(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0051500
(43) 공개일자 2023년04월18일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 401/12 (2006.01) *A61K 31/496* (2006.01)
A61K 31/501 (2006.01) *A61K 31/506* (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01) *A61P 11/00* (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01) *C07D 401/14* (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01) *C07D 487/10* (2006.01)
C07D 498/10 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 401/12 (2013.01)
A61K 31/496 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2023-7005127
(22) 출원일자(국제) 2021년07월14일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2023년02월13일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2021/069649
(87) 국제공개번호 WO 2022/013307
국제공개일자 2022년01월20일
(30) 우선권주장
20185890.9 2020년07월15일
유럽특허청(EPO)(EP)

(71) 출원인
키에시 파르마슈티시 엣스. 피. 에이.
이탈리아, 아이-43122 파르마, 26/에이. 비아 팔레르모
(72) 발명자
피찌라니, 다니엘라
이탈리아공화국 파르마 43122, 26/에이, 비아 팔레르모, 키에시 파르마슈티시 엣스.피.에이. 내
비아제티, 마테오
이탈리아공화국 파르마 43122, 26/에이, 비아 팔레르모, 키에시 파르마슈티시 엣스.피.에이. 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
권영준

전체 청구항 수 : 총 15 항

(54) 발명의 명칭 **ALK5 억제제로서 피리다진일 아미노 유도체**

(57) 요 약

본 발명은 전환성장인자-β(TGF-β) 제I형 수용체(ALK5)를 억제하는 일반식 (I)의 화합물, 상기 화합물을 제조하는 방법, 이를 함유하는 약제학적 조성물 및 이의 치료적 사용에 관한 것이다. 본 발명의 화합물은 포유동물에서 ALK5 신호전달 경로의 조절장애와 연관된 질환 또는 상태의 치료에 유용할 수 있다.

(52) CPC특허분류
A61K 31/501 (2013.01)
A61K 31/506 (2013.01)
A61K 31/5377 (2013.01)
A61P 11/00 (2018.01)
A61P 43/00 (2018.01)
C07D 401/14 (2013.01)
C07D 405/14 (2013.01)
C07D 487/10 (2013.01)
C07D 498/10 (2013.01)

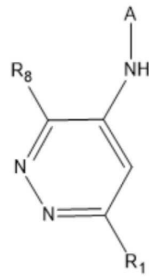
(72) 발명자
론키, 파올로
이탈리아공화국 파르마 43122, 26/에이, 비아 팔레르모, 키에시 파르마슈티시 엣스.피.에이. 내
브루노, 파올로
이탈리아공화국 파르마 43122, 26/에이, 비아 팔레르모, 키에시 파르마슈티시 엣스.피.에이. 내
과리엔토, 사라
이탈리아공화국 파르마 43122, 26/에이, 비아 팔레르모, 키에시 파르마슈티시 엣스.피.에이. 내
베르타니, 바바라
이탈리아공화국 파르마 43122, 26/에이, 비아 팔레르모, 키에시 파르마슈티시 엣스.피.에이. 내
파라, 다니엘레
이탈리아공화국 파르마 43122, 26/에이, 비아 팔레르모, 키에시 파르마슈티시 엣스.피.에이. 내
바릴리, 알레시오
이탈리아공화국 파르마 43122, 26/에이, 비아 팔레르모, 키에시 파르마슈티시 엣스.피.에이. 내

명 세 서

청구범위

청구항 1

식 (I)의 화합물, 및 이들의 약제학적으로 허용가능한 염:

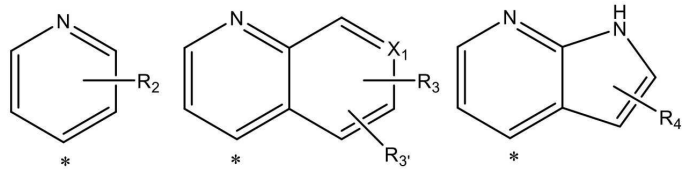


(I)

여기서

R_1은 할로젠 원자, -(C_1-C_6)알킬 및 -(C_1-C_6)할로알킬로부터 선택되는 하나 이상의 기에 의해 선택적으로 치환된 아릴이고;

A는 A1, A2 및 A3로 이루어지는 군으로부터 선택되고



A1 A2 A3

R_2는 -$NR_5C(O)R_6$ 및 -NR_5R_6로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

X_1은 C, CH 또는 N이고;

R_3은 -$C(O)NR_5R_7$, -$C(O)OR_7$, -$OC(O)R_7$, -OR_7, -$NR_5C(O)R_7$ 및 -$OC(O)NR_5R_7$로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

$R_{3'}$은 H이거나 또는 -(C_1-C_6)알콕시, -OH, -C(O)O-(C_1-C_6)알킬 및 -C(O)NH-헤테로사이클로알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 헤테로사이클로알킬은 하나의 -(C_1-C_6)알킬에 의해 치환되고;

R_4는 -$C(O)NR_5R_7$ 및 -C(O)헤테로사이클로알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의 -(C_1-C_6)알킬에 의해 선택적으로 치환되고;

R_5는 H이거나 또는 -(C_1-C_6)알킬이고;

R_6은 -(C_1-C_6)알킬렌-NR_AR_B; -NH-(C_1-C_6)알킬렌-헤테로사이클로알킬, 여기서 상기 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의 -(C_1-C_6)알킬에 의해 선택적으로 치환됨; -(C_1-C_6)알킬렌-NR_AR_C 및 -(C_1-C_6)알킬렌-헤테로사이클로알킬로부터 선택되는 하나 이상의 기에 의해 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 여기서 상기 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의 -(C_1-C_6)알킬에 의해 선택적으로 치환됨; -(C_1-C_6)알킬렌-NR_C-(C_1-C_6)알킬렌-NR_AR_C; -(C_1-C_6)알킬렌-NR_A-C(O)O-(C_1-C_6)알킬; 헤테로사이클로알킬에 의해 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 여기서 상기 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의 -(C_1-C_6)알킬에 의해 선택적으로 치환됨; 하나 이상의 -(C_1-C_6)알킬에 의해 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬; -(C_1-C_6)알킬렌-N-옥사이드-헤테로사이클로알킬; 및 -(C_1-C_6)알킬렌-헤테로사이클로알킬, 여기

서 상기 헤테로사이클로알킬은 -OH, 할로젠, -(C_1-C_6)알킬, -(C_1-C_6)알콕시, -(C_1-C_6)알킬렌-OH, -(C_1-C_6)알킬렌-CN, -(C_1-C_6)할로알킬, -C(O)-(C_1-C_6)알킬, -C(O)OH, -C(O)O(C_1-C_6)알킬, -C(O)O-사이클로알킬, -C(O)O-헤테로사이클로알킬, -(C_1-C_6)알킬렌-C(O)O-R_C, -(C_1-C_6)알킬렌-NR_C-C(O)O-(C_1-C_6)알킬, -SO_2-(C_1-C_6)알킬, -(C_1-C_6)알킬렌-NH_2, -(C_1-C_6)알킬렌-NR_AR_C, -(C_1-C_6)알킬렌-SO_2-(C_1-C_6)알킬, -(C_1-C_6)알킬렌-$NHSO_2$-(C_1-C_6)알킬, -SO_2-(C_1-C_6)알킬 및 옥소로부터 선택되는 하나 이상의 기에 의해 선택적으로 치환됨;으로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

R_7은 다음으로 이루어지는 군으로부터 선택되고:

- (C_1-C_6)알킬렌-NR_AR_B;

- -(C_1-C_6)알킬, -(C_1-C_6)알킬렌-SO_2-(C_1-C_6)알킬, -(C_1-C_6)알킬렌-OH, -(C_1-C_6)알킬렌-NR_AR_C, 헤테로사이클로알킬, -C(O)O-헤테로사이클로알킬, -(C_1-C_6)알킬렌-헤테로사이클로알킬로부터 선택되는 하나 이상의 기에 의해 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬, 여기서 각각의 상기 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의 -(C_1-C_6)알킬에 의해 선택적으로 치환됨;

- -(C_1-C_6)알킬렌-C(O)-헤테로사이클로알킬, 여기서 상기 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의 -(C_1-C_6)알킬에 의해 선택적으로 치환됨;

및

- -(C_1-C_6)알킬렌-헤테로사이클로알킬, 여기서 상기 헤테로사이클로알킬은 -(C_1-C_6)알킬, -(C_1-C_6)알콕시, -(C_1-C_6)알킬렌-OH, -(C_1-C_6)알킬렌-CN, -(C_1-C_6)할로알킬, -C(O)-(C_1-C_6)알킬, -(C_1-C_6)알킬렌-C(O)O-(C_1-C_6)알킬, -C(O)O-(C_1-C_6)알킬, -(C_1-C_6)알킬렌-NH_2, -(C_1-C_6)알킬렌-NR_AR_C, -(C_1-C_6)알킬렌-CONR_AR_C, -(C_1-C_6)알킬렌-NR_C-CO-(C_1-C_6)알킬, -(C_1-C_6)알킬렌-NR_C-C(O)O-(C_1-C_6)알킬, -(C_1-C_6)알킬렌-$NHSO_2$-(C_1-C_6)알킬, -SO_2-(C_1-C_6)알킬 및 -(C_1-C_6)알킬렌-SO_2-(C_1-C_6)알킬로부터 선택되는 하나 이상의 기에 의해 선택적으로 치환됨;

R_A는 -(C_1-C_6)알킬 및 -(C_1-C_6)알킬렌-OH로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

R_B는 헤테로사이클로알킬이고;

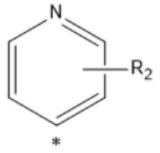
R_C는 H이거나 또는 -(C_1-C_6)알킬 및 -(C_1-C_6)알킬렌-OH로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

R_8은 H이거나 또는 -(C_1-C_6)알킬, 사이클로알킬, -(C_1-C_6)알킬렌-OH, -(C_1-C_6)알킬렌-C(O)O-(C_1-C_6)알킬, -사이클로알킬-C(O)O-(C_1-C_6)알킬 및 -(C_1-C_6)할로알킬로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

청구항 2

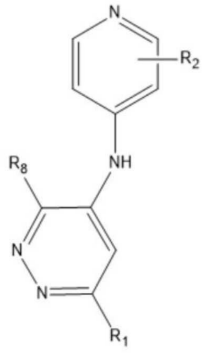
제1항에 있어서,

A는 A1기이고



A1

식 (Ia)에 의해 표현되고



(Ia)

R_1은 할로젠 원자, -(C_1-C_6)알킬 및 -(C_1-C_6)할로알킬로부터 선택되는 하나 이상의 기에 의해 선택적으로 치환된 아릴이고;

R_2는 -$NR_5C(O)R_6$ 및 -NR_5R_6로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

R_5는 H이거나 또는 -(C_1-C_6)알킬이고;

R_6은 -(C_1-C_6)알킬렌-NR_AR_B; -NH-(C_1-C_6)알킬렌-헤테로사이클로알킬, 여기서 상기 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의 -(C_1-C_6)알킬에 의해 치환됨; -(C_1-C_6)알킬렌-NR_AR_C 및 -(C_1-C_6)알킬렌-헤테로사이클로알킬로부터 선택되는 하나 이상의 기에 의해 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 여기서 상기 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의 -(C_1-C_6)알킬에 의해 선택적으로 치환됨; -(C_1-C_6)알킬렌-NR_C-(C_1-C_6)알킬렌-NR_AR_C; -(C_1-C_6)알킬렌-NR_A-C(O)O-(C_1-C_6)알킬; 헤테로사이클로알킬에 의해 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 여기서 상기 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의 -(C_1-C_6)알킬에 의해 선택적으로 치환됨; 하나 이상의 -(C_1-C_6)알킬에 의해 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬; -(C_1-C_6)알킬렌-N-옥사이드-헤테로사이클로알킬; 및 -(C_1-C_6)알킬렌-헤테로사이클로알킬, 여기서 상기 헤테로사이클로알킬은 -OH, 할로젠, -(C_1-C_6)알킬, -(C_1-C_6)알콕시, -(C_1-C_6)알킬렌-OH, -(C_1-C_6)알킬렌-CN, -(C_1-C_6)할로알킬, -C(O)-(C_1-C_6)알킬, -C(O)OH, -C(O)O(C_1-C_6)알킬, -C(O)O-사이클로알킬, -C(O)O-헤테로사이클로알킬, -(C_1-C_6)알킬렌-C(O)O-R_C, -(C_1-C_6)알킬렌-NR_C-C(O)O-(C_1-C_6)알킬, -SO_2-(C_1-C_6)알킬, -(C_1-C_6)알킬렌-NH_2, -(C_1-C_6)알킬렌-NR_AR_C, -(C_1-C_6)알킬렌-SO_2-(C_1-C_6)알킬, -(C_1-C_6)알킬렌-$NHSO_2$-(C_1-C_6)알킬, -SO_2-(C_1-C_6)알킬 및 옥소로부터 선택되는 하나 이상의 기에 의해 선택적으로 치환됨;으로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

R_A는 -(C_1-C_6)알킬이고;

R_B는 헤테로사이클로알킬이고;

R_c는 H이거나 또는 -(C_1-C_6)알킬 및 -(C_1-C_6)알킬렌-OH로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

R_8은 H이거나 또는 -(C_1-C_6)알킬, 사이클로알킬, -(C_1-C_6)알킬렌-OH, -(C_1-C_6)알킬렌-C(O)O-(C_1-C_6)알킬, -사이클로알킬-C(O)O-(C_1-C_6)알킬 및 -(C_1-C_6)할로알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되는;

식 (I)의 화합물, 및 이들의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 3

제2항에 있어서,

다음 중 적어도 하나로부터 선택되는 식 (Ia)의 화합물:

N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-3-(모폴린-4-일)프로판아마이드;

N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-3-(피페라진-1-일)프로판아마이드;

N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)사이클로프로판카복스아마이드;

N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-4-(모폴린-4-일)뷰탄아마이드;

N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-3-(4-메틸피페라진-1-일)프로판아마이드;

N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)사이클로프로판카복스아마이드;

N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-3-(4-메틸피페라진-1-일)프로판아마이드;

N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-3-[메틸(옥세탄-3-일)아미노]프로판아마이드;

N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-1-메틸피페리딘-4-카복스아마이드;

N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-3-(4-메틸-2-옥소피페라진-1-일)프로판아마이드;

N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-3-(4-메틸-3-옥소피페라진-1-일)프로판아마이드;

3-(4-아세틸피페라진-1-일)-N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)프로판아마이드;

N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-3-(3-메틸-1,3-다이아자인안-1-일)프로판아마이드;

N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-3-(4-메탄설포닐피페라진-1-일)프로판아마이드;

3-(3-아세틸-1,3-다이아자인안-1-일)-N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)프로판아마이드;

N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-3-(3-메탄설포닐-1,3-다이아자인안-1-일)프로판아마이드;

N-4-[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]-N2-[3-(4-메틸피페라진-1-일)프로필]피리딘-2,4-다이아민;

N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-3-[4-(2,2,2-트라이플루오로에틸)피페라진-1-일]프로판아마이드;

N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-3-[3-(2,2,2-트라이플루오로에틸)-1,3-다이아자인안-1-일]프로판아마이드;

N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-4-(4-메틸피페라진-1-일)뷰탄아마이드;

N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-3-(피페라진-1-일)프로판아마이드;

3-[4-(2-아미노에틸)피페라진-1-일]-N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)프로판아마이드;

N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-3-(모폴린-4-일)프로판아마이드;

N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-3-[3-에톡시-3-(하이드록시메틸)아제티딘-1-일]프로판아마이드;

N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-3-[4-(2-하이드록시에틸)피페라진-1-일]프로판아마이드;

메틸 N-[2-(4-{2-[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)카바모일]에틸}피페라진-1-일)에틸]카바메이트;

N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-3-[4-(2-메탄설포닐에틸)피페라진-1-일]프로판아마이드;

N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-3-[4-(2-사이아노에틸)피페라진-1-일]프로판아마이드;

N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-4-메틸피페라진-1-카복스아마이드;

N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-1-메틸피페리딘-4-카복스아마이드;

메틸 4-{2-[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)카바모일]에틸}피페라진-2-카복실레이트;

4-(3-((4-((6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일)아미노)피리딘-2-일)아미노)-3-옥소프로필)피페라진-2-카복실산;

N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-3-{[2-(메틸아미노)에틸]아미노}프로판아마이드;

메틸 4-{2-[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)카바모일]에틸}-1-메틸피페라진-2-카복실레이트;

4-{2-[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)카바모일]에틸}-1-메틸피페라진-2-카복실산;

메틸 2-(4-{[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)카바모일]메틸}피페라진-1-일)아세테이트;

메틸 2-(4-{2-[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)카바모일]에틸}피페라진-2-일)아세테이트;

메틸 2-(4-{2-[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)카바모일]에틸}-1-메틸피페라진-2-일)아세테이트;

메틸 1-{2-[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)카바모일]에틸}-4-메틸피페라진-2-카복실레이트;

메틸 2-(1-{2-[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)카바모일]에틸}-4-메틸피페라진-2-일)아세테이트;

메틸 2-(1-{2-[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)카바모일]에틸}피페라진-2-일)아세테이트;

N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-3-{4-[2-(메틸아미노)에틸]피페라진-1-일}프로판아마이드;

메틸 N-[2-(4-{2-[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)카바모일]에틸}피페라진-1-일)에틸]-N-메틸카바메이트;

N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-2-{4-[2-(메틸아미노)에틸]피페라진-1-일}아세트아마이드;

메틸 N-[2-(4-{[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)카바모일]메틸}피페라진-1-일)에틸]-N-메틸카바메이트;

2-[4-(2-아미노에틸)피페라진-1-일]-N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)아세트아마이드;

메틸 N-[2-(4-{[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)카바모일]메틸}피페라진-1-일)에틸]카바메이트;

4-{2-[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)카바모일]에틸}-1,1-다이메틸피페라진-1-이움 하이드로클로라이드 클로라이드;

N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-3-[(1S,4S)-5-메틸-2,5-다이아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일]프로판아마이드;

메틸 4-{2-[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)카바모일]에틸}-1-(프로판-2-일)피페라진-2-카복실레이트;

2-(4-{2-[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)카바모일]에틸}피페라진-2-일)아세트산;

N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-2-(모폴린-4-일)아세트아마이드;

N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-3-(싸이오모폴린-4-일)프로판아마이드;

N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-3-{5-메틸-2,5-다이아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일}프로판아마이드 하이드로클로라이드;

에틸 4-{2-[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)카바모일]에틸}-1-메틸피페라진-2-카복실레이트;

4-{[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)카바모일]메틸}모폴린-4-이움-4-올레이트;

N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-3-[4-(2,2,2-트라이플루오로에틸)피페라진-1-일]프로판아마이드;

프로판-2-일 4-{2-[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)카바모일]에틸}-1-메틸피페라진-2-카복실레이트;

사이클로프로필 4-{2-[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)카바모일]에틸}-1-메틸피페라진-2-카복실레이트;

옥세탄-3-일 4-{2-[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)카바모일]에틸}-1-메틸피페라진-2-카복실레이트;

N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-3-(1-옥소-1λ4-싸이오모폴린-4-일)프로판아마이드;

N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-2-[4-(2,2,2-트라이플루오로에틸)피페라진-1-일]아세트아마이드;

N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-3-(1,1-다이옥소-1λ^{6}-싸이오모폴린-4-일)프로판아마이드;

N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-3-{4-메틸-4,7-다이아자스파이로[2.5]옥탄-7-일}프로판아마이드;

N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-3-[4-(2-메탄설폰아마이도에틸)피페라진-1-일]프로판아마이드;

N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-3-{6-메틸-2,6-다이아자스파이로[3.3]헵탄-2-일}프로판아마이드;

N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-3-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)프로판아마이드;

N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-3-(4-하이드록시피페리딘-1-일)프로판아마이드;

1-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-3-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]우레아;

1-(4-((6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일)아미노)피리딘-2-일)-3-((1-메틸피페리딘-4-일)메틸)우레아;

N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-2-{6-메틸-2,6-다이아자스파이로[3.3]헵탄-2-일}아세트아마이드;

N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-2-{4-메틸-4,7-다이아자스파이로[2.5]옥탄-7-일}아세트아마이드;

N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-3-(3,4-다이메틸피페라진-1-일)프로펜아마이드;

N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-3-{6-메틸-3,6-다이아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}프로판아마이드;

N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-3-{2-메틸-5-옥사-2,8-다이아자스파이로[3.5]노난-8-일}프로판아마이드;

N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-2-메틸-2,7-다이아자스파이로[3.5]노난-7-카복스아마이드;

N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-2-메틸-2,8-다이아자스파이로[4.5]데칸-8-카복스아마이드;

N-(4-{[6-(5-클로로-2,4-다이플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-3-(4-메틸피페라진-1-일)프로판아마이드;

N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-2-(1,4-다이아제판-1-일)아세트아마이드;

N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-1-[2-(메틸아미노)에틸]-1H-피라졸-4-카복스아마이드;

N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-1-[2-(다이메틸아미노)에틸]-1H-피라졸-4-카복스아마이드;

N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-2-(1-메틸피페리딘-4-일)아세트아마이드;

N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-4-(1,4-다이아제판-1-일)뷰탄아마이드;

N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-4-(4-메틸-1,4-다이아제판-1-일)뷰탄아마이드;

cis N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-3-(4-메틸피페라진-1-일)사이클로뷰탄-1-카복스아마이드;

N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-3-[2-(하이드록시메틸)-4-메틸피페라진-1-일]프로판아마이드;

N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-2-(피페라진-1-일)아세트아마이드;

N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-2-(4-메틸-1,4-다이아제판-1-일)아세트아마이드;

N-4-[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]-N-2-{1-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]-1H-피라졸-3-일}피리딘-2,4-다이아민;

N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-3-[3-(하이드록시메틸)-4-메틸피페라진-1-일]프로판아마이드;

N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-2-(4-메틸피페라진-1-일)아세트아마이드;

N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-사이클로프로필피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-3-(4-메틸피페라진-1-일)프로판아마이드;

N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-(하이드록시메틸)피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-3-(4-메틸피페라진-1-일)프로판아마이드;

메틸 N-[2-(4-{[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-(하이드록시메틸)피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)카바모일]메틸}피페라진-1-일)에틸]-N-메틸카바메이트;

N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-(하이드록시메틸)피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-2-(4-메틸피페라진-1-일)아세트아마이드;

N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-(하이드록시메틸)피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-2-(4-메틸-1,4-다이아제판-1-일)아세트아마이드;

N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-(하이드록시메틸)피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-2-{2-메틸-2,7-다이아자스파이로[3.5]노난-7-일}아세트아마이드;

N-(4-((6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-(트라이플루오로메틸)피리다진-4-일)아미노)피리딘-2-일)-3-(4-메틸피페라진-1-일)프로판아마이드;

N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-(트라이플루오로메틸)피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-3-[4-(2-하이드록시에틸)피페라진-1-일]프로판아마이드;

N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-(트라이플루오로메틸)피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-3-[4-(2-메탄설포닐에틸)피페라진-1-일]프로판아마이드;

N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-(트라이플루오로메틸)피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-3-[4-(2-사이아노에틸)피페라진-1-일]프로판아마이드;

메틸 3-[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-4-({2-[3-(4-메틸피페라진-1-일)프로판아마이도]피리딘-4-일}아미노)피리다진-3-일]프로파노에이트;

메틸 (1s,4s)-4-(6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-4-((2-(3-(4-메틸피페라진-1-일)프로판아마이도)피리딘-4-일)아미노)피리다진-3-일)사이클로헥산-1-카복실레이트;

메틸 (1r,4r)-4-(6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-4-((2-(3-(4-메틸피페라진-1-일)프로판아마이도)피리딘-4-일)아미노)피리다진-3-일)사이클로헥산-1-카복실레이트;

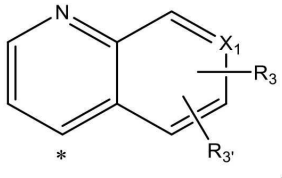
N-[4-({6-[5-(다이플루오로메틸)-2-플루오로페닐]-3-메틸피리다진-4-일}아미노)피리딘-2-일]-3-(4-메틸피페라진-1-일)프로판아마이드;

메틸 4-(6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-4-((2-(3-(4-메틸피페라진-1-일)프로판아마이도)피리딘-4-일)아미노)피리다진-3-일)뷰타노에이트.

청구항 4

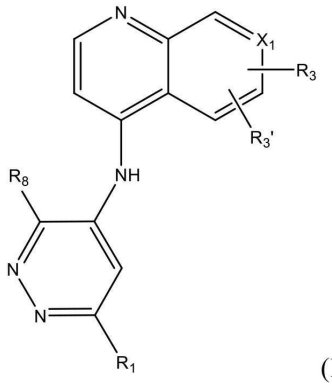
제1항에 있어서,

A는 A2기이고



A2

식 (Ib)에 의해 표현되고



(Ib)

R_1은 할로젠 원자 및 -(C_1-C_6)알킬로부터 선택되는 하나 이상의 기에 의해 선택적으로 치환된 아릴이고;

X_1은 C, CH 또는 N이고;

R_3은 -C(O)NR_5R_7, -C(O)OR_7, -OC(O)R_7, -OR_7, -NR_5C(O)R_7 및 -OC(O)NR_5R_7로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

$R_{3'}$은 H이거나 또는 -(C_1-C_6)알콕시, -OH, -C(O)O-(C_1-C_6)알킬 및 -C(O)NH-헤테로사이클로알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 헤테로사이클로알킬은 하나의 -(C_1-C_6)알킬에 의해 치환되고;

R_5는 H이거나 또는 -(C_1-C_6)알킬이고;

R_7은 다음으로 이루어지는 군으로부터 선택되고:

- (C_1-C_6)알킬렌-NR_AR_B;

- -(C_1-C_6)알킬, -(C_1-C_6)알킬렌-SO_2-(C_1-C_6)알킬, -(C_1-C_6)알킬렌-OH, -(C_1-C_6)알킬렌-NR_AR_C, 헤테로사이클로알킬, -C(O)O-헤테로사이클로알킬, -(C_1-C_6)알킬렌-헤테로사이클로알킬로부터 선택되는 하나 이상의 기에 의해 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬, 여기서 각각의 상기 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의 -(C_1-C_6)알킬에 의해 선택적으로 치환됨;

- -(C_1-C_6)알킬렌-C(O)-헤테로사이클로알킬, 여기서 상기 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의 -(C_1-C_6)알킬에 의해 선택적으로 치환됨; 및

- -(C_1-C_6)알킬렌-헤테로사이클로알킬, 여기서 상기 헤테로사이클로알킬은 -(C_1-C_6)알킬, -(C_1-C_6)알콕시, -(C_1-C_6)알킬렌-OH, -(C_1-C_6)알킬렌-CN, -(C_1-C_6)할로알킬, -C(O)-(C_1-C_6)알킬, -C(O)O-(C_1-C_6)알킬, -(C_1-C_6)알킬렌-C(O)O-(C_1-C_6)알킬, -(C_1-C_6)알킬렌-NH_2, -(C_1-C_6)알킬렌-NR_AR_C, -(C_1-C_6)알킬렌-CONR_AR_C, -(C_1-C_6)알킬렌-NR_CCO-(C_1-C_6)알킬, -(C_1-C_6)알킬렌-NR_C-C(O)O-(C_1-C_6)알킬, -(C_1-C_6)알킬렌-$NHSO_2$-(C_1-C_6)알킬, -SO_2-(C_1-C_6)알킬 및 -(C_1-C_6)알킬렌-SO_2-(C_1-C_6)알킬로부터 선택되는 하나 이상의 기에 의해 선택적으로 치환됨;

R_A는 -(C_1-C_6)알킬 및 -(C_1-C_6)알킬렌-OH로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

R_B는 헤테로사이클로알킬이고;

R_c는 H이거나 또는 -(C_1-C_6)알킬 및 -(C_1-C_6)알킬렌-OH로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

R_8은 H이거나 또는 -(C_1-C_6)알킬, -(C_1-C_6)알킬렌-OH 및 -(C_1-C_6)할로알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되는;

식 (I)의 화합물, 및 이들의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 5

제4항에 있어서,

다음 중 적어도 하나로부터 선택되는 식 (Ib)의 화합물:

N-[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]-7-[2-(모폴린-4-일)에톡시]퀴놀린-4-아민;

4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}-N-[2-(모폴린-4-일)에틸]퀴놀린-7-카복스아마이드;

2-(모폴린-4-일)에틸 4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-6-카복실레이트;

2-(모폴린-4-일)에틸 4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-카복실레이트;

N-[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]-7-[2-(피페라진-1-일)에톡시]퀴놀린-4-아민;

4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}-N-[2-(피페라진-1-일)에틸]퀴놀린-7-카복스아마이드;

N-[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]-7-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]퀴놀린-4-아민;

4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}-N-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]퀴놀린-7-카복스아마이드;

4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}-N-[2-(1-메틸피페리딘-4-일)에틸]퀴놀린-7-카복스아마이드;

N-[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]-7-[2-(1-메틸피페리딘-4-일)에톡시]퀴놀린-4-아민;

1-메틸피페리딘-4-일 4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-카복실레이트;

4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}-N-(1-메틸아제티딘-3-일)-1,7-나프티리딘-6-카복스아마이드;

4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}-N-(1-메틸피페리딘-4-일)-1,7-나프티리딘-6-카복스아마이드;

4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-일 4-메틸피페라진-1-카복실레이트;

N-[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]-7-[3-(4-메틸피페라진-1-일)프로폭시]퀴놀린-4-아민;

N-[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]-7-[2-(4-에틸피페라진-1-일)에톡시]퀴놀린-4-아민;

N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-일)-3-(4-메틸피페라진-1-일)프로판아마이드;

1-(4-{2-[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-일)옥시]에틸}피페라진-1-일)에탄-1-온;

N-[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]-7-[2-(4-메탄설포닐피페라진-1-일)에톡시]퀴놀린-4-아민;

N-{6-[2-플루오로-5-(프로판-2-일)페닐]피리다진-4-일}-7-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]퀴놀린-4-아민;

2-[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-일)옥시]-1-(4-메틸피페라진-1-일)에탄-1-온;

N-[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]-7-{2-[4-(2,2,2-트라이플루오로에틸)피페라진-1-일]에톡시}퀴놀린-4-아민;

N-[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]-7-{2-[메틸(옥세탄-3-일)아미노]에톡시}퀴놀린-4-아민;

4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-일 N-메틸-N-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]카

바메이트;

N-[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]-7-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]퀴놀린-4-아민;

4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-일 N-메틸-N-[2-(1-메틸피페리딘-4-일)에틸]카바메이트;

N-[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]-7-[3-(3-메틸-1,3-다이아자인안-1-일)프로폭시]퀴놀린-4-아민;

4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-일 4-(2-메탄설포닐에틸)피페라진-1-카복실레이트;

(3R)-1-메틸피롤리딘-3-일 4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-카복실레이트;

N-[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]-7-(2-{5-메틸-옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2-일}에톡시)퀴놀린-4-아민;

1-(3-{2-[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-일)옥시]에틸}-1,3-다이아자인안-1-일)에탄-1-온;

4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-일 4-(2-하이드록시에틸)피페라진-1-카복실레이트;

(3S)-1-메틸피롤리딘-3-일 4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-카복실레이트;

메틸 3-(4-{2-[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-일)옥시]에틸}피페라진-1-일)프로파노에이트;

4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-일 4-[2-(다이메틸아미노)에틸]피페라진-1-카복실레이트;

N-[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]-7-[2-(3-메틸-1,3-다이아자인안-1-일)에톡시]퀴놀린-4-아민;

3-(4-{2-[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-일)옥시]에틸}피페라진-1-일)-N-메틸프로판아마이드;

4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-일 4-[2-(1-메틸피페리딘-4-일)에틸]피페라진-1-카복실레이트;

7-{2-[4-(2-아미노에틸)피페라진-1-일]에톡시}-N-[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]퀴놀린-4-아민;

N-[2-(4-{2-[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-일)옥시]에틸}피페라진-1-일)에틸]메탄설폰아마이드;

N-[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]-7-(2-{4-[2-(다이메틸아미노)에틸]피페라진-1-일}에톡시)퀴놀린-4-아민;

N-[2-(4-{2-[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-일)옥시]에틸}피페라진-1-일)에틸]아세트아마이드;

4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-일 4-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]피페리딘-1-카복실레이트;

3-(4-{2-[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-일)옥시]에틸}피페라진-1-일)프로판나이트릴;

2-(4-{2-[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-일)옥시]에틸}피페라진-1-일)에탄-1-올;

N-[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]-7-[(1-메틸피페리딘-4-일)옥시]퀴놀린-4-아민;

2-{[2-(4-{2-[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-일)옥시]에틸}피페라진-1-일)에틸](2-하이드록시에틸)아미노}에탄-1-올;

메틸 N-[2-(4-{2-[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-일)옥시]에틸}피페라진-

1-일)에틸]카바메이트;

4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-일 4-[2-(1-메틸피페리딘-4-일)에틸]피페라진-1-카복실레이트;

3-(4-{2-[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-일)옥시]에틸}피페라진-1-일)펜탄-1,5-다이올;

N-[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]-6-메톡시-7-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]퀴놀린-4-아민;

N-[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]-7-[(1-메틸피페리딘-4-일)메톡시]퀴놀린-4-아민;

N-[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]-7-[2-(3-메틸이미다졸리딘-1-일)에톡시]퀴놀린-4-아민;

4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-일 4-[(1-메틸피페리딘-4-일)메틸]피페라진-1-카복실레이트;

4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-일 4-(1-메틸피페리딘-4-일)피페라진-1-카복실레이트;

4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-일 2,8-다이아자스파이로[4.5]데칸-2-카복실레이트;

4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-일 2-메틸-2,7-다이아자스파이로[3.5]노난-7-카복실레이트;

4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-일 7-메틸-2,7-다이아자스파이로[3.5]노난-2-카복실레이트;

4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-일 8-메틸-2,8-다이아자스파이로[4.5]데칸-2-카복실레이트;

4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-일 2-메틸-2,6-다이아자스파이로[3.4]옥탄-6-카복실레이트;

4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-일 (1R,4R)-5-메틸-2,5-다이아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실레이트;

4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-일 5-메틸-2,5-다이아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실레이트;

4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-일
3-(피롤리딘-1-일)아제티딘-1-카복실레이트;

4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-일
4-(아제티딘-1-일)피페리딘-1-카복실레이트;

4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-일 5-메틸-2,5-다이아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실레이트;

4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}-7-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]퀴놀린-6-올;

4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-일 3-(피롤리딘-1-일)아제티딘-1-카복실레이트;

4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-일 4-(아제티딘-1-일)피페리딘-1-카복실레이트;

4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-일 (1R,4R)-5-메틸-2,5-다이아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실레이트;

4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-일 (1S,4S)-5-메틸-2,5-다이아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실레이트;

메틸 4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-(하이드록시메틸)피리다진-4-일]아미노}-7-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]퀴놀린-6-카복실레이트;

1-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-일) 3-옥세탄-3-일 4-[2-(1-메틸피페리딘-4-일)에틸]피페라진-1,3-다이카복실레이트;

메틸 4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}-7-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]퀴놀린-6-카복실레이트;

메틸 4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}-7-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]퀴놀린-6-카복실레이트;

[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-4-({7-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]퀴놀린-4-일}아미노)피리다진-3-일]메탄올;

N-[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-(트라이플루오로메틸)피리다진-4-일]-7-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]퀴놀린-4-아민.

청구항 6

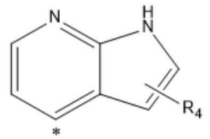
제4항에 있어서,

R_3은 $-OR_7$이고; R_7은 -2-(모폴린-4-일)에틸, -2-(피페라진-1-일)에틸, -2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸, 2-(1-메틸피페리딘-4-일)에틸, -3-(4-메틸피페라진-1-일)프로필, -2-(4-에틸피페라진-1-일)에틸, -4-에틸-1-(피페라진-1-일)에탄-1-온, -2-(4-메탄설포닐피페라진-1-일)에틸, -1-(4-메틸피페라진-1-일)에탄-1-온, -2-[4-(2,2,2-트라이플루오로에틸)피페라진-1-일]에틸, -2-[메틸(옥세탄-3-일)아미노]에틸, -3-(3-메틸-1,3-다이아진안-1-일)프로필, -2-{5-메틸-옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2-일}에틸, -1-(3-에틸테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)에탄-1-온, 메틸-[4-에틸-(피페라진-1-일)]프로파노에이트, -2-(3-메틸-1,3-다이아진안-1-일)에틸, -3-(4-에틸피페라진-1-일)-N-메틸프로판아마이드, -2-[4-(2-아미노에틸)피페라진-1-일]에틸, -4-에틸-[(피페라진-1-일)에틸]메탄설폰아마이드, -4-[2-(다이메틸아미노)에틸]피페라진-1-일-에틸, N-(2-(4-에틸피페라진-1-일)에틸)아세트아마이드, -3-(4-에틸피페라진-1-일)프로판나이트릴, -2-(4-에틸피페라진-1-일)에탄-1-올, 1-메틸피페리딘-4-일, -2,2'-((2-(4-에틸피페라진-1-일)에틸)아잔다이일)비스(에탄-1-올), 메틸 (2-(4-에틸피페라진-1-일)에틸)카바메이트, -3-(4-에틸피페라진-1-일)펜탄-1,5-다이올, -(1-메틸피페리딘-4-일)메틸 및 -2-(3-메틸이미다졸리딘-1-일)에틸로 이루어지는 군으로부터 선택되는, 식 (Ib)의 화합물.

청구항 7

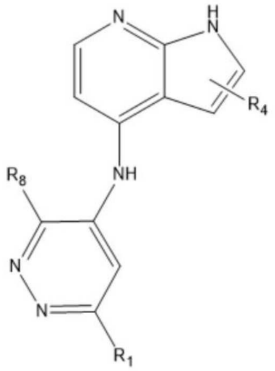
제1항에 있어서,

A는 A3기이고



A3

식 (Ic)에 의해 표현되고



(Ic)

R_1은 하나 이상의 할로젠 원자에 의해 선택적으로 치환된 아릴이고;

R_4는 -C(O)NR_5R_7 및 -C(O)헤테로사이클로알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의 -(C_1-C_6)알킬에 의해 선택적으로 치환되고;

R_5는 H이거나 또는 -(C_1-C_6)알킬이고;

R_7은 하나 이상의 -(C_1-C_6)알킬에 의해 치환된 헤테로사이클로알킬 및 -(C_1-C_6)알킬렌-헤테로사이클로알킬(여기서 상기 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의 -(C_1-C_6)알킬에 의해 선택적으로 치환됨)로 이루어지는 군으로부터 선택되는;

식 (I)의 화합물, 및 이들의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 8

제7항에 있어서,

다음 중 적어도 하나로부터 선택되는 식 (Ic)의 화합물:

4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}-N-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카복스아마이드;

4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}-N-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-2-카복스아마이드;

4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}-N-[2-(1-메틸피페리딘-4-일)에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-2-카복스아마이드;

6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-N-[2-(4-메틸피페라진-1-카보닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일]피리다진-4-아민;

4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}-N-메틸-N-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-2-카복스아마이드;

4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}-N-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-2-카복스아마이드;

4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}-N-메틸-N-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-2-카복스아마이드.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 따른 식 (I)의 화합물을 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제와 혼합하여 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 10

제9항에 있어서,

흡입에 의한 투여를 위한 약제학적 조성물.

청구항 11

약제로서 사용하기 위한 제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 따른 식 (I)의 화합물 또는 제9항 또는 제10항에 따른 약제학적 조성물.

청구항 12

포유동물에서 ALK5 신호전달 경로에 의해 매개되는 질환, 장애, 또는 상태의 예방 및/또는 치료에서 제11항에 따른 사용을 위한 식 (I)의 화합물 또는 약제학적 조성물.

청구항 13

섬유증 및/또는 섬유증을 수반하는 질환, 장애, 또는 상태의 예방 및/또는 치료에서 제11항 또는 제12항에 따른 사용을 위한 식 (I)의 화합물 또는 약제학적 조성물.

