨가함으로써 pH를 대략 8로 조절하였다. 이어서, 혼합물에 DCM(200mℓ)을 첨가하고, 5분 동안 교반하였다. 혼합물을 여과지를 통해 여과시켰다. 합한 유기상을 염수(100mℓ×2)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후, 진공에서 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 크로마토그래피(칼럼 중량: 40g, 직경: 100mm, 100 내지 200 메시 실리카겔, 다이클로로메탄: 메탄올=10:1)에 의해 정제하였다. 1-(5-아미노-2-플루오로-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복실레이트(2.7g, 7.29mmol, 44.29% 수율)를 황색 고체로서 얻었다.

[0465] ¹H NMR: (DMSO-*d*₆, 400MHz) δ_H = 8.55 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 2.98 (s, 4H), 2.76 - 2.51 (m, 4H), 2.38 (s, 3H).

[0466] **반응식 6.** 혼한 중간체 1-(5-(5-아미노-2-클로로-4-플루오로-3-메틸벤즈아미도)-2-플루오로-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복실산(혼한 중간체 21) 및 화합물 13의 합성.



[0467]

[0468]

단계 7: 0℃에서 DCM(5ml) 중 1-(5-아미노-2-플루오로-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복실레이트(200mg, 598.18 μmol , 1 eq)와 TEA(303mg, 2.99mmol, 416.29 μl , 5 eq)의 혼합물을 10분 동안 교반 하였고, 이어서, 2-클로로-4-플루오로-3-메틸-5-나이트로벤조일 클로라이드(136mg, 538.36 μmol , 0.9 eq)를 0℃에서 한 번에 첨가하였다. 혼합물을 12시간 동안 교반하였다. 잔사를 물(20ml)에 부었다. 수성상을 DCM(15ml*3)으로 추출하였다. 합한 유기상을 염수(20ml)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과 후, 진공에서 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 크로마토그래피(칼럼 중량: 12g, 직경: 100mm, 100 내지 200 메시 실리카겔, 다이클로로메탄: 메탄올=10:1)에 의해 정제하였다. 메틸 1-(5-(2-클로로-4-플루오로-3-메틸-5-나이트로벤즈아미도)-2-플루오로-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복실레이트(220mg, 256.04 μmol , 42.80% 수율)를 황색 고체로서 얻었다.

[0469]

^1H NMR: ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) δ_{H} = 9.10 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.30 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.23 - 7.18 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.00 (d, J = 4.8 Hz, 4H), 2.55 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 2.53 (d, J = 2.8 Hz, 3H), 2.46 - 2.42 (m, 2H), 2.37 (s, 3H).

[0470]

단계 8: MeOH(10ml) 및 H_2O (3ml) 중 메틸 1-(5-(2-클로로-4-플루오로-3-메틸-5-나이트로벤즈아미도)-2-플루오로-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복실레이트(220mg, 400.06 μmol , 1 eq)의 혼합물에 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (271mg, 1.20mmol, 3 eq)를 한 번에 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 가열하고 나서, 4시간 동안 교반하였다. NaHCO_3 (40ml)를 계속해서 첨가함으로써 pH를 대략 8로 조절하였다. 이어서, 혼합물에 DCM(200ml)을 첨가하고, 5분 동안 교반하였다. 혼합물을 여과지를 통해 여과시켰다. 합한 유기상을 염수(100ml*2)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과 후, 진공에서 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 크로마토그래피(칼럼 중량: 12g, 직경: 100mm, 100 내지 200 메시 실리카겔, 다이클로로메탄: 메탄올=10:1)에 의해 정제하였다. 메틸 1-(5-(5-아미노-2-클로로-4-플루오로-3-메틸벤즈아미도)-2-플루오로-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복실레이트(130mg, 240.03 μmol , 60.00% 수율)를 황색 고체로서 얻었다.

[0471]

^1H NMR: ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) δ_{H} = 9.13 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.57 - 8.51 (m, 1H), 7.16 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.89 (s, 2H), 3.01 - 2.98 (m, 3H), 2.97 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.44 - 2.40 (m, 2H), 2.38 (s, 3H).

[0472]

단계 9: THF(5ml) 및 H_2O (2ml) 중 메틸 1-(5-(5-아미노-2-클로로-4-플루오로-3-메틸벤즈아미도)-2-플루오로-4-

(4-메틸피페라진-1-일)페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복실레이트(130mg, 250.03 μ mol, 1 eq)의 혼합물에 25℃에서 LiOH.H₂O(21mg, 500.07 μ mol, 2 eq)를 한 번에 첨가하고, 12시간 동안 교반하였다. 2N HCl을 이용하여 혼합물의 pH를 대략 4로 조절하였다. 혼합물을 농축 건조시켜 THF를 제거하였다. 조질의 생성물 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. 1-(5-(5-아미노-2-클로로-4-플루오로-3-메틸벤즈아미도)-2-플루오로-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복실산(190mg, 조질)을 황색 고체로서 얻었다.

[0473] ¹H NMR: (DMSO-*d*₆, 400MHz) δ_{H} = 9.76 (s, 1H), 9.14 (d, *J*=1.2 Hz, 1H), 8.30 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.45 (d, *J*=12.0 Hz, 1H), 6.85 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 4.10 (br s, 2H), 3.45 - 3.33 (m, 3H), 3.22 (br d, *J*=11.6 Hz, 4H), 2.80 (br d, *J*=4.4 Hz, 3H), 2.34 - 2.29 (m, 2H), 2.25 (d, *J*=2.0 Hz, 3H).

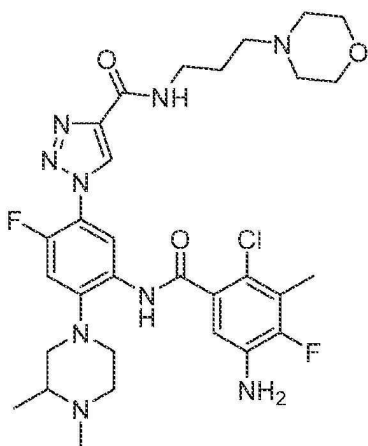
[0474] **단계 10:** DMF(3mℓ) 중 1-(5-(5-아미노-2-클로로-4-플루오로-3-메틸벤즈아미도)-2-플루오로-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복실산(190mg, 375.57 μ mol, 1 eq) 및 3-몰폴리노프로판-1-아민(54mg, 375.57 μ mol, 54.88 μ ℓ, 1 eq)의 혼합물에 DIEA(146mg, 1.13mmol, 196.25 μ ℓ, 3 eq) 및 HATU(171mg, 450.68 μ mol, 1.2 eq)를 한 번에 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 잔사를 감압하에 농축시켰다. 잔사를 분취 HPLC(칼럼: Phenomenex Gemini-NX C18 75*30mm*3 μ m; 이동상: [물(0.05%NH₃H₂O+10mM NH₄HCO₃)-ACN]; B%: 21% 내지 51%; 11분)에 의해 정제하였다. **실시예 13**(42.2mg, 65.68 μ mol, 17.49% 수율, 98.38% 순도)을 밝은 황색 고체로서 얻었다.

[0475] ¹H NMR: (DMSO-*d*₆, 400MHz) δ_{H} = 9.58 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.84 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.25 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 5.50 (s, 2H), 3.60 (t, *J* = 4.4 Hz, 4H), 3.38 - 3.34 (m, 2H), 2.99 (s, 4H), 2.49 - 2.44 (m, 4H), 2.41 - 2.32 (m, 6H), 2.25 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.70 (quin, *J* = 6.8 Hz, 2H).

[0476] HPLC: R_t = 8분 크로마토그래피에서 XBridge Shield RP18, 5 μ m, 2.1*50mm, 5 μ m, 순도 98.380%.

[0477] LCMS: R_t = 4분 크로마토그래피에서 XBridge Shield RP18, 5 μ m, 2.1*50mm, 5 μ m, 순도 96.336%, 631.26 [M+H]⁺에 대한 MS ESI 계산치 631.26, 실측치 632.4.

[0478] **실시예 14.** 1-(5-(5-아미노-2-클로로-4-플루오로-3-메틸벤즈아미도)-4-(3,4-다이메틸피페라진-1-일)-2-플루오로페닐)-N-(3-몰폴리노프로필)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복스아마이드(화합물 14, 표 1)의 합성



[0479]

[0480] 표제 화합물을 반응식 5 및 6에 따라 합성하였다(실시예 13).

[0481] **단계 1:** CH₃CN(150mℓ) 중 1-브로모-2,4-다이플루오로-5-나이트로벤젠(5g, 21.01mmol, 1 eq)과 1,2-다이메틸피페라진(2g, 21.01mmol, 1 eq)의 혼합물에 DIEA(5g, 42.02mmol, 7.32mℓ, 2 eq)를 한 번에 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 잔사를 감압하에 농축시켜 THF를 제거하였다. 잔사를 실리카겔 크로마토그래피(칼럼 중량: 40g, 직경: 100mm, 100 내지 200 메시 실리카겔, 다이클로로메탄: 메탄올=10:1)에 의해 정제하였다. 4-(4-브로모-5-플루오로-2-나이트로페닐)-1,2-다이메틸피페라진(6.5g, 19.54mmol, 93.00% 수율)을 황색 고체로서 얻었다.

- [0482] ^1H NMR: (DMSO- d_6 , 400MHz) δ_{H} = 8.21 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.10 - 3.03 (m, 2H), 3.01 - 2.92 (m, 1H), 2.73 (td, J = 2.6, 11.6 Hz, 1H), 2.62 (dd, J = 9.6, 12.3 Hz, 1H), 2.25 - 2.20 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.16 - 2.08 (m, 1H), 0.97 (d, J = 6.4 Hz, 3H).
- [0483] **단계 2:** 다이옥산(100mL) 중 4-(4-브로모-5-플루오로-2-나이트로페닐)-1,2-다이메틸피페라진(6.5g, 19.57mmol, 1 eq)과 다이페닐메탄이민(5.3g, 29.35mmol, 4.93mL, 1.5 eq)의 혼합물에 25℃에서 N_2 하에 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (439.33mg, 1.96mmol, 0.1 eq), Xantphos(1.70g, 2.94mmol, 0.15 eq) 및 Cs_2CO_3 (12.75g, 39.14mmol, 2 eq)을 한 번에 첨가하였다. 혼합물을 100℃로 가열하고 나서, 12시간 동안 교반하였다. 잔사를 물(200mL)에 부었다. 수성상을 DCM(100mL*3)으로 추출하였다. 합한 유기상을 염수(100mL*2)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과 후, 진공에서 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 크로마토그래피(칼럼 중량: 80g, 직경: 100mm, 100 내지 200 메시 실리카겔, 다이클로로메탄: 메탄올=10:1)에 의해 정제하였다. 4-(3,4-다이메틸피페라진-1-일)-N-(다이페닐메틸렌)-2-플루오로-5-나이트로아닐린(6.66g, 9.58mmol, 48.95% 수율)을 황색 오일로서 얻었다.
- [0484] ^1H NMR: (DMSO- d_6 , 400MHz) δ_{H} = 7.67 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.52 - 7.46 (m, 3H), 7.41 - 7.38 (m, 3H), 7.36 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 2.8, 6.4 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 2.97 - 2.79 (m, 3H), 2.77 - 2.58 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.15 - 2.05 (m, 2H), 0.94 (d, J = 6.4 Hz, 3H).
- [0485] **단계 3:** THF(100mL) 중 4-(3,4-다이메틸피페라진-1-일)-N-(다이페닐메틸렌)-2-플루오로-5-나이트로아닐린(6.66g, 15.40mmol, 1 eq)의 혼합물에 HCl(12 M, 12.83mL, 10 eq)를 한 번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 잔사를 물(200mL)에 부었다. 수성상을 에틸 아세테이트(100mL*3)로 세척하였다. 고체 NaHCO_3 를 계속해서 첨가함으로써 pH를 대략 8로 조절하였다. 이어서, 수성상을 DCM(100mL*3)으로 추출하였다. 합한 유기상을 염수(100mL*2)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과 후, 진공에서 농축시켰다. 조절의 생성물 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. 4-(3,4-다이메틸피페라진-1-일)-2-플루오로-5-나이트로아닐린(4.6g, 11.20mmol, 72.71% 수율)을 황색 검으로서 얻었다.
- [0486] ^1H NMR: (DMSO- d_6 , 400MHz) δ_{H} = 7.22 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 5.45 (s, 2H), 3.11 - 3.02 (m, 1H), 2.89 - 2.79 (m, 3H), 2.72 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 2.48 - 2.42 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.13 (s, 1H), 0.96 (d, J = 6.4 Hz, 3H).
- [0487] **단계 4:** HCl(2 M, 85.73mL, 10 eq) 중 4-(3,4-다이메틸피페라진-1-일)-2-플루오로-5-나이트로아닐린(4.6g, 17.15mmol, 1 eq)의 혼합물에 0℃에서 H_2O (20mL) 중 NaNO_2 (1.77g, 25.72mmol, 1.5 eq)의 용액을 적가하였다. 0.5 시간 후에, H_2O (20mL) 중 NaN_3 (1.86g, 28.61mmol, 1.67 eq)의 용액을 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 15℃까지 가온시키고 나서, 1시간 동안 교반하여 갈색 혼합물을 제공하였다. 2N NaOH를 이용하여 혼합물의 pH를 대략 9로 조절하였다. 얻어진 혼합물을 DCM(100mL*3)으로 추출하였다. 합한 유기상을 염수(150mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과 후, 농축시켰다. 생성물 1-(4-아지도-5-플루오로-2-나이트로페닐)-4-메틸피페라진(3g, 7.89mmol, 46.02% 수율)을 갈색 고체로서 얻었다.
- [0488] ^1H NMR: (DMSO- d_6 , 400MHz) δ_{H} = 7.82 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.09 - 2.88 (m, 3H), 2.74 (td, J = 2.8, 11.6 Hz, 1H), 2.59 (dd, J = 9.6, 12.0 Hz, 1H), 2.27 - 2.11 (m, 4H), 1.03 - 0.92 (m, 3H).
- [0489] **단계 5:** THF(150mL) 중 1-(4-아지도-5-플루오로-2-나이트로페닐)-4-메틸피페라진(2.8g, 9.51mmol, 1 eq)과 메틸 프로프-2-이노에이트(960mg, 11.42mmol, 950.40 μL , 1.2 eq)의 혼합물에 25℃에서 CuI(543.62mg, 2.85mmol, 0.3 eq) 및 DIEA(3.7g, 28.54mmol, 4.97mL, 3 eq)를 한 번에 첨가하였고, 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과지 및 규조토를 통해 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 이어서, 혼합물을 물(50mL)에 붓고, 수성상을 DCM(30mL*3)으로 추출하였다. 합한 유기상을 염수(50mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과 후, 진공에서 농축시켰다. 조절의 생성물 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. 1-(4-(3,4-다이메틸피페라진-1-일)-2-플루오로-5-나이트로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복실레이트(5.7g, 조절)를 황색 고체로서 얻었다.
- [0490] ^1H NMR: (DMSO- d_6 , 400MHz) δ_{H} = 9.24 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 13.2

Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.14 - 3.05 (m, 3H), 3.00 - 2.92 (m, 1H), 2.79 - 2.73 (m, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.01 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H).

[0491] **단계 6:** MeOH(100ml) 및 H₂O(30ml) 중 SnCl₂·2H₂O(10.33g, 45.80mmol, 4 eq)의 혼합물에 1-(4-(3,4-다이메틸피페라진-1-일)-2-플루오로-5-나이트로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복실레이트(5.7g, 11.45mmol, 76% 순도, 1 eq)를 한 번에 첨가하였고, 이어서, 혼합물을 80℃로 가열하고, 4시간 동안 교반하였다. NaHCO₃(40ml)를 계속해서 첨가함으로써 pH를 대략 8로 조절하였다. 이어서, 혼합물에 DCM(200ml)을 첨가하고, 5분 동안 교반하였다. 혼합물을 여과지를 통해 여과시켰다. 합한 유기상을 염수(100ml*2)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후, 진공에서 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 크로마토그래피(칼럼 중량: 40g, 직경: 100mm, 100 내지 200 메시 실리카겔, 다이클로로메탄: 메탄올=10:1)에 의해 정제하였다. 1-(5-아미노-4-(3,4-다이메틸피페라진-1-일)-2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복실레이트(2.5g, 6.64mmol, 58.01% 수율)를 황색 고체로서 얻었다.

[0492] ¹H NMR: (DMSO-*d*₆, 400MHz) δ_H = 9.10 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.06 - 6.99 (m, 2H), 4.99 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.16 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 3.08 - 2.99 (m, 2H), 2.98 - 2.89 (m, 1H), 2.82 - 2.66 (m, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.01 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H).

[0493] **단계 7:** DCM(20ml) 중 2-클로로-4-플루오로-3-메틸-5-나이트로벤조일 클로라이드(506.40mg, 2.01mmol, 1 eq) 및 1-(5-아미노-4-(3,4-다이메틸피페라진-1-일)-2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복실레이트(700mg, 2.01mmol, 1 eq)의 용액에 -20℃에서 TEA(1.02g, 10.05mmol, 1.40ml, 5 eq)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 20℃로 가온시키고 3시간 동안 교반하여 갈색 혼합물을 제공하였다. 물(20ml)을 반응 혼합물에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 DCM(20ml*3)으로 추출하였다. 합한 유기상을 염수(20ml)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후, 농축시켰다. 잔사를 플래시 실리카겔 크로마토그래피(ISCO®; 12g SepaFlash® 실리카 플래시 칼럼, 25ml/분에 0 내지 15% DCM/MeOH 에터 구배의 용리액)에 의해 정제하였다. 불순물 생성물 메틸 1-(5-(2-클로로-4-플루오로-3-메틸-5-나이트로벤즈아미도)-4-(3,4-다이메틸피페라진-1-일)-2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복실레이트(460mg, 415.19 μmol, 20.66% 수율)를 갈색 고체로서 얻었다.

[0494] LCMS: R_t = 1.5분 크로마토그래피에서 0.807분, XBridge Shield RP18, 5μm, 2.1*50mm, 순도 50.91%, 563.15 [M+H]⁺에 대한 MS ESI 계산치 564.15, 실측치 564.0.

[0495] **단계 8:** MeOH(20ml) 및 H₂O(6ml) 중 메틸 1-(5-(2-클로로-4-플루오로-3-메틸-5-나이트로벤즈아미도)-4-(3,4-다이메틸피페라진-1-일)-2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복실레이트(460mg, 815.69 μmol, 1 eq)의 혼합물에 SnCl₂·2H₂O(552mg, 2.45mmol, 3 eq)를 한 번에 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 4시간 동안 가열하였다. NaHCO₃(40ml)를 계속해서 첨가함으로써 pH를 대략 8로 조절하였다. 이어서, 혼합물에 DCM(100ml)을 첨가하고, 5분 동안 교반하였다. 혼합물을 여과지를 통해 여과시켰다. 합한 유기상을 염수(70ml*2)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후, 진공에서 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 크로마토그래피(칼럼 중량: 12g, 직경: 100mm, 100 내지 200 메시 실리카겔, 다이클로로메탄: 메탄올=10:1)에 의해 정제하였다. 1-(5-(5-아미노-2-클로로-4-플루오로-3-메틸벤즈아미도)-4-(3,4-다이메틸피페라진-1-일)-2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복실레이트(180mg, 286.84 μmol, 35.17% 수율)를 황색 고체로서 얻었다.

[0496] ¹H NMR: (DMSO-*d*₆, 400MHz) δ_H = 9.25 (br s, 1H), 7.85 (dd, $J = 6.4, 8.8$ Hz, 1H), 7.01 (dd, $J = 2.4, 10.6$ Hz, 1H), 6.96 - 6.89 (m, 1H), 6.83 - 6.79 (m, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.32 - 3.28 (m, 3H), 3.19 - 3.04 (m, 1H), 3.02 - 2.87 (m, 3H), 2.84 - 2.72 (m, 3H), 2.24 (s, 6H), 0.98 (d, $J=6.0$ Hz, 3H).

[0497] **단계 9:** THF(3ml) 및 H₂O(1ml) 중 1-(5-(5-아미노-2-클로로-4-플루오로-3-메틸벤즈아미도)-4-(3,4-다이메틸피페라진-1-일)-2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복실레이트(180mg, 337.11 μmol, 1 eq)의 혼합물에 LiOH·H₂O(28.29mg, 674.21 μmol, 2 eq)를 한 번에 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 2N HCl을 이용하여 혼합물의 pH를 대략 4로 조절하였다. 혼합물을 농축 건조시켜 THF를 제거하였다. 조질의 생성물 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. 1-(5-(5-아미노-2-클로로-4-플루오로-3-메틸벤즈아미도)-4-(3,4-다이메틸피페라진-1-일)-2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복실산(240mg, 148.77 μmol, 44.13% 수율)을 황색 고체로서 얻었다.

[0498] LCM:S R_t = 4분 크로마토그래피에서 1.891분, Chromolith Flash RP-18, 5 μ m, 3.0*25mm, 순도 35.469%, 519.16 [M+H]⁺에 대한 MS ESI 계산치 520.16, 실측치 520.1.

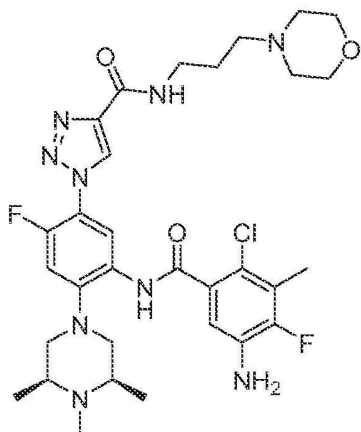
[0499] **단계 10:** DMF(3ml) 중 1-(5-(5-아미노-2-클로로-4-플루오로-3-메틸벤즈아미도)-4-(3,4-다이메틸피페라진-1-일)-2-플루오로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복실산(240mg, 461.60 μ mol, 1 eq)과 3-몰폴리노프로판-1-아민(67mg, 461.60 μ mol, 67.45 μ l, 1 eq)의 혼합물에 DIEA(179mg, 1.38mmol, 241.21 μ l, 3 eq) 및 HATU(263mg, 692.40 μ mol, 1.5 eq)를 한 번에 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 잔사를 감압하에 농축시켰다. 잔사를 분취 HPLC(칼럼: Phenomenex Gemini-NX C18 75*30mm*3 μ m; 이동상: [물(0.05%NH₃H₂O+10mM NH₄HCO₃)-ACN]; B%: 20% 내지 60%; 11분)에 의해 정제하였다. **실시예 14**(28.7mg, 44.13 μ mol, 9.56% 수율, 99.34% 순도)를 황색 고체로서 얻었다.

[0500] ¹H NMR: (DMSO-*d*₆, 400MHz) δ_H = 9.56 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.25 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 5.48 (s, 2H), 3.60 (s, 4H), 3.37 - 3.34 (m, 3H), 3.15 - 3.01 (m, 2H), 2.88 (t, *J* = 10.4 Hz, 1H), 2.78 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 2.36 (s, 8H), 2.23 (d, *J* = 13.6 Hz, 6H), 1.76 - 1.65 (m, 2H), 1.00 (d, *J* = 5.6 Hz, 3H).

[0501] HPLC: R_t = 8분 크로마토그래피에서 1.79분, Ultimate XB-C18 3.0*50mm, 3 μ m, 순도 99.34%.

[0502] LCMS: R_t = 4분 크로마토그래피에서 1.891분, XBridge Shield RP18, 5 μ m, 2.1*50mm, 순도 98.051%, 645.28 [M+H]⁺에 대한 MS ESI 계산치 646.28, 실측치 646.4.

[0503] **실시예 15.** 1-(5-(5-아미노-2-클로로-4-플루오로-3-메틸벤즈아미도)-2-플루오로-4-((3S,5R)-3,4,5-트라이메틸피페라진-1-일)페닐)-N-(3-몰폴리노프로필)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복스아마이드(화합물 15, 표 1)의 합성



[0504]

[0505] DMF(4ml) 중 1-(5-(5-아미노-2-클로로-4-플루오로-3-메틸벤즈아미도)-2-플루오로-4-((3S,5R)-3,4,5-트라이메틸피페라진-1-일)페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복실산(120mg, 224.74 μ mol, 1 eq), 3-몰폴리노프로판-1-아민(48.62mg, 337.11 μ mol, 49.26 μ l, 1.5 eq)과 DIEA(87mg, 674.21 μ mol, 117.44 μ l, 3 eq)의 혼합물에 HATU(128mg, 337.11 μ mol, 1.5 eq)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 20℃에서 2시간 동안 교반하여 갈색 혼합물을 제공하였다. 반응 혼합물을 농축시켰다. 잔사를 분취-HPLC(칼럼: Phenomenex Gemini-NX C18 75*30mm*3 μ m; 조건: 물(0.04%NH₃H₂O+10mM NH₄HCO₃)-ACN; 시작 B: 20%; 종료 B: 60%; 구배 시간(분): 12분)에 의해 정제하였다. 생성물 **실시예 15**(17.2mg, 25.82 μ mol, 11.49% 수율, 99.11% 순도)를 백색 고체로서 얻었다.

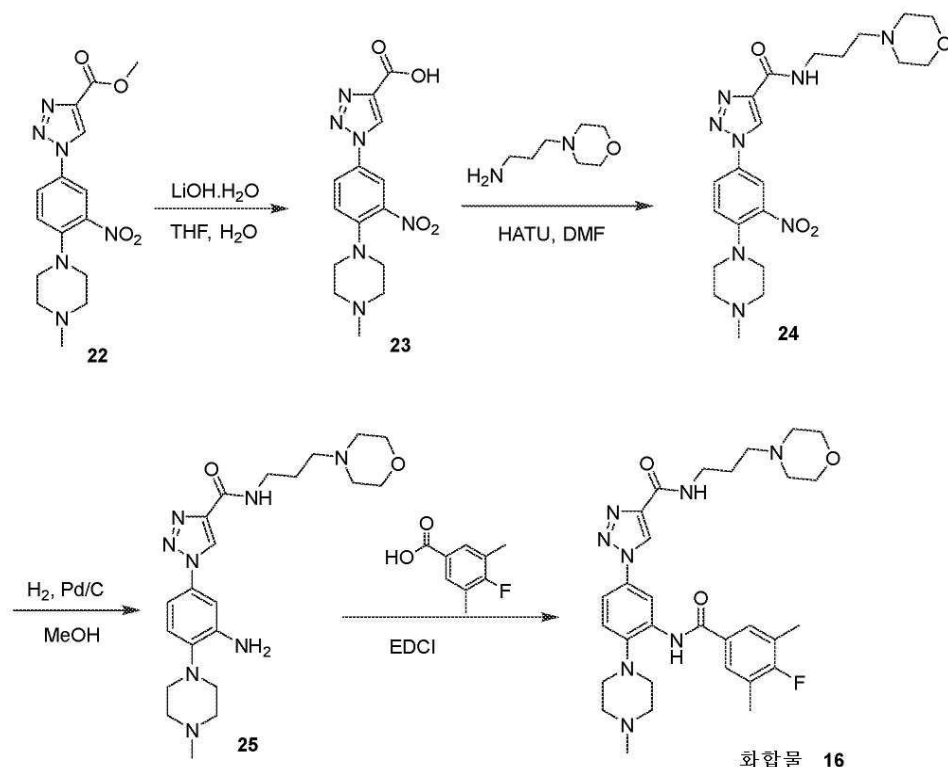
[0506] ¹H NMR: (DMSO-*d*₆, 400MHz) δ_H = 9.59 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.84 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.24 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 5.47 (s, 2H), 3.60 (s, 4H), 3.08 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 2.61 - 2.51 (m, 4H), 2.36 (s, 8H), 2.24 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.70 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.02 (d, *J* = 6.0 Hz, 6H).

[0507] HPLC: R_t = 8분 크로마토그래피에서 3.524분, Ultimate XB-C18 3.0*50mm, 3 μ m, 순도 99.12%.

[0508] LCMS: R_t = 4분 크로마토그래피에서 2.699분, XBridge Shield RP18, 5 μ m, 2.1*50mm, 순도 99.47%, 659.29 [M+H]⁺에 대한 MS ESI 계산치 660.29, 실측치 660.5.

[0509] 실시예 16. 1-(3-(4-플루오로-3,5-다이메틸벤즈아미도)-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)-N-(3-몰폴리노프로필)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사마이드(화합물 16, 표 1)의 합성

[0510] 반응식 7. 화합물 16의 대표적인 합성



[0511]

[0512] 단계 1: THF(60ml) 및 H₂O(30ml) 중 메틸 1-(4-(4-메틸피페라진-1-일)-3-나이트로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복실레이트(10g, 28.87mmol, 1 eq)의 혼합물에 LiOH.H₂O(6g, 144.37mmol, 5 eq)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 10시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축 건조시켜 THF를 제거하였다. 2N HCl을 이용하여 혼합물의 pH를 대략 4로 조절하였다. 혼합물을 여과지를 통해 여과시켰다. 필터 케이크를 감압하에 건조시켰다. 생성물을 추가 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다. 1-(4-(4-메틸피페라진-1-일)-3-나이트로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복실산(7g, 19.41mmol, 67.23% 수율)을 황색 고체로서 얻었다.

[0513] ¹H NMR: (DMSO-*d*₆, 400MHz) δ_H = 9.45 (s, 1H), 8.51 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.21 (dd, J = 2.4, 9.0 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.37 - 3.30 (m, 4H), 3.03 (s, 4H), 2.63 (s, 3H).

[0514] 단계 2: DMF(70ml) 중 1-(4-(4-메틸피페라진-1-일)-3-나이트로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복실산(5g, 15.05mmol, 1 eq.)과 3-몰폴리노프로판-1-아민(2g, 15.05mmol, 2.20ml, 1 eq.)의 혼합물에 25℃에서 DIEA(6g, 45.14mmol, 7.86ml, 3 eq.)를 한 번에 첨가하였고, 이어서, HATU(7g, 18.06mmol, 1.2 eq)를 한 번에 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 10시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축 건조시켜 DMF를 제거하였다. 잔사를 CH₃CN(50ml)과 함께 분쇄하여 황색 고체(3g)를 제공하였다. 잔사를 실리카겔 크로마토그래피(칼럼 중량: 40g, 100 내지 200 메시 실리카겔, 다이클로로메탄: 메탄올=7:3)에 의해 정제하였다. 1-(4-(4-메틸피페라진-1-일)-3-나이트로페닐)-N-(3-몰폴리노프로필)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사마이드(3 g., 조질)를 황색 고체로서 얻었다.

[0515] ¹H NMR: MeOD-*d*₄, 400MHz) δ_H = 9.00 (s, 1H), 8.47 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.17 (dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.89 (s, 4H), 3.55 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.40 (d, J = 4.4 Hz, 4H), 3.30 - 3.25 (m, 4H), 3.14 - 2.99 (m, 6H), 2.87 (s, 3H), 2.08 - 2.00 (m, 2H).

[0516] 단계 3: MeOH(80ml) 중 1-(4-(4-메틸피페라진-1-일)-3-나이트로페닐)-N-(3-몰폴리노프로필)-1H-1,2,3-트리아

졸-4-카복사마이드(2g, 4.36mmol, 1 eq.)의 혼합물에 습식 Pd/C(590mg, 4.36mmol, 10% 순도, 1 eq.)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 탈기시키고, H₂로 다시 채웠다. 반응 혼합물을 H₂(15 psi) 하에 12시간 동안 30℃에서 교반하여 검정색 혼합물을 제공하였다. 반응 혼합물을 여과시켜 Pd/C를 제거하였다. 필터 케이크를 MeOH(30mℓ)로 세척하였다. 이어서, 여과액을 농축시켰다. 조질의 생성물 1-(3-아미노-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)-N-(3-몰폴리노프로필)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사아마이드(1.9g, 조질)를 황색 고체로서 얻었고, 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[0517] ¹H NMR: (MeOD, 400MHz) δ_H = 8.71 (s, 1H), 8.52 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 8.18 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 3.81 - 3.70 (m, 6H), 3.51 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.22 - 3.11 (m, 7H), 2.75 (s, 3H), 2.70 - 2.61 (m, 6H), 1.93 - 1.86 (m, 2H).

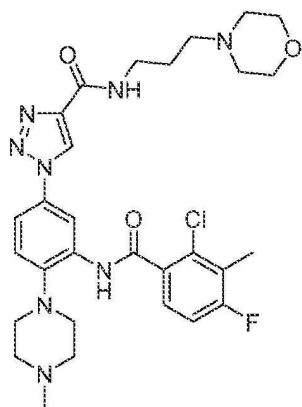
[0518] **단계 4:** 피리딘(1mℓ) 중 1-(3-아미노-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)-N-(3-몰폴리노프로필)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사아마이드(180mg, 420.04 μmol, 1 eq)와 4-플루오로-3,5-다이메틸-벤조산(71mg, 420.04 μmol, 1 eq)의 혼합물에 25℃에서 N₂하에 EDCI(121mg, 630.06 μmol, 1.5 eq)를 한 번에 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 12시간 동안 교반하였다. 잔사를 감압하에 농축시켜 피리딘을 제거하였다. 잔사를 분취 HPLC(칼럼: Phenomenex Gemini-NX C18 75*30mm*3μm; 이동상: [물(0.04%NH₃H₂O+10mM NH₄HCO₃)-ACN]; B%:15% 내지 65%; 15분)에 의해 정제하였다. **실시예 16**(14.7mg, 25.05 μmol, 5.96% 수율, 98.61% 순도)을 밝은 황색 고체로서 얻었다.

[0519] ¹H NMR: (DMSO-*d*₆, 400MHz) δ_H = 9.66 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.85 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.71 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.75 - 7.68 (m, 3H), 7.46 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.61 (t, *J* = 4.4 Hz, 4H), 2.94 (t, *J* = 4.4 Hz, 4H), 2.55 - 2.51 (m, 6H), 2.36 (t, *J* = 6.8 Hz, 6H), 2.33 (s, 6H), 2.25 (s, 3H), 1.70 (quin, *J* = 6.8 Hz, 2H).

[0520] HPLC: R_t = 8분 크로마토그래피에서 2.739분, XBridge Shield RP18, 5μm, 2.1*50mm, 8μm, 순도 98.61%.

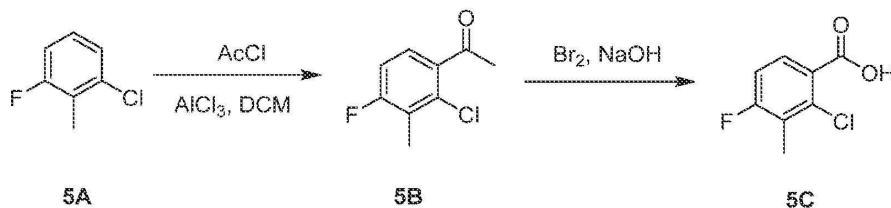
[0521] LCMS: R_t = 4분 크로마토그래피에서 2.199분, XBridge Shield RP18, 5μm, 2.1*50mm, 8μm, 순도 98.58%, 578.31 [M+H]⁺에 대한 MS ESI 계산치 579.31, 실측치 579.5.

[0522] **실시예 17. 1-[3-[(2-클로로-4-플루오로-3-메틸-벤조일)아미노]-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]-N-(3-몰폴리노프로필)트리아졸-4-카복사아마이드(화합물 17, 표 1)의 합성**



[0523]
[0524] 표제 화합물을 반응식 7(실시예 16) 및 반응식 8에 따라 합성하였다.

[0525] **반응식 8.** 2-클로로-4-플루오로-3-메틸벤조산(중간체 5C)의 합성.



[0526]

[0527] **단계 1:** DCM(100ml) 중 1-클로로-3-플루오로-2-메틸벤젠(10g, 69.17mmol, 8.40ml, 1 eq.), AlCl₃(18.45g, 138.34mmol, 7.56ml, 2 eq.)의 혼합물에 아세틸 클로라이드(5.43g, 69.17mmol, 4.94ml, 1 eq.)를 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 25℃까지 가온시키고 나서, 2시간 동안 교반하였다. 혼합물에 얼음물을 붓고, 2N HCl을 이용하여 pH=4로 산성화시켰다. 혼합물을 DCM(100ml*3)으로 추출하였고, 염수(100ml*3)로 세척하였다. 합한 유기층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 농축시켜 조질의 생성물을 제공하였다. 조질의 생성물을 실리카겔 상의 칼럼 크로마토그래피(PE:EtOAc = 50:1)에 의해 정제하였다. 1-(2-클로로-4-플루오로-3-메틸-페닐)에탄온(8g, 42.87mmol, 61.98% 수율)을 황색 오일로서 얻었다.

[0528] ¹H NMR: (DMSO-*d*₆, 400MHz) δ_H = 7.42-7.35 (m, 1H), 7.03 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.35 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H).

[0529] **단계 2:** H₂O(40ml) 중 NaOH(8.57g, 214.35mmol, 10 eq.)의 용액에 10℃에서 Br₂(10.28g, 64.30mmol, 3.31ml, 3 eq.)를 적가하였다. 다이옥산(40ml) 중 (4g, 21.43mmol, 1 eq.)의 용액을 혼합물에 0℃에서 적가하였다. 혼합물을 25℃까지 가온시키고 나서, 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM(50ml*2)으로 추출하였다. 2N HCl을 이용하여 수성상의 pH를 대략 4로 조절하였다. 혼합물을 여과지를 통해 여과시켰고, 필터 케이크를 감압하에 건조시켰다. 생성물을 추가 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다. 2-클로로-4-플루오로-3-메틸-벤조산 **5C**(4g, 21.21mmol, 98.95% 수율)를 백색 고체로서 얻었다.

[0530] ¹H NMR: (DMSO-*d*₆, 400MHz) δ_H = 7.70-7.64 (m, 1H), 7.28 (m, *J* = 8.8 Hz, 1H), 2.30 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H).

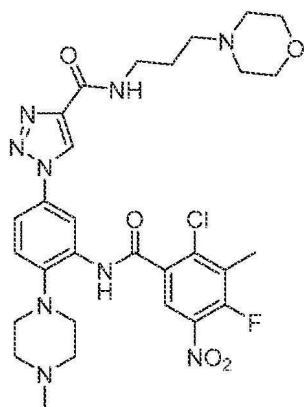
[0531] **단계 3:** 피리딘(1ml) 중 1-(3-아미노-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)-N-(3-몰폴리노프로필)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복시아마이드(150mg, 350.03 μmol, 1 eq.) 및 2-클로로-4-플루오로-3-메틸-벤조산(66mg, 350.03 μmol, 1 eq.)의 용액에 EDCI(101mg, 525.05 μmol, 1.5 eq.)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 12시간 동안 교반하여 황색 혼합물을 제공하였다. 반응 혼합물을 농축 건조시켰다. 물(15ml)을 반응 혼합물에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 DCM(15ml*3)으로 추출하였다. 합한 유기상을 염수(30ml)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후, 농축 건조시켰다. 잔사를 분취-HPLC(칼럼: Gemini NX C18 30×150mm, 5μm; 조건: 물(0.05% 암모니아, v/v)-ACN; 시작 B: 30%; 종료 B: 70%; 구배 시간(분): 11분)에 의해 정제하였다. **실시예 17**(9.5mg, 15.68 μmol, 4.48% 수율, 98.9% 순도)을 백색 고체로서 얻었다.

[0532] ¹H NMR: (DMSO-*d*₆, 400MHz) δ_H = 9.66 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.90-8.78 (m, 1H), 8.65 - 8.54 (m, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.56 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.45 - 7.31 (m, 2H), 4.04 - 3.45 (m, 4H), 3.00 - 2.90 (m, 4H), 2.46 - 2.32 (m, 13H), 2.24 - 2.13 (m, 5H), 1.80 - 1.63 (m, 2H).

[0533] HPLC: R_t = 8분 크로마토그래피에서 2.85분, Ultimate XB-C18 3.0*50mm, 3 μm, 순도 98.95%.

[0534] LCMS: R_t = 4분 크로마토그래피에서 1.688분, Xtimate C18, 3μm, 2.1*30mm, 순도 99.76%, 598.26 [M+H]⁺에 대한 MS ESI 계산치 599.26, 실측치 599.

[0535] **실시예 18.** 1-[3-[(2-클로로-4-플루오로-3-메틸-5-나이트로-벤조일)아미노]-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]-N-(3-몰폴리노프로필)트리아졸-4-카복시아마이드(화합물 18, 표 1)



[0536]

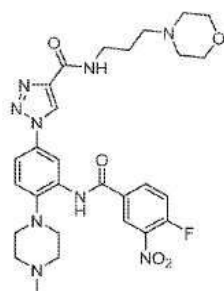
[0537] 표제 화합물을 반응식 7(실시예 16)에 의해 합성하였다. DCM(5ml) 중 1-(3-아미노-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)-N-(3-몰폴리노프로필)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복스아마이드(150 mg, 350.03 μ mol, 1 eq.) 및 피리딘(55.4mg, 700.07 μ mol, 56.51 μ l, 2 eq.)의 용액에 DCM(5ml) 중 2-클로로-4-플루오로-3-메틸-5-나이트로-벤조일 클로라이드(133mg, 525.05 μ mol, 1.5 eq.)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 0.5시간 동안 교반하여 갈색 혼합물을 제공하였다. 반응 혼합물을 농축 건조시켰다. 잔사를 분취-HPLC(칼럼: Xtimate C18 30 $\times$ 100mm; 3 μ m; 조건: 물(0.225% 폼산, v/v)-ACN; 시작 B: 2%, 종료 B: 32%; 구배 시간(분): 8분)에 의해 정제하였다. 실시예 18(36.3mg, 53.98 μ mol, 15.42% 수율, 99.2% 순도, 0.5FA)을 백색 고체로서 얻었다.

[0538] ^1H NMR: (DMSO- d_6 , 400MHz) δ_{H} = 9.97 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.84 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.76 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.65 - 3.57 (m, 3H), 3.42 - 3.37 (m, 3H), 3.02 - 2.95 (m, 4H), 2.62 - 2.56 (m, 4H), 2.46 - 2.37 (m, 9H), 2.28 (s, 3H), 1.78 - 1.66 (m, 2H).

[0539] HPLC: R_t = 8분 크로마토그래피에서 2.92분, Ultimate XB-C18 3.0 $\times$ 50mm, 3 μ m, 순도 99.21%.

[0540] LCMS: R_t = 4분 크로마토그래피에서 1.715분, Xtimate C18, 3 μ m, 2.1 $\times$ 30mm, 순도 99.31%, 643.24 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대한 MS ESI 계산치 644.24, 실측치 644.3.

[0541] **실시예 19. 1-(3-(4-플루오로-3-나이트로벤즈아미도)-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)-N-(3-몰폴리노프로필)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복스아마이드(화합물 19, 표 1)의 합성**



[0542]

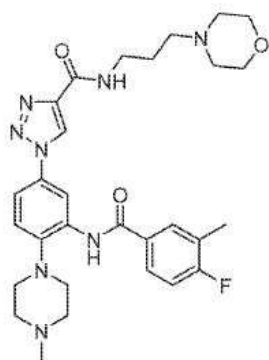
[0543] 표제 화합물을 반응식 7(실시예 16)에 따라 합성하였다. DCM(1.5ml) 중 1-(3-아미노-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)-N-(3-몰폴리노프로필)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복스아마이드(150mg, 350.03 μ mol, 1 eq.)의 용액에 4-플루오로-3-나이트로벤조일 클로라이드(107mg, 525.04 μ mol, 1.5 eq.)를 첨가하였고, 이어서, N,N-다이에틸에탄아민(106mg, 1.05mmol, 146.16 μ l, 3 eq.)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 14시간 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM(100ml)으로 희석시키고, 염수(50ml $\times$ 3)로 세척하였다. 유기층을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과 후 감압하에 농축시켜 잔사를 제공하였다. 잔사를 분취-HPLC(칼럼: Gemini NX C18 80 $\times$ 40mm, 3 μ m; 이동상 A: 정제수(0.05% 암모니아, v/v, 10mM NH_4HCO_3); 이동상 B: 아세트나이트릴; 구배: 8분에 29 내지 53% B)에 의해 정제하였다. 실시예 19(43mg, 69.90 μ mol, 19.97% 수율, 96.83% 순도)를 백색 고체로서 얻었다.

[0544] ^1H NMR: (DMSO- d_6 , 400MHz) δ_{H} = 10.05 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.84 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.72 (dd, J = 2.4, 7.2 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.43 - 8.36 (m, 1H), 7.89 - 7.74 (m, 2H), 7.44 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.61 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.96 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.58 - 2.51 (m, 6H), 2.41 - 2.34 (m, 6H), 2.25 (s, 3H), 1.77 - 1.65 (m, 2H).

[0545] HPLC: R_t = 8분 크로마토그래피에서 2.65분, Ultimate XB-C18 3.0*50mm, 3 μm , 순도 96.83%.