청구항 14

폐 섬유증, 특발성 폐 섬유증(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF), 간 섬유증(hepatic fibrosis), 신장 섬유증(renal fibrosis), 안구 섬유증(ocular fibrosis), 심장 섬유증(cardiac fibrosis), 동맥 섬유증(arterial fibrosis) 및 전신 경화증(systemic sclerosis)을 포함하는 섬유증의 예방 및/또는 치료에서 제13항에 따른 사용을 위한 식 (I)의 화합물 또는 약제학적 조성물.

청구항 15

특발성 폐 섬유증(IPF)의 예방 및/또는 치료에서 제14항에 따른 사용을 위한 식 (I)의 화합물 또는 약제학적 조성물.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 일반적으로 전환성장인자 β(TGF β) 제I형 수용체(ALK5)를 억제하는 화합물(이하, ALK5 억제제), 상기 화합물을 제조하는 방법, 이를 함유하는 약제학적 조성물 및 이의 치료적 사용에 관한 것이다.

[0002] 본 발명의 화합물은 예를 들어 ALK5 신호전달 경로와 연관된 다수의 질환(disease), 장애(disorder), 또는 상태(condition)의 치료에 유용할 수 있다.

배 경 기 술

[0003] 전환성장인자 β(Transforming Growth Factor β, TGF β)는 TGF β 슈퍼패밀리에 속하는 단백질이다.

[0004] 이는 증식, 이동, 및 분화와 같은 세포적인 그리고 상처 치유, 면역 억제, 암 발생 및 세포외 기질 생성을 포함하는 생물학적인, 둘 모두의 여러 과정에 관여한다.

[0005] TGF β 슈퍼패밀리는 또한, 특히 액티빈(activins, Acts)으로 알려진 다른 구성원을 포함한다(예를 들어, Hinck AP, FEBS Letters 586 (2012); 1860-1870 참조).

[0006] 펩타이드의 결합은 두 개의 다른 세린/트레오닌 키나아제 수용체: 제1형 (TGFβR1/ALK5) 및 제2형 (TGFβR2)으로 구성된 헤테로테트라머 복합체(heterotetrameric complex)의 형성을 통해 TGF β 신호전달 캐스케이드(signaling cascade)를 개시한다.

[0007] TGFβR1/ALK5는 TGFβR2에 의한 이의 세포내 도메인의 인산화를 통해 동원 및 활성화되어, 차례대로 수용체-활성화된 (R)-Smad 패밀리의 인산화로 이어지고, 결과적으로 타겟 유전자 전사의 활성화로 이어진다(예를 들어, Sheppard D., Proc Am Thorac Soc. (2006);(3):413-417 참조).

[0008] TGF β 신호전달과 유사하게, 액티빈에 대한 I형 수용체인 ALK4는 타겟 유전자 전사의 활성화로 이어진다(예를 들어, Heldin CH et al., Cold Spring Harb Perspect Biol. (2016) Aug 1;8(8) 참조).

[0009] 여러 연구에서 암 및 섬유증을 포함하는 많은 질환과 과도한 및/또는 조절장애가 있는 TGFβ 활성을 연결시켰다(예를 들어, Syed V, J Cell Biochem. (2016) Jun;117(6):1279-87; Jakowlew SB. Cancer Metastasis Rev. (2006) Sep;25(3):435-57 참조). 섬유성 장애 중에서, TGFβ의 중요한 역할은 폐, 심장, 간, 및 신장과 같은 기관에서 나타났다(예를 들어, Alhamad EH, J Thorac Dis. (2015);7(3):386-93 참조). 특히, TGFβ 발현은 특발성 폐 섬유증(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)과 같은 섬유성 폐 질환 및 만성 폐쇄성 폐질환(chronic obstructive pulmonary disease) 및 천식과 같은 만성 염증 상태에서 증가한다(예를 들어, Thomas BJ et al., Am J Respir Cell Mol Biol. (2016);(55):759-766 참조).

[0010] 폐에서, TGFβ는 상피 세포(epithelial cell), 내피 세포(endothelial cell), 결합 조직 세포(connective tissue cell), 대식 세포(macrophage) 및 섬유아세포(fibroblast)와 같은 여러 세포 유형에서 발현된다.

[0011] 이러한 세포 집단은 IPF 인간 폐 조직에서 과도한 TGFβ를 생성할 수 있다. 게다가, IPF 환자의 폐 조직 및 BAL에서 높은 수준의 TGFβ가 검출되었다(예를 들어, Bergeron A et al., Eur Respir J (2003);22:69-76 참조).

[0012] TGFβ 유전자 발현 및 TGFβ 단백질 생성은 블레오마이신, 실리카, 석면, 및 방사선에 의해 유발된 폐 섬유증의 다양한 동물 모델에서 증가하는 것으로 관찰되었고(예를 들어, Wei F et al., Int Immunopharmacol. (2017) Jul;48:67-75; Choe JY et al., Inflamm Res. (2010) Mar;59(3):177-88; Wang X et al., Respir Res (2009);10, 36 참조), 그리고 또한 어떻게 TGFβ 발현이 설치류에서 진행성 섬유증을 유도하기에 충분한지 보고되었다(예를 들어, Sime PJ et al., J Clin Invest (1997);100:768-776; Kim KK et al. 참조).

[0013] 반대로, 넉아웃(knockout, KO) 동물을 사용하여 얻은 TGFβ 신호전달 억제는 TGFβ-연결 매커니즘을 통해 섬유증 발달을 억제할 수 있다(예를 들어, Bonniaud P et al., Am J Respir Crit Care Med (2005);171:889-898; 34 참조).

[0014] 마우스 블레오마이신 질환 모델에서 TGFβR1의 억제로 유사한 결과가 달성되었다(예를 들어, Wei Y et al., J Clin Invest. (2017);127(10):3675-3688).

[0015] TGFβ와 유사하게, 액티빈 신호전달 조절장애는 섬유아세포 증식, 근섬유아세포 분화 및 세포외 기질(extracellular matrix, ECM)의 축적과 관련이 있다(예를 들어, Yamashita et al., J. Am. Soc. Nephrol. (2004) 15, 91-101). 또한, 액티빈의 과발현은 간 (예를 들어, Patella et al., Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. (2006) 290, G137-G144 참조), 신장 (예를 들어, Agapova et al., Kidney Int. (2016) 89, 1231-1243 참조), 심장 (예를 들어, Yndestad et al., Circulation (2004) 109,1379-1385 참조), 및 폐 (예를 들어, de Kretser et al., Crit.Care (2013) 17:R263 참조)와 같은 다른 기관에서 병리학적 상태 및 섬유증 발달과 연관된다.

[0016] 이러한 데이터를 종합하면, 조절장애가 있는 TGF 신호전달 경로와 연관된 앞서 언급한 질환을 약리학적으로 치료하기 위해 ALK5를 표적으로 하는 것이 중요하다는 것을 시사한다.

[0017] TGFβ 신호전달은 심혈관 항상성에 강하게 관여한다(예를 들어, van Meeteren LA et al., Springer (2013) 참조). 인간 및 마우스에서의 여러 연구는 혈관 신생(angiogenesis) 및 혈관 형태형성(vascular morphogenesis)에서 TGFβ의 주요 역할을 밝혔다. 또한, TGFβ는 심장 판막(cardiac valve)의 발달 및 기능에서 중요한 역할을 한다. 따라서, 올바른 항상성에 필요한 신호전달의 억제를 피하면서 병리학적 효과를 표적으로 하는 TGFβ 경로의 선택적인 조절의 중요성은 명백하다.

[0018] 이 중요한 점에 대한 답은 흡입 경로를 사용하여 항TGFβ 약물을 전달함으로써 해결될 수 있다.

[0019] 흡입 경로는 심장 노출의 문제를 우회하여, 영향을 받는 폐 구획(lung compartment)의 치료를 가능하게 할 것이다.

[0020] 다양한 화합물이 ALK5 및/또는 ALK4 수용체 억제제로서 문헌에 기재되어 있다.

[0021] WO2008/006583, WO2009/087212, WO2009/087224, WO2009/087225, WO2009/133070, WO2009/013335 및 WO2009/050183 (Novartis)는 염증성 또는 폐쇄성 기도 질환, 폐 고혈압 및 폐 섬유증과 같은 ALK4 또는 ALK5 매개 질환의 치료에 유용한 피리미딘, 피리딘, 이미다조 피리딘, 피롤로 피리미딘 및 피롤로 피리딘, 이미다조 피리다진, 이미다조 피리딘 유도체를 각각 개시한다.

[0022] WO00/61576 및 US2003/0149277 (Smithkline Beecham Corp)는 특히 신장 질환, 상처 치유, 콩팥 질환, 울혈성 심부전, 궤양, 손상된 신경 기능 및 섬유증이 주요 요소인 임의의 질환의 치료에 유용한 ALK5 억제제로서 트라이아릴이미다졸 유도체를 개시한다.

[0023] WO01/62756 (Smithkline Beecham P.L.C.)는 특히 신장 질환, 상처 치유, 콩팥 질환, 울혈성 심부전, 궤양, 손상된 신경 기능 및 섬유증이 주요 요소인 임의의 질환의 치료에 유용한 ALK5 억제제로서 피리딘일이미다졸 유도체를 개시한다.

[0024] WO03/087304 (Biogen Inc.)는 특히 특발성 폐 섬유증, 당뇨병성 신증, 간 섬유증, 폐 섬유증, 급성 폐 손상, 경색후 심섬유증, 섬유성 암 및 섬유종의 치료에 유용한 ALK5 및/또는 ALK4 억제제로서 삼치환 헤테로아릴을 개시한다.

[0025] WO2013/009140 (SK Chemicals Co)는 특히 신장, 간 또는 폐 섬유증의 치료에 유용한 ALK5 및/또는 ALK4 수용체 억제제로서 2-피리딜 치환된 이미다졸 유도체를 개시한다.

[0026] 피리다진일 아미노 유도체(pyridazinyl amino derivatives)는 문헌에 개시되어 있지만, ALK5 억제제로서 개시된 것은 아니다.

[0027] WO2005/033105 (Amgen)는 다른 화합물들 중에서도, 섬유증을 포함하지 않는 다수의 질환 및 장애의 치료를 위한 바닐로이드 수용체 리간드로서 피리다진일 아미노 유도체를 개시한다.

[0028] WO2002/022605 및 WO2002/022602 (Vertex)는 특히 암, 당뇨병, 알츠하이머 질환 및 조현병의 치료에 유용한 단백질 키나아제 억제제로서 피리다진 화합물을 기술한다.

[0029] WO02/24681 (Ortho-McNeil Pharmaceutical Inc.)는 항종양제로서 유용한, 그리고 당뇨망막병증, 류마티스 관절염, 자궁내막증 및 건선을 치료하는데 유용한 티로신 키나아제 억제제로서 피리다진 화합물을 기술한다.

[0030] 중요한 것은, ALK5 수용체의 억제는 섬유증 및 섬유증으로 인한 질환, 장애 및 상태의 치료에 유용할 수 있다는 것이다.

[0031] 여러 질환의 치료에 유용한 신규한 ALK5 수용체 억제제를 개발하기 위해 지난 몇년간 여러 노력이 이루어졌고, 이러한 화합물 중 일부가 인간에서도 효능을 보였다.

[0032] 그러나, ALK5 신호전달 경로의 조절장애, 특히 섬유증과 연관된 질환 또는 상태의 치료에 유용한 우수한 효능을 특징으로 하는 수용체 ALK5의 억제제를 개발할 가능성이 남아있다.

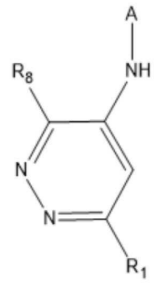
[0033] 특히, 흡입 경로에 의해 투여되고 폐에서 우수한 활성, 우수한 폐 체류(lung retention), 및 전신 노출 및 상관된 안전 문제를 최소화하기 위한 낮은 대사 안정성에 대응하는 우수한 흡입 프로파일(inhalatory profile)을 특징으로 하는, 호흡기 영역에서, 특히 특발성 폐 섬유증(IPF)에서 ALK5 신호전달의 조절장애와 연관된 질환 또는 상태의 치료에 유용한 수용체 ALK5의 억제제를 개발할 가능성이 남아있다.

[0034] 이러한 방향에서, 본 발명자들은 놀랍게도 흡입에 의한 투여를 위한 ALK5 수용체의 강력한 억제제를 제공하는 문제를 해결하는 동시에 우수한 흡입 프로파일, 낮은 대사 안정성, 낮은 전신 노출, 향상된 안전성 및 내약성, 및 키놈(kinome) 전반에 걸친 우수한 선택성을 보이는 일반식 (I)의 화합물들의 새로운 시리즈를 발견하였다.

발명의 내용

[0035] **본 발명의 요약**

[0036] 제1 태양에서, 본 발명은 식 (I)의 화합물, 및 이들의 약제학적으로 허용가능한 염에 관한 것으로:

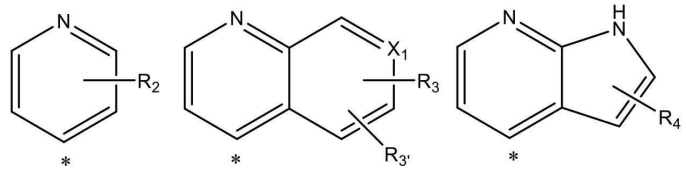


[0037] (I)

[0038] 여기서

[0039] R_1은 할로젠 원자, -(C_1-C_6)알킬 및 -(C_1-C_6)할로알킬로부터 선택되는 하나 이상의 기에 의해 선택적으로 치환된 아릴이고;

[0040] A는 A1, A2 및 A3로 이루어지는 군으로부터 선택되고



[0041] A1 A2 A3

[0042] R_2는 $-NR_5C(O)R_6$ 및 $-NR_5R_6$로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

[0043] X_1은 C, CH 또는 N이고;

[0044] R_3은 $-C(O)NR_5R_7$, $-C(O)OR_7$, $-OC(O)R_7$, $-OR_7$, $-NR_5C(O)R_7$ 및 $-OC(O)NR_5R_7$로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

[0045] $R_{3'}$은 H이거나 또는 -(C_1-C_6)알콕시, -OH, -C(O)O-(C_1-C_6)알킬 및 -C(O)NH-헤테로사이클로알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 헤테로사이클로알킬은 하나의 -(C_1-C_6)알킬에 의해 치환되고;

[0046] R_4는 $-C(O)NR_5R_7$ 및 -C(O)헤테로사이클로알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의 -(C_1-C_6)알킬에 의해 선택적으로 치환되고;

[0047] R_5는 H이거나 또는 -(C_1-C_6)알킬이고;

[0048] R_6은 -(C_1-C_6)알킬렌-NR_AR_B; -NH-(C_1-C_6)알킬렌-헤테로사이클로알킬, 여기서 상기 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의 -(C_1-C_6)알킬에 의해 선택적으로 치환됨; -(C_1-C_6)알킬렌-NR_AR_C 및 -(C_1-C_6)알킬렌-헤테로사이클로알킬로부터 선택되는 하나 이상의 기에 의해 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 여기서 상기 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의 -(C_1-C_6)알킬에 의해 선택적으로 치환됨; -(C_1-C_6)알킬렌-NR_C-(C_1-C_6)알킬렌-NR_AR_C; -(C_1-C_6)알킬렌-NR_A-C(O)O-(C_1-C_6)알킬; 헤테로사이클로알킬에 의해 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 여기서 상기 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의 -(C_1-C_6)알킬에 의해 선택적으로 치환됨; 하나 이상의 -(C_1-C_6)알킬에 의해 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬; -(C_1-C_6)알킬렌-N-옥사이드-헤테로사이클로알킬; 및 -(C_1-C_6)알킬렌-헤테로사이클로알킬, 여기서 상기 헤테로사이클로알킬은 -OH, 할로젠, -(C_1-C_6)알킬, -(C_1-C_6)알콕시, -(C_1-C_6)알킬렌-OH, -(C_1-C_6)알킬렌-CN, -(C_1-C_6)할로알킬, -C(O)-(C_1-C_6)알킬, -C(O)OH, -C(O)O(C_1-C_6)알킬, -C(O)O-사이클로알킬, -C(O)O-헤테로사이클로알킬, -(C_1-C_6)알킬렌-C(O)O-R_C, -(C_1-C_6)알킬렌-NR_C-C(O)O-(C_1-C_6)알킬, $-SO_2$-(C_1-C_6)알킬, -(C_1-C_6)알킬렌-NH_2, -(C_1-C_6)알킬렌-NR_AR_C, -(C_1-C_6)알킬렌-SO_2-(C_1-C_6)알킬, -(C_1-C_6)알킬렌-$NHSO_2$-(C_1-C_6)알킬, $-SO_2$-(C_1-C_6)알킬

및 옥소로부터 선택되는 하나 이상의 기에 의해 선택적으로 치환됨;으로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

[0049] R_7은 다음으로 이루어지는 군으로부터 선택되고:

[0050] - (C_1-C_6)알킬렌-NR_AR_B;

[0051] - -(C_1-C_6)알킬, -(C_1-C_6)알킬렌-SO_2-(C_1-C_6)알킬, -(C_1-C_6)알킬렌-OH, -(C_1-C_6)알킬렌-NR_AR_C, 헤테로사이클로알킬, -C(O)O-헤테로사이클로알킬, -(C_1-C_6)알킬렌-헤테로사이클로알킬로부터 선택되는 하나 이상의 기에 의해 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬, 여기서 각각의 상기 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의 -(C_1-C_6)알킬에 의해 선택적으로 치환됨;

[0052] - -(C_1-C_6)알킬렌-C(O)-헤테로사이클로알킬, 여기서 상기 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의 -(C_1-C_6)알킬에 의해 선택적으로 치환됨;

[0053] 및

[0054] - -(C_1-C_6)알킬렌-헤테로사이클로알킬, 여기서 상기 헤테로사이클로알킬은 -(C_1-C_6)알킬, -(C_1-C_6)알콕시, -(C_1-C_6)알킬렌-OH, -(C_1-C_6)알킬렌-CN, -(C_1-C_6)할로알킬, -C(O)-(C_1-C_6)알킬, -(C_1-C_6)알킬렌-C(O)O-(C_1-C_6)알킬, -C(O)O-(C_1-C_6)알킬, -(C_1-C_6)알킬렌-NH_2, -(C_1-C_6)알킬렌-NR_AR_C, -(C_1-C_6)알킬렌-$CONR_AR_C$, -(C_1-C_6)알킬렌-NR_C-CO-(C_1-C_6)알킬, -(C_1-C_6)알킬렌-NR_C-C(O)O-(C_1-C_6)알킬, -(C_1-C_6)알킬렌-$NHSO_2$-(C_1-C_6)알킬, -SO_2-(C_1-C_6)알킬 및 -(C_1-C_6)알킬렌-SO_2-(C_1-C_6)알킬로부터 선택되는 하나 이상의 기에 의해 선택적으로 치환됨;

[0055] R_A는 -(C_1-C_6)알킬 및 -(C_1-C_6)알킬렌-OH로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

[0056] R_B는 헤테로사이클로알킬이고;

[0057] R_C는 H이거나 또는 -(C_1-C_6)알킬 및 -(C_1-C_6)알킬렌-OH로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

[0058] R_8은 H이거나 또는 -(C_1-C_6)알킬, 사이클로알킬, -(C_1-C_6)알킬렌-OH, -(C_1-C_6)알킬렌-C(O)O-(C_1-C_6)알킬, -사이클로알킬-C(O)O-(C_1-C_6)알킬 및 -(C_1-C_6)할로알킬로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

[0059] 제2 태양에서, 본 발명은 식 (I)의 화합물 및 이들의 약제학적으로 허용가능한 염을 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제와 혼합하여 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

[0060] 제3 태양에서, 본 발명은 약제로서 사용하기 위한 식 (I)의 화합물 및 이들의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 식 (I)의 화합물 및 이들의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

[0061] 추가 태양에서, 본 발명은 포유동물에서 ALK5 수용체에 의해 매개되는 질환, 장애, 또는 상태를 예방 및/또는 치료하는 데 사용하기 위한 식 (I)의 화합물 및 이들의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 식 (I)의 화합물 및 이들의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

[0062] 추가 태양에서, 본 발명은 섬유증 및/또는 섬유증을 수반하는 질환, 장애, 또는 상태의 예방 및/또는 치료에서 사용하기 위한 식 (I)의 화합물 및 이들의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 식 (I)의 화합물 및 이들의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

[0063] 추가 태양에서, 본 발명은 특발성 폐 섬유증(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)의 예방 및/또는 치료에서 사용하기 위한 식 (I)의 화합물 및 이들의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 식 (I)의 화합물 및 이들의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0064] **정의**

[0065] 달리 명시되지 않는 한, 본 발명의 식 (I)의 화합물은 또한 이의 입체이성질체, 토토머, 또는 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물을 포함하는 것으로 의도된다.

[0066] 본 명세서에서 사용된, 용어 "약제학적으로 허용가능한 염"은 식 (I)의 화합물의 유도체를 나타내고, 여기서 모

(parent) 화합물은, 존재하는 경우, 임의의 유리(free) 산 또는 염기기를, 약제학적으로 허용가능한 것으로 통상적으로 의도된 임의의 염기 또는 산과 함께 대응하는 부가 염으로 전환함에 의해 적절히 변경된다.

[0067] 이에 따라 상기 염의 적절한 예는 카복실기와 같은 산성 잔기의 미네랄 또는 유기염기 부가염 뿐만 아니라, 아미노기와 같은 염기성 잔기의 미네랄 또는 유기산 부가염을 포함할 수 있다.

[0068] 염을 제조하기 위해 적절히 사용될 수 있는 무기 염기의 양이온은 포타슘, 소듐, 칼슘 또는 마그네슘과 같은 알칼리 또는 알칼리 토금속의 이온을 포함한다.

[0069] 염을 형성하기 위해 염기로서 기능을 하는 주요 화합물과 무기 또는 유기산을 반응시켜 얻어지는 것들은, 예를 들면, 염산, 브롬화수소산, 황산, 인산, 메탄 설폰산, 캄포 설폰산, 아세트산, 옥살산, 말레산, 푸마르산, 숙신산 및 시트르산의 염을 포함한다.

[0070] 용어 "용매화물(solvate)"은 유기성이든 무기성이든 하나 이상의 용매 분자와 본 발명의 화합물의 물리적 회합(physical association)을 의미한다. 이러한 물리적 회합은 수소 결합을 포함한다. 특정 경우에, 용매화물은, 예를 들어 하나 이상의 용매 분자가 결정질 고체의 결정 격자에 포함될 때, 분리될 수 있을 것이다. 용매화물은 화학량론적 또는 비화학량론적 양의 용매 분자를 포함할 수 있다.

[0071] 용어 "입체이성질체(stereoisomer)"는 공간에서 이들의 원자의 배열이 상이한 동일한 구성의 이성질체를 의미한다. 거울상 이성질체 및 부분입체 이성질체는 입체이성질체의 예이다.

[0072] 용어 "거울상 이성질체(enantiomer)"는 서로 거울상이고 겹쳐지지 않는 한 쌍의 분자 종 중 하나를 의미한다.

[0073] 용어 "부분입체 이성질체(diastereomer)"는 거울상이 아닌 입체이성질체를 의미한다.

[0074] 용어 "라세미체(racemate)" 또는 "라세믹 혼합물(racemic mixture)"은 등몰량(equimolar quantity)의 2개의 거울상 이성질체 종으로 구성된 조성물을 의미하며, 상기 조성물은 광학 활성이 없다.

[0075] 기호 "R" 및 "S"는 카이랄 탄소 원자(들) 주위의 치환기의 배열을 나타낸다. 이성질체 설명어 "R" 및 "S"는 코어 분자에 대한 원자 배열(들)을 나타내기 위해 본 명세서에 기재된 바와 같이 사용되고, 문헌에 정의된 바와 같이 사용되도록 의도된다(IUPAC Recommendations 1996, Pure and Applied Chemistry, 68:2193-2222 (1996)).

[0076] 용어 "토토머(tautomer, 호변 이성질체)"는 평형상태(equilibrium)로 함께 존재하고 분자 내 그룹(group) 또는 원자의 이동에 의해 쉽게 상호교환되는 화합물의 2개 이상의 이성질체 각각을 의미한다.

[0077] 본 명세서에서 사용된, 용어 "할로젠" 또는 "할로젠 원자(halogen atoms)" 또는 "할로"는 플루오린(fluorine, 불소), 클로린(chlorine, 염소), 브로민(bromine, 브롬), 및 아이오딘(iodine) 원자를 포함한다.

[0078] 용어 "(C_x-C_y)알킬"(여기서 x 및 y는 정수임)은, x 내지 y의 탄소 원자를 가지는 직쇄 또는 분지된 사슬 알킬기를 나타낸다. 따라서, x는 1이고 y는 6인 경우, 예를 들면, 상기 용어는 메틸, 에틸, n-프로필, 아이소프로필, n-뷰틸, 아이소뷰틸, sec-뷰틸, t-뷰틸, n-펜틸 및 n-헥실을 포함한다.

[0079] 용어 "(C_x-C_y)알콕시"(여기서 x 및 y는 정수임)는, 산소 브릿지(bridge)를 통해 분자의 나머지에 연결되는, 표시된 탄소 수의 직선 또는 분지된 탄화수소를 나타낸다.

[0080] 용어 "(C_x-C_y)알킬렌"(여기서 x 및 y는 정수임)은, 2가(divalent)의 메틸렌 라디칼과 같이 전체적으로 두 개의 불만족된 원자가(two unsatisfied valencies)를 가지는 C_x-C_y알킬 라디칼을 나타낸다.

[0081] 표현 "(C_x-C_y)할로알킬"(여기서 x 및 y는 정수임)은, 하나 이상의 수소 원자가 같거나 다를 수 있는 하나 이상의 할로젠 원자에 의해 대체된 상기 정의된 "C_x-C_y알킬"기를 나타낸다.

[0082] 따라서, 상기 "(C_x-C_y)할로알킬"기의 예는, 할로젠화된 알킬기, 폴리-할로젠화된 알킬기, 및 모든 수소 원자가 할로젠 원자에 의해 대체된, 완전히(fully) 할로젠화된 알킬기, 예를 들면 트라이플루오로메틸을 포함할 수 있다.

[0083] 용어 "사이클로알킬"(여기서 x 및 y는 정수임)은, 표시된 수의 고리 탄소 원자를 포함하는 포화 사이클릭 탄화수소기를 나타낸다. 예로는 사이클로프로필, 사이클로뷰틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸을 포함한다.

[0084] 용어 "아릴"은 6개의 고리 원자를 가지는 모노 사이클릭 탄소 고리 시스템을 나타내고, 여기서 상기 고리는 방향족(aromatic)이다. 적절한 아릴 모노사이클릭 고리 시스템의 예로는, 예를 들어서 페닐을 포함한다.

[0085] 용어 "헤테로아릴"은 S, N 및 O로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 모노(mono)- 또는 바이(bi)-사이클릭 방향족 기(group, 그룹)를 나타내고, 공통 결합(common bond)을 통해 융합된(fused), 하나의 상기 모노사이클릭 고리와 하나의 모노사이클릭 아릴 고리, 또는 2개의 상기 모노사이클릭 고리를 가지는 기(그룹)를 포함한다.

[0086] 용어 "(C_x-C_y)헤테로사이클로알킬"(여기서 x 및 y는 정수임)은, 적어도 하나의 고리 탄소 원자가 적어도 하나의 헤테로원자 (예를 들어, N, S 또는 O)에 의해 대체되거나 또는 -옥소 (=O) 치환기를 가질 수 있는 포화된 또는 부분적으로 불포화된 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 (C_x-C_y)사이클로알킬기를 나타낸다. 상기 헤테로사이클로알킬은 고리 내의 가능한 지점에서, 즉 탄소 원자에서, 또는 치환이 가능한 헤테로원자에서 추가로 선택적으로 치환될 수 있다. 치환은 두 개의 헤테로사이클릭 고리 또는 헤테로사이클로알킬 및 사이클로알킬 고리가 단일 탄소 원자를 통해 연결된 바이사이클릭 시스템을 형성하는 스파이로 이치환(spiro disubstitution)을 포함하는 탄소 원자 상에 있을 수 있다. 치환은 또한 추가의 축합된 5 내지 6 원(membered) 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하는 두 개의 인접한 탄소 원자 상에 있을 수 있다. 또한, 상기 헤테로사이클로알킬은 다이아자바이사이클로 고리일 수 있다.

[0087] 용어 "-(C_x-C_y)알킬렌-헤테로사이클로알킬"은 -(C_x-C_y)알킬렌기에 연결된 헤테로사이클로알킬 고리를 나타내며, 둘 모두는 상기 정의된 바와 같다.

[0088] 용어 "N-옥사이드-헤테로사이클로알킬"은 산소 원자를 치환기로 갖는 하나의 질소 원자를 함유하는 헤테로사이클로알킬을 나타낸다.

[0089] 본 명세서 전체에서, 구조식의 정의에서 별표(asterisk) "*"의 사용은 나머지 분자에 대한 라디칼 기의 부착 지점을 나타낸다.

[0090] 두 문자들 또는 기호들(symbols) 사이에 있지 않은 대시("-")는 치환기의 부착 지점을 나타내는 것을 의미한다.

[0091] 본 명세서에서 카보닐기는 바람직하게는, -CO-, -(CO)- 또는 -C(=O)-와 같은 다른 일반적인 표현에 대한 대안으로서 -C(O)-로 표현된다.

[0092] 일반적으로, 괄호로 묶인 기(bracketed group)는 사슬 내에 포함되지 않는 측쇄기(lateral group)이고, 유용하다고 판단되는 경우, 괄호는 선형 화학식을 명확하게 하는 것을 돕기 위해 사용된다; 예를 들면, 설포닐기 -SO_2-는 예시로서, 설핀기 -S(O)O-에 대하여 차이를 분명히 보여주고자 -$S(O)_2$-로도 표현될 수 있다.

[0093] 본 발명은 적어도 공통의 새로운 코어 스캐폴드에 대해 본 기술 분야에 개시된 구조와 상이한 신규한 화합물에 관한 것이다. 실제로, 본 발명은 [피리다진-4-일]아미노 유도체인 화합물로서, 이들은 특발성 폐 섬유증(IPF)을 포함하는 일부 섬유증에 대해 특히 유망한 치료학적으로 바람직한 특성을 갖는, 수용체 ALK5의 억제제인 화합물에 관한 것이다.

[0094] 본 발명의 화합물은 ALK5 수용체의 억제제로서 활성이고, 이들은 강력하고, 우수한 흡입 프로파일, 낮은 대사 안정성, 낮은 전신 노출, 향상된 안전성 및 내약성(tolerability), 및 키놈(kinome) 전체에 걸친 우수한 선택성과 같은 향상된 특성을 나타낸다.

[0095] 이와 관련하여, 최신 기술은 전술한 요구에 대한 해결책을 나타내는 수용체 ALK5에 대한 억제 활성을 갖는 본 발명의 일반식 (I)의 피리다진일 아미노 유도체를 기술하거나 암시하지 않는다.

[0096] Amgen은 다른 화합물들 중에서 피리다진일 아미노 유도체를 개시한다. 본 발명의 식 (I)의 화합물은 적어도 고리 A1, A2 및 A3 상의 치환기에 대해 Amgen의 화합물과 상이하다. Amgen은 다수의 질환 및 장애의 치료를 위한 바닐로이드 수용체 리간드로서 화합물을 개시한다. Amgen은 ALK5 억제제로서의 화합물이나 섬유증의 치료를 위한 화합물을 개시하지 않는다.

[0097] Vertex는 특히, 피리다진 유도체를 기술한다. 본 발명의 식 (I)의 화합물은 적어도 트라이아졸기 대신, 피리딜 또는 피리다진 고리를 가지는 아미노 링커에 연결된 피리딜 축합기의 존재에 대해 Vertex의 화합물과 상이하다. Vertex 화합물은 암, 당뇨병, 알츠하이머 질환 및 조현병의 치료에 유용한 단백질 키나아제 억제제로서 기술된다. Vertex는 ALK5 억제제로서의 화합물이나 섬유증의 치료를 위한 화합물을 기술하지 않는다.

[0098] Ortho-McNeil은 피리다진 화합물을 기술한다. 본 발명의 식 (I)의 화합물은 적어도 피리다진 고리에서 두 개의 질소 원자의 위치에 대해 Ortho-McNeil의 화합물과 상이하다. Ortho-McNeil 화합물은 항종양제로서 유용한, 그리고 당뇨망막병증, 류마티스 관절염, 자궁내막증 및 건선을 치료하는데 유용한 티로신 키나아제 억제제로서 기술된다. Ortho-McNeil은 ALK5 억제제로서의 화합물이나 섬유증의 치료를 위한 화합물을 개시하지 않는다.

[0099] 보다 구체적으로, 본 발명은 수용체 ALK5 수용체에 대한 억제 활성이 부여된, 아래에 상세히 기술한 바와 같은 일반식 (I)로 표시되는 화합물들의 시리즈를 나타낸다.

[0100] 유리하게는, 수용체 ALK5에 대한 억제 작용은 이들 수용체가 섬유증 및 섬유증으로 인한 질환, 장애 및 상태와 같은 병인(pathogenesis)에서 관련 역할을 하는 이러한 질환의 치료에서 효과적일 수 있다.

[0101] 선행 기술의 유사한 화합물들과는 달리, 본 발명의 식 (I)의 화합물은 섬유증, 특히 특발성 폐 섬유증의 치료에 유용한 적합하고 효과적인 화합물을 살펴볼 때, 통상의 기술자에 의해 특별히 평가되는 ALK5 수용체의 길항제(antagonist)로서 작용할 수 있다.

[0102] 실험 부분, 특히 표 4에 나타낸 바와 같이, 본 발명의 식 (I)의 화합물은 이들이 섬유증 및 섬유증으로 인해 생기는 질환에 수반되는 ALK5 수용체를 억제할 수 있음을 확인시키며, 수용체 ALK5에 대한 이들의 억제 활성과 관련하여 약 10 nM 미만으로, 현저한 효능을 나타낸다.

[0103] 실험 부분, 비교예, 특히 표 4에 나타낸 바와 같이, 피리딘일 또는 피리다진 고리를 가지는 아미노기에 연결된 피리딘일 축합기가 없는 것을 특징으로 하는 화합물 C1 및 C2와 반대로, 본 발명의 화합물에서 피리딘일 또는 피리다진 고리를 가지는 아미노기에 연결된 피리딘일 축합기의 존재는 ALK5 수용체에 대한 억제 활성에서 관련성 있는 증가를 현저하게 그리고 예기치 않게 결정하는 것으로 나타났다.

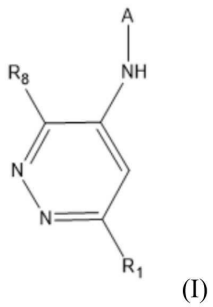
[0104] 더욱이, 동일한 표 4에 나타낸 바와 같이, Amgen의 일반식의 범위에 포함되고 피리딘 고리 상의 NH_2기를 특징으로 하는 화합물 C3와 반대로, 본 발명에 기술된 피리딘 고리 상의 특정 치환기의 존재는 ALK5 수용체에 대한 억제 활성에서 관련성 있는 증가를 현저하게 그리고 예기치 않게 결정한다.

[0105] 유리하게는, 본 발명의 화합물은 매우 높은 효능을 부여받으며, 이들은 선행 기술의 화합물에 비해 더 낮은 용량에서 인간에게 투여될 수 있고, 따라서 더 높은 용량의 약물을 투여할 때 일반적으로 발생하는 부작용을 감소시킬 수 있다.

[0106] 수용체 ALK5에 대한 이들의 억제 활성과 관련하여 특히 강력할 뿐만 아니라, 본 발명의 화합물은 또한 폐 구획에 효과적으로 작용할 수 있게 허용하는 우수한 흡입 프로파일을 특징으로 하며, 동시에 안전성 및 내약성 문제와 같은 전신 노출과 연관된 단점을 최소화할 수 있게 하는 낮은 대사 안정성을 갖는다.

[0107] 따라서, 본 발명의 화합물은 흡입 경로에 의해 투여되고, 폐에서의 우수한 활성, 우수한 폐 체류, 및 전신 노출 및 관련된 안전 문제를 최소화하는 낮은 대사 안정성에 대응하는 우수한 흡입 프로파일을 특징으로 하는, 섬유증, 특히 특발성 폐 섬유증의 치료에 유용한 적합하고 효과적인 화합물을 살펴볼 때 통상의 기술자에 의해 특별히 인식된다.

[0108] 따라서, 일 태양에서 본 발명은 일반식 (I)의 화합물, 및 이들의 약제학적으로 허용가능한 염에 관한 것으로,

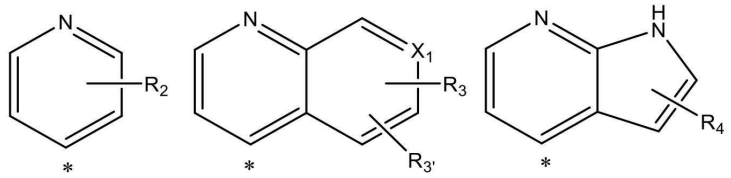
[0109] 

(I)

[0110] 여기서

[0111] R_1은 할로젠 원자, -(C_1-C_6)알킬 및 -(C_1-C_6)할로알킬로부터 선택되는 하나 이상의 기에 의해 선택적으로 치환된 아릴이고;

[0112] A는 A1, A2 및 A3로 이루어지는 군으로부터 선택되고



[0113] A1 A2 A3

[0114] R_2는 $-NR_5C(O)R_6$ 및 $-NR_5R_6$로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

[0115] X_1은 C, CH 또는 N이고;

[0116] R_3은 $-C(O)NR_5R_7$, $-C(O)OR_7$, $-OC(O)R_7$, $-OR_7$, $-NR_5C(O)R_7$ 및 $-OC(O)NR_5R_7$로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

[0117] $R_{3'}$은 H이거나 또는 $-(C_1-C_6)$알콕시, -OH, $-C(O)O-(C_1-C_6)$알킬 및 $-C(O)NH-$헤테로사이클로알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 헤테로사이클로알킬은 하나의 $-(C_1-C_6)$알킬에 의해 치환되고;

[0118] R_4는 $-C(O)NR_5R_7$ 및 $-C(O)$헤테로사이클로알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의 $-(C_1-C_6)$알킬에 의해 선택적으로 치환되고;

[0119] R_5는 H이거나 또는 $-(C_1-C_6)$알킬이고;

[0120] R_6은 $-(C_1-C_6)$알킬렌$-NR_AR_B$; $-NH-(C_1-C_6)$알킬렌-헤테로사이클로알킬, 여기서 상기 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의 $-(C_1-C_6)$알킬에 의해 선택적으로 치환됨; $-(C_1-C_6)$알킬렌$-NR_AR_C$ 및 $-(C_1-C_6)$알킬렌-헤테로사이클로알킬로부터 선택되는 하나 이상의 기에 의해 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 여기서 상기 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의 $-(C_1-C_6)$알킬에 의해 선택적으로 치환됨; $-(C_1-C_6)$알킬렌$-NR_C-(C_1-C_6)$알킬렌$-NR_AR_C$; $-(C_1-C_6)$알킬렌$-NR_A-C(O)O-(C_1-C_6)$알킬; 헤테로사이클로알킬에 의해 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 여기서 상기 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의 $-(C_1-C_6)$알킬에 의해 선택적으로 치환됨; 하나 이상의 $-(C_1-C_6)$알킬에 의해 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬; $-(C_1-C_6)$알킬렌-N-옥사이드-헤테로사이클로알킬; 및 $-(C_1-C_6)$알킬렌-헤테로사이클로알킬, 여기서 상기 헤테로사이클로알킬은 -OH, 할로젠, $-(C_1-C_6)$알킬, $-(C_1-C_6)$알콕시, $-(C_1-C_6)$알킬렌-OH, $-(C_1-C_6)$알킬렌-CN, $-(C_1-C_6)$할로알킬, $-C(O)-(C_1-C_6)$알킬, -C(O)OH, $-C(O)O(C_1-C_6)$알킬, -C(O)O-사이클로알킬, -C(O)O-헤테로사이클로알킬, $-(C_1-C_6)$알킬렌$-C(O)O-R_C$, $-(C_1-C_6)$알킬렌$-NR_C-C(O)O-(C_1-C_6)$알킬, $-SO_2-(C_1-C_6)$알킬, $-(C_1-C_6)$알킬렌$-NH_2$, $-(C_1-C_6)$알킬렌$-NR_AR_C$, $-(C_1-C_6)$알킬렌$-SO_2-(C_1-C_6)$알킬, $-(C_1-C_6)$알킬렌$-NHSO_2-(C_1-C_6)$알킬, $-SO_2-(C_1-C_6)$알킬 및 옥소로부터 선택되는 하나 이상의 기에 의해 선택적으로 치환됨;으로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

[0121] R_7은 다음으로 이루어지는 군으로부터 선택되고:

[0122] - (C_1-C_6)알킬렌$-NR_AR_B$;

[0123] - $-(C_1-C_6)$알킬, $-(C_1-C_6)$알킬렌$-SO_2-(C_1-C_6)$알킬, $-(C_1-C_6)$알킬렌-OH, $-(C_1-C_6)$알킬렌$-NR_AR_C$, 헤테로사이클로알킬, -C(O)O-헤테로사이클로알킬, $-(C_1-C_6)$알킬렌-헤테로사이클로알킬로부터 선택되는 하나 이상의 기에 의해 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬, 여기서 각각의 상기 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의 $-(C_1-C_6)$알킬에 의해 선택적으로 치환됨;

[0124] - $-(C_1-C_6)$알킬렌-C(O)-헤테로사이클로알킬, 여기서 상기 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의 $-(C_1-C_6)$알킬에 의해 선택적으로 치환됨;

[0125] 및

[0126] - $-(C_1-C_6)$알킬렌-헤테로사이클로알킬, 여기서 상기 헤테로사이클로알킬은 $-(C_1-C_6)$알킬, $-(C_1-C_6)$알콕시, $-(C_1-$

C_6)알킬렌-OH, -(C_1-C_6)알킬렌-CN, -(C_1-C_6)할로알킬, -C(O)-(C_1-C_6)알킬, -(C_1-C_6)알킬렌-C(O)O-(C_1-C_6)알킬, -C(O)O-(C_1-C_6)알킬, -(C_1-C_6)알킬렌-NH_2, -(C_1-C_6)알킬렌-NR_AR_C, -(C_1-C_6)알킬렌-$CONR_AR_C$, -(C_1-C_6)알킬렌-NR_C-CO-(C_1-C_6)알킬, -(C_1-C_6)알킬렌-NR_C-C(O)O-(C_1-C_6)알킬, -(C_1-C_6)알킬렌-$NHSO_2$-(C_1-C_6)알킬, -SO_2-(C_1-C_6)알킬 및 -(C_1-C_6)알킬렌-SO_2-(C_1-C_6)알킬로부터 선택되는 하나 이상의 기에 의해 선택적으로 치환됨;

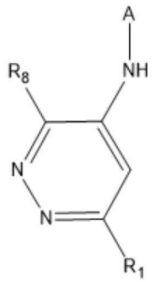
[0127] R_A는 -(C_1-C_6)알킬 및 -(C_1-C_6)알킬렌-OH로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

[0128] R_B는 헤테로사이클로알킬이고;

[0129] R_c는 H이거나 또는 -(C_1-C_6)알킬 및 -(C_1-C_6)알킬렌-OH로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

[0130] R_8은 H이거나 또는 -(C_1-C_6)알킬, 사이클로알킬, -(C_1-C_6)알킬렌-OH, -(C_1-C_6)알킬렌-C(O)O-(C_1-C_6)알킬, -사이클로알킬-C(O)O-(C_1-C_6)알킬 및 -(C_1-C_6)할로알킬로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

[0131] 또 다른 태양에서, 본 발명은 일반식 (I)의 화합물, 및 이들의 약제학적으로 허용가능한 염에 관한 것으로,

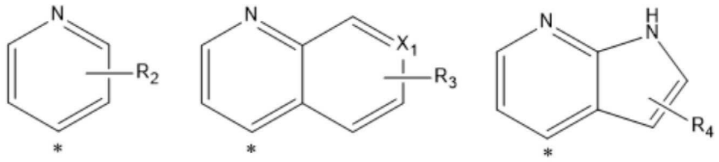


[0132] (I)

[0133] 여기서

[0134] R_1은 하나 이상의 할로젠 원자에 의해 선택적으로 치환되고;

[0135] A는 A1, A2 및 A3로 이루어지는 군으로부터 선택되고



[0136] **A1** **A2** **A3**

[0137] R_2는 $-NR_5C(O)R_6$ 및 $-NR_5R_6$로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

[0138] X_1은 C, CH 또는 N이고;

[0139] R_3은 $-C(O)NR_5R_7$, $-C(O)OR_7$, $-OC(O)R_7$, $-OR_7$, $-NR_5C(O)R_7$ 및 $-OC(O)NR_5R_7$로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

[0140] R_4는 $-C(O)NR_5R_7$ 및 -C(O)헤테로사이클로알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의 -(C_1-C_6)알킬에 의해 선택적으로 치환되고;

[0141] R_5는 H이거나 또는 -(C_1-C_6)알킬이고;

[0142] R_6은 -(C_1-C_6)알킬렌-NR_AR_B, 사이클로알킬, 하나 이상의 -(C_1-C_6)알킬에 의해 치환된 헤테로사이클로알킬, 및 -(C_1-C_6)알킬렌-헤테로사이클로알킬(여기서 상기 헤테로사이클로알킬은 -(C_1-C_6)알킬, -(C_1-C_6)할로알킬, -C(O)-(C_1-C_6)알킬, -SO_2-(C_1-C_6)알킬 및 옥소로부터 선택되는 하나 이상의 기에 의해 선택적으로 치환됨)로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

[0143] R_7은 다음으로 이루어지는 군으로부터 선택되고:

[0144] - (C_1-C_6)알킬렌-NR_AR_B,

[0145] - 하나 이상의 -(C_1-C_6)알킬에 의해 치환된 헤테로사이클로알킬,

[0146] - -(C_1-C_6)알킬렌-C(O)-헤테로사이클로알킬, 여기서 상기 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의 -(C_1-C_6)알킬에 의해 선택적으로 치환됨, 및

[0147] - -(C_1-C_6)알킬렌-헤테로사이클로알킬, 여기서 상기 헤테로사이클로알킬은 -(C_1-C_6)알킬, -(C_1-C_6)할로알킬 및 -C(O)-(C_1-C_6)알킬로부터 선택되는 하나 이상의 기에 의해 선택적으로 치환됨;

[0148] R_A는 -(C_1-C_6)알킬이고;

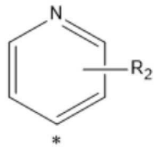
[0149] R_B는 헤테로사이클로알킬이고;

[0150] R_8은 H이거나 또는 -(C_1-C_6)알킬이다.

[0151] 더 바람직한 구현예에서, 본 발명은 식 (I)의 화합물에 관한 것으로, 여기서 R_1은 플루오린, 클로린, CHF_2 및 프로판-2-일로부터 선택되는 하나 이상의 기에 의해 치환된 페닐이다.

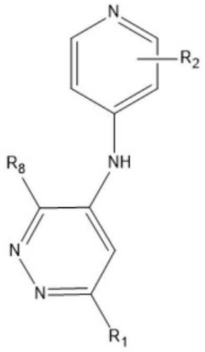
[0152] 또 다른 바람직한 구현예에서, R_5는 H 또는 $-CH_3$이다.

[0153] 특히 바람직한 구현예에서, 본 발명은 식 (I)의 화합물, 및 이들의 약제학적으로 허용가능한 염에 관한 것으로, 여기서 **A**는 **A1**이고



[0154] A1

[0155] 식 (Ia)에 의해 표현되고



[0156] (Ia)

[0157] R_1은 할로젠 원자, -(C_1-C_6)알킬 및 -(C_1-C_6)할로알킬로부터 선택되는 하나 이상의 기에 의해 선택적으로 치환된 아릴이고;

[0158] R_2는 $-NR_5C(O)R_6$ 및 $-NR_5R_6$로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

[0159] R_5는 H이거나 또는 -(C_1-C_6)알킬이고;

[0160] R_6은 -(C_1-C_6)알킬렌-NR_AR_B; -NH-(C_1-C_6)알킬렌-헤테로사이클로알킬, 여기서 상기 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의 -(C_1-C_6)알킬에 의해 선택적으로 치환됨; -(C_1-C_6)알킬렌-NR_AR_C 및 -(C_1-C_6)알킬렌-헤테로사이클로알킬로부터 선택되는 하나 이상의 기에 의해 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 여기서 상기 헤테로사이클로알킬은 하나 이상

의 -(C_1-C_6)알킬에 의해 선택적으로 치환됨; -(C_1-C_6)알킬렌-NR_C-(C_1-C_6)알킬렌-NR_AR_C; -(C_1-C_6)알킬렌-NR_A-C(O)O-(C_1-C_6)알킬; 헤테로사이클로알킬에 의해 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 여기서 상기 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의 -(C_1-C_6)알킬에 의해 선택적으로 치환됨; 하나 이상의 -(C_1-C_6)알킬에 의해 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬; -(C_1-C_6)알킬렌-N-옥사이드-헤테로사이클로알킬; 및 -(C_1-C_6)알킬렌-헤테로사이클로알킬, 여기서 상기 헤테로사이클로알킬은 -OH, 할로젠, -(C_1-C_6)알킬, -(C_1-C_6)알콕시, -(C_1-C_6)알킬렌-OH, -(C_1-C_6)알킬렌-CN, -(C_1-C_6)할로알킬, -C(O)-(C_1-C_6)알킬, -C(O)OH, -C(O)O(C_1-C_6)알킬, -C(O)O-사이클로알킬, -C(O)O-헤테로사이클로알킬, -(C_1-C_6)알킬렌-C(O)O-R_C, -(C_1-C_6)알킬렌-NR_C-C(O)O-(C_1-C_6)알킬, -SO_2-(C_1-C_6)알킬, -(C_1-C_6)알킬렌-NH_2, -(C_1-C_6)알킬렌-NR_AR_C, -(C_1-C_6)알킬렌-SO_2-(C_1-C_6)알킬, -(C_1-C_6)알킬렌-$NHSO_2$-(C_1-C_6)알킬, -SO_2-(C_1-C_6)알킬 및 옥소로부터 선택되는 하나 이상의 기에 의해 선택적으로 치환됨;으로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

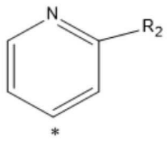
[0161] R_A는 -(C_1-C_6)알킬이고;

[0162] R_B는 헤테로사이클로알킬이고;

[0163] R_c는 H이거나 또는 -(C_1-C_6)알킬 및 -(C_1-C_6)알킬렌-OH로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

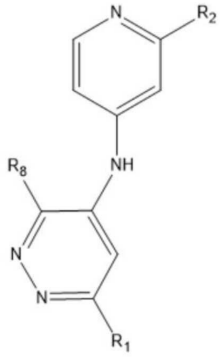
[0164] R_8은 H이거나 또는 -(C_1-C_6)알킬, 사이클로알킬, -(C_1-C_6)알킬렌-OH, -(C_1-C_6)알킬렌-C(O)O-(C_1-C_6)알킬, -사이클로알킬-C(O)O-(C_1-C_6)알킬 및 -(C_1-C_6)할로알킬로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

[0165] 보다 더 바람직한 구현예에서, 본 발명은 식 (I)의 화합물, 및 이들의 약제학적으로 허용가능한 염에 관한 것으로, 여기서 **A**는 **A1a**이고



[0166] A1a

[0167] 식 (Iaa)에 의해 표현되고



[0168] (Iaa)

[0169] R_1은 할로젠 원자, -(C_1-C_6)알킬 및 -(C_1-C_6)할로알킬로부터 선택되는 하나 이상의 기에 의해 선택적으로 치환된 아릴이고;

[0170] R_2는 -$NR_5C(O)R_6$ 및 -NR_5R_6로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

[0171] R_5는 H이거나 또는 -(C_1-C_6)알킬이고;

[0172] R_6은 -(C_1-C_6)알킬렌-NR_AR_B; -NH-(C_1-C_6)알킬렌-헤테로사이클로알킬, 여기서 상기 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의 -(C_1-C_6)알킬에 의해 선택적으로 치환됨; -(C_1-C_6)알킬렌-NR_AR_C 및 -(C_1-C_6)알킬렌-헤테로사이클로알킬로부터 선택되는 하나 이상의 기에 의해 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 여기서 상기 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의 -(C_1-C_6)알킬에 의해 선택적으로 치환됨; -(C_1-C_6)알킬렌-NR_C-(C_1-C_6)알킬렌-NR_AR_C; -(C_1-C_6)알킬렌-NR_A-C(O)O-

(C_1-C_6)알킬; 헤테로사이클로알킬에 의해 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 여기서 상기 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의 -(C_1-C_6)알킬에 의해 선택적으로 치환됨; 하나 이상의 -(C_1-C_6)알킬에 의해 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬; -(C_1-C_6)알킬렌-N-옥사이드-헤테로사이클로알킬; 및 -(C_1-C_6)알킬렌-헤테로사이클로알킬, 여기서 상기 헤테로사이클로알킬은 -OH, 할로젠, -(C_1-C_6)알킬, -(C_1-C_6)알콕시, -(C_1-C_6)알킬렌-OH, -(C_1-C_6)알킬렌-CN, -(C_1-C_6)할로알킬, -C(O)-(C_1-C_6)알킬, -C(O)OH, -C(O)O(C_1-C_6)알킬, -C(O)O-사이클로알킬, -C(O)O-헤테로사이클로알킬, -(C_1-C_6)알킬렌-C(O)O-R_C, -(C_1-C_6)알킬렌-NR_C-C(O)O-(C_1-C_6)알킬, -SO_2-(C_1-C_6)알킬, -(C_1-C_6)알킬렌-NH_2, -(C_1-C_6)알킬렌-NR_AR_C, -(C_1-C_6)알킬렌-SO_2-(C_1-C_6)알킬, -(C_1-C_6)알킬렌-$NHSO_2$-(C_1-C_6)알킬, -SO_2-(C_1-C_6)알킬 및 옥소로부터 선택되는 하나 이상의 기에 의해 선택적으로 치환됨;으로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

[0173] R_A는 -(C_1-C_6)알킬이고;

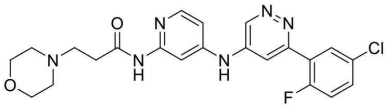
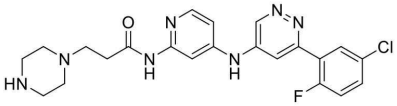
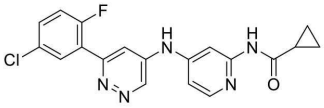
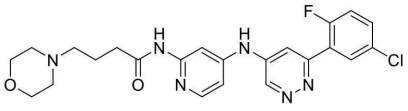
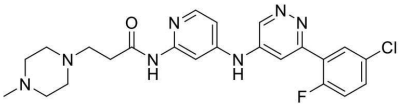
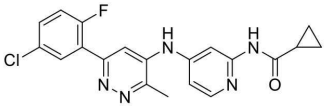
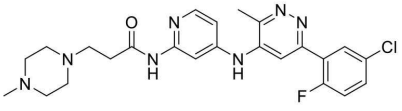
[0174] R_B는 헤테로사이클로알킬이고;

[0175] R_c는 H이거나 또는 -(C_1-C_6)알킬 및 -(C_1-C_6)알킬렌-OH로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

[0176] R_8은 H이거나 또는 -(C_1-C_6)알킬, 사이클로알킬, -(C_1-C_6)알킬렌-OH, -(C_1-C_6)알킬렌-C(O)O-(C_1-C_6)알킬, -사이클로알킬-C(O)O-(C_1-C_6)알킬 및 -(C_1-C_6)할로알킬로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

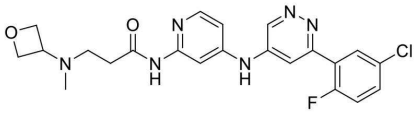
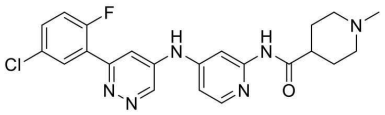
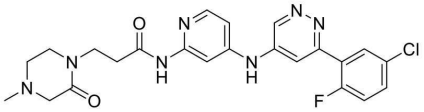
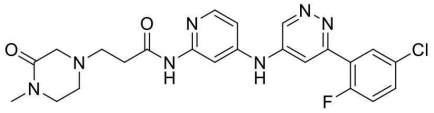
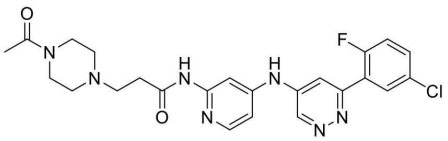
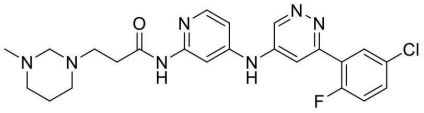
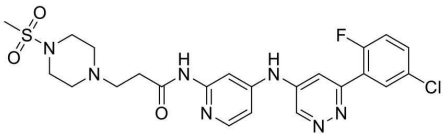
[0177] 바람직한 구현예에 따르면, 본 발명은 아래의 표 1에 나열된 식 (Iaa)의 화합물 및 이들의 약제학적으로 허용가능한 염 중 적어도 하나를 가리킨다.

[0178] 표 1: 바람직한 식 (Iaa)의 화합물의 리스트

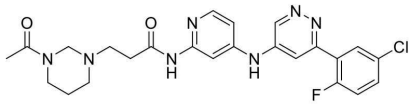
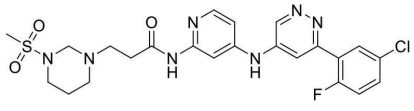
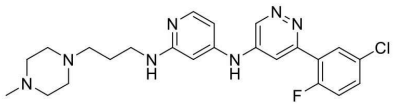
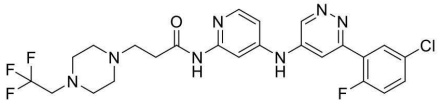
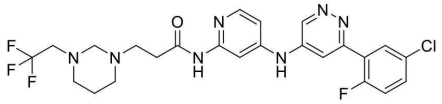
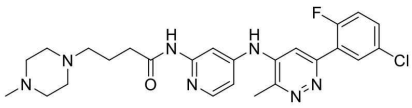
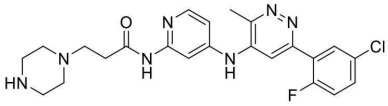
실시예 번호	구조	화학명
1		N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-3-(모폴린-4-일)프로판아마이드
2		N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-3-(피페라진-1-일)프로판아마이드
7		N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)사이클로프로판카복스아마이드
8		N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-4-(모폴린-4-일)뷰탄아마이드
11		N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-3-(4-메틸피페라진-1-일)프로판아마이드
15		N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)사이클로프로판카복스아마이드
16		N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-3-(4-메틸피페라진-1-일)프로판아마이드

[0179]

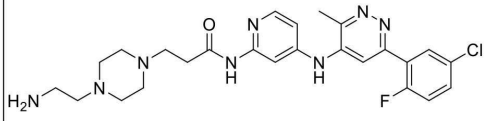
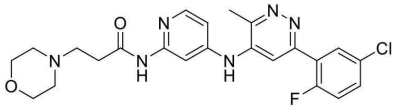
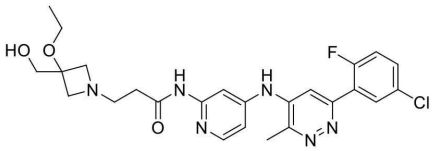
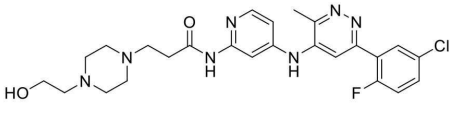
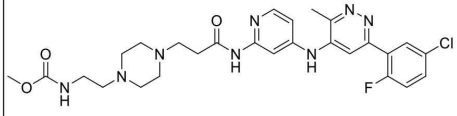
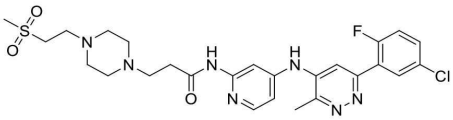
[0180]

18		N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-3-[메틸(옥세탄-3-일)아미노]프로판아마이드
19		N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-1-메틸피페리딘-4-카복스아마이드
22		N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-3-(4-메틸-2-옥소피페라진-1-일)프로판아마이드
24		N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-3-(4-메틸-3-옥소피페라진-1-일)프로판아마이드
31		3-(4-아세틸피페라진-1-일)-N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)프로판아마이드
33		N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-3-(3-메틸-1,3-다이아자인안-1-일)프로판아마이드
34		N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-3-(4-메탄설포닐피페라진-1-일)프로판아마이드

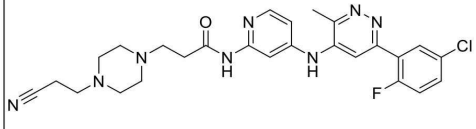
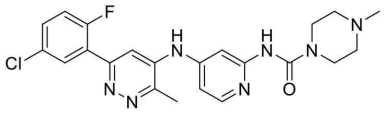
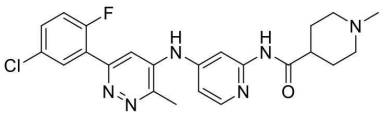
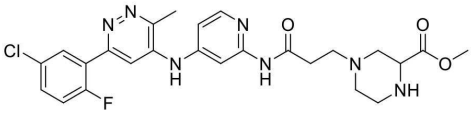
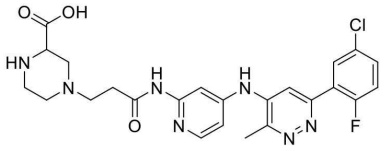
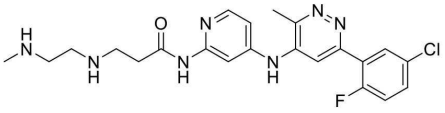
[0181]

43		3-(3-아세틸-1,3-다이아진안-1-일)-N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)프로판아마이드
44		N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-3-(3-메탄설포닐-1,3-다이아진안-1-일)프로판아마이드
46		N-4-[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]-N2-[3-(4-메틸피페라진-1-일)프로필]피리딘-2,4-다이아민
47		N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-3-[4-(2,2,2-트라이플루오로에틸)피페라진-1-일]프로판아마이드
59		N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-3-[3-(2,2,2-트라이플루오로에틸)-1,3-다이아진안-1-일]프로판아마이드
65		N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-4-(4-메틸피페라진-1-일)뷰탄아마이드
74		N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-3-(피페라진-1-일)프로판아마이드

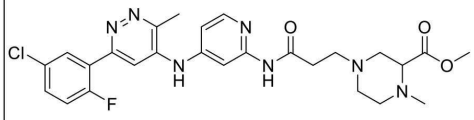
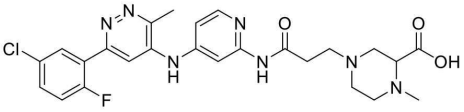
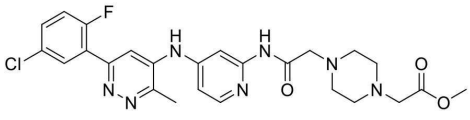
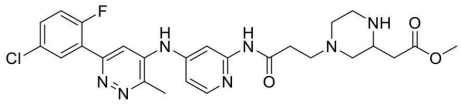
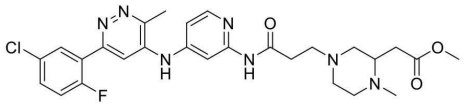
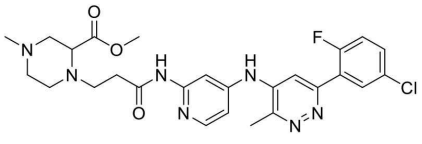
[0182]

76		3-[4-(2-아미노에틸)피페라진-1-일]-N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)프로판아마이드
78		N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-3-(모폴린-4-일)프로판아마이드
79		N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-3-[3-에톡시-3-(하이드록시메틸)아제티딘-1-일]프로판아마이드
80		N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-3-[4-(2-하이드록시에틸)피페라진-1-일]프로판아마이드
82		메틸 N-[2-(4-{2-[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)카바모일]에틸}피페라진-1-일)에틸]카바메이트
83		N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-3-[4-(2-메탄설포닐에틸)피페라진-1-일]프로판아마이드

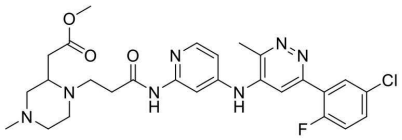
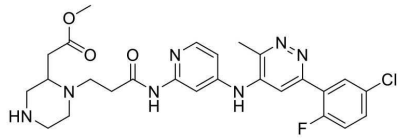
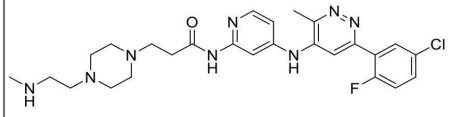
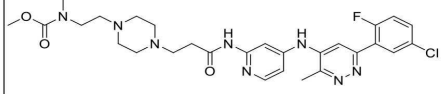
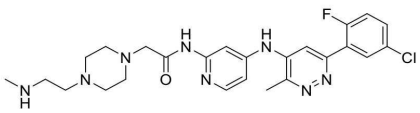
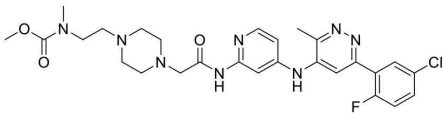
[0183]

84		N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-3-[4-(2-사이아노에틸)피페라진-1-일]프로판아마이드
85		N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-4-메틸피페라진-1-카복스아마이드
88		N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-1-메틸피페리딘-4-카복스아마이드
91		메틸 4-{2-[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)카바모일]에틸}피페라진-2-카복실레이트
92		4-(3-((4-((6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일)아미노)피리딘-2-일)아미노)-3-옥소프로필)피페라진-2-카복실산
93		N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-3-{[2-(메틸아미노)에틸]아미노}프로판아마이드

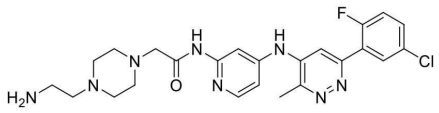
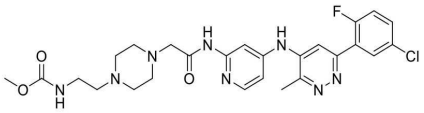
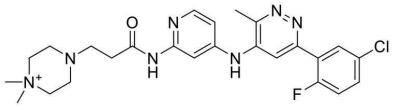
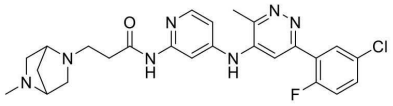
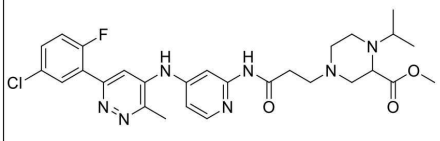
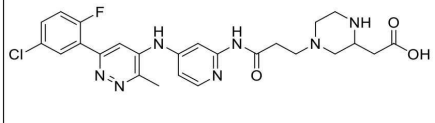
[0184]

94		메틸 4-{2-[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)카바모일]에틸}-1-메틸피페라진-2-카복실레이트
95		4-{2-[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)카바모일]에틸}-1-메틸피페라진-2-카복실산
96		메틸 2-(4-{[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)카바모일]메틸}피페라진-1-일)아세테이트
97		메틸 2-(4-{2-[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)카바모일]에틸}피페라진-2-일)아세테이트
98		메틸 2-(4-{2-[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)카바모일]에틸}-1-메틸피페라진-2-일)아세테이트
99		메틸 1-{2-[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)카바모일]에틸}-4-메틸피페라진-2-카복실레이트

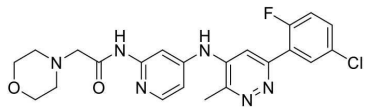
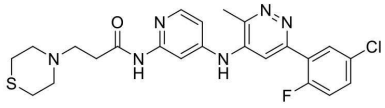
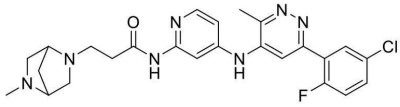
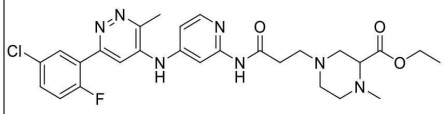
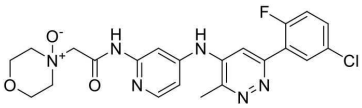
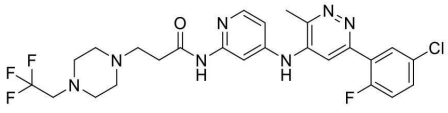
[0185]

101		메틸 2-(1-{2-[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)카바모일]에틸}-4-메틸피페라진-2-일)아세테이트
102		메틸 2-(1-{2-[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)카바모일]에틸}피페라진-2-일)아세테이트
104		N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-3-{4-[2-(메틸아미노)에틸]피페라진-1-일}프로판아마이드
105		메틸 N-[2-(4-{2-[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)카바모일]에틸}피페라진-1-일)에틸]-N-메틸카바메이트
106		N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-2-{4-[2-(메틸아미노)에틸]피페라진-1-일}아세트아마이드
107		메틸 N-[2-(4-{[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)카바모일]메틸}피페라진-1-일)에틸]-N-메틸카바메이트

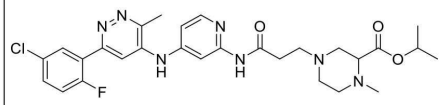
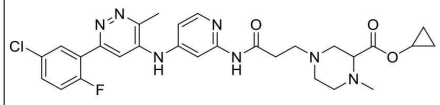
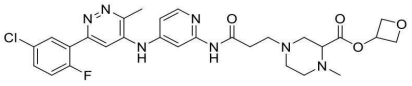
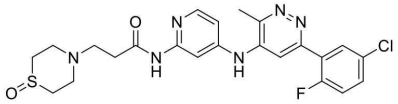
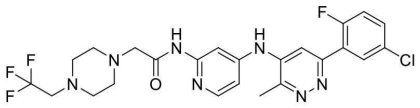
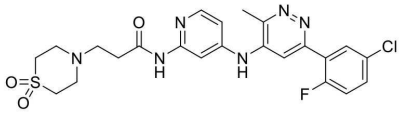
[0186]

108		2-[4-(2-아미노에틸)피페라진-1-일]-N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)아세트아마이드
109		메틸 N-[2-(4-{[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)카바모일]메틸}피페라진-1-일)에틸]카바메이트
110		4-{2-[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)카바모일]에틸}-1,1-다이메틸피페라진-1-이움 하이드로클로라이드 클로라이드
111		N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-3-[(1S,4S)-5-메틸-2,5-다이아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일]프로판아마이드
113		메틸 4-{2-[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)카바모일]에틸}-1-(프로판-2-일)피페라진-2-카복실레이트
116		2-(4-{2-[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)카바모일]에틸}피페라진-2-일)아세트산

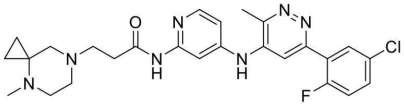
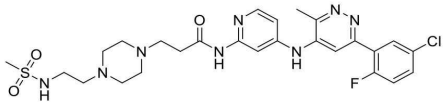
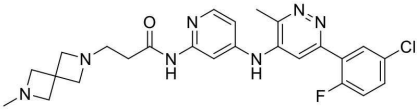
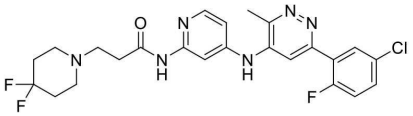
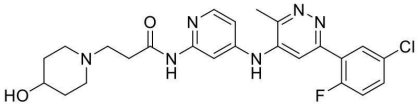
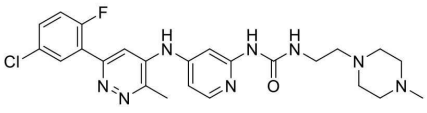
[0187]

117		N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-2-(모폴린-4-일)아세트아마이드
120		N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-3-(싸이오모폴린-4-일)프로판아마이드
121		N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-3-{5-메틸-2,5-다이아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일}프로판아마이드 하이드로클로라이드
122		에틸 4-{2-[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)카바모일]에틸}-1-메틸피페라진-2-카복실레이트
123		4-{[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)카바모일]메틸}모폴린-4-이움-4-올레이트
124		N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-3-[4-(2,2,2-트라이플루오로에틸)피페라진-1-일]프로판아마이드

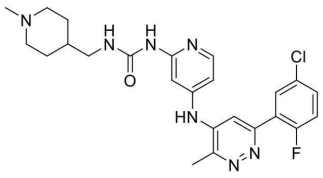
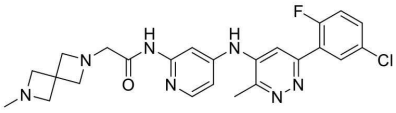
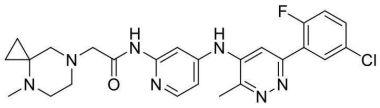
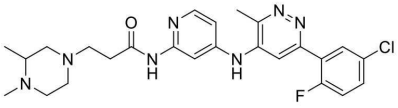
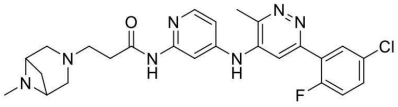
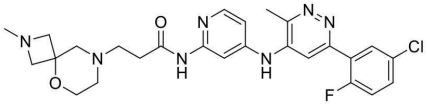
[0188]

126		프로판-2-일 4-{2-[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)카바모일]에틸}-1-메틸피페라진-2-카복실레이트
127		사이클로프로필 4-{2-[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)카바모일]에틸}-1-메틸피페라진-2-카복실레이트
129		옥세탄-3-일 4-{2-[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)카바모일]에틸}-1-메틸피페라진-2-카복실레이트
130		N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-3-(1-옥소-1λ4-싸이오모폴린-4-일)프로판아마이드
131		N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-2-[4-(2,2,2-트라이플루오로에틸)피페라진-1-일]아세트아마이드
132		N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-3-(1,1-다이옥소-1λ⁶-싸이오모폴린-4-일)프로판아마이드

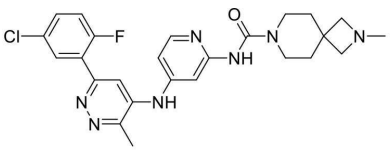
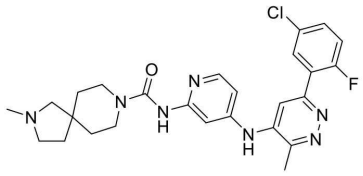
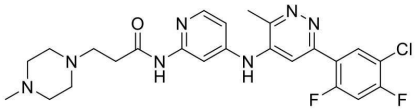
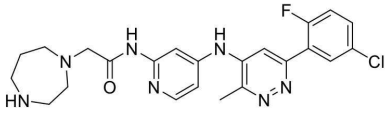
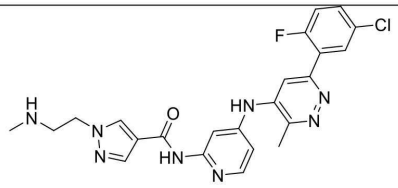
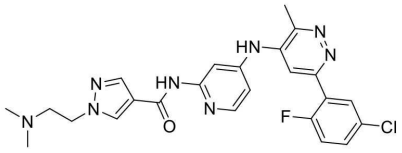
[0189]

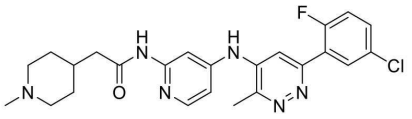
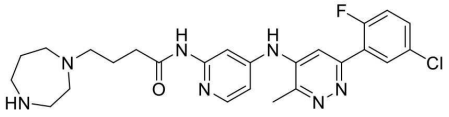
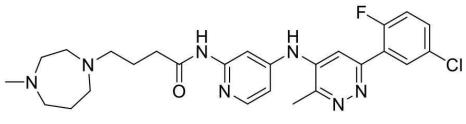
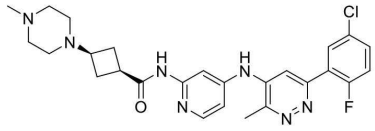
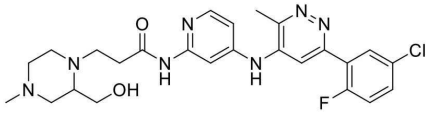
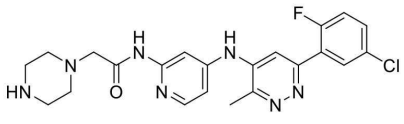
135		N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-3-{4-메틸-4,7-다이아자스파이로[2.5]옥탄-7-일}프로판아마이드
136		N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-3-[4-(2-메탄설폰아마이도에틸)피페라진-1-일]프로판아마이드
138		N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-3-{6-메틸-2,6-다이아자스파이로[3.3]헵탄-2-일}프로판아마이드
139		N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-3-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)프로판아마이드
140		N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-3-(4-하이드록시피페리딘-1-일)프로판아마이드
141		1-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-3-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]우레아

[0190]

142		1-(4-((6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일)아미노)피리딘-2-일)-3-((1-메틸피페리딘-4-일)메틸)우레아
143		N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-2-{6-메틸-2,6-다이아자스파이로[3.3]헵탄-2-일}아세트아마이드
144		N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-2-{4-메틸-4,7-다이아자스파이로[2.5]옥탄-7-일}아세트아마이드
145		N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-3-(3,4-다이메틸피페라진-1-일)프로판아마이드
146		N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-3-{6-메틸-3,6-다이아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}프로판아마이드
147		N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-3-{2-메틸-5-옥사-2,8-다이아자스파이로[3.5]노난-8-일}프로판아마이드

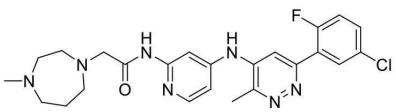
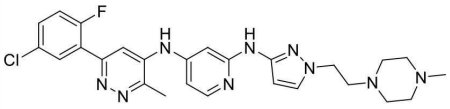
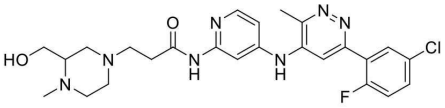
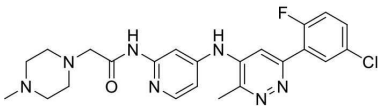
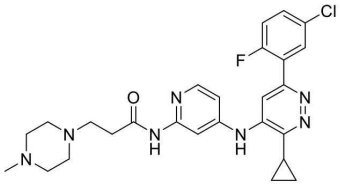
[0191]

149		N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-2-메틸-2,7-다이아자스파이로[3.5]노난-7-카복스아마이드
150		N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-2-메틸-2,8-다이아자스파이로[4.5]데칸-8-카복스아마이드
151		N-(4-{[6-(5-클로로-2,4-다이플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-3-(4-메틸피페라진-1-일)프로판아마이드
154		N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-2-(1,4-다이아제판-1-일)아세트아마이드
155		N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-1-[2-(메틸아미노)에틸]-1H-피라졸-4-카복스아마이드
156		N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-1-[2-(다이메틸아미노)에틸]-1H-피라졸-4-카복스아마이드

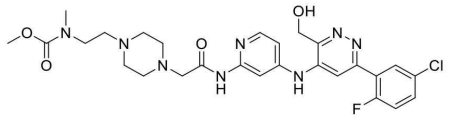
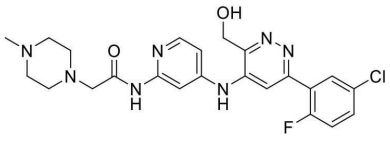
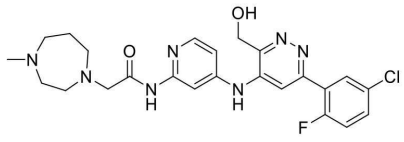
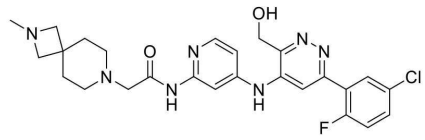
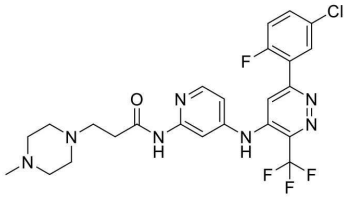
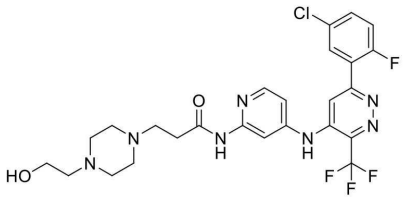
157		N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-2-(1-메틸피페리딘-4-일)아세트아마이드
158		N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-4-(1,4-다이아제판-1-일)뷰탄아마이드
161		N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-4-(4-메틸-1,4-다이아제판-1-일)뷰탄아마이드
162		*cis* N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-3-(4-메틸피페라진-1-일)사이클로뷰탄-1-카복스아마이드
163		N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-3-[2-(하이드록시메틸)-4-메틸피페라진-1-일]프로판아마이드
164		N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-2-(피페라진-1-일)아세트아마이드