[0546] LCMS: R_t = 4분 크로마토그래피에서 1.571분, Xtimate C18, 3 μm , 2.1*30mm, 순도 98.96%, 595.27 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대한 MS ESI 계산치 596.27, 실측치 596.3.

[0547] **실시예 20. 1-(3-(4-플루오로-3-메틸벤즈아미도)-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)-N-(3-몰폴리노프로필)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사아마이드(화합물 20, 표 1)의 합성**



[0548]

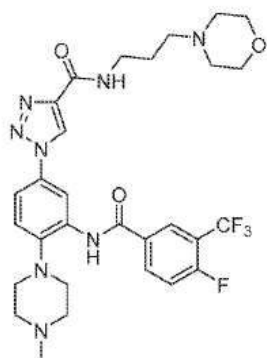
[0549] 표제 화합물을 반응식 7(실시예 16)에 따라 합성하였다. 피리딘(1.5ml) 중 1-(3-아미노-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)-N-(3-몰폴리노프로필)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사아마이드(150 mg, 350.03 μmol , 1 eq.)의 용액에 4-플루오로-3-메틸-벤조산(54mg, 350.03 μmol , 1 eq.) 및 EDCI(101mg, 525.04 μmol , 1.5 eq.)를 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 14시간 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM(100ml)으로 희석시키고, 염수(50ml×3)로 세척하였다. 유기층을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과 후 감압하에 농축시켜 잔사를 제공하였다. 잔사를 분취-HPLC(칼럼: Gemini NX C18 80×40mm, 3 μm ; 이동상 A: 물(0.05% 암모니아, v/v, 10mM NH_4HCO_3); 이동상 B: 아세토나이트릴; 구배: 8분에 33 내지 55% B)에 의해 정제하였다. 실시예 20(32.6mg, 56.16 μmol , 16.05% 수율, 97.28% 순도)을 백색 고체로서 얻었다.

[0550] ^1H NMR: (DMSO- d_6 , 400MHz) δ_{H} = 9.68 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.84 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.69 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.95 - 7.84 (m, 2H), 7.72 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 7.49 - 7.35 (m, 2H), 3.62 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.95 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.61 - 2.52 (m, 6H), 2.41 - 2.34 (m, 9H), 2.26 (s, 3H), 1.77 - 1.65 (m, 2H).

[0551] HPLC: R_t = 8분 크로마토그래피에서 2.80분, Ultimate XB-C18 3.0*50mm, 3 μm , 순도 97.28%.

[0552] LCMS: R_t = 4분 크로마토그래피에서 1.677분, Xtimate C18, 3 μm , 2.1*30mm, 순도 96.272%, 564.30 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대한 MS ESI 계산치 565.30, 실측치 565.4.

[0553] **실시예 21. 1-(3-(4-플루오로-3-(트라이플루오로메틸)벤즈아미도)-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)-N-(3-몰폴리노프로필)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사아마이드(화합물 21, 표 1)의 합성**



[0554]

[0555]

표제 화합물을 반응식 7(실시예 16)에 따라 합성하였다. 피리딘(1.5mℓ) 중 1-(3-아미노-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)-N-(3-몰폴리노프로필)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복스아마이드(150 mg, 350.03 μ mol, 1 eq.)의 용액에 4-플루오로-3-(트라이플루오로메틸)벤조산(73mg, 350.03 μ mol, 1 eq.) 및 EDCI(101mg, 525.04 μ mol, 1.5 eq.)를 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 14시간 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM(100mℓ)으로 희석시키고, 염수(50mℓ×3)로 세척하였다. 유기층을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과 후 감압하에 농축시켜 잔사를 제공하였다. 잔사를 분취-HPLC(칼럼: Gemini NX C18 30×150mm, 5 μ m; 이동상 A: 정제수(0.05% 암모니아, v/v); 이동상 B: 아세트나이트릴; 구배: 11분에 40 내지 60% B)에 의해 정제하였다. **실시예 21**(30.9 mg, 48.84 μ mol, 13.95% 수율, 97.78% 순도)을 백색 고체로서 얻었다.

[0556]

^1H NMR: ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) δ_{H} = 10.03 - 9.95 (m, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.85 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.40-8.27 (m, 2H), 7.83 - 7.72 (m, 2H), 7.44 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.62 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.96 (t, J = 4.4 Hz, 4H), 2.56 - 2.52 (m, 6H), 2.41 - 2.33 (m, 6H), 2.24 (s, 3H), 1.81 - 1.63 (m, 2H).

[0557]

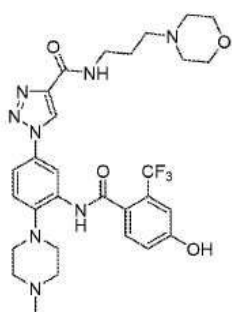
HPLC: R_t = 8분 크로마토그래피에서 3.01분, Ultimate XB-C18 3.0*50mm, 3 μ m, 순도 97.78%.

[0558]

LCMS: R_t = 4분 크로마토그래피에서 1.799분, Xtimate C18, 3 μ m, 2.1*30mm, 순도 98.318%, 618.27 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대한 MS ESI 계산치 619.27, 실측치 619.

[0559]

실시예 22. 1-(3-(4-하이드록시-2-(트라이플루오로메틸)벤즈아미도)-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)-N-(3-몰폴리노프로필)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복스아마이드(화합물 22, 표 1)의 합성



[0560]

[0561]

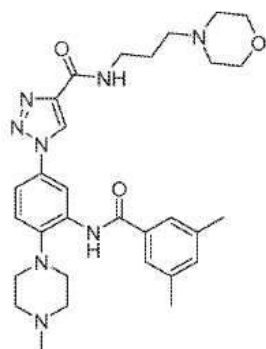
표제 화합물을 반응식 7(실시예 16)에 따라 합성하였다. DCM(2mℓ) 중 1-(3-아미노-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)-N-(3-몰폴리노프로필)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복스아마이드(150 mg, 350.03 μ mol, 1 eq.)의 용액에 4-하이드록시-2-(트라이플루오로메틸)벤조일 클로라이드(117.91mg, 525.05 μ mol, 1.5 eq.) 및 피리딘(138mg, 1.75mmol, 141.26 μ l, 5 eq.)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 14시간 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM(100mℓ)으로 희석시키고, 염수(50mℓ×3)로 세척하였다. 유기층을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과 후 감압하에 농축시켜 잔사를 제공하였다. 잔사를 분취-HPLC(칼럼: Waters Xbridge 150*25mm* 5 μ m; 이동상 A: 정제수(0.05% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ +10mM NH_4HCO_3); 이동상 B: 아세트나이트릴; 구배: 10분에 18 내지 48% B)에 의해 정제하였다. **실시예 22**(3mg, 4.66 μ mol, 1.33% 수율, 95.78% 순도)를 백색 고체로서 얻었다.

[0562] ^1H NMR: (DMSO- d_6 , 400MHz) δ_{H} = 9.40 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.85 - 8.80 (m, 1H), 8.60 - 8.57 (m, 1H), 7.73 - 7.68 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.42 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 3.61 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.92 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.50-2.42 (m, 6H), 2.40 - 2.34 (m, 6H), 2.40 - 2.33 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.71 (s, 2H).

[0563] HPLC: R_t = 8분 크로마토그래피에서 2.54분, Ultimate XB-C18 3.0*50mm, 3 μm , 순도 95.78%.

[0564] LCMS: R_t = 4분 크로마토그래피에서 1.542분, Xtimate C18, 3 μm , 2.1*30mm, 순도 97.77%, 616.63 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대한 MS ESI 계산치 617.63, 실측치 617.4.

[0565] 실시예 23. 1-(3-(3,5-다이메틸벤즈아미도)-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)-N-(3-몰폴리노프로필)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복스아마이드(화합물 23, 표 1)의 합성



[0566]

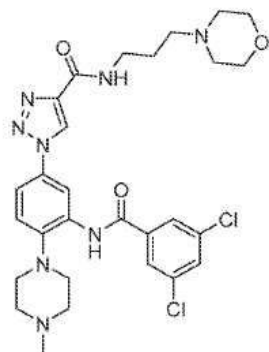
[0567] 표제 화합물을 반응식 7(실시예 16)에 따라 합성하였다. 피리딘(1ml) 중 1-(3-아미노-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)-N-(3-몰폴리노프로필)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복스아마이드(150mg, 350.03 μmol , 1 eq.)와 3,5-다이메틸벤조산(53mg, 350.03 μmol , 1 eq.)의 혼합물에 25℃에서 EDCI(101mg, 525.05 μmol , 1.5 eq.)를 한 번에 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 5분 동안 교반하였고, 이어서, 80℃로 가열하고, 10분 동안 교반하였다. 혼합물을 농축 건조시켜 피리딘을 제거하였다. 잔사를 분취 HPLC(칼럼: Gemini NX C18 30×150mm, 5 μm ; 이동상 A: [정제수 (0.05% 암모니아, v/v)]; 이동상 B: ACN; B%: 33-63%; 11분)에 의해 정제하였다. **실시예 23**(21.1mg, 36.42 μmol , 10.41% 수율, 96.79% 순도)을 황색 고체로서 얻었다.

[0568] ^1H NMR: (DMSO- d_6 , 400MHz) δ_{H} = 9.68 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.87 - 8.78 (m, 2H), 7.68 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 7.57 (s, 2H), 7.48 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 3.60 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.37 (s, 2H), 2.94 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.53 (d, J = 10.4 Hz, 4H), 2.42 - 2.31 (m, 12H), 2.25 (s, 3H), 1.70 (quin, J = 6.8 Hz, 2H).

[0569] HPLC: R_t = 8분 크로마토그래피에서 2.89분, Ultimate XB-C18 3.0*50mm, 3 μm , 순도 96.79%.

[0570] LCMS: R_t = 4분 크로마토그래피에서 2.73분, XBridge Shield RP18, 5 μm , 2.1*50mm, 순도 99.431%, 560.32 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대한 MS ESI 계산치 561.32, 실측치 561.4.

[0571] 실시예 24. 1-(3-(3,5-다이클로로벤즈아미도)-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)-N-(3-몰폴리노프로필)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복스아마이드(화합물 24, 표 1)의 합성



[0572]

[0573]

표제 화합물을 반응식 7(실시예 16)에 따라 합성하였다. 피리딘(2ml) 중 1-(3-아미노-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)-N-(3-몰폴리노프로필)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복스아마이드(150mg, 350.03 μ mol, 1 eq.)의 용액에 3,5-다이클로로벤조산(74mg, 385.04 μ mol, 1.1 eq.) 및 EDCI(101mg, 525.05 μ mol, 1.5 eq.)를 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 피리딘을 제거하여 잔사를 제공하였다. 잔사를 분취-HPLC(칼럼: Gemini NX C18 30×150mm, 5 μ m; 이동상 A: 정제수(0.05% 암모니아, v/v); 이동상 B: 아세토나이트릴; 구배: 11분에 25 내지 80% B)에 의해 정제하였다. **실시예 24**(22.3mg, 36.76 μ mol, 10.50% 수율, 99.17% 순도)를 백색 고체로서 얻었다.

[0574]

^1H NMR: (DMSO- d_6 , 400MHz) δ_{H} = 9.94 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.84 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.02 - 7.89 (m, 3H), 7.76 (dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.62 (t, J = 4.4 Hz, 5H), 3.44 - 3.39 (m, 2H), 3.05 - 2.85 (m, 5H), 2.47 - 2.30 (m, 8H), 2.24 (s, 3H), 1.77 - 1.65 (m, 2H).

[0575]

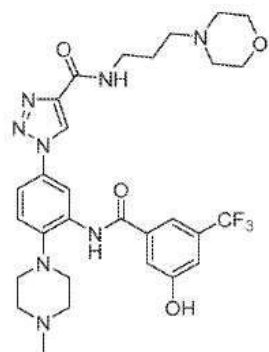
HPLC: R_t = 8분 크로마토그래피에서 2.99분, Ultimate XB-C18 3.0*50mm, 3 μ m, 순도 99.17%.

[0576]

LCMS: R_t = 4분 크로마토그래피에서 1.865분, Xtimate C18, 3 μ m, 2.1*30mm, 순도 99.157%, 600.21 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대한 MS ESI 계산치 601.21, 실측치 601.3.

[0577]

실시예 25. 1-(3-(3-하이드록시-5-(트라이플루오로메틸)벤조일)-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)-N-(3-몰폴리노프로필)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복스아마이드(화합물 25, 표 1)의 합성



[0578]

[0579]

표제 화합물을 반응식 7(실시예)에 따라 합성하였다. DCM(5ml) 및 3-하이드록시-5-(트라이플루오로메틸)벤조일 클로라이드(118mg, 525.04 μ mol, 1.5 eq) 중 1-(3-아미노-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)-N-(3-몰폴리노프로필)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복스아마이드(150mg, 350.03 μ mol, 1 eq)의 혼합물에 한 번에 0℃에서 피리딘(55mg, 700.06 μ mol, 56.50 μ l, 2 eq)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 교반하고 나서, 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켜 DCM 및 피리딘을 제거하였다. 잔사를 분취 HPLC(칼럼: Xtimate C18 30×100mm, 3 μ m; 이동상 A: [정제수(0.225% 포산, v/v)]; 이동상 B: ACN; B%: 2-32%; 8분)에 의해 정제하였다. **실시예 25**(51.6mg, 82.94 μ mol, 23.70% 수율, 99.12% 순도)를 황색 고체로서 얻었다.

[0580]

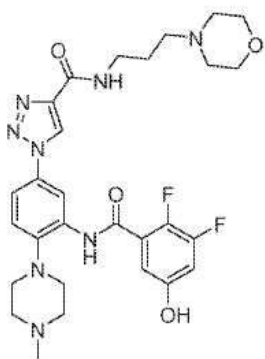
^1H NMR: (DMSO- d_6 , 400MHz) δ_{H} = 9.88 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.68 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.73 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.47 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H),

3.63 - 3.60 (m, 6H), 3.38 - 3.31 (m, 2H), 2.96 (t, $J = 4.4$ Hz, 4H), 2.56 (s, 3H), 2.43 - 2.35 (m, 6H), 2.26 (s, 3H), 1.71 (quin, $J = 6.8$ Hz, 2H).

[0581] HPLC: $R_t = 8$ 분 크로마토그래피에서 2.83분, Ultimate XB-C18 3.0*50mm, 3 μ m, 순도 99.12%.

[0582] LCMS: $R_t = 4$ 분 크로마토그래피에서 1.688분, Xtimate C18, 3 μ m, 2.1*30mm, 순도 99.215%, 616.27 [M+H]⁺에 대한 MS ESI 계산치 617.27, 실측치 617.4.

[0583] **실시예 26. 1-(3-(2,3-다이플루오로-5-하이드록시벤즈아미도)-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)-N-(3-몰폴리노프로필)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복스아마이드(화합물 26, 표 1)의 합성**



[0584]

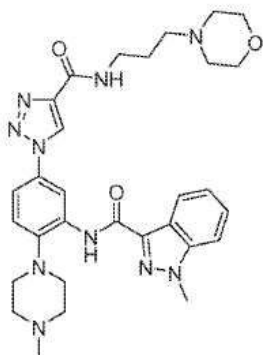
[0585] DMF(2mℓ) 중 표제 화합물을 반응식 7(실시예 16)에 따라 합성하였다. 1-(3-아미노-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)-N-(3-몰폴리노프로필)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복스아마이드(150 mg, 350.03 μ mol, 1 eq.)와 2, 3-다이플루오로-5-하이드록시-벤조일 클로라이드(91.4mg, 525.05 μ mol, 1.5 eq.)의 혼합물에 피리딘(55.4mg, 700.07 μ mol, 56.51 μ ℓ, 2 eq.)을 한 번에 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압하에 농축 건조시켜 피리딘 및 DMF를 제거하였다. 잔사를 분취 HPLC(칼럼: Xtimate C18 30×100mm, 3 μ m; 이동상: [정제수(0.225% 폼산, v/v)-ACN]; B%: 0 내지 30%; 8분)에 의해 정제하였다. **실시예 26**(35mg, 59.46 μ mol, 16.99% 수율, 98.75% 순도)을 갈색 고체로서 얻었다.

[0586] ¹H NMR: (DMSO-*d*₆, 400MHz) $\delta_H = 9.20$ (s, 1H), 8.88 - 8.80 (m, 2H), 7.69 (dd, $J = 2.8, 8.8$ Hz, 1H), 7.46 - 7.36 (m, 2H), 6.80 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 3.62 (t, $J = 4.8$ Hz, 3H), 3.34 - 3.33 (m, 5H), 2.97 (s, 3H), 2.71 - 2.65 (m, 3H), 2.53 (s, 2H), 2.45 - 2.31 (m, 9H), 1.72 (quin, $J = 6.8$ Hz, 2H).

[0587] HPLC: $R_t = 8$ 분 크로마토그래피에서 2.69분, Ultimate XB-C18 3.0*50mm, 3 μ m, 순도 98.75%.

[0588] LCMS: $R_t = 4$ 분 크로마토그래피에서 1.638분, Xtimate C18, 3 μ m, 2.1*30mm, 순도 97.878%, 584.27 [M+H]⁺에 대한 MS ESI 계산치 585.27, 실측치 585.4.

[0589] **실시예 27. 1-메틸-N-(2-(4-메틸피페라진-1-일)-5-(4-((3-몰폴리노프로필)카바모일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐)-1H-인다졸-3-카복스아마이드(화합물 27, 표 1)의 합성**



[0590]

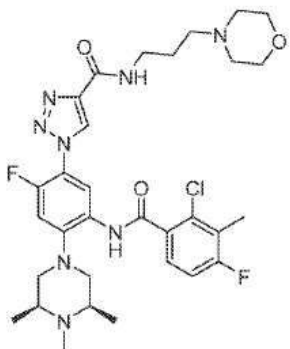
[0591] 표제 화합물을 반응식 7(실시예 16)에 따라 합성하였다. 피리딘(1mℓ) 중 1-(3-아미노-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)-N-(3-몰폴리노프로필)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복스아마이드(150mg, 350.03 μ mol, 1 eq.)와 1-메틸인다졸-3-카복실산(62mg, 350.03 μ mol, 1 eq.)의 혼합물에 25℃에서 EDCI(101mg, 525.05 μ mol, 1.5 eq.)를 한 번에 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 가열하고 나서, 10시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축 건조시켜 피리딘을 제거하였다. 잔사를 분취 HPLC(칼럼: Gemini NX C18 30×150mm, 5 μ m; 이동상: [정제수(0.05% 암모니아, v/v)-ACN]; B%: 33-63%; 11분)에 의해 정제하였다. **실시예 27**(24mg, 40.40 μ mol, 11.54% 수율, 98.34% 순도)을 황색 고체로서 얻었다.

[0592] ^1H NMR: (DMSO- d_6 , 400MHz) δ_{H} = 10.19 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 9.07 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.87 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 7.60 - 7.48 (m, 2H), 7.39 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.24 (s, 3H), 3.63 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.33 - 3.30 (m, 3H), 2.98 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.76 - 2.60 (m, 3H), 2.43 - 2.30 (m, 8H), 2.13 - 2.05 (m, 1H), 1.72 (quin, J = 6.8 Hz, 2H).

[0593] HPLC: R_t = 8분 크로마토그래피에서 3.561분, XBridge Shield RP18, 5 μ m, 2.1*50mm, 3 μ m, 순도 98.397%.

[0594] LCMS: R_t = 4분 크로마토그래피에서 2.726분, XBridge Shield RP18, 5 μ m, 2.1*50mm, 순도 96.722%, 586.31 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대한 MS ESI 계산치 587.31, 실측치 587.5.

[0595] **실시예 28. 1-(5-(2-클로로-4-플루오로-3-메틸벤즈아미도)-2-플루오로-4-((3S,5R)-3,4,5-트라이메틸피페라진-1-일)페닐)-N-(3-몰폴리노프로필)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복스아마이드(화합물 28, 표 1)의 합성**



[0596]

[0597] **단계 1:** DCM(10mℓ) 중 메틸 1-(5-아미노-2-플루오로-4-((3S,5R)-3,4,5-트라이메틸피페라진-1-일)페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복실레이트(100mg, 275.94 μ mol, 1 eq.)의 혼합물에 0℃에서 TEA(140mg, 1.38mmol, 192.03 μ l, 5 eq.) 및 2-클로로-4-플루오로-3-메틸벤조일 클로라이드(115mg, 555.48 μ mol, 2.01 eq.)를 한 번에 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 12시간 동안 교반하였다. 잔사를 감압하에 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 크로마토그래피(칼럼 중량: 12g, 직경: 100mm, 100 내지 200 메시 실리카겔, 다이클로로메탄: 메탄올=10:1)에 의해 정제하였다.

1-(5-(2-클로로-4-플루오로-3-메틸벤즈아미도)-2-플루오로-4-((3S,5R)-3,4,5-트라이메틸피페라진-1-일)페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복실레이트(120mg, 161.26 μ mol)를 황색 고체로서 얻었다.

[0598] ^1H NMR: (DMSO- d_6 , 400MHz) δ_{H} = 9.97 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.42 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 7.03 - 6.96 (m, 1H), 3.21 - 3.17 (m, 2H), 3.16 (s, 6H), 3.11 - 3.06 (m, 2H), 2.94 - 2.78 (m, 4H), 2.58 - 2.51 (m, 3H), 1.31 (s, 6H).

[0599] **단계 2:** THF(5mℓ) 및 H₂O(1mℓ) 중 1-(5-(2-클로로-4-플루오로-3-메틸벤즈아미도)-2-플루오로-4-((3S,5R)-3,4,5-트라이메틸피페라진-1-일)페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복실레이트(120mg, 225.15 μ mol, 1 eq.)의 혼합물에 LiOH.H₂O(19mg, 450.31 μ mol, 2 eq.)를 한 번에 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 잔사를 감압하에 농축시켰다. 조질의 생성물 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. 1-(5-(2-클로로-4-플루오로-3-메틸벤즈아미도)-2-플루오로-4-((3S,5R)-3,4,5-트라이메틸피페라진-1-일)페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복실산(100mg, 130.30 μ mol)을 황색 고체로서 얻었다.

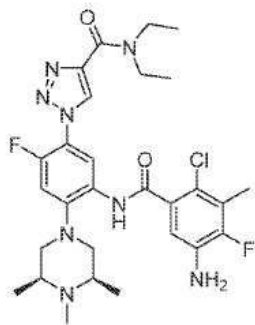
[0600] **단계 3:** DMF(3ml) 중 1-(5-(2-클로로-4-플루오로-3-메틸벤즈아미도)-2-플루오로-4-((3S,5R)-3,4,5-트라이메틸피페라진-1-일)페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복실산(100mg, 192.70 μ mol, 1 eq.)과 3-몰폴리노프로판-1-아민(28mg, 192.70 μ mol, 28.16 μ l, 1 eq.)의 혼합물에 DIEA(75mg, 578.10 μ mol, 100.69 μ l, 3 eq.) 및 HATU(125mg, 327.59 μ mol, 1.7 eq.)를 한 번에 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 잔사를 물(20ml)에 부었다. 수성상을 에틸 아세테이트(20ml*3)로 추출하였다. 합한 유기상을 염수(20ml)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후, 진공에서 농축시켰다. 잔사를 분취 HPLC(칼럼: Phenomenex Gemini-NX C18 75*30mm*3 μ m; 이동상: [물(0.04%NH₃H₂O+10mM NH₄HCO₃)-ACN]; B%: 23% 내지 63%; 11분)에 의해 정제하였다. **실시예 28**(17.2mg, 26.27 μ mol, 13.63% 수율, 98.54% 순도)을 밝은 황색 고체로서 얻었다.

[0601] ¹H NMR: (DMSO-d₆, 400MHz) δ _H = 9.79 (s, 1H), 8.96 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.85 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.24 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.50 (dd, *J* = 6.4, 8.0 Hz, 1H), 7.39 - 7.26 (m, 2H), 3.60 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 3.34 - 3.33 (m, 3H), 3.13 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 2.57 - 2.52 (m, 2H), 2.36 (t, *J* = 6.8 Hz, 7H), 2.32 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.75-1.65 (m, 2H), 1.03 (d, *J* = 6.0 Hz, 6H).

[0602] HPLC: R_t = 8분 크로마토그래피에서 2.06분, Ultimate XB-C18 3.0*50mm, 3 μ m, 순도 98.54%.

[0603] LCMS: R_t = 4분 크로마토그래피에서 0.918분, Xtimate C18, 3 μ m, 2.1*30mm, 순도 98.477%, 644.28 [M+H]⁺에 대한 MS ESI 계산치 645.28, 실측치 645.4.

[0604] **실시예 29.** 1-(5-(5-아미노-2-클로로-4-플루오로-3-메틸벤즈아미도)-2-플루오로-4-((3S,5R)-3,4,5-트라이메틸피페라진-1-일)페닐)-N,N-다이에틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복스아마이드(화합물 29, 표 1)의 합성



[0605]

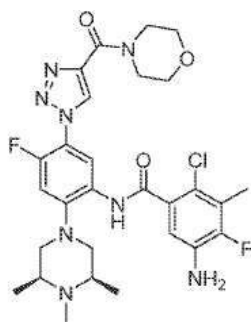
[0606] DMF(5ml) 중 1-(5-(5-아미노-2-클로로-4-플루오로-3-메틸벤즈아미도)-2-플루오로-4-((3S,5R)-3,4,5-트라이메틸피페라진-1-일)페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복실산(100mg, 187.28 μ mol, 1 eq.) 및 N-에틸에탄아민(27mg, 374.56 μ mol, 38.58 μ l, 2 eq.)의 용액에 HATU(107mg, 280.92 μ mol, 1.5 eq) 및 DIEA(73mg, 561.84 μ mol, 97.86 μ l, 3 eq)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 직접 농축시켰다. 잔사를 분취 HPLC에 의해 정제하였다(칼럼: Phenomenex Gemini-NX C18 75*30mm*3 μ m; 이동상 A: 정제수(0.04%NH₃H₂O+10mM NH₄HCO₃); 이동상 B: 아세트나이트릴; 구배: 11분에 29 내지 69% B). **실시예 29**(10mg, 16.82 μ mol, 8.98% 수율, 99.101% 순도)를 적색 고체로서 얻었다.

[0607] ¹H NMR: (DMSO-d₆, 400MHz) δ _H = 9.61 (s, 1H), 8.93 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.23 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 5.49 (s, 2H), 3.75 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.47 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.08 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 2.58 - 2.51 (m, 2H), 2.39 - 2.28 (m, 2H), 2.24 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.24 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.16 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.02 (d, *J* = 6.0 Hz, 6H).

[0608] HPLC: R_t = 8분 크로마토그래피에서 2.973분, XBridge Shield RP18, 5 μ m, 2.1*50mm, 순도 99.10%.

[0609] LCMS: R_t = 4분 크로마토그래피에서 2.368분, XBridge Shield RP18, 5 μ m, 2.1*50mm, 순도 98.77%, 588.25 [M+H]⁺에 대한 MS ESI 계산치 589.25, 실측치 589.3.

[0610] **실시예 30.** 5-아미노-2-클로로-4-플루오로-N-(4-플루오로-5-(4-(몰폴린-4-카본일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-2-((3S,5R)-3,4,5-트라이메틸피페라진-1-일)페닐)-3-메틸벤즈아마이드(화합물 30, 표 1)의 합성



[0611]

[0612]

DMF(5ml) 중 1-(5-(5-아미노-2-클로로-4-플루오로-3-메틸벤즈아미도)-2-플루오로-4-((3S,5R)-3,4,5-트라이메틸피페라진-1-일)페닐)-1H-1,2,3-트라이아졸-4-카복실산(120mg, 224.74 μ mol, 1 eq.) 및 몰폴린(39mg, 449.47 μ mol, 39.55 μ l, 2 eq.)의 용액에 HATU(128mg, 337.11 μ mol, 1.5 eq.) 및 DIEA(87mg, 674.21 μ mol, 117.44 μ l, 3 eq.)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 직접 농축시켰다. 잔사를 분취-HPLC(칼럼: Phenomenex Gemini-NX C18 75*30mm*3 μ m; 이동상 A: 정제수(0.05%NH₃H₂O+10mM NH₄HCO₃); 이동상 B: 아세토나이트릴; 구배: 11분에 20 내지 60% B)에 의해 정제하였다. **실시예 30**(18mg, 29.34 μ mol, 13.06% 수율, 98.3% 순도)을 백색 고체로서 얻었다.

[0613]

¹H NMR: (DMSO-d₆, 400MHz) δ_H = 9.60 (s, 1H), 8.98 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.23 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 5.48 (s, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.67 (s, 6H), 3.09 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 2.59 - 2.52 (m, 2H), 2.35 (s, 2H), 2.27 - 2.15 (m, 6H), 1.03 (d, *J* = 6.0 Hz, 6H).

[0614]

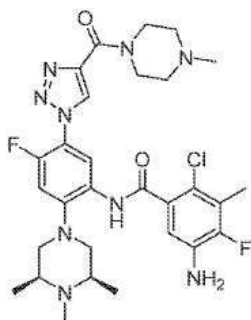
HPLC: R_t = 8분 크로마토그래피에서 3.551분, XBridge Shield RP18, 5 μ m, 2.1*50mm, 순도 98.31%.

[0615]

LCMS: R_t = 4분 크로마토그래피에서 2.719분, XBridge Shield RP18, 5 μ m, 2.1*50mm, 순도 98.70%, 602.23 [M+H]⁺에 대한 MS ESI 계산치 603.23, 실측치 603.4.

[0616]

실시예 31. 5-아미노-2-클로로-4-플루오로-N-(4-플루오로-5-(4-(4-메틸피페라진-1-카본일)-1H-1,2,3-트라이아졸-1-일)-2-((3S,5R)-3,4,5-트라이메틸피페라진-1-일)페닐)-3-메틸벤즈아미드(화합물 31, 표 1)의 합성



[0617]

[0618]

DMF(5ml) 중 1-(5-(5-아미노-2-클로로-4-플루오로-3-메틸벤즈아미도)-2-플루오로-4-((3S,5R)-3,4,5-트라이메틸피페라진-1-일)페닐)-1H-1,2,3-트라이아졸-4-카복실산(100mg, 187.28 μ mol, 1 eq.) 및 1-메틸피페라진(38mg, 374.56 μ mol, 41.55 μ l, 2 eq.)의 용액에 HATU(107mg, 280.92 μ mol, 1.5 eq.) 및 DIEA(73mg, 561.84 μ mol, 97.86 μ l, 3 eq.)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 직접 농축시켰다. 잔사를 분취-HPLC에 의해 정제하였다(칼럼: Phenomenex Gemini-NX C18 75*30mm*3 μ m; 이동상 A: 정제수(0.04%NH₃H₂O+10mM NH₄HCO₃); 이동상 B: 아세토나이트릴; 구배: 11분에 26 내지 66% B). **실시예 31**(13.2mg, 20.57 μ mol, 10.98% 수율, 96.02% 순도)을 황색 고체로서 얻었다.

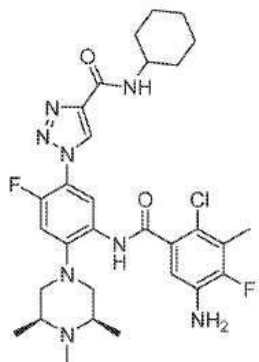
[0619]

¹H NMR: (DMSO-d₆, 400MHz) δ_H = 9.62 (s, 1H), 8.96 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.22 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 5.49 (s, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.08 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 2.58 - 2.52 (m, 2H), 2.38 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 2.35 - 2.29 (m, 2H), 2.26 - 2.17 (m, 9H), 1.02 (d, *J* = 6.0 Hz, 6H).

[0620] HPLC: R_t = 8분 크로마토그래피에서 3.439분, XBridge Shield RP18, 5 μ m, 2.1*50mm, 순도 96.02%.

[0621] LCMS: R_t = 4분 크로마토그래피에서 2.636분, XBridge Shield RP18, 5 μ m, 2.1*50mm, 순도 97.89%, 615.26 [M+H]⁺에 대한 MS ESI 계산치 616.26, 실측치 616.3.

[0622] **실시예 32.** 1-(5-(5-아미노-2-클로로-4-플루오로-3-메틸벤즈아미도)-2-플루오로-4-((3S,5R)-3,4,5-트라이메틸피페라진-1-일)페닐)-N-사이클로헥실-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사마이드(화합물 32, 표 1)의 합성



[0623]

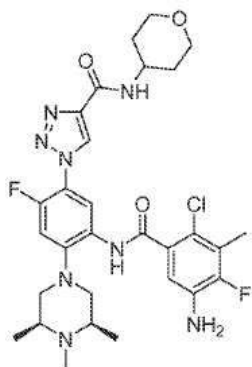
[0624] DMF(1mℓ) 중 1-(5-(5-아미노-2-클로로-4-플루오로-3-메틸벤즈아미도)-2-플루오로-4-((3S,5R)-3,4,5-트라이메틸피페라진-1-일)페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복실산(100mg, 187.28 μ mol, 1 eq.) 및 사이클로헥산아민(27.86 mg, 280.92 μ mol, 32.15 μ L, 1.5 eq)의 용액에 HATU(142.42mg, 374.56 μ mol, 2 eq) 및 DIEA(72.61mg, 561.84 μ mol, 97.86 μ L, 3 eq)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 10시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공에서 농축 건조시켰다. 잔사를 분취-HPLC(칼럼: Phenomenex Gemini-NX C18 75*30mm*3 μ m; 조건: [물(0.04%NH₃H₂O+10mM NH₄CO₃)ACN]; B:33% 내지 73%,1 1분)에 의해 정제하였다. **실시예 32**(20mg, 31.73 μ mol, 16.94% 수율, 97.60% 순도)를 적색 고체로서 얻었다.

[0625] ¹H NMR (DMSO-*d*₆,400MHz) δ_H = 9.59 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.40 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.23 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.48 (s, 2H), 3.85 - 3.73 (m, 1H), 3.12 - 3.04 (m, 2H), 2.60 - 2.50 (m, 2H), 2.40 - 2.30 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.85 - 1.68 (m, 4H), 1.65 - 1.55 (m, 4H), 1.45 - 1.30 (m, 5H), 1.02 (d, *J* = 6.0 Hz, 6H)

[0626] HPLC R_t = 8분 크로마토그래피에서 3.394분, Xtimate C18(2.1X30mm, 3 μ m), 순도 97.599%.

[0627] LCMS R_t = 4분 크로마토그래피에서 2.230분, Xtimate C18(2.1X30mm, 3 μ m), 순도 97.826%, 614.27 [M+H]⁺에 대한 MS ESI 계산치 615.27, 실측치 615.4.

[0628] **실시예 33.** 1-(5-(5-아미노-2-클로로-4-플루오로-3-메틸벤즈아미도)-2-플루오로-4-((3S,5R)-3,4,5-트라이메틸피페라진-1-일)페닐)-N-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복사마이드(화합물 33, 표 1)의 합성



[0629]

[0630] DMF(3mℓ) 중 1-(5-(5-아미노-2-클로로-4-플루오로-3-메틸벤즈아미도)-2-플루오로-4-((3S,5R)-3,4,5-트라이메틸

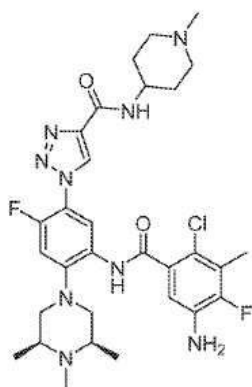
피페라진-1-일)페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복실산(150mg, 280.92 μ mol, 1 eq.) 및 테트라하이드로-2H-피란-4-아민(42.62mg, 421.38 μ mol, 1.5 eq.)의 용액에 HATU(213.63mg, 561.84 μ mol, 2 eq.) 및 DIEA(108.92mg, 842.76 μ mol, 146.79 μ l, 3 eq.)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 감압하에 농축시켜 잔사를 제공하였다. 잔사를 분취-HPLC에 의해 정제하였다(칼럼: Phenomenex Gemini-NX C18 75*30mm*3 μ m; 이동상 A: 정제수(0.04%NH₃H₂O+10mM NH₄HCO₃); 이동상 B: 아세트나이트릴; 구배: 10분에 23 내지 63% B). **실시예 33**(16mg, 25.49 μ mol, 9.07% 수율, 98.31% 순도)을 백색 고체로서 얻었다.

[0631] ¹H NMR: (DMSO-*d*₆, 400MHz) δ _H = 9.59 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.61 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.24 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 5.47 (s, 2H), 4.11 - 3.98 (m, 1H), 3.88 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 3.14 - 2.96 (m, 3H), 2.60 - 2.51 (m, 3H), 2.38-2.29 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.78 - 1.61 (m, 4H), 1.02 (d, *J* = 6.0 Hz, 6H).

[0632] HPLC: R_t = 8분 크로마토그래피에서 3.525분, XBridge Shield RP18, 5 μ m, 2.1*50mm, 순도 98.31%.

[0633] LCMS: R_t = 4분 크로마토그래피에서 2.709분, XBridge Shield RP18, 5 μ m, 2.1*50mm, 순도 98.77%, 616.25 [M+H]⁺에 대한 MS ESI 계산치 617.25, 실측치 316.

[0634] **실시예 34. 1-(5-(5-아미노-2-클로로-4-플루오로-3-메틸벤즈아미도)-2-플루오로-4-((3S,5R)-3,4,5-트라이메틸피페라진-1-일)페닐)-N-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복스아마이드(화합물 34, 표 1)의 합성**



[0635]

[0636] DMF(3mL) 중 1-(5-(5-아미노-2-클로로-4-플루오로-3-메틸벤즈아미도)-2-플루오로-4-((3S,5R)-3,4,5-트라이메틸피페라진-1-일)페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복실산(150mg, 280.92 μ mol, 1 eq.) 및 1-메틸피페리딘-4-아민(48.12mg, 421.38 μ mol, 1.5 eq.)의 용액에 HATU(213.63mg, 561.84 μ mol, 2 eq.) 및 DIEA(108.92mg, 842.76 μ mol, 146.79 μ l, 3 eq.)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 직접 농축시켰다. 잔사를 분취-HPLC(칼럼: Phenomenex Gemini-NX C18 75*30mm*3 μ m; 이동상 A: 정제수(0.04%NH₃H₂O+10mM NH₄HCO₃); 이동상 B: 아세트나이트릴; 구배: 10분에 25 내지 65% B.)에 의해 정제하였다. **실시예 34**(17.3mg, 26.93 μ mol, 9.59% 수율, 98.08% 순도)를 백색 고체로서 얻었다.

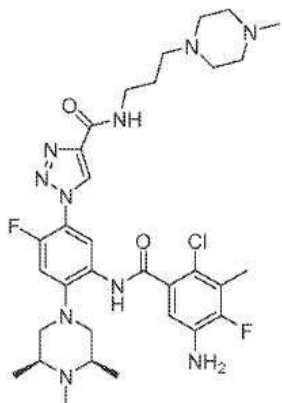
[0637] ¹H NMR: (DMSO-*d*₆, 400MHz) δ _H = 9.60 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.51 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.25 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 5.48 (s, 2H), 3.85 - 3.71 (m, 1H), 3.08 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 2.77 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 2.59 - 2.54 (m, 2H), 2.34 (s, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.18 (d, *J* = 11.6 Hz, 6H), 1.95 (t, *J* = 10.8 Hz, 2H), 1.81 - 1.59 (m, 4H), 1.03 (d, *J* = 6.0 Hz, 6H).

[0638] HPLC: R_t = 8분 크로마토그래피에서 3.630분, XBridge Shield RP18, 5 μ m, 2.1*50mm, 순도 98.08%.

[0639] LCMS: R_t = 4분 크로마토그래피에서 2.804분, XBridge Shield RP18, 5 μ m, 2.1*50mm, 순도 98.535%, 629.28 [M+H]⁺에 대한 MS ESI 계산치 630.28, 실측치 630.3.

[0640] **실시예 35. 1-(5-(5-아미노-2-클로로-4-플루오로-3-메틸벤즈아미도)-2-플루오로-4-((3S,5R)-3,4,5-트라이메틸피페라진-1-일)페닐)-N-(3-(4-메틸피페라진-1-일)프로필)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복스아마이드(화합물 35, 표**

1)의 합성



[0641]

[0642]

DMF(3ml) 중 1-(5-(5-아미노-2-클로로-4-플루오로-3-메틸벤즈아미도)-2-플루오로-4-((3S,5R)-3,4,5-트라이메틸 피페라진-1-일)페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복실산(150mg, 280.92 μ mol, 1 eq.) 및 3-(4-메틸피페라진-1-일)프로판-1-아민(66.27mg, 421.38 μ mol, 1.5 eq.)의 용액에 HATU(213.63mg, 561.84 μ mol, 2 eq.) 및 DIEA(108.92mg, 842.76 μ mol, 146.79 μ l, 3 eq.)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 직접 농축시켰다. 잔사를 분취-HPLC에 의해 정제하였다(칼럼: Phenomenex Gemini-NX C18 75*30mm *3 μ m; 이동상 A: 정제수(0.04%NH₃H₂O+10mM NH₄HCO₃); 이동상 B: 아세토나이트릴; 구배: 10분에 15 내지 80% B). **실시예 35**(14.5mg, 21.18 μ mol, 7.54% 수율, 98.32% 순도)를 백색 고체로서 얻었다.

[0643]

$$^1\text{H NMR: (DMSO-}d_6, 400\text{MHz)} \delta_{\text{H}} = 9.60 \text{ (s, 1H)}, 8.95 \text{ (d, } J = 1.6 \text{ Hz, 1H)}, 8.81 \text{ (t, } J = 5.6 \text{ Hz, 1H)}, 8.23 \text{ (d, } J = 8.0 \text{ Hz, 1H)}, 7.33 \text{ (d, } J = 12.4 \text{ Hz, 1H)}, 6.82 \text{ (d, } J = 9.2 \text{ Hz, 1H)}, 5.48 \text{ (s, 2H)}, 3.34 - 3.29 \text{ (m, 4H)}, 3.12 - 3.03 \text{ (m, 2H)}, 2.57 - 2.51 \text{ (m, 3H)}, 2.38 - 2.29 \text{ (m, 8H)}, 2.24 \text{ (d, } J = 2.4 \text{ Hz, 4H)}, 2.18 \text{ (s, 3H)}, 2.14 \text{ (s, 3H)}, 1.73\text{--}1.64 \text{ (m, 2H)}, 1.02 \text{ (d, } J = 6.4 \text{ Hz, 6H)}.$$

[0644]

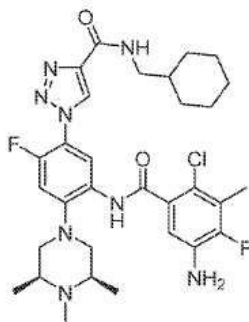
HPLC: R_t = 8분 크로마토그래피에서 2.544분, XBridge Shield RP18, 5um, 2.1*50mm, 순도 98.33%.

[0645]

LCMS: R_t = 4분 크로마토그래피에서 2.680분, XBridge Shield RP18, 5um, 2.1*50mm, 순도 97.12%, 672.32 [M+H]⁺에 대한 MS ESI 계산치 673.32, 실측치 673.

[0646]

실시예 36. 1-(5-(5-아미노-2-클로로-4-플루오로-3-메틸벤즈아미도)-2-플루오로-4-((3S,5R)-3,4,5-트라이메틸피페라진-1-일)페닐)-N-(사이클로헥실메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복시아마이드 (화합물 36, 표 1)의 합성



[0647]

[0648]

DMF(3ml) 중 1-(5-(5-아미노-2-클로로-4-플루오로-3-메틸벤즈아미도)-2-플루오로-4-((3S,5R)-3,4,5-트라이메틸 피페라진-1-일)페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복실산(150mg, 280.92 μ mol, 1 eq.) 및 사이클로헥실메탄아민 (47.70mg, 421.38 μ mol, 54.83 μ l, 1.5 eq.)의 용액에 HATU(213.63mg, 561.84 μ mol, 2 eq.) 및 DIEA(108.92mg, 842.76 μ mol, 146.79 μ l, 3 eq.)를 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 100°C에서 가열하고 나서, 10시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 직접 농축시켰다. 잔사를 분취-HPLC에 의해 정제하였다 (칼럼: Phenomenex Gemini-NX C18 75*30mm*3 μ m; 이동상 A: 정제수(0.04%NH₃H₂O+10mM NH₄HCO₃); 이동상 B: 아세트나이트릴; 구배: 10분에 50 내지 80% B). **실시예 36**(15.5mg, 24.21 μ mol, 8.62% 수율, 98.29% 순도)을 백색

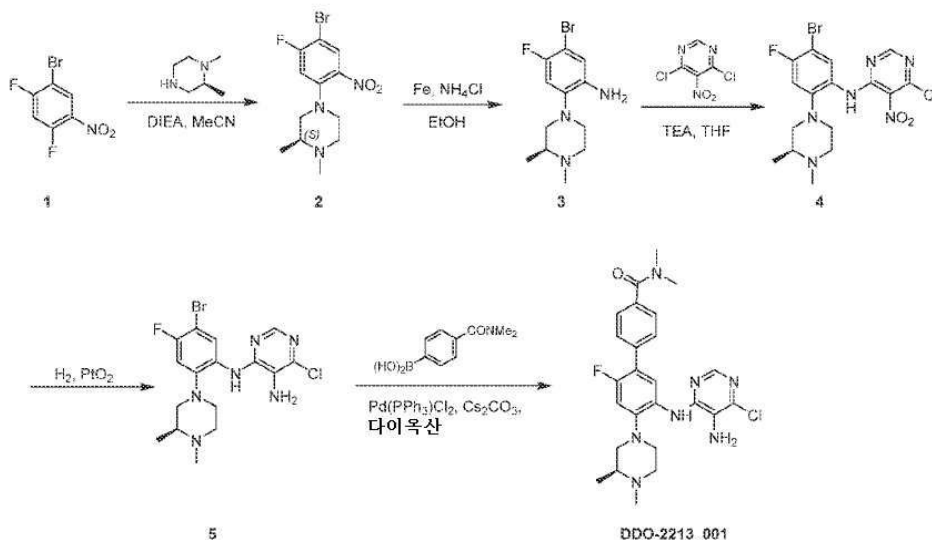
고체로서 얻었다.