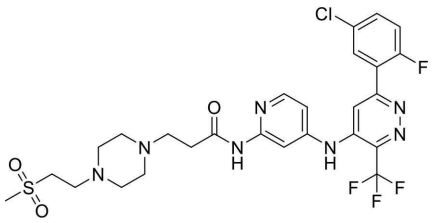
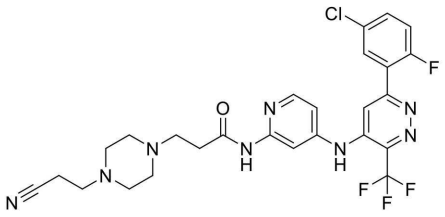
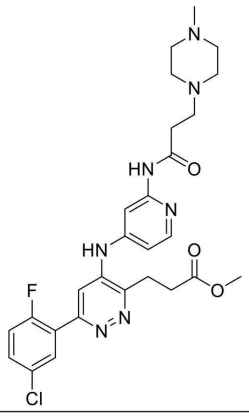
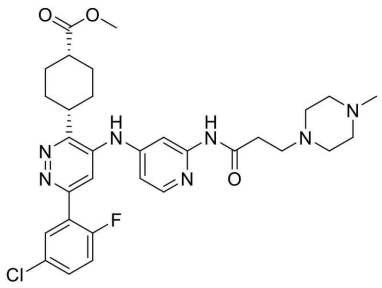
[0192]

[0193]

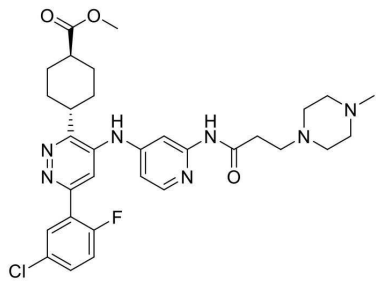
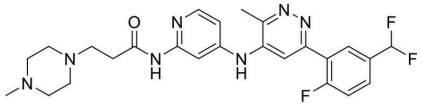
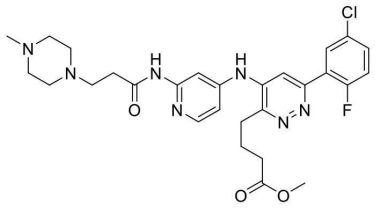
166		N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-2-(4-메틸-1,4-다이아제판-1-일)아세트아마이드
167		N-4-[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]-N-2-{1-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]-1H-피라졸-3-일}피리딘-2,4-다이아민
170		N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-3-[3-(하이드록시메틸)-4-메틸피페라진-1-일]프로판아마이드
172		N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-2-(4-메틸피페라진-1-일)아세트아마이드
173		N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-사이클로프로필피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-3-(4-메틸피페라진-1-일)프로판아마이드
174		N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-(하이드록시메틸)피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-3-(4-메틸피페라진-1-일)프로판아마이드

[0194]

175		메틸 N-[2-(4-{[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-(하이드록시메틸)피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)카바모일]메틸}피페라진-1-일)에틸]-N-메틸카바메이트
176		N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-(하이드록시메틸)피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-2-(4-메틸피페라진-1-일)아세트아마이드
178		N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-(하이드록시메틸)피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-2-(4-메틸-1,4-다이아제판-1-일)아세트아마이드
179		N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-(하이드록시메틸)피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-2-{2-메틸-2,7-다이아자스파이로[3.5]노난-7-일}아세트아마이드
182		N-(4-((6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-(트라이플루오로메틸)피리다진-4-일)아미노)피리딘-2-일)-3-(4-메틸피페라진-1-일)프로판아마이드
184		N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-(트라이플루오로메틸)피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-3-[4-(2-하이드록시에틸)피페라진-1-일]프로판아마이드

185		N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-(트라이플루오로메틸)피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-3-[4-(2-메탄설포닐에틸)피페라진-1-일]프로판아마이드
186		N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-(트라이플루오로메틸)피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-3-[4-(2-사이아노에틸)피페라진-1-일]프로판아마이드
187		메틸 3-[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-4-({2-[3-(4-메틸피페라진-1-일)프로판아마이도]피리딘-4-일}아미노)피리다진-3-일]프로파노에이트
188		메틸 (1s,4s)-4-(6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-4-((2-(3-(4-메틸피페라진-1-일)프로판아마이도)피리딘-4-일)아미노)피리다진-3-일)사이클로헥산-1-카복실레이트

[0195]

189		메틸 (1r,4r)-4-(6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-4-((2-(3-(4-메틸피페라진-1-일)프로판아마이도)피리딘-4-일)아미노)피리다진-3-일)사이클로헥산-1-카복실레이트
190		N-[4-({6-[5-(다이플루오로메틸)-2-플루오로페닐]-3-메틸피리다진-4-일}아미노)피리딘-2-일]-3-(4-메틸피페라진-1-일)프로판아마이드
191		메틸 4-(6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-4-((2-(3-(4-메틸피페라진-1-일)프로판아마이도)피리딘-4-일)아미노)피리다진-3-일)뷰타노에이트

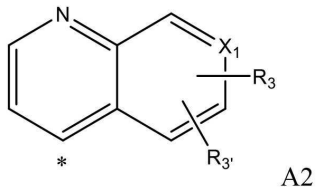
[0196]

[0197] 보다 더 바람직한 구현예에서, 본 발명은 식 (Iaa)의 화합물에 관한 것으로, 여기서 R_2는 -NHC(O)R_6이고; R_6은 사이클로프로필, 1-에틸피페라진, 4-에틸모폴린, 1-에틸-4-메틸피페라진, (4-아세틸피페라진-1-일)에틸, 4-프로필모폴린, -(3-메틸-1,3-다이아자인안-1-일)에틸, -(3-메탄설포닐-1,3-다이아자인안-1-일)에틸, 4-메틸모폴린, N-에틸-N-메틸옥세탄-3-아민, 1-메틸피페리딘, -1-에틸-(4-메틸-2-옥소피페라진-1-일), -4-에틸-(1-메틸-2-옥소피페라진-1-일), -(4-메탄설포닐피페라진-1-일)에틸, -(3-아세틸-1,3-다이아자인안-1-일)에틸, -(3-메탄설포닐-1,3-다이아자인안-1-일)에틸, -[4-(2,2,2-트라이플루오로에틸)피페라진-1-일]에틸, -[3-(2,2,2-트라이플루오로에틸)-1,3-다이아자인안-1-일]에틸, -1-프로필-4-메틸피페라진, -[4-(2-아미노에틸)피페라진-1-일]에틸, -[3-에톡시-3-(하이드록시메틸)아제티딘-1-일]에틸, -[4-(2-하이드록시에틸)피페라진-1-일]에틸, 메틸 (2-(4-에틸피페라진-1-일)에틸)카바메이트, -[4-(2-메탄설포닐에틸)피페라진-1-일]에틸, -[4-(2-사이아노에틸)피페라진-1-일]에틸, 4-메틸피페라진, 메틸 4-에틸-피페라진-2-카복실레이트, 4-에틸-피페라진-2-카복실산, -[2-(메틸아미노)에틸]아미노-에틸, 메틸 4-에틸-1-메틸피페라진-2-카복실레이트, 4-에틸-1-메틸피페라진-2-카복실산, 메틸 2-(4-메틸피페라진-1-일)아세테이트, 메틸 2-(4-에틸피페라진-2-일)아세테이트, 메틸 2-(4-에틸-1-메틸피페라진-2-일)아세테이트, 메틸 1-에틸-4-메틸피페라진-2-카복실레이트, 메틸 2-(1-에틸-4-메틸피페라진-2-일)아세테이트, 메틸 2-(1-에틸-피페라진-2-일)아세테이트, -4-[2-(메틸아미노)에틸]피페라진-1-일-에틸, 메틸 (2-(4-에틸피페라진-1-일)에틸)-*N*-메틸카바메이트, -4-[2-(메틸아미노)에틸] 피페라진-1-일-메틸, 메틸 (2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸)-*N*-메틸카바메이트, -[4-(2-아미노에틸)피페라진-1-일]메틸, 메틸 (2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸)카바메이트, -4-에틸 1,1-다이메틸피페라진-1-이움, -[(1S,4S)-5-메틸-2,5-다이아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일]-에틸, 메틸 1-아이소프로필-4-에틸피페라진-2-카복실레이트, 4-에틸싸이오모폴린, -(5-메틸-2,5-다이아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)-에틸, 에틸 4-에틸-1-메틸피페라진-2-카복실레이트, 4-메틸모폴린 4-옥사이드, 프로판-2-일 4-에틸-1-메틸피페라진-2-카복실레이트, 사이클로프로필 4-에틸-1-메틸피페라진-2-카복실레이트, 옥세탄-3-일 4-에틸-1-메틸피페라진-2-카복실레이트, -(1-옥소-싸이오모폴린-4-일)에틸, -[4-(2,2,2-트라이플루오로에틸)피페라진-1-일]메틸, -(1,1-다이옥소-싸이오모폴린-4-일)에틸, -(4-메틸-4,7-다이아자스파이로[2.5]옥탄-7-일)에틸, -[4-(2-메탄설폰아마이도에틸)피페라진-1-일]에틸, -{6-메틸-2,6-다이아자스파이로[3.3]헵탄-2-일}에틸, -(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일) 에틸, -(4-하이드록시피페리딘-1-일)에틸, -2-(4-메틸피페라진-1-일)에탄-1-아민, -(1-메틸피페리딘-4-일)메탄아민, -{6-메틸-2,6-다이아자스파이로[3.3]헵탄-2-일}메틸, -(4-메틸-4,7-다이아자스파이로[2.5]옥탄-7-일)메틸, -(3,4-다이메틸피페라진-1-일)에틸, -{6-메틸-3,6-다이아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}에틸, -{2-메틸-5-옥사-2,8-다이아자스파이로[3.5]노난-8-일}에틸, -2-메틸-2,7-다이아자스파이로[3.5]노네인, -2-메틸-2,8-다이아

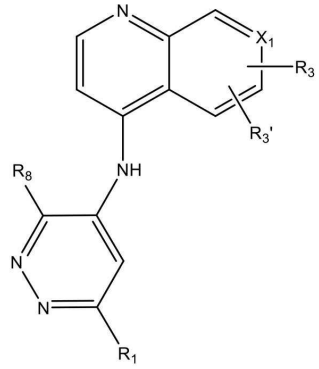
자스파이로[4.5]데케인, -2-(1,4-다이아제판-1-일)메틸, -{1-[2-(메틸아미노)에틸]-1H-피라졸}, -{1-[2-(다이메틸아미노)에틸]-1H-피라졸} -(1-메틸피페리딘-4-일)메틸, -1-프로필-1,4-다이아제판, -1-메틸-4-프로필-1,4-다이아제판, -[2-(하이드록시메틸)-4-메틸피페라진-1-일]에틸, -(4-메틸피페라진-1-일)사이클로뷰틸, -2-(피페라진-1-일)메틸, -1-메틸-4-메틸-1,4-다이아제판, -[3-(하이드록시메틸)-4-메틸피페라진-1-일]에틸 및 -1-메틸-4-메틸피페라진으로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

[0198] 추가의 바람직한 구현예에서, 본 발명은 식 (Iaa)의 화합물에 관한 것으로, 여기서 R_2는 $-NR_5R_6$이고; R_6은 -4-(1-메틸피페라진)프로필 및 -[(4-메틸피페라진-1-일)에틸]-1H-피라졸-3-일로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

[0199] 동등하게 바람직한 구현예에서, 본 발명은 식 (I)의 화합물, 및 이들의 약제학적으로 허용가능한 염에 관한 것으로, 여기서 A는 A2이고

[0200] 
A2

[0201] 식 (Ib)에 의해 표현되고

[0202] 
(Ib)

[0203] R_1은 할로젠 원자 및 $-(C_1-C_6)$알킬로부터 선택되는 하나 이상의 기에 의해 선택적으로 치환된 아릴이고;

[0204] X_1은 C, CH 또는 N이고;

[0205] R_3은 $-C(O)NR_5R_7$, $-C(O)OR_7$, $-OC(O)R_7$, $-OR_7$, $-NR_5C(O)R_7$ 및 $-OC(O)NR_5R_7$로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

[0206] $R_{3'}$은 H이거나 또는 $-(C_1-C_6)$알콕시, -OH, $-C(O)O-(C_1-C_6)$알킬 및 $-C(O)NH-$헤테로사이클로알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 헤테로사이클로알킬은 하나의 $-(C_1-C_6)$알킬에 의해 치환되고;

[0207] R_5는 H이거나 또는 $-(C_1-C_6)$알킬이고;

[0208] R_7은 다음으로 이루어지는 군으로부터 선택되고:

[0209] - (C_1-C_6)알킬렌$-NR_AR_B$;

[0210] - $-(C_1-C_6)$알킬, $-(C_1-C_6)$알킬렌$-SO_2-(C_1-C_6)$알킬, $-(C_1-C_6)$알킬렌-OH, $-(C_1-C_6)$알킬렌$-NR_AR_C$, 헤테로사이클로알킬, $-C(O)O-$헤테로사이클로알킬, $-(C_1-C_6)$알킬렌-헤테로사이클로알킬로부터 선택되는 하나 이상의 기에 의해 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬, 여기서 각각의 상기 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의 $-(C_1-C_6)$알킬에 의해 선택적으로 치환됨;

[0211] - $-(C_1-C_6)$알킬렌$-C(O)-$헤테로사이클로알킬, 여기서 상기 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의 $-(C_1-C_6)$알킬에 의해 선택적으로 치환됨; 및

[0212] - $-(C_1-C_6)$알킬렌-헤테로사이클로알킬, 여기서 상기 헤테로사이클로알킬은 $-(C_1-C_6)$알킬, $-(C_1-C_6)$알콕시, $-(C_1-$

C_6)알킬렌-OH, -(C_1-C_6)알킬렌-CN, -(C_1-C_6)할로알킬, -C(O)-(C_1-C_6)알킬, -C(O)O-(C_1-C_6)알킬, -(C_1-C_6)알킬렌-C(O)O-(C_1-C_6)알킬, -(C_1-C_6)알킬렌-NH_2, -(C_1-C_6)알킬렌-NR_AR_C, -(C_1-C_6)알킬렌-$CONR_AR_C$, -(C_1-C_6)알킬렌-NR_CCO-(C_1-C_6)알킬, -(C_1-C_6)알킬렌-NR_C-C(O)O-(C_1-C_6)알킬, -(C_1-C_6)알킬렌-$NHSO_2$-(C_1-C_6)알킬, -SO_2-(C_1-C_6)알킬 및 -(C_1-C_6)알킬렌-SO_2-(C_1-C_6)알킬로부터 선택되는 하나 이상의 기에 의해 선택적으로 치환됨;

[0213] R_A는 -(C_1-C_6)알킬 및 -(C_1-C_6)알킬렌-OH로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

[0214] R_B는 헤테로사이클로알킬이고;

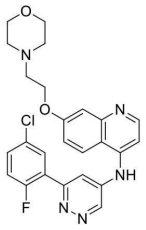
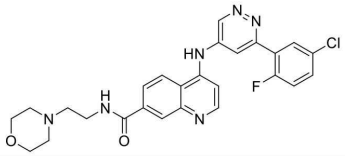
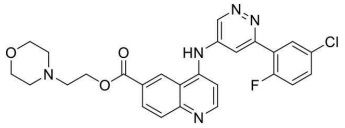
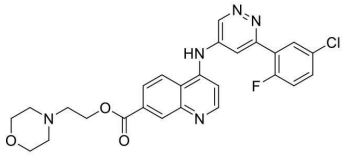
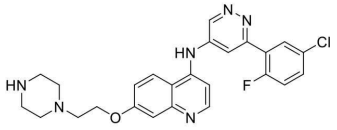
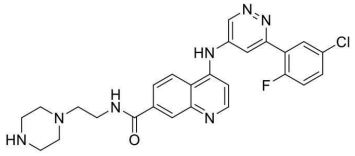
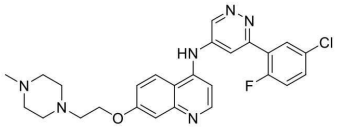
[0215] R_c는 H이거나 또는 -(C_1-C_6)알킬 및 -(C_1-C_6)알킬렌-OH로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

[0216] R_8은 H이거나 또는 -(C_1-C_6)알킬, -(C_1-C_6)알킬렌-OH 및 -(C_1-C_6)할로알킬로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

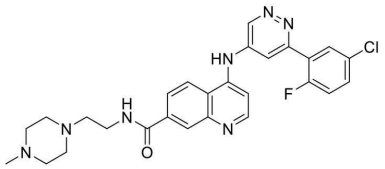
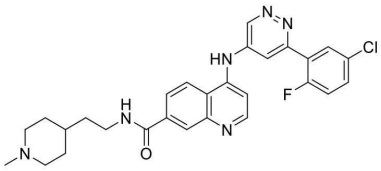
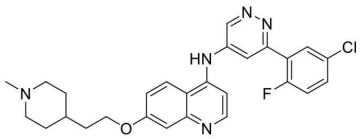
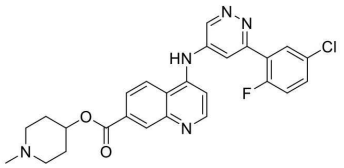
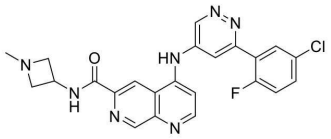
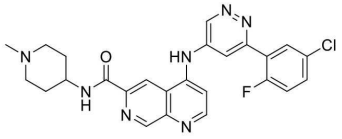
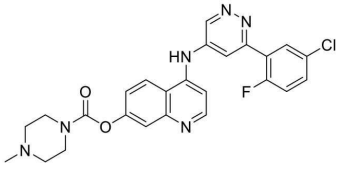
[0217] 더 바람직한 구현예에서, 본 발명은 식 (Ib)의 화합물에 관한 것으로, 여기서 R_3은 -C(O)OR_7이고; $R_{3'}$은 H이고; R_7은 4-에틸모폴린이고; R_8은 H이거나 또는 -(C_1-C_6)알킬이다.

[0218] 바람직한 구현예에 따르면, 본 발명은 아래의 표 2에 나열된 식 (Ib)의 화합물 및 이들의 약제학적으로 허용가능한 염 중 적어도 하나를 가리킨다.

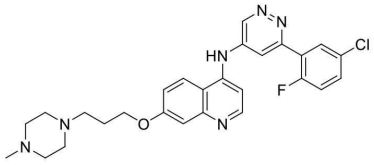
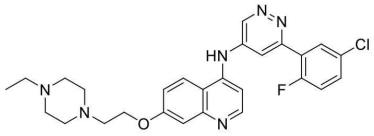
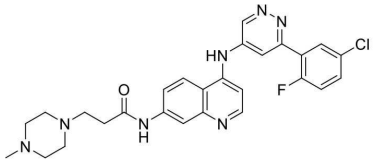
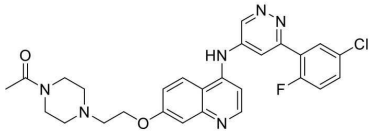
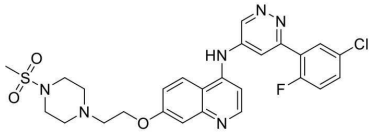
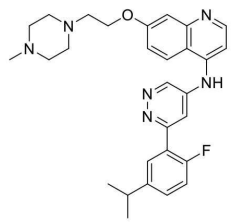
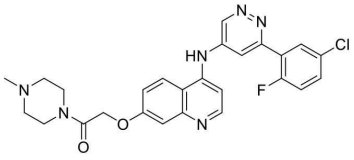
[0219] **표 2: 바람직한 식 (Ib)의 화합물의 리스트**

실시예 번호	구조	화학명
3		N-[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]-7-[2-(모폴린-4-일)에톡시]퀴놀린-4-아민
4		4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}-N-[2-(모폴린-4-일)에틸]퀴놀린-7-카복스아마이드
5		2-(모폴린-4-일)에틸 4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-6-카복실레이트
6		2-(모폴린-4-일)에틸 4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-카복실레이트
9		N-[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]-7-[2-(피페라진-1-일)에톡시]퀴놀린-4-아민
10		4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}-N-[2-(피페라진-1-일)에틸]퀴놀린-7-카복스아마이드
12		N-[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]-7-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]퀴놀린-4-아민

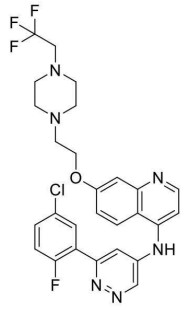
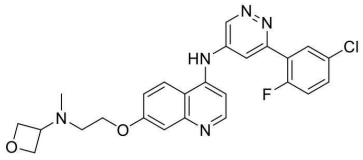
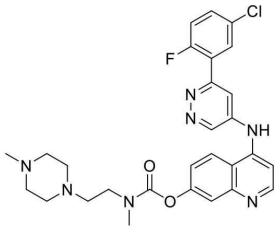
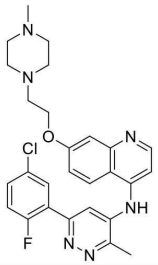
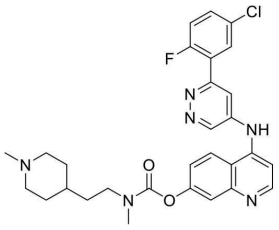
[0220]

13		4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}-N-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]퀴놀린-7-카복스아마이드
14		4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}-N-[2-(1-메틸피페리딘-4-일)에틸]퀴놀린-7-카복스아마이드
17		N-[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]-7-[2-(1-메틸피페리딘-4-일)에톡시]퀴놀린-4-아민
20		1-메틸피페리딘-4-일 4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-카복실레이트
23		4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}-N-(1-메틸아제티딘-3-일)-1,7-나프티리딘-6-카복스아마이드
26		4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}-N-(1-메틸피페리딘-4-일)-1,7-나프티리딘-6-카복스아마이드
28		4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-일 4-메틸피페라진-1-카복실레이트

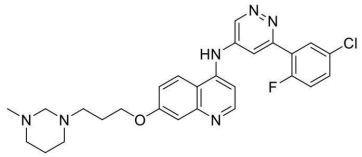
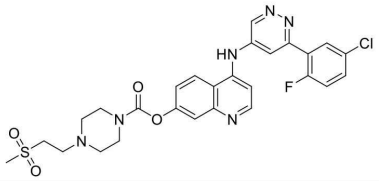
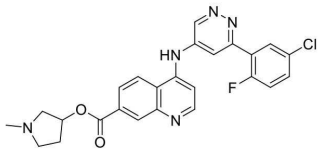
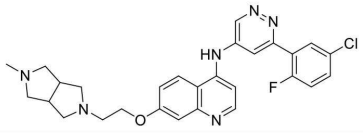
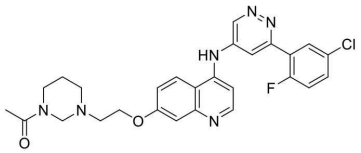
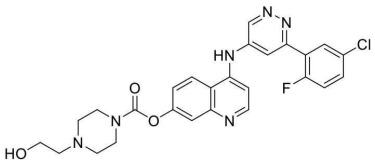
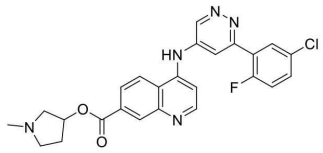
[0221]

29		N-[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]-7-[3-(4-메틸피페라진-1-일)프로폭시]퀴놀린-4-아민
30		N-[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]-7-[2-(4-에틸피페라진-1-일)에톡시]퀴놀린-4-아민
32		N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-일)-3-(4-메틸피페라진-1-일)프로판아마이드
35		1-(4-{2-[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-일)옥시]에틸}피페라진-1-일)에탄-1-온
36		N-[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]-7-[2-(4-메탄설포닐피페라진-1-일)에톡시]퀴놀린-4-아민
37		N-{6-[2-플루오로-5-(프로판-2-일)페닐]피리다진-4-일}-7-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]퀴놀린-4-아민
39		2-[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-일)옥시]-1-(4-메틸피페라진-1-일)에탄-1-온

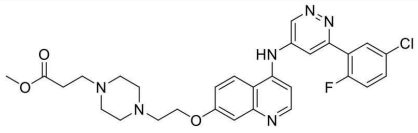
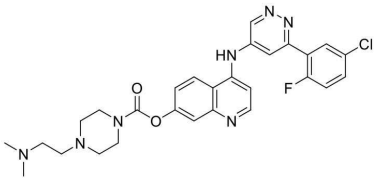
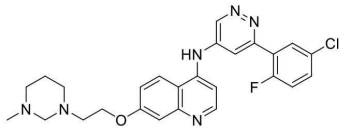
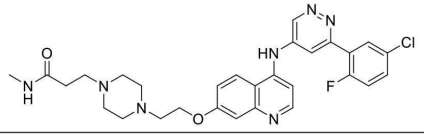
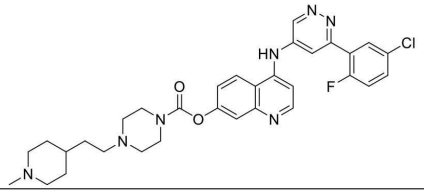
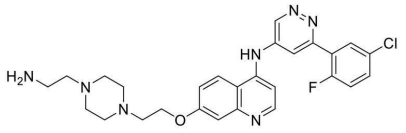
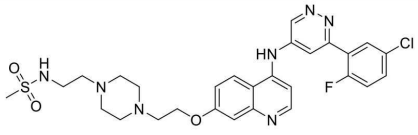
[0222]

41		N-[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]-7-{2-[4-(2,2,2-트라이플루오로에틸)피페라진-1-일]에톡시}퀴놀린-4-아민
42		N-[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]-7-{2-[메틸(옥세탄-3-일)아미노]에톡시}퀴놀린-4-아민
45		4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-일 N-메틸-N-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]카바메이트
48		N-[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]-7-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]퀴놀린-4-아민
51		4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-일 N-메틸-N-[2-(1-메틸피페리딘-4-일)에틸]카바메이트

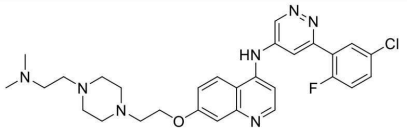
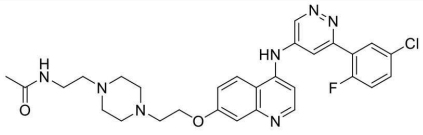
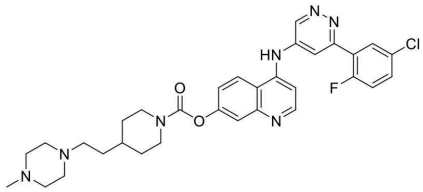
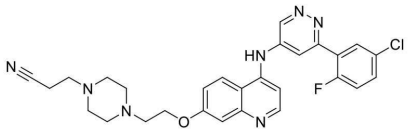
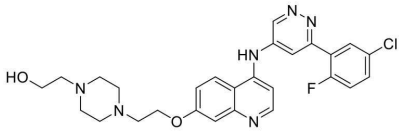
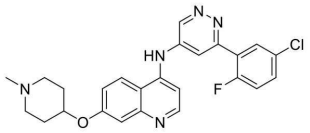
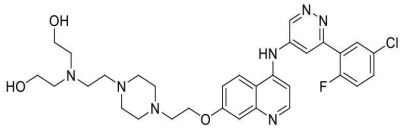
[0223]

52		N-[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]-7-[3-(3-메틸-1,3-다이아진안-1-일)프로폭시]퀴놀린-4-아민
53		4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-일 4-(2-메탄설포닐에틸)피페라진-1-카복실레이트
54		(3R)-1-메틸피롤리딘-3-일 4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-카복실레이트
55		N-[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]-7-(2-{5-메틸-옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2-일}에톡시)퀴놀린-4-아민
56		1-(3-{2-[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-일)옥시]에틸}-1,3-다이아진안-1-일)에탄-1-온
57		4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-일 4-(2-하이드록시에틸)피페라진-1-카복실레이트
58		(3S)-1-메틸피롤리딘-3-일 4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-카복실레이트

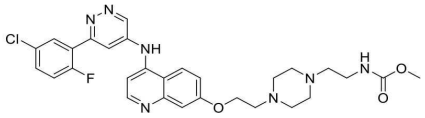
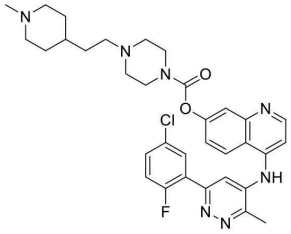
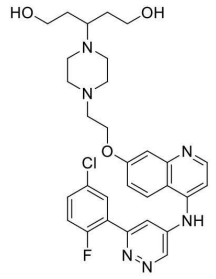
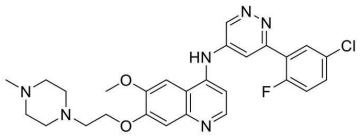
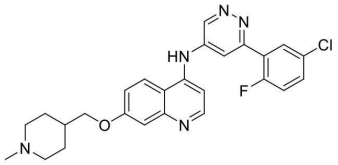
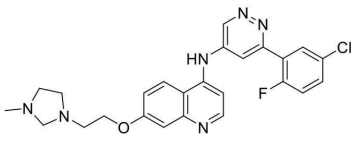
[0224]

60		메틸 3-(4-{2-[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-일)옥시]에틸}피페라진-1-일)프로파노에이트
61		4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-일 4-[2-(다이메틸아미노)에틸]피페라진-1-카복실레이트
62		N-[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]-7-[2-(3-메틸-1,3-다이아자인안-1-일)에톡시]퀴놀린-4-아민
63		3-(4-{2-[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-일)옥시]에틸}피페라진-1-일)-N-메틸프로판아마이드
64		4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-일 4-[2-(1-메틸피페리딘-4-일)에틸]피페라진-1-카복실레이트
66		7-{2-[4-(2-아미노에틸)피페라진-1-일]에톡시}-N-[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]퀴놀린-4-아민
67		N-[2-(4-{2-[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-일)옥시]에틸}피페라진-1-일)에틸]메탄설폰아마이드

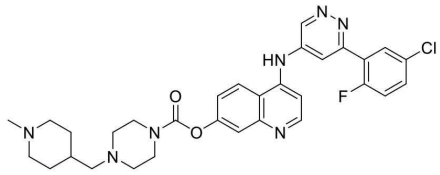
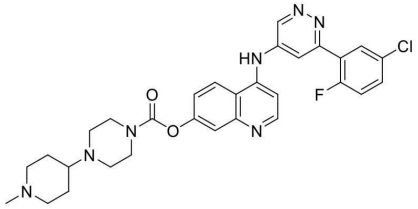
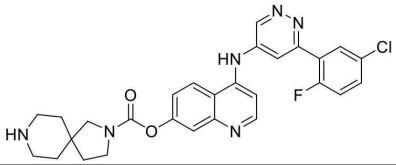
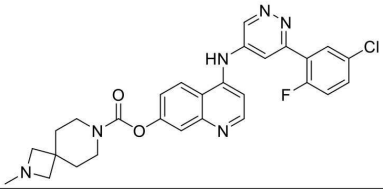
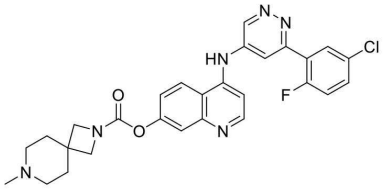
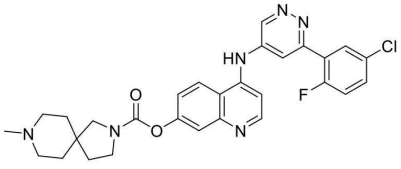
[0225]

68		N-[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]-7-(2-{4-[2-(다이메틸아미노)에틸]피페라진-1-일}에톡시)퀴놀린-4-아민
69		N-[2-(4-{2-[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-일)옥시]에틸}피페라진-1-일)에틸]아세트아마이드
70		4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-일 4-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]피페리딘-1-카복실레이트
71		3-(4-{2-[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-일)옥시]에틸}피페라진-1-일)프로판나이트릴
72		2-(4-{2-[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-일)옥시]에틸}피페라진-1-일)에탄-1-올
73		N-[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]-7-[(1-메틸피페리딘-4-일)옥시]퀴놀린-4-아민
75		2-{[2-(4-{2-[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-일)옥시]에틸}피페라진-1-일)에틸](2-하이드록시에틸)아미노}에탄-1-올

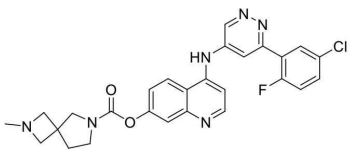
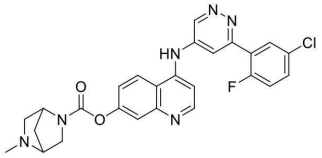
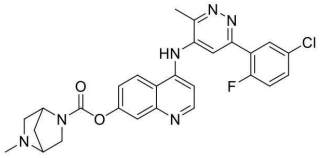
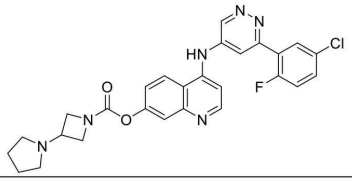
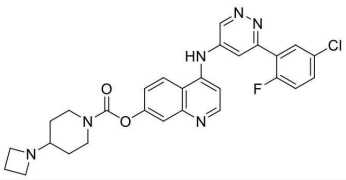
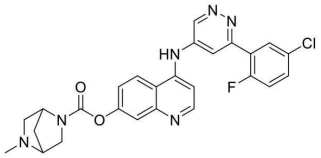
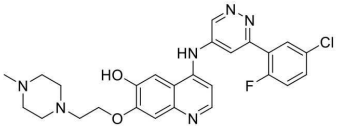
[0226]

77		메틸 N-[2-(4-{2-[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-일)옥시]에틸}피페라진-1-일)에틸]카바메이트
81		4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-일 4-[2-(1-메틸피페리딘-4-일)에틸]피페라진-1-카복실레이트
86		3-(4-{2-[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-일)옥시]에틸}피페라진-1-일)펜탄-1,5-다이올
87		N-[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]-6-메톡시-7-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]퀴놀린-4-아민
89		N-[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]-7-[(1-메틸피페리딘-4-일)메톡시]퀴놀린-4-아민
90		N-[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]-7-[2-(3-메틸이미다졸리딘-1-일)에톡시]퀴놀린-4-아민

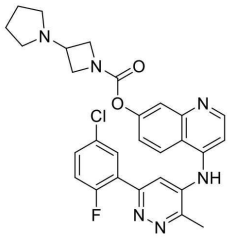
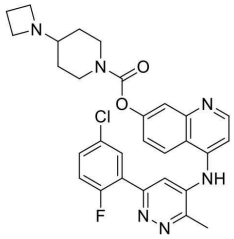
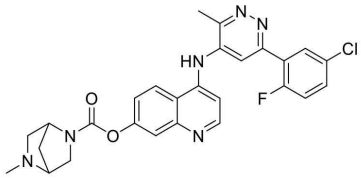
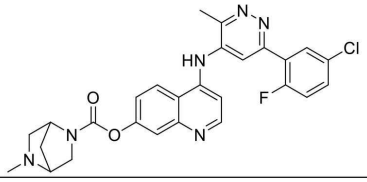
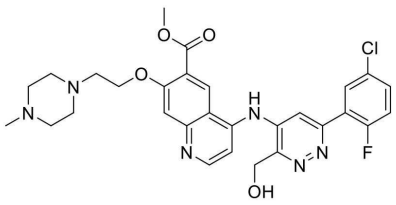
[0227]

100		4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-일 4-[(1-메틸피페리딘-4-일)메틸]피페라진-1-카복실레이트
103		4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-일 4-(1-메틸피페리딘-4-일)피페라진-1-카복실레이트
112		4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-일 2,8-다이아자스파이로[4.5]데칸-2-카복실레이트
114		4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-일 2-메틸-2,7-다이아자스파이로[3.5]노난-7-카복실레이트
115		4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-일 7-메틸-2,7-다이아자스파이로[3.5]노난-2-카복실레이트
118		4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-일 8-메틸-2,8-다이아자스파이로[4.5]데칸-2-카복실레이트

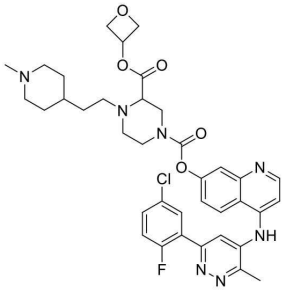
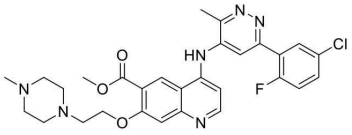
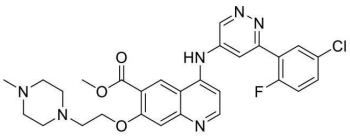
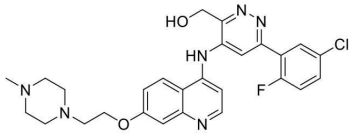
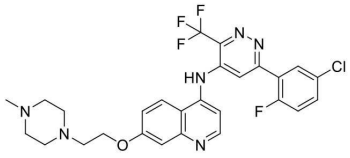
[0228]

119		4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-일 2-메틸-2,6-다이아자스파이로[3.4]옥탄-6-카복실레이트
125		4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-일 (1R,4R)-5-메틸-2,5-다이아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실레이트
128		4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-일 5-메틸-2,5-다이아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실레이트
133		4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-일 3-(피롤리딘-1-일)아제티딘-1-카복실레이트
134		4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-일 4-(아제티딘-1-일)피페리딘-1-카복실레이트
137		4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-일 5-메틸-2,5-다이아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실레이트
148		4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}-7-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]퀴놀린-6-올

[0229]

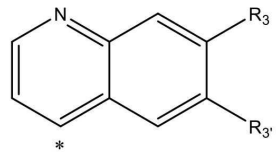
152		4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-일 3-(피롤리딘-1-일)아제티딘-1-카복실레이트
153		4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-일 4-(아제티딘-1-일)피페리딘-1-카복실레이트
159		4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-일 (1R,4R)-5-메틸-2,5-다이아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실레이트
160		4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-일 (1S,4S)-5-메틸-2,5-다이아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실레이트
165		메틸 4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-(하이드록시메틸)피리다진-4-일]아미노}-7-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]퀴놀린-6-카복실레이트

[0230]

168		1-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-일) 3-옥세탄-3-일 4-[2-(1-메틸피페리딘-4-일)에틸]피페라진-1,3-다이카복실레이트
169		메틸 4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}-7-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]퀴놀린-6-카복실레이트
171		메틸 4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}-7-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]퀴놀린-6-카복실레이트
177		[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-4-({7-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]퀴놀린-4-일}아미노)피리다진-3-일]메탄올
183		N-[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-(트라이플루오로메틸)피리다진-4-일]-7-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]퀴놀린-4-아민

[0231]

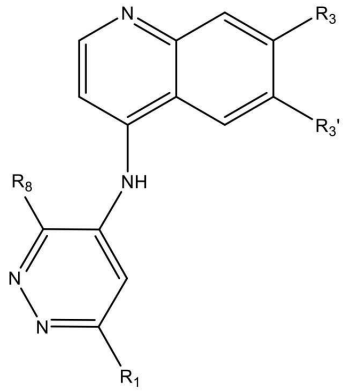
[0232] 특히 바람직한 구현예에서, 본 발명은 식 (Ib)의 화합물에 관한 것으로, 여기서 A는 A2a이고



(A2a)

[0233]

[0234] 식 (Iba)에 의해 표현되고



(Iba)

[0235]

[0236] R_1은 할로젠 원자 및 -(C_1-C_6)알킬로부터 선택되는 하나 이상의 기에 의해 선택적으로 치환된 아릴이고;

[0237] R_3은 -C(O)NR_5R_7, -C(O)OR_7, -OC(O)R_7, -OR_7, -NR_5C(O)R_7 및 -OC(O)NR_5R_7로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

[0238] $R_{3'}$은 H이거나 또는 -(C_1-C_6)알콕시, -OH 및 -C(O)O-(C_1-C_6)알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

[0239] R_5는 H이거나 또는 -(C_1-C_6)알킬이고;

[0240] R_7은 다음으로 이루어지는 군으로부터 선택되고:

[0241] - (C_1-C_6)알킬렌-NR_AR_B;

[0242] - -(C_1-C_6)알킬, -(C_1-C_6)알킬렌-SO_2-(C_1-C_6)알킬, -(C_1-C_6)알킬렌-OH, -(C_1-C_6)알킬렌-NR_AR_C, 헤테로사이클로알킬, -C(O)O-헤테로사이클로알킬, -(C_1-C_6)알킬렌-헤테로사이클로알킬로부터 선택되는 하나 이상의 기에 의해 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬, 여기서 각각의 상기 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의 -(C_1-C_6)알킬에 의해 선택적으로 치환됨;

[0243] - -(C_1-C_6)알킬렌-C(O)-헤테로사이클로알킬, 여기서 상기 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의 -(C_1-C_6)알킬에 의해 선택적으로 치환됨; 및

[0244] - -(C_1-C_6)알킬렌-헤테로사이클로알킬, 여기서 상기 헤테로사이클로알킬은 -(C_1-C_6)알킬, -(C_1-C_6)알콕시, -(C_1-C_6)알킬렌-OH, -(C_1-C_6)알킬렌-CN, -(C_1-C_6)할로알킬, -C(O)-(C_1-C_6)알킬-(C_1-C_6)알킬렌-C(O)O-(C_1-C_6)알킬, -C(O)-(C_1-C_6)알킬, -C(O)O-(C_1-C_6)알킬, -(C_1-C_6)알킬렌-NH_2, -(C_1-C_6)알킬렌-NR_AR_C, -(C_1-C_6)알킬렌-CONR_AR_C, -(C_1-C_6)알킬렌-NR_CCO-(C_1-C_6)알킬, -(C_1-C_6)알킬렌-NR_CC(O)O-(C_1-C_6)알킬, -(C_1-C_6)알킬렌-$NHSO_2$-(C_1-C_6)알킬 및 -(C_1-C_6)알킬렌-SO_2-(C_1-C_6)알킬로부터 선택되는 하나 이상의 기에 의해 선택적으로 치환됨;

[0245] R_A는 -(C_1-C_6)알킬 및 -(C_1-C_6)알킬렌-OH로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

[0246] R_B는 헤테로사이클로알킬이고;

[0247] R_c는 H이거나 또는 -(C_1-C_6)알킬 및 -(C_1-C_6)알킬렌-OH로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

[0248] R_8은 H이거나 또는 -(C_1-C_6)알킬, -(C_1-C_6)알킬렌-OH 및 -(C_1-C_6)할로알킬로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

[0249] 더 바람직한 구현예에서, 본 발명은 식 (Iba)의 화합물에 관한 것으로, 여기서 R_3은 -NHC(O)R_7이고, $R_{3'}$은 H이고, R_7은 1-에틸-4-메틸피페라진이다.

[0250] 특히 바람직한 구현예에서, 본 발명은 식 (Iba)의 화합물, 및 이들의 약제학적으로 허용가능한 염에 관한 것으로, 여기서 R_1은 하나 이상의 할로젠 원자에 의해 선택적으로 치환된 아릴이고; R_3은 -C(O)NHR_7이고; $R_{3'}$은 H이고; R_7은 -(C_1-C_6)알킬렌-헤테로사이클로알킬이고, 여기서 상기 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의 -(C_1-C_6)알

킬에 의해 선택적으로 치환되고; R_8은 H이거나 또는 -(C_1-C_6)알킬이다.

[0251] 더 바람직한 구현예에서, 본 발명은 식 (Iba)의 화합물에 관한 것으로, 여기서 R_3은 -C(O)NHR_7이고; $R_{3'}$은 H이고; R_7은 4-에틸모폴린, 4-에틸피페라진, 1-에틸-4-메틸피페라진 및 1-에틸-4-메틸피페리딘으로 이루어지는 군으로부터 선택되고; R_8은 H이거나 또는 -(C_1-C_6)알킬이다.

[0252] 더 바람직한 구현예에서, 본 발명은 식 (Iba)의 화합물에 관한 것으로, 여기서 R_3은 -C(O)OR_7이고; $R_{3'}$은 H이고; R_7은 4-에틸모폴린, *N*-메틸피페리딘 및 *N*-메틸 피롤리딘으로 이루어지는 군으로부터 선택되고; R_8은 H이거나 또는 -(C_1-C_6)알킬이다.

[0253] 추가의 바람직한 구현예에서, 본 발명은 식 (Iba)의 화합물에 관한 것으로, 여기서 R_3은 -OC(O)R_7이고; $R_{3'}$은 H이고; R_7은 -(C_1-C_6)알킬, -(C_1-C_6)알킬렌-SO_2-(C_1-C_6)알킬, -(C_1-C_6)알킬렌-OH, -(C_1-C_6)알킬렌-NR_AR_C, 헤테로사이클로알킬, -C(O)O-헤테로사이클로알킬 및 -(C_1-C_6)알킬렌-헤테로사이클로알킬로부터 선택되는 하나 이상의 기에 의해 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬이고, 여기서 각각의 상기 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의 -(C_1-C_6)알킬에 의해 선택적으로 치환되고; R_A는 -(C_1-C_6)알킬 및 -(C_1-C_6)알킬렌-OH로 이루어지는 군으로부터 선택되고; R_B는 헤테로사이클로알킬이고; R_c는 H이거나 또는 -(C_1-C_6)알킬 및 -(C_1-C_6)알킬렌-OH로 이루어지는 군으로부터 선택되고; R_8은 H이거나 또는 -(C_1-C_6)알킬이다.

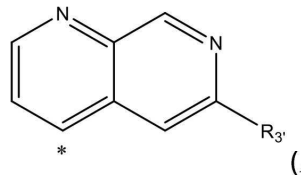
[0254] 더 바람직한 구현예에서, 본 발명은 식 (Iba)의 화합물에 관한 것으로, 여기서 R_3은 -OC(O)R_7이고; $R_{3'}$은 H이고; R_7은 -4-메틸피페라진, -N-메틸-N-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸, -N-메틸-N-[2-(1-메틸피페리딘-4-일)에틸], -4-(2-메탄설포닐에틸)피페라진, -4-(2-하이드록시에틸)피페라진, -4-[2-(다이메틸아미노)에틸]피페라진, -4-[2-(1-메틸피페리딘-4-일)에틸]피페라진, -4-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]피페리딘, -4-[2-(1-메틸피페리딘-4-일)에틸]피페라진, -4-[(1-메틸피페리딘-4-일)메틸]피페라진, -4-(1-메틸피페리딘-4-일)피페라진, -2,8-다이아자스파이로[4.5]데케인, -2-메틸-2,7-다이아자스파이로[3.5]노네인, -7-메틸-2,7-다이아자스파이로[3.5]노네인, -8-메틸-2,8-다이아자스파이로[4.5]데케인, -2-메틸-2,6-다이아자스파이로[3.4]옥테인, -(1R,4R)-5-메틸-2,5-다이아자바이사이클로[2.2.1]헵테인, -5-메틸-2,5-다이아자바이사이클로[2.2.1]헵테인, -3-(피롤리딘-1-일)아제티딘, -4-(아제티딘-1-일)피페리딘, -(1S,4S)-5-메틸-2,5-다이아자바이사이클로[2.2.1]헵테인 및 -3-옥세탄-3-일 4-[2-(1-메틸피페리딘-4-일)에틸]피페라진-3-카복실레이트로 이루어지는 군으로부터 선택되고; R_8은 H이거나 또는 -(C_1-C_6)알킬이다.

[0255] 추가의 바람직한 구현예에서, 본 발명은 식 (Iba)의 화합물에 관한 것으로, 여기서 R_3은 -OR_7이고; $R_{3'}$은 H이거나 또는 -(C_1-C_6)알콕시, -OH 및 -C(O)O-(C_1-C_6)알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되고; R_7은 - (C_1-C_6)알킬렌-NR_AR_B; 하나 이상의 -(C_1-C_6)알킬에 의해 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬; -(C_1-C_6)알킬렌-헤테로사이클로알킬, 여기서 상기 헤테로사이클로알킬은 -(C_1-C_6)알킬, -(C_1-C_6)알콕시, -(C_1-C_6)알킬렌-OH, -(C_1-C_6)알킬렌-CN, -(C_1-C_6)할로알킬, -C(O)-(C_1-C_6)알킬, -(C_1-C_6)알킬렌-C(O)O-(C_1-C_6)알킬, -C(O)O-(C_1-C_6)알킬, -(C_1-C_6)알킬렌-NH_2, -(C_1-C_6)알킬렌-NR_AR_C, -(C_1-C_6)알킬렌-$CONR_AR_C$, -(C_1-C_6)알킬렌-NR_CCO-(C_1-C_6)알킬, -(C_1-C_6)알킬렌-$NR_CC(O)O$-(C_1-C_6)알킬, -(C_1-C_6)알킬렌-$NHSO_2$-(C_1-C_6)알킬 및 -SO_2-(C_1-C_6)알킬로부터 선택되는 하나 이상의 기에 의해 선택적으로 치환됨;으로 이루어지는 군으로부터 선택되고; R_A는 -(C_1-C_6)알킬 및 -(C_1-C_6)알킬렌-OH로 이루어지는 군으로부터 선택되고; R_B는 헤테로사이클로알킬이고; R_c는 H이거나 또는 -(C_1-C_6)알킬 및 -(C_1-C_6)알킬렌-OH로 이루어지는 군으로부터 선택되고; R_8은 H이거나 또는 -(C_1-C_6)알킬 및 -(C_1-C_6)알킬렌-OH로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

[0256] 더 바람직한 구현예에서, 본 발명은 식 (Iba)의 화합물에 관한 것으로, 여기서 R_3은 -OR_7이고; $R_{3'}$은 H이거나 또는 -OCH_3, -OH 및 -C(O)O-CH_3로 이루어지는 군으로부터 선택되고; R_7은 -2-(모폴린-4-일)에틸, -2-(피페라진-1-일)에틸, -2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸, 2-(1-메틸피페리딘-4-일)에틸, -3-(4-메틸피페라진-1-일)프로필, -2-(4-에틸피페라진-1-일)에틸, -4-에틸-1-(피페라진-1-일)에탄-1-온, -2-(4-메탄설포닐피페라진-1-일)에틸,

-1-(4-메틸피페라진-1-일)에탄-1-온, -2-[4-(2,2,2-트라이플루오로에틸)피페라진-1-일]에틸, -2-[메틸(옥세탄-3-일)아미노]에틸, -3-(3-메틸-1,3-다이아진안-1-일)프로필, -2-{5-메틸-옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2-일}에틸, -1-(3-에틸테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)에탄-1-온, 메틸-[4-에틸-(피페라진-1-일)]프로파노에이트, -2-(3-메틸-1,3-다이아진안-1-일)에틸, -3-(4-에틸피페라진-1-일)-N-메틸프로판아마이드, -2-[4-(2-아미노에틸)피페라진-1-일]에틸, -4-에틸-[(피페라진-1-일)에틸]메탄설폰아마이드, -4-[2-(다이메틸아미노)에틸]피페라진-1-일-에틸, N-(2-(4-에틸피페라진-1-일)에틸)아세트아마이드, -3-(4-에틸피페라진-1-일)프로판나이트릴, -2-(4-에틸피페라진-1-일)에탄-1-올, 1-메틸피페리딘-4-일, -2,2'-((2-(4-에틸피페라진-1-일)에틸)아잔다이일)비스(에탄-1-올), 메틸 (2-(4-에틸피페라진-1-일)에틸)카바메이트, -3-(4-에틸피페라진-1-일)펜탄-1,5-다이올, -(1-메틸피페리딘-4-일)메틸 및 -2-(3-메틸이미다졸리딘-1-일)에틸로 이루어지는 군으로부터 선택되고; R_8은 H이거나 또는 메틸, $-CF_3$ 및 $-CH_2OH$로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

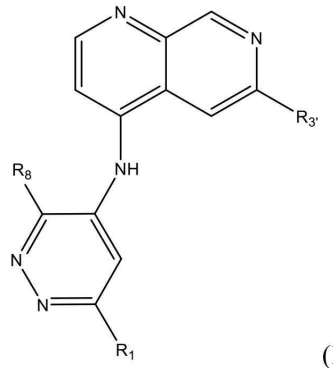
[0257] 또 다른 바람직한 구현예에 따르면, 본 발명은 식 (I)의 화합물에 관한 것으로, 여기서 **A**는 **A2b**이고



(A2b)

[0258]

[0259] 식 (Ibb)에 의해 표현되고

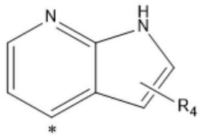


(Ibb)

[0260]

[0261] 여기서 $R_{3'}$은 -(1-메틸아제티딘-3-일)-카복스아마이드 및 -(1-메틸피페리딘-4-일)-카복스아마이드이다.

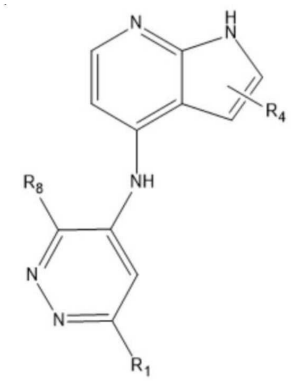
[0262] 또 다른 바람직한 구현예에 따르면, 본 발명은 식 (I)의 화합물, 및 이들의 약제학적으로 허용가능한 염에 관한 것으로, 여기서 **A**는 **A3**이고



A3

[0263]

[0264] 식 (Ic)에 의해 표현되고



(Ic)

[0265]

[0266] R_1은 하나 이상의 할로젠 원자에 의해 선택적으로 치환된 아릴이고;

[0267] R_4는 -C(O)NR_5R_7 및 -C(O)헤테로사이클로알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의 -(C_1-C_6)알킬에 의해 선택적으로 치환되고;

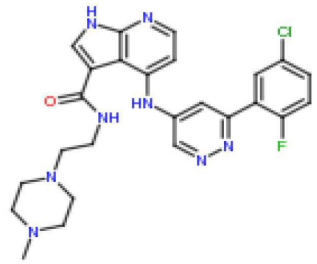
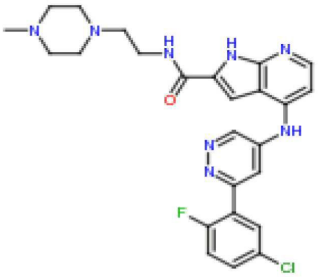
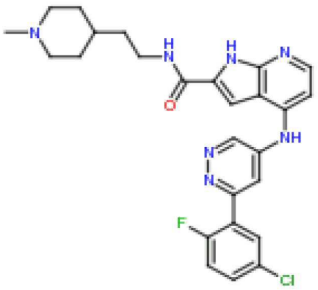
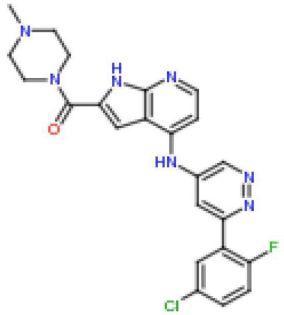
[0268] R_5는 H이거나 또는 -(C_1-C_6)알킬이고;

[0269] R_7은 하나 이상의 -(C_1-C_6)알킬에 의해 치환된 헤테로사이클로알킬 및 -(C_1-C_6)알킬렌-헤테로사이클로알킬(여기서 상기 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의 -(C_1-C_6)알킬에 의해 선택적으로 치환됨)로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

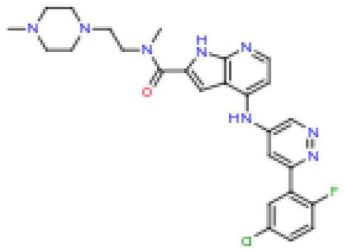
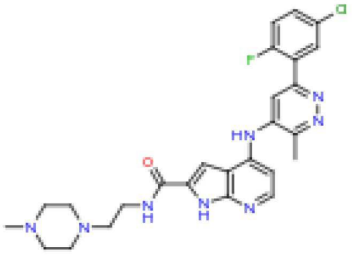
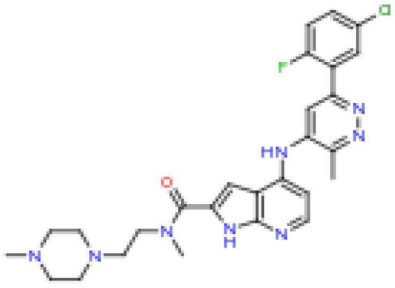
[0270] R_8 은 H이거나 또는 -(C_1-C_6)알킬이다.

[0271] 바람직한 구현예에 따르면, 본 발명은 아래의 표 3에 나열된 식 (Ic)의 화합물 및 이들의 약제학적으로 허용가능한 염 중 적어도 하나를 가리킨다.

[0272] 표 3: 바람직한 식 (Ic)의 화합물의 리스트

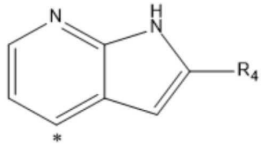
실시예 번호	구조	화학명
21		4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}-N-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카복스아마이드
25		4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}-N-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-2-카복스아마이드
27		4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}-N-[2-(1-메틸피페리딘-4-일)에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-2-카복스아마이드
38		6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-N-[2-(4-메틸피페라진-1-카보닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일]피리다진-4-아민

[0273]

40		4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}-N-메틸-N-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-2-카복스아마이드
49		4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}-N-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-2-카복스아마이드
50		4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}-N-메틸-N-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-2-카복스아마이드

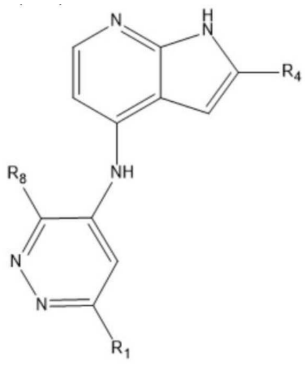
[0274]

[0275] 특히 바람직한 구현예에서, 본 발명은 식 (Ic)의 화합물에 관한 것으로, 여기서 A는 A3a이고



[0276] (A3a)

[0277] 식 (Ica)에 의해 표현되고



[0278] (Ica)

[0279] R_4는 $-C(O)NR_5R_7$이고;

[0280] R_5는 H 또는 메틸이고;

[0281] R_7은 1-에틸-4-메틸피페라진 및 1-에틸-4-메틸피페리딘으로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

[0282] R_8은 H 또는 메틸이다.

[0283] 추가의 바람직한 구현예에서, 본 발명은 식 (I)의 화합물에 관한 것으로, 여기서 R_6은 $-(C_1-C_6)$알킬렌$-NR_AR_B$; $-NH-(C_1-C_6)$알킬렌-헤테로사이클로알킬, 여기서 상기 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의 $-(C_1-C_6)$알킬에 의해 치환됨; $-(C_1-C_6)$알킬렌$-NR_AR_C$ 및 $-(C_1-C_6)$알킬렌-헤테로사이클로알킬로부터 선택되는 하나 이상의 기에 의해 치환된 헤테로아릴, 여기서 상기 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의 $-(C_1-C_6)$알킬에 의해 치환됨; $-(C_1-C_6)$알킬렌$-NR_C-(C_1-C_6)$알킬렌$-NR_AR_C$; $-(C_1-C_6)$알킬렌$-NR_A-C(O)O-(C_1-C_6)$알킬; 헤테로사이클로알킬에 의해 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 여기서 상기 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의 $-(C_1-C_6)$알킬에 의해 치환됨; 하나 이상의 $-(C_1-C_6)$알킬에 의해 치환된 헤테로사이클로알킬; $-(C_1-C_6)$알킬렌-N-옥사이드-헤테로사이클로알킬; 및 $-(C_1-C_6)$알킬렌-헤테로사이클로알킬, 여기서 상기 헤테로사이클로알킬은 -OH, 할로젠, $-(C_1-C_6)$알킬, $-(C_1-C_6)$알콕시, $-(C_1-C_6)$알킬렌-OH, $-(C_1-C_6)$알킬렌-CN, $-(C_1-C_6)$할로알킬, $-C(O)-(C_1-C_6)$알킬, -C(O)OH, $-C(O)O(C_1-C_6)$알킬, -C(O)O-사이클로알킬, -C(O)O-헤테로사이클로알킬, $-(C_1-C_6)$알킬렌$-C(O)O-R_C$, $-(C_1-C_6)$알킬렌$-NR_C-C(O)O-(C_1-C_6)$알킬, $-SO_2-(C_1-C_6)$알킬, $-(C_1-C_6)$알킬렌$-NH_2$, $-(C_1-C_6)$알킬렌$-NR_AR_C$, $-(C_1-C_6)$알킬렌$-SO_2-(C_1-C_6)$알킬, $-(C_1-C_6)$알킬렌$-NHSO_2-(C_1-C_6)$알킬, $-SO_2-(C_1-C_6)$알킬 및 옥소로부터 선택되는 하나 이상의 기에 의해 치환됨;으로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

[0284] 또 다른 바람직한 구현예에서, 본 발명은 식 (I)의 화합물에 관한 것으로, 여기서 R_7은 다음으로 이루어지는 군으로부터 선택된다:

[0285] - (C_1-C_6)알킬렌$-NR_AR_B$;

[0286] - $-(C_1-C_6)$알킬, $-(C_1-C_6)$알킬렌$-SO_2-(C_1-C_6)$알킬, $-(C_1-C_6)$알킬렌-OH, $-(C_1-C_6)$알킬렌$-NR_AR_C$, 헤테로사이클로알킬, -C(O)O-헤테로사이클로알킬, $-(C_1-C_6)$알킬렌-헤테로사이클로알킬로부터 선택되는 하나 이상의 기에 의해 치환된 헤테로사이클로알킬, 여기서 각각의 상기 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의 $-(C_1-C_6)$알킬에 의해 치환됨;

[0287] - $-(C_1-C_6)$알킬렌-C(O)-헤테로사이클로알킬, 여기서 상기 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의 $-(C_1-C_6)$알킬에 의해 치환됨;

[0288] 및

[0289] - $-(C_1-C_6)$알킬렌-헤테로사이클로알킬, 여기서 상기 헤테로사이클로알킬은 $-(C_1-C_6)$알킬, $-(C_1-C_6)$알콕시, $-(C_1-C_6)$알킬렌-OH, $-(C_1-C_6)$알킬렌-CN, $-(C_1-C_6)$할로알킬, $-C(O)-(C_1-C_6)$알킬, $-(C_1-C_6)$알킬렌$-C(O)O-(C_1-C_6)$알킬, $-C(O)O-(C_1-C_6)$알킬, $-(C_1-C_6)$알킬렌$-NH_2$, $-(C_1-C_6)$알킬렌$-NR_AR_C$, $-(C_1-C_6)$알킬렌$-CONR_AR_C$, $-(C_1-C_6)$알킬렌$-NR_C-CO-(C_1-C_6)$알킬, $-(C_1-C_6)$알킬렌$-NR_C-C(O)O-(C_1-C_6)$알킬, $-(C_1-C_6)$알킬렌$-NHSO_2-(C_1-C_6)$알킬, $-SO_2-(C_1-C_6)$알킬 및 $-(C_1-C_6)$알킬렌$-SO_2-(C_1-C_6)$알킬로부터 선택되는 하나 이상의 기에 의해 치환됨.

[0290] 본 발명의 화합물은 상기 나열된 화합물들 전부를 포함하며, 하기의 일반적인 방법 및 절차를 사용하거나 또는 해당 기술분야의 통상의 기술자가 쉽게 이용가능한 약간 변형된 절차를 사용함에 의해, 쉽게 이용가능한 출발 물질(starting materials)로부터 제조될 수 있다. 비록 본 발명의 특정 구현예가 본 명세서 내에 보여지거나 기재될 수 있지만, 해당 기술분야의 통상의 기술자는 본 발명의 모든 구현예 또는 태양들이 본 명세서 내에 기재된 방법을 사용하거나 또는 알려진 다른 방법, 시약 및 출발 물질을 사용함에 의해 얻어질 수 있음을 인식할 것이다. 전형적이거나 바람직한 공정 조건(즉, 반응 온도, 시간, 반응물의 몰 비, 용매, 압력 등)이 주어지는 경우, 다른 공정 조건 또한 달리 언급하지 않는 한 사용될 수 있다. 최적의 반응 조건은 사용된 특정 반응물 또는 용매에 따라 다양할 수 있지만, 상기 조건들은 루틴(routine)한 최적화 절차에 의해 해당 기술분야의 통상의 기

술자에 의해 쉽게 결정될 수 있다.

[0291] 따라서, 이하에 기재된 과정은 본 발명의 화합물의 제조를 위해 이용가능한 합성 방법의 범위를 제한하는 것으로 보여져서는 안된다.

[0292] 일부 경우, 민감하거나 또는 반응성이 있는 모이어티(moiety)를 가리거나 보호하기 위한 단계가 필요하고, 화학의 일반 원칙에 따라서, 일반적으로 알려진 보호기(protective groups, PG)가 사용될 수 있다(Protective group in organic syntheses, 3rd ed. T. W. Greene, P. G. M. Wuts).

[0293] 본 발명의 식 (I)의 화합물은 놀랍게도 수용체 ALK5를 효과적으로 억제하는 것으로 밝혀졌다. 유리하게는, ALK5의 억제는 ALK5 수용체가 관련된 질환 또는 상태의 효과적인 치료로 이어질 수 있다.

[0294] 이와 관련하여, 본 발명의 식 (I)의 화합물은 본 발명의 실험 부분에 나타낸 바와 같이 ALK5에 대해 반수 최대 억제 농도(half maximal inhibitory concentration, IC_{50})로 표현되는 억제 약물 효능이 10 nM 이하를 갖는다는 것이 이제 밝혀졌다.

[0295] 바람직하게는 본 발명의 화합물은 5 내지 10 nM 사이의 ALK5에 대한 IC_{50}을 갖는다.

[0296] 보다 더 바람직하게는, 본 발명의 화합물은 1 nM 미만의 ALK5에 대한 IC_{50}을 갖는다.

[0297] 일 태양에서, 본 발명은 약제(medicament)로서 사용하기 위한, 식 (I)의 화합물 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다. 따라서, 본 발명은 약제의 제조에서, 바람직하게는 ALK5 신호전달 경로와 연관된 질환, 장애 또는 상태의 예방 및/또는 치료에서 사용하기 위한, 식 (I)의 화합물에 관한 것이다.

[0298] 바람직한 구현예에서, 본 발명은 ALK5 신호전달 경로와 연관된 질환, 장애 또는 상태의 예방 및/또는 치료에서 사용하기 위한, 식 (I)의 화합물 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다.

[0299] 일 구현예에서, 본 발명은 섬유증 및/또는 섬유증을 수반하는 질환, 장애, 또는 상태의 예방 및/또는 치료에 유용한 식 (I)의 화합물에 관한 것이다.

[0300] 본 명세서에 사용된 용어 "섬유증(fibrosis)" 또는 "섬유화 장애(fibrosing disorder)"는 세포 및/또는 피브로넥틴 및/또는 콜라겐의 비정상적인 축적 및/또는 증가된 섬유아세포 동원(fibroblast recruitment)과 연관된 상태를 지칭하고, 심장, 신장, 간, 관절, 폐, 흉막 조직(pleural tissue), 복막 조직(peritoneal tissue), 피부, 각막, 망막, 근골격 및 소화관과 같은 개별 기관 또는 조직의 섬유증을 포함하나 이에 제한되는 것은 아니다.

[0301] 바람직하게는, 본 발명의 식 (I)의 화합물, 또는 식 (I)의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물은 폐 섬유증, 특발성 폐 섬유증(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF), 간 섬유증(hepatic fibrosis), 신장 섬유증(renal fibrosis), 안구 섬유증(ocular fibrosis), 심장 섬유증(cardiac fibrosis), 동맥 섬유증(arterial fibrosis) 및 전신 경화증(systemic sclerosis)과 같은 섬유증의 치료 및/또는 예방에 유용하다.

[0302] 더 바람직하게는, 본 발명의 식 (I)의 화합물, 또는 식 (I)의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물은 특발성 폐 섬유증(IPF)의 치료에 유용하다.

[0303] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 식 (I)의 화합물 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 다른 약제학적 활성제제(pharmaceutically-active agent)와 관련하여 "안전하고 유효한 양(safe and effective amount)"은 환자의 상태(condition)를 치료하는데 충분한, 그러나 심각한 부작용을 피할 정도로 충분히 낮은 화합물의 양을 의미하고, 이것은 그럼에도 숙련된 기술자에 의해서 통상적으로 결정될 수 있다.

[0304] 식 (I)의 화합물은 1회 또는 투여요법(dosing regimen)에 따라서 투여될 수 있고, 여기서 여러 도즈(dose)는 정해진 기간 동안 다양한 시간 간격으로 투여된다. 일반적인 1일 복용량(daily dosages)은 선택된 투여 경로에 따라 달라질 수 있다.

[0305] 본 발명은 또한 식 (I)의 화합물을 적어도 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제와 혼합하여 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

[0306] 일 구현예에서, 본 발명은 예를 들어 Remington's Pharmaceutical Sciences Handbook, XVII Ed., Mack Pub., N.Y., U.S.A.에 기재된 것들과 같은, 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제와 혼합된 식 (I)의 화합물의 약제학적 조성물에 관한 것이다.

[0307] 본 발명의 화합물 및 이들의 약제학적 조성물의 투여는, 환자의 요구에 따라, 예를 들면 경구, 비강, 비경구(피

하, 정맥, 근육내, 흉골내(intrasternally) 및 주입(infusion)) 및 흡입에 의해 수행될 수 있다.

[0308] 바람직하게는, 본 발명의 화합물은 경구로 또는 흡입에 의해 투여된다.

[0309] 더 바람직하게는, 본 발명의 화합물은 흡입에 의해 투여된다.

[0310] 바람직한 일 구현예에서, 식 (I)의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물은 정제(tablets), 젤라틴캡슐(gelcaps), 캡슐(capsules), 당의정(caplets), 과립(granules), 로젠지(lozenges), 및 벌크 분말(bulk powders)과 같은 고체 경구 제형(solid oral dosage form)이다.

[0311] 일 구현예에서, 식 (I)의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물은 정제이다.

[0312] 본 발명의 화합물은 단독으로 또는 다양한 약제학적으로 허용가능한 담체, 희석제(예를 들면, 수크로오스, 만니톨, 락토오스, 전분) 및 현탁제(suspending agents), 용해제(solubilizers), 완충제, 결합제(binders), 붕괴제(disintegrants), 보존제(preservatives), 착색제(colorants), 풍미제(flavorants), 윤활제(lubricants) 등을 포함하는 알려진 부형제(excipient)와 조합하여 투여될 수 있다.

[0313] 추가 구현예에서, 식 (I)의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물은 수용성 및 비수용성 용액, 에멀젼 및 현탁액과 같은 액체 경구 제형이다. 이러한 액체 제형은 또한 본 발명의 화합물의 유화제 및/또는 현탁제뿐만 아니라 물과 같이 알려진 적절한 불활성 희석제 및 보존제, 습윤제, 감미제(sweeteners), 풍미제와 같은 알려진 적절한 부형제를 포함할 수 있다.

[0314] 추가 구현예에서, 식 (I)의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물은 흡입성 분말, 분사제-함유 정량(metering) 에어로졸 또는 분사제 없는(propellant-free) 흡입성 제제와 같은 흡입성 조제물(inhalable preparation)이다.

[0315] 건조 분말로서 투여하기 위해, 당업계에 알려진 단일(single)- 또는 다중(multi)-도즈 흡입기를 사용할 수 있다. 이 경우, 상기 분말은 젤라틴, 플라스틱 또는 기타 캡슐, 카트리지 또는 블리스터 팩(blister pack) 또는 저장소(reservoir) 내에 충진될 수 있다.

[0316] 본 발명의 화합물에 대해 화학적으로 불활성인 희석제 또는 담체, 예를 들면 락토오스 또는 호흡성 분율(respirable fraction)을 향상시키는 데 적합한 임의의 다른 첨가제가 본 발명의 분말화된 화합물에 첨가될 수 있다.

[0317] 하이드로플루오로알케인과 같은 분사제 가스를 함유하는 흡입 에어로졸은 용액 또는 분산된 형태로 본 발명의 화합물을 함유할 수 있다. 분사제-유도(driven) 제제는 또한 공용매(co-solvents), 안정화제 및 선택적으로 다른 부형제와 같은 기타 성분을 함유할 수 있다.

[0318] 본 발명의 화합물을 포함하는 분사제 없는 흡입성 제제는, 수성, 알코올성 또는 하이드로알코올성(hydroalcoholic) 매질 내 용액 또는 현탁액의 형태일 수 있으며, 이들은 종래 기술에서 알려진 제트 또는 초음파 분무기(nebulizer)에 의해 또는 연무(soft-mist) 분무기에 의해 전달될 수 있다.

[0319] 본 발명의 화합물은 단독 활성 제제로서 또는 다른 약제학적 유효 성분과 조합하여 투여될 수 있다.

[0320] 본 발명의 화합물의 복용량(dosage)은 특히 치료될 특정 질환, 증상의 중증도(severity), 투여 경로 등을 포함하는 다양한 인자에 의존한다.

[0321] 본 발명은 또한 단일- 또는 다중-도즈 건조 분말 흡입기 또는 정량 도즈 흡입기의 형태로, 본 발명에 따른 식 (I)의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물을 포함하는 장치에 관한 것이다.

[0322] 식 (I)의 화합물에 대해 위에 기재된 모든 바람직한 기 또는 구현예들은 필요한 부분만 약간 수정될 수 있을 뿐만 아니라, 서로 간에 결합될 수 있고, 적용할 수 있다.

[0323] 본 발명의 화합물은 상기 나열된 화합물들 전부를 포함하며, 하기의 일반적인 방법 및 절차를 사용하거나 또는 해당 기술분야의 통상의 기술자가 쉽게 이용가능한 약간 변형된 절차를 사용함에 의해, 쉽게 이용가능한 출발 물질(starting materials)로부터 제조될 수 있다. 비록 본 발명의 특정 구현예가 본 명세서 내에 보여지거나 기재될 수 있지만, 해당 기술분야의 통상의 기술자는 본 발명의 모든 구현예 또는 태양들이 본 명세서 내에 기재된 방법을 사용하거나 또는 알려진 다른 방법, 시약 및 출발 물질을 사용함에 의해 얻어질 수 있음을 인식할 것이다. 전형적이거나 바람직한 공정 조건(즉, 반응 온도, 시간, 반응물의 몰 비, 용매, 압력 등)이 주어지는 경우, 다른 공정 조건 또한 달리 언급하지 않는 한 사용될 수 있다. 최적의 반응 조건은 사용된 특정 반응물 또는 용매에 따라 다양할 수 있지만, 상기 조건들은 루틴한 최적화 절차에 의해 해당 기술분야의 통상의 기술자에 의

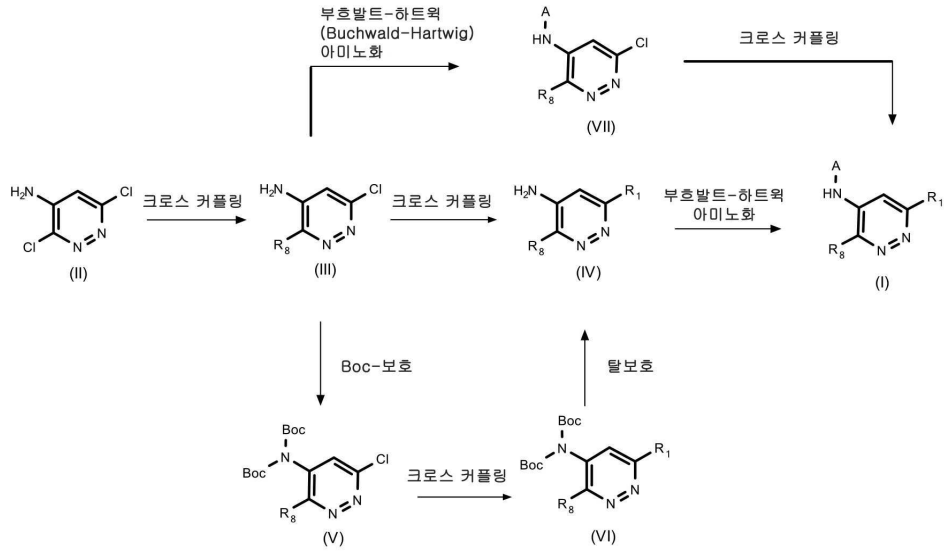
해 쉽게 결정될 수 있다.

[0324] 따라서, 다음의 반응식(scheme)에서 보고되고 이하에 기재된 과정은 본 발명의 화합물의 제조를 위해 이용가능한 합성 방법의 범위를 제한하는 것으로 보여져서는 안된다.

[0325] 상기 나열된 모든 화합물들 또는 이 중 적어도 하나를 포함하는 식 (I)의 화합물들은 일반적으로 알려진 방법을 사용하여 이하에 나타낸 반응식에서 상세히 개괄된 과정에 따라서 일반적으로 제조될 수 있다.

[0326] 본 발명의 제1 구현예에서, 식 (I)의 화합물은 반응식 1에 설명된 바와 같이 제조될 수 있다.

[0327] **반응식 1**



[0328]

[0329] 반응식 1은 식 (I)의 화합물(여기서 A, R_1 및 R_8은 상기 정의된 바와 같음)의 제조를 위해 가능한 합성 경로를 제공한다.

[0330] 식 (Ⅲ)의 화합물은 Pd 촉매의 존재 하에 스즈키(Suzuki) 크로스 커플링과 같은 크로스 커플링 반응에서 상업적으로 이용가능한 화합물 (Ⅱ)를 반응시켜 제조될 수 있다. R_8기를 삽입하기 위한 일반적인 스즈키 조건은 예를 들어, 100℃와 같은, 적절한 온도에서, 1,4-다이옥산 및 물과 같은 용매의 혼합물 내에서, Pd(dppf)Cl_2 DCM과 같은 Pd 촉매의 존재 하에, 화합물 (Ⅱ)를 적절한 보론산과 반응시키는 것을 포함한다.

[0331] Pd 촉매의 존재 하에 스즈키 크로스 커플링과 같은 크로스 커플링 조건 하에 식 (Ⅲ)의 화합물의 반응으로 화합물 (Ⅳ)를 얻었다. R_1기를 삽입하기 위한 일반적인 스즈키 조건은 예를 들어, 95℃와 같은, 적절한 온도에서, MeCN 및 물과 같은 용매의 혼합물 내에서, $PdCl_2(PPh_3)_2$와 같은 Pd 촉매 및 KF와 같은 적절한 염기의 존재 하에, 화합물 (Ⅲ)을 적절한 보론산과 반응시키는 것을 포함한다.

[0332] 마지막으로, 식 (I)의 화합물은 표준 부흐발트-하트윅(Buchwald-Hartwig) 아미노화 조건 하에서 식 (Ⅳ)의 화합물과 적절한 할라이드를 반응시켜 얻을 수 있다. 일반적인 부흐발트-하트윅 조건은 예를 들어, 100℃와 같은, 적절한 온도에서, 1,4-다이옥산과 같은 적절한 용매 내에서, $Pd(OAc)_2$와 같은 적절한 촉매, Xantphos와 같은 적절한 리간드 시약, 및 세슘 카보네이트와 같은 적절한 염기의 존재를 수반한다.