[0649] $^1\text{H NMR}$: ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) δ_{H} = 9.61 (s, 1H), 8.96 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.66 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.49 (s, 2H), 3.18 - 3.04 (m, 5H), 2.39 - 2.29 (m, 3H), 2.25 (d, J = 2.4 Hz, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.74 - 1.65 (m, 4H), 1.64 - 1.53 (m, 2H), 1.27 - 1.11 (m, 3H), 1.03 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 0.98 - 0.87 (m, 2H).

[0650] HPLC: R_t = 8분 크로마토그래피에서 3.433분, XBridge Shield RP18, 5 μm , 2.1*50mm, 순도 98.29%.

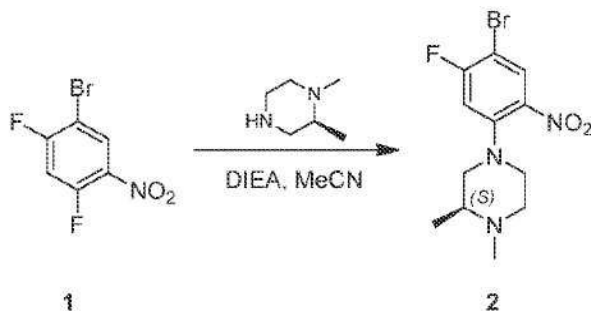
[0651] LCMS: R_t = 4분 크로마토그래피에서 2.715분, XBridge Shield RP18, 5 μm , 2.1*50mm, 순도 97.88%, 628.29 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대한 MS ESI 계산치 629.39, 실측치 629.3.

[0652] **실시예 37. (S)-5'-((5-아미노-6-클로로피리미딘-4-일)아미노)-4'-((3,4-다이메틸피페라진-1-일)-2'-플루오로-N,N-다이메틸-[1,1'-bi페닐]-4-카복스아마이드(화합물 123, 표 3)의 합성**



[0653]

[0654] **단계 1: (S)-4-(4-브로모-5-플루오로-2-나이트로페닐)-1,2-다이메틸피페라진(화합물 2)**

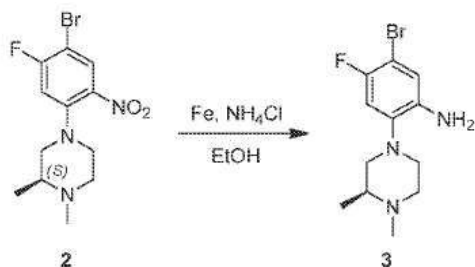


[0655]

[0656] CH_3CN (20ml) 중 화합물 1(2g, 8.40mmol, 1 eq.)의 용액에 (2S)-1, 2-다이메틸피페라진(959mg, 8.40mmol, 1 eq.) 및 DIEA(2.17g, 16.81mmol, 2.93ml, 2 eq.)를 첨가하였다. 혼합물을 30℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM(100ml)으로 희석시키고, 염수(50ml*3)로 세척하였다. 유기층을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과 후 감압하에 농축시켜 잔사를 제공하였다. 화합물 2(2.43g, 6.51mmol, 77.47% 수율)를 황색 고체로서 얻었다. 생성물을 추가 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다.

[0657] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ_{H} = 8.05 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 3.26 - 2.95 (m, 4H), 2.91 - 2.81 (m, 1H), 2.67 - 2.54 (m, 2H), 2.44 - 2.42 (m, 3H), 1.16 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

[0658] 단계 2: (S)-5-브로모-2-(3,4-다이메틸피페라진-1-일)-4-플루오로아닐린(화합물 3)

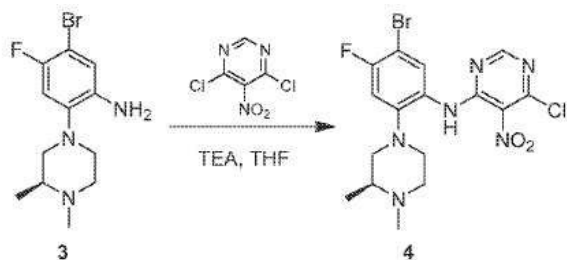


[0659]

[0660] EtOH(22.5ml) 및 H₂O(7.5ml) 중 화합물 2(2.43g, 7.32mmol, 1 eq.)의 용액에 Fe(1.23g, 21.95mmol, 3 eq.) 및 NH₄Cl(1.96g, 36.58mmol, 5 eq.)를 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과시켜 불용성 물질을 제거하였다. 여과액을 진공에서 농축시켰다. 반응 혼합물을 DCM(100ml)으로 희석시키고, NaHCO₃(50ml*3)로 세척하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후 감압하에 농축시켜 잔사를 제공하였다. 잔사를 플래시 실리카겔 크로마토그래피(ISCO®; 25g SepaFlash® 실리카 플래시 칼럼, 30ml/분으로 0 내지 10% 메탄올/다이클로로메탄의 용리액)에 의해 정제하였다. 화합물 3(1.42g, 4.14mmol, 56.65% 수율)을 오렌지색 오일로서 얻었다.

[0661] ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400MHz) δ_H = 6.92 - 6.82 (m, 2H), 4.79 (s, 2H), 3.35 (s, 1H), 2.93 (s, 2H), 2.80 - 2.59 (m, 2H), 2.37 - 2.24 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 0.99 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H).

[0662] 단계 3: (S)-N-(5-브로모-2-(3,4-다이메틸피페라진-1-일)-4-플루오로페닐)-6-클로로-5-나이트로피리미딘-4-아민(화합물 4)

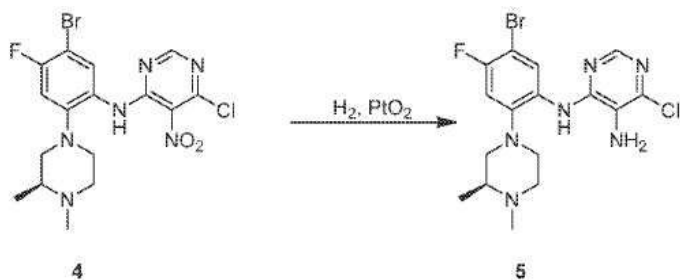


[0663]

[0664] THF(15ml) 중 화합물 3(1.42g, 4.70mmol, 1 eq.) 및 4,6-다이클로로-5-나이트로-피리미딘(1.09g, 5.64mmol, 1.2 eq.)의 용액에 TEA(951mg, 9.40mmol, 1.31ml, 2 eq.)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM(100ml)으로 희석시키고, 염수(50ml*3)로 세척하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 감압하에 농축시켜 잔사를 제공하였다. 잔사를 플래시 실리카겔 크로마토그래피(ISCO®; 12g SepaFlash® 실리카 플래시 칼럼, 30ml/분으로 0 내지 10% 메탄올/다이클로로메탄의 용리액)에 의해 정제하였다. 화합물 4(530mg, 1.11mmol, 23.55% 수율)를 오렌지색 오일로서 얻었다.

[0665] ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400MHz) δ_H = 10.27 - 9.91 (m, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.09 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 3.42 - 3.24 (m, 2H), 2.96 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 2.88 - 2.77 (m, 2H), 2.49 - 2.43 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 0.98 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H).

[0666] 단계 4: (S)-N4-(5-브로모-2-(3,4-다이메틸피페라진-1-일)-4-플루오로페닐)-6-클로로피리미딘-4,5-다이아민(화합물 5)



[0667]

[0668]

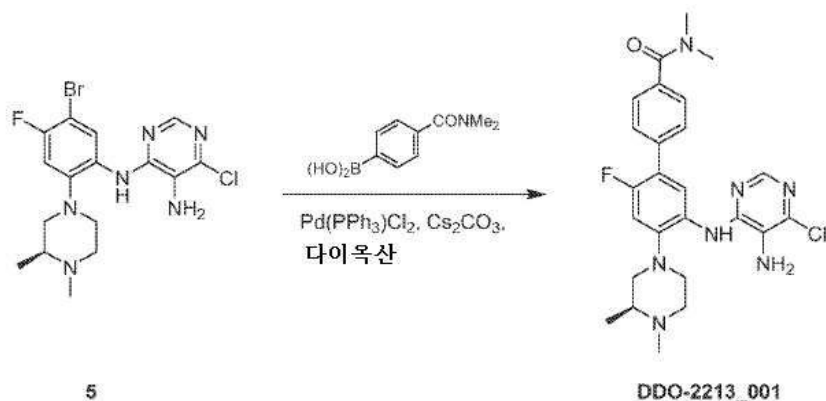
EtOH(50ml) 중 화합물 **4**(530mg, 1.15mmol, 1 eq.)의 용액에 PtO₂(26mg, 115.29 μmol, 0.1 eq.)를 첨가하였다. 현탁액을 탈기시키고, H₂로 3회 퍼지하였다. 혼합물을 H₂(15 Psi.)하에 25℃에서 5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과시켜 불용성 물질을 제거하였다. 여과액을 진공에서 농축시켰다. 반응 혼합물을 DCM(100ml)으로 희석시키고, 염수(50ml*3)로 세척하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후 감압하에 농축시켜 잔사를 제공하였다. 잔사를 플래시 실리카겔 크로마토그래피(ISCO®; 12g SepaFlash® 실리카 플래시 칼럼, 30ml/분에 0 내지 15% 메탄올/다이클로로메탄의 용리액)에 의해 정제하였다. 화합물 **5**(200mg, 331.85 μmol, 28.78% 수율)를 황색 고체로서 얻었다.

[0669]

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400MHz) δ_H = 8.14 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.21 - 7.15 (m, 1H), 5.76 (s, 2H), 5.36 (s, 2H), 3.17 (s, 1H), 2.93 - 2.85 (m, 2H), 2.80 - 2.72 (m, 2H), 2.50 - 2.40 (m, 2H), 2.37 - 2.29 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 0.99 - 0.94 (m, 3H).

[0670]

단계 5: (S)-5'-((5-아미노-6-클로로피리미딘-4-일)아미노)-4'-((3,4-다메틸피페라진-1-일)-2'-플루오로-N,N-다메틸-[1,1'-바이페닐]-4-카복스아마이드(DDO-2213_001)



[0671]

[0672]

다이옥산(4ml) 및 H₂O(0.8ml) 중 화합물 **5**(200mg, 465.42 μmol, 1 eq.), [4-(다메틸카바모일)페닐]보론산(90mg, 465.42 μmol, 1 eq.), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(38mg, 46.54 μmol, 0.1 eq.)와 Cs₂CO₃(303.29mg, 930.84 μmol, 2 eq.)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지하고, 이어서, 혼합물을 100℃에서 12시간 동안 N₂ 분위기 하에 교반하였다. 혼합물을 여과시켜 불용성 물질을 제거하였다. 여과액을 진공에서 농축시켰다. 반응 혼합물을 DCM(100ml)으로 희석시키고, 염수(20ml)로 세척하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후 감압하에 농축시켜 잔사를 제공하였다. 잔사를 분취-HPLC(칼럼: Phenomenex Gemini-NX 80*30mm*3 μm; 이동상 A: 정제수(0.04%NH₃H₂O + 10mM NH₄HCO₃); 이동상 B: MeOH; 구배:11분에 39 내지 69% B.)에 의해 정제하였다. DDO-2213_001(40.5mg, 79.07 μmol, 16.99% 수율, 97.23% 순도)을 백색 고체로서 얻었다.

[0673]

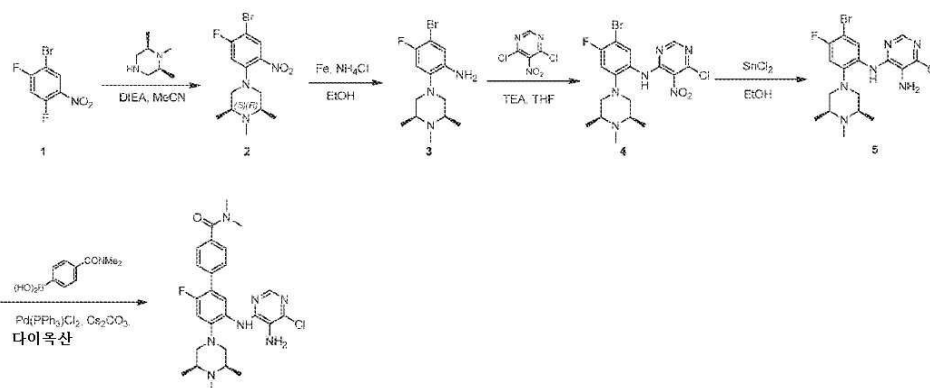
¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400MHz) δ_H = 8.10 (s, 1H), 7.95 - 7.89 (m, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.61 - 7.55 (m, 2H), 7.49 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.08 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 3.04 - 2.90 (m, 8H), 2.76 (s, 2H), 2.47 - 2.41 (m, 1H), 2.34 - 2.25 (m, 1H), 2.19 (s, 4H), 0.96 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

[0674]

HPLC R_t = 8분 크로마토그래피에서 2.90분, Ultimate XB-C18 3.0*50mm, 3 μm, 순도 97.23%.

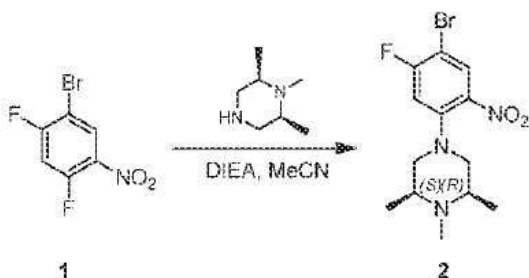
[0675] LCMS R_t = 4분 크로마토그래피에서 1.983분, Xtimate C18, 3 μ m, 3.0*50mm, 순도 95.90%, 497.21 $[M+H]^+$ 에 대한 MS ESI 계산치 498.21, 실측치498.1.

[0676] 실시예 38. 4-[5-[(5-아미노-6-브로모-피리미딘-4-일)아미노]-2-플루오로-4-[(3R,5S)-3,4,5-트라이메틸피페라진-1-일]페닐]-N,N-다이메틸-벤즈아마이드(화합물 124, 표 3)의 합성



[0677]

[0678] 단계 1: (2S,6R)-4-(4-브로모-5-플루오로-2-나이트로페닐)-1,2,6-트라이메틸피페라진(화합물 2)

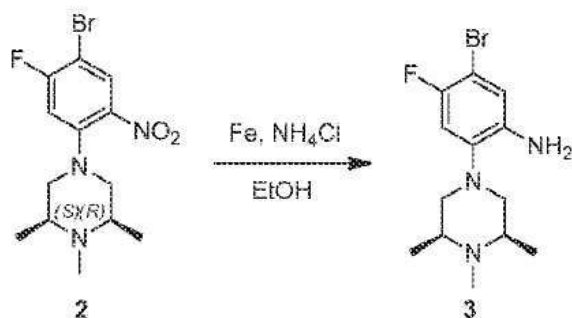


[0679]

[0680] MeCN(200mℓ) 중 화합물 1(10g, 42.02mmol, 1 eq.)의 용액에 (2S,6R)-1,2,6-트라이메틸피페라진(5.66g, 44.12mmol, 1.05 eq.) 및 DIEA(10.86g, 84.04mmol, 14.64mℓ, 2 eq.)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 30℃에서 2시간 동안 교반하여 갈색 혼합물을 제공하였다. 반응 혼합물을 농축 건조시켰다. 물(200mℓ) 및 DCM(100mℓ)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 DCM(150mℓ*2)으로 추출하였다. 합한 유기상을 염수(200mℓ)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과 후, 농축시켰다. 화합물 2(14g, 33.52mmol, 79.78% 수율, 82.9% 순도)를 황색 고체로서 얻었다.

[0681] ^1H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ_H = 8.13 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.92 - 6.77 (m, 1H), 3.17 - 3.00 (m, 2H), 3.00 - 1.98 (m, 7H), 1.33 - 1.05 (m, 6H).

[0682] 단계 2: 5-브로모-4-플루오로-2-((3S,5R)-3,4,5-트라이메틸피페라진-1-일)아닐린(화합물 3)



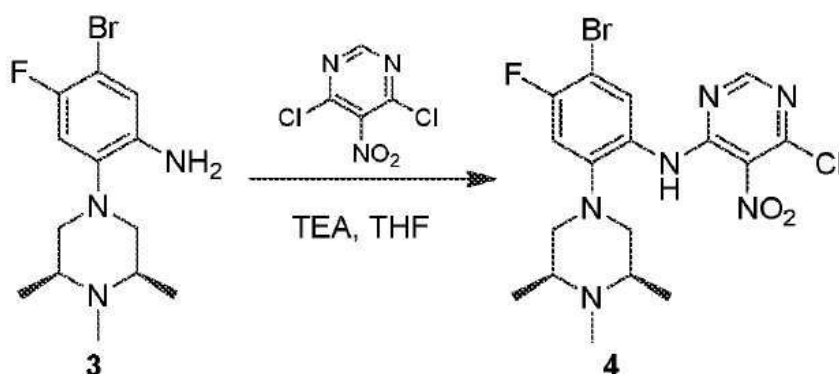
[0683]

[0684] EtOH(150mℓ) 및 H_2O (50mℓ) 중 화합물 2(13g, 37.55mmol, 1 eq.)와 NH_4Cl (10.04g, 187.76mmol, 5 eq.)의 혼합물에 Fe(6.29g, 112.65mmol, 3 eq.)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반하여 갈색 혼합물을 제공

하였다. 냉각시킨 후에, 반응 혼합물을 여과시키고 나서, 케이크를 EtOH(100×2)로 세척하였다. 여과액을 농축 건조시켰다. Aq. NaHCO₃(200ml)를 잔사에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 DCM(200ml×3)으로 추출하였다. 합한 유기상을 염수(40ml)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후, 농축 건조시켰다. 잔사를 플래시 실리카겔 크로마토그래피(ISCO®; 120g SepaFlash® 실리카 플래시 칼럼, 60ml/분에 0 내지 15% DCM/MeOH 에터 구배의 용리액)에 의해 정제하였다. 화합물 **3**(8g, 22.94mmol, 61.09% 수율, 90.68% 순도)을 갈색 오일로서 얻었다.

[0685] ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400MHz) δ_H = 6.88 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 4.79 (s, 2H), 2.93 (d, *J* = 9.6 Hz, 2H), 2.36 - 2.24 (m, 4H), 2.19 (s, 3H), 1.01 (d, *J* = 5.6 Hz, 6H).

[0686] 단계 3: N-[5-브로모-4-플루오로-2-[(3R,5S)-3,4,5-트라이메틸피페라진-1-일]페닐]-6-클로로-5-나이트로-피리미딘-4-아민(화합물 **4**)

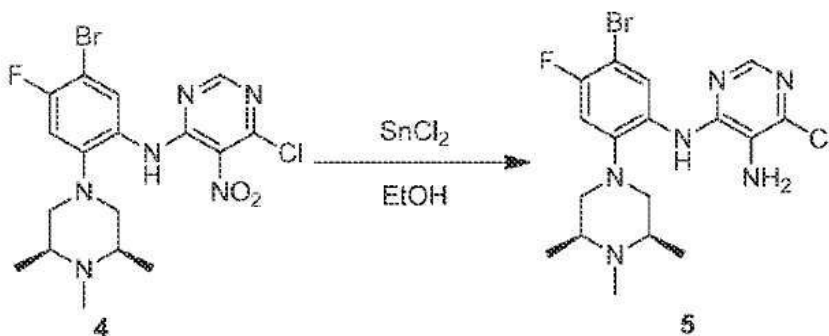


[0687]

[0688] THF(100ml) 중 화합물 **3**(8g, 25.30mmol, 1 eq.) 및 TEA(5.12g, 50.60mmol, 7.04ml, 2 eq.)의 용액에 4,6-다이클로로-5-나이트로-피리미딘(5.89g, 30.36mmol, 1.2 eq.)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 15℃에서 12시간 동안 교반하여 갈색 혼합물을 제공하였다. 물(200ml)을 반응 혼합물에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 DCM(200ml×3)으로 추출하였다. 합한 유기상을 염수(300ml)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후, 농축 건조시켰다. 잔사를 플래시 실리카겔 크로마토그래피(ISCO®; 80g SepaFlash® 실리카 플래시 칼럼, 60ml/분에 0 내지 15% DCM/MeOH 에터 구배의 용리액)에 의해 정제하였다. 화합물 **4**(5g, 7.99mmol, 31.58% 수율, 75.7% 순도)를 갈색 고체로서 얻었다.

[0689] ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400MHz) δ_H = 10.26 - 9.92 (m, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.08 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.39 - 7.09 (m, 1H), 3.07 - 2.85 (m, 2H), 2.61 - 2.51 (m, 2H), 2.43 - 2.03 (m, 5H), 1.02 (d, *J* = 6.0 Hz, 6H).

[0690] 단계 4: N4-[5-브로모-4-플루오로-2-[(3R,5S)-3,4,5-트라이메틸피페라진-1-일]페닐]-6-클로로-피리미딘-4,5-다이아민(화합물 **5**)



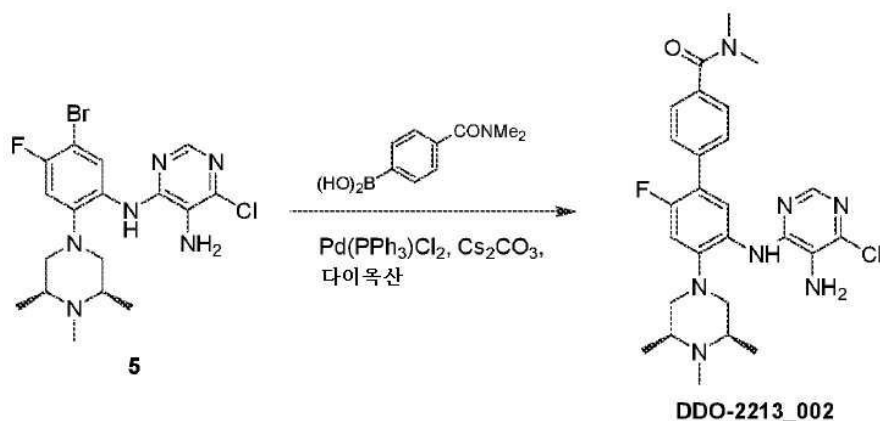
[0691]

[0692] EtOH(20ml) 및 H₂O(2ml) 중 화합물 **4**(500mg, 1.06mmol, 1 eq.)의 혼합물에 SnCl₂·2H₂O(476mg, 2.11mmol, 2 eq)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반하여 갈색 혼합물을 제공하였다. 실온으로 냉각시킨 후에, 이어서, 포화 aq. NaHCO₃에 의해 반응 혼합물을 pH = 8로 조절하였다. 얻어진 혼합물을 DCM(20ml×3)으로 추출하

였다. 합한 유기상을 염수(20ml)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과 후, 농축시켰다. 잔사를 플래시 실리카겔 크로마토그래피(ISCO[®]; 12g SepaFlash[®] 실리카 플래시 칼럼, 25ml/분에 0 내지 15% DCM/MeOH 구배의 용리액)에 의해 정제하였다. 생성물인 화합물 **5**(170mg, 358.09 μmol , 33.93% 수율, 93.47% 순도)를 황색 고체로서 얻었다.

[0693] ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400MHz) δ_{H} = 8.20 - 8.08 (m, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.16 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 2.90 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 2.47 - 2.28 (m, 4H), 2.20 (s, 3H), 0.98 (d, *J* = 6.0 Hz, 6H).

[0694] 단계 5: 4-[5-[(5-아미노-6-클로로-피리미딘-4-일)아미노]-2-플루오로-4-[(3R,5S)-3,4,5-트라이메틸페라진-1-일]페닐]-N,N-다이메틸-벤즈아마이드(DDO-2213_002)



[0695]

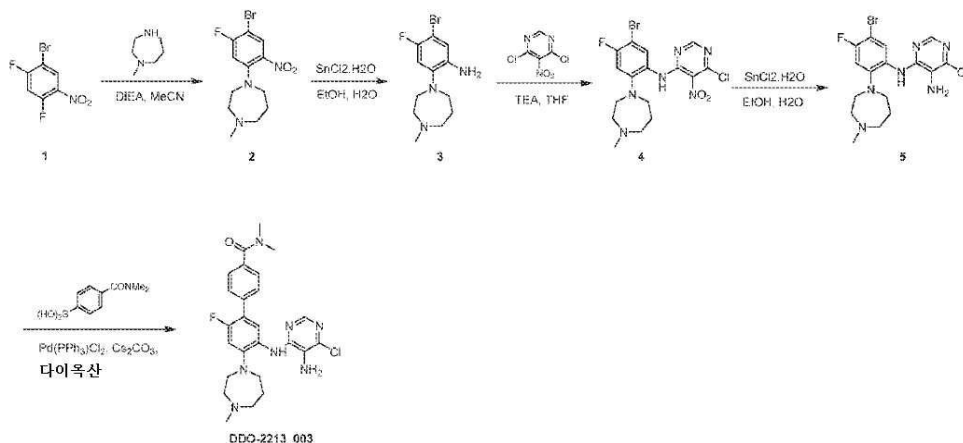
[0696] N₂하에 다이옥산(4ml) 및 H₂O(0.8ml) 중 화합물 **5**(100mg, 225.36 μmol , 1 eq.)와 [4-(다이메틸카바모일)페닐]보론산(52.19mg, 270.43 μmol , 1.2 eq.)의 혼합물에 Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(18mg, 22.54 μmol , 0.1 eq.) 및 Cs₂CO₃(147mg, 450.71 μmol , 2 eq.)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 교반하여 검정색 혼합물을 제공하였다. 냉각시킨 후에, 물(10ml)을 반응 혼합물에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 DCM(10ml*3)으로 추출하였다. 합한 유기상을 염수(20ml)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과 후, 농축 건조시켰다. 잔사를 분취-HPLC(칼럼: Phenomenex luna C18 80*40mm*3 μm ; 조건: 물(0.05% 수산화암모늄 v/v)-ACN; 시작 B: 27%, 종료 B: 67%; 구배 시간(분): 13분)에 의해 정제하였다. DDO-2213_002(23.2mg, 44.81 μmol , 19.89% 수율, 98.9% 순도)를 회백색 고체로서 얻었다.

[0697] ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400MHz) δ_{H} = 9.66 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.90-8.78 (m, 1H), 8.65-8.54 (m, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.56 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.45-7.31 (m, 2H), 4.04-3.45 (m, 4H), 2.94 (s, 4H), 2.46-2.32 (m, 13H), 2.24-2.13 (m, 5H), 1.80-1.63 (m, 2H).

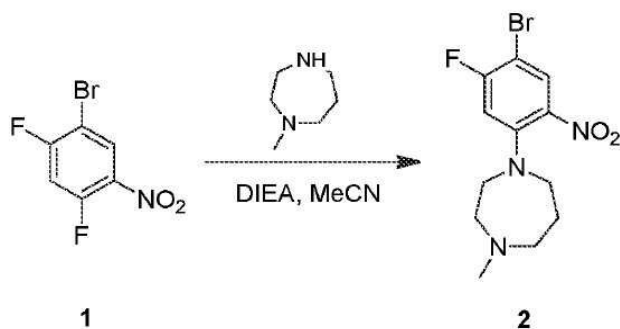
[0698] HPLC *R*_t = 8분 크로마토그래피에서 2.97분, Ultimate XB-C18 3.0*50mm, 3 μm , 순도 98.98%.

[0699] LCMS *R*_t = 2분 크로마토그래피에서 0.788분, Chromolith Flash RP-18.5 μm , 3.0*25mm, 순도 100%, 511.23 [M+H]⁺에 대한 MS ESI 계산치 512.23, 실측치 512.2.

[0700] 실시예 39 5'-((5-아미노-6-클로로피리미딘-4-일)아미노)-2'-플루오로-N,N-다이메틸-4'-((4-메틸-1,4-다이아제판-1-일)-[1,1'-바이페닐]-4-카복사마이드(화합물 125, 표 3)



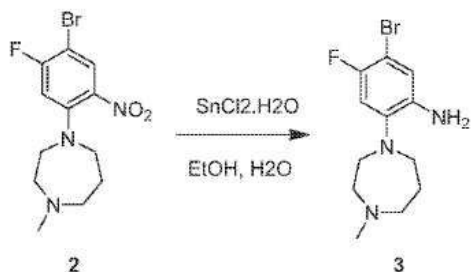
단계 1: 1-(4-브로모-5-플루오로-2-니트로페닐)-4-메틸-1,4-다이아제판(화합물 2)



CH₃CN(30ml) 중 화합물 1(6g, 25.21mmol, 1 eq.)의 용액에 1-메틸-1,4-다이아제판(2.88g, 25.21mmol, 3.14ml, 1 eq.) 및 DIEA(6.52g, 50.42mmol, 8.78ml, 2 eq.)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM(100ml)으로 희석시키고, 염수(50ml*3)로 세척하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후 감압하에 농축시켜 잔사를 제공하였다. 잔사를 플래시 실리카겔 크로마토그래피(ISCO®; 40g SepaFlash® 실리카 플래시 칼럼, 50ml/분에 0 내지 15% 메탄올/다이클로로메탄의 용리액)에 의해 정제하였다. 화합물 2(7.24g, 20.00mmol, 79.31% 수율)를 황색 오일로서 얻었다.

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400MHz) δ_H = 8.11 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 3.33 (d, *J* = 1.6 Hz, 2H), 3.25 - 3.19 (m, 2H), 2.65 - 2.60 (m, 2H), 2.50 - 2.45 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.89 - 1.81 (m, 2H).

단계 2: 5-브로모-4-플루오로-2-(4-메틸-1,4-다이아제판-1-일)아닐린(화합물 3)

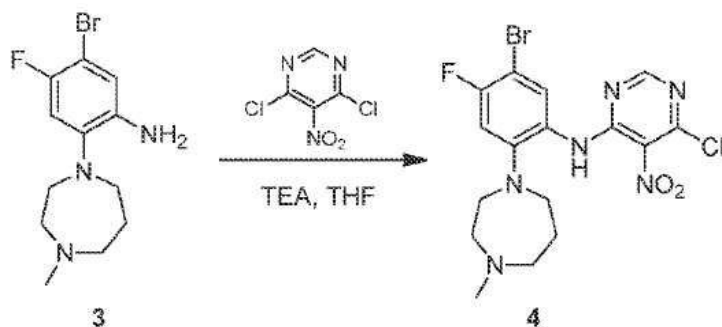


EtOH(30ml) 및 H₂O(3ml) 중 화합물 2(4g, 12.04mmol, 1 eq.)의 용액에 SnCl₂·2H₂O(8.15g, 36.13mmol, 3 eq.)를 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 aq. NaHCO₃를 이용하여 pH 9로 조정하였다. 여과시켜 불용성 물질을 제거하였다. 여과액을 진공에서 농축시켰다. 혼합물을 DCM(300ml)으로 희석시키고, 염수

(50ml)로 세척하였다. 유기층을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과 후 감압하에 농축시켜 잔사를 제공하였다. 잔사를 플래시 실리카겔 크로마토그래피(ISCO®; 20g SepaFlash® 실리카 플래시 칼럼, 40ml/분에서의 0 내지 14% 메탄올/다이클로로메탄의 용리액)에 의해 정제하였다. 화합물 3(3.32g, 10.20mmol, 84.67% 수율)을 흑갈색 고체로서 얻었다.

[0709] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ_{H} = 6.99 – 6.87 (m, 2H), 5.03 – 4.93 (m, 2H), 3.00 (d, J = 6.0 Hz, 8H), 2.57 (s, 3H), 2.04 – 1.94 (m, 2H).

[0710] 단계 3: N-(5-브로모-4-플루오로-2-(4-메틸-1,4-다이하제판-1-일)페닐)-6-클로로-5-나이트로피리미딘-4-아민(화합물 4)

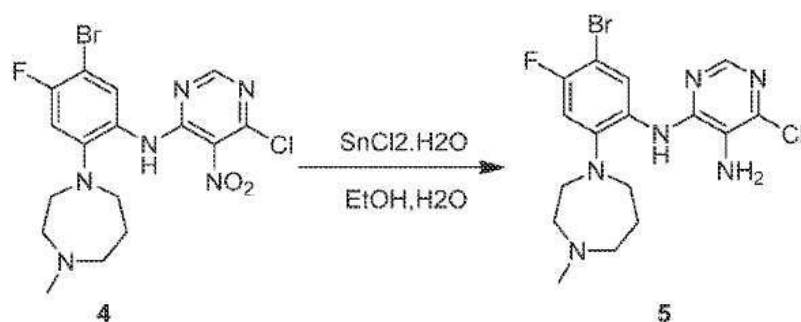


[0711]

[0712] THF(10ml) 중 화합물 3 (2g, 6.62mmol, 1 eq.) 및 4,6-다이클로로-5-나이트로-피리미딘(1.54g, 7.94mmol, 1.2 eq.)의 용액에 TEA(1.34g, 13.24mmol, 1.84ml, 2 eq.)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과시켜 불용성 물질을 제거하였다. 여과액을 진공에서 농축시켰다. 반응 혼합물을 DCM(300ml)으로 희석시키고, 염수(50ml)로 세척하였다. 유기층을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과 후 감압하에 농축시켜 잔사를 제공하였다. 잔사를 플래시 실리카겔 크로마토그래피(ISCO®; 40g SepaFlash® 실리카 플래시 칼럼, 40ml/분으로 0 내지 13% MeOH/DCM의 용리액)에 의해 정제하였다. 화합물 4(520mg, 932.09 μmol , 14.08% 수율)를 갈색 고체로서 얻었다.

[0713] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ_{H} = 8.54 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 5.77 (s, 2H), 3.24 – 3.02 (m, 5H), 2.77 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.19 (t, J = 7.2 Hz, 1H).

[0714] 단계 4: N4-(5-브로모-4-플루오로-2-(4-메틸-1,4-다이하제판-1-일)페닐)-6-클로로피리미딘-4,5-다이아민(화합물 5)

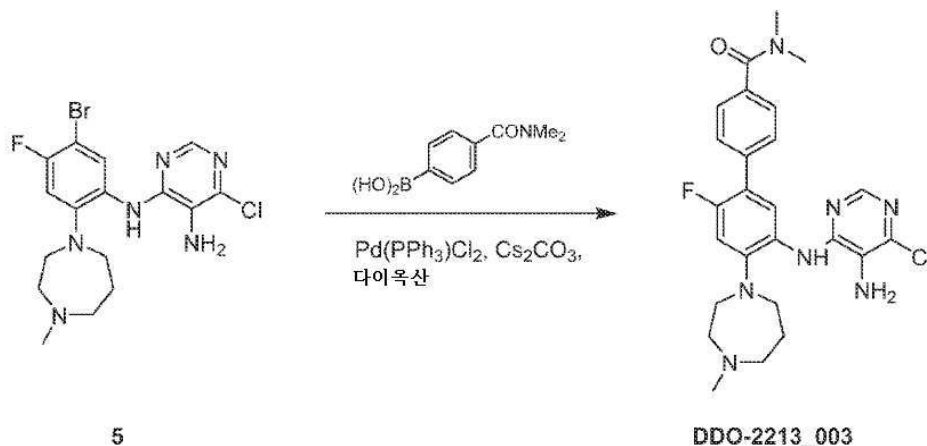


[0715]

[0716] EtOH(10ml) 및 H₂O(3ml) 중 화합물 4(500mg, 1.09mmol, 1 eq.)의 용액에 SnCl₂·2H₂O(736mg, 3.26mmol, 3 eq.)를 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 NaHCO₃를 이용하여 pH = 9로 조정하였다. 여과시켜 불용성 물질을 제거하였다. 여과액을 진공에서 농축시켰다. 혼합물을 DCM(150ml)으로 희석시키고, 염수(30ml)로 세척하였다. 유기층을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과 후 감압하에 농축시켜 잔사를 제공하였다. 잔사를 플래시 실리카겔 크로마토그래피(ISCO®; 20g SepaFlash® 실리카 플래시 칼럼, 40ml/분으로 0 내지 16% MeOH/DCM의 용리액)에 의해 정제하였다. 화합물 5(300mg, 628.32 μmol , 57.77% 수율)를 황색 오일로서 얻었다.

[0717] $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) δ_{H} = 8.28 - 8.18 (m, 1H), 7.83 - 7.75 (m, 2H), 7.11 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 3.20 - 3.09 (m, 4H), 2.75 - 2.64 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 1.87 - 1.79 (m, 2H).

[0718] **단계 5:** 5'-((5-아미노-6-클로로피리미딘-4-일)아미노)-2'-플루오로-N,N-다이메틸-4'-(4-메틸-1,4-다이하제판-1-일)-[1,1'-바이페닐]-4-카복시아마이드(DDO-2213_003)



[0719]

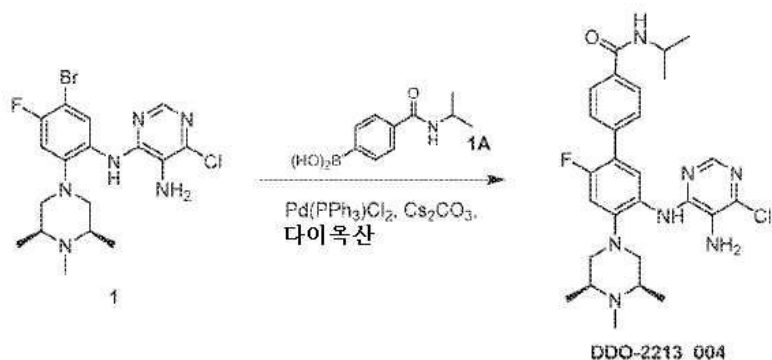
[0720] 다이옥산(5ml) 및 H_2O (1ml) 중 화합물 5(150mg, 349.07 μmol , 1 eq.), [4-(다이메틸카바모일)페닐]보론산(81mg, 418.88 μmol , 1.2 eq.), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (29mg, 34.91 μmol , 0.1 eq.) 및 Cs_2CO_3 (228mg, 698.13 μmol , 2 eq.)의 혼합물을 탈기시키고, N_2 로 3회 퍼지하고, 이어서, 혼합물을 100°C에서 12시간 동안 N_2 분위기하에 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O (10ml)로 희석시키고 나서, DCM(30ml*2)으로 추출하고, 염수(20ml)로 세척하였다. 유기층을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과 후 감압하에 농축시켜 잔사를 제공하였다. 잔사를 분취-HPLC(칼럼: Phenomenex Gemini-NX C18 75*30mm*3 μm ; 이동상 A: 정제수(0.04% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ + 10mM NH_4HCO_3); 이동상 B: 아세토나이트릴; 구배:12분에 7 내지 47% B)에 의해 정제하였다. DDO-2213_003(18mg, 35.56 μmol , 10.19% 수율, 98.39% 순도)을 백색 고체로서 얻었다.

[0721] $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) δ_{H} = 8.16 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.57 (s, 3H), 7.49 - 7.44 (m, 2H), 7.02 - 6.95 (m, 1H), 5.35 (s, 2H), 3.23 - 3.16 (m, 4H), 3.03 - 2.92 (m, 6H), 2.61 - 2.52 (m, 4H), 2.24 (s, 3H), 1.84 - 1.74 (m, 2H).

[0722] HPLC R_t = 8분 크로마토그래피에서 2.852분, X Bridge Shield RP18, 5 μm , 2.1*50mm, 순도 98.39%.

[0723] LCMS R_t = 4분 크로마토그래피에서 2.357분, X Bridge Shield RP18, 5 μm , 2.1*50mm, 순도 100.00%, 497.21 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대한 MS ESI 계산치 498.21, 실측치 498.3.

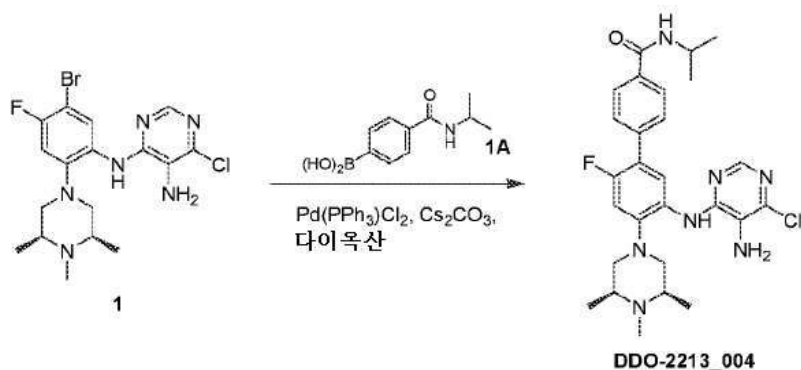
[0724] **실시예 40.** 5'-((5-아미노-6-클로로피리미딘-4-일)아미노)-2'-플루오로-N-아이소프로필-4'-((3S,5R)-3,4,5-트라이메틸피페라진-1-일)-[1,1'-바이페닐]-4-카복시아마이드(화합물 126, 표 3)



[0725]

[0726] **단계 1:** 5'-((5-아미노-6-클로로피리미딘-4-일)아미노)-2'-플루오로-N-아이소프로필-4'-((3S,5R)-3,4,5-트라이

메틸피페라진-1-일)-[1,1'-바이페닐]-4-카복사마이드(DDO-2213_004)



[0727]

[0728]

화합물 1을 위의 실시예 38에 나타난 바와 같이 합성한다. N₂하에 다이옥산(4ml) 및 H₂O(0.5ml) 중 화합물 1(200mg, 450.71 μmol, 1 eq.) 및 화합물 1A(112mg, 540.85 μmol, 1.2 eq.)의 혼합물에 Pd(dppf)Cl₂(33mg, 45.07 μmol, 0.1 eq.) 및 Cs₂CO₃(294mg, 901.42 μmol, 2 eq.)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM(200ml*3)으로 추출하였다. 합한 유기상을 염수(100ml*2)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후, 진공에서 농축시켰다. 반응 혼합물을 농축 건조시켰다. 잔사를 분취-HPLC(칼럼: Phenomenex luna C18 80*40mm*3 μm; 조건: [물(0.05% NH₃·H₂O)-ACN]; B:46% 내지 76%, 11분)에 의해 정제하였다. DDO-2213_004(70mg, 127.69 μmol, 28.33% 수율, 95.96% 순도)를 백색 고체로서 얻었다.

[0729]

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400MHz) δ_H = 8.31 - 8.09 (m, 2H), 7.97 - 7.77 (m, 4H), 7.60 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.04 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.20 - 4.01 (m, 1H), 2.97 (d, *J* = 10.4 Hz, 2H), 2.48 - 2.41 (m, 2H), 2.30 - 2.05 (m, 5H), 1.17 (d, *J* = 6.0 Hz, 6H), 0.97 (d, *J* = 5.2 Hz, 6H).

[0730]

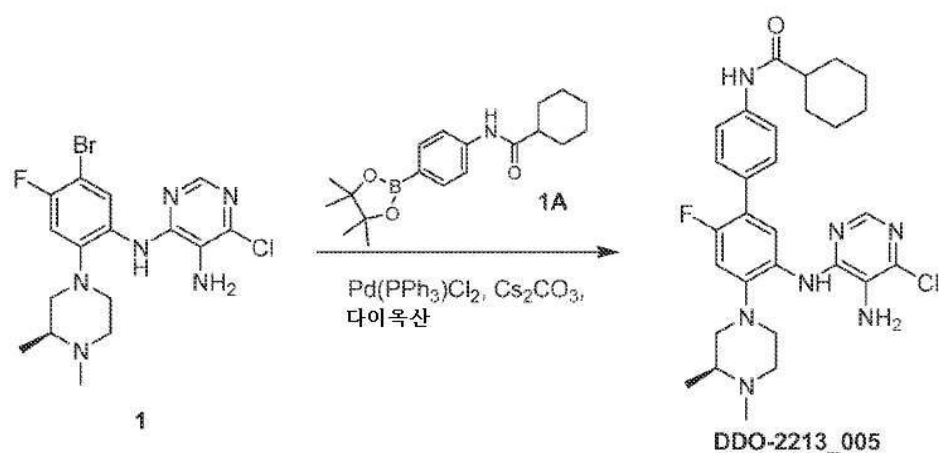
HPLC R_t = 8분 크로마토그래피에서 2.36분, Ultimate XB-C18 3.0*50mm, 3 μm, 순도 95.96%.