[0333] 선택적으로, 예를 들어 70℃와 같은, 적절한 온도에서, THF와 같은 적절한 용매 내에서, 트라이에틸아민과 같은 염기의 존재 하에, 다이-*tert*-뷰틸 다이카보네이트 (Boc 무수물, Boc_2O)를 사용하여, 비스 *tert*-뷰톡시 카보닐(Boc)로서 식 (Ⅲ)의 화합물의 질소의 보호로 식 (Ⅴ)의 화합물을 얻었다. 식 (Ⅵ)의 화합물을 얻기 위한 R_1의 도입은 예를 들어, Pd 촉매의 존재 하에, 스즈키 크로스 커플링과 같은 크로스 커플링 반응을 사용하여 달성될 수 있다. 일반적인 스즈키 조건은 예를 들어, 100℃와 같은, 적절한 온도에서, 1,4-다이옥산 및 물과 같은 용매의 혼합물 내에서, 소듐 카보네이트와 같은 적절한 염기와, Pd(dppf)Cl_2 DCM과 같은 Pd 촉매의 존재 하에, 화합물 (Ⅴ)를 적절한 보론산과 반응시키는 것을 포함한다.

[0334] 예를 들어, 실온에서 DCM 내 TFA 용액과 같은 산성 조건 하에 Boc 보호기를 제거하여 식 (Ⅳ)의 화합물을 얻을

수 있다.

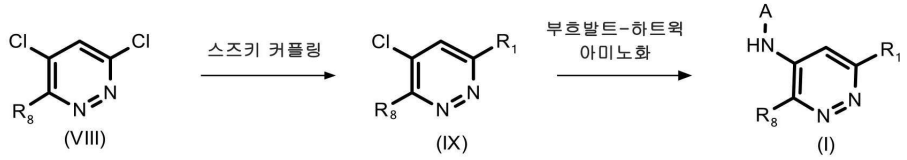
[0335] 마지막으로, 전술된 표준 부흐발트-하트윅 아미노화 조건 하에서 화합물 (IV)의 반응으로 화합물 (I)을 얻었다.

[0336] 선택적으로, 식 (III)의 화합물 상에 A기의 삽입은 표준 부흐발트-하트윅 아미노화 조건 하에 적절한 할라이드와의 반응에 의해 달성되어 식 (VII)의 화합물을 얻을 수 있다. 일반적인 부흐발트-하트윅 조건은 예를 들어, 105℃와 같은 적절한 온도에서, 1,4-다이옥산과 같은 적절한 용매 내에서, $Pd_2(dba)_3$와 같은 적절한 촉매, Xantphos와 같은 적절한 리간드 시약, 및 소듐 *tert*-뷰톡사이드와 같은 적절한 염기의 존재를 수반한다.

[0337] 마지막으로, R_1의 도입은 Pd 촉매의 존재 하에 스즈키 크로스 커플링과 같은 크로스 커플링 반응 하에서 화합물 (VII)을 반응시켜 달성되어 화합물 (I)을 얻을 수 있다. 일반적인 스즈키 조건은 예를 들어, 90℃와 같은, 적절한 온도에서, 1,2-다이메톡시에테인 및 물과 같은 용매의 혼합물 내에서, 포타슘 카보네이트와 같은 염기의 존재 하에, $Pd(PPh_3)_4$ 또는 $Pd(dppf)Cl_2$ DCM과 같은 Pd 촉매의 존재 하에, 화합물 (VII)을 적절한 보론산과 반응시키는 것을 포함한다.

[0338] 또 다른 구현예에서, 식 (I)의 화합물은 반응식 2에 설명된 바와 같이 제조될 수 있다.

[0339] **반응식 2**

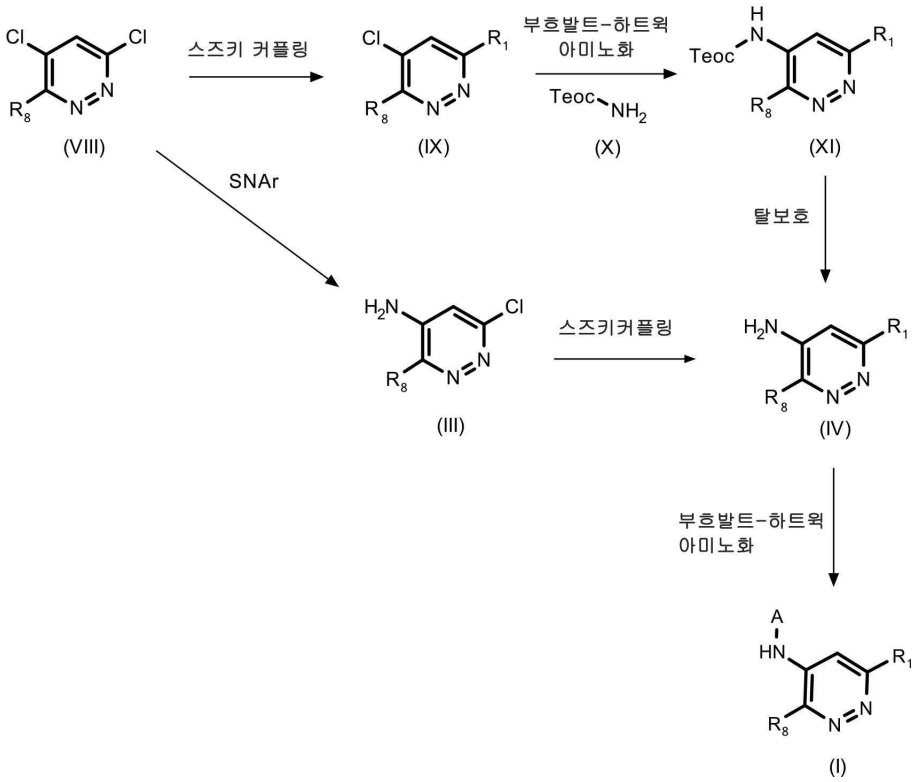
[0340] 

[0341] 식 (IX)의 화합물은 Pd 촉매의 존재 하에 스즈키 크로스 커플링과 같은 크로스 커플링 반응에서 화합물 (VIII)을 반응시켜 제조될 수 있다. R_1을 삽입하기 위한 일반적인 스즈키 조건은 예를 들어, 60℃와 같은, 적절한 온도에서, 1,4-다이옥산 및 물과 같은 용매의 혼합물 내에서, 세슘 카보네이트와 같은 염기의 존재 하에, dppf와 같은 리간드 시약, $Pd(OAc)_2$와 같은 Pd 촉매의 존재 하에, 화합물 (VIII)을 적절한 보론산과 반응시키는 것을 포함한다.

[0342] 부흐발트-하트윅 크로스 커플링 조건 하에 화합물 (IX)를 반응시켜 화합물 (I)을 얻었다. A기를 삽입하기 위한 일반적인 부흐발트-하트윅 조건은 예를 들어, 110℃와 같은, 적절한 온도에서, 1,4-다이옥산과 같은 적절한 용매 내에서, $Pd(OAc)_2$와 같은 적절한 촉매, Xantphos와 같은 적절한 리간드 시약, 및 세슘 카보네이트와 같은 적절한 염기의 존재를 수반한다.

[0343] 또 다른 구현예에서, 식 (I)의 화합물은 반응식 3에 설명된 바와 같이 제조될 수 있다.

[0344] **반응식 3**



[0345]

[0346] 식 (IX)의 화합물은 전술된 바와 같이 Pd 촉매의 존재 하에 스즈키 크로스 커플링과 같은 크로스 커플링 반응에서 화합물 (Ⅷ)을 반응시켜 R_1기를 삽입하여 제조될 수 있다.

[0347] 식 (XI)의 화합물은 부흐발트-하트윅 크로스 커플링 조건 하에 식 (IX)의 화합물을 Teoc-NH_2 (X, 2-(트라이메틸실릴)에틸 카바메이트)와 반응시켜 제조될 수 있다. 일반적인 부흐발트-하트윅 조건은 100℃와 같은 적절한 온도에서, 1,4-다이옥산과 같은 적절한 용매 내에서, $Pd_2(dba)_3$와 같은 적절한 촉매, Xantphos와 같은 적절한 리간드 시약, 및 세슘 카보네이트와 같은 적절한 염기의 존재를 수반한다. DMF 내 세슘 플루오라이드를 사용하여 Teoc (2-(트라이메틸실릴)에톡시 카보닐)을 절단하여 화합물 (IV)를 얻었다.

[0348] 마지막으로, 부흐발트-하트윅 크로스 커플링 조건 하에 화합물 (IV)를 반응시켜 화합물 (I)을 얻었다. A기를 삽입하기 위한 일반적인 부흐발트-하트윅 조건은 전술된 바와 같이, Pd 촉매의 존재 하에, 화합물 (IV)를 적절한 할라이드와 반응시키는 것을 포함한다.

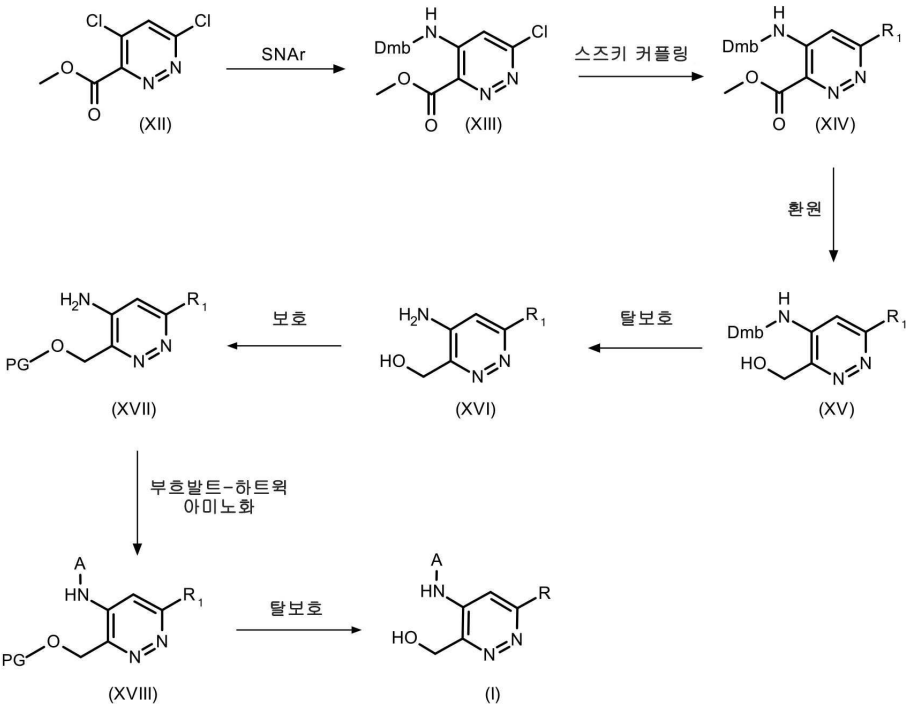
[0349] 식 (Ⅲ)의 화합물은 90℃와 같은 적절한 온도에서, 1,4-다이옥산과 같은 적절한 용매 내에서, 암모늄 하이드록사이드와 같은 친핵체와의 친핵성 방향족 치환(nucleophilic aromatic substitution)에 의해 화합물 (Ⅷ)로부터 제조될 수 있다.

[0350] 식 (IV)의 화합물은 스즈키 크로스 커플링 조건 하에 화합물 (Ⅲ)을 반응시켜 합성될 수 있다. R_1을 삽입하기 위한 일반적인 스즈키 조건은 전술된 바와 같이, Pd 촉매의 존재 하에, 화합물 (Ⅲ)을 적절한 보론산과 반응시키는 것을 포함한다.

[0351] 마지막으로, 전술된 바와 같은 부흐발트-하트윅 크로스 커플링 조건 하에 화합물 (IV)를 반응시켜 화합물 (I)을 얻었다.

[0352] 본 발명의 구체적인 구현예에서, 식 (I)의 화합물은 반응식 4에 설명된 바와 같이 제조될 수 있다.

[0353] **반응식 4**



[0354]

[0355] 반응식 4는 R_8이 -(C_1-C_6)알킬렌-OH인, 예를 들어 -CH_2OH인 R_8을 가지는 식 (I)의 화합물의 제조를 위한 가능한 합성 경로를 제공한다.

[0356] 식 (XIII)의 화합물은, 일반적으로 실온에서, N,N-다이아이소프로필에틸아민과 같은 적절한 염기의 존재 하에, MeCN과 같은 적절한 용매 내에서, 2,4-다이메톡시벤질아민 (dmb)과의 친핵성 방향족 치환(SNAr)에 의해 상업적으로 이용가능한 화합물 (XII)로부터 얻을 수 있다.

[0357] 식 (XIV)의 화합물을 얻기 위한 R_1의 도입은, 예를 들어 Pd 촉매의 존재 하에 스즈키 크로스 커플링과 같은 크로스 커플링 반응을 사용하여 달성될 수 있다. 일반적인 스즈키 조건은 예를 들어, 110℃와 같은, 적절한 온도에서, 1,4-다이옥산과 같은 적절한 용매 내에서, $Pd(PPh_3)_4$와 같은 Pd 촉매, 및 N,N-다이아이소프로필에틸아민과 같은 적절한 염기의 존재 하에, 화합물 (XIII)을 적절한 보론산과 반응시키는 것을 포함한다.

[0358] 0℃ 내지 실온 사이와 같은 적절한 온도에서, THF와 같은 적절한 용매 내에서, 리튬 알루미늄 하이드라이드와 같은 적절한 환원제로 화합물 (XIV)를 환원시켜 화합물 (XV)를 얻었다.

[0359] 예를 들어 실온에서 DCM 내 TFA 용액과 같은 산성 조건 하에 화합물 (XV)의 N-탈보호로 식 (XVI)의 화합물을 얻을 수 있었다.

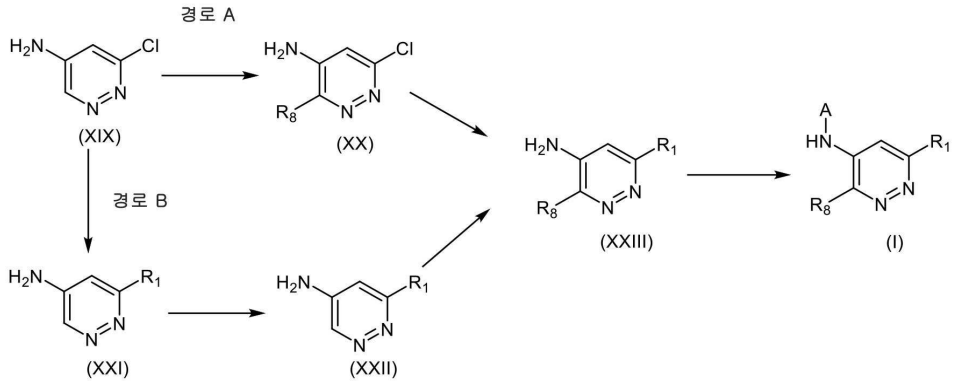
[0360] 실온에서 DCM과 같은 적절한 용매 내에서 반응을 수행하며, 촉매량(catalytic amount)의 DMAP 및 트라이에틸아민과 같은 적절한 염기의 존재 하에, *tert*-뷰틸(클로로)다이메틸실레인과의 반응에 의한 것과 같은 표준 문헌 조건 하에, 화합물 (XVI)을 보호하여 화합물 (XVII)을 얻었다.

[0361] 부흐발트-하트윅 크로스 커플링 조건 하에 화합물 (XVII)을 반응시켜 화합물 (XVIII)을 얻었다. A기를 삽입하기 위한 일반적인 부흐발트-하트윅 조건은 전술된 바와 같이, Pd 촉매의 존재 하에, 화합물 (XVII)을 적절한 할라이드와 반응시키는 것을 포함한다.

[0362] 마지막으로, 실온과 같은 적절한 온도에서, THF와 같은 적절한 용매 내에서, 테트라뷰틸 암모늄 플루오라이드와의 반응에 의한 것과 같은 표준 문헌 조건 하에 화합물 (XVIII)을 탈보호하여 화합물 (I)을 얻었다.

[0363] 본 발명의 구체적인 구현예에서, 식 (I)의 화합물은 반응식 5에 설명된 바와 같이 제조될 수 있다.

[0364] **반응식 5**

[0365] 

[0366] 반응식 5는 식 (I)의 화합물(여기서 R_8은 -(C_1-C_6)할로알킬, -(C_1-C_6)알킬렌-C(O)O-(C_1-C_6)알킬 및 -사이클로알킬-C(O)O-(C_1-C_6)알킬로부터 선택됨)의 제조를 위한 가능한 합성 경로를 제공한다.

[0367] 식 (XXIII)의 화합물은 두 가지의 상이한 경로를 따라 얻을 수 있다. R_8이 -(C_1-C_6)할로알킬, 예를 들어 CF_3인 경우, (경로 A), 화합물 (XX)은, 일반적으로 60℃와 같은, 적절한 온도에서, 다이클로로메테인 및 물의 혼합물과 같은 적절한 용매 내에서, *tert*-뷰틸 하이드로퍼옥사이드 (TBHP)와 같은 산화제 및 트라이플루오로메틸설피네이트 염 (예를 들어, 아연)을 사용하여 문헌 (Baran and coworkers, *Nature* **2012**, 95-99)에 보고된 일반적인 과정을 따라 미니시 유사 반응(Minisci-like reaction) 조건 하에 상업적으로 이용가능한 피리다진 (XIX)로부터 출발하여 제조될 수 있다.

[0368] 화합물 (XX)은 일반적인 Pd 촉매의 존재 하에, 스즈키 크로스 커플링 반응과 같은 크로스 커플링 반응을 통해 화합물 (XXIII)으로 전환될 수 있다. 일반적인 스즈키 조건은 예를 들어, 110℃와 같은, 적절한 온도에서, 1,4-다이옥산 및 물과 같은 적절한 용매 내에서, Pd(dppf)Cl_2와 같은 Pd 촉매 및 포타슘 카보네이트와 같은 적절한 염기의 존재 하에, 화합물 (XX)을 적절한 보론산과 반응시키는 것을 포함한다.

[0369] R_8이 -(C_1-C_6)알킬렌-C(O)O-(C_1-C_6)알킬 또는 -사이클로알킬-C(O)O-(C_1-C_6)알킬인 경우, 화합물 (XXIII)은 경로 B를 따라 상업적으로 이용가능한 화합물 (XIX)로부터 출발하여 얻을 수 있다. 그러므로, 화합물 (XIX)는 화합물 (XXIII)에 대해 위에서 보고된 것과 유사한 조건 하에서, 스즈키 크로스 커플링 반응을 통해 화합물 (XXI)로 전환된다. 그러고 나서, R_8 라디칼은 문헌 (Dhar and coworkers, *J. Org. Chem.* **2018**, 83, 3000-3012)에 기술된 바와 같이, 적절한 LED 램프, 일반적으로 청색의 조사 하에, DMSO와 같은 적절한 용매 내에서, 4CzIPN과 같은 적절한 광촉매(photocatalyst), 산화환원 활성 에스터(redox-active ester)(RAEs, 예컨대 NHPI(N-Hydroxy Phtalimide Esters, N-하이드록시 프탈이미드 에스터))를 수반하는 미니시 유사 반응에 의해 도입될 수 있어 화합물 (XXIII)을 얻었다. 부흐발트-하트윅 크로스 커플링 조건 하에 화합물 (XXIII)을 반응시켜 화합물 (I)을 얻었다. A기를 삽입하기 위한 일반적인 부흐발트-하트윅 조건은 전술된 바와 같이 Pd 촉매의 존재 하에, 화합물 (XXIII)을 적절한 할라이드와 반응시키는 것을 포함한다.

[0370] **중간체 및 실시예의 제조**

[0371] 화합물의 화학명은 Structure To Name Enterprise 10.0 Cambridge Software로 생성되었다.

[0372] 실험 부분에서 설명되지 않은 합성에 대한 모든 시약은 상업적으로 이용가능하거나 또는 알려진 화합물이거나 또는 당업계의 통상의 기술자에 의해 알려진 방법에 의해 알려진 화합물로부터 형성될 수 있다.

[0373] 이어지는 방법에서, 출발 물질의 일부는 "중간체" 또는 "실시예" 번호와 단계 번호 표시에 의해 확인된다. 이는 단지 숙련된 화학자에게의 도움을 위해 제공된 것이다.

[0374] "유사한(similar)" 또는 "유사의(analogous)" 과정은 상기 과정이 예를 들어 반응 온도, 시약/용매량, 반응 시간, 워크업(work-up) 조건 또는 크로마토그래피 정제 조건에 대하여 약간의 변형을 포함할 수 있다는 것을 의미한다.

[0375] 약어 - 의미

[0376] Boc= *tert*-뷰틸옥시카보닐

[0377] cHex= 사이클로헥세인

[0378] Cs_2CO_3= 세슘 카보네이트

[0379] DIC= N,N'-다이아이소프로필카보다이이미드

[0380] DCM= 다이클로로메테인

[0381] DIPEA= N,N-다이아이소프로필에틸아민

[0382] DMAP= 4-(다이메틸아미노)피리딘

[0383] DMF= 다이메틸폼아마이드

[0384] DMSO= 다이메틸설폭사이드

[0385] DPPA= 다이페닐포스포릴 아자이드

[0386] dppf= 1,1-페로센다이일-비스(다이페닐포스핀)

[0387] EtOAc= 에틸 아세테이트

[0388] HCOOH= 폼산

[0389] h= 시간

[0390] HATU= 1-[비스(다이메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트라이아졸로[4,5-b]피리디늄 3-옥사이드 헥사플루오로포스페이트

[0391] HBr= 브롬화수소산

[0392] HCl= 염산

[0393] H_2O= 물

[0394] KF= 포타슘 플루오라이드

[0395] K_3PO_4= 포타슘 포스페이트 트라이베이직(Potassium phosphate tribasic)

[0396] LC-MS= 액체 크로마토그래피/질량 분석기

[0397] MeCN= 아세토나이트릴

[0398] MeOH= 메탄올

[0399] MTBE= *tert*-뷰틸 메틸 에터

[0400] NaI= 소듐 아이오다이드

[0401] NaOH= 소듐 하이드록사이드

[0402] Na_2SO_4= 소듐 설페이트

[0403] $NaHCO_3$ = 소듐 바이카보네이트

[0404] $NaHSO_4$ = 소듐 하이드로젠 설페이트

[0405] Na_2CO_3= 소듐 카보네이트

[0406] NH_3= 암모니아

[0407] NH_4Cl= 암모늄 클로라이드

[0408] Pd/C= 탄소 상 팔라듐(Palladium on carbon)

[0409] $PdCl_2(PPh_3)_2$= 비스(트라이페닐포스핀)팔라듐(Ⅱ) 다이클로라이드

[0410] $Pd_2(dba)_3$= 트리스(다이벤질리덴아세톤)다이팔라듐(0)

[0411] Pd(dppf)Cl_2 DCM= [1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(Ⅱ), 다이클로로메테인과의 착물

[0412] $Pd(OAc)_2$= 팔라듐(Ⅱ) 아세테이트

[0413] $Pd(PPh_3)_4$ = 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(0)

[0414] PL-HCO_3= 중합체 지지 하이드로젠카보네이트(polymer supported hydrogencarbonate)

[0415] PPh_3= 트라이페닐포스핀

[0416] RT= 실온

[0417] SCX= 강한 양이온 교환기(Strong Cation Exchange)

[0418] $SOCl_2$= 싸이오닐 클로라이드

[0419] s.s.= 포화 용액(saturated solution)

[0420] *t*-BuOOH= *tert*-뷰틸 하이드로퍼옥사이드

[0421] T3P= 프로필포스폰산 무수물(Propylphosphonic anhydride)

[0422] TEA= 트라이에틸아민

[0423] Teoc= 2-(트라이메틸실릴)에틸 카바메이트

[0424] TFA= 트라이플루오로아세트산

[0425] TCFH= 클로로-*N*,*N*,*N*′,*N*′-테트라메틸폼아마이디늄 헥사플루오로포스페이트(Chloro-*N*,*N*,*N*′,*N*′-tetramethylformamidinium hexafluorophosphate)

[0426] THF= 테트라하이드로퓨란

[0427] Xantphos= 4,5-비스(다이페닐포스피노)-9,9-다이메틸크산텐

[0428] **일반적인 실험 상세 및 방법**

[0429] 분석 방법

[0430] 분석을 위해 사용된 기기, 재료 및 방법

[0431] ^{1}H-NMR 스펙트럼은 400 MHZ(양성자 주파수)에서 작동하는, 역상검출용 자기 차폐 Z-경사자장 코일 (a self-shielded Z-gradient coil) 5 mm 1H/nX 광대역 프로브 헤드(probehead), 송신기 오프셋 주파수 이동을 가진 듀테륨 디지털 잠금 채널 유닛, 쿼드러쳐(quadrature) 디지털 검출 유닛을 갖춘 Varian MR-400 분광기, 또는 AgilentVNMRS-500 또는 Bruker Avance 400 분광기에서 수행되었다. 화학적 이동(chemical shift)은 내부 표준(internal standard)으로서 트라이메틸실레인 (TMS)에 대해 6 값으로서 ppm으로 보고된다. 커플링 상수 (*J* 값)은 헤르츠 (Hz)로 주어지고, 다중도(multiplicities)는 다음의 약어를 사용하여 보고된다(s=singlet, d=doublet, t=triplet, q=quartet, m=multiplet, br. s=broad singlet, nd=not determined(측정되지 않음), dd=double-doublet, ddd=double-double-doublet, quin= quintuplet, td= triple doublet, tt= triple triplet, qd= quadruple doublet).

[0432] LC/UV/MS 분석 방법

[0433] LC/MS 머무름 시간(retention times)은 ±0.5분의 실험 오차에 의해 영향을 받는 것으로 추산되었다. LCMS는 다음의 조건 하에 기록될 수 있다: 다이오드 어레이 DAD 크로마토그래피 추적, 질량 크로마토그램 및 질량 스펙트럼은, 양 및/또는 음의 전자 분무 ES 이온화 모드로 작동하는 Waters SQD 단일 사중극자(single quadrupole) 질량 분석기 또는 Micromass ZQ™가 연결된 UPLC/PDA/MS Acquity™ 시스템 상에서 그리고/또는 양 및/또는 음의

ES 이온화 모드로 작동하는 ZQ™ 단일 사중극자가 연결된 분석 모드에서 사용되는 Fractionlynx 시스템 상에서 얻을 수 있다. 사용된 품질 관리 방법은 낮은 pH 조건 하에서 또는 높은 pH 조건 하에서 수행되었다:

[0434] 방법 1. 낮은 pH 조건 컬럼: Acquity CSH C18 2.1x50mm 1.7 ㎛, 상기 컬럼 온도는 40℃였고; 이동상 용매 A는 milliQ water+0.1% HCOOH이고, 이동상 용매 B는 MeCN+0.1% HCOOH였다. 유속(flow rate)은 1 mL/분이었다.

[0435] 기울기 표는 t=0분에 97% A 3% B, t=1.5분에 0.1% A 99.9% B, t=1.9분에 0.1% A 99.9% B 및 t=2분에 97% A 3% B였다. UV 검출 범위는 210-350 nm이고, ES+/ES- 범위는 100 내지 1500 AMU였다.

[0436] 방법 2. 높은 pH 조건: 컬럼: Acquity Kinetex 1.7 ㎛ EVO C18 100A, 2.1x50mm, 상기 컬럼 온도는 40℃였고; 이동상 용매 A는 암모니아로 pH=10으로 조정된 10 mM의 NH_4HCO_3의 수용액이고, 이동상 용매 B는 MeCN였다. 유속은 1 mL/분이었다. 기울기 표는 t=0분에 97% A 3% B, t=1.5분에 0.1% A 99.9% B, t=1.9분에 0.1% A 99.9% B 및 t=2분에 97% A 3% B였다. UV 검출 범위는 210-350 nm이고, ES+/ES- 범위는 100 내지 1500 AMU였다.

[0437] **중간체의 제조**

[0438] **중간체 1: *tert*-뷰틸 N-[(*tert*-뷰톡시)카보닐]-N-(6-클로로피리다진-4-일)카바메이트**

[0439] 6-클로로피리다진-4-아민 (2.0 g, 15.44 mmol)을 THF (80 mL) 내에 용해시키고, TEA (3.12 g, 30.88 mmol) 및 DMAP (0.09 g, 0.77 mmol)에 이어서 다이-*tert*-뷰틸 다이카보네이트 (11.79 g, 54.03 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 5시간 동안 환류(reflux)하였다. 그러고 나서 THF를 증발시키고 잔류물을 EtOAc 및 NH_4Cl의 s.s.(포화용액) 사이에 분배하고, 유기상을 건조시키고 증발시키고, 조물질(crude material)을 Biotage 실리카 카트리지 (cHex 내지 30% EtOAc) 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 백색 고체로서 중간체 1 (3.96 g, 12.01 mmol, 78% 수율)을 얻었다.

[0440] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 330.1 (방법 1)

[0441] **중간체 2: *tert*-뷰틸 N-[(*tert*-뷰톡시)카보닐]-N-[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]카바메이트**

[0442] 1,4-다이옥산 (12 mL) 내 중간체 1 (1.0 g, 3.03 mmol), (5-클로로-2-플루오로페닐) 보론산 (0.58 g, 3.34 mmol) 및 Na_2CO_3 2 M (4.55 mL, 9.1 mmol)을 5분 동안 N_2로 탈기시키고, 그러고 나서 $Pd(dppf)Cl_2$ DCM (248 mg, 0.30 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 100℃에서 1시간 동안 가열하였다. 반응이 완료되어 혼합물을 증발시키고 잔류물을 EtOAc 및 물 사이에 분배하고, 유기상을 분리하고, 건조시키고 증발시켰다. 조물질을 Biotage 실리카 카트리지 (cHex 내지 30% EtOAc) 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 중간체 2 (1.1 g, 2.6 mmol, 86% 수율)를 얻었다.

[0443] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 330.1 (방법 1)

[0444] **중간체 3: 6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-아민**

[0445] **방법 A**

[0446] 중간체 2 (1.1 g, 2.6 mmol)를 DCM (10 mL) 및 TFA (3.0 mL, 39.18 mmol) 내에 용해시키고, 반응 용액을 5시간 동안 교반하고, 그러고 나서 추가 2 mL의 TFA를 첨가하고, 반응물을 밤새 RT에서 교반하였다. 다음 날, 진공 하에 휘발물질을 제거하고, 잔류물을 MeOH 내에 용해시키고, SCX 카트리지 상에 충전시키고 MeOH로 세척하고, MeOH 내 1 N NH_3로 용리하고; 염기성 분획(basic fraction)을 수집하여, 백색 고체로서 중간체 3 (530 mg, 2.37 mmol, 91% 수율)을 얻었다.

[0447] **방법 B**

[0448] MeCN (30 mL) /물 (23.3 mL) 내 6-클로로피리다진-4-아민 (3.0 g, 23.16 mmol), (5-클로로-2-플루오로페닐) 보론산 (5.25 g, 30.1 mmol) 및 KF (3.42 g, 57.89 mmol)의 혼합물을 2분 동안 N_2로 탈기시키고, 그러고 나서 $PdCl_2(PPh_3)_2$ (1.63 g, 2.32 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 95℃에서 가온하였다. 7시간 후 전환이 완료되지 않아, 보론산 (2 g), 촉매 (300 mg) 및 KF (700 mg)를 더 첨가하고, 동일한 온도에서 24시간 동안 교반하였다. 냉각시킨 후, 혼합물을 증발 건조시키고, 잔류물에 다량의 MeOH를 넣고, 일부 불용성 물질을 여과 제거하였다. 메탄올성 용액(methanolic solution)을 진공 하에 농축시키고, 뜨거운 EtOAc로 용해시키고, RT에 이르도록 하였다. 불용성 물질을 버리고, 용액을 증발 건조시켜 뜨거운 EtOAc로부터 결정화된 잔류물을 얻었다. 냉각시킨 후, 고체

를 여과하여 표제 화합물의 제1 수확량 (2.2 g)을 얻었다. 모액(mother liquor)을 증발시키고, Biotage 실리카 NH 카트리지 (DCM 내지 3% MeOH) 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 추가로 500 mg을 얻었다. 두 배치(batch)를 재결합하여 중간체 3 (2.7 g, 12.07 mmol, 52% 수율)을 얻었다.

[0449] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 224 (방법 2)

[0450] **중간체 4: 메틸 4-브로모-1-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)피롤로[2,3-b]피리딘-3-카복실레이트**

[0451] 메틸 4-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카복실레이트 (1.5 g, 5.88 mmol)를 THF (20 mL) 내에 현탁시키고, N_2 하에 얼음조(ice bath)로 냉각시키고, 그러고 나서 오일에서 소듐 하이드라이드 60% 분산 (0.28 g, 11.76 mmol)을 첨가하고 30분 동안 동일한 온도에서 교반한 후 2-(클로로메톡시)에틸-트라이메틸실레인 (1.35 mL, 7.64 mmol)을 적가(add dropwise)하였다. 반응 혼합물을 RT에 이르도록 두고 3시간 동안 교반하였다. 물 및 EtOAc를 첨가하고, 생성물을 EtOAc로 여러번 추출하고, 유기상을 수집하고, 건조시키고 증발시켰다. 조물질을 Biotage 실리카 카트리지 (DCM 내지 5% MeOH) 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 백색 왁스로서 중간체 4 (1.05 g, 2.72 mmol, 46% 수율)를 얻었다.

[0452] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 387.0 (방법 1)

[0453] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로폼-d*) δ ppm 8.15 (d, *J*=5.0 Hz, 1 H), 8.13 (s, 1 H), 7.48 (d, *J*=5.0 Hz, 1 H), 3.92 (s, 3 H), 5.70 (s, 2 H), 3.56 (dd, *J*=8.9, 7.8 Hz, 2 H), 0.88 - 1.01 (m, 2 H), -0.09 - -0.01 (m, 9 H).

[0454] **중간체 5: 메틸 4-클로로-1-{[2-(트라이메틸실릴)에톡시]메틸}-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-2-카복실레이트**

[0455] 건조 THF (35 mL) 내 메틸 4-클로로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-2-카복실레이트 (1.0 g, 4.75 mmol)의 빙냉(ice-cooled) 현탁액에, 오일에서 소듐 하이드라이드 60% 분산 (0.28 g, 7.12 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 30분 동안 교반한 후, 2-(클로로메톡시)에틸-트라이메틸실레인 (1.09 mL, 6.17 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 RT에 이르도록 두고, RT에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 NH_4Cl의 s.s.로 켄치(quench)하고, EtOAc로 희석시키고, 브라인(brine)(1x)으로 세척하였다. 유기상을 건조시키고 진공 하에 농축시키고 RT에서 밤새 고체(노란색)로 두었다. 다음날, 상기 고체의 색은 백색이었고, UPLC 검사는 보고된 위치이성질체를 제공하는 완전한 전환을 나타냈다. 잔류물을 Biotage 실리카 카트리지 (cHex 내지 10% EtOAc) 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 중간체 5 (820 mg, 2.41 mmol, 51% 수율)를 얻었다.

[0456] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 341.1 (방법 1)

[0457] ^{1}H NMR (500 MHz, *클로로폼-d*) δ ppm 8.38 (d, *J*=5.1 Hz, 1 H), 7.40 (s, 1 H), 7.20 (d, *J*=5.1 Hz, 1 H), 6.14 (s, 2 H), 3.97 (s, 3 H), 3.52 - 3.58 (m, 2 H), 0.85 - 0.92 (m, 2 H), -0.11 - -0.05 (m, 9 H).

[0458] **중간체 6: 리튬 4-브로모-1-{[2-(트라이메틸실릴)에톡시]메틸}-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카복실레이트**

[0459] 리튬 하이드록사이드 하이드레이트 (116 mg, 2.77 mmol)를 THF (12 mL) /MeOH (2 mL) /물 (2 mL)의 혼합물 내 메틸 4-브로모-1-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)피롤로[2,3-b]피리딘-3-카복실레이트 (중간체 4, 1.0 g, 2.52 mmol)의 용액에 첨가하고, 50℃에서 밤새 교반하였다. 다음날, 휘발물질을 진공 하에 제거하여, 중간체 6 (1 g, 회수는 정량적으로 추정(recovery assumed quantitative))을 얻고, 다음 단계에서 그대로 사용하였다.

[0460] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 373.0 (방법 1)

[0461] **중간체 7: 4-브로모-N-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]-1-{[2-(트라이메틸실릴)에톡시]메틸}-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카복스아마이드**

[0462] 중간체 6 (300 mg, 0.80 mmol) 및 1-(2-아미노에틸)-4-메틸피페라진 (125 mg, 0.87 mmol)을 MeCN (8 mL) 내에서 혼합하고, 1-메틸이미다졸 (0.22 mL, 2.78 mmol), 이어서 TCFH (268 mg, 0.95 mmol)를 첨가하였다. 생성된 용액을 RT에서 3시간 동안, 그러고 나서 60℃에서 밤새 교반하였다. 다음날, 용매를 증발에 의해 제거하고, 잔류물을 DCM으로 재용해시키고, 고체를 여과 제거하고, 액체를 농축시키고 Biotage 실리카 NH 카트리지 (DCM 내지 35% EtOAc) 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 중간체 7 (170 mg, 0.34 mmol, 43% 수율)을 얻었다.

[0463] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 518.3 (방법 2)

[0464] **중간체 8: 4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}-N-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]-1-{[2-(트**

라이메틸실릴)에톡시]메틸}-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카복스아마이드

[0465] 6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-아민 (중간체 3, 70 mg, 0.31 mmol), 중간체 7 (171 mg, 0.34 mmol), Xantphos (27 mg, 0.05 mmol) 및 K_3PO_4 (135 mg, 0.63 mmol)를 1,4-다이옥산 (4 mL) 내에서 혼합하였다. 혼합물을 3분 동안 N_2로 탈기시킨 후, $Pd_2(dba)_3$ (29 mg, 0.03 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 100℃에서 밤새 가열하였다. 고체를 여과 제거하고, 잔류물을 농축시키고 Biotage C18 카트리지 (H_2O+ 0.1% NH_4OH 내지 MeCN) 상에서 역 플래시 크로마토그래피(reverse flash chromatography)로 정제하여, 중간체 8 (36 mg, 0.06 mmol, 18% 수율)을 얻고, 다음 단계에서 그대로 사용하였다.

[0466] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 639.3 (방법 2)

[0467] **중간체 9: 메틸 4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}-1-{[2-(트라이메틸실릴)에톡시]메틸}-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-2-카복실레이트**

[0468] 메틸 4-클로로-1-{[2-(트라이메틸실릴)에톡시]메틸}-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-2-카복실레이트 (중간체 5, 508 mg, 1.48 mmol), Cs_2CO_3 (880 mg, 2.68 mmol), Xantphos (93 mg, 0.16 mmol) 및 중간체 3 (300 mg, 1.34 mmol)을 1,4-다이옥산 (4 mL) 내에서 혼합하고, 5분 동안 N_2로 탈기시키고, 그러고 나서 $Pd(OAc)_2$ (15 mg, 0.07 mmol)를 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 110℃에서 90분 동안 MW를 조사하였다. 고체를 EtOAc로 세척하면서 여과하고, 휘발물질을 진공 하에 제거하고, 잔류물을 Biotage 실리카 카트리지 (cHex 내지 45% EtOAc) 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 노란색 폼(foam)으로서 중간체 9 (220 mg, 0.42 mmol, 31% 수율)를 얻었다.

[0469] LC-MS (ESI): *m/z* (M): 528.2 (방법 1)

[0470] **중간체 10: 리튬 4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}-1-{[2-(트라이메틸실릴)에톡시]메틸}-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-2-카복실레이트**

[0471] 중간체 9 (30 mg, 0.06 mmol)를 THF (1.5 mL) /MeOH (0.50 mL) /H_2O (0.50 mL)의 혼합물 내에 용해시키고, 그러고 나서 리튬 하이드록사이드 하이드레이트 (2.62 mg, 0.06 mmol)를 첨가하고, 50℃에서 2시간 동안 교반하였다. 휘발물질을 진공 하에 제거하여 노란색 고체로서 중간체 10 (29 mg, 0.06 mmol, 98% 수율)을 얻었다.

[0472] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 373.0 (방법 1)

[0473] **중간체 11: 4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}-N-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]-1-{[2-(트라이메틸실릴)에톡시]메틸}-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-2-카복스아마이드**

[0474] 1-(2-아미노에틸)-4-메틸피페라진 (8 mg, 0.06 mmol)을 DMF (2.5 mL) 내 중간체 10 (29 mg, 0.06 mmol), HATU (25 mg, 0.07 mmol) 및 DIPEA (0.02 mL, 0.11 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 2시간 동안 교반하고, 그러고 나서 추가 1eq의 HATU를 첨가하고 50℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 SCX 상에 충전시키고, MeOH로 세척하고, MeOH 내 1 N NH_3로 용리하였다. 염기성 분획을 수집하고, 건조시키고 Biotage 실리카 NH 카트리지 (30% cHex 내지 EtOAc 내 10 % MeOH) 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 중간체 11 (25 mg, 0.04 mmol, 70% 수율)을 얻었다.

[0475] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 639.2 (방법 1)

[0476] **중간체 12: 4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}-N-[2-(1-메틸피페리딘-4-일)에틸]- 1-{[2-(트라이메틸실릴)에톡시]메틸}-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-2-카복스아마이드**

[0477] 중간체 12는 중간체 10 (29 mg, 0.06 mmol) 및 2-(1-메틸피페리딘-4-일)에탄-1-아민 (8 mg, 0.06 mmol)으로부터 출발하여 중간체 11의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 표제 화합물 (22 mg, 0.03 mmol, 62% 수율)을 얻었다.

[0478] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 638.3 (방법 1)

[0479] **중간체 13: 메틸 4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-카복실레이트**

[0480] 1,4-다이옥산 (16 mL) 내 중간체 3 (320 mg, 1.43 mmol), 메틸 4-클로로퀴놀린-7-카복실레이트 (380 mg, 1.72 mmol) 및 Cs_2CO_3 (938 mg, 2.86 mmol)의 현탁액을 제조하고, 2분 동안 N_2로 탈기시키고, 그러고 나서 $Pd(OAc)_2$ (16 mg, 0.07 mmol) 및 Xantphos (83 mg, 0.14 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물에 MW를 조사하였다 (110℃에

서 3시간 동안). 혼합물을 EtOAc/MeOH로 세척하면서 Celite® 패드 상에서 여과하고, 그러고 나서 유기상을 진공 하에 증발시켰다. 조물질을 Biotage 실리카 카트리지 (DCM 내지 5% MeOH) 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 중간체 13 (360 mg, 0.88 mmol, 62% 수율)을 얻었다.

[0481] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 409.1 (방법 2)

[0482] **중간체 14: 리튬 4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-카복실레이트**

[0483] 중간체 14는 중간체 13 (125 mg, 0.31 mmol)으로부터 출발하여 중간체 6의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 노란색 고체로서 표제 화합물 (125 mg, 0.31 mmol, 정량적 수율)을 얻었다.

[0484] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 395.2 (방법 1)

[0485] **중간체 15: 4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-카복실산**

[0486] 리튬 하이드록사이드 하이드레이트 (78 mg, 1.82 mmol)를 RT에서 THF (6 mL) 및 H_2O (2 mL) 내 중간체 13 (500 mg, 1.02 mmol)의 교반 혼합물에 첨가하였다. 반응물을 70℃에서 6시간 동안 가온하였다. 냉각시킨 후, 용매를 감압에 의해 제거하였다. 잔류물을 H_2O로 처리하고 pH 6이 될 때까지 $NaHSO_4$를 첨가하였다. 용매를 감압에 의해 제거하여, 중간체 15 (500 mg, 회수는 정량적으로 추정)를 얻고, 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[0487] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 395.2 (방법 1)

[0488] **중간체 16: *tert*-뷰틸 4-{2-[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-일)폼아마이도]에틸}피페라진-1-카복실레이트**

[0489] 건조 DMF (3 mL) 내 중간체 14 (65 mg, 0.16 mmol), *tert*-뷰틸 4-(2-아미노에틸)피페라진-1-카복실레이트 (45 mg, 0.19 mmol), DIPEA (0.11 mL, 0.65 mmol) 및 HATU (80 mg, 0.21 mmol)의 혼합물을 RT에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 그러고 나서 물로 그리고 브라인으로 세척하였다. 유기상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 증발시켜, 노란색 오일을 얻고, 이를 Biotage C18 카트리지 (H_2O+0.1% NH_4OH 내지 55% MeCN) 상에서 역 플래시 크로마토그래피로 정제하여 노란색 고체로서 중간체 16 (48 mg, 0.08 mmol, 49% 수율)을 얻었다.

[0490] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 606.4 (방법 1)

[0491] **중간체 17: 4-클로로-7-[2-(모폴린-4-일)에톡시]퀴놀린**

[0492] 건조 THF (12 mL) 내 4-클로로-7-하이드록시퀴놀린 (175 mg, 0.97 mmol), 4-(2-하이드록시에틸)모폴린 (153 mg, 1.17 mmol) 및 PPh_3 (383 mg, 1.46 mmol)의 혼합물을 2분 동안 질소 하에서 교반하고, 그러고 나서 건조 THF (3 mL) 내 다이아이소프로필 아조다이카복실레이트 (0.23 mL, 1.17 mmol)의 용액을 0℃에서 적가하였다. 생성된 혼합물을 RT에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 EtOAc 및 브라인 사이에 분배하였다. 수용상을 분리하고 추가의 EtOAc로 추출하였다. 결합된 유기물을 브라인으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 증발시켰다. 잔류물을 MeOH 내에 용해시키고, SCX 카트리지 상에 충전시키고, MeOH로 세척하고 MeOH 내 1 N NH_3로 용리하고; 염기성 분획을 수집하여 불그스름한(reddish) 고체로서 중간체 17 (376 mg, 회수는 정량적으로 추정)을 얻고, 이를 임의의 추가 정제를 하지 않았다.

[0493] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 293.2 (방법 1)

[0494] **중간체 18: *tert*-뷰틸 4-{2-[(4-클로로퀴놀린-7-일)옥시]에틸}피페라진-1-카복실레이트**

[0495] 표제 화합물은 4-클로로-7-하이드록시퀴놀린 (300 mg, 1.67 mmol) 및 1-Boc-4-(2-하이드록시에틸)피페라진 (423 mg, 1.84 mmol)으로부터 출발하여 중간체 17의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 표제 화합물 (700 mg, 회수는 정량적으로 추정)을 얻었다.

[0496] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 392.3 (방법 1)

[0497] **중간체 19: *tert*-뷰틸 4-{2-[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-일)옥시]에틸}피페라진-1-카복실레이트**

[0498] 중간체 19는 중간체 18 (159 mg, 0.41 mmol) 및 중간체 3 (70 mg, 0.32 mmol)으로부터 출발하여 중간체 13의

합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 표제 화합물 (30 mg, 0.05 mmol, 17% 수율)을 얻었다.

[0499] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 579.3 (방법 2)

[0500] **중간체 20: 4-클로로-7-[3-(4-메틸피페라진-1-일)프로폭시]퀴놀린**

[0501] 0℃ 및 N_2 분위기 하에, THF (5 mL) 내 4-클로로-7-하이드록시퀴놀린 (150mg, 0.840 mmol), 3-(4-메틸피페라진-1-일)프로판-1-올 (199 mg, 1.26 mmol) 및 PPh_3 (329 mg, 1.25 mmol)의 교반 혼합물에, 다이아이소프로필 아조다이카복실레이트 (0.25 mL, 1.27 mmol)를 부분씩(portion-wise) 첨가하고, 그러고 나서 생성된 반응 혼합물을 55℃로 가열하고 2시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 감압 하에 농축시키고 잔류물에 EtOAc 및 NH_4Cl의 진한 용액(concentrated solution)을 넣었다. 유기상을 물, 브라인으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 조물질을 Biotage 실리카 NH 카트리지 (DCM 내지 3% MeOH) 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 오렌지색 오일로서 중간체 20 (172 mg, 0.54 mmol, 64% 수율)을 얻었다.

[0502] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 320.1 (방법 1)

[0503] **중간체 21: 4-클로로-7-[2-(피페라진-1-일)에톡시]퀴놀린**

[0504] 중간체 18 (534 mg, 1.36 mmol)을 DCM (3.36 mL) 내에 용해시키고, TFA (1.57 mL, 20.44 mmol)를 첨가하고, 그러고 나서 생성된 반응 혼합물을 RT에서 2시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 MeOH 내에 용해시키고, SCX 카트리지 상에 충전시키고, MeOH로 세척하고 MeOH 내 4 N NH_3로 용리하고; 염기성 분획을 수집하여 노란색 고체로서 중간체 21 (340 mg, 1.16 mmol, 86% 수율)을 얻었다.

[0505] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 292.1 (방법 1)

[0506] **중간체 22: 4-클로로-7-[2-(4-에틸피페라진-1-일)에톡시]퀴놀린**

[0507] 0℃ 및 N_2 하에서, MeOH (3 mL) 내 중간체 21 (164 mg, 0.56 mmol)의 교반 용액에 아세트산 (0.32 mL, 5.62 mmol) 및 아세트알데하이드 (0.38 mL, 6.74 mmol)를 이어서 첨가하였다. 5분 후, 소듐 사이아노보로하이드라이드 (174 mg, 2.81 mmol)를 부분씩 첨가하고, 얼음조를 제거하고, 생성된 반응 혼합물을 밤새 RT에서 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하고, 그러고 나서 잔류물에 DCM 및 $NaHCO_3$의 진한 용액을 넣었다. 유기상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 조물질을 Biotage 실리카 NH 카트리지 (DCM 내지 4% MeOH) 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 중간체 22 (74 mg, 0.23 mmol, 41% 수율)를 얻었다.

[0508] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 320.1 (방법 1)

[0509] **중간체 23: 4-클로로-7-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]퀴놀린**

[0510] 표제 화합물은 4-클로로-7-하이드록시퀴놀린 (300 mg, 1.67 mmol) 및 1-(2-하이드록시에틸)-4-메틸피페라진 (265 mg, 1.84 mmol)으로부터 출발하여 중간체 17의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 표제 화합물 (200 mg, 0.65 mmol, 39% 수율)을 얻었다.

[0511] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 306.1 (방법 1)

[0512] **중간체 24: *tert*-뷰틸 4-{2-[(4-클로로퀴놀린-7-일)옥시]에틸}피페리딘-1-카복실레이트**

[0513] 중간체 24는 4-클로로-7-하이드록시퀴놀린 (250 mg, 1.39 mmol) 및 *tert*-뷰틸 4-(2-하이드록시에틸)피페리딘-1-카복실레이트 (383 mg, 1.67)로부터 출발하여 중간체 17의 합성에 사용된 과정을 따로 제조되어 표제 화합물 (320 mg, 0.82 mmol, 59% 수율)을 얻었다.

[0514] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 391.3 (방법 1)

[0515] **중간체 25: *tert*-뷰틸 4-{2-[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-일)옥시]에틸}피페리딘-1-카복실레이트**

[0516] 중간체 25는 *tert*-뷰틸 4-{2-[(4-클로로퀴놀린-7-일)옥시]에틸}피페리딘-1-카복실레이트 (중간체 24, 273 mg, 0.70 mmol) 및 6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-아민 (중간체 3, 120 mg, 0.54 mmol)으로부터 출발하여 중간체 13의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 표제 화합물 (130 mg, 0.22 mmol, 42% 수율)을 얻었다.

[0517] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 578.5 (방법 1)

[0518] **중간체 26: N-[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]-7-[2-(피페리딘-4-일)에톡시]퀴놀린-4-아민**

[0519] 중간체 26은 *tert*-뷰틸 4-{2-[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-일)옥시]에틸}피페리딘-1-카복실레이트 (중간체 25, 130 mg, 0.22 mmol)로부터 출발하여 중간체 21의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 표제 화합물 (106 mg, 0.22 mmol, 98% 수율)을 얻었다.

[0520] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 478.1 (방법 1)

[0521] **중간체 27: N-[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]-7-메톡시퀴놀린-4-아민**

[0522] 중간체 27은 4-클로로-7-메톡시퀴놀린 (484 mg, 2.5 mmol) 및 6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-아민 (중간체 3, 480 mg, 2.08 mmol)으로부터 출발하여 중간체 13의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 표제 화합물 (350 mg, 0.92 mmol, 44% 수율)을 얻었다.

[0523] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 381.1 (방법 2)

[0524] **중간체 28: 4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-올**

[0525] 물 중 HBr 48% (4 mL, 0.78 mmol)를 중간체 27 (300 mg, 0.78 mmol)에 첨가하였다. 바이알을 닫고, 혼합물을 120℃에서 6시간 동안 가온하였다. 냉각시킨 후, 용매를 감압에 의해 제거하였다. 잔류물을 물로 처리하고, 고체를 여과하고 진공 하에 건조시켜 중간체 28 (300 mg, 0.82 mmol, 회수는 정량적으로 추정)을 얻었다.

[0526] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 367.0 (방법 2)

[0527] **중간체 29: N-(4-브로모피리딘-2-일)프로프-2-엔아마이드**

[0528] 건조 DCM (30 mL) 내 4-브로모-2-피리딘아민 (1.0 g, 5.78 mmol) 및 TEA (2.42 mL, 17.34 mmol)의 혼합물을 질소 하에 0℃에서 교반하고, 그러고 나서 3-클로로프로파노일 클로라이드 (807 mg, 6.36 mmol)를 적가하였다. 생성된 혼합물을 RT에서 2시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하고, 유기 용액을 분리하고, 브라인으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하였다. 용매를 증발시켜 적색 오일을 얻고 이를 Biotage 실리카 카트리지 (cHex 내지 25% EtOAc) 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 백색 고체로서 중간체 29 (990 mg, 4.36 mmol, 75% 수율)를 얻었다.

[0529] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 228.9 (방법 1)

[0530] **중간체 30: *tert*-뷰틸 4-{2-[(4-브로모피리딘-2-일)카바모일]에틸}피페라진-1-카복실레이트**

[0531] 중간체 29 (150 mg, 0.66 mmol)를 THF (5 mL) 내에 용해시키고, 1-피페라진 카복실산 *tert*-뷰틸 에스터 (2701 mg, 1.45 mmol)를 첨가하고, 반응 용액을 65℃에서 16시간 동안 교반하였다. 휘발물질을 진공 하에 제거하고, 잔류물을 Biotage 실리카 카트리지 (cHex 내지 EtOAc) 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 폼으로서 중간체 30 (125 mg, 0.30 mmol, 46% 수율)을 얻었다.

[0532] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 415.2 (방법 1)

[0533] **중간체 31: *tert*-뷰틸 4-{2-[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)카바모일]에틸}피페라진-1-카복실레이트**

[0534] 중간체 30 (126 mg, 0.30 mmol), Cs_2CO_3 (200 mg, 0.61 mmol), Xantphos (21 mg, 0.04 mmol) 및 중간체 3 (68 mg, 0.30 mmol)을 1,4-다이옥산 (4 mL) 내에서 혼합하고, 5분 동안 N_2로 탈기시키고, 그러고 나서 $Pd(OAc)_2$ (3.44 mg, 0.02 mmol)를 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 100℃에서 12시간 동안 가열하였다. 고체를 여과하고, 휘발물질을 진공 하에 제거하고, 잔류물을 Biotage C18 카트리지 (H_2O +0.1% HCOOH 내지 50% MeCN +0.1% HCOOH) 상에서 역 플래시 크로마토그래피로 정제하여 중간체 31 (70 mg, 0.13 mmol, 41% 수율)을 얻었다.

[0535] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 556.4 (방법 1)

[0536] **중간체 32: N-(4-브로모피리딘-2-일)-3-(4-메틸피페라진-1-일)프로판아마이드**

[0537] 중간체 32는 중간체 29 (150 mg, 0.66 mmol) 및 1-메틸피페라진 (330 mg, 3.30 mmol)으로부터 출발하여 중간체 30의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 표제 화합물 (220 mg, 0.67 mmol, 정량적 수율)을 얻었다.

[0538] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 327.2 (방법 1)

[0539] **중간체 33: 4-클로로-6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진**

[0540] 4,6-다이클로로-3-메틸피리다진 (630 mg, 3.87 mmol), (5-클로로-2-플루오로페닐) 보론산 (674 mg, 3.87 mmol), Cs_2CO_3 (3.17 g, 9.66 mmol) 및 dppf (110 mg, 0.190 mmol)를 1,4-다이옥산 (15 mL) / 물 (5 mL) 내에서 혼합하였다. 혼합물을 5분 동안 N_2로 탈기시킨 후, $Pd(OAc)_2$ (44 mg, 0.190 mmol)를 첨가하고, 생성된 어두운(dark) 혼합물을 60℃에서 1시간 동안 가열하였다. EtOAc 및 물을 첨가하고, 생성물을 EtOAc로 여러번 추출하고, 유기상을 수집하고, 건조시키고 증발시켰다. 잔류물을 Biotage 실리카 카트리지 (cHex 내지 15% EtOAc) 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여, 백색 고체로서 중간체 33 (665 mg, 2.59 mmol, 67% 수율)을 얻었다.

[0541] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 257.1 (방법 1)

[0542] **중간체 34: N-(4-나이트로피리딘-2-일)프로프-2-엔아마이드**

[0543] 건조 DCM (12 mL) 내 4-나이트로피리딘-2-아민 (300 mg, 2.16 mmol)의 빙냉 용액에, TEA (0.9 mL, 6.47 mmol) 및 2-프로페노일 클로라이드 (293 mg, 3.23 mmol)를 첨가하였다. 용액은 오렌지색 현탁액이 되었고, 이를 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 물을 첨가하고, 상을 분리하고, 유기상을 건조시키고 진공 하에 증발시켰다. 조물질을 Biotage 실리카 카트리지 (cHex 내지 50% EtOAc) 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여, 노란색 고체로서 중간체 34 (150 mg, 0.78 mmol, 36% 수율)를 얻었다.

[0544] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 194.1 (방법 1)

[0545] **중간체 35: 3-(4-메틸피페라진-1-일)-N-(4-나이트로피리딘-2-일)프로판아마이드**

[0546] 중간체 35는 중간체 34 (150 mg, 0.78 mmol) 및 1-메틸피페라진 (172 mg, 1.71 mmol)으로부터 출발하여 중간체 30의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 표제 화합물 (220 mg, 0.75 mmol, 97% 수율)을 얻었다.

[0547] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 294.1 (방법 1)

[0548] **중간체 36: N-(4-아미노피리딘-2-일)-3-(4-메틸피페라진-1-일)프로판아마이드**

[0549] 에탄올 (9 mL) 내 중간체 35 (220 mg, 0.75 mmol) 및 암모늄 포메이트 (236 mg, 3.75 mmol)의 혼합물에 10% Pd/C (40 mg, 0.04 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 1시간 동안 환류하였다. 상기 혼합물을 RT로 냉각시키고, Celite®의 패드를 통해 여과하였다. 여과액(filtrate)을 농축시키고, 잔류물을 DCM 내에 현탁시키고 여과하였다. 여과액을 감압 하에 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 오프 화이트색(off-white) 고체로서 중간체 36 (120 mg, 0.46 mmol, 61% 수율)을 얻었다.

[0550] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 264.1 (방법 2)

[0551] **중간체 37: N-(4-브로모피리딘-2-일)-3-(모폴린-4-일)프로판아마이드**

[0552] 중간체 37은 중간체 29 (60 mg, 0.26 mmol) 및 모폴린 (50 mg, 0.58 mmol)으로부터 출발하여 중간체 30의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 표제 화합물 (64 mg, 0.2 mmol, 77% 수율)을 얻었다.

[0553] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 314.1 (방법 1)

[0554] **중간체 38: 3-(4-아세틸피페라진-1-일)-N-(4-브로모피리딘-2-일)프로판아마이드**

[0555] 중간체 38은 중간체 29 (300 mg, 1.1 mmol) 및 1-아세틸피페라진 (420 mg, 3.29 mmol)으로부터 출발하여 중간체 30의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 표제 화합물 (400 mg, 1.1 mmol, 정량적 수율)을 얻었다.

[0556] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 357.0 (방법 1)

[0557] **중간체 39: N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-3-(4-메틸-3-옥소피페라진-1-일)프로판아마이드**

[0558] 중간체 39는 중간체 29 (250 mg, 1 mmol) 및 1-메틸피페라진-2-온 (252 mg, 2.2 mmol)으로부터 출발하여 중간체 30의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 표제 화합물 (330 mg, 0.97 mmol, 96% 수율)을 얻었다.

[0559] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 341.0 (방법 1)

[0560] **중간체 40: N-(4-브로모피리딘-2-일)-3-[메틸(옥세탄-3-일)아미노] 프로판아마이드**

[0561] 중간체 40은 중간체 29 (150 mg, 0.66 mmol) 및 N-메틸-3-아미노옥세탄 (173 mg, 1.98 mmol)으로부터 출발하여 중간체 30의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 표제 화합물 (205 mg, 0.65 mmol, 99% 수율)을 얻었다.

[0562] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 314.1 (방법 1)

[0563] **중간체 41: N-(4-브로모피리딘-2-일)-4-클로로뷰탄아마이드**

[0564] 중간체 41은 4-브로모-2-피리딘아민 (150 mg, 0.87 mmol) 및 4-클로로뷰티릴 클로라이드 (0.11 mL, 0.95 mmol)로부터 출발하여 중간체 29의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어, 백색 고체로서 표제 화합물 (183 mg, 0.66 mmol, 76% 수율)을 얻었다.

[0565] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 279.1 (방법 1)

[0566] **중간체 42: N-(4-브로모피리딘-2-일)-4-(모폴린-4-일)뷰탄아마이드**

[0567] 건조 톨루엔 (10 mL) 내 중간체 41 (183 mg, 0.65 mmol), 모폴린 (0.19 mL, 2.22 mmol), TEA (0.16 mL, 1.13 mmol) 및 NaI (촉매량(cat. amount))의 혼합물을 밤새 환류에서 교반하였다. 상기 혼합물을 증발 건조시키고, 그러고 나서 조물질을 EtOAc 및 브라인 사이에 분배하고, 수성상(aqueous phase)을 추가의 EtOAc로 추출하였다. 결합된 유기물을 브라인으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 여과하였다. 용매를 증발시켜 중간체 42 (100 mg, 0.30 mmol, 47% 수율)를 얻었다.

[0568] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 328.1 (방법 1)

[0569] **중간체 43: N-(4-브로모피리딘-2-일)-3-(4-메틸-2-옥소피페라진-1-일)프로판아마이드**

[0570] RT에서 THF (7 mL)/DMF (0.80 mL) 내 중간체 29 (140 mg, 0.62 mmol)의 용액에, 소듐 하이드록사이드 (210 mg, 5.25 mmol), 이어서 4-메틸-2-피페라지논 (196 mg, 1.72 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 RT에서 밤새 교반하였다. 반응물을 물로 희석시키고 EtOAc로 3회 추출하였다. 유기층을 건조시키고 진공 하에 증발시키고, 잔류물을 Biotage 실리카 NH 카트리지 (DCM 내지 70% EtOAc) 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 백색 고체로서 중간체 43 (96 mg, 0.28 mmol, 71% 수율)을 얻었다.

[0571] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 342.9 (방법 1)

[0572] **중간체 44: N-(4-브로모피리딘-2-일)사이클로프로판카복스아마이드**

[0573] 4-브로모-2-피리딘아민 (500 mg, 2.89 mmol)을 DCM (15 mL) 및 피리딘 (0.7 mL, 8.67 mmol) 내에 용해시키고, 혼합물을 0℃에서 N_2 분위기 하에 교반하고, 그러고 나서 사이클로프로판카보닐 클로라이드 (0.31 mL, 3.47 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 동일한 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하고 두 개의 상을 분리하고, 유기상을 건조시키고 증발시켰다. 잔류물을 Biotage 실리카 카트리지 (DCM 내지 30% EtOAc) 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 백색 고체로서 중간체 44 (220 mg, 0.91 mmol, 32% 수율)를 얻었다.

[0574] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 241.2 (방법 1)

[0575] **중간체 45: N-(4-브로모피리딘-2-일)-1-메틸피페리딘-4-카복스아마이드**

[0576] 중간체 45는 4-브로모-2-피리딘아민 (150 mg, 0.87 mmol) 및 1-메틸피페리딘-4-카복실산으로부터 출발하여 중간체 7의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어, 백색 고체로서 표제 화합물 (118 mg, 0.40 mmol, 46% 수율)을 얻었다.

[0577] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 300.0 (방법 1)

[0578] **중간체 46: N-(4-나이트로피리딘-2-일)사이클로프로판카복스아마이드**

[0579] 건조 피리딘 (2.5 mL) 내 2-아미노-4-나이트로피리딘 (0.26 mL, 2.16 mmol)의 빙냉 용액에 사이클로프로판카보닐 클로라이드 (0.29 mL, 3.23 mmol)를 첨가하였다. 용액을 RT에서 밤새 교반하였다. 물을 첨가하고, 상을 분리하고, 유기상을 건조시키고 진공 하에 증발시켰다. 조물질을 Biotage 실리카 NH 카트리지 (cHex 내지 40% EtOAc) 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 중간체 46 (125 mg, 0.60 mmol, 28% 수율)을 얻었다.

[0580] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 208.1 (방법 1)

[0581] **중간체 47: N-(4-아미노피리딘-2-일)사이클로프로판카복스아마이드**

[0582] 에탄올 (5 mL) 내 중간체 46 (125 mg, 0.60 mmol) 및 암모늄 포메이트 (190 mg, 3.02 mmol)의 혼합물에 10 % Pd/C (32 mg, 0.03 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 30분 동안 환류 교반하였다. 상기 혼합물을 RT로 냉각시키고, Celite®의 패드를 통해 여과하였다. 여과액을 농축시키고 잔류물을 DCM 내에 현탁시키고 여과하였다. 여과액을 감압 하에 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 오프 화이트색 고체로서 중간체 47 (57 mg, 0.32 mmol, 53% 수율)을 얻었다.

[0583] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 178.1 (방법 1)

[0584] **중간체 48: *tert*-뷰틸 N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-일)카바메이트**

[0585] DPPA (369 mg, 1.34 mmol)를 RT에서 N_2 하에 *tert*-뷰탄올 (4 mL) 내 중간체 15 (300 mg, 0.74 mmol) 및 TEA (196 mg, 1.94 mmol)의 교반 혼합물에 적가하였다. 반응물을 95℃에서 4시간 동안 가온하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 잔류물을 Biotage 실리카 카트리지 (DCM 내지 3% MeOH) 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 중간체 48 (60 mg, 0.13 mmol, 17% 수율)을 얻었다.

[0586] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 466.1 (방법 2)

[0587] **중간체 49: N4-[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]퀴놀린-4,7-다이아민**

[0588] 다이옥산 내 4 N HCl (1.0 mL, 32.91 mmol)을 RT에서 MeOH 내 중간체 48 (60 mg, 0.13 mmol)의 교반 용액에 첨가하였다. 3시간 후, 용매를 진공 하에 제거하였다. 잔류물을 물로 처리하고, EtOAc로 추출하였다. 수상(water phase)을 NH_4OH로 처리하고, DCM으로 추출하였다. 유기층을 분리하고, 건조시키고 진공 하에 증발시켜 중간체 49 (35 mg, 0.1 mmol, 74% 수율)를 얻었다.

[0589] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 366.1 (방법 2)

[0590] **중간체 50: 5-{[(2,2-다이메틸-4,6-다이옥소-1,3-다이옥산-5-일리덴)메틸]아미노}피리딘-2-카보나이트릴**

[0591] 5-아미노-2-피리딘카보나이트릴 (10 g, 83.95 mmol), 2,2-다이메틸-1,3-다이옥산-4,6-다이온 (12.1 g, 83.95 mmol) 및 트라이에틸 오르토포메이트 (80.0 mL, 480.97 mmol)의 혼합물을 5시간 동안 환류(145℃, 외부 온도(external temperature))에서 교반하였다. 혼합물을 RT에 이르도록 두고 여과하였다. 고체를 EtOH로 세척하고 진공 하에 건조시켜 어두운 노란색 고체로서 중간체 50 (16.32 g, 60 mmol, 71% 수율)을 얻고, 이를 그대로 사용하였다.

[0592] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 274.2 (방법 1)

[0593] **중간체 51: 8-옥소-5,8-다이하이드로-1,5-나프티리딘-2-카보나이트릴**

[0594] 냉매(refrigerant)가 장착된 플라스크에서, 220℃에서 교반 하에 N_2 분위기 하에 Dowtherm A (90.0 mL, 14.35 mmol)에, 중간체 50 (4 g, 14.35 mmol)을 부분씩 첨가하고, 그러고 나서 생성된 반응 혼합물을 동일한 온도에서 10분 동안 교반하였다. 혼합물을 RT에 이르도록 하고, 그러고 나서 Et_2O (80 mL)를 첨가하고, 이렇게 얻어진 혼합물을 여과하였다. 고체를 MeOH로 세척하고 여과하였다. 고체를 버리고, 용액을 진공 하에 농축시키고, 조물질을 Biotage 실리카 카트리지 (DCM 내지 3% MeOH) 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 중간체 51 (331 mg, 1.93 mmol, 13% 수율)을 얻었다.

[0595] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 172.0 (방법 1)

[0596] **중간체 52: 8-브로모-1,5-나프티리딘-2-카보나이트릴**

[0597] 0℃ 및 N_2 하에, DMF (4.52 mL) 내 중간체 51 (425 mg, 2.46 mmol)의 교반 용액에, 트라이브로모포스핀 (0.3 mL, 3.21 mmol)을 적가하고, 그러고 나서 얼음조를 제거하고, 생성된 반응 혼합물을 RT에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 냉각시키고, MeOH (2 mL)에 이어서 1 N 수성 NaOH를 천천히 첨가하였다. 그러고 나서 $NaHCO_3$의 진한 용액을 첨가하여 혼합물 pH를 ~ 8-9가 되도록 하였다. MeOH를 제거하기 위해 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 그러고 나서 이를 EtOAc로 2회 추출하였다. 유기상을 브라인으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 용매를 진공 하에 제거하였다. 조물질을 Biotage 실리카 카트리지 (cHex 내지 60% EtOAc) 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 백색 고체로서 중간체 52 (415 mg, 1.77 mmol, 72% 수율)를 얻었다.

[0598] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 236.0 (방법 1)

[0599] **중간체 53: 4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}-1,7-나프티리딘-6-카보나이트릴**

[0600] 적절한 바이알 내에서, 중간체 3 (340 mg, 1.54 mmol), 중간체 52 (407 mg, 1.74 mmol), Xantphos (142 mg, 0.24 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (16 mg, 0.18 mmol) 및 소듐 *tert*-뷰톡사이드 (309 mg, 3.2 mmol)의 혼합물에 1,4-다이옥산 (8.8 mL)을 첨가하고, 상기 바이알을 밀봉하고 140℃에서 45분 동안 MW 사이클을 적용하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, MeOH와 함께 분쇄(triturate)하고 여과하고, 고체를 버리고; 메탄올성 용액을 농축시켰다. 조물질을 Biotage 실리카 카트리지 (DCM 내지 12% MeOH) 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 노란색 고체로서 중간체 53 (203 mg, 0.54 mmol, 35% 수율)을 얻었다.

[0601] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 377.1 (방법 1)

[0602] **중간체 54: 4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}-1,7-나프티리딘-6-카복실산**

[0603] RT에서, MeOH (8 mL) 내 중간체 53 (375 mg, 1 mmol)의 용액에 1 N 수성 NaOH (8 mL, 8 mmol)를 첨가하고, 생성된 반응 혼합물을 70℃에서 5시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물에 물을 넣고 pH가 ~2-3이 될 때까지 6 N 수성 HCl을 첨가하였다. 혼합물을 여과하였다. 고체를 진공 하에 건조시켰다. 이 물질을 DCM으로 세척하고, 혼합물을 여과하고, 고체를 진공 하에 건조시켜, 연한 노란색 고체로서 중간체 54 (278 mg, 0.70 mmol, 71% 수율)를 얻고, 이를 그대로 사용하였다.

[0604] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 396.2 (방법 1)

[0605] **중간체 55: 메틸 4-브로모퀴놀린-6-카복실레이트**

[0606] 4-브로모퀴놀린-6-카복실산 (150 mg, 0.60 mmol)을 MeOH (5 mL) 및 THF (5 mL) 내에 현탁시키고, 그러고 나서 이를 얼음조로 냉각시키고, Et_2O 내 (트라이메틸실릴)다이아조메테인 2 M 용액 (2 mL, 1.19 mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 RT에서 2시간 동안 교반하고, 그러고 나서 휘발물질을 진공 하에 제거하여 중간체 55 (170 mg, 0.64 mmol, 정량적 수율)를 얻고, 이를 그대로 사용하였다.

[0607] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 268.0 (방법 1)

[0608] **중간체 56: 메틸 4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-6-카복실레이트**

[0609] 중간체 56은 중간체 55 (171 mg, 0.64 mmol) 및 중간체 3 (120 mg, 0.54 mmol)으로부터 출발하여 중간체 31의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 노란색 고체로서 표제 화합물 (90 mg, 0.22 mmol, 41% 수율)을 얻었다.

[0610] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 409.2 (방법 1)

[0611] **중간체 57: 리튬 4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-6-카복실레이트**

[0612] 중간체 57은 중간체 56 (50 mg, 0.12 mmol)으로부터 출발하여 중간체 6의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 표제 화합물 (50 mg, 0.12 mmol, 정량적 수율)을 얻었다.

[0613] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 395.3 (방법 1)

[0614] **중간체 58: *tert*-뷰틸 N-[3-({2-[(4-브로모피리딘-2-일)카바모일]에틸}아미노)프로필]-N-메틸카바메이트**

[0615] 중간체 58은 중간체 29 (300 mg, 1.32 mmol) 및 3-(N-Boc-N-메틸아미노)프로필아민 (622 mg, 3.3 mmol)으로부터 출발하여 중간체 30의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 표제 화합물 (420 mg, 1.0 mmol, 77% 수율)을 얻었다.

[0616] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 417.1 (방법 1)

[0617] **중간체 59: *tert*-뷰틸 N-[3-({2-[(4-브로모피리딘-2-일)카바모일]에틸}[(*tert*-뷰톡시)카보닐]아미노)프로필]-N-메틸카바메이트**

[0618] 다이-*tert*-뷰틸 다이카보네이트 (137 mg, 0.63 mmol)를 DCM (5 mL) 내 중간체 58 (200 mg, 0.48 mmol) 및 TEA (0.1 mL, 0.72 mmol)의 용액에 첨가하였다. 이를 RT에서 4시간 동안 교반하고, 그러고 나서 휘발물질을 진공 하에 제거하고, 잔류물을 Biotage 실리카 카트리지 (cHex 내지 45% EtOAc) 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 백색 폼으로서 중간체 59 (210 mg, 0.41 mmol, 85% 수율)를 얻었다.

[0619] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 517.2 (방법 1)

[0620] **중간체 60: *tert*-뷰틸 N-(3-{[(*tert*-뷰톡시)카보닐]({2-[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)카바모일]에틸})아미노}프로필)-N-메틸카바메이트**

[0621] 중간체 60은 중간체 59 (209 mg, 0.41 mmol) 및 중간체 3 (85 mg, 0.37 mmol)으로부터 출발하여 중간체 31의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 표제 화합물 (70 mg, 0.11 mmol, 29% 수율)을 얻었다.

[0622] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 659.4 (방법 1)

[0623] **중간체 61: N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-3-{[3-(메틸아미노)프로필]아미노}프로판아마이드**

[0624] 중간체 61은 *tert*-뷰틸 N-(3-{[(*tert*-뷰톡시)카보닐]({2-[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)카바모일]에틸})아미노}프로필)-N-메틸카바메이트 (중간체 60, 70 mg, 0.1 mmol)로부터 출발하여 중간체 21의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 표제 화합물 (60 mg, 수율은 정량적으로 추정)을 얻었다.

[0625] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 458.1 (방법 1)

[0626] **중간체 62: N-(4-브로모피리딘-2-일)-3-(4-메탄설포닐피페라진-1-일)프로판아마이드**

[0627] 중간체 62는 N-(4-브로모피리딘-2-일)프로프-2-엔아마이드 (중간체 29, 200 mg, 0.88 mmol) 및 1-메틸설포닐피페라진 (289 mg, 1.76 mmol)으로부터 출발하여 중간체 30의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 표제 화합물 (190 mg, 0.49 mmol, 55% 수율)을 얻었다.

[0628] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 393.0 (방법 1)

[0629] **중간체 63: 6-[2-플루오로-5-(프로판-2-일)페닐]피리다진-4-아민**

[0630] MeCN (8 mL) 및 물 (3 mL) 내 6-클로로피리다진-4-아민 (200 mg, 1.54 mmol), Pd(dppf)Cl_2 DCM (109 mg, 0.15 mmol) 및 (2-플루오로-5-아이소프로필페닐)보론산 (421 mg, 2.32 mmol)의 혼합물을 2분 동안 N_2로 탈기시키고, 그러고 나서 KF (228 mg, 3.86 mmol)를 첨가하고, 혼합물에 MW를 조사하였다 (110℃, 3시간). 냉각시킨 후, 혼합물을 물로 처리하고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 분리하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 증발시켰다. 잔류물을 Biotage 실리카 NH 카트리지 (100% EtOAc) 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 중간체 63 (290 mg, 1.25 mmol, 81% 수율)을 얻었다.

[0631] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 232 (방법 1)

[0632] **중간체 64: 6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-N-[2-(4-메틸피페라진-1-카보닐)-1-{[2-(트라이메틸실릴)에톡시]메틸}-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일]피리다진-4-아민**

[0633] 중간체 64는 중간체 10 (70 mg, 0.13 mmol) 및 1-메틸피페라진 (16 mg, 0.16 mmol)으로부터 출발하여 중간체 11의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 표제 화합물 (46 mg, 0.08 mmol, 57% 수율)을 얻었다.

[0634] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 596.3 (방법 1)

[0635] **중간체 66: 2-하이드록시-1-(4-메틸피페라진-1-일)에탄-1-온**

[0636] 적절한 플라스크 내에서, 1-메틸피페라진 (2.9 mL, 26.15 mmol)을 1,4-다이옥산 (5 mL) 내 2-하이드록시아세트산 에틸 에스터 (3.09 mL, 32.66 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 상기 플라스크를 밀봉하고 반응 혼합물을 밤새 120℃에서 교반하였다. 혼합물을 RT에 이르도록 두고 감압 하에 농축시켰다. 조물질을 Biotage 실리카 카트리지 (DCM 내지 4% MeOH) 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 걸쭉한(thick) 무색 오일로서 중간체 66 (642 mg, 4.06 mmol, 12% 수율)을 얻었다.

[0637] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로폼-d*) δ ppm 4.16 (s, 2 H), 3.66 - 3.75 (m, 2 H), 3.25 - 3.34 (m, 2 H), 2.41 (q, *J*=5.06 Hz, 4 H), 2.32 (s, 3 H).

[0638] **중간체 67: 2-[(4-클로로퀴놀린-7-일)옥시]-1-(4-메틸피페라진-1-일)에탄-1-온**

[0639] 중간체 67은 4-클로로-7-하이드록시퀴놀린 (300 mg, 1.67 mmol) 및 중간체 66 (396 mg, 2.5 mmol)으로부터 출발하여 중간체 20의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 표제 화합물 (402 mg, 1.26 mmol, 75% 수율)을

얻었다.

[0640] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 320.1 (방법 1)

[0641] **중간체 68: 4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}-N-메틸-N-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]-1-{[2-(트라이메틸실릴)에톡시]메틸}-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-2-카복스아마이드**

[0642] 중간체 68은 중간체 10 (70 mg, 0.13 mmol) 및 N-메틸-2-(4-메틸피페라진-1-일)에탄아민 (24 mg, 0.15 mmol)으로부터 출발하여 중간체 11의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 표제 화합물 (60 mg, 0.09 mmol, 72% 수율)을 얻었다.

[0643] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 653.4 (방법 1)

[0644] **중간체 69: 4-클로로-7-{2-[4-(2,2,2-트라이플루오로에틸)피페라진-1-일]에톡시}퀴놀린**

[0645] 바이알 내에서, THF (2 mL) 내 중간체 21 (100 mg, 0.34 mmol)의 용액에, RT에서, DIPEA (0.18 mL, 1.03 mmol)에 이어서 2,2,2-트라이플루오로에틸 트라이플루오로메탄설포네이트 (0.07 mL, 0.52 mmol)를 첨가하였다. 상기 바이알을 밀봉하고 밤새 50℃에서 쉐이킹하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 MeOH로 용해시키고, SCX 상에 충전시키고 MeOH로 세척하고 MeOH 내 1 N NH_3로 용리하였다. 염기성 분획을 수집하고 증발시켜 백색 고체로서 중간체 69 (83 mg, 0.22 mmol, 65% 수율)를 얻고 이를 그대로 사용하였다.