[0731]

LCMS R_t = 4분 크로마토그래피에서 1.124분, Xtimate C18, 3 μm, 2.1*30mm, 순도 98.51%, 525.24 [M+H]⁺에 대한 MS ESI 계산치 526.24, 실측치 526.4.

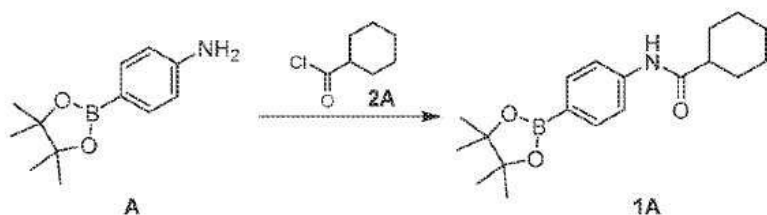
[0732]

실시예 41. (S)-N-(5'-((5-아미노-6-클로로피리미딘-4-일)아미노)-4'-((3,4-다이메틸피페라진-1-일)-2'-플루오로-[1,1'-바이페닐]-4-일)사이클로헥산카복사마이드(화합물 127, 표 3)



[0733]

[0734] **단계 1:** N-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐)사이클로헥산카복스아마이드(화합물 **1A**)

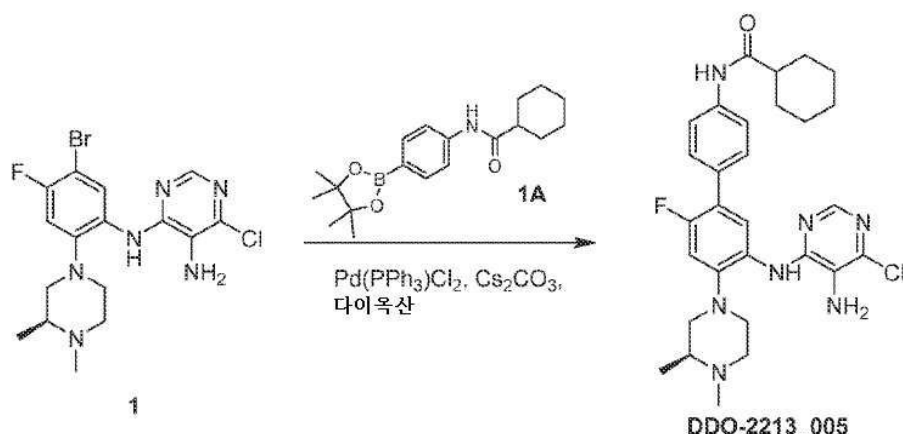


[0735]

[0736] 0℃에서 DCM(15ml) 중 화합물 **A** (1g, 4.56mmol, 1 eq.) 및 Et₃N(924mg, 9.13mmol, 1.27ml, 2 eq.)의 용액에 사이클로헥산카복실 클로라이드(736mg, 5.02mmol, 669μl, 1.1 eq)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하여 갈색 혼합물을 제공하였다. 물(30ml)을 반응 혼합물에 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 aq. NaHCO₃에 의해 pH 8로 조절하였다. 얻어진 혼합물을 DCM(20ml*3)으로 추출하였다. 합한 유기상을 염수(30ml)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후, 농축 건조시켰다. 화합물 **1A**(1.3g, 2.87mmol, 62.89% 수율)를 갈색 고체로서 얻었고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[0737] ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400MHz) δ_H = 9.92 (s, 1H), 7.60 (q, *J* = 8.8 Hz, 4H), 3.17 - 2.99 (m, 1H), 2.37 - 2.27 (m, 1H), 1.80 - 1.63 (m, 5H), 1.43 - 1.34 (m, 2H), 1.27 (s, 12H), 1.21 - 1.14 (m, 2H).

[0738] **단계 2:** (S)-N-(5'-((5-아미노-6-클로로피리미딘-4-일)아미노)-4'-(3,4-다이메틸피페라진-1-일)-2'-플루오로-[1,1'-바이페닐]-4-일)사이클로헥산카복스아마이드(DDO-2213_005)



[0739]

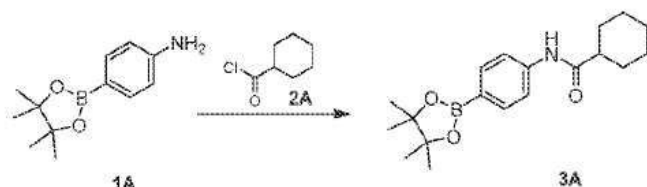
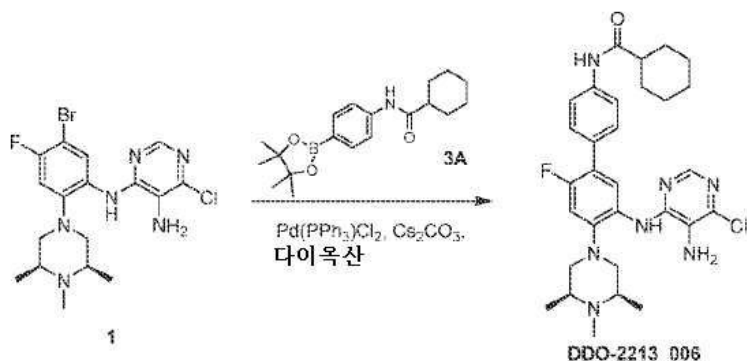
[0740] 화합물 **1**을 실시예 37에 나타난 바와 같이 합성한다. N₂하에서 다이옥산(4ml) 및 H₂O(0.5ml) 중 화합물 **1**(150mg, 349.07 μmol, 1 eq.)과 화합물 **1A**(138mg, 418.88 μmol, 1.2 eq.)의 혼합물에 Pd(dppf)Cl₂(26mg, 34.91 μmol, 0.1 eq.) 및 Cs₂CO₃(228mg, 698.14 μmol, 2 eq.)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM(20ml*3)으로 추출하였다. 합한 유기상을 염수(20ml*2)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후, 진공에서 농축시켰다. 반응 혼합물을 농축 건조시켰다. 잔사를 분취-HPLC(칼럼: Phenomenex luna C18 80*40mm*3μm; 조건: [물(0.04%NH₃H₂O + 10mM NH₄HCO₃)-ACN]); B:40% 내지 70%, 11분)에 의해 정제하였다. DDO-2213_005(47.9mg, 85.78 μmol, 24.57% 수율, 98.87% 순도)를 백색 고체로서 얻었다.

[0741] ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400MHz) δ_H = 9.92 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.44 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.03 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 2.97 - 2.87 (m, 2H), 2.80 - 2.71 (m, 2H), 2.44 (t, *J* = 10.4 Hz, 1H), 2.38 - 2.24 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.84 - 1.73 (m, 4H), 1.65 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 1.48 - 1.36 (m, 2H), 1.33 - 1.11 (m, 4H), 0.95 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

[0742] HPLC R_t = 8분 크로마토그래피에서 3.93분, Ultimate XB-C18 3.0*50mm, 3 μm, 순도 98.87%.

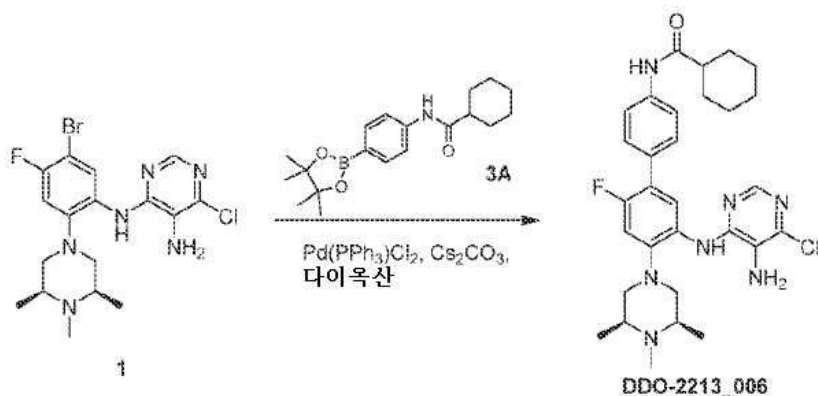
[0743] LCMS R_t = 4분 크로마토그래피에서 2.162분, Xtimate C18, 3 μ m, 2.1*30mm, 순도 99.87%, 551.26 [M+H]⁺에 대한 MS ESI 계산치 552.26, 실측치 552.4.

[0744] 실시예 42. N-(5'-((5-아미노-6-클로로피리미딘-4-일)아미노)-2'-플루오로-4'-((3S,5R)-3,4,5-트라이메틸피페라진-1-일)-[1,1'-바이페닐]-4-일)사이클로헥산카복사아마이드(화합물 128, 표 3)



[0745]

[0746] 단계 1: N-(5'-((5-아미노-6-클로로피리미딘-4-일)아미노)-2'-플루오로-4'-((3S,5R)-3,4,5-트라이메틸피페라진-1-일)-[1,1'-바이페닐]-4-일)사이클로헥산카복사아마이드(DDO-2213_006)



[0747]

[0748] 화합물 1을 실시예 38에 나타낸 바와 같이 합성하고, 화합물 3A를 실시예 41에 나타낸 바와 같이 합성한다. N₂ 하에 다이옥산(4ml) 및 H₂O(0.5ml) 중 화합물 1(200mg, 450.71 μ mol, 1 eq.)과 화합물 3A(178mg, 540.85 μ mol, 1.2 eq.)의 혼합물에 Pd(dppf)Cl₂(33mg, 45.07 μ mol, 0.1 eq.) 및 Cs₂CO₃(294mg, 901.42 μ mol, 2 eq.)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM(200ml*3)으로 추출하였다. 합한 유기상을 염수(100ml*2)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후, 진공에서 농축시켰다. 반응 혼합물을 농축 건조시켰다. 잔사를 분취-HPLC(칼럼: Phenomenex luna C18 80*40mm*3 μ m; 조건: [물(0.05%NH₃·H₂O)-ACN]); B:50% 내지 75%,16분)에 의해 정제하였다. DDO-2213_006(52mg, 91.28 μ mol, 20.25% 수율, 99.37% 순도)을 백색 고체로서 얻었다.

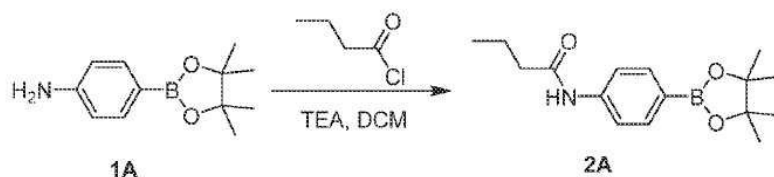
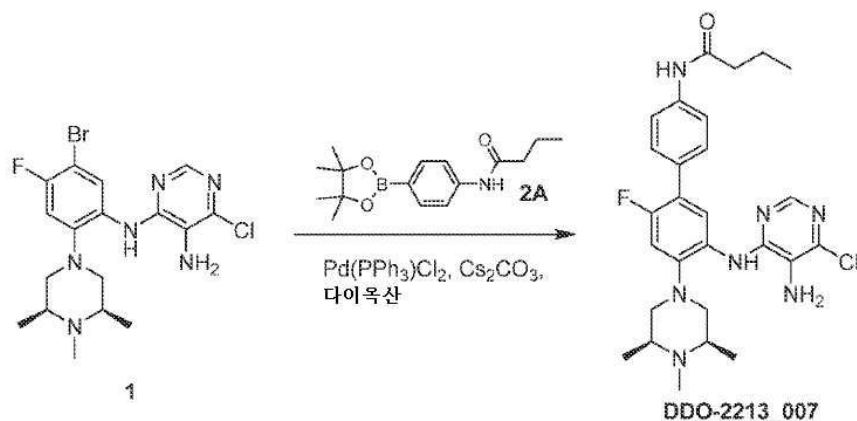
[0749] ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ_H = 9.91 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.69 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.44 (br d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.00 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 2.93 (d, J

= 10.8 Hz, 2H), 2.45 (t, J = 10.8 Hz, 2H), 2.38 - 2.22 (m, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.85 - 1.62 (m, 5H), 1.48 - 1.15 (m, 5H), 0.97 (d, J = 6.0 Hz, 6H).

[0750] HPLC R_t = 8분 크로마토그래피에서 4.00분, Ultimate XB-C18 3.0*50mm, 3 μ m, 순도 99.37%.

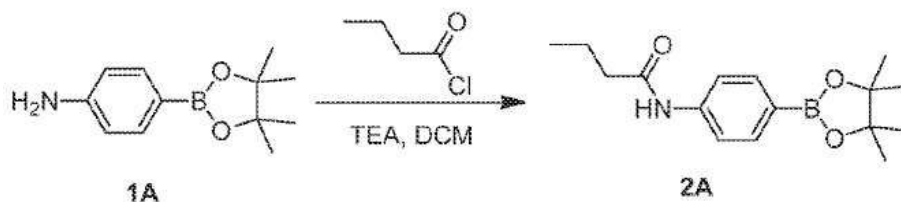
[0751] LCMS R_t = 4분 크로마토그래피에서 2.045분, Xtimate C18, 3 μ m, 2.1*30mm, 순도 99.27%. 565.27 [M+H]⁺에 대한 MS ESI 계산치 566.27, 실측치 566.4.

[0752] 실시예 43. N-(5'-((5-아미노-6-클로로피리미딘-4-일)아미노)-2'-플루오로-4'-((3S,5R)-3,4,5-트라이메틸피페라진-1-일)-[1,1'-바이페닐]-4-일)뷰티르아마이드(화합물 129, 표 3)



[0753]

[0754] 단계 1: N-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐)뷰티르아마이드(화합물 2A)

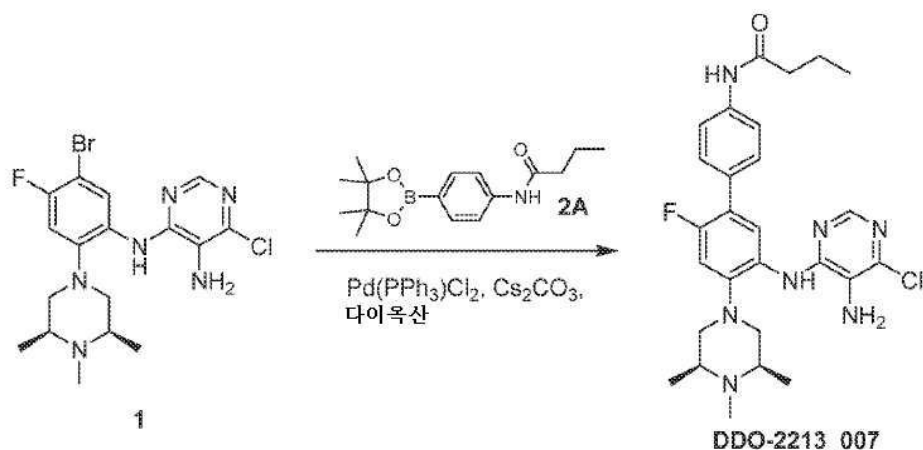


[0755]

[0756] 0℃에서 DCM(15ml) 중 화합물 1A(1g, 4.56mmol, 1 eq.)와 Et₃N(924mg, 9.13mmol, 1.27ml, 2 eq.)의 혼합물에 부타노일 클로라이드(535mg, 5.02mmol, 524.48 μ l, 1.1 eq.)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하여 갈색 혼합물을 제공하였다. 물(30ml)을 반응 혼합물에 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 aq. NaHCO₃에 의해 pH 8로 조절하였다. 얻어진 혼합물을 DCM(20ml*3)으로 추출하였다. 합한 유기상을 염수(30ml)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후, 농축시켰다. 생성물인 화합물 2A(1.1g, 3.18mmol, 69.75% 수율)를 갈색 고체로서 얻었고, 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[0757] ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ_H = 10.00 (s, 1H), 7.66 - 7.54 (m, 4H), 3.13 - 3.01 (m, 2H), 1.68 - 1.54 (m, 2H), 1.27 (s, 12H), 0.91 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

[0758] 단계 2: N-(5'-((5-아미노-6-클로로피리미딘-4-일)아미노)-2'-플루오로-4'-((3S,5R)-3,4,5-트라이메틸피페라진-1-일)-[1,1'-바이페닐]-4-일)뷰티르아마이드(DDO-2213_007)



[0759]

[0760]

화합물 1을 실시예 38에 나타난 바와 같이 합성한다. N₂하에 다이옥산(4mℓ) 및 H₂O(0.5mℓ) 중 화합물 1(200mg, 450.71 μmol, 1 eq.)과 화합물 2A(156mg, 540.85 μmol, 1.2 eq.)의 혼합물에 Pd(dppf)Cl₂(33mg, 45.07 μmol, 0.1 eq.) 및 Cs₂CO₃(294mg, 901.42 μmol, 2 eq.)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM(200mℓ*3)으로 추출하였다. 합한 유기상을 염수(100mℓ*2)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후, 진공에서 농축시켰다. 반응 혼합물을 농축 건조시켰다. 잔사를 분취-HPLC(칼럼: Phenomenex luna C18 80*40mm*3 μm; 조건: [물(0.05%NH₃·H₂O)-ACN]); B:40% 내지 80%, 16분)에 의해 정제하였다. DDO-2213_007(33.7mg, 63.13 μmol, 14.01% 수율, 98.54% 순도)을 백색 고체로서 얻었다.

[0761]

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400MHz) δ_H = 9.98 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.89 - 7.80 (m, 2H), 7.68 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.45 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.01 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.93 (d, *J* = 10.4 Hz, 2H), 2.46 - 2.41 (m, 1H), 2.33 - 2.25 (m, 3H), 2.17 (s, 2H), 1.68 - 1.57 (m, 2H), 1.01 - 0.88 (m, 9H).

[0762]

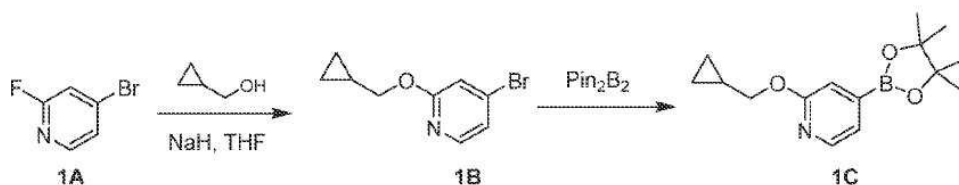
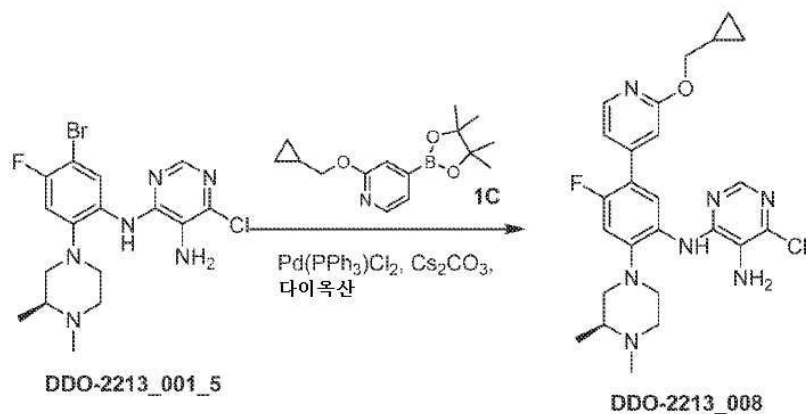
HPLC R_t = 8분 크로마토그래피에서 2.45분, Ultimate XB-C18 3.0*50mm, 3 μm, 순도 98.54%.

[0763]

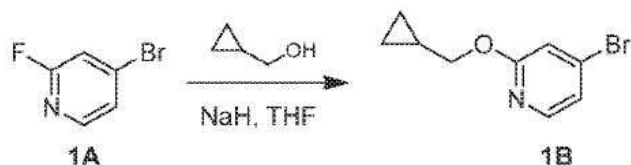
LCMS R_t = 4분 크로마토그래피에서 1.221분, Xtimate C18, 3 μm, 2.1*30mm, 순도 100%. 525.24 [M+H]⁺에 대한 MS ESI 계산치 526.24, 실측치 526.3.

[0764]

실시예 44. (S)-6-클로로-N4-(5-(2-(사이클로프로필메톡시)피리딘-4-일)-2-(3,4-다이메틸피페라진-1-일)-4-플루오로페닐)피리미딘-4,5-다이아민(화합물 130, 표 3)



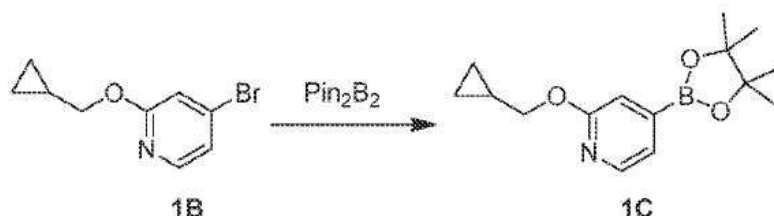
단계 1: 4-브로모-2-(사이클로프로필메톡시) 피리딘(화합물 1B)



THF(30ml) 중 사이클로프로필메탄올(492mg, 6.82mmol, 539.11 μ l, 1.2 eq.)의 혼합물에 N₂ 하에 0℃에서 NaH(273 mg, 6.82mmol, 60% 순도, 1.2 eq.)를 한 번에 첨가하였고, 10분 동안 교반하였다. 이어서, 화합물 1A(1g, 5.68mmol, 1 eq)를 0℃에서 N₂하에 한 번에 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 잔사를 물(50 ml)에 부었다. 수성상을 DCM(30ml*3)으로 추출하였다. 합한 유기상을 염수(20ml*3)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후, 진공에서 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 크로마토그래피(칼럼 중량: 4g, 직경: 100mm, 100 내지 200 메시 실리카겔, 석유 에터/에틸 아세테이트=5:1)에 의해 정제하였다. 화합물 1B(1g, 4.22mmol, 74.33% 수율)를 무색 오일로서 얻었다.

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400MHz) δ _H = 8.04 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.22 - 7.17 (m, 1H), 7.14 - 7.10 (m, 1H), 4.09 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.28 - 1.16 (m, 1H), 0.57 - 0.50 (m, 2H), 0.34 - 0.27 (m, 2H).

단계 2: 2-(사이클로프로필메톡시)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피리딘(화합물 1C)

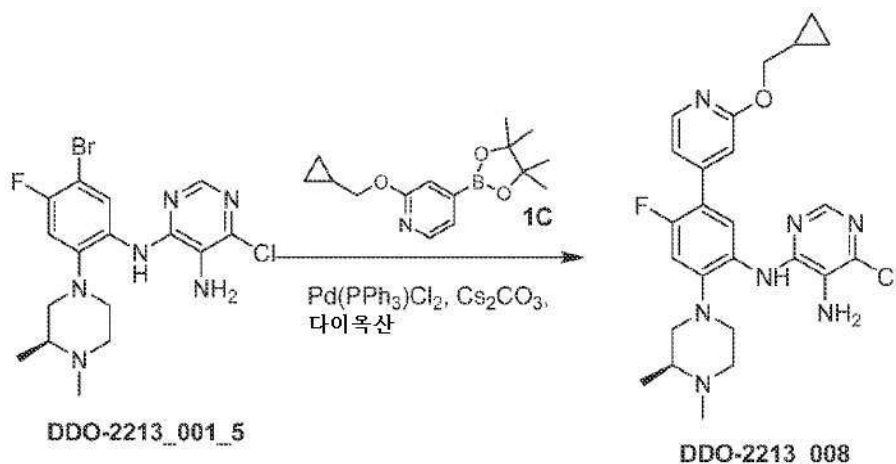


다이옥산(10ml) 중 화합물 1B(1g, 4.38mmol, 1 eq)의 혼합물에 25℃에서 N₂하에 AcOK(861mg, 8.77mmol, 2 eq), Pin₂B₂(1.34g, 5.26mmol, 1.2 eq) 및 Pd(dppf)Cl₂(321mg, 438.43 μ mol, 0.1 eq)를 한 번에 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 12시간 동안 교반하였다. 잔사를 물(100ml)에 부었다. 수성상을 DCM(70ml*3)으로 추출하였다. 합한 유기상을 염수(100ml)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후, 진공에서 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 크로마토그래피(칼럼 중량: 20g, 직경: 100mm, 100 내지 200 메시 실리카겔, 다이클로로메탄: 메탄올=10:1)에

의해 정제하였다. 화합물 **1C**(1.2g, 3.73mmol, 85.03% 수율)를 갈색 오일로서 얻었다.

[0773] $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ_{H} = 8.16 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 4.08 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 1.29 (s, 12H), 1.24 - 1.17 (m, 1H), 0.57 - 0.48 (m, 2H), 0.34 - 0.26 (m, 2H).

[0774] **단계 3:** (S)-6-클로로-N4-(5-(2-(사이클로프로필메톡시)피리딘-4-일)-2-(3,4-다이메틸피페라진-1-일)-4-플루오로페닐)피리미딘-4,5-다이아민(**DDO-2213_008**)



[0775]

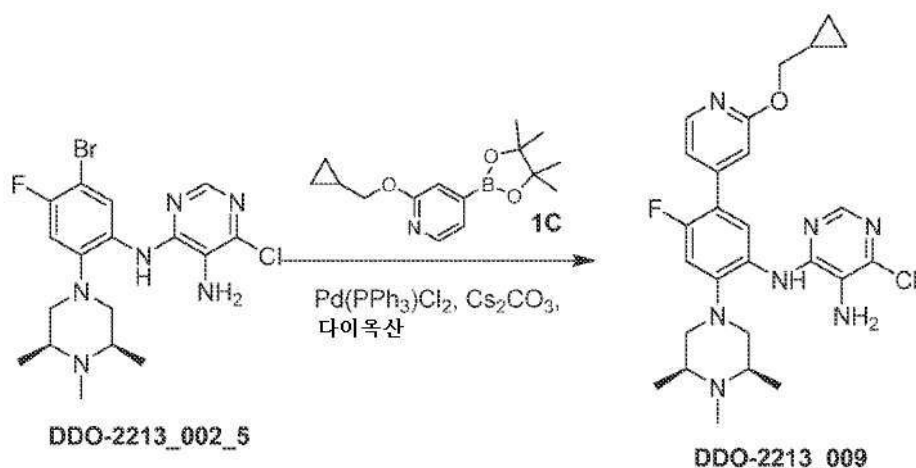
[0776] **DDO-2213_001_5**를 실시예 37에 나타낸 바와 같이 합성한다. 다이옥산(5ml) 및 H_2O (0.8ml) 중 **DDO-2213_001_5** (150mg, $349.07\ \mu\text{mol}$, 1 eq)와 화합물 **1C**(96mg, $349.07\ \mu\text{mol}$, 1 eq)의 혼합물에 25°C 에서 N_2 하에 Pd(dppf)Cl_2 (26 mg, $34.91\ \mu\text{mol}$, 0.1 eq) 및 Cs_2CO_3 (114mg, $349.07\ \mu\text{mol}$, 1 eq)를 한 번에 첨가하였다. 혼합물을 100°C 로 가열하고 나서, 12시간 동안 교반하였다. 잔사를 여과지를 통해 여과시켰고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 분취 HPLC (칼럼: Phenomenex Gemini-NX C18 $75 \times 30\text{mm} \times 3\ \mu\text{m}$; 이동상: [물(0.04% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ +10mM NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 27% 내지 67%; 11분)에 의해 정제하였다. **DDO-2213_008**(19mg, $37.83\ \mu\text{mol}$, 10.84% 수율, 99.16% 순도)을 백색 고체로서 얻었다.

[0777] $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ_{H} = 8.18 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.12 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.12 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.04 - 2.93 (m, 2H), 2.83 - 2.70 (m, 2H), 2.48 - 2.42 (m, 1H), 2.34 - 2.22 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.17 - 2.10 (m, 1H), 1.32 - 1.19 (m, 1H), 0.95 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.60 - 0.49 (m, 2H), 0.37 - 0.28 (m, 2H)

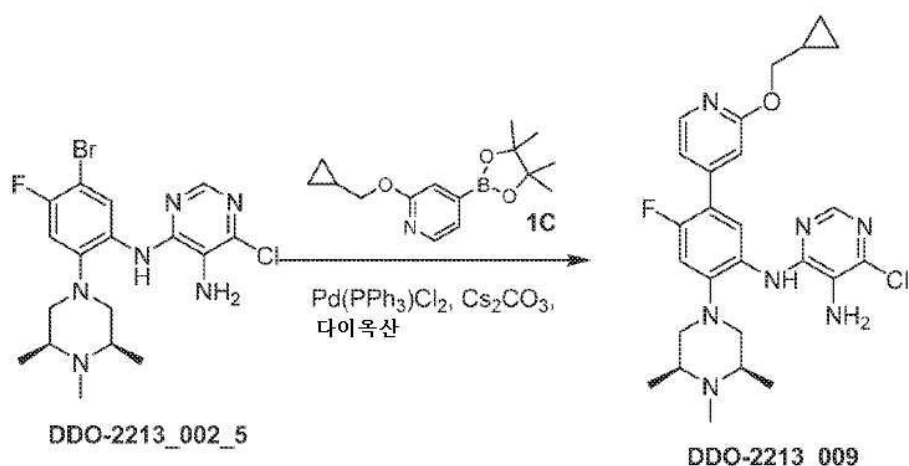
[0778] HPLC R_t = 8분 크로마토그래피에서 3.095분, XBridge Shield RP18, $5\ \mu\text{m}$, $2.1 \times 50\text{mm}$, $8\ \mu\text{m}$, 순도 99.16%.

[0779] LCMS R_t = 4분 크로마토그래피에서 2.480분, XBridge Shield RP18, $5\ \mu\text{m}$, $2.1 \times 50\text{mm}$, $8\ \mu\text{m}$, 순도 99.89%, $497.21\ [\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대한 MS ESI 계산치 498.21, 실측치 498.3.

[0780] **실시예 45.** 6-클로로-N4-(5-(2-(사이클로프로필메톡시)피리딘-4-일)-4-플루오로-2-((3S,5R)-3,4,5-트라이메틸피페라진-1-일)페닐)피리미딘-4,5-다이아민(화합물 **131**, 표 3)



단계 1: 6-클로로-N4-(5-(2-(사이클로프로필메톡시)피리딘-4-일)-4-플루오로-2-((3S,5R)-3,4,5-트라이메틸피페라진-1-일)페닐)피리미딘-4,5-다이아민 (DDO-2213_009)



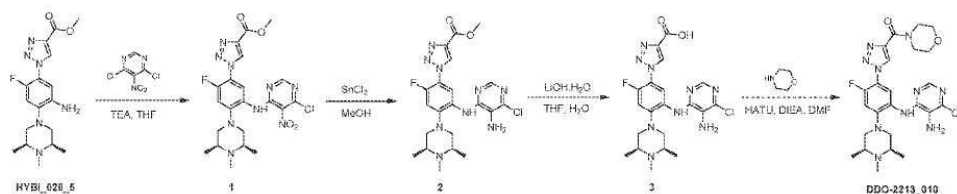
DDO-2213_002_5를 실시예 38에 나타낸 바와 같이 합성하고, 화합물 1C를 실시예 44에 나타낸 바와 같이 합성한다. 다이옥산(5ml) 및 H₂O(0.8ml) 중 DDO-2213_002_5(150mg, 338.03 μ mol, 1 eq)와 화합물 1C(93mg, 338.03 μ mol, 1 eq)의 혼합물에 25℃에서 N₂하에서 Pd(dppf)Cl₂(25mg, 33.80 μ mol, 0.1 eq) 및 Cs₂CO₃(110mg, 338.03 μ mol, 1 eq)를 한 번에 첨가하였다. 혼합물을 100℃로 가열하고 나서, 12시간 동안 교반하였다. 잔사를 여과지를 통해 여과시켰고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 분취 HPLC(칼럼: Phenomenex Gemini-NX C18 75*30mm *3 μ m; 이동상: [물(0.04%NH₃H₂O + 10mM NH₄HCO₃)-ACN]; B%: 35% 내지 74%; 11분)에 의해 정제하였다. DDO-2213_009(17.7mg, 34.45 μ mol, 10.19% 수율, 99.66% 순도)를 백색 고체로서 얻었다.

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ _H = 8.18 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.12 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.12 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.99 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 2.48 - 2.42 (m, 2H), 2.30 - 2.19 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.31 - 1.20 (m, 1H), 0.96 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H), 0.58 - 0.52 (m, 2H), 0.35 - 0.30 (m, 2H).

HPLC *R*_t = 8분 크로마토그래피에서 3.268분, XBridge Shield RP18, 5 μ m, 2.1*50mm, 8 μ m, 순도 99.66%.

LCMS *R*_t = 4분 크로마토그래피에서 2.611분, XBridge Shield RP18, 5 μ m, 2.1*50mm, 8 μ m, 순도 99.52%, 511.23 [M+H]⁺에 대한 MS ESI 계산치 512.23, 실측치 512.4.

실시예 46. (1-(5-((5-아미노-6-클로로피리미딘-4-일)아미노)-2-플루오로-4-((3S,5R)-3,4,5-트라이메틸피페라진-1-일)페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)(몰폴리노)메탄온(화합물 132, 표 3)



[0789]

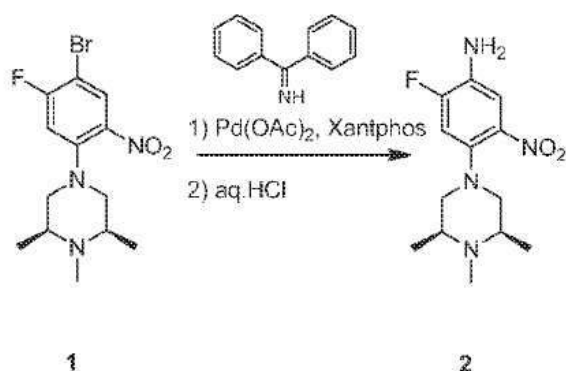
[0790]

단계 1: 메틸 1-(5-아미노-2-플루오로-4-((3S,5R)-3,4,5-트라이메틸피페라진-1-일)페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복실레이트(HYBI_028_5)의 합성

[0791]

단계 1A: 아래의 반응식에서 알 수 있는 바와 같은 화합물 2의 합성.

화합물 2



[0792]

[0793]

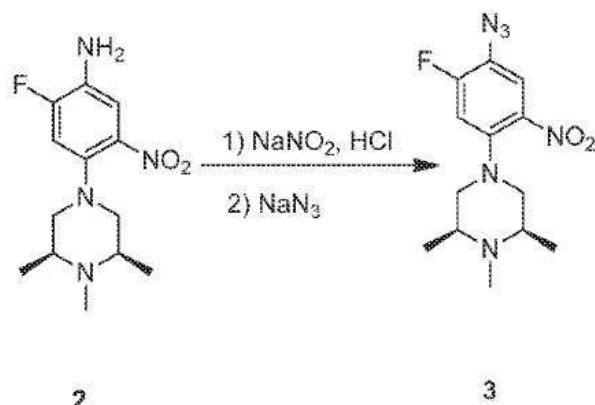
다이옥산(300ml) 중 화합물 1 (8.4g, 24.26mmol, 1 eq) 및 다이페닐메탄이민(6.60g, 36.40mmol, 6.11ml, 1.5 eq)의 혼합물에 25℃에서 N₂하에 Pd(OAc)₂(545mg, 2.43mmol, 0.1 eq), Xantphos(2.11g, 3.64mmol, 0.15 eq) 및 Cs₂CO₃(15.81g, 48.53mmol, 2 eq)를 한 번에 첨가하였다. 혼합물을 100℃로 가열하고 나서, 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과지 및 규조토를 통해 여과시켰다. 잔사를 실리카겔 크로마토그래피(칼럼 중량: 80g, 직경: 100mm, 100 내지 200 메시 실리카겔, 다이클로로메탄: 메탄올=10:1)에 의해 정제하여 중간체를 제공하였다. THF(150ml) 중 중간체(13.3g, 20.03mmol, 1 eq)에 HCl(12M, 16.69ml, 10 eq)를 한 번에 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(200ml)에 부었다. 수성상을 에틸 아세테이트(100ml×3)로 세척하였다. 고체 NaHCO₃를 계속해서 첨가함으로써 수성상의 pH를 대략 8로 조절하였다. 이어서, 수성상을 DCM(100ml×3)으로 추출하였다. 합한 유기상을 염수(100ml×2)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후, 진공에서 농축시켰다. 조질의 생성물 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. 화합물 2(4.5g, 9.06mmol, 45.22% 수율)를 황색 오일로서 얻었다.

[0794]

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400MHz) δ_H = 7.23 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 5.46 (s, 2H), 3.31 (s, 1H), 3.17 (d, *J* = 5.6 Hz, 3H), 2.84 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 2.17 (s, 3H), 0.99 (d, *J* = 4.4 Hz, 6H).

[0795] 단계 1B: (2S,6R)-4-(4-아지도-5-플루오로-2-니트로페닐)-1,2,6-트라이메틸피페라진

화합물 3



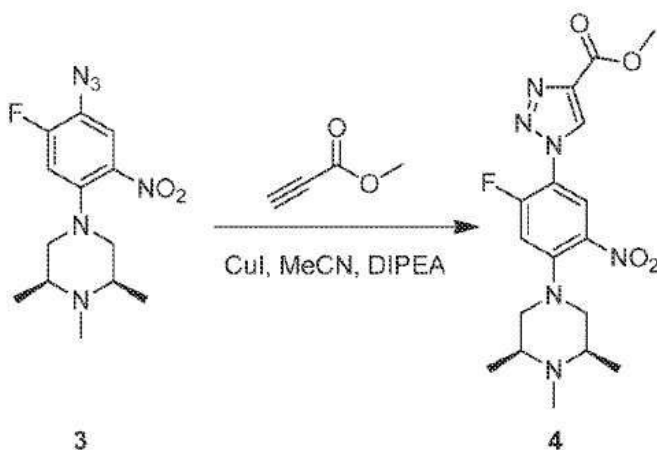
[0796]

[0797] HCl(2 M, 79.70ml, 10 eq) 중 화합물 2(4.5g, 15.94mmol, 1 eq)의 혼합물에 0℃에서 H₂O(20ml) 중 NaNO₂(1.65g, 23.91mmol, 1.5 eq)의 용액을 적가하였다. 0.5시간 후에, H₂O(20ml) 중 NaN₃(1.7g, 26.15mmol, 1.64 eq)의 용액을 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 15℃까지 가온시키고 나서, 1시간 동안 교반하여 갈색 혼합물을 제공하였다. 2N NaOH를 이용하여 혼합물의 pH를 대략 9로 조절하였다. 형성된 고체를 여과시키고 나서, 케이크를 H₂O(50ml×2)로 세척하였다. 이어서, 케이크를 건조시켜 생성물을 제공하였다. 생성물인 화합물 3(4g, 10.53mmol, 66.09% 수율)을 갈색 고체로서 얻었고, 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[0798] ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400MHz) δ_H = 7.82 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 3.01 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 2.63 (t, *J* = 11.3 Hz, 2H), 2.30 - 2.21 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.00 (d, *J* = 6.1 Hz, 6H).

[0799] 단계 1C: 메틸 1-(2-플루오로-5-나이트로-4-((3S,5R)-3,4,5-트라이메틸피페라진-1-일)페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복실레이트

화합물 4



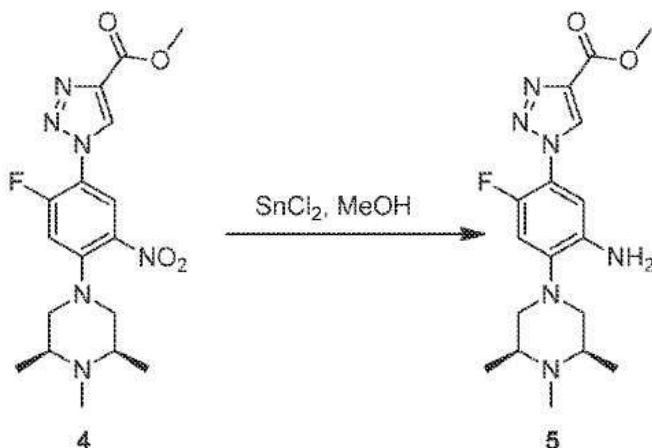
[0800]

[0801] CH₃CN(40ml) 중 화합물 3(3.9g, 12.65mmol, 1 eq)과 메틸 프로프-2-이노에이트(1.28g, 15.18mmol, 1.26ml, 1.2 eq)의 혼합물에 N₂하에 CuI(723mg, 3.79mmol, 0.3 eq) 및 DIEA(4.90g, 37.95mmol, 6.61ml, 3 eq)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 10시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과시켰다. 필터 케이크를 CH₃CN(100ml×3)으로 세척하였다. 여과액을 농축시켰다. 다음 반응을 위해 생성물을 직접 농축시켰다. 조질의 화합물 4(6g, 조질)를 흑갈색 고체로서 얻었다.

[0802] $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ_{H} = 9.25 (s, 1H), 8.43 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.92 - 3.79 (m, 2H), 3.50 (s, 1H), 3.29 - 3.06 (m, 4H), 2.82 (t, J = 11.6 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.08 - 1.01 (m, 6H).

[0803] **단계 1D:** 메틸 1-(5-아미노-2-플루오로-4-((3S,5R)-3,4,5-트라이메틸피페라진-1-일)페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복실레이트

화합물 5 (HYBI_028_5)

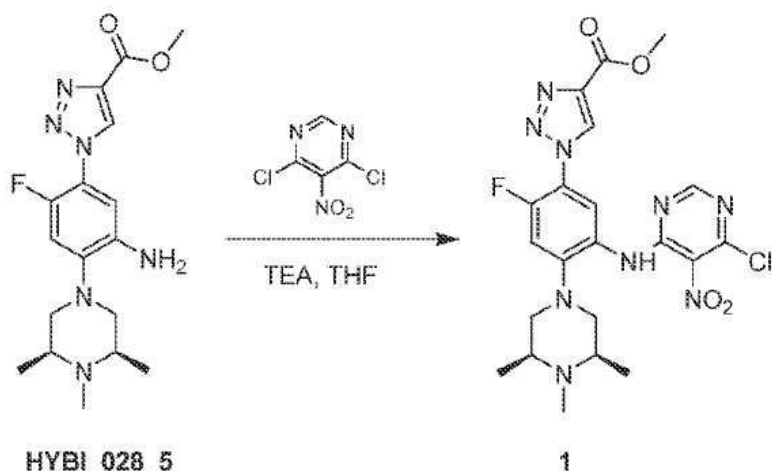


[0804]

[0805] MeOH(60ml) 및 H_2O (12ml) 중 화합물 4(6g, 15.29mmol, 1 eq)의 용액에 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (10.35g, 45.87mmol, 3 eq)를 첨가하였다. 혼합물을 70℃에서 10시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 NaHCO_3 (200ml)의 첨가에 의해 반응을 중단시키고, 이어서, DCM(100ml*3)으로 추출하였다. 합한 유기층을 감압하에 농축시켜 잔사를 제공하였다. 조질의 생성물을 실리카겔 크로마토그래피(ISCO®; 40g SepaFlash® 실리카 플래시 칼럼, 60ml/분에 0 내지 15% MeOH/DCM 에터 구배의 용리액)에 의해 정제하였다. 화합물 5(2g, 4.75mmol, 31.04% 수율)를 갈색 고체로서 얻었다.

[0806] $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ_{H} = 9.10 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.08 - 6.95 (m, 2H), 5.00 (s, 2H), 3.91 - 3.85 (m, 3H), 3.04 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 2.43 - 2.32 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 1.03 (d, J = 5.6 Hz, 6H).

[0807] **단계 2:** 메틸 1-(5-((6-클로로-5-나이트로피리미딘-4-일)아미노)-2-플루오로-4-((3S,5R)-3,4,5-트라이메틸피페라진-1-일)페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복실레이트(**화합물 1**)



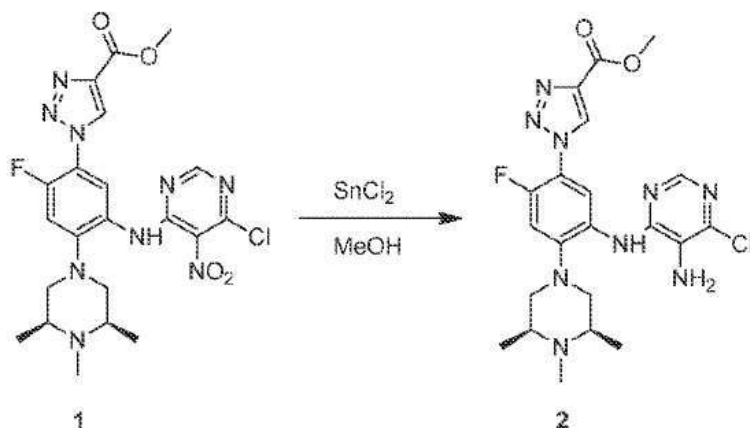
[0808]

[0809] THF(10ml) 중 HYBI_028_5(300mg, 827.81 μmol , 1 eq.) 및 4,6-다이클로로-5-나이트로-피리미딘(321mg, 1.66mmol, 2 eq.)의 용액에 TEA(251mg, 2.48mmol, 345.67 μl , 3 eq.)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 3시간 동안 교반하

었다. 반응 혼합물을 DCM(100ml*2)으로 희석시키고, 염수(50ml)로 세척하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후 감압하에 농축시켜 잔사를 제공하였다. 잔사를 플래시 실리카겔 크로마토그래피(ISCO®; 12g SepaFlash® 실리카 플래시 칼럼, 20ml/분으로 0 내지 5% MeOH/DCM의 용리액)에 의해 정제하였다. 화합물 1(240mg, 349.44 μmol, 42.21% 수율)을 갈색 고체로서 얻었다.

[0810] ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400MHz) δ_H = 4.11 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 4.08 - 3.99 (m, 1H), 3.91 - 3.88 (m, 1H), 3.57 (s, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.17 (d, *J* = 5.2 Hz, 6H), 2.68 (s, 1H), 2.57 - 2.52 (m, 4H), 1.99 (s, 1H), 1.29 - 1.22 (m, 1H), 1.21 - 1.14 (m, 1H), 1.13 - 0.98 (m, 1H).

[0811] **단계 3:** 메틸 1-(5-((5-아미노-6-클로로피리미딘-4-일)아미노)-2-플루오로-4-((3S,5R)-3,4,5-트라이메틸피페라진-1-일)페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복실레이트(**화합물 2**)

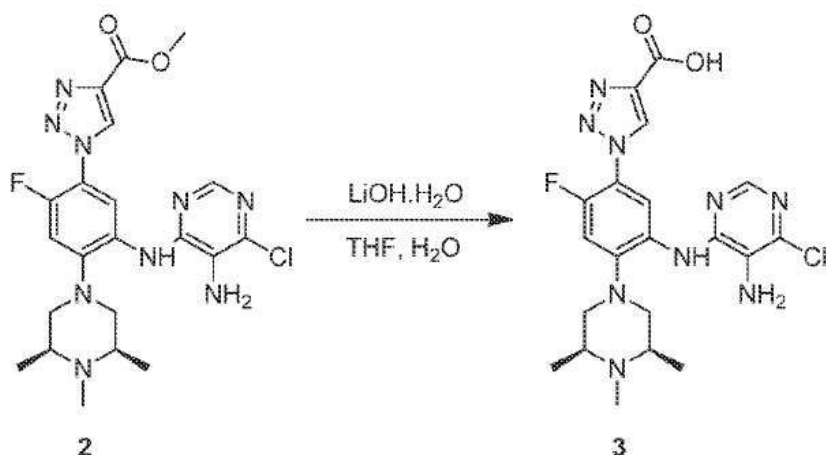


[0812]

[0813] MeOH(10ml) 및 H₂O(4ml) 중 화합물 2 (240mg, 461.61 μmol, 1 eq.)의 용액에 SnCl₂·2H₂O(313mg, 1.38mmol, 3 eq.)를 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 NaHCO₃를 이용하여 pH 9로 조정하고, 여과시켜 불용성 물질을 제거하였다. 여과액을 진공에서 농축시켰다. 반응 혼합물을 DCM(50ml*3)으로 희석시키고, 염수(20ml)로 세척하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후 감압하에 농축시켜 잔사를 제공하였다. 잔사를 플래시 실리카겔 크로마토그래피(ISCO®; 12g SepaFlash® 실리카 플래시 칼럼, 25ml/분으로 0 내지 8% MeOH/DCM의 용리액)에 의해 정제하였다. 생성물인 화합물 2(130mg, 202.46 μmol, 43.86% 수율)를 황색 오일로서 얻었다.

[0814] ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400MHz) δ_H = 9.23 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.29 - 8.19 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.35 - 7.25 (m, 1H), 5.40 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.33 (s, 2H), 3.06 - 2.97 (m, 2H), 2.31 - 2.22 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 0.98 (d, *J* = 6.0 Hz, 6H).

[0815] **단계 4:** 1-(5-((5-아미노-6-클로로피리미딘-4-일)아미노)-2-플루오로-4-((3S,5R)-3,4,5-트라이메틸피페라진-1-일)페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-카복실산(**화합물 3**)



[0816]

[0817]

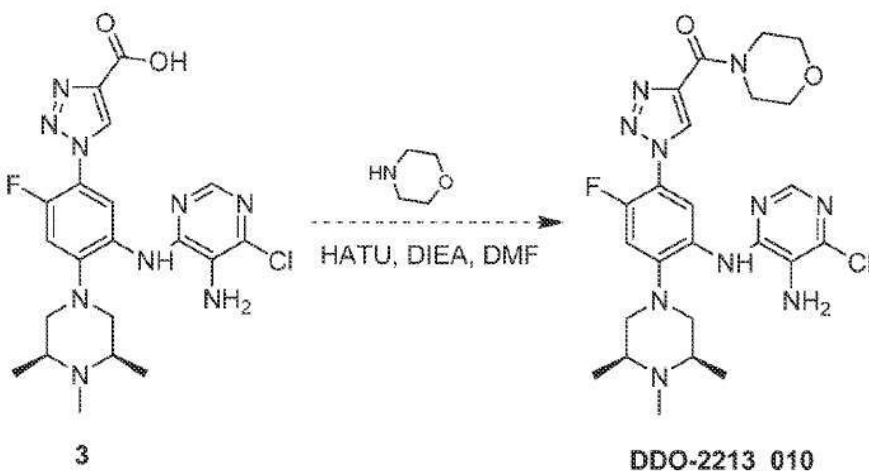
THF(4ml) 및 H₂O(1ml) 중 화합물 **2**(130mg, 265.34 μmol, 1 eq.)의 용액에 LiOH·H₂O(22mg, 530.68 μmol, 2 eq.)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 1N aq. HCl에 의해 pH = 5로 조절하고, 감압하에 농축시켜 잔사를 제공하였다. 생성물을 추가 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다. 화합물 **3**(120mg, 조절)을 황색 고체로서 얻었다.

[0818]

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400MHz) δ_H = 11.21 (s, 1H), 9.14 - 9.06 (m, 2H), 8.09 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.39 - 7.32 (m, 1H), 3.45 (s, 4H), 3.18 - 3.10 (m, 2H), 2.76 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H), 1.35 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H), 1.28 - 1.19 (m, 2H).

[0819]

단계 5: (1-(5-((5-아미노-6-클로로피리미딘-4-일)아미노)-2-플루오로-4-((3S,5R)-3,4,5-트라이메틸피페라진-1-일)페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)(몰폴리노)메탄온(DDO-2213_010)



[0820]

[0821]

DMF(5ml) 중 화합물 **3**(120mg, 252.15 μmol, 1 eq.) 및 몰폴린(44mg, 504.30 μmol, 44.38 μl, 2 eq.)의 용액에 HATU(144mg, 378.23 μmol, 1.5 eq) 및 DIEA(98mg, 756.45 μmol, 131.76 μl, 3 eq.)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 직접 농축시켰다. 잔사를 분취-HPLC(칼럼: Phenomenex Gemini-NX C18 75*30mm*5 μm; 이동상 A: 정제수(0.04% NH₃H₂O + 10mM NH₄HCO₃); 이동상 B: 아세토나이트릴; 구배: 11분에 10 내지 50% B)에 의해 정제하였다. **DDO-2213_010**(33mg, 60.40 μmol, 23.95% 수율, 99.75% 순도)을 백색 고체로서 얻었다.

[0822]

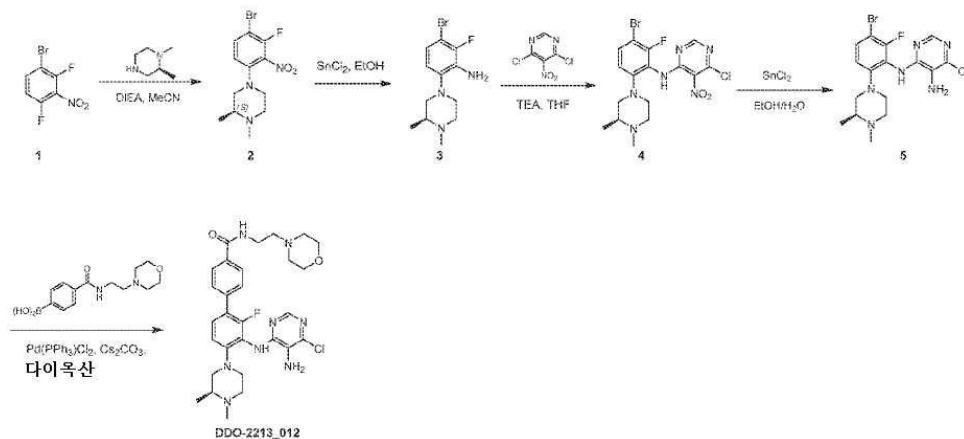
¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400MHz) δ_H = 8.97 (s, 1H), 8.25 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.30 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.33 (s, 6H), 3.00 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 2.54 - 2.51 (m, 2H), 2.29 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.17 (s, 3H), 0.98 (d, *J* = 6.0 Hz, 6H).

[0823]

HPLC R_t = 8분 크로마토그래피에서 2.947분, XBridge Shield RP18, 5 μm, 2.1*50mm, 순도 99.75%.

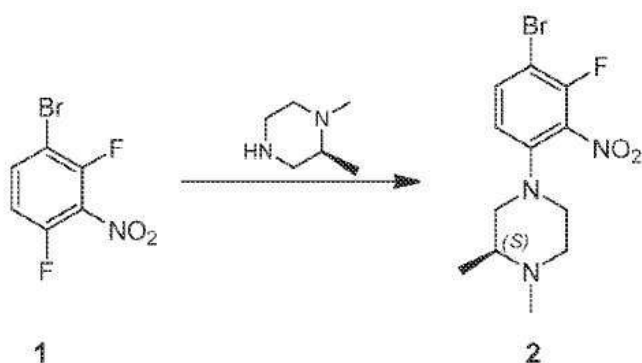
[0824] LCMS R_t = 4분 크로마토그래피에서 2.268분, XBridge Shield RP18, 5 μ m, 2.1*50mm, 순도 99.24%, 544.22 [M+H]⁺에 대한 MS ESI 계산치 545.22, 실측치 545.4.

[0825] **실시예 47. (S)-3'-((5-아미노-6-클로로피리미딘-4-일)아미노)-4'-(3,4-다이메틸피페라진-1-일)-2'-플루오로-N-(2-몰폴리노에틸)-[1,1'-바이페닐]-4-카복스아마이드(화합물 133, 표 3)**



[0826]

[0827] **단계 1: (S)-4-(4-브로모-3-플루오로-2-나이트로페닐)-1,2-다이메틸피페라진(화합물 2)**

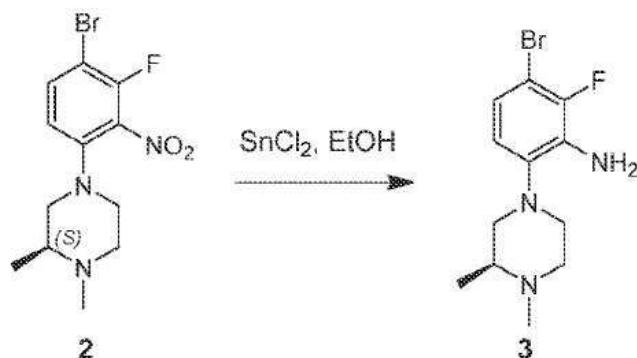


[0828]

[0829] CH₃CN(20ml) 중 화합물 1(2g, 8.40mmol, 1 eq.)의 용액에 (2S)-1,2-다이메틸피페라진(960mg, 8.40mmol, 1 eq.) 및 DIEA(2.17g, 16.81mmol, 2.93ml, 2 eq.)를 첨가하였다. 혼합물을 DCM(200ml)으로 희석시키고, 염수(50ml*3)로 세척하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후 감압하에 농축시켜 잔사를 제공하였다. 잔사를 플래시 실리카겔 크로마토그래피(ISCO®; 20g SepaFlash® 실리카 플래시 칼럼, 40ml/분에 0 내지 3% 메탄올/다이클로로메탄의 용리액)에 의해 정제하였다. 화합물 2(2.66g, 7.59mmol)를 황색 고체로서 얻었다.

[0830] ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400MHz) δ_H = 7.84 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.16 (J = 1.6, 9.2 Hz, 1H), 3.03 (s, 3H), 2.78 - 2.71 (m, 1H), 2.66 - 2.58 (m, 1H), 2.22 - 2.07 (m, 5H), 0.97 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

[0831] 단계 2: (S)-3-브로모-6-(3,4-다이메틸피페라진-1-일)-2-플루오로아닐린(화합물 3)

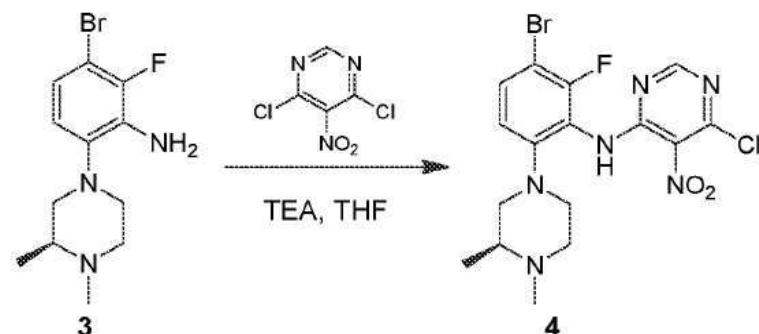


[0832]

[0833] EtOH(40ml) 및 H₂O(4ml) 중 화합물 2(2.66g, 8.01mmol, 1 eq.)의 용액에 SnCl₂·2H₂O(4.52g, 20.02mmol, 2.5 eq.)를 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 1N aq. NaHCO₃에 의해 pH = 9로 조절하였다. 여과액을 DCM(100ml)으로 희석시키고, 염수(50ml*2)로 세척하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후 감압하에 농축시켜 잔사를 제공하였다. 잔사를 플래시 실리카겔 크로마토그래피(ISCO®; 20g SepaFlash® 실리카 플래시 칼럼, 40ml/분으로 0 내지 14% MeOH/DCM의 용리액)에 의해 정제하였다. 생성물인 화합물 3(1.45g, 4.53mmol, 56.52% 수율)을 황색 고체로서 얻었다

[0834] ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400MHz) δ_H = 6.82 - 6.75 (m, 1H), 6.73 - 6.67 (m, 1H), 4.89 (s, 2H), 2.89 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 2.77 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.68 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 2.41 - 2.24 (m, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.00 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H).

[0835] 단계 3: (S)-N-(3-브로모-6-(3,4-다이메틸피페라진-1-일)-2-플루오로페닐)-6-클로로-5-나이트로피리미딘-4-아민(화합물 4)

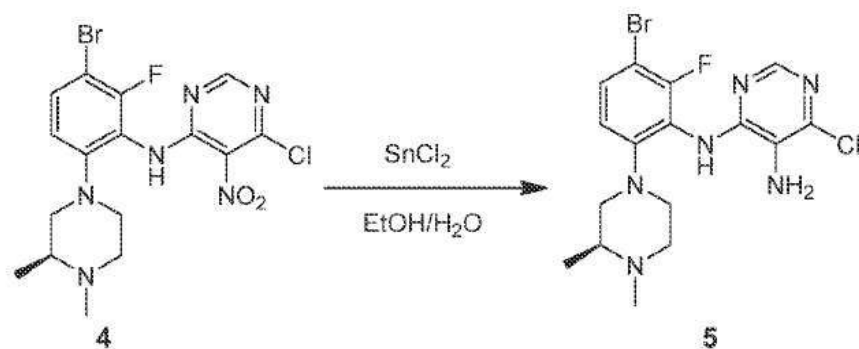


[0836]

[0837] THF(9ml) 중 화합물 3 (900mg, 2.98mmol, 1 eq.) 및 4,6-다이클로로-5-나이트로-피리미딘(1.16g, 5.96mmol, 2 eq.)의 용액에 TEA(905mg, 8.93mmol, 1.24ml, 3 eq.)를 첨가하였다. 혼합물을 40℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM(100ml*2)으로 희석시키고, 염수(50ml)로 세척하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후 감압하에 농축시켜 잔사를 제공하였다. 잔사를 플래시 실리카겔 크로마토그래피(ISCO®; 12g SepaFlash® 실리카 플래시 칼럼, 30ml/분으로 0 내지 8% MeOH/DCM의 용리액)에 의해 정제하였다. 화합물 4(830 mg, 1.44mmol, 48.50% 수율)를 갈색 고체로서 얻었다.

[0838] ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400MHz) δ_H = 9.89 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.69 - 7.56 (m, 1H), 6.98 - 6.87 (m, 1H), 3.27 - 3.18 (m, 2H), 3.01 - 2.86 (m, 2H), 2.83 - 2.67 (m, 3H), 2.66 - 2.54 (m, 3H), 1.15 - 1.08 (m, 3H).

[0839] 단계 4: (S)-N4-(3-브로모-6-(3,4-다이메틸피페라진-1-일)-2-플루오로페닐)-6-클로로피리미딘-4,5-다이아민(화합물 5)



[0840]

[0841]

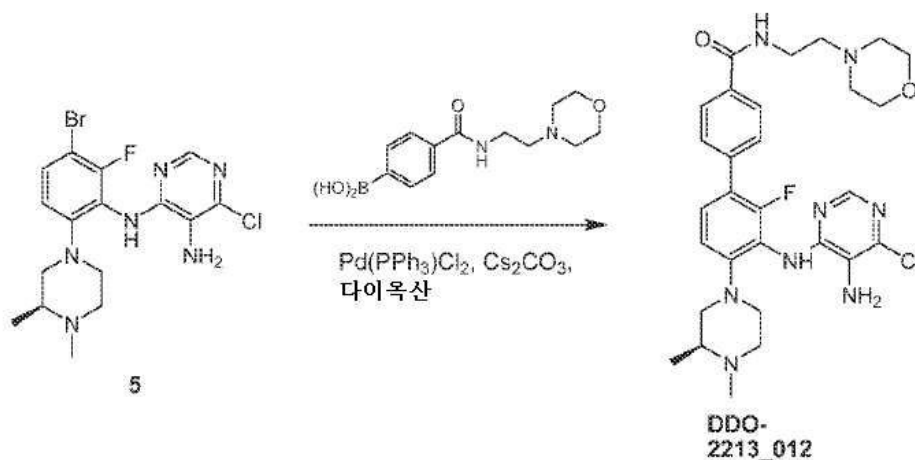
EtOH(20ml) 및 H₂O(6ml) 중 화합물 4(830mg, 1.81mmol, 1 eq.)의 용액에 SnCl₂·2H₂O(1.22g, 5.42mmol, 3 eq.)를 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 1N aq. NaHCO₃에 의해 pH = 9로 조절하였다. 여과액을 DCM(100ml)으로 희석시키고, 염수(50ml*2)로 세척하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후 감압하에 농축시켜 잔사를 제공하였다. 잔사를 플래시 실리카겔 크로마토그래피(ISCO®; 20g SepaFlash® 실리카 플래시 칼럼, 40ml/분으로 0 내지 16% MeOH/DCM의 용리액)에 의해 정제하였다. 화합물 5(460mg, 873.51 μmol, 48.38% 수율)를 황색 고체로서 얻었다.

[0842]

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ_H = 8.06 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.86 (dd, J = 1.2, 8.8 Hz, 1H), 5.48 (s, 2H), 3.44 - 3.26 (m, 1H), 3.20 - 3.15 (m, 1H), 2.99 - 2.90 (m, 2H), 2.73 - 2.66 (m, 2H), 2.45 - 2.37 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 0.90 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

[0843]

단계 5: (S)-3'-((5-아미노-6-클로로피리미딘-4-일)아미노)-4'-(3,4-다이메틸피페라진-1-일)-2'-플루오로-N-(2-몰폴리노에틸)-[1,1'-바이페닐]-4-카복스아마이드(DDO-2213_012)



[0844]

[0845]

다이옥산(4ml) 및 H₂O(0.8ml) 중 화합물 5(150mg, 349.07 μmol, 1 eq.), [4-(2-몰폴리노에틸카바모일)페닐]보론산(68mg, 244.35 μmol, 0.7 eq.), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(29mg, 34.91 μmol, 0.1 eq.)와 Cs₂CO₃(228mg, 698.13 μmol, 2 eq.)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지하였고, 이어서, 혼합물을 100℃에서 12시간 동안 N₂ 분위기하에 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM(50ml)으로 희석시키고, 염수(50ml)로 세척하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후 감압하에 농축시켜 잔사를 제공하였다. 잔사를 분취-HPLC(칼럼: Phenomenex Gemini-NX C18 75*30mm*3 μm; 이동상 A: 정제수(0.04%NH₃H₂O + 10mM NH₄HCO₃); 이동상 B: 아세토나이트릴; 구배: 11분에 10 내지 50% B)에 의해 정제하였다. 조절의 생성물 DDO-2213_012(26.1mg, 43.16 μmol, 12.36% 수율, 96.42% 순도)를 백색 고체로서 얻었다

[0846]

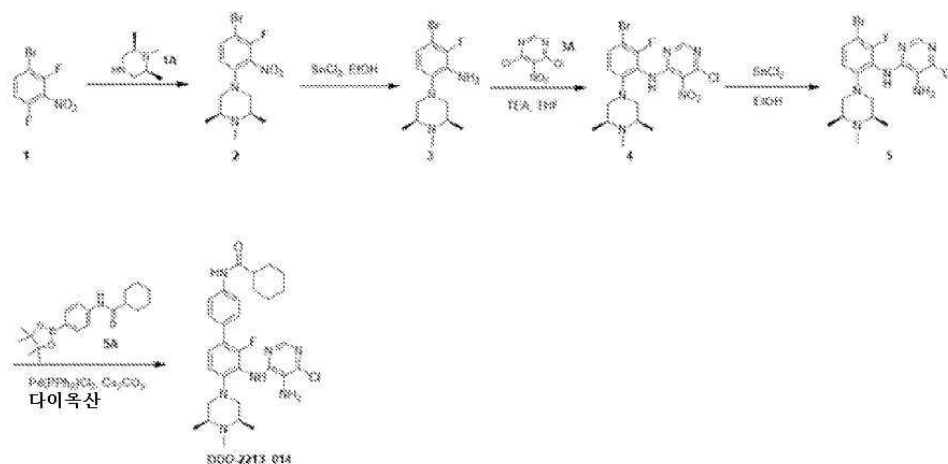
¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ_H = 8.46 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.59 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.40 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.45 (s, 2H), 3.57 (d, J =

4.0 Hz, 4H), 3.40 (q, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.36 - 3.30 (m, 7H), 3.00 (dd, $J = 12.0, 17.2$ Hz, 1H), 3.07 - 2.93 (m, 1H), 2.82 - 2.64 (m, 2H), 2.52 - 2.48 (m, 20H), 2.48 - 2.44 (m, 3H), 2.42 (s, 4H), 2.22 - 2.17 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.11 - 2.02 (m, 1H), 0.90 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H).

[0847] HPLC $R_t = 8$ 분 크로마토그래피에서 2.029분, XBridge Shield RP18, 5 μ m, 2.1*50mm, 순도 96.42%.

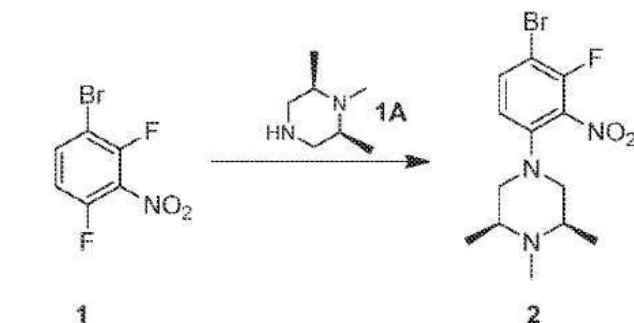
[0848] LCMS $R_t = 4$ 분 크로마토그래피에서 1.658분, XBridge Shield RP18, 5 μ m, 2.1*50mm, 순도 97.15%, 582.26 $[M+H]^+$ 에 대한 MS ESI 계산치 583.26, 실측치 583.5.

[0849] 실시예 48. N-(3'-((5-아미노-6-클로로피리미딘-4-일)아미노)-2'-플루오로-4'-((3S,5R)-3,4,5-트라이메틸피페라진-1-일)-[1,1'-바이페닐] yl)사이클로헥산카복사아마이드(화합물 134, 표 3)



[0850]

[0851] 단계 1: (2S,6R)-4-(4-브로모-3-플루오로-2-나이트로페닐)-1,2,6-트라이메틸피페라진(화합물 1)

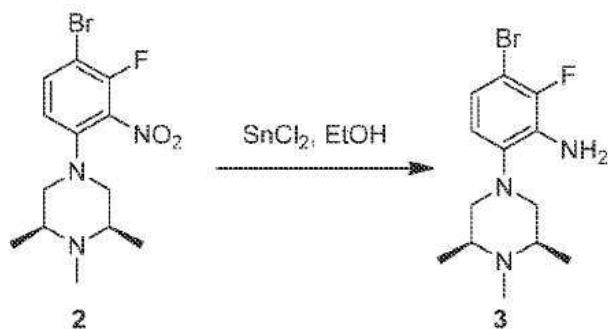


[0852]

[0853] $CH_3CN(20ml)$ 중 화합물 1(2g, 8.40mmol, 1 eq.) 및 화합물 1A(1.08g, 8.40mmol, 1 eq.)의 혼합물에 DIEA(2.17g, 16.80mmol, 2.93ml, 2 eq.)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 25°C에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM(100ml*3)으로 추출하였다. 합한 유기상을 염수(100ml*2)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과 후, 진공에서 농축시켰다. 반응 혼합물을 농축 건조시켰다. 조질의 생성물을 실리카겔 크로마토그래피(DCM:MeOH = 5%)에 의해 정제하였다. 화합물 2(2.9g, 8.26mmol, 98.32% 수율)를 황색 오일로서 얻었다.

[0854] ^1H NMR ($DMSO-d_6$, 400MHz) $\delta_H = 7.83$ (dd, $J = 8.0, 9.2$ Hz, 1H), 7.14 (dd, $J = 1.6, 9.2$ Hz, 1H), 3.04 - 2.97 (m, 2H), 2.63 (t, $J = 11.2$ Hz, 2H), 2.22 - 2.17 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.15 - 2.12 (m, 1H), 0.98 (d, $J = 6.0$ Hz, 6H).

[0855] 단계 2: 3-브로모-2-플루오로-6-((3S,5R)-3,4,5-트라이메틸피페라진-1-일)아닐린(화합물 2)

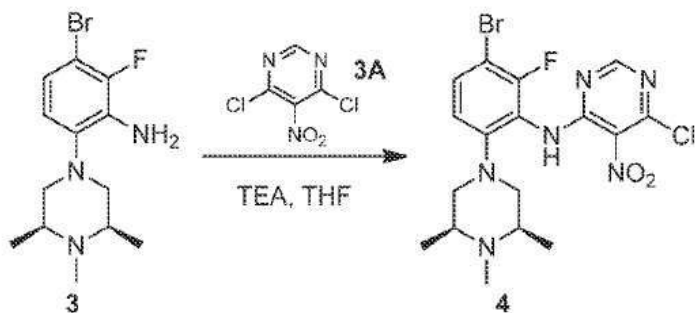


[0856]

[0857] EtOH(30ml) 및 H₂O(5ml) 중 화합물 2(2.9g, 8.38mmol, 1 eq.)의 혼합물에 SnCl₂·2H₂O(5.67g, 25.13mmol, 3 eq.)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 NaHCO₃(150ml)의 첨가에 의해 반응을 중단시키고, 이어서, DCM(100ml*3)으로 추출하였다. 합한 유기층을 감압하에 농축시켜 잔사를 제공하였다. 조질의 생성물을 실리카겔 크로마토그래피(DCM 중 5%의 MeOH)에 의해 정제하였다. 화합물 3(1.6g, 5.01mmol, 59.87% 수율)을 갈색 오일로서 얻었다.

[0858] ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400MHz) δ_H = 6.81 - 6.75 (m, 1H), 6.71 - 6.66 (m, 1H), 4.90 (s, 2H), 2.90 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 2.42 - 2.30 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 1.01 (d, *J* = 5.6 Hz, 6H).

[0859] 단계 3: N-(3-브로모-2-플루오로-6-((3S,5R)-3,4,5-트라이메틸피페라진-1-일)페닐)-6-클로로-5-나이트로피리미딘-4-아민(화합물 4)

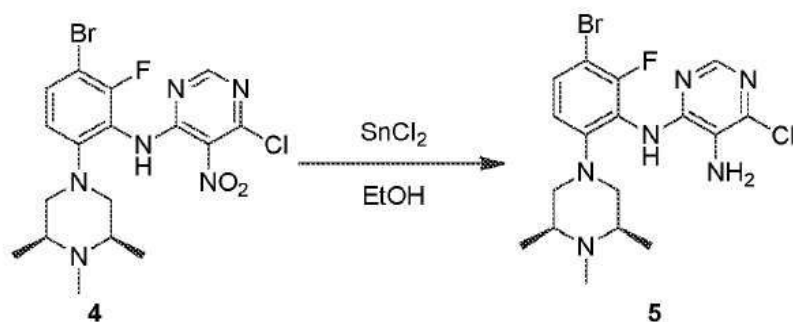


[0860]

[0861] THF(5ml) 중 화합물 3A(1.23g, 6.32mmol, 2 eq.) 및 TEA(960mg, 9.49mmol, 1.32ml, 3 eq.)의 혼합물에 THF(5ml) 중 화합물 3(1g, 3.16mmol, 1 eq.)의 혼합물을 첨가하였다. 반응 혼합물을 40℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM(50ml*3)으로 추출하였다. 합한 유기상을 염수(50ml*2)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후, 진공에서 농축시켰다. 조질의 생성물을 실리카겔 크로마토그래피(DCM 중 5%의 MeOH)에 의해 정제하였다. 화합물 4(1.3g, 2.22mmol, 70.18% 수율)를 황색 오일로서 얻었다.

[0862] ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400MHz) δ_H = 9.16 - 8.89 (m, 1H), 8.48 - 8.44 (m, 1H), 7.65 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.34 (s, 2H), 3.09 (q, *J* = 7.2 Hz, 4H), 2.88 - 2.66 (m, 3H), 1.18 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H).

[0863] 단계 4: N4-(3-브로모-2-플루오로-6-((3S,5R)-3,4,5-트라이메틸피페라진-1-일)페닐)-6-클로로피리미딘-4,5-다이아민(화합물 5)



[0864]

[0865]

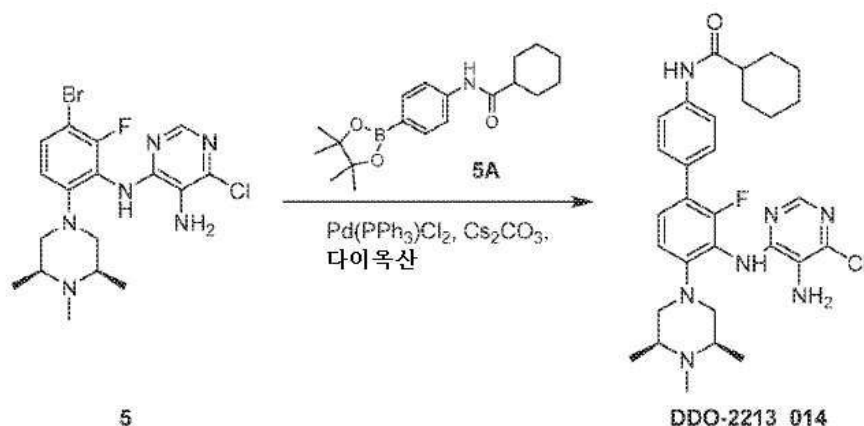
EtOH(10ml) 및 H₂O(2ml) 중 화합물 **4**(1.30g, 2.74mmol, 1 eq.)의 혼합물에 SnCl₂·2H₂O(1.86g, 8.23mmol, 3 eq.)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 NaHCO₃(150ml)의 첨가에 의해 반응을 중단시키고, 이어서, DCM(100ml*3)으로 추출하였다. 합한 유기층을 감압하에 농축시켜 잔사를 제공하였다. 조질의 생성물을 실리카겔 크로마토그래피(DCM 중 5%의 MeOH)에 의해 정제하였다. 화합물 **5**(640mg, 1.34mmol, 48.76% 수율)를 황색 오일로서 얻었다.

[0866]

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400MHz) δ_H = 8.11 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.55 - 7.48 (m, 1H), 6.87 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.47 (s, 2H), 4.11 (q, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.10 (q, *J* = 7.2 Hz, 4H), 2.38 - 2.11 (m, 3H), 1.09 - 0.91 (m, 6H).

[0867]

단계 5: N-(3'-((5-아미노-6-클로로피리미딘-4-일)아미노)-2'-플루오로-4'-((3S,5R)-3,4,5-트라이메틸피페라진-1-일)-[1,1'-바이페닐]-4-일)사이클로헥산카복스아마이드(DDO-2213_014)



[0868]

[0869]

화합물 **5A**를 실시예 42에 나타난 바와 같이 합성한다. N₂하에 다이옥산(4ml) 및 H₂O(0.5ml) 중 화합물 **5**(150mg, 338.03 μmol, 1 eq.) 및 화합물 **5A**(134mg, 405.64 μmol, 1.2 eq.)의 혼합물에 Pd(dppf)Cl₂(25mg, 33.80 μmol, 0.1 eq.) 및 Cs₂CO₃(220mg, 676.07 μmol, 2 eq.)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM(20ml*3)으로 추출하였다. 합한 유기상을 염수(10ml*2)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후, 진공에서 농축시켰다. 조질의 생성물을 역상 HPLC(칼럼: Phenomenex Gemini-NX C18 75*30mm*3 μm; 조건: [물(0.04% NH₃·H₂O+10mM NH₄HCO₃)-ACN]; B:33% 내지 73%, 12분)에 의해 정제하였다. DDO-2213_014(6.3mg, 20.05 μmol, 5.93% 수율, 96.20% 순도)를 백색 고체로서 얻었다.

[0870]

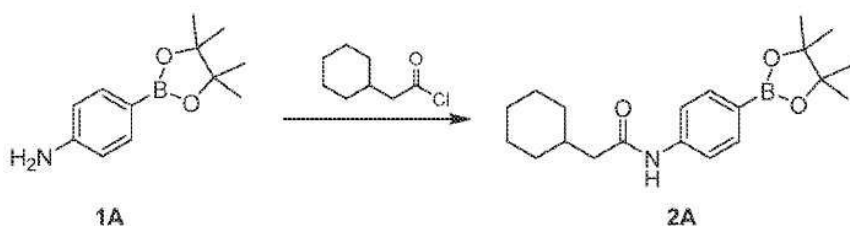
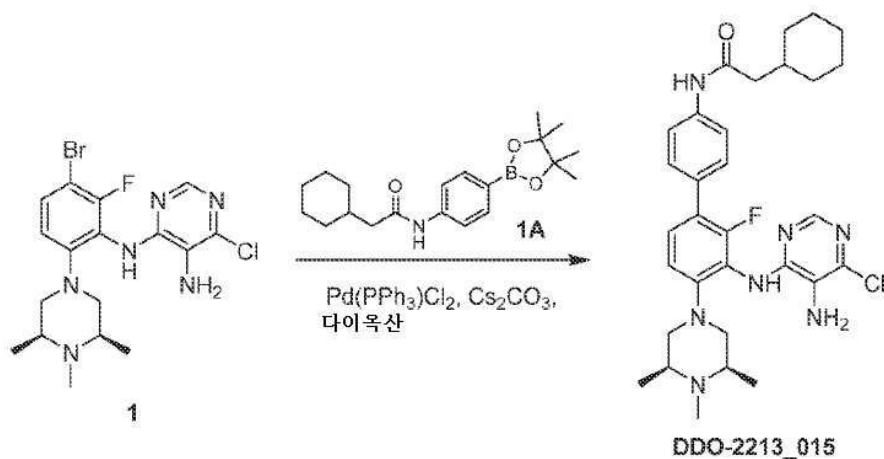
¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400MHz) δ_H = 9.91 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.70 - 7.66 (m, 3H), 7.42 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.32 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.45 (s, 2H), 3.04 (s, 2H), 2.39 - 2.13 (m, 6H), 1.78 (t, *J* = 15.2 Hz, 5H), 1.65 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 1.48 - 1.12 (m, 6H), 0.96 (s, 6H).

[0871]

HPLC R_t = 8분 크로마토그래피에서 2.78분, Ultimate XB-C18 3.0*50mm, 3 μm, 순도 96.20%.

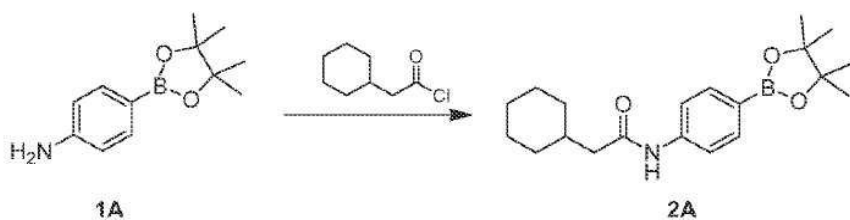
[0872] LCMS R_t = 4분 크로마토그래피에서 1.515분, Xtimate C18, 3 μ m, 2.1*30mm, 순도 95.33%. 565.27 [M+H]⁺에 대한 MS ESI 계산치 566.27, 실측치 566.4.

[0873] 실시예 49. N-(3'-((5-아미노-6-클로로피리미딘-4-일)아미노)-2'-플루오로-4'-((3S,5R)-3,4,5-트라이메틸피페라진-1-일)-[1,1'-바이페닐]-4-일)-2-사이클로헥실아세트아마이드(화합물 135, 표 3)



[0874]

[0875] 단계 1: 2-사이클로헥실-N-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐)아세트아마이드(DDO-2213_015)



[0876]

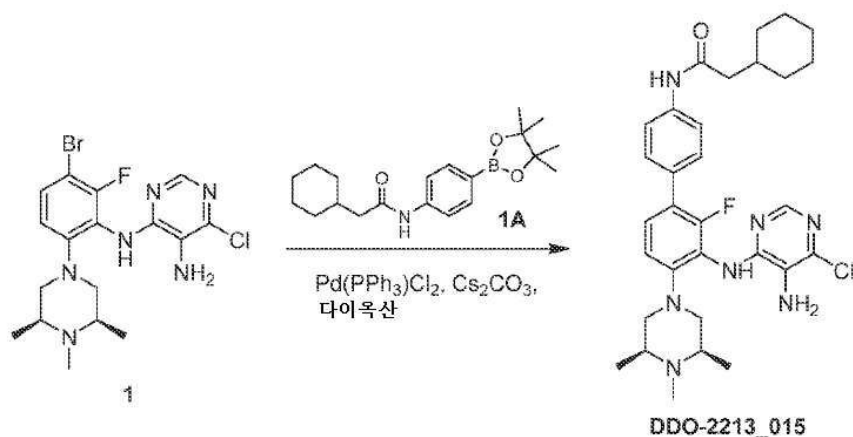
[0877] DCM(20ml) 중 화합물 1A(1g, 4.56mmol, 1 eq.) 및 2-사이클로헥실아세틸 클로라이드(953mg, 5.93mmol, 1.3 eq.)의 혼합물에 0℃에서 TEA(924mg, 9.13mmol, 1.27ml, 2 eq)를 한 번에 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 교반하고 나서, 4시간 동안 교반하였다. 잔사를 물(50ml)에 부었다. 수성상을 DCM(20ml*3)으로 추출하였다. 합한 유기상을 염수(50ml)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후, 진공에서 농축시켰다. 조질의 생성물 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. 화합물 2A(1.7g, 4.28mmol, 93.75% 수율, 86.4% 순도)를 밝은 황색 고체로서 얻었다.

[0878]

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ_H = 9.97 (s, 1H), 7.63 - 7.54 (m, 4H), 2.19 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 1.72 - 1.55 (m, 7H), 1.27 (s, 12H), 1.21 - 1.15 (m, 2H), 1.01 - 0.92 (m, 2H).

[0879]

단계 2: N-(3'-((5-아미노-6-클로로피리미딘-4-일)아미노)-2'-플루오로-4'-((3S,5R)-3,4,5-트라이메틸피페라진-1-일)-[1,1'-바이페닐]-4-일)-2-사이클로헥실아세트아마이드(DDO-2213_015)



[0880]

[0881]

화합물 **1**을 실시예 48에 나타낸 바와 같이 합성할 수 있다. N₂하에 다이옥산(4ml) 및 H₂O(0.5ml) 중 화합물 **1**(155mg, 349.07 μmol, 1 eq.) 및 화합물 **1A**(144mg, 418.88 μmol, 1.2 eq.)의 혼합물에 Pd(dppf)Cl₂(26mg, 34.91 μmol, 0.1 eq.) 및 Cs₂CO₃(227.47mg, 698.13 μmol, 2 eq.)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM(20ml*3)으로 추출하였다. 합한 유기상을 염수(10ml*2)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후, 진공에서 농축시켰다. 반응 혼합물을 농축 건조시켰다. 잔사를 분취-HPLC(칼럼: Phenomenex Gemini-NX C18 75*30mm*3 μm; 조건: [물(0.04% NH₃H₂O + 10mM NH₄HCO₃)-ACN]; B:33% 내지 73%, 12분)에 의해 정제하였다. **DDO-2213_015**(48.1mg, 92.79 μmol, 26.58% 수율, 96.82% 순도)를 백색 고체로서 얻었다.

[0882]

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400MHz) δ_H = 9.96 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.72 - 7.64 (m, 3H), 7.43 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.32 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 3.00 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 2.42 (t, *J* = 11.2 Hz, 2H), 2.24 - 2.06 (m, 7H), 1.85 - 1.57 (m, 6H), 1.31 - 1.10 (m, 3H), 1.04 - 0.95 (m, 2H), 0.92 (d, *J* = 6.0 Hz, 6H).

[0883]

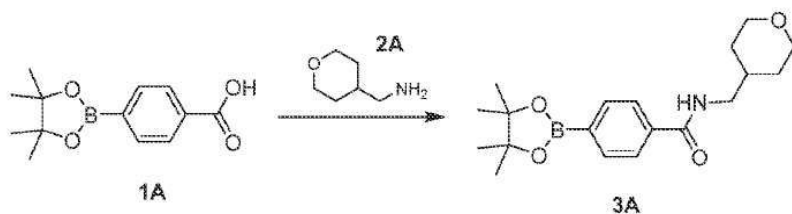
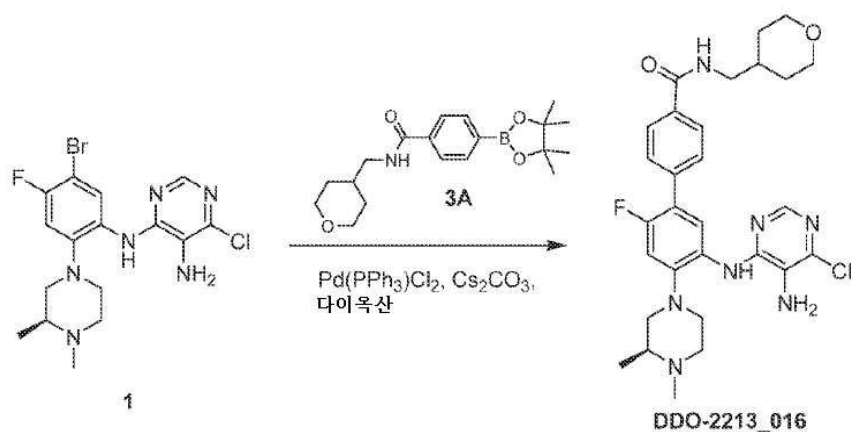
HPLC R_t = 8분 크로마토그래피에서 2.95분, Ultimate XB-C18 3.0*50mm, 3 μm, 순도 96.82%.

[0884]

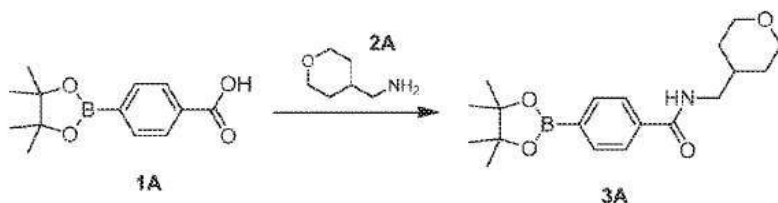
LCMS R_t = 4분 크로마토그래피에서 1.616분, Xtimate C18, 3 μm, 2.1*30mm, 순도 99.41%. 579.29 [M+H]⁺에 대한 MS ESI 계산치 580.29, 실측치 580.4.

[0885]

실시예 50. (S)-5'-((5-아미노-6-클로로피리미딘-4-일)아미노)-4'-(3,4-다이메틸피페라진-1-일)-2'-플루오로-N-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-[1,1'-바이페닐]-4-카복스아마이드(화합물 136, 표 3)



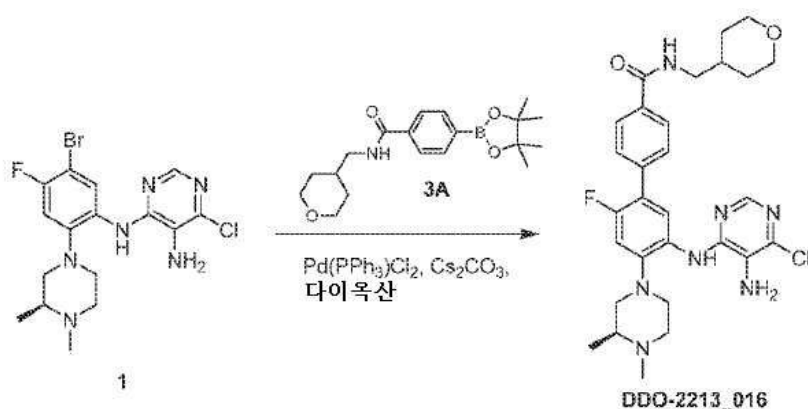
단계 1: N-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤즈아미드(화합물 3A)



DMF(20ml) 중 화합물 **1A** (2g, 8.06mmol, 1 eq.) 및 화합물 **2A**(1.11g, 9.67mmol, 1.2 eq.)의 혼합물에 HATU(4.60g, 12.09mmol, 1.5 eq.) 및 TEA(1.63g, 16.12mmol, 2.24ml, 2 eq.)를 첨가하였다. 혼합물을 DCM(100ml*3)으로 추출하였다. 합한 유기상을 염수(100ml*2)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후, 진공에서 농축시켰다. 조질의 생성물을 실리카겔 크로마토그래피(ISCO®; 20g SepaFlash® 실리카 플래시 칼럼, 40ml/분에 0 내지 20% MeOH/DCM 에터 구배의 용리액)에 의해 정제하였다. 화합물 **3A**(3.5g, 7.55mmol, 93.63% 수율)를 백색 고체로서 얻었다.

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400MHz) δ_H = 7.85 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.74 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.87-3.81 (m, , 2H), 3.35 (s, 1H), 3.29 - 3.21 (m, 2H), 3.17 - 3.12 (m, 2H), 1.30 (s, 12H), 1.19 - 1.16 (m, 5H).

단계 2: (S)-5'-((5-아미노-6-클로로피리미딘-4-일)아미노)-4'-((3,4-다이메틸피페라진-1-일)-2'-플루오로-N-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)-[1,1'-바이페닐]-4-카복스아미드(DDO-2213_016)



[0892]

[0893]

화합물 **1**을 실시예 37에 나타낸 바와 같이 합성한다. N₂하에 다이옥산(4mℓ) 및 H₂O(0.5mℓ) 중 화합물 **1**(150mg, 349.07 μmol, 1 eq.) 및 화합물 **3A**(145mg, 418.88 μmol, 1.2 eq.)의 혼합물에 Pd(dppf)Cl₂(26mg, 34.91 μmol, 0.1 eq.) 및 Cs₂CO₃(227mg, 698.13 μmol, 2 eq.)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM(200mℓ*3)으로 추출하였다. 합한 유기상을 염수(100mℓ*2)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후, 진공에서 농축시켰다. 반응 혼합물을 농축 건조시켰다. 잔사를 분취-HPLC(칼럼: Phenomenex Gemini-NX C18 75*30mm*3μm; 조건: [물(0.04%NH₃H₂O + 10mM NH₄HCO₃)-ACN]; B:23% 내지 53%,11분)에 의해 정제하였다. **DDO-2213_016**(28mg, 47.66 μmol, 13.65% 수율, 96.70% 순도)을 백색 고체로서 얻었다.

[0894]

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400MHz) δ_H = 8.53 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.92 (dd, *J* = 2.4, 8.4 Hz, 3H), 7.81 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.07 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 3.92 – 3.81 (m, 2H), 3.31 – 3.22 (m, 3H), 3.17 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.01 – 2.91 (m, 2H), 2.82 – 2.71 (m, 2H), 2.48 – 2.42 (m, 1H), 2.35 – 2.24 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.80 (dt, *J* = 3.6, 7.2 Hz, 1H), 1.60 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 1.27–1.14 (m, 2H), 0.96 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H).

[0895]

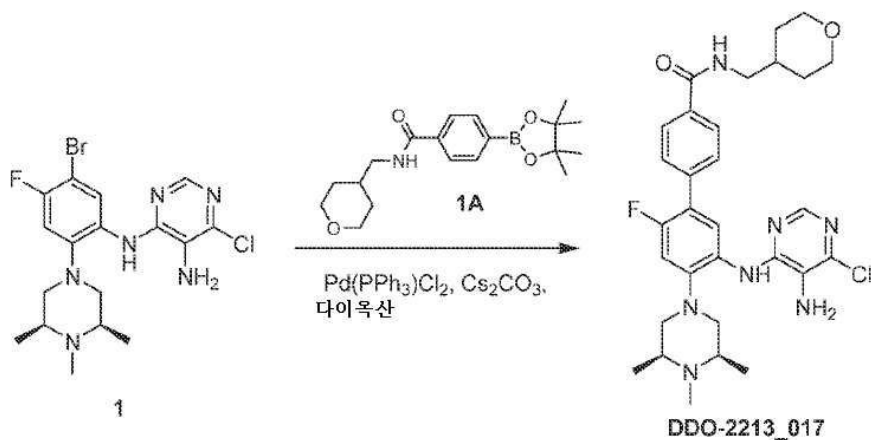
HPLC R_t = 8분 크로마토그래피에서 3.371분, XBridge Shield RP18, 5 μm, 2.1*50mm, 순도 96.70%.

[0896]

LCMS R_t = 4분 크로마토그래피에서 2.598분, XBridge Shield RP18, 5μm, 2.1*50mm, 순도 97.59%. 567.25 [M+H]⁺에 대한 MS ESI 계산치 568.25, 실측치 568.4.

[0897]

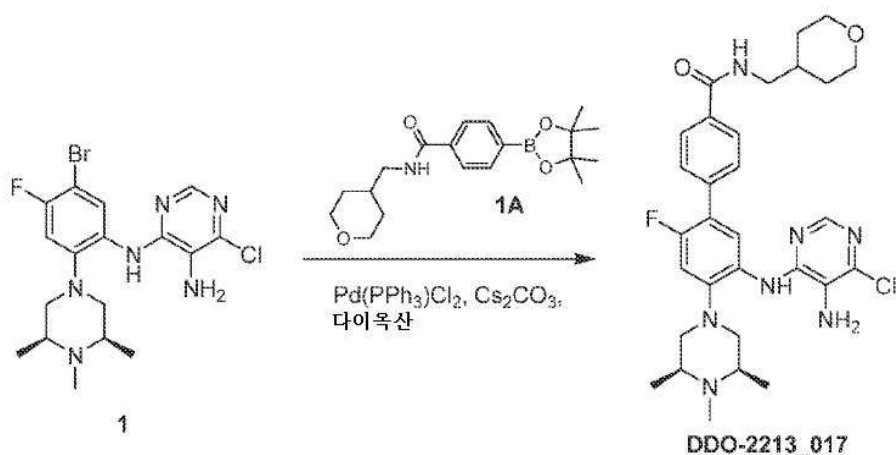
실시예 51. N-(5'-((5-아미노-6-클로로피리미딘-4-일)아미노)-2'-플루오로-4'-((3S,5R)-3,4,5-트라이메틸피페라진-1-일)-[1,1'-바이페닐]-4-일)뷰티르아마이드(화합물 137, 표 3)



[0898]

[0899]

단계 1: N-(5'-((5-아미노-6-클로로피리미딘-4-일)아미노)-2'-플루오로-4'-((3S,5R)-3,4,5-트라이메틸피페라진-1-일)-[1,1'-바이페닐]-4-일)뷰티르아마이드(DDO-2213_017)



[0900]

[0901]

화합물 1을 실시예 38에 나타난 바와 같이 합성하고, 화합물 1A를 실시예 50에 나타난 바와 같이 합성한다. N₂ 하에 다이옥산(4ml) 및 H₂O(0.5ml) 중 화합물 1(200mg, 450.71 μmol, 1 eq.) 및 화합물 1A(187mg, 540.85 μmol, 1.2 eq.)의 혼합물에 Pd(dppf)Cl₂(33mg, 45.07 μmol, 0.1 eq.) 및 Cs₂CO₃(294mg, 901.42 μmol, 2 eq.)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM(50ml*3)으로 추출하였다. 합한 유기상을 염수(50ml*2)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후, 진공에서 농축시켰다. 반응 혼합물을 농축 건조시켰다. 잔사를 분취-HPLC(칼럼: Phenomenex luna C18 80*40mm*3μm; 조건: [물(0.05%NH₃H₂O + 10mM NH₄HCO₃)-ACN]); B:42% 내지 72%, 8분)에 의해 정제하였다. DDO-2213_017(15.3mg, 26.03 μmol, 5.78% 수율, 99.05% 순도)을 백색 고체로서 얻었다.

[0902]

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400MHz) δ_H = 8.54 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.96 - 7.88 (m, 3H), 7.80 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.04 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 3.90 - 3.79 (m, 3H), 3.17 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.97 (d, *J* = 10.4 Hz, 2H), 2.48 - 2.41 (m, 2H), 2.27 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.87 - 1.74 (m, 1H), 1.60 (d, *J* = 12.8 Hz, 2H), 1.26 - 1.14 (m, 3H), 0.97 (d, *J* = 6.0 Hz, 6H).

[0903]

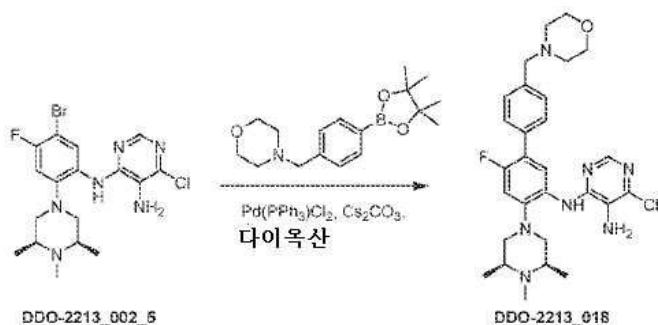
HPLC R_t = 8분 크로마토그래피에서 2.16분, Ultimate XB-C18 3.0*50mm, 3μm, 순도 99.05%.

[0904]

LCMS R_t = 4분 크로마토그래피에서 1.711분, Xtimate C18, 3μm, 2.1*30mm, 순도 96.71%, 581.27 [M+H]⁺에 대한 MS ESI 계산치 582.27, 실측치 582.4.

[0905]

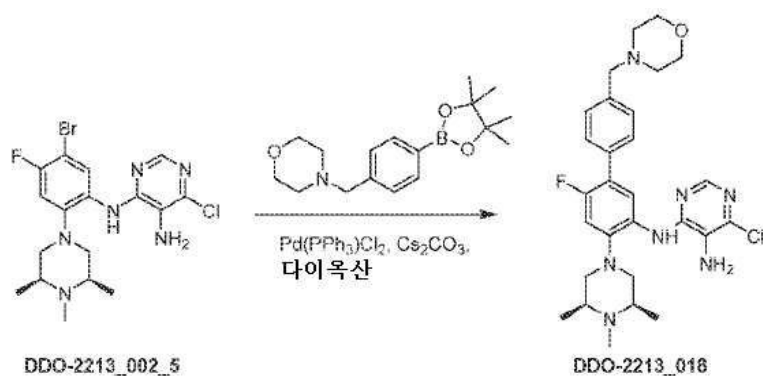
실시예 52. 6-클로로-N4-(6-플루오로-4'-(몰폴리노메틸)-4-((3S,5R)-3,4,5-트라이메틸피페라진-1-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)피리미딘-4,5-다이아민(화합물 138, 표 3)



[0906]

[0907]

단계 1: 6-클로로-N4-(6-플루오로-4'-(몰폴리노메틸)-4-((3S,5R)-3,4,5-트라이메틸피페라진-1-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)피리미딘-4,5-다이아민(DDO-2213_018)



[0908]

[0909]

DDO-2213_002_5를 실시예 38에 나타낸 바와 같이 합성한다. 다이옥산(4ml) 및 H₂O(0.8ml) 중 DDO-2213_002_5(200mg, 450.71 μmol, 1 eq.), 4-[[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]메틸] 몰폴린(164mg, 540.85 μmol, 1.2 eq.), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(37mg, 45.07 μmol, 0.1 eq.)와 Cs₂CO₃(294mg, 901.42 μmol, 2 eq.)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지하고, 이어서, 혼합물을 N₂ 분위기하에 100℃에서 12 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM(50ml)으로 희석시키고, 염수(20ml×3)로 세척하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후 감압하에 농축시켜 잔사를 제공하였다. 잔사를 분취-HPLC(칼럼: Phenomenex luna C18 80*40 mm*3μm; 이동상 A: 정제수(0.05% 수산화암모늄 v/v); 이동상 B: 아세토나이트릴; 구배:11분에 43 내지 73% B)에 의해 정제하였다. DDO-2213_018(50.8mg, 91.44 μmol, 20.29% 수율, 97.21% 순도)을 백색 고체로서 얻었다.

[0910]

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ_H = 8.14 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.53 - 7.36 (m, 4H), 7.03 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 3.59 (t, J = 4.4 Hz, 4H), 3.50 (s, 2H), 3.00 - 2.90 (m, 2H), 2.49 - 2.43 (m, 2H), 2.42 - 2.34 (m, 4H), 2.32 - 2.23 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 0.98 (d, J = 6.0 Hz, 6H).

[0911]

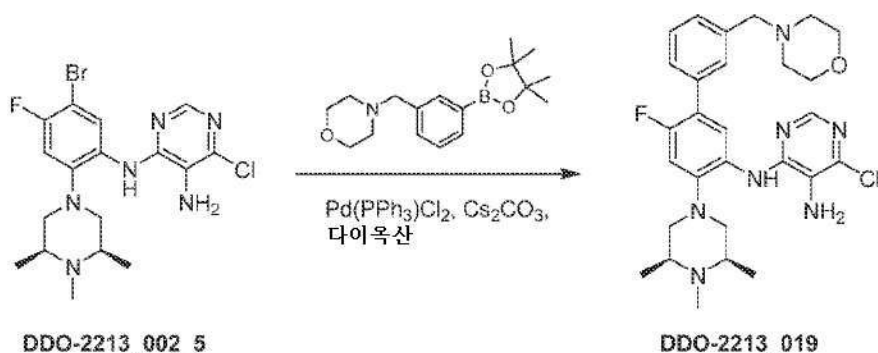
HPLC R_t = 8분 크로마토그래피에서 2.72분, Ultimate XB-C18 3.0*50mm, 3 μm, 순도 97.21%.

[0912]

LCMS R_t = 4분 크로마토그래피에서 1.513분, Xtimate C18, 3μm, 2.1*30mm, 순도 97.66%, 540.07 [M+H]⁺에 대한 MS ESI 계산치 541.07, 실측치 540.4.

[0913]

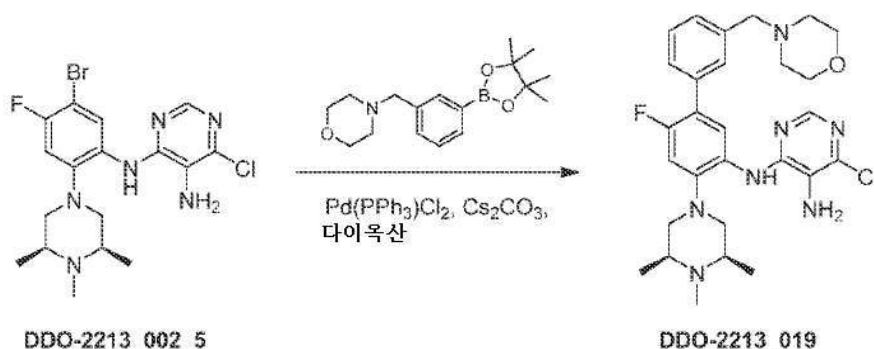
실시예 53. 6-클로로-N4-(6-플루오로-3'-(몰폴리노메틸)-4-((3S,5R)-3,4,5-트라이메틸피페라진-1-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)피리미딘-4,5-다이아민(화합물 139, 표 3)



[0914]

[0915]

단계 1: 6-클로로-N4-(6-플루오로-3'-(몰폴리노메틸)-4-((3S,5R)-3,4,5-트라이메틸피페라진-1-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)피리미딘-4,5-다이아민(DDO-2213_019)



[0916]

[0917]

DDO-2213_002_5를 실시예 38에 나타낸 바와 같이 합성한다. 다이옥산(4ml) 및 H₂O(0.8ml) 중 DDO-2213_002_5(200mg, 450.71 μmol, 1 eq.), 4-[[3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐]메틸]몰폴린(164mg, 540.85 μmol, 1.2 eq.), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(37mg, 45.07 μmol, 0.1 eq.) 및 Cs₂CO₃(294mg, 901.42 μmol, 2 eq.)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지하고, 이어서, 혼합물을 100℃에서 12시간 동안 N₂ 분위기하에 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM(100ml)으로 희석시키고, 염수(50ml)로 세척하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후 감압하에 농축시켜 잔사를 제공하였다. 잔사를 분취-HPLC(Phenomenex luna C18 80*40mm*3 μm; 물 (0.05% 수산화암모늄)-ACN)에 의해 정제하였다. DDO-2213_019(41.5mg, 75.17 μmol, 16.68% 수율, 97.82% 순도)를 백색 고체로서 얻었다.

[0918]

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400MHz) δ_H = 8.13 (s, 1H), 7.88 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.43 - 7.38 (m, 2H), 7.34 - 7.28 (m, 1H), 7.02 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 3.57 (s, 4H), 3.52 (s, 2H), 3.00 - 2.90 (m, 2H), 2.46 (s, 2H), 2.37 (s, 4H), 2.31 - 2.22 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 0.97 (d, *J* = 6.0 Hz, 6H).

[0919]

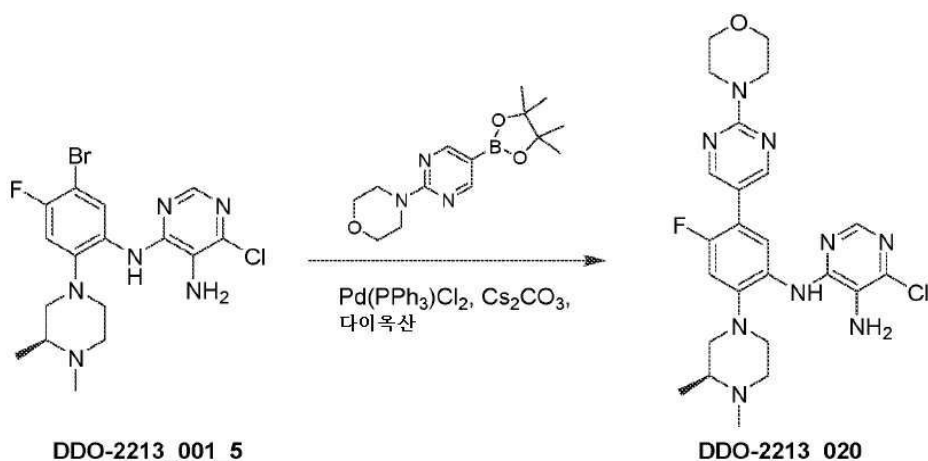
HPLC R_t = 8분 크로마토그래피에서 2.82분, Ultimate XB-C18 3.0*50mm, 3 μm, 순도 97.82%.

[0920]

LCMS R_t = 4분 크로마토그래피에서 1.574분, Xtimate C18, 3 μm, 2.1*30mm, 순도 99.81%, 539.26 [M+H]⁺에 대한 MS ESI 계산치 540.26, 실측치 540.4.

[0921]

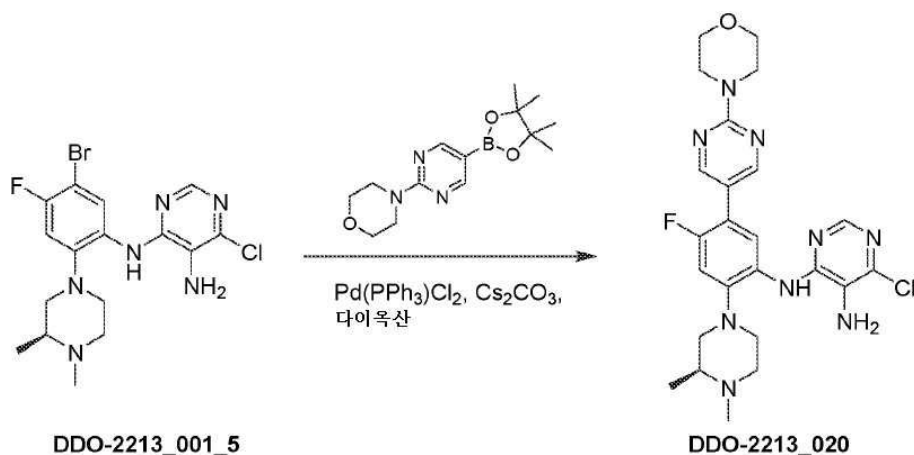
실시예 54. (표 3은 이 화합물을 하기와 같이 나타냄) (S)-6-클로로-N4-(2-(3,4-다이메틸피페라진-1-일)-4-플루오로-5-(2-몰폴리노피리미딘-5-일)페닐)피리미딘-4,5-다이아민(화합물 140, 표 3)



[0922]

[0923]

단계 1: (S)-6-클로로-N4-(2-(3,4-다이메틸피페라진-1-일)-4-플루오로-5-(2-몰폴리노피리미딘-5-일)페닐)피리미딘-4,5-다이아민(DDO-2213_020)



[0924]

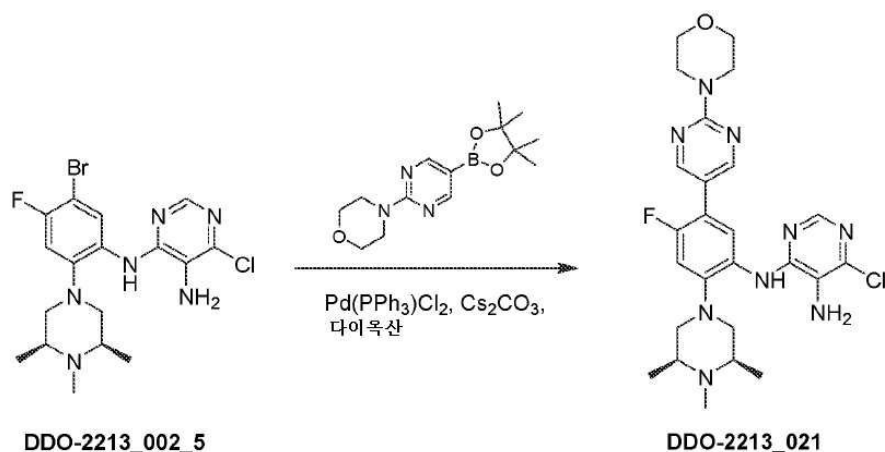
[0925] DDO-2213_001_5를 실시예 37에 나타낸 바와 같이 합성한다. 다이옥산(4ml) 및 H₂O(0.8ml) 중 DDO-2213_001_5(150mg, 349.07 μ mol, 1 eq.), 4-[5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피리미딘-2-일]몰폴린(122mg, 418.88 μ mol, 1.2 eq.), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(28mg, 34.91 μ mol, 0.1 eq.)과 Cs₂CO₃(227mg, 698.13 μ mol, 2 eq.)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지하고, 이어서, 혼합물을 100℃에서 12시간 동안 N₂ 분위기하에 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM(100ml)으로 희석시키고, 염수(50ml)로 세척하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후 감압하에 농축시켜 잔사를 제공하였다. 잔사를 분취-HPLC(칼럼: Phenomenex Gemini-NX C18 75*30mm*3 μ m; 이동상 A: 정제수(0.05%NH₃H₂O + 10mM NH₄HCO₃); 이동상 B: 아세토나이트릴; 구배:11분에 30 내지 60% B)에 의해 정제하였다. DDO-2213_020(69.3mg, 133.60 μ mol, 38.27% 수율, 99.09% 순도)을 백색 고체로서 얻었다.

[0926] ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ _H = 8.55 (s, 2H), 8.11 (s, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.11 - 7.01 (m, 1H), 5.35 (s, 2H), 3.77 - 3.63 (m, 8H), 2.99 - 2.86 (m, 2H), 2.80 - 2.69 (m, 2H), 2.47 - 2.39 (m, 1H), 2.31 - 2.23 (m, 1H), 2.18 (s, 4H), 0.95 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H).

[0927] HPLC *R*_t = 8분 크로마토그래피에서 3.487분, XBridge Shield RP18, 5 μ m, 2.1*50mm, 순도 99.09%.

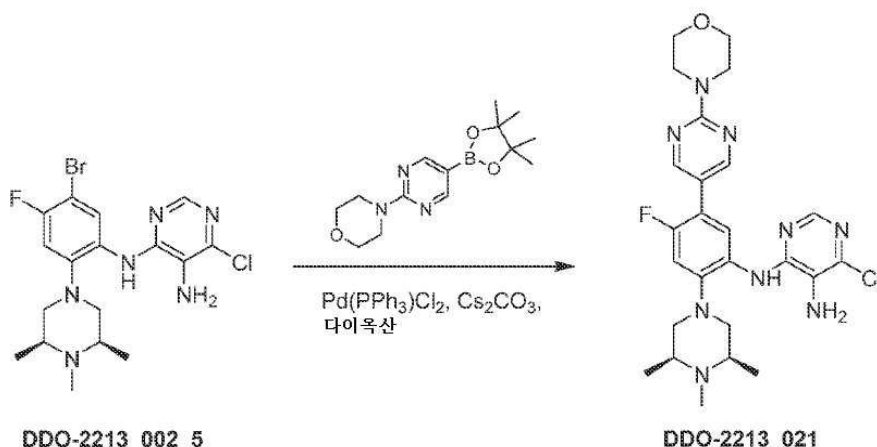
[0928] LCMS *R*_t = 4분 크로마토그래피에서 2.674분, XBridge Shield RP18, 5 μ m, 2.1*50mm, 순도 99.49%, 513.22 [M+H]⁺에 대한 MS ESI 계산치 514.22, 실측치 514.3.

[0929] 실시예 55.
6-클로로-N4-(4-플루오로-5-(2-몰폴리노피리미딘-5-일)-2-((3S,5R)-3,4,5-트라이메틸피페라진-1-일)페닐)피리미딘-4,5-다이아민(화합물 141, 표 3)



[0930]

[0931] 단계 1: 6-클로로-N4-(4-플루오로-5-(2-몰폴리노피리미딘-5-일)-2-((3S,5R)-3,4,5-트라이메틸페라진-1-일)페닐)피리미딘-4,5-다이아민(DDO-2213_021)



[0932]

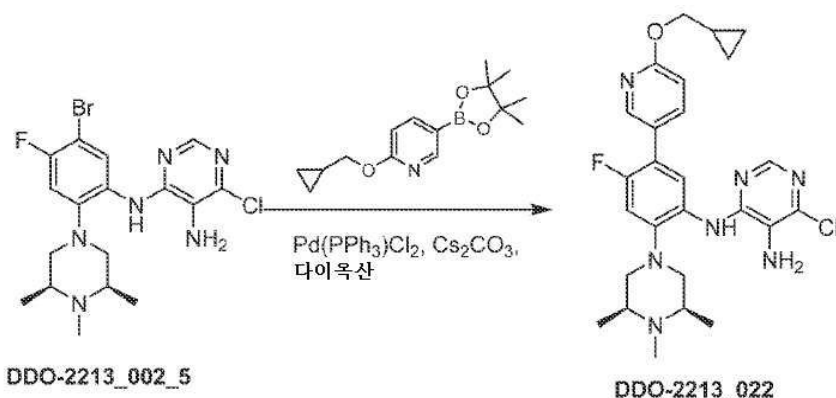
[0933] DDO-2213_002_5를 실시예 38에 나타낸 바와 같이 합성한다. 다이옥산(4ml) 및 H₂O(0.8ml) 중 DDO-2213_002_5(200mg, 450.71 μmol, 1 eq.), 4-[5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피리미딘-2-일]몰폴린(157mg, 540.85 μmol, 1.2 eq.), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(37mg, 45.07 μmol, 0.1 eq.) 및 Cs₂CO₃(294mg, 901.42 μmol, 2 eq.)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지하고, 이어서, 혼합물을 100℃에서 12시간 동안 N₂ 분위기하에 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM(100ml)으로 희석시키고, 염수(50ml)로 세척하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후 감압하에 농축시켜 잔사를 제공하였다. 잔사를 플래시 실리카겔 크로마토그래피(ISCO[®]; 12g SepaFlash[®] 실리카 플래시 칼럼, 30ml/분에 0 내지 10% 메탄올/다이클로로메탄의 용리액)에 의해 정제하였다. 생성물을 20℃에서 MeOH(5ml)로부터 재결정화에 의해 정제하였다. DDO-2213_021(45mg, 81.45 μmol, 18.07% 수율, 95.57% 순도)을 백색 고체로서 얻었다.

[0934] ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ_H = 8.55 (s, 2H), 8.18 - 8.07 (m, 1H), 7.93 - 7.86 (m, 1H), 7.84 - 7.78 (m, 1H), 7.10 - 6.99 (m, 1H), 5.35 (s, 2H), 3.81 - 3.59 (m, 8H), 2.97 - 2.87 (m, 2H), 2.48 - 2.38 (m, 2H), 2.31 - 2.20 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 0.96 (d, J = 6.0 Hz, 6H).

[0935] HPLC R_t = 8분 크로마토그래피에서 3.06분, Ultimate XB-C18 3.0*50mm, 3 μm, 순도 95.57%.

[0936] LCMS R_t = 4분 크로마토그래피에서 2.000분, Xtimate C18, 3 μm, 2.1*30mm, 순도 97.83%, 527.23 [M+H]⁺에 대한 MS ESI 계산치 528.23, 실측치 528.3.

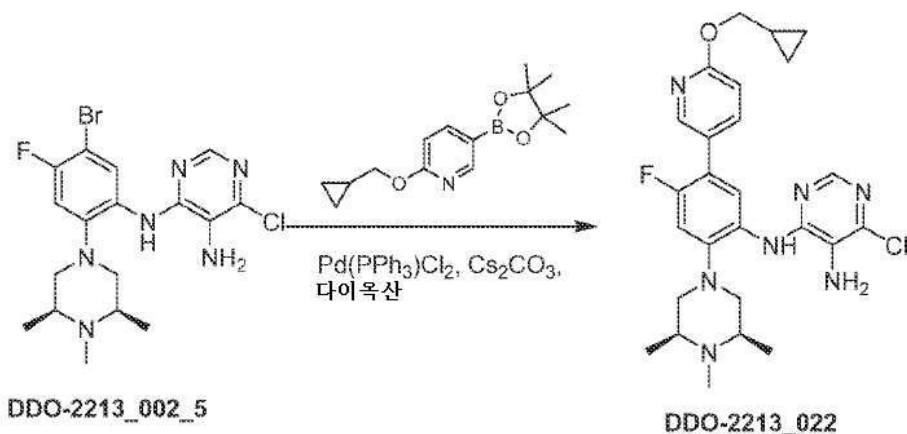
[0937] 실시예 56. 6-클로로-N4-(5-(6-(사이클로프로필메톡시)피리딘-3-일)-4-플루오로-2-((3S,5R)-3,4,5-트라이메틸페라진-1-일)페닐)피리미딘-4,5-다이아민(화합물 142, 표 3)



[0938]

[0939] 단계 1: 6-클로로-N4-(5-(6-(사이클로프로필메톡시)피리딘-3-일)-4-플루오로-2-((3S,5R)-3,4,5-트라이메틸페라진-1-일)페닐)피리미딘-4,5-다이아민(화합물 142, 표 3)

라진-1-일)페닐)피리미딘-4,5-다이아민(DDO-2213_022)



[0940]

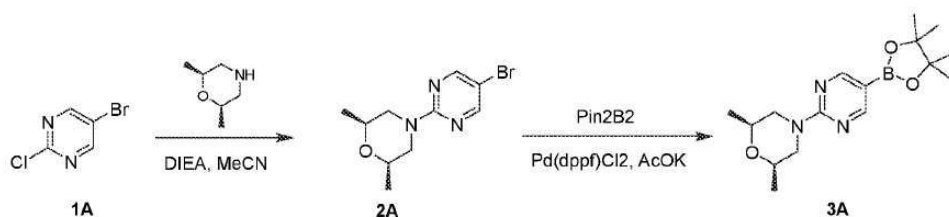
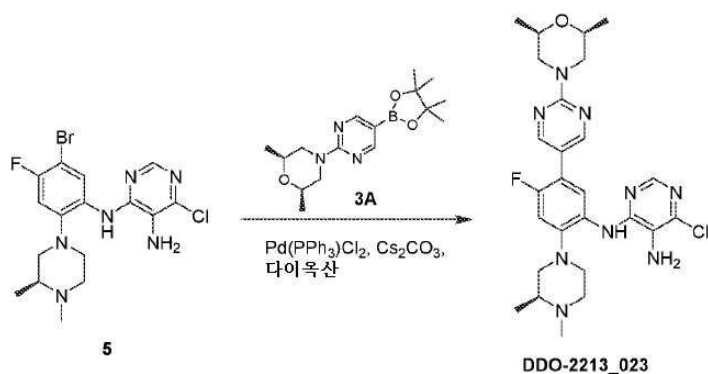
[0941] DDO-2213_002_5를 실시예 38에 나타낸 바와 같이 합성한다. 다이옥산(4ml) 및 H₂O(0.8ml) 중 DDO-2213_002_5(200mg, 450.71 μmol, 1 eq) 및 2-(사이클로프로필메톡시)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피리딘(124mg, 450.71 μmol, 1 eq)의 혼합물에 N₂하에 Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(37mg, 45.07 μmol, 0.1 eq) 및 Cs₂CO₃(147mg, 450.71 μmol, 1 eq)를 한 번에 첨가하였다. 혼합물을 100℃로 가열하고 나서, 12시간 동안 교반하였다. 잔사를 물(20ml)에 부었다. 수성상을 에틸 아세테이트(10ml*3)로 추출하였다. 합한 유기상을 염수(20ml)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후, 진공에서 농축시켰다. 잔사를 분취 HPLC(칼럼: Phenomenex luna C18 80*40mm*3μm; 이동상: [물(0.05% 수산화암모늄 v/v)-ACN]; B%:45% 내지 95%; 20분)에 의해 정제하였다. DDO-2213_022(35.9mg, 69.70 μmol, 15.46% 수율, 99.41% 순도)를 백색 고체로서 얻었다.

[0942] ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ_H = 8.27 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.04 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.12 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.94 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 2.45 (t, J = 10.8 Hz, 2H), 2.31 - 2.22 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.32 - 1.20 (m, 1H), 0.96 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 0.60 - 0.51 (m, 2H), 0.37 - 0.29 (m, 2H)

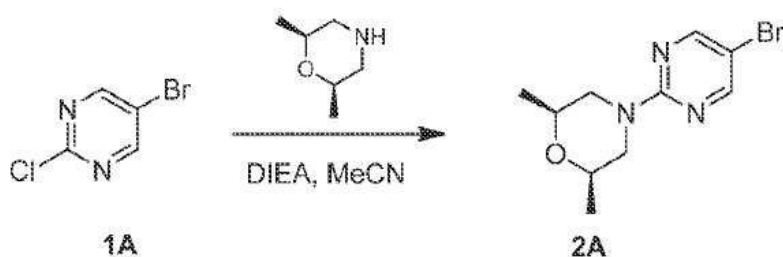
[0943] HPLC R_t = 8분 크로마토그래피에서 2.83분, Ultimate XB-C18 3.0*50mm, 3 μm, 8 μm, 순도 99.41%.

[0944] LCMS R_t = 4분 크로마토그래피에서 1.701분, Xtimate C18, 3 μm, 2.1*30mm, 8 μm, 순도 99.85%, 512.23 [M+H]⁺에 대한 MS ESI 계산치 513.23, 실측치 512.3.

[0945] 실시예 57. 클로로-N4-(5-(2-((2S,6R)-2,6-다이메틸폴리노)피리미딘-5-일)-2-((S)-3,4-다이메틸피페라진-1-일)-4-플루오로페닐)피리미딘-4,5-다이아민(화합물 143, 표 3)



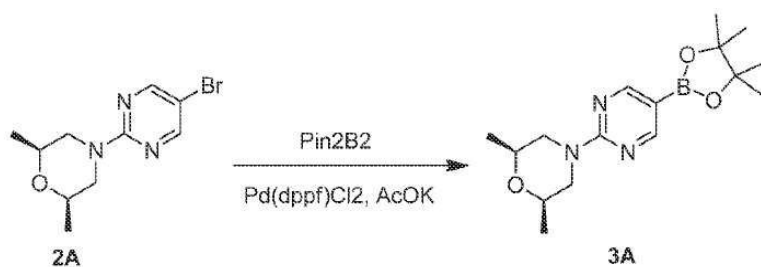
단계 1: (2S,6R)-4-(5-브로모피리미딘-2-일)-2,6-다이메틸몰폴린(**화합물 2A**)



MeCN(15ml) 중 화합물 1A(1g, 5.17mmol, 1 eq.)와 (2S,6R)-2,6-다이메틸몰폴린(595mg, 5.17mmol, 1 eq.)의 용액에 DIEA(1.34g, 10.34mmol, 1.80ml, 2 eq.)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(20ml)로 희석시키고 나서, DCM(100ml)으로 추출하고, 염수(20ml)로 세척하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후 감압하에 농축시켜 잔사를 제공하였다. 잔사를 플래시 실리카겔 크로마토그래피(ISCO®; 12g SepaFlash® 실리카 플래시 칼럼, 40ml/분에서의 0 내지 2% 메탄올/다이클로로메탄의 용리액)에 의해 정제하였다. 화합물 2A(1.4g, 5.02mmol, 97.02% 수율)를 백색 고체로서 얻었다.

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400MHz) δ_H = 8.46 (s, 2H), 4.41 (dd, *J* = 1.6, 13.2 Hz, 2H), 3.54 (dd, *J* = 2.4, 4.4 Hz, 2H), 2.58 - 2.51 (m, 2H), 1.14 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H).

단계 2: (2S,6R)-2,6-다이메틸-4-(5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피리미딘-2-일)몰폴린(**화합물 3A**)

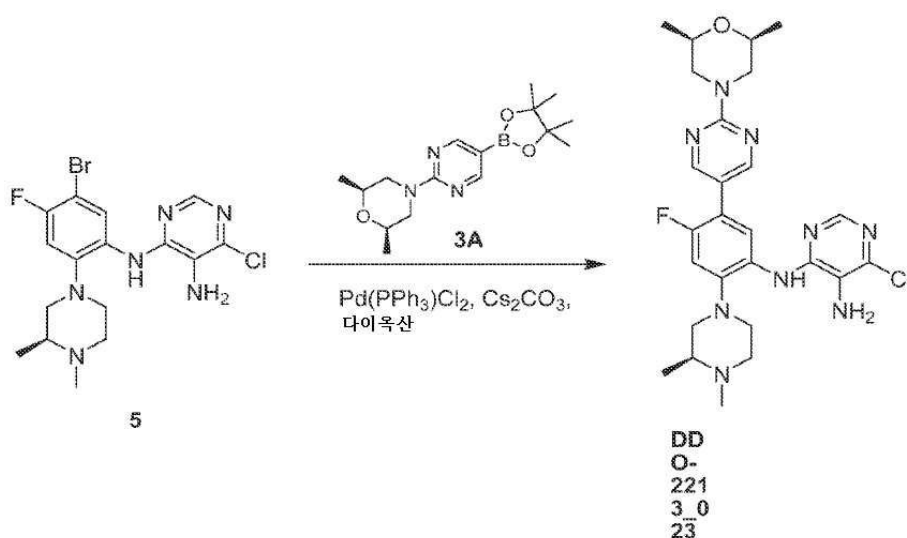


다이옥산(17ml) 중 화합물 2A(1g, 3.67mmol, 1 eq.)의 혼합물에 N₂하에서 AcOK(721mg, 7.35mmol, 2 eq.), Pin2B2(1.12g, 4.41mmol, 1.2 eq.) 및 Pd(dppf)Cl₂(269mg, 367.46 μmol, 0.1 eq.)를 첨가하였다. 반응 혼합물을

100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H₂O(20mℓ)로 희석시키고, DCM(100mℓ*2)으로 추출하였다. 합한 유기상을 염수(100mℓ)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후, 진공하에 농축시켰다. 잔사를 플래시 실리카겔 크로마토그래피(ISCO®; 12g SepaFlash® 실리카 플래시 칼럼, 30mℓ/분에서의 0 내지 5% 에틸 아세테이트/DCM의 용리액)에 의해 정제하였다. 화합물 3A(1.1g, 3.10mmol, 84.40% 수율)를 갈색 오일로서 얻었다.

[0954] ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400MHz) δ_H = 8.51 - 8.48 (m, 1H), 8.49 (s, 1H), 4.61 - 4.54 (m, 2H), 3.56 - 3.49 (m, 2H), 3.56 - 3.49 (m, 1H), 2.60 - 2.53 (m, 2H), 1.16 (s, 12H), 1.07 (s, 6H).

[0955] 단계 3:
6-클로로-N4-(5-(2-((2S,6R)-2,6-다이메틸몰폴리노)피리미딘-5-일)-2-((S)-3,4-다이메틸피페라진-1-일)-4-플루오로페닐)피리미딘-4,5-다이아민(DDO-2213_023)



[0956]

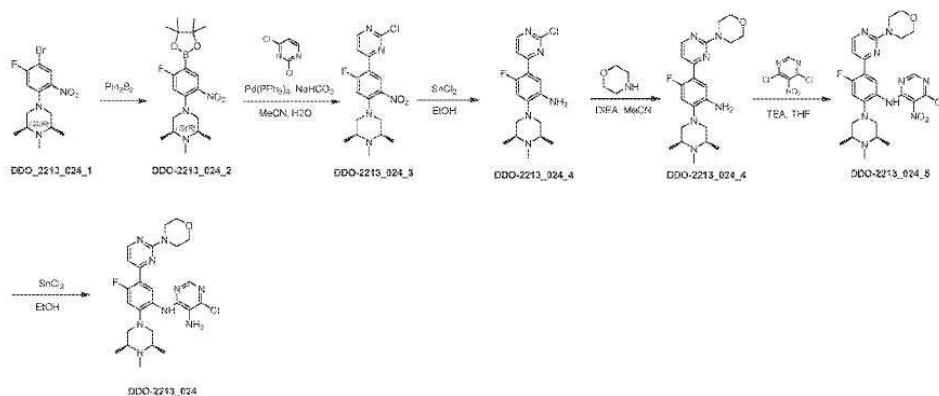
[0957] 화합물 5를 실시예 37에 나타난 바와 같이 합성할 수 있다. 다이옥산(4mℓ) 및 H₂O(0.8mℓ) 중 화합물 5(70mg, 162.90 μmol, 1 eq.), 화합물 3A(63mg, 195.48 μmol, 1.2 eq.), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(13mg, 16.29 μmol, 0.1 eq.) 및 Cs₂CO₃(106mg, 325.80 μmol, 2 eq.)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지하고, 이어서, 혼합물을 100℃에서 12시간 동안 N₂ 분위기하에 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O(10mℓ)로 희석시키고 나서, DCM(50mℓ)으로 추출하고, 염수(20mℓ)로 세척하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후 감압하에 농축시켜 잔사를 제공하였다. 잔사를 분취-HPLC(칼럼: Phenomenex Gemini-NX C18 75*30mm*3μm; 이동상 A: 정제수(0.04% NH₃H₂O + 10mM NH₄HCO₃); 이동상 B: 아세트나이트릴; 구배:11분에 40 내지 70% B)에 의해 정제하였다. 화합물 DDO-2213_023(15.1mg, 27.77 μmol, 17.05% 수율, 99.7% 순도)을 백색 고체로서 얻었다.

[0958] ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400MHz) δ_H = 8.53 (s, 2H), 8.10 (s, 1H), 7.88 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.06 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.60 - 4.48 (m, 2H), 3.63 - 3.50 (m, 2H), 2.98 - 2.86 (m, 2H), 2.81 - 2.70 (m, 2H), 2.62 - 2.52 (m, 2H), 2.43 (s, 1H), 2.31 - 2.22 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.16 - 2.11 (m, 1H), 1.16 (d, *J* = 6.0 Hz, 6H), 0.95 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H).

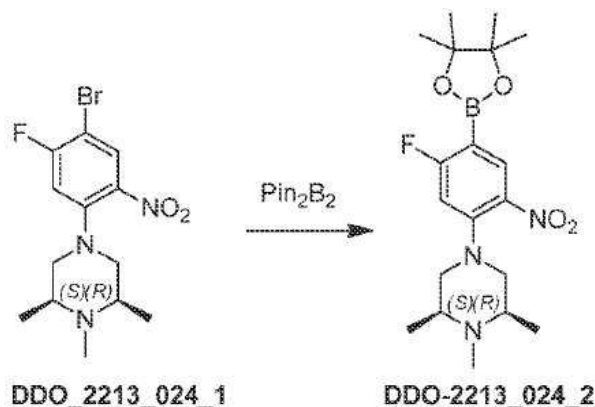
[0959] HPLC R_t = 8분 크로마토그래피에서 2.997분, X Bridge Shield RP18, 5μm, 2.1*50mm, 순도 99.78%.

[0960] LCMS R_t = 4분 크로마토그래피에서 2.406분, X Bridge Shield RP18, 5μm, 2.1*50mm, 순도 99.78%, 541.25 [M+H]⁺에 대한 MS ESI 계산치 542.25, 실측치 542.4.

[0961] 실시예 58.
6-클로로-N4-(4-플루오로-5-(2-몰폴리노피리미딘-4-일)-2-((3S,5R)-3,4,5-트라이메틸피페라진-1-일)페닐)피리미딘-4,5-다이아민(화합물 144, 표 3)



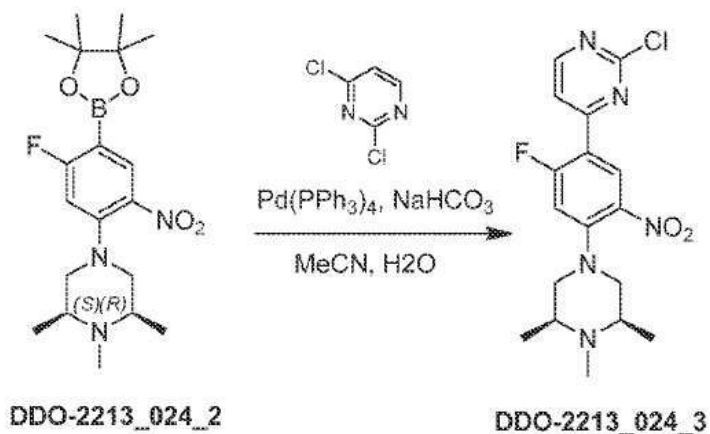
단계 1: (2S,6R)-4-(5-플루오로-2-나이트로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐)-1,2,6-트라이메틸피페라진(DDO-2213_024_2)



DDO-2213_024_1을 실시예 38에 나타난 바와 같이 합성할 수 있다. 다이옥산(20ml) 중 DDO-2213_024_1(5g, 14.44mmol, 1 eq)의 혼합물에 25℃에서 N₂하에 AcOK(2.83g, 28.89mmol, 2 eq), Pin₂B₂(4.40g, 17.33mmol, 1.2 eq) 및 Pd(dppf)Cl₂(1.06g, 1.44mmol, 0.1 eq)를 한 번에 첨가하였다. 혼합물을 100℃로 가열하고 나서, 12시간 동안 교반하였다. 잔사를 여과지를 통해 여과시켰고, 감압하에 농축시켰다. DDO-2213_024_2(8.7g, 조질)를 황색 고체로서 얻었다. 조질의 생물물 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

LCMS R_t = 2분 크로마토그래피에서 0.900분, Xtimate C18, 3μm, 2.1*30mm, 순도 50.97%, 393.22 [M+H]⁺에 대한 MS ESI 계산치 394.22, 실측치 312.2.

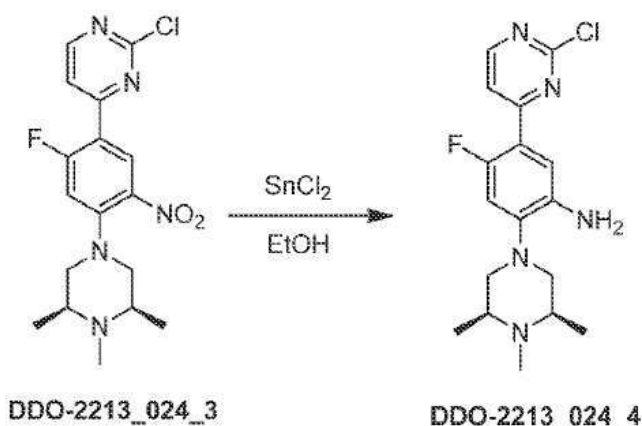
단계 2: 2-클로로-4-(2-플루오로-5-나이트로-4-((3S,5R)-3,4,5-트라이메틸피페라진-1-일)페닐)피리미딘(DDO-2213_024_3)



[0969] CH_3CN (100ml) 및 H_2O (30ml) 중 DDO-2213_024_2(8.7g, 15.49mmol, 70% 순도, 1 eq)와 2,4-다이클로로피리미딘 (2.31g, 15.49mmol, 1 eq)의 혼합물에 25℃에서 N_2 하에 NaHCO_3 (3.90g, 46.46mmol, 1.81ml, 3 eq) 및 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (894.75mg, 774.30 μmol , 0.05 eq)를 한 번에 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 가열하고 나서, 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과지를 통해 여과시켰고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 크로마토그래피 (칼럼 중량: 20g, 직경: 100mm, 100 내지 200 메시 실리카겔, 다이클로로메탄: 메탄올=10:1)에 의해 정제하였다. DDO-2213_024_3(1.8g, 4.72mmol, 30.48% 수율)을 황색 고체로서 얻었다.

[0970] ^1H NMR (클로로폼-d, 400MHz) δ_{H} = 8.85 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.63 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 3.16 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 2.88 (t, J = 11.6 Hz, 2H), 2.51 - 2.41 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.20 - 1.09 (m, 1H), 1.15 (d, J = 6.4 Hz, 5H).

[0971] 단계 3: 5-(2-클로로피리미딘-4-일)-4-플루오로-2-((3S,5R)-3,4,5-트라이메틸피페라진-1-일)아닐린(DDO-2213_024_4)

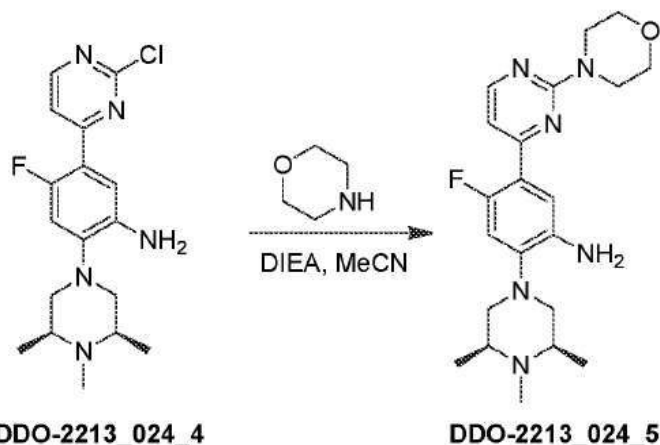


[0972]

[0973] MeOH(20ml) 및 H_2O (6ml) 중 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (3.21g, 14.22mmol, 3 eq.)의 혼합물에 DDO-2213_024_3(1.8g, 4.74mmol, 1 eq.)을 한 번에 첨가하였고, 이어서, 혼합물을 80℃로 4시간 동안 가열하였다. NaHCO_3 (10ml)를 계속해서 첨가함으로써 pH를 대략 8로 조절하였다. 이어서, 혼합물에 DCM(50ml)을 첨가하고, 5분 동안 교반하였다. 혼합물을 여과지를 통해 여과시켰다. 합한 유기상을 염수(20ml*2)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과 후, 진공에서 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 크로마토그래피(칼럼 중량: 4g, 직경: 100mm, 100 내지 200 메시 실리카겔, 다이클로로메탄: 메탄올=10:1)에 의해 정제하였다. DDO-2213_024_3(1.1g, 2.81mmol, 59.32% 수율)을 황색 고체로서 얻었다.

[0974] ^1H NMR (클로로폼-d, 400MHz) δ_{H} = 8.57 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.85 (s, 2H), 3.17 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 2.56 - 2.48 (m, 2H), 2.43 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.17 (d, J = 6.0 Hz, 6H).

[0975] 단계 4: 5-(2-클로로피리미딘-4-일)-4-플루오로-2-((3S,5R)-3,4,5-트라이메틸피페라진-1-일)아닐린(DDO-2213_024_5)



[0976]

[0977]

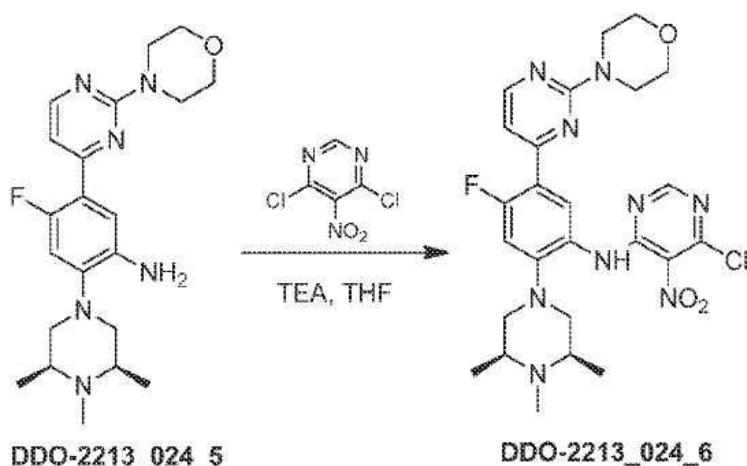
CH₃CN(20ml) 중 DDO-2213_024_4(400mg, 1.14mmol, 1 eq.) 및 몰폴린(398mg, 4.57mmol, 402.48μl, 4 eq)의 혼합물에 DIEA(591mg, 4.57mmol, 796.62μl, 4 eq)를 한 번에 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. 잔사를 감압하에 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 크로마토그래피(칼럼 중량: 12g, 직경: 100mm, 100 내지 200 메시 실리카겔, 다이클로로메탄: 메탄올=10:1)에 의해 정제하였다. DDO-2213_024_5(430mg, 985.91 μmol, 86.23% 수율)를 황색 고체로서 얻었다.

[0978]

¹H NMR (클로로폼-d, 400MHz) δ_H = 8.34 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* = 2.0, 5.2 Hz, 1H), 6.74 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 3.90 - 3.86 (m, 4H), 3.82 - 3.79 (m, 4H), 3.12 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 2.56 - 2.48 (m, 2H), 2.43 (s, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.17 (d, *J* = 6.0 Hz, 6H).

[0979]

단계 **5:**
6-클로로-N-(4-플루오로-5-(2-몰폴리노피리미딘-4-일)-2-((3S,5R)-3,4,5-트라이메틸피페라진-1-일)페닐)-5-나이트로피리미딘-4-아민(DDO-2213_024_6)



[0980]

[0981]

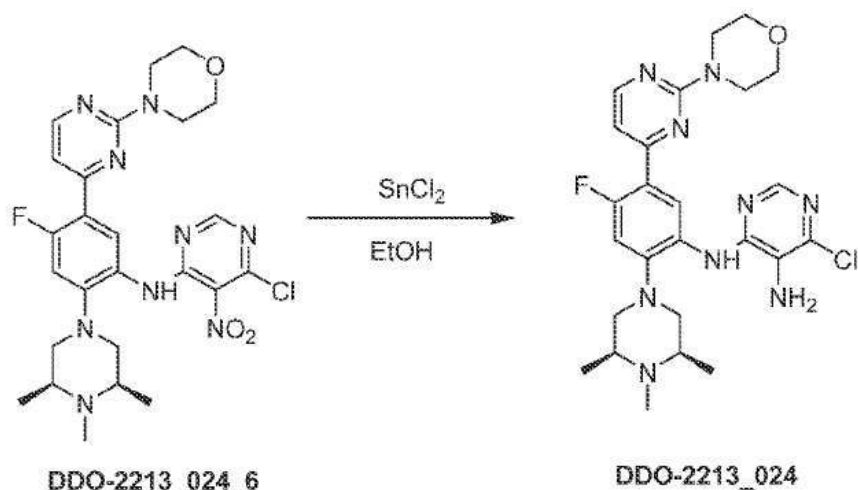
THF(10ml) 중 DDO-2213_024_5(430mg, 1.07mmol, 1 eq)와 4,6-다이클로로-5-나이트로-피리미딘(417mg, 2.15mmol, 2 eq)의 혼합물에 TEA(325.93mg, 3.22mmol, 448.33μl, 3 eq)를 한 번에 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 잔사를 물(20ml)에 부었다. 수성상을 DCM(20ml*3)으로 추출하였다. 합한 유기상을 염수(40 ml)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후, 진공에서 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 크로마토그래피(칼럼 중량: 12g, 직경: 100mm, 100 내지 200 메시 실리카겔, 다이클로로메탄:메탄올=10:1)에 의해 정제하였다. DDO-2213_024_6(420mg, 584.08 μmol, 54.40% 수율)을 황색 고체로서 얻었다.

[0982]

¹H NMR (클로로폼-d, 400MHz) δ_H = 9.98 (s, 1H), 9.23 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.41 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.11 (dd, *J* = 2.0, 5.2 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.90 (d, *J* = 5.2 Hz, 4H), 3.82 (d, *J* = 5.2 Hz, 4H), 2.93 (d, *J* = 9.6 Hz, 3H), 2.80 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 1.23 (d, *J* = 4.4 Hz, 6H).

[0983]

단계 6: 6-클로로-N⁴-(4-플루오로-5-(2-몰폴리노피리미딘-4-일)-2-((3S,5R)-3,4,5-트라이메틸피페라진-1-일)페닐)피리미딘-4,5-다이아민(DDO-2213_024)



[0984]

[0985]

MeOH(20ml) 및 H₂O(6ml) 중 DDO-2213_024_6(420mg, 752.68 μmol, 1 eq)의 혼합물에 SnCl₂·2H₂O(509mg, 2.26mmol, 3 eq)를 한 번에 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 가열하고 나서, 4시간 동안 교반하였다. NaHCO₃(20ml)을 계속해서 첨가함으로써 pH를 대략 8로 조절하였다. 이어서, 혼합물에 DCM(50ml)을 첨가하고, 5분 동안 교반하였다. 혼합물을 여과지를 통해 여과시켰다. 합한 유기상을 염수(50ml*2)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후, 진공에서 농축시켰다. 잔사를 분취 HPLC(칼럼: Phenomenex Gemini-NX C18 75*30mm*3μm; 이동상: [물(0.04% NH₃H₂O+10mM NH₄HCO₃)-ACN]; B%: 26% 내지 66%; 13분)에 의해 정제하였다. DDO-2213_024(79mg, 149.03 μmol, 19.80% 수율, 99.611% 순도)를 밝은 황색 고체로서 얻었다.

[0986]

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400MHz) δ_H = 8.43 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.40 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.08 - 7.04 (m, 1H), 6.97 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 3.74 (d, *J* = 4.0 Hz, 4H), 3.67 (d, *J* = 4.0 Hz, 4H), 3.07 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 2.49 - 2.41 (m, 3H), 2.17 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.14 (s, 3H), 0.95 (d, *J* = 6.0 Hz, 6H).

[0987]

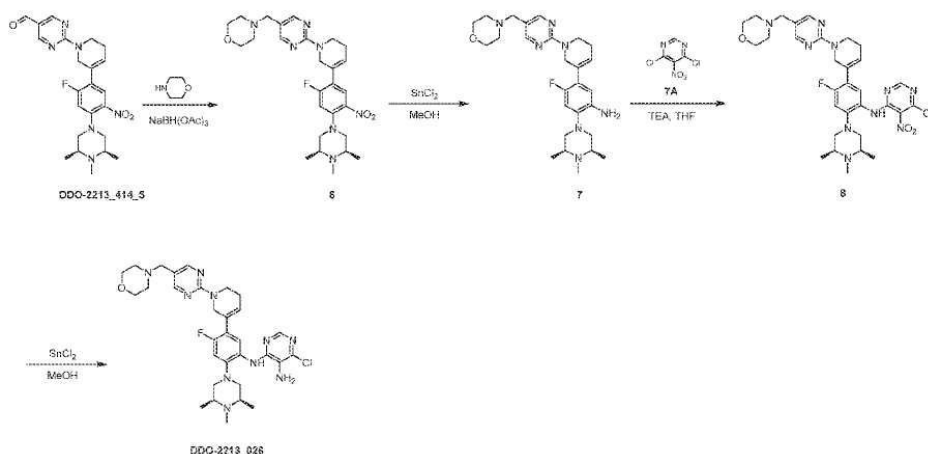
HPLC *R*_t = 8분 크로마토그래피에서 XBridge Shield RP18, 5μm, 2.1*50mm, 순도 99.611%.

[0988]

LCMS *R*_t = 4분 크로마토그래피에서 XBridge Shield RP18, 5 μm, 2.1*50mm, 순도 96.704%, 527.23 [M+H]⁺에 대한 MS ESI 계산치 528.23, 실측치 528.3.

[0989]

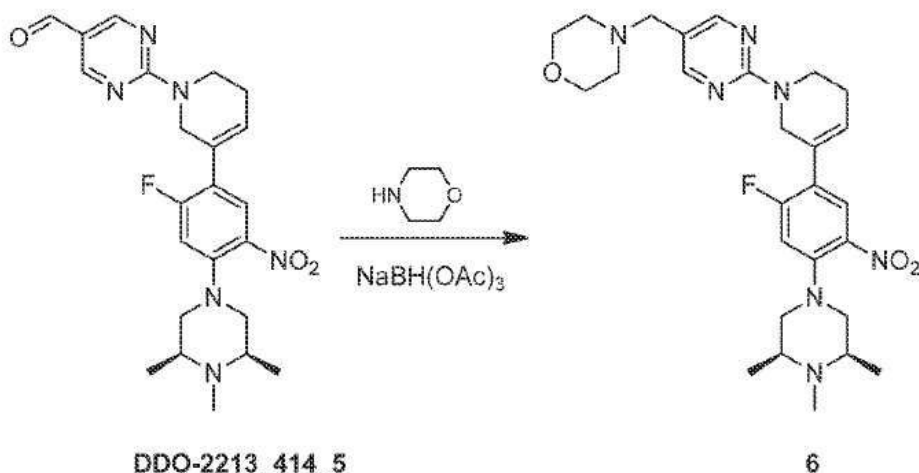
실시예 59. 6-클로로-N⁴-(4-플루오로-5-(1-(5-(몰폴리노메틸)피리미딘-2-일)-1,2,5,6-테트라하이드로피리딘-3-일)-2-((3S,5R)-3,4,5-트라이메틸피페라진-1-일)페닐)피리미딘-4,5-다이아민(화합물 145, 표 3)



[0990]

[0991]

단계 1: 4-((2-(3-(2-플루오로-5-나이트로-4-((3S,5R)-3,4,5-트라이메틸피페라진-1-일)페닐)-5,6-다이하이드로피리딘-1(2H)-일)피리미딘-5-일)메틸)몰폴린(화합물 6)



[0992]

[0993]

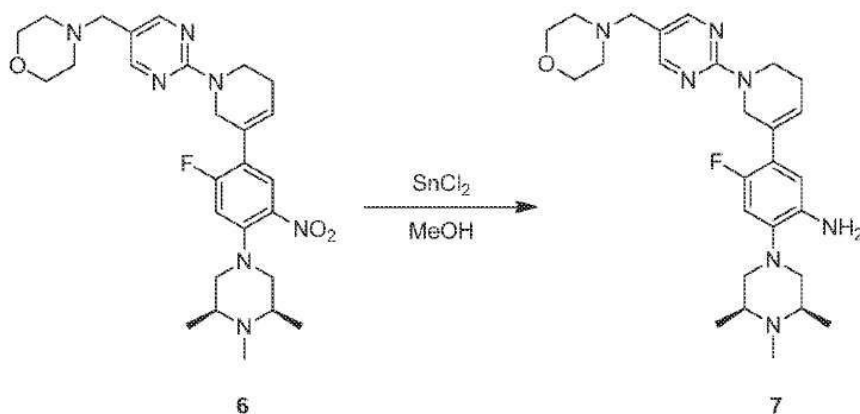
화합물 DDO-2213_414_5를 실시예 64에 나타난 바와 같이 합성할 수 있다. DCM(10ml) 중 화합물 DDO-2213_414_5(500mg, 1.10mmol, 1 eq.) 및 몰폴린(288mg, 3.30mmol, 290.43 μ l, 3 eq.)의 용액에 NaBH(OAc)₃(700mg, 3.30mmol, 3 eq.) 및 TEA(557mg, 5.50mmol, 765.61 μ l, 5 eq.)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 물(30ml)을 혼합물에 첨가하였고, 얻어진 혼합물을 DCM(50ml*3)으로 추출하였다. 합한 유기상을 염수(30ml)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후, 농축시켰다. 잔사를 플래시 실리카겔 크로마토그래피(ISCO®; 12g SepaFlash® 실리카 플래시 칼럼, 25ml/분으로 0 내지 18% MeOH/DCM의 용리액)에 의해 정제하였다. 화합물 6(550mg, 920.82 μ mol, 83.70% 수율, 88% 순도)을 갈색 오일로서 얻었다.

[0994]

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ H = 8.29 (s, 1H), 8.32 - 8.29 (m, 1H), 7.88 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 6.18 (s, 1H), 5.75 (s, 1H), 3.65 (s, 6H), 3.16 (s, 6H), 3.10 (s, 4H), 1.92 - 1.91 (m, 9H), 1.27 - 1.23 (m, 6H).

[0995]

단계 2: 4-플루오로-5-(1-(5-(몰폴리노메틸)피리미딘-2-일)-1,2,5,6-테트라하이드로피리딘-3-일)-2-((3S,5R)-3,4,5-트라이메틸피페라진-1-일)아닐린(화합물 7)



[0996]

[0997]

MeOH(10ml) 및 H₂O(5ml) 중 화합물 6(550mg, 1.05mmol, 1 eq.)의 용액에 SnCl₂·2H₂O(708mg, 3.14mmol, 3 eq.)를 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 1N aq. NaHCO₃에 의해 pH = 9로 조절하였다. 여과액을 DCM(100ml)으로 희석시키고, 염수(50ml*2)로 세척하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후 감압하에 농축시켜 잔사를 제공하였다. 생성물 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. 화합물 7(230mg, 조질)을 갈색 오일로서 얻었다.

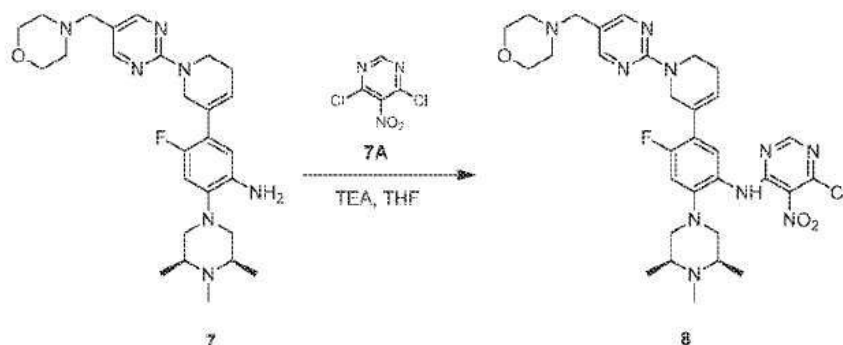
[0998]

LCMS R_t = 1.5분 크로마토그래피에서 0.667분, XBridge Shield RP18, 5 μ m, 3.0*25mm, 순도 64.39%, 495.31

[M+H]⁺에 대한 MS ESI 계산치 496.31, 실측치 496.3.

[0999]

단계 3: 6-클로로-N-(4-플루오로-5-(1-(5-(몰폴리노메틸)피리미딘-2-일)-1,2,5,6-테트라하이드로피리딘-3-일)-2-((3S,5R)-3,4,5-트라이메틸피페라진-1-일)페닐)-5-나이트로피리미딘-4-아민(**화합물 8**)



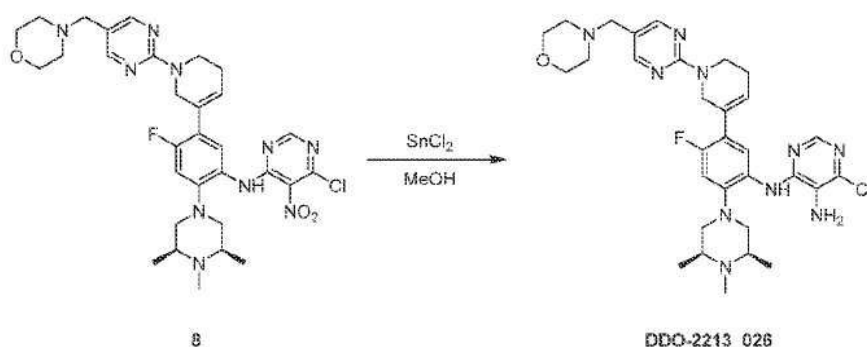
[1000]

[1001]

THF(5ml) 중 화합물 7(110mg, 221.94 μ mol, 1 eq.)의 용액에 TEA(67.37mg, 665.81 μ mol, 92.67 μ l, 3 eq.) 및 화합물 7A(47.36mg, 244.13 μ mol, 1.1 eq.)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 직접 농축시켰다. 생성물 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. 화합물 8(144mg, 100.49 μ mol, 45.28% 수율)을 갈색 고체로서 얻었다.

[1002]

단계 5: 6-클로로-N⁴-(4-플루오로-5-(1-(5-(몰폴리노메틸)피리미딘-2-일)-1,2,5,6-테트라하이드로피리딘-3-일)-2-((3S,5R)-3,4,5-트라이메틸피페라진-1-일)페닐)피리미딘-4,5-다이아민(DDO-2213_026)



[1003]

[1004]

MeOH(10ml) 및 H₂O(4ml) 중 화합물 8(144mg, 220.47 μ mol, 1 eq.)의 용액에 SnCl₂·2H₂O(248.74mg, 1.10mmol, 5 eq.)를 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 NaHCO₃에 의해 pH 9로 조절하였다. 얻어진 혼합물을 DCM(10ml*3)으로 추출하였다. 합한 유기상을 물(10ml)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후, 농축시켰다. 잔사를 분취-HPLC(칼럼: Phenomenex Gemini-NX C18 75*30mm*3 μ m; 이동상 A: 물 (0.04% NH₃H₂O + 10mM NH₄HCO₃)-ACN; 이동상 B: 30% 내지 60%; 11분)에 의해 정제하였다. DDO-2213_026(15.2mg, 23.98 μ mol, 10.88% 수율, 98.3% 순도)을 백색 고체로서 얻었다.

[1005]

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ _H = 8.28 (s, 2H), 8.10 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.54 (s, 4H), 3.30 (s, 2H), 2.92 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 2.43 - 2.37 (m, 2H), 2.32 (s, 6H), 2.23 (s, 2H), 2.15 (s, 3H), 0.95 (d, J = 5.8 Hz, 6H).

[1006]

HPLC R_t = 8분 크로마토그래피에서 3.828분, XBridge Shield RP18, 5 μ m, 2.1*50mm, 순도 98.30%.

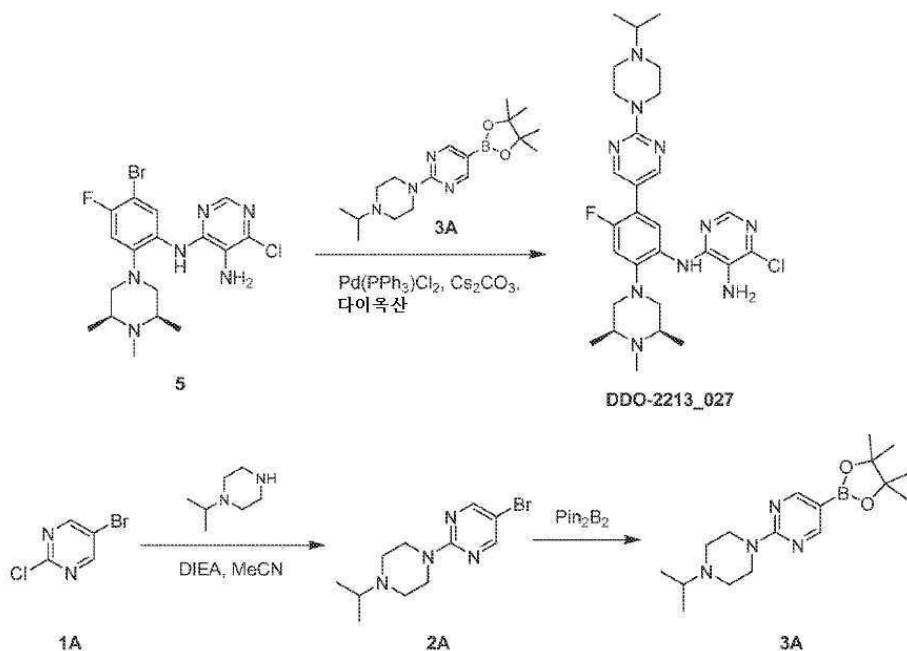
[1007]

LCMS R_t = 4분 크로마토그래피에서 2.938분, XBridge Shield RP18, 5 μ m, 2.1*50mm, 순도 96.62%, 622.31 [M+H]⁺에 대한 MS ESI 계산치 623.31, 실측치 623.3.

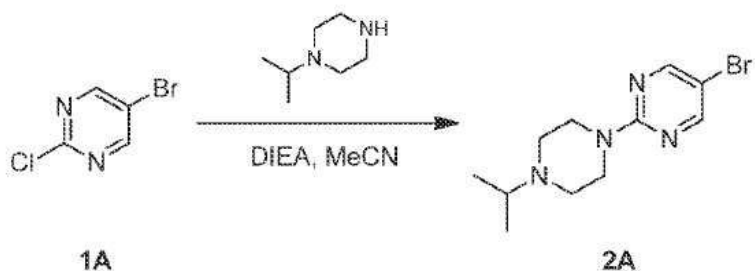
[1008]

실시예 60. 6-클로로-N⁴-(4-플루오로-5-(2-(4-아이소프로필피페라진-1-일)피리미딘-5-일)-2-((3S,5R)-3,4,5-트

라이메틸피페라진-1-일)페닐)피리미딘-4,5-다이아민(화합물 146, 표 3)



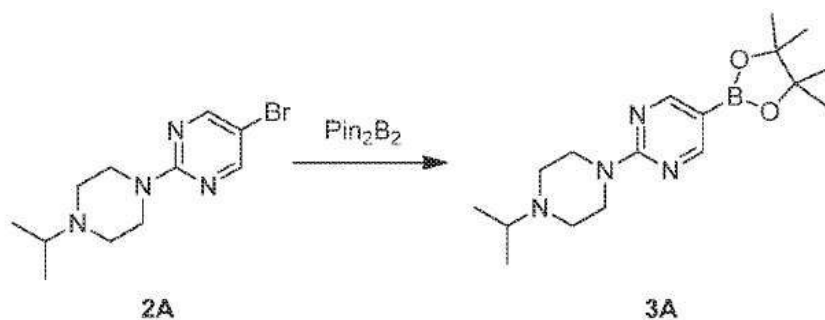
단계 1: 5-브로모-2-(4-아이소프로필피페라진-1-일)피리미딘(화합물 2A)



MeCN(15ml) 중 화합물 1A(1.2g, 6.20mmol, 1 eq.) 및 1-아이소프로필피페라진(795mg, 6.20mmol, 887.75 μ l, 1 eq.)의 용액에 DIEA(1.60g, 12.41mmol, 2.16ml, 2 eq.)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공에서 농축 건조시켰다. 반응 혼합물을 H₂O(20ml)로 희석시키고 나서, DCM(50ml*3)으로 추출하고, 염수(50ml)로 세척하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후 감압하에 농축시켜 잔사를 제공하였다. 잔사를 플래시 실리카겔 크로마토그래피(ISCO®; 12g SepaFlash® 실리카 플래시 칼럼, 40ml/분으로 0 내지 4% MeOH/DCM의 용리액)에 의해 정제하였다. 화합물 2A(1.54g, 4.86mmol, 78.34% 수율)를 황색 고체로서 얻었다.

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400MHz) δ_{H} = 8.53 (s, 2H), 4.87 - 4.41 (m, 1H), 3.77 - 3.28 (m, 6H), 3.02 (s, 2H), 1.24 (s, 6H).

단계 2: 2-(4-아이소프로필피페라진-1-일)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피리미딘(화합물 3A)



[1015]

[1016]

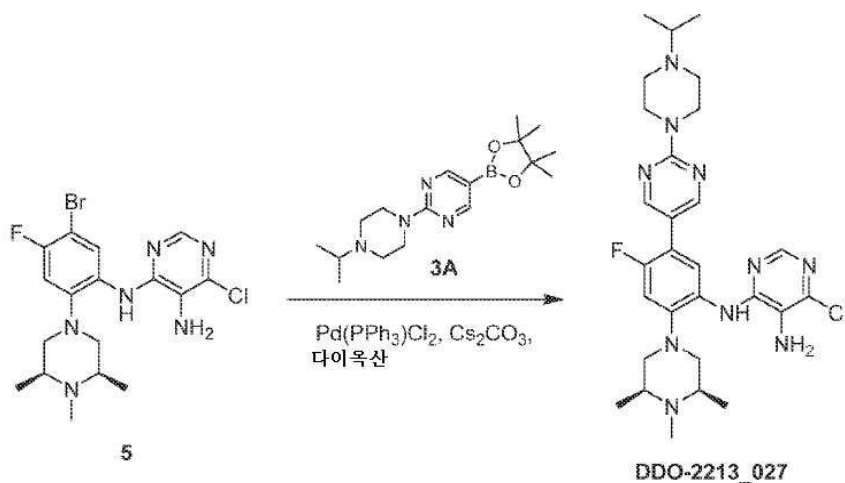
다이옥산(20ml) 중 화합물 **2A**(1.54g, 5.40mmol, 1 eq.)의 혼합물에 N₂하에 AcOK(1.06g, 10.80mmol, 2 eq.), Pin₂B₂(1.65g, 6.48mmol, 1.2 eq.) 및 Pd(dppf)Cl₂(395mg, 540.00 μmol, 0.1 eq.)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM(100ml*2)으로 추출하였다. 합한 유기상을 염수(100ml)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후, 진공에서 농축시켰다. 잔사를 플래시 실리카겔 크로마토그래피(ISCO®; 20g SepaFlash® 실리카 플래시 칼럼, 30ml/분에 0 내지 10% EtOAc/DCM의 용리액)에 의해 정제하였다. 화합물 **3A**(1.34g, 2.42mmol, 44.81% 수율, 60% 순도)를 갈색 고체로서 얻었다.

[1017]

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400MHz) δ_H = 8.47 (s, 1H), 8.34 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 3.81 - 3.65 (m, 4H), 2.76 - 2.63 (m, 1H), 2.50 - 2.44 (m, 4H), 1.91 (s, 1H), 1.28 (s, 6H), 0.99 (dd, *J* = 3.2, 6.4 Hz, 6H).

[1018]

단계 3: 6-클로로-N4-(4-플루오로-5-(2-(4-아이소프로필피페라진-1-일)피리미딘-5-일)-2-((3S,5R)-3,4,5-트라이메틸피페라진-1-일)페닐)피리미딘-4,5-다리아민(DDO-2213_027)



[1019]

[1020]

화합물 **5**를 실시예 38에 나타난 바와 같이 합성할 수 있다. 다이옥산(4ml) 및 H₂O(0.8ml) 중 화합물 **5** (200mg, 450.71 μmol, 1 eq.), 화합물 **3A**(150mg, 450.71 μmol, 1 eq.), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(37mg, 45.07 μmol, 0.1 eq.)와 Cs₂CO₃(294mg, 901.42 μmol, 2 eq.)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지하고, 이어서, 혼합물을 100℃에서 12시간 동안 N₂ 분위기하에 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O(20ml)로 희석시키고 나서, DCM(50ml×2)으로 추출하고, 염수(50ml)로 세척하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후 감압하에 농축시켜 잔사를 제공하였다. 잔사를 분취-HPLC(칼럼: Phenomenex Gemini-NX C18 75*30mm*3μm; 이동상 A: 정제수(0.05% NH₃H₂O + 10mM NH₄HCO₃); 이동상 B: 아세트나이트릴; 구배:10분에 43 내지 63% B)에 의해 정제하였다. 화합물 **DDO-2213_027**(35mg, 61.25 μmol, 13.59% 수율, 99.6% 순도)을 백색 고체로서 얻었다.

[1021]

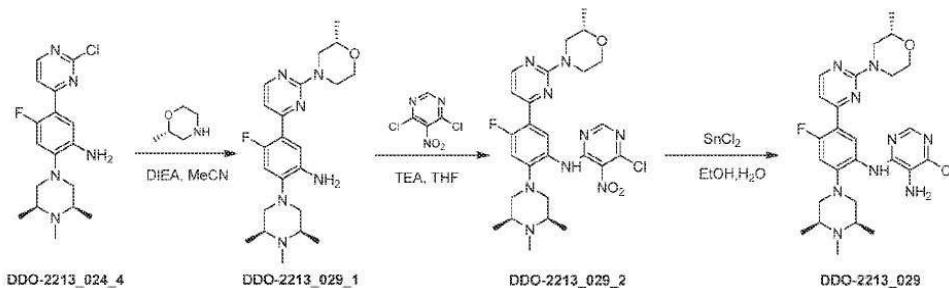
¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400MHz) δ_H = 8.51 (d, *J* = 0.8 Hz, 2H), 8.22 - 8.06 (m, 1H), 7.89 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.03 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 3.80 - 3.70 (m, 4H), 3.34 - 3.28 (m, 4H), 2.97 - 2.89 (m, 2H), 2.73 - 2.64 (m, 1H), 2.47 - 2.40 (m, 2H), 2.30 - 2.20 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 0.97 (dd,

$J = 6.4, 12.0 \text{ Hz}, 12\text{H})$

[1022] HPLC $R_t = 8$ 분 크로마토그래피에서 3.572분, X Bridge Shield RP18, $5\mu\text{m}$, $2.1 \times 50\text{mm}$, 순도 99.63%.

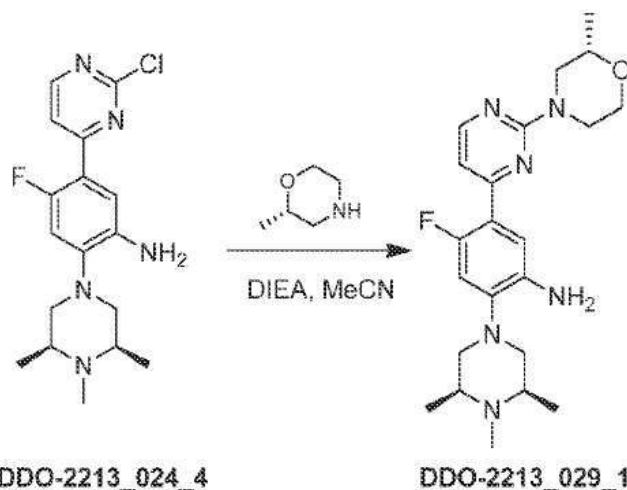
[1023] LCMS $R_t = 4$ 분 크로마토그래피에서 2.503분, X Bridge Shield RP18, $5\mu\text{m}$, $2.1 \times 50\text{mm}$, 순도 99.46%, 568.30 $[M+H]^+$ 에 대한 MS ESI 계산치 569.30, 실측치 569.5.

[1024] 실시예 61. 6-클로로-N4-(4-플루오로-5-(2-((S)-2-메틸몰폴리노)피리미딘-4-일)-2-((3S,5R)-3,4,5-트라이메틸피페라진-1-일)페닐)피리미딘-4,5-다이아민(화합물 148, 표 3)



[1025]

[1026] 단계 1: 4-플루오로-5-(2-((S)-2-메틸몰폴리노)피리미딘-4-일)-2-((3S,5R)-3,4,5-트라이메틸피페라진-1-일)아닐린(DDO-2213_029_1)

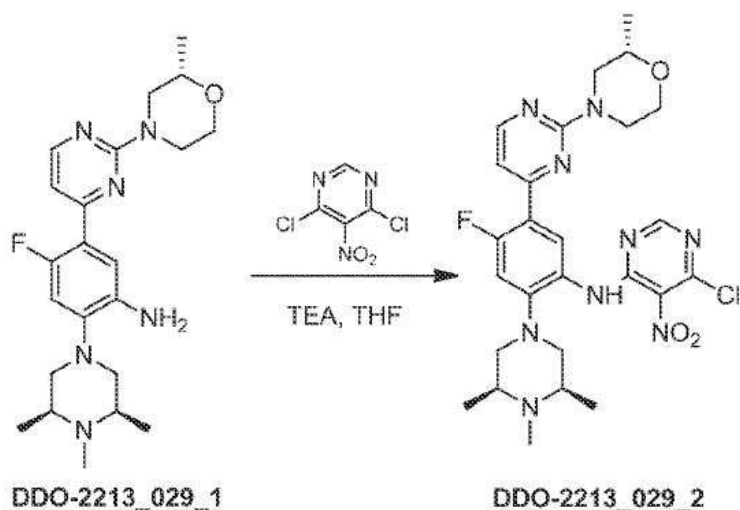


[1027]

[1028] DDO-2213_024_4를 실시예 58에 나타낸 바와 같이 합성할 수 있다. $\text{CH}_3\text{CN}(5\text{ml})$ 중 DDO-2213_024_4(350mg, 1.00mmol, 1 eq.)와 (2S)-2-메틸몰폴린(405mg, 4.00mmol, 4 eq.)의 혼합물에 DIEA(517mg, 4.00mmol, 697.06 μl , 4 eq.)를 한 번에 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. 잔사를 감압하에 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 크로마토그래피(칼럼 중량: 12g, 직경: 100mm, 100 내지 200 메시 실리카겔, 다이클로로메탄: 메탄올 = 10:1)에 의해 정제하였다. DDO-2213_029_1(400mg, 823.80 μmol , 82.34% 수율)을 황색 오일로서 얻었다.

[1029] $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) $\delta_{\text{H}} = 8.37$ (d, $J = 5.2 \text{ Hz}$, 1H), 7.41 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1H), 6.98 (dd, $J = 2.0, 5.2 \text{ Hz}$, 1H), 6.74 (d, $J = 13.6 \text{ Hz}$, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.60 - 4.46 (m, 2H), 3.91 (dd, $J = 2.4, 11.6 \text{ Hz}$, 1H), 3.56 - 3.50 (m, 2H), 3.08 (d, $J = 8.8 \text{ Hz}$, 2H), 2.96 (dt, $J = 3.2, 12.4 \text{ Hz}$, 1H), 2.64 (dd, $J = 10.4, 12.8 \text{ Hz}$, 1H), 2.33 (d, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 4H), 2.21 (s, 3H), 1.17 (d, $J = 6.4 \text{ Hz}$, 3H), 1.03 (d, $J = 4.8 \text{ Hz}$, 6H).

[1030] 단계 2: 6-클로로-N4-(4-플루오로-5-(2-((S)-2-메틸몰폴리노)피리미딘-4-일)-2-((3S,5R)-3,4,5-트라이메틸피페라진-1-일)페닐)-5-나이트로피리미딘-4-아민(DDO-2213_029_2)



[1031]

[1032]

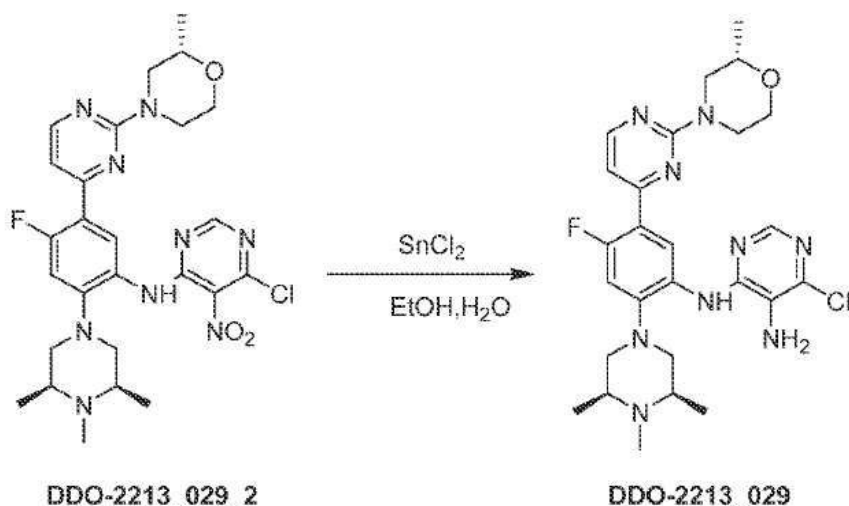
THF(10ml) 중 DDO-2213_029_1(400mg, 964.98 μ mol, 1 eq.)과 4,6-다이클로로-5-나이트로-피리미딘(374mg, 1.93mmol, 2 eq.)의 혼합물에 TEA(293mg, 2.89mmol, 402.94 μ l, 3 eq.)를 한 번에 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 잔사를 감압하에 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 크로마토그래피(칼럼 중량: 40g, 직경: 100mm, 100 내지 200 메시 실리카겔, 다이클로로메탄: 메탄올=10:1)에 의해 정제하였다. DDO-2213_029_2(390mg, 580.33 μ mol, 60.14% 수율)를 황색 고체로서 얻었다.

[1033]

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ_{H} = 8.49 (s, 1H), 8.45 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 2.0, 5.2 Hz, 1H), 4.57 - 4.43 (m, 2H), 3.92 (dd, J = 2.4, 11.6 Hz, 1H), 3.58 - 3.46 (m, 2H), 3.31 - 3.19 (m, 2H), 3.03 - 2.91 (m, 2H), 2.71 - 2.61 (m, 3H), 2.53 (s, 3H), 1.21 - 1.11 (m, 9H), 1.10 - 1.02 (m, 2H).

[1034]

단계 3: 6-클로로-N4-(4-플루오로-5-(2-((S)-2-메틸폴리노)피리미딘-4-일)-2-((3S,5R)-3,4,5-트라이메틸피페라진-1-일)페닐)피리미딘-4,5-다이아민 (DDO-2213_029)



[1035]

[1036]

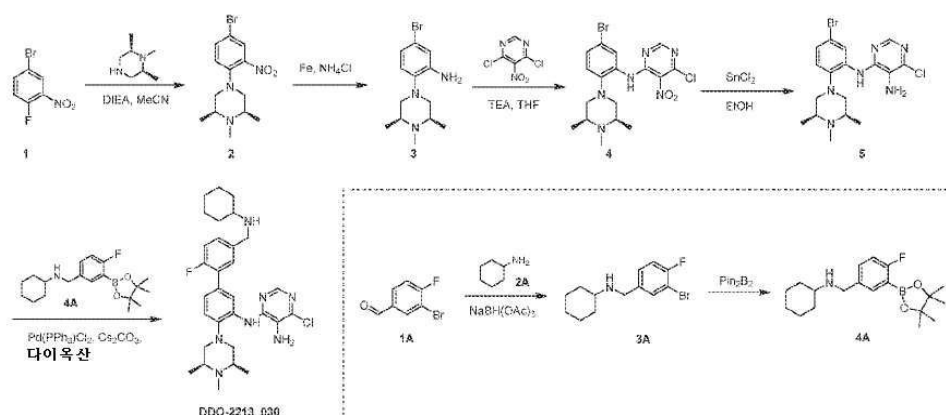
MeOH(5ml) 및 H₂O(2ml) 중 DDO-2213_029_2(390mg, 681.78 μ mol, 1 eq.)의 혼합물에 SnCl₂·2H₂O(462mg, 2.05mmol, 3 eq.)를 한 번에 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 4시간 동안 교반하였다. NaHCO₃(5ml)를 계속해서 첨가함으로써 pH를 대략 8로 조절하였다. 이어서, 혼합물에 DCM(50ml)을 첨가하고, 5분 동안 교반하였다. 혼합물을 여과지를 통해 여과시켰다. 합한 유기상을 염수(20ml*2)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후, 진공에서 농축시켰다. 잔사를 분취 HPLC(칼럼: Phenomenex Gemini-NX C18 75*30mm*3 μ m; 이동상: [물(0.04% NH₃H₂O + 10mM NH₄HCO₃)-ACN]; B%: 28% 내지 68%; 11분)에 의해 정제하였다. DDO-2213_029(11.5mg, 20.90 μ mol, 3.06% 수율, 98.49% 순도)를 백색 고체로서 얻었다.

[1037] $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ_{H} = 8.46 - 8.42 (m, 2H), 8.15 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.06 (dd, J = 2.0, 5.2 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.58 - 4.43 (m, 2H), 3.91 (dd, J = 2.4, 11.6 Hz, 1H), 3.57 - 3.46 (m, 2H), 3.07 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.02 - 2.92 (m, 1H), 2.70 - 2.60 (m, 1H), 2.48 - 2.41 (m, 2H), 2.23 - 2.17 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.15 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.96 (d, J = 6.0 Hz, 6H).

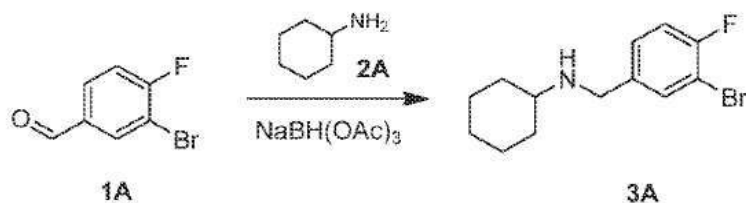
[1038] HPLC R_t = 8분 크로마토그래피에서 3.095분, Ultimate XB-C18 3.0*50mm, 3 μm , 순도 98.49%.

[1039] LCMS R_t = 4분 크로마토그래피에서 2.480분, Xtimate C18.3 μm , 2.1*30mm, 순도 98.102%, 542.05 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대한 MS ESI 계산치 543.05, 실측치 542.4.

[1040] **실시예 62. 6-클로로-N4-(5'-((사이클로헥실아미노)메틸)-2'-플루오로-4-((3S,5R)-3,4,5-트라이메틸피페라진-1-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)피리미딘-4,5-다리아민(화합물 149, 표 3)**



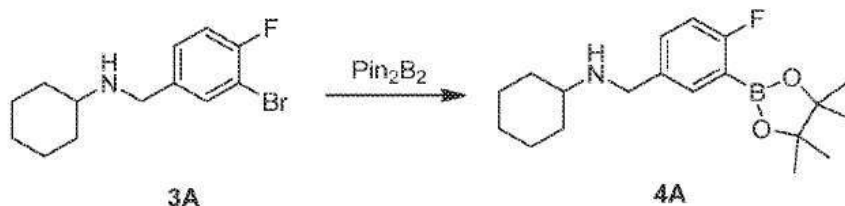
[1041] **단계 1: N-(3-브로모-4-플루오로벤질)사이클로헥산아민(화합물 3A)**



[1043] DCM(20ml) 중 화합물 2A(977mg, 9.85mmol, 1.13ml, 1 eq.)와 화합물 1A(2g, 9.85mmol, 1 eq.)의 혼합물에 0℃에서 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (6.26g, 29.56mmol, 3 eq.)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 20℃에서 2시간 동안 교반하여 갈색 혼합물을 제공하였다. 혼합물을 DCM(100ml*3)으로 추출하였다. 합한 유기상을 염수(100ml*2)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과 후, 진공에서 농축시켰다. 조질의 생성물을 실리카겔 크로마토그래피(ISCO®; 20g SepaFlash® 실리카 플래시 칼럼, 40ml/분에 0 내지 20% MeOH/DCM 에터 구배의 용리액)에 의해 정제하였다. 화합물 3A(3g, 9.49mmol, 96.33% 수율)를 백색 고체로서 얻었다.

[1045] $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ_{H} = 7.68 (dd, J = 2.0, 6.8 Hz, 1H), 7.40 - 7.35 (m, 1H), 7.32 - 7.26 (m, 1H), 2.40 - 2.33 (m, 1H), 1.88 (s, 3H), 1.83 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 1.70 - 1.61 (m, 2H), 1.53 (dd, J = 3.2, 8.8 Hz, 1H), 1.23 - 0.98 (m, 5H).

[1046] 단계 2: N-(4-플루오로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤질)사이클로헥산아민(화합물 4A)

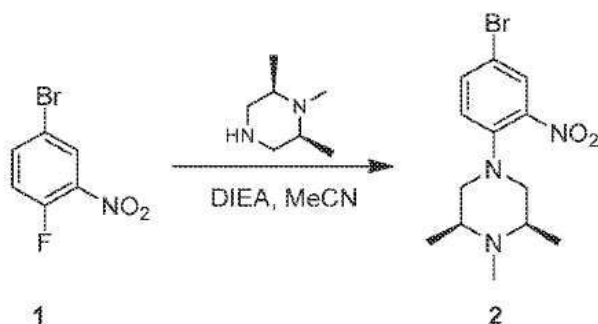


[1047]

[1048] 다이옥산(10ml) 중 화합물 3A(1g, 3.49mmol, 1 eq.)의 혼합물에 N₂하에 AcOK(686mg, 6.99mmol, 2 eq.), Pin₂B₂(1.06g, 4.19mmol, 1.2 eq.) 및 Pd(dppf)Cl₂(256mg, 349.43 μmol, 0.1 eq.)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM(80ml*3)으로 추출하였다. 합한 유기상을 염수(100ml)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후, 진공에서 농축시켰다. 조질의 생성물을 실리카겔 크로마토그래피(ISCO®; 12g SepaFlash® 실리카 플래시 칼럼, 20ml/분에 0 내지 20% MeOH/DCM 에터 구배의 용리액)에 의해 정제하였다. 화합물 4A(890mg, 2.06mmol, 58.85% 수율)를 검정색 오일로서 얻었다.

[1049] ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400MHz) δ_H = 8.72 (s, 1H), 7.83 (dd, *J* = 2.4, 5.6 Hz, 1H), 7.75-7.69 (m, 1H), 7.24 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.20 - 4.14 (m, 1H), 3.47-3.41 (m, 1H), 2.10 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 1.81 - 1.74 (m, 1H), 1.61 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 1.31 (s, 6H), 1.15 (s, 2H), 1.06 (s, 12H).

[1050] 단계 3: (2S,6R)-4-(4-브로모-2-나이트로페닐)-1,2,6-트라이메틸피페라진(화합물 2)

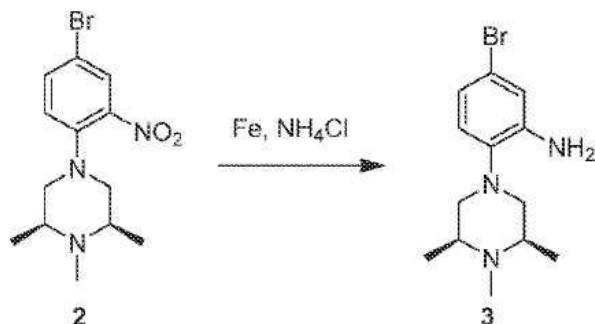


[1051]

[1052] CH₃CN(20ml) 중 화합물 1(2g, 9.09mmol, 1.12ml, 1 eq.)의 용액에 (2R,6S)-1,2,6-트라이메틸피페라진(1.17g, 9.09mmol, 1 eq.) 및 DIEA(2.35g, 18.18mmol, 3.17ml, 2 eq.)을 첨가하였다. 혼합물을 30℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(100ml)로 희석시키고 나서, DCM(100ml)으로 추출하고, 염수(100ml)로 세척하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후 감압하에 농축시켜 잔사를 제공하였다. 생성물을 추가 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다. 화합물 2(2.9g, 7.72mmol, 84.95% 수율)를 오렌지색 고체로서 얻었다.

[1053] ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400MHz) δ_H = 7.97 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.64 (dd, *J* = 2.0, 8.8 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.42 - 3.22 (m, 2H), 3.15 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 3.06 - 2.89 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 1.42 (d, *J* = 6.0 Hz, 6H).

[1054] 단계 4: 5-브로모-2-((3S,5R)-3,4,5-트라이메틸피페라진-1-일)아닐린(화합물 3)

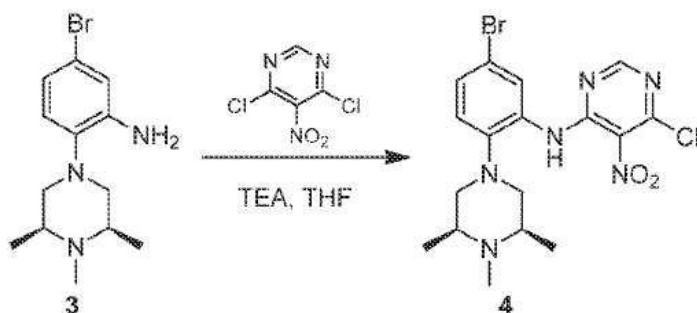


[1055]

[1056] EtOAc (22.5ml) 및 H₂O(7.5ml) 중 화합물 2(2.9g, 8.84mmol, 1 eq.)의 용액에 Fe(1.48g, 26.51mmol, 3 eq.) 및 NH₄Cl(2.36g, 44.18mmol, 5 eq.)을 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과시켜 불용성 물질을 제거하였다. 여과액을 진공에서 농축시켰다. 반응 혼합물을 aq. NaHCO₃(100ml)로 희석시키고 나서, DCM(100ml)으로 추출하고, 염수(100ml)로 세척하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후 감압하에 농축시켜 잔사를 제공하였다. 잔사를 플래시 실리카겔 크로마토그래피(ISCO®; 25g SepaFlash® 실리카 플래시 칼럼, 30ml/분에 0 내지 10% 메탄올/다이클로로메탄의 용리액)에 의해 정제하였다. 화합물 3(2.32g, 7.53mmol, 85.23% 수율)을 오렌지색 오일로서 얻었다.

[1057] ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ_H = 6.82 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.64 (dd, J = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 2.86 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 2.37 - 2.27 (m, 4H), 2.20 (s, 3H), 1.01 (d, J = 5.6 Hz, 6H).

[1058] 단계 5: N-(5-브로모-2-((3S,5R)-3,4,5-트라이메틸피페라진-1-일)페닐)-6-클로로-5-나이트로피리미딘-4-아민(화합물 4)

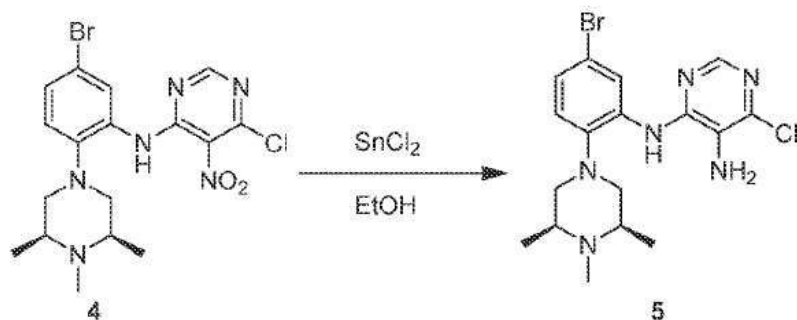


[1059]

[1060] THF(24ml) 중 화합물 3 (2.32g, 7.78mmol, 1 eq.) 및 4,6-다이클로로-5-나이트로-피리미딘(1.81g, 9.34mmol, 1.2 eq.)의 용액에 TEA(1.57g, 15.56mmol, 2.17ml, 2 eq.)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과시켜 불용성 물질을 제거하였다. 여과액을 진공에서 농축시켰다. 반응 혼합물을 물 (100ml)로 희석시키고 나서, DCM(100ml)으로 추출하고, 염수(100ml)로 세척하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후 감압하에 농축시켜 잔사를 제공하였다. 잔사를 플래시 실리카겔 크로마토그래피(ISCO®; 12g SepaFlash® 실리카 플래시 칼럼, 30ml/분에 0 내지 10% 메탄올/다이클로로메탄의 용리액)에 의해 정제하였다. 화합물 4(1.56g, 1.23mmol, 15.84% 수율)를 갈색 고체로서 얻었다.

[1061] ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ_H = 8.90 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.39 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.17 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 3.11 - 3.04 (m, 7H), 1.30 - 1.25 (m, 6H).

[1062] 단계 6: 6-클로로-N4-(5'-((사이클로헥실아미노)메틸)-2'-플루오로-4-((3S,5R)-3,4,5-트라이메틸피페라진-1-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)피리미딘-4,5-다이아민(화합물 5)



[1063]

[1064]

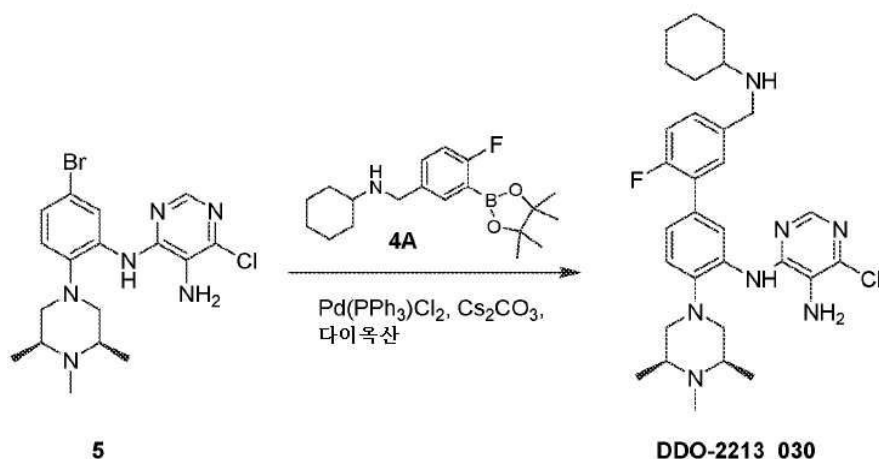
EtOH(10ml) 및 H₂O(1ml) 중 화합물 4(1.56g, 3.42mmol, 1 eq.)의 용액에 SnCl₂·2H₂O(1.54g, 6.85mmol, 2 eq.)를 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 aq. NaHCO₃를 이용하여 pH = 9로 조정하였다. 침전물이 생길 때까지 혼합물에 DCM을 첨가하고, 여과 후, 감압하에 농축시켜 잔사를 제공하였다. 잔사를 플래시 실리카겔 크로마토그래피(ISCO®; 20g SepaFlash® 실리카 플래시 칼럼, 35ml/분으로 0 내지 13% MeOH/DCM의 용리액)에 의해 정제하였다. 화합물 5(640mg, 941.90 μmol, 58.60% 수율)를 황색 오일로서 얻었다.

[1065]

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ_H = 8.41 - 8.29 (m, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.21 (dd, J = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 7.14 - 7.07 (m, 1H), 5.31 (s, 2H), 3.20 - 3.15 (m, 1H), 3.18 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 2.80 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 2.49 - 2.42 (m, 2H), 2.38 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.20 (s, 3H), 0.99 (d, J = 6.0 Hz, 6H).

[1066]

단계 7: 6-클로로-N4-(5'-((사이클로헥실아미노)메틸)-2'-플루오로-4-((3S,5R)-3,4,5-트라이메틸피페라진-1-일)-[1,1'-바이페닐]-3-일)피리미딘-4,5-다리아민(DDO-2213_030)



[1067]

[1068]

다이옥산(4ml) 및 H₂O(0.8ml) 중 화합물 5(200mg, 469.76 μmol, 1 eq.), 화합물 4A(157mg, 469.76 μmol, 1 eq.), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (38mg, 46.98 μmol, 0.1 eq.) 및 Cs₂CO₃(306mg, 939.51 μmol, 2 eq.)의 혼합물을 탈기시키고, N₂로 3회 퍼지하였고, 이어서, 혼합물을 100℃에서 12시간 동안 N₂ 분위기하에 교반하였다. 반응 혼합물을 물(20 ml)로 희석시키고 나서, DCM(50ml)으로 추출하고, 염수(20ml)로 세척하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후 감압하에 농축시켜 잔사를 제공하였다. 잔사를 분취-HPLC(칼럼: Phenomenex Gemini-NX C18 150*30mm*5 μm; 이동상 A: 정제수(0.05% HCl); 이동상 B: 아세토나이트릴; 구배: 10분에 10 내지 40% B)에 의해 정제하였다. DDO-2213_030(15.7mg, 26.38 μmol, 5.62% 수율, 98.89% 순도, HCl)을 황색 고체로서 얻었다.

[1069]

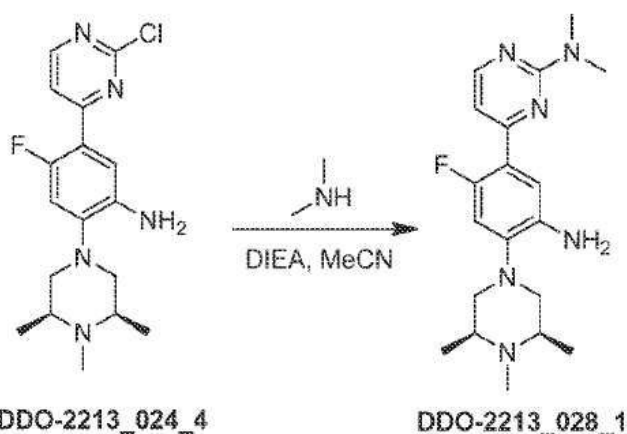
¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ_H = 11.70 - 10.88 (m, 1H), 9.49 - 9.16 (m, 2H), 8.96 - 8.61 (m, 1H), 8.23 - 7.99 (m, 1H), 7.90 - 7.79 (m, 2H), 7.62 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.47 - 7.27 (m, 3H), 4.18 (s, 2H), 3.49 - 3.23 (m, 3H), 3.10 (s, 3H), 2.79 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.20 - 2.05 (m, 2H), 1.85 - 1.70 (m, 2H), 1.66 - 1.55 (m, 1H), 1.36 (d, J = 6.4 Hz, 7H), 1.31-1.13 (m, 5H).

[1070] HPLC R_t = 8분 크로마토그래피에서 3.398분, Ultimate XB-C18 (3X50 mm, 3 μ m), 순도 98.89%.

[1071] LCMS R_t = 4분 크로마토그래피에서 1.883분, X Bridge Shield RP18, 5 μ m, 2.1*50mm, 순도 97.55%, 551.29 [M+H]⁺에 대한 MS ESI 계산치 552.29, 실측치 552.4.

[1072] 실시예 63. 6-클로로-N4-(5-(2-(다이메틸아미노)피리미딘-4-일)-4-플루오로-2-((3S,5R)-3,4,5-트라이메틸피페라진-1-일)페닐)피리미딘-4,5-다이아민(화합물 147, 표 3)

[1073] 단계 1: 4-(5-아미노-2-플루오로-4-((3S,5R)-3,4,5-트라이메틸피페라진-1-일)페닐)-N,N-다이메틸피리미딘-2-아민(DDO-2213_028_1)

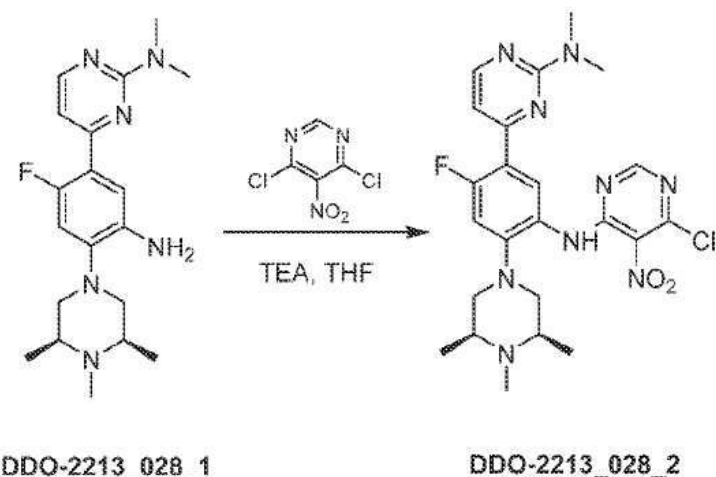


[1074]

[1075] DDO-2213_024_4를 실시예 58에 나타난 바와 같이 합성한다. CH₃CN(10ml) 중 DDO-2213_024_4(350mg, 1.00mmol, 1 eq) 및 N-메틸메탄아민(408mg, 5.00mmol, 458.33 μ l, 5 eq, HCl)의 혼합물에 DIEA(1.03g, 8.00mmol, 1.39ml, 8 eq)를 한 번에 첨가하였다. 혼합물을 80℃로 가열하고 나서, 12시간 동안 교반하였다. 잔사를 감압하에 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 크로마토그래피(칼럼 중량: 12g, 직경: 100mm, 100 내지 200 메시 실리카겔, 다이클로로메탄: 메탄올=10:1)에 의해 정제하였다. DDO-2213_028_1(330mg, 865.10 μ mol, 86.47% 수율)을 황색 고체로서 얻었다.

[1076] ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ_H = 8.34 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.91 (dd, J = 2.0, 5.2 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.87 (s, 2H), 3.62 - 3.53 (m, 2H), 3.17 (s, 6H), 3.09 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.67 - 2.58 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 1.28 (s, 6H).

[1077] 단계 2: 4-(5-((6-클로로-5-나이트로피리미딘-4-일)아미노)-2-플루오로-4-((3S,5R)-3,4,5-트라이메틸피페라진-1-일)페닐)-N,N-다이메틸피리미딘-2-아민(DDO-2213_028_2)



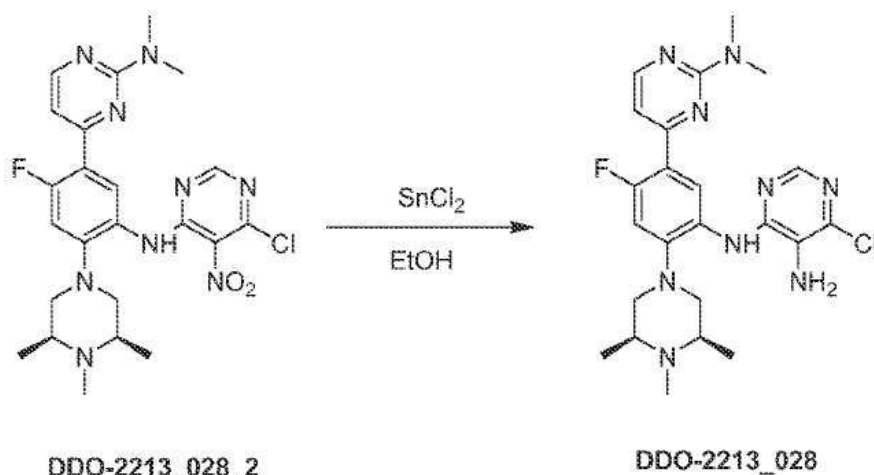
[1078]

[1079] THF(5ml) 중 DDO-2213_028_1(330mg, 920.62 μ mol, 1 eq)와 4,6-다이클로로-5-나이트로-피리미딘(358mg,

1.84mmol, 2 eq)의 혼합물에 TEA(279mg, 2.76mmol, 384.41 μ l, 3 eq)를 한 번에 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 잔사를 감압하에 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 크로마토그래피(칼럼 중량: 12g, 직경: 100mm, 100 내지 200 메시 실리카겔, 다이클로로메탄: 메탄올=10:1)에 의해 정제하였다. **DDO-2213_028_2**(300mg, 484.04 μ mol, 52.58% 수율)를 황색 고체로서 얻었다.

[1080] $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ_{H} = 9.97 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.42 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 7.03 - 6.96 (m, 1H), 3.21 - 3.17 (m, 2H), 3.16 (s, 6H), 3.11 - 3.06 (m, 2H), 2.94 - 2.78 (m, 4H), 2.58 - 2.51 (m, 3H), 1.31 (s, 6H).

[1081] **단계 3:** 6-클로로-N4-(5-(2-(다이메틸아미노)피리미딘-4-일)-4-플루오로-2-((3S,5R)-3,4,5-트라이메틸피페라진-1-일)페닐)피리미딘-4,5-다이아민(**DDO-2213_028**)



[1082]

[1083] MeOH(5ml) 및 H₂O(2ml) 중 **DDO-2213_028_2**(300mg, 581.43 μ mol, 1 eq)의 혼합물에 SnCl₂·2H₂O(393.59mg, 1.74mmol, 3 eq)를 한 번에 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 4시간 동안 교반하였다. NaHCO₃(10ml)를 계속해서 첨가함으로써 pH를 대략 8로 조절하였다. 이어서, 혼합물에 DCM(50ml)을 첨가하고, 5분 동안 교반하였다. 혼합물을 여과지를 통해 여과시켰다. 합한 유기상을 염수(20ml*2)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 후, 진공에서 농축시켰다. 잔사를 분취 HPLC(칼럼: Phenomenex Gemini-NX C18 75*30mm*3 μ m; 이동상: [물(0.04%NH₃H₂O + 10mM NH₄HCO₃)-ACN]; B%: 25% 내지 65%; 11분)에 의해 정제하였다. **DDO-2213_028**(4.3mg, 8.71 μ mol, 1.50% 수율, 98.45% 순도)을 백색 고체로서 얻었다.

[1084] $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ_{H} = 8.45 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.01 - 6.93 (m, 2H), 5.33 (s, 2H), 3.15 (s, 6H), 3.06 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 2.47 - 2.40 (m, 2H), 2.20 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.15 (s, 3H), 0.96 (d, J = 6.0 Hz, 6H).

[1085] HPLC R_t = 8분 크로마토그래피에서 1.62분, Ultimate XB-C18 3.0*50mm, 3 μ m, 순도 98.45%.

[1086] LCMS R_t = 4분 크로마토그래피에서 2.326분, XBridge Shield RP18, 5 μ m, 2.1*50mm, 순도 96.137%, 485.22 [M+H]⁺에 대한 MS ESI 계산치 496.22, 실측치 486.3.

[1087] **약제학적 조성물**

[1088] **실시예 A-1: 비경구 약제학적 조성물**

[1089] 주사(피하, 정맥내)에 의한 투여에 적합한 비경구 약제학적 조성물을 제조하기 위해, 1 내지 1000mg의 본 명세서에 기재된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물의 수용성 염을 멸균수 중에 용해시키고, 이어서, 10ml의 0.9% 멸균 식염수와 혼합하였다. 적합한 완충제뿐만 아니라 선택적 산 또는 염기를 선택적으로 첨가하여 pH를 조절한다. 주사에 의한 투여에 적합한 단위 투여 형태에 혼합물을 혼합시킨다.

[1090] **실시예 A-2: 경구 용액**

[1091] 경구 전달용 약제학적 조성물을 제조하기 위해, 충분한 양의 본 명세서에 기재된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 (선택적 가용화제(들), 선택적 완충제(들) 및 맛 차폐 부형제와 함께) 물에 첨가하여, 20 mg/ml 용액을 제공한다.

[1092] **실시예 A-3: 경구 정제**

[1093] 20 내지 50중량%의 본 명세서에 기재된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 20 내지 50중량%의 미정질 셀룰로스, 1 내지 10중량%의 저치환(low-substituted) 하이드록시프로필 셀룰로스와 1 내지 10중량%의 스테아르산마그네슘 또는 다른 적절한 부형제를 혼합함으로써 정제를 제조한다. 직접 압축에 의해 정제를 제조한다. 압축 정제의 총 중량을 100 내지 500mg로 유지한다.

[1094] **실시예 A-4: 경구 캡슐**

[1095] 경구 전달용 약제학적 조성물을 제조하기 위해, 1 내지 1000mg의 본 명세서에 기재된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 전분 또는 다른 적합한 분말 배합물과 혼합한다. 경구 투여에 적합한 경질 젤라틴 캡슐과 같은 경구 투약 단위에 혼합물을 혼입한다.

[1096] 다른 실시형태에서, 1 내지 1000mg의 본 명세서에 기재된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 크기 4 캡슐 또는 크기 1 캡슐(하이드로멜로스 또는 경질 젤라틴)에 넣고, 캡슐을 닫는다.

[1097] **실시예 A-5: 국소 겔 조성물**

[1098] 약제학적 국소 겔 조성물을 제조하기 위해, 본 명세서에 기재된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 하이드록시프로필 셀룰로스, 프로필렌 글리콜, 아이소프로필 미리스테이트, 및 정제된 알코올 USP와 혼합한다. 이어서, 얻어진 겔 혼합물을 국소 투여에 적합한 용기, 튜브에 혼입한다.

[1099] **생물학적 실시예**

[1100] **실시예 B-1: MLL1-WDR5 단백질-단백질 상호작용에 대한 저해의 효소 분석**

[1101] WDR5 TR-FRET 분석 절차: 저장 화합물을 Echo 액체 핸들러로 분석 플레이트에 옮겼다. 20 μ l의 최종 용적으로 384-웰 백색 플레이트(PerkinElmer)에서 5nM WDR5 단백질, 10nM 펩타이드(Ac-ARTEVHLRKS-[Ahx-Ahx][C]-Alexa Fluor 488-NH₂) 및 0.25nM Tb-항 His 항체(Tb-Ab)를 함유하는 분석 완충제(1 $\times$ PBS, 300mM NaCl, 0.5mM TCEP, 0.1% CHAPS)에서 반응을 수행하였다. 30분 동안 실온에서 화합물을 WDR5 단백질과 함께 인큐베이션시켰다. 플레이트를 덮고, 빛으로부터 보호하고 나서, 펩타이드 및 Tb-Ab를 첨가한 후에 60분 동안 실온에서 인큐베이션시켰다. 340nm의 여기 파장 및 495 및 520nm의 방출 파장을 이용하여 TR-FRET 분석을 위해 EnVision 다중모드 플레이트 판독기(PerkinElmer)를 사용하였다. 520/495 파장의 비를 사용하여 FRET 신호의 정도를 평가하였다. Xlfit 소프트웨어를 사용하여 저해 데이터를 S자형 용량-반응 모델에 적합화시킴으로써 IC₅₀을 계산하였다.

[1102] 바이페닐 화합물 DDO-2084는 MLL1-WDR5 단백질-단백질 상호작용을 저해하고, MLL1 효소 촉매 활성을 감소시키고, Hox 및 Meis-1 유전자의 발현을 하향조절할 수 있는 소분자 저해제인 것으로 보고되었다(Eur. J. Med. Chem. 2016, 124, 480-489.). DDO-2084를 양성 대조군 화합물로서 사용한다.

표 5

본 명세서에 개시된 대표적인
화합물의 MLL1-WDR5 PPI 저해 활성.

화합물 번호	MLL1-WDR5 PPI 저해 활성 (nM)
HYBI_002	44.20
HYBI_003	15.60
HYBI_010	9.62
HYBI_013	19.39
HYBI_016	20.65
HYBI_018	16.79
HYBI_019	20.36
HYBI_019A	17.13
HYBI_020	8.23
HYBI_021	7.09
HYBI_022	62.27
HYBI_023	19.78
HYBI_027	10.83
HYBI_028	5.24
HYBI_037	108.63
HYBI_038	184.61
HYBI_039	131.43
HYBI_040	828.28
HYBI_042	802.43

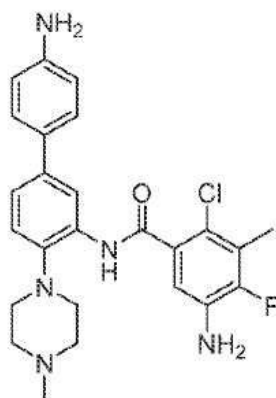
[1103]

HYBI_044	902.87
HYBI_045	384.48
HYBI_046	270.62
HYBI_047	465.77
HYBI_050	5556.62
HYBI_053	19.42
HYBI_082	5.32/4.49 (avg. 4.91)
HYBI_083	3.08
HYBI_084	4.48/4.96 (avg. 4.72)
HYBI_085	3.86
HYBI_086	3.99
HYBI_087	2.60
HYBI_101	3.65
HYBI_110	3.00

[1104]

[1105]

표 5에 나타난 바와 같이, 본 명세서에 개시된 화합물은 DDO-2084에 비해 MLL1-WDR5 단백질-단백질 상호작용에 대해 상대적으로 강한 저해 활성을 갖고, 이의 구조는 아래에 나타낸다.



DDO-2084

[1106]

[1107]

실시예 B-2: 백혈병 세포주에서의 저해의 효소 분석

[1108]

절차: MV-411 또는 Molm-13 세포를 플레이트 맵에 따라 50 μ L의 2000개 세포/웰 밀도로 384 웰 플레이트에 파종하였고, Clean Bench에서 약 30분 기다려서 자연적 침전을 가능하게 하였다. 다음에, 플레이트팅된 세포를 1000rpm에서 1분 동안 원심분리시켰고, 과량의 세포를 추가 배양을 위해 플라스크에 옮겼다. 분석 플레이트의 세포를 다음 과정을 위해 (적어도 4시간) 37 $^{\circ}$ C, 5% CO $_2$ 에서 인큐베이션시킨 후에, 플레이트 맵에 표시한 대로 화합물을 첨가하였다. 시험을 384 웰 플레이트에서 10 pt 3배 적정으로 화합물을 처리하여 2회 중복해서 수행하였다. 탁솔은 양성 대조군이었고, DMSO는 음성 대조군이었다. 가장자리 효과를 배제하기 위해, 가장자리의 웰은 파종하지 않았고, 따라서, 1개의 384웰 플레이트에는 13종의 화합물이 들어있었다. 화합물과 함께 인큐베이션하고 72시간 후에 제조사의 지침에 따라 CellTiterGlo(promega) 생존도 분석을 사용하여 세포 생존도를 측정하여 각 웰에서의 ATP 생산을 확인하였다.

[1109] 본 발명의 일부 화합물을 이용하여 백혈병 세포에 대한 항증식 활성에 대한 실험을 수행하였다. 표 6은 백혈병 세포에 대해 본 명세서에 개시된 일부 화합물의 항증식 활성의 평가 결과를 나타내되, MV-411은 인간 급성 단핵구 백혈병 세포이고, Molm-13은 인간 급성 골수성 백혈병 세포이다. 표 6은 본 개시내용의 화합물이 다양한 백혈병 세포의 증식을 저해하는 데 효과적이라는 것을 나타낸다.

표 6

화합물 중 일부의 백혈병 세포에 대한 항증식 활성.

화합물 번호	GI ₅₀ μ M (MV-411)
HYBI_002	6.31
HYBI_003	3.41
HYBI_010	5.95
HYBI_013	2.46
HYBI_014	2.62
HYBI_016	7.10
HYBI_018	5.99
HYBI_019	27.06
HYBI_019A	24.85
HYBI_020	8.36
HYBI_021	25.06
HYBI_022	17.15
HYBI_023	31.96
HYBI_027	20.00
HYBI_028	30.87
HYBI_037	8.38
HYBI_038	17.49
HYBI_039	0.1085
HYBI_040	0.2105

[1110]

HYBI_041	13.24
HYBI_042	4.746
HYBI_043	76.04
HYBI_044	64.75
HYBI_045	4.151
HYBI_046	10.52
HYBI_047	16.78
HYBI_050	10.72
HYBI_053	5.69
HYBI_082	2.40
HYBI_083	40.18
HYBI_084	3.35
HYBI_085	2.51
HYBI_086	19.69
HYBI_087	>200
HYBI_101	10.49
HYBI_110	25.01
DDO-2306	7.11
DDO-2308	9.292
DDO-2312	24.53
DDO-2313	40.89
DDO-2316	25.36
DDO-2315	24.48

^a IC₅₀/μM로 정의됨; ^b22 μM에서의 저해%로 정의됨
ND 결정되지 않음

[1111]

표 7

본 개시내용의 일부 화합물에서 관찰된 바와 같은 백혈병 세포에 대한 항-증식 활성 및 MLL1-WDR5 단백질-단백질 상호작용에 대한 저해 활성.

화합물 번호	GI ₅₀ μ M (MV-411)	WDR5 TR-FRET 분석 (IC ₅₀ nM)
DDO-2213_001	11.59	11.07
DDO-2213_002	15.58	55.53
DDO-2213_003	59.94	394.97
DDO-2213_004	14.82	68.84
DDO-2213_005	3.37	11.06
DDO-2213_006	6.09	38.61
DDO-2213_007	11.49	51.26
DDO-2213_008	4.76	8.63
DDO-2213_009	1.69 (n = 2)	33.89
DDO-2213_010	7.93	249.60
DDO-2213_012	104.16	56.38
DDO-2213_014	8.26	186.15
DDO-2213_015	4.14 (n = 2)	85.54
DDO-2213_016	6.31 (n = 2)	12.15
DDO-2213_017	40.45	51.65
DDO-2213_018	10.83	110.03
DDO-2213_019	6.98	215.24
DDO-2213_020	5.21	7.44
DDO-2213_021	9.01	23.43
DDO-2213_022	3.68	41.22
DDO-2213_023	2.79 (n = 2)	3.56
DDO-2213_024	18.53	15.04
DDO-2213_026	12.69	18.62
DDO-2213_027	6.56	31.27
DDO-2213_028	>200	51.76
DDO-2213_029	17.21	12.94
DDO-2213_030	2.43	417.61

[1112]

[1113]

실시예 B-3: hERG 분석 결과

[1114]

절차: 화합물을 준비하고, DMSO로 희석시켜 0.2mM 및 0.02mM을 만들었다. 참조 화합물을 DMSO로 희석시켜, 0.2mM에서 시작해서 8-점 4-배 연속 희석물을 제조하였다. 플레이트 맵에 따라 1 μ l의 화합물/높은 대조군/낮은 대조군을 분석 플레이트에 옮겼다. 다음날, 플레이트 맵에 따라서, 100 μ l의 막 저장액을 플레이트에 제공한 후에 100 μ l의 방사성 리간드를 첨가하였다. 이어서, 플레이트를 밀봉하고, RT에서 1시간 동안 인큐베이션시켰다. 그 동안에, Unifilter-96 GF/C 필터 플레이트를 적어도 0.5시간 동안 실온에서 웰당 50 μ l의 0.5% BSA에 담근다. 결합 분석을 완료할 때, Perkin Elmer Filtermate Harvester를 사용하여 GF/C 플레이트를 통해 반응 혼합물을 여과시키고, 이어서, 각 플레이트를 차가운 세척 완충제로 4회 동안 세척하였다. 다음에, 필터 플레이트를 50도에서 1시간 동안 건조시키고, Perkin Elmer Unifilter-96 뒷면 밀봉 테이프를 사용하여 필터 플레이트 웰의 바닥을 밀봉한다. 다음에, 50 μ l의 Perkin Elmer Microscint 20 각테일을 첨가하였다. 필터 플레이트의 상단을 Perkin Elmer TopSeal-A 밀봉 필름으로 밀봉한다. Perkin Elmer MicroBeta2 판독기를 사용하여 필터 상에 붙잡힌 ³H를 계수한다. 최종적으로, GraphPad Prism 5를 이용하여 데이터를 분석한다. 식: 저해% = (1-배경 차감 분석 값/배경 차감 HC 값)*100을 사용하여 "저해[대조군%]"를 계산한다.

[1115]

본 개시내용의 화합물을 여러 hERG 분석에서 시험하였다. 대표적인 화합물에 의한 결과를 표 8에 열거한다.

표 8

hERG 분석 결과.

화합물 번호	IC ₅₀ (nM)	Ki (nM)
18	>10000	데이터 미제시
19	>10000	데이터 미제시
21	>10000	데이터 미제시
29	3605	2038

[1116]

[1117]

더 나아가, 여러 화합물을 hERG 통로 분석에서 시험하였고, IC₅₀ > 10.0 μM로, 본질적으로 비활성인 것을 발견하였다. 이러한 hERG 분석 결과는 선택성 비(IC₅₀ hERG/EC₅₀ MV-411)가 매우 높고, 대략 25 내지 42배의 선택성이어서 고무적이고, 따라서 잠재적인 심장 독성 문제는 최소화되어야 한다.

[1118]

본 명세서에 개시된 화합물은 MLL1-WDR5 단백질-단백질 상호작용에 대해 강한 저해 활성을 갖고, 세포 수준에서 MLL1의 MLL1 촉매 활성을 감소시키고, Hox 및 Meis-1 유전자의 발현을 하향조절하고, 백혈병 세포의 세포자멸사를 유도한다. 또한, 본 발명의 페닐 트라이아졸 화합물은 양호한 수용해도 및 약제학적 안전성을 나타내고, 백혈병을 치료하기 위해 사용할 수 있다.

[1119]

본 명세서에 기재된 실시예 및 실시형태는 단지 예시적인 목적을 위한 것이며, 이에 비추어 다양한 변형 또는 변화가 당업자에게 제안될 것이고, 본 출원의 사상 및 범위 및 첨부하는 청구범위의 범주 내에 포함되어야 한다는 것이 이해된다. 본 명세서에 인용된 모든 간행물, 특허 및 특허 출원은 이들의 전문이 모든 목적을 위해 참조에 의해 인용된다.