[0646] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 374.1 (방법 1)

[0647] **중간체 70: *tert*-뷰틸 N-{2-[(4-클로로퀴놀린-7-일)옥시]에틸}-N-메틸카바메이트**

[0648] 중간체 70은 4-클로로-7-하이드록시퀴놀린 (300 mg, 1.67 mmol) 및 1,1-다이메틸에틸 (2-하이드록시에틸)메틸카바메이트 (450 mg, 2.57 mmol)로부터 출발하여 중간체 20의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 표제 화합물 (653 mg, 회수는 정량적으로 추정)을 얻었다.

[0649] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 337.2 (방법 1)

[0650] **중간체 71: {2-[(4-클로로퀴놀린-7-일)옥시]에틸}(메틸)아민**

[0651] 중간체 71은 중간체 70 (653 mg, 1.93 mmol)으로부터 출발하여 중간체 21의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 표제 화합물 (365 mg, 1.54 mmol, 79% 수율)을 얻었다.

[0652] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 237.1 (방법 1)

[0653] **중간체 72: N-{2-[(4-클로로퀴놀린-7-일)옥시]에틸}-N-메틸옥세탄-3-아민**

[0654] 중간체 72는 중간체 71 (180 mg, 0.76 mmol) 및 3-옥세타논 (165 mg, 2.29 mmol)으로부터 출발하여 중간체 22의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 표제 화합물 (168 mg, 0.57mmol, 75% 수율)을 얻었다.

[0655] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 293.1 (방법 1)

[0656] **중간체 73: *tert*-뷰틸 N-(3-아세트아마이도프로필)카바메이트**

[0657] TEA (0.96 mL, 6.89 mmol) 및 아세트산 아세틸 에스터 (0.59 mL, 6.31 mmol)를 DCM (28.7 mL) 내 *tert*-뷰틸 *N*-(3-아미노프로필)카바메이트 (1.0 g, 5.74 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 교반하고, 그러고 나서 휘발물질을 진공 하에 제거하고, 잔류물을 EtOAc 및 NH_4Cl의 s.s. 사이에 분배하고, 상을 분리하고, 유기상을 $NaHCO_3$의 s.s.로 세척하고, 그러고 나서 증발시켜 *tert*-뷰틸 N-(3-아세트아마이도프로필)카바메이트 (1.1 g, 5.09 mmol, 89% 수율)를 얻었다.

[0658] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로폼-d*) δ ppm 6.24 (br. s., 1 H), 4.91 (br. s., 1 H), 3.30 (q, *J*=6.31 Hz, 2 H), 3.13 - 3.24 (m, 2 H), 2.01 (s, 3 H), 1.63 (quin, *J*=6.22 Hz, 2 H), 1.43 - 1.46 (s, 9 H).

[0659] **중간체 74: N-(3-아자니움일프로필)아세트아마이드 클로라이드**

[0660] 1,4-다이옥산 내 4 N HCl (11.44 mL, 45.77 mmol)을 1,4-다이옥산 (8 mL) 내 중간체 73 (1.1 g, 5.09 mmol)의 빙냉 용액에 적가하였다. 혼합물을 RT에서 72시간 동안 교반하고, 그러고 나서 휘발물질을 진공 하에 제거하여 중간체 74 (990 mg, 회수는 정량적으로 추정)를 얻었다.

[0661] ^{1}H NMR (400 MHz, *DMSO-d*$_6$) δ ppm 7.87 - 8.14 (m, 4 H), 3.09 (q, *J*=6.60 Hz, 2 H), 2.71 - 2.84 (m, 2 H), 1.82 (s, 3 H), 1.63 - 1.73 (m, 2 H).

[0662] **중간체 75: N-(4-브로모피리딘-2-일)-3-[(3-아세트아마이도프로필)아미노]프로판아마이드**

[0663] 중간체 75는 중간체 29 (250 mg, 1.10 mmol) 및 중간체 74 (168 mg, 1.10 mmol)로부터 출발하여 중간체 30의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 표제 화합물 (150 mg, 0.44 mmol, 40% 수율)을 얻었다.

[0664] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 345.0 (방법 1)

[0665] **중간체 76: *tert*-뷰틸 N-{2-[(4-브로모피리딘-2-일)카바모일]에틸}-N-(3-아세트아마이도프로필)카바메이트**

[0666] 중간체 76은 중간체 75 (150 mg, 0.44 mmol)로부터 출발하여 중간체 59의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 표제 화합물 (100 mg, 0.23 mmol, 52% 수율)을 얻었다.

[0667] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 444.2 (방법 1)

[0668] **중간체 77: *tert*-뷰틸 N-{2-[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)카바모일]에틸}-N-(3-아세트아마이도프로필)카바메이트**

[0669] 중간체 77은 중간체 76 (130 mg, 0.29 mmol) 및 중간체 3 (65 mg, 0.29 mmol)으로부터 출발하여 중간체 31의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 표제 화합물 (60 mg, 0.10 mmol, 35% 수율)을 얻었다.

[0670] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 588.2 (방법 2)

[0671] **중간체 78: N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-3-[(3-아세트아마이도프로필)아미노]프로판아마이드**

[0672] 중간체 78은 중간체 77 (60 mg, 0.1 mmol)로부터 출발하여 중간체 21의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 표제 화합물 (40 mg, 0.08 mmol, 80% 수율)을 얻었다.

[0673] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 486.0 (방법 2)

[0674] **중간체 79: *tert*-뷰틸 N-(3-메탄설폰아마이도프로필)카바메이트**

[0675] *tert*-뷰틸 *N*-(3-아미노프로필)카바메이트 (1.0 g, 5.74 mmol)를 THF (20 mL) 내에 용해시키고 얼음조로 냉각시키고, TEA (1.6 mL, 11.48 mmol)를 첨가하고 이어서 메탄설포닐 클로라이드 (0.58 mL, 7.46 mmol)를 적가하였다. 침전물이 관찰되었다. 혼합물을 RT에 이르도록 두고 2시간 동안 교반하고, 물 및 EtOAc를 첨가하고, 상을 분리하고, 유기상을 NH_4Cl의 s.s.로, 그러고 나서 $NaHCO_3$의 s.s.로 세척하고, 건조시키고 증발시켜 중간체 79 (1.1 g, 4.36 mmol, 76% 수율)를 얻었다.

[0676] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로폼-d*) δ ppm 5.31 (br. s., 1 H), 4.74 (br. s., 1 H), 3.28 (q, *J*=6.38 Hz, 2 H), 3.15 - 3.22 (m, 2 H), 2.94 - 2.99 (m, 3 H), 1.73 (quin, *J*=6.11 Hz, 2 H), 1.41 - 1.49 (m, 9 H).

[0677] **중간체 80: N-(3-아자니움일프로필)메탄설폰아마이드 클로라이드**

[0678] 중간체 80은 중간체 79 (1.1 g, 4.36 mmol)로부터 출발하여 중간체 74의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 표제 화합물 (910 mg, 회수는 정량적으로 추정)을 얻었다.

[0679] ^{1}H NMR (400 MHz, *DMSO-d*$_6$) δ ppm 8.07 (br. s., 3 H), 7.16 (t, *J*=6.05 Hz, 1 H), 2.97 - 3.08 (m, 2 H), 2.91 (s, 3 H), 2.76 - 2.88 (m, 2 H), 1.77 (quin, *J*=7.21 Hz, 2 H)

[0680] **중간체 81: N-(4-브로모피리딘-2-일)-3-[(3-메탄설폰아마이도프로필)아미노]프로판아마이드**

[0681] 중간체 81은 중간체 29 (250 mg, 1.10 mmol) 및 중간체 80 (312 mg, 1.65 mmol)으로부터 출발하여 중간체 30의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 표제 화합물 (400 mg, 1.05 mmol, 95% 수율)을 얻었다.

[0682] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 381.0 (방법 1)

[0683] **중간체 82: *tert*-뷰틸 N-{2-[(4-브로모피리딘-2-일)카바모일]에틸}-N-(3-메탄설폰아마이도프로필)카바메이트**

[0684] 중간체 82는 중간체 81 (400 mg, 1.05 mmol)로부터 출발하여 중간체 59의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어

표제 화합물 (310 mg, 0.65 mmol, 61% 수율)을 얻었다.

[0685] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 481.0 (방법 1)

[0686] **중간체 83: *tert*-뷰틸 N-{2-[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)카바모일]에틸}-N-(3-메탄설폰아마이도프로필)카바메이트**

[0687] 중간체 83은 중간체 82 (260 mg, 0.54 mmol) 및 중간체 3 (110 mg, 0.49 mmol)으로부터 출발하여 중간체 31의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 표제 화합물 (130 mg, 0.21 mmol, 42% 수율)을 얻었다.

[0688] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 622.2 (방법 2)

[0689] **중간체 84: N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-3-[(3-메탄설폰아마이도프로필)아미노]프로판아마이드**

[0690] 중간체 84는 중간체 83 (130 mg, 0.21 mmol)으로부터 출발하여 중간체 21의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 표제 화합물 (80 mg, 0.15 mmol, 73% 수율)을 얻었다.

[0691] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 522.2 (방법 2)

[0692] **중간체 85: 4-브로모-N-[3-(4-메틸피페라진-1-일)프로필]피리딘-2-아민**

[0693] K_2CO_3 (707 mg, 5.11 mmol)를 DMSO (3 mL) 내 3-(4-메틸피페라진-1-일)프로판-1-아민 (0.44 mL, 2.56 mmol) 및 4-브로모-2-플루오로피리딘 (300 mg, 1.7 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 밤새 90℃에서 교반하였다. 다음날, 혼합물이 RT에 이르도록 하고, 고체를 여과제거하고 버리고, 조물질을 Biotage C18 카트리지 (H_2O+0.1% NH_4OH 내지 90% MeCN) 상에서 역상 플래시 크로마토그래피로 정제하여 중간체 85 (320 mg, 1.02 mmol, 60% 수율)를 얻었다.

[0694] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 315.2 (방법 2)

[0695] **중간체 86: *tert*-뷰틸 N-(4-브로모피리딘-2-일)-N-[3-(4-메틸피페라진-1-일)프로필]카바메이트**

[0696] THF 내 리튬 비스(트라이메틸실릴)아마이드 1 N 용액 (1.23 mL, 1.23 mmol)을 N_2 하에서 THF (6 mL) 내 중간체 85 (320 mg, 1.02 mmol)의 빙냉 용액에 적가하였다. 동일한 온도에서 10분 동안 교반한 후, 다이-*tert*-뷰틸 다이카보네이트 (268 mg, 1.23 mmol)를 첨가하고, 반응물을 RT에 이르도록 두고 5시간 동안 교반하였다. 전환이 완료되지 않아, 추가의 THF 내 리튬 비스(트라이메틸실릴)아마이드 1 N 용액 (1.23 mL)을 첨가한 다음 5분 후에 다이-*tert*-뷰틸 다이카보네이트 (267 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 밤새 RT에서 교반하였다. 다음날, 전환이 완료되지 않아 추가의 THF 내 리튬 비스(트라이메틸실릴)아마이드 1 N 용액 (2.46 mL)을 첨가한 다음 5분 후에 다이-*tert*-뷰틸 다이카보네이트 (540 mg)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 RT에서 24시간 동안 교반하였다. 물 및 EtOAc를 첨가하고, 생성물을 EtOAc로 추출하고(3회), 유기층을 수집하고, 건조시키고 증발시켰다. 조물질을 Biotage 실리카 NH 카트리지 (cHex 내지 EtOAc 내 5% MeOH) 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 중간체 86 (210 mg, 0.51 mmol, 50% 수율)을 얻었다.

[0697] **중간체 87: *tert*-뷰틸 N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-N-[3-(4-메틸피페라진-1-일)프로필]카바메이트**

[0698] 중간체 87은 중간체 86 (203 mg, 0.49 mmol) 및 중간체 3 (10 mg, 0.45 mmol)으로부터 출발하여 중간체 13의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 표제 화합물 (58 mg, 0.10 mmol, 23% 수율)을 얻었다.

[0699] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 556.3 (방법 2)

[0700] **중간체 88: N-(4-브로모피리딘-2-일)-3-[4-(2,2,2-트라이플루오로에틸)피페라진-1-일]프로판아마이드**

[0701] 중간체 88은 중간체 29 (300 mg, 1.1 mmol) 및 1-(2,2,2-트라이플루오로에틸)피페라진 (200 mg, 1.19 mmol)으로부터 출발하여 중간체 30의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 표제 화합물 (220 mg, 0.56 mmol, 63%)을 얻었다.

[0702] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 397.0 (방법 1)

[0703] **중간체 89: 2-(트라이메틸실릴)에틸 카바메이트**

[0704] 1,1'-카보닐다이이미다졸 (9.9 g, 60.9 mmol)을 건조 톨루엔 (50 mL) 내 2-(트라이메틸실릴)에탄올 (6.0 g,

50.7 mmol)의 교반 현탁액에 첨가하였다. 반응물을 RT에서 5시간 동안 교반한 후, 암모늄 하이드록사이드 용액(물 중 28% NH_4OH, 10 mL)을 첨가하였다. 이 혼합물을 밤새 격렬하게 교반하였다. 상을 분리하고, 유기상을 브라인으로 세척하고, 그러고 나서 상 분리기를 통해 여과하고 진공 하에 농축시켰다. 잔류물에 EtOAc를 넣고, 브라인 (5x)으로 세척하고, 그러고 나서 여과하고 증발시켜, 냉각시 고형화(solidify)되는 무색 오일로서 중간체 89 (7.5 g, 46.5 mmol, 92% 수율)를 얻었다.

[0705] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로폼-d*) δ ppm 4.52 (br. s., 2 H), 4.10 - 4.22 (m, 2 H), 0.93 - 1.07 (m, 2 H), 0.05 (s, 9 H).

[0706] **중간체 90: 6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-아민**

[0707] **방법 A**

[0708] **단계 1:** 4,6-다이클로로-3-메틸피리다진 (400 mg, 2.45 mmol)을 RT에서 1,4-다이옥산 (3 mL) 내 암모늄 하이드록사이드 용액 (물 중 28% NH_4OH, 3 mL)의 교반 용액에 첨가하였다. 바이알을 닫고 반응물을 90℃에서 40시간 동안 가온하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 Biotage 실리카 NH 카트리지 (EtOAc) 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 6-클로로-3-메틸피리다진-4-아민 (210 mg)을 얻었다.

[0709] **단계 2:** MeCN (8 mL) 및 H_2O (2 mL) 내 $PdCl_2(PPh_3)_2$ DCM (50 mg, 0.07 mmol), KF (115 mg, 1.95 mmol), (5-클로로-2-플루오로페닐) 보론산 (170 mg, 0.97 mmol)의 혼합물을 2분 동안 N_2로 탈기시키고, 그러고 나서 6-클로로-3-메틸피리다진-4-아민 (110 mg, 0.77 mmol)을 첨가하고, 혼합물에 MW를 조사하였다(110℃, 1시간 15분). 냉각시킨 후, 혼합물을 물로 처리하고 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 분리하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 증발시켰다. 잔류물을 Biotage 실리카 NH 카트리지 (DCM 내지 3% MeOH) 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-아민 (100 mg, 0.42 mmol, 55% 수율)을 얻었다.

[0710] **방법 B**

[0711] 적절한 바이알 내에서, 4-클로로-6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진 (중간체 33 (500 mg, 1.94 mmol), 2-트라이메틸실릴에틸 카바메이트 (중간체 89, 361 mg, 2.24 mmol), Xantphos (171 mg, 0.30 mmol) 및 K_3PO_4 (837 mg, 3.89 mmol)를 1,4-다이옥산 (15 mL) 내에서 혼합하고, N_2를 2분 동안 버블링한 후, $Pd_2(dba)_3$ (184 mg, 0.20 mmol)를 첨가하고, 그러고 나서 상기 바이알을 밀봉하고 100℃에서 5시간 동안 MW를 조사하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고 여과하였다. 여과액을 감압 하에 농축시키고, 조물질을 Biotage 실리카 NH 카트리지 (cHex 내지 15% EtOAc) 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 Teoc 생성물인 중간체 (400 mg)를 얻고, 이를 DMF (5 mL) 내 CsF (297 mg, 1.94 mmol)와 혼합하고, 45℃에서 밤새 가열하였다. 이를 RT에 이르도록 두고, SCX 카트리지 (20g) 상에 충전시키고 MeOH로 세척하고 MeOH 내 1 N NH_3로 용리하였다. 염기성 분획을 수집하고 증발시키고, 잔류물을 Biotage 실리카 NH 카트리지 (DCM 내지 3% MeOH) 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 중간체 90 (170 mg, 0.71 mmol, 37% 수율)을 얻었다.

[0712] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 228.0 (방법 1)

[0713] **중간체 91: 메틸 4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}-1-{[2-(트라이메틸실릴)에톡시]메틸}-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-2-카복실레이트**

[0714] 중간체 91은 중간체 5 (284 mg, 0.83 mmol) 및 중간체 90 (210 mg, 0.75 mmol)으로부터 출발하여 중간체 9의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 표제 화합물 (100 mg, 0.18 mmol, 25% 수율)을 얻었다.

[0715] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 542.2 (방법 1)

[0716] **중간체 92: 리튬 4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}-1-{[2-(트라이메틸실릴)에톡시]메틸}-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-2-카복실레이트**

[0717] 중간체 92는 중간체 91 (100 mg, 0.18 mmol)로부터 출발하여 중간체 10의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 표제 화합물 (90 mg, 0.17 mmol, 94% 수율)을 얻었다.

[0718] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 528.1 (방법 1)

[0719] **중간체 93: 4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}-N-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]-1-{[2-(트라이메틸실릴)에톡시]메틸}-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-2-**

[0720] 중간체 93은 중간체 92 (45 mg, 0.08 mmol) 및 1-(2-아미노에틸)-4-메틸피페라진 (16 mg, 0.11 mmol)으로부터 출발하여 중간체 11의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 표제 화합물 (40 mg, 0.06 mmol, 73% 수율)을 얻었다.

[0721] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 653.3 (방법 2)

[0722] **중간체 94: 4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}-N-메틸-N-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]-1-{[2-(트라이메틸실릴)에톡시]메틸}-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-2-카복스아마이드**

[0723] 중간체 94는 중간체 92 (45 mg, 0.08 mmol) 및 N-메틸-2-(4-메틸피페라진-1-일)에탄아민 (17 mg, 0.11 mmol)으로부터 출발하여 중간체 11의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 표제 화합물 (60 mg, 회수는 정량적으로 추정)을 얻었다.

[0724] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 667.4 (방법 1)

[0725] **비교 화합물을 위한 중간체**

[0726] **중간체 95: *tert*-뷰틸 N-[(tert-뷰톡시)카보닐]-N-(4-클로로피리미딘-2-일)카바메이트**

[0727] DCM (8 mL) 내 4-클로로-2-피리미딘아민 (200 mg, 1.54 mmol)과 DMAP (38 mg, 0.31 mmol), TEA (0.04 mL, 0.31 mmol) 및 다이-*tert*-뷰틸 다이카보네이트 (674 mg, 3.09 mmol)의 혼합물을 RT에서 3시간 동안 교반하였다. 휘발물질을 진공 하에 제거하고, 잔류물을 Biotage 실리카 카트리지 (cHex 내지 20% EtOAc) 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 백색 왁스로서 중간체 95 (500 mg, 1.52 mmol, 98% 수율)를 얻었다.

[0728] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 330.3 (방법 1)

[0729] **중간체 96: *tert*-뷰틸 N-[(tert-뷰톡시)카보닐]-N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}피리미딘-2-일)카바메이트**

[0730] 중간체 96은 중간체 95 (113 mg, 0.34 mmol) 및 중간체 3 (70 mg, 0.31 mmol)으로부터 출발하여 중간체 31의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 백색 고체로서 표제 화합물 (30 mg, 0.06 mmol, 18% 수율)을 얻었다.

[0731] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 517.4 (방법 1)

[0732] **중간체 97: 2-클로로-3-{[2-(트라이메틸실릴)에톡시]메틸}-3H-이미다조[4,5-b]피리딘**

[0733] N_2 하에서 2-클로로-1H-이미다조[4,5-b]피리딘 (200 mg, 1.3 mmol)을 THF (8 mL) 내에 현탁시키고, DIPEA (0.68 mL, 3.91 mmol), 이어서 2-(클로로메톡시)에틸-트라이메틸실레인 (0.3 mL, 1.69 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 4시간 동안 환류에서 교반하였다. 그러고 나서 이를 RT에 이르도록 두고, 물 및 EtOAc를 첨가하고, 생성물을 EtOAc로 여러번 추출하고, 유기상을 수집하고, 건조시키고 증발시켰다. 조물질을 Biotage 실리카 카트리지 (cHex 내지 100% EtOAc) 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 오일로서 중간체 97 (180 mg, 0.63 mmol 49 % 수율)을 얻었다.

[0734] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 284. 2 (방법 1)

[0735] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로폼-d*) δ ppm 8.40 (dd, *J*=4.8, 1.3 Hz, 1 H), 7.99 (dd, *J*=8.0, 1.4 Hz, 1 H), 7.29 (d, *J*=5.0 Hz, 1 H), 5.71 (s, 2 H), 3.61 - 3.72 (m, 2 H), 0.91 - 1.00 (m, 2 H), -0.05 (s, 9 H).

[0736] **중간체 98: 6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-N-(3-{[2-(트라이메틸실릴)에톡시]메틸}-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일)피리다진-4-아민**

[0737] 중간체 98은 중간체 97 (113 mg, 0.40 mmol) 및 중간체 3 (70 mg, 0.31 mmol)으로부터 출발하여 중간체 31의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 노란색 고체로서 표제 화합물 (35 mg, 0.07 mmol, 24% 수율)을 얻었다.

[0738] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 471.4 (방법 1)

[0739] **중간체 99: *tert*-뷰틸 N-{4-[(6-클로로피리다진-4-일)아미노]피리딘-2-일}카바메이트**

[0740] 건조 1,4-다이옥산 (16 mL) 내 6-클로로피리다진-4-아민 (600 mg, 4.63 mmol), *tert*-뷰틸 4-브로모피리딘-2-일카바메이트 (1.52 g, 5.56 mmol) 및 소듐 *tert*-뷰톡사이드 (0.94 g, 9.73 mmol)의 혼합물을 2분 동안 N_2로 탈기시키고, 그러고 나서 Xantphos (400 mg, 0.69 mmol) 및 $Pd_2(dba)_3$ (0.42 mg, 0.46 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 105℃에서 1시간 동안 MW를 조사하였다. 전환이 완료되어, 혼합물을 MeOH 내에 현탁시키고, 불용성 고체를 여과제거하였다. 용액을 증발시키고 Biotage 실리카 NH 카트리지 (DCM 내지 3% MeOH) 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 중간체 99 (256 mg, 0.8 mmol, 17% 수율)를 얻었다.

[0741] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 322.2 (방법 1)

[0742] **중간체 100: 메틸 3-{5-[(2-{[(*tert*-뷰톡시)카보닐]아미노}피리딘-4-일)아미노]피리다진-3-일}-2-플루오로벤조에이트**

[0743] K_2CO_3 (77 mg, 0.56 mmol)를 1,2-다이메톡시에테인 (4 mL)/ H_2O (0.500 mL) 내 중간체 99 (70 mg, 0.21 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (32.3 mg, 0.030 mmol) 및 (2-플루오로-3-메톡시카보닐페닐)보론산 (83 mg, 0.42 mmol)의 교반 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 N_2로 탈기시켰다. 바이알을 닫고 90℃에서 3시간 동안 가온하였다. 냉각시킨 후, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 H_2O로 처리하고 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 분리하고, 건조시키고 증발시켰다. 잔류물을 Biotage 실리카 카트리지 (DCM 내지 3% MeOH) 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 중간체 100 (25 mg, 0.06 mmol, 20% 수율)을 얻었다.

[0744] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 440.1 (방법 2)

[0745] **중간체 101: 4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-올 하이드로브로마이드**

[0746] 물 중 HBr 48% (10.1 mL, 89.29 mmol)를 N-[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]-7-메톡시퀴놀린-4-아민 (중간체 27, 850 mg, 2.23 mmol)에 첨가하였다. 바이알을 닫고, 혼합물을 120℃에서 48시간 동안 교반하였다. 냉각시킨 후, 수성 용액을 증발시켜 완전히 건조시키고, 그러고 나서 잔류물을 DCM/MeOH 내에 현탁시키고, 백색 고체를 여과에 의해 수집하여 제1 수확물을 얻었다. 모액을 증발시키고, 잔류물을 DCM과 함께 분쇄하고 다시 여과하여 제2 수확물을 얻고, 이를 상기 제1 수확물과 혼합하여 4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-올 하이드로브로마이드 (785 mg, 1.75 mmol, y= 79%)를 얻었다.

[0747] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 367.0 (방법 2)

[0748] **중간체 102: 에틸 N-[2-(1-메틸피페리딘-4-일)에틸]카바메이트**

[0749] 0℃에서 N_2 하에서, 에틸 클로로포메이트 (470 mg, 4.33 mmol)를 건조 THF (10 mL) 내 2-(1-메틸피페리딘-4-일)에탄-1-아민 (560 mg, 3.94 mmol) 및 TEA (0.6 mL, 4.33 mmol)의 교반 용액에 적가하였다. 20분 후, 반응물을 RT에서 가온하고 1시간 동안 교반하고, 그러고 나서 용매를 감압에 의해 제거하였다. 잔류물을 DCM 내에 용해시키고, 유기상을 물로 세척하였다. 유기층을 분리하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 증발시켰다. 잔류물을 Biotage 실리카 NH 카트리지 (DCM 내지 2 % MeOH) 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 에틸 N-[2-(1-메틸피페리딘-4-일)에틸]카바메이트 (450 mg, 2.1 mmol, y= 53 %)를 얻었다.

[0750] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 215.1 (방법 2)

[0751] **중간체 103: 메틸[2-(1-메틸피페리딘-4-일)에틸]아민**

[0752] RT에서 N_2 하에서, 건조 THF (10 mL) 내 에틸 N-[2-(1-메틸피페리딘-4-일)에틸]카바메이트 (중간체 102, 440 mg, 2.05 mmol)의 용액을 THF 내 $LiAlH_4$ 2 M (2.57 mL, 5.13 mmol)의 교반 용액에 적가하였다. 반응물을 3시간 동안 환류에서 교반하였다. 혼합물을 RT에 이르도록 두고, 그러고 나서 0-5℃에서 냉각시킨 후, THF 내 0.2 ml의 물, 이어서 THF 내 0.2 ml의 물 및 0.3 ml의 NaOH 15%을 첨가하였다. 혼합물을 RT에서 가온하고, 30분 동안 교반하고, 그러고 나서 이를 celite® 패드 상에서 여과하였다. 용매를 감압에 의해 제거하여 메틸[2-(1-메틸피페리딘-4-일)에틸]아민 (300 mg, 1.92 mmol, y= 93%)을 얻고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[0753] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 157.1 (방법 1)

[0754] **중간체 104: *tert*-뷰틸 N-[3-(메탄설포닐옥시)프로필]-N-메틸카바메이트**

[0755] 중간체 104는 *tert*-뷰틸 (3-하이드록시프로필)(메틸)카바메이트 (1 g, 6.28 mmol)로부터 출발하여 중간체 79의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 표제 화합물 (1.32 g, 4.94 mmol, y= 93%)을 얻었다.

[0756] LC-MS (ESI): *m*/*z* (M+1): 268.1 (방법 1)

[0757] **중간체 105: *tert*-뷰틸 N-{3-[(3-하이드록시프로필)아미노]프로필}-N-메틸카바메이트**

[0758] 바이알 내에서, MeCN (5 mL) 내 *tert*-뷰틸 N-[3-(메탄설포닐옥시)프로필]-N-메틸카바메이트 (중간체 104, 650 mg, 2.43 mmol)의 용액에 3-아미노-1-프로판올 (0.93 mL, 12.16 mmol)을 첨가하고, 상기 바이알을 밀봉하고 70 ℃에서 9시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 DCM 내에 용해시키고 유기 용액을 $NaHCO_3$의 포화 용액, 물로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 여과하였다. 용매를 감압 하에 제거하여 무색의 걸쭉한 오일로서 *tert*-뷰틸 N-{3-[(3-하이드록시프로필)아미노]프로필}-N-메틸카바메이트 (487 mg, 1.98 mmol, y= 81%)를 얻고, 이를 그대로 사용하였다.

[0759] LC-MS (ESI): *m*/*z* (M+1): 247.5 (방법 1)

[0760] **중간체 106: *tert*-뷰틸 N-(3-{[(*tert*-뷰톡시)카보닐](메틸)아미노}프로필)-N-(3-하이드록시프로필)카바메이트**

[0761] 중간체 106은 *tert*-뷰틸 N-{3-[(3-하이드록시프로필)아미노]프로필}-N-메틸카바메이트 (중간체 105, 485 mg, 1.97 mmol)로부터 출발하여 중간체 59의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 표제 화합물 (780 mg, 회수는 정량적으로 추정)을 얻었다.

[0762] LC-MS (ESI): *m*/*z* (M+1): 347.3 (방법 1)

[0763] **중간체 107: *tert*-뷰틸 N-(3-브로모프로필)-N-(3-{[(tert-뷰톡시)카보닐](메틸)아미노}프로필)카바메이트**

[0764] DCM (15 mL) 내 *tert*-뷰틸 N-(3-{[(*tert*-뷰톡시)카보닐](메틸)아미노}프로필)-N-(3-하이드록시프로필)카바메이트 (중간체 106, 380 mg, 1.1 mmol) 및 PPh_3 (433 mg, 1.65 mmol)의 교반 용액에, DCM (3 mL) 내 CBr_4 (546 mg, 1.65 mmol)의 용액을 0℃ 그리고 N_2 분위기 하에 부분씩 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시키고 조물질을 Biotage 실리카 카트리지 (cHex 내지 30 % EtOAc) 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 무색의 걸쭉한 오일로서 *tert*-뷰틸 N-(3-브로모프로필)-N-(3-{[(*tert*-뷰톡시)카보닐](메틸)아미노}프로필)카바메이트 (196 mg, 0.48 mmol, y= 44 % 수율)를 얻었다.

[0765] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로폼-d*) δ ppm 3.38 - 3.48 (m, 2 H), 3.34 (t, *J*=6.93 Hz, 2 H), 3.22 (d, *J*=7.04 Hz, 4 H), 2.87 (s, 3 H), 2.06 - 2.20 (m, 2 H), 1.71 - 1.85 (m, 2 H), 1.43 - 1.54 (m, 18 H).

[0766] **중간체 108: *tert*-뷰틸 N-(3-{[(*tert*-뷰톡시)카보닐]({3-[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-일)옥시]프로필})아미노}프로필)-N-메틸카바메이트**

[0767] 바이알 내에서, DMF (8 mL) 내 4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-올 (중간체 28, 320 mg, 0.87 mmol) 및 K_2CO_3 (274 mg, 1.98 mmol)의 혼합물에, RT에서, *tert*-뷰틸 N-(3-브로모프로필)-N-(3-{[(*tert*-뷰톡시)카보닐](메틸)아미노}프로필)카바메이트 (중간체 107, 321 mg, 0.78 mmol)를 첨가하였다. 상기 바이알을 밀봉하고, 50℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고 여과하였다. 여과액을 EtOAc로 추가로 희석시키고, 물로 2회 세척하고, 유기상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 여과하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 조물질을 Biotage 실리카 카트리지 (DCM 내지 3 % MeOH) 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 연한 노란색 폼으로서 *tert*-뷰틸 N-(3-{[(*tert*-뷰톡시)카보닐]({3-[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-일)옥시]프로필})아미노}프로필)-N-메틸카바메이트(149 mg, 0.21 mmol, y= 27%)를 얻었다.

[0768] LC-MS (ESI): *m*/*z* (M+1): 695.3 (방법 1)

[0769] **중간체 109: N-[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]-7-(3-{[3-(메틸아미노)프로필]아미노}프로폭시)퀴놀린-4-아민**

[0770] 중간체 109는 *tert*-뷰틸 N-(3-{[(*tert*-뷰톡시)카보닐]({3-[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-일)옥시]프로필})아미노}프로필)-N-메틸카바메이트 (중간체 108, 149 mg, 0.21 mmol)로부터 출발하여 중간체 21의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 표제 화합물 (121 mg, 회수는 정량적으로 추정)을 얻었

다.

[0771] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 495.2 (방법 2)

[0772] **중간체 110: cis *tert*-뷰틸 5-(2-하이드록시에틸)-옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2-카복실레이트**

[0773] 바이알 내에서, MeCN (3.5 mL) 내 cis-2-boc-헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤 (250 mg, 1.18 mmol) 및 K_2CO_3 (162.76 mg, 1.18 mmol)의 혼합물에 2-브로모에탄올 (0.08 mL, 1.18 mmol)을 RT에서 첨가하고, 상기 바이알을 밀봉하고 80℃에서 밤새 교반하였다.

[0774] 반응 혼합물을 EtOAC로 세척하면서 여과하였다. 용액을 진공 하에 증발시켜 cis *tert*-뷰틸 5-(2-하이드록시에틸)-옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2-카복실레이트 (320 mg, 회수는 정량적으로 추정)를 얻고 그대로 사용하였다.

[0775] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 256.8 (방법 2)

[0776] **중간체 111: cis *tert*-뷰틸 5-{2-[(4-클로로퀴놀린-7-일)옥시]에틸}-옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2-카복실레이트**

[0777] 중간체 111은 4-클로로-7-하이드록시퀴놀린 (150 mg, 0.83 mmol) 및 cis *tert*-뷰틸 5-(2-하이드록시에틸)-옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2-카복실레이트 (중간체 110, 320 mg, 1.18 mmol)로부터 출발하여 중간체 17의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 표제 화합물 (700 mg, 회수는 정량적으로 추정)을 얻었다.

[0778] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 418.2 (방법 1)

[0779] **중간체 112: cis *tert*-뷰틸 5-{2-[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-일)옥시]에틸}-옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2-카복실레이트**

[0780] 적절한 MW 바이알 내에서, cis *tert*-뷰틸 5-{2-[(4-클로로퀴놀린-7-일)옥시]에틸}-옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2-카복실레이트 (중간체 111, 560 mg, 0.54 mmol), 6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-아민 (중간체 3, 120 mg, 0.54 mmol), Cs_2CO_3 (356 mg, 1.09 mmol), Xantphos (45 mg, 0.08 mmol) 및 $Pd_2(dba)_3$ (54 mg, 0.06 mmol)의 혼합물에 1,4-다이옥산 (4 mL)을 첨가하였다. 상기 바이알을 밀봉하고 130℃에서 50분 동안 MW 사이클을 적용하였다. 고체를 EtOAc로 세척하면서 여과하고, 여과액을 진공 하에 증발시키고 조물질을 Biotage C18 카트리지 (H_2O+0.1% NH_4OH 내지 70% MeCN) 상에서 역상 플래시 크로마토그래피로 정제하여 cis *tert*-뷰틸 5-{2-[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-일)옥시]에틸}-옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2-카복실레이트 (90 mg, 0.15 mmol, 28% 수율)를 얻었다.

[0781] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 605.3 (방법 2)

[0782] **중간체 113: cis N-[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]-7-(2-{옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2-일}에톡시)퀴놀린-4-아민**

[0783] 중간체 113은 cis *tert*-뷰틸 5-{2-[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-일)옥시]에틸}-옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2-카복실레이트 (중간체 112, 90 mg, 0.15 mmol)로부터 출발하여 중간체 21의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 표제 화합물 (45 mg, 0.09 mmol, y= 60%)을 얻었다.

[0784] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 505.2 (방법 2)

[0785] **중간체 114: 4-클로로-7-(2-클로로에톡시)퀴놀린**

[0786] 바이알 내에서, DMF (3.5 mL) 내 4-클로로-7-하이드록시퀴놀린 (200 mg, 1.11 mmol) 및 K_2CO_3 (308 mg, 2.23 mmol)의 혼합물에 1-브로모-2-클로로에테인 (0.37 mL, 4.45 mmol)을 RT에서 첨가하였다. 상기 바이알을 밀봉하고 60℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고 여과하였다. 여과액을 물로 희석시키고, EtOAc로 추출하고, 유기상을 물로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 여과하였다. 용매를 감압 하에 제거하여 연한 노란색 고체로서 4-클로로-7-(2-클로로에톡시)퀴놀린 (229 mg, 0.95 mmol, y= 85%)을 얻고, 이를 그대로 사용하였다.

[0787] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 242.0 (방법 1)

[0788] **중간체 115: *tert*-뷰틸 N-[3-({2-[(4-클로로퀴놀린-7-일)옥시]에틸}아미노)프로필]카바메이트**

[0789] 바이알 내에서, 1,2-다이메톡시에테인 (8 mL) 내 4-클로로-7-(2-클로로에톡시)퀴놀린 (중간체 114, 183 mg, 0.76 mmol)의 용액에, N-(3-아미노프로필)카밤산 *tert*-뷰틸 에스터 (1.32 g, 7.58 mmol), 이어서 NaI (114 mg, 0.76 mmol)를 첨가하고, 상기 바이알을 밀봉하고 85℃에서 24시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고 잔류물을 Biotage 실리카 NH 카트리지 (cHex 내지 70% EtOAc) 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하였다. 적절한 분획을 다시 Biotage 실리카 카트리지 (DCM 내지 15% MeOH) 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 밝은 오렌지색 오일로서 *tert*-뷰틸 N-[3-({2-[(4-클로로퀴놀린-7-일)옥시]에틸}아미노)프로필]카바메이트 (222 mg, 0.58 mmol, 77% 수율)를 얻었다.

[0790] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 380.1 (방법 1)

[0791] **중간체 116: (3-아미노프로필)({2-[(4-클로로퀴놀린-7-일)옥시]에틸})아민**

[0792] 중간체 116은 *tert*-뷰틸 N-[3-({2-[(4-클로로퀴놀린-7-일)옥시]에틸}아미노)프로필]카바메이트 (중간체 115, 222 mg, 0.58 mmol)로부터 출발하여 중간체 21의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 표제 화합물 (132 mg, 0.47 mmol, 81% 수율)을 얻었다.

[0793] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 280.0 (방법 2)

[0794] **중간체 117: *tert*-뷰틸 N-(3-{[(*tert*-뷰톡시)카보닐]({2-[(4-클로로퀴놀린-7-일)옥시]에틸})아미노}프로필)카바메이트**

[0795] 중간체 117은 (3-아미노프로필)({2-[(4-클로로퀴놀린-7-일)옥시]에틸})아민 (중간체 116, 133 mg, 0.48 mmol)으로부터 출발하여 중간체 59의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 표제 화합물 (255 mg, 회수는 정량적으로 추정)을 얻었다.

[0796] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 480.2 (방법 1)

[0797] **중간체 118: *tert*-뷰틸 N-(3-{[(*tert*-뷰톡시)카보닐]({2-[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-일)옥시]에틸})아미노}프로필)카바메이트**

[0798] 중간체 118은 *tert*-뷰틸 N-(3-{[(*tert*-뷰톡시)카보닐]({2-[(4-클로로퀴놀린-7-일)옥시]에틸})아미노}프로필)카바메이트 (중간체 117, 50 mg, 0.10 mmol) 및 6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-아민 (중간체 3, 28 mg, 0.12 mmol)으로부터 출발하여 중간체 112의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 표제 화합물 (24 mg, 0.04 mmol, y= 34%)을 얻었다.

[0799] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 667.3 (방법 1)

[0800] **중간체 119: 7-{2-[(3-아미노프로필)아미노]에톡시}-N-[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]퀴놀린-4-아민**

[0801] 중간체 119는 *tert*-뷰틸 N-(3-{[(*tert*-뷰톡시)카보닐]({2-[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-일)옥시]에틸})아미노}프로필)카바메이트 (중간체 118, 24 mg, 0.04 mmol)로부터 출발하여 중간체 21의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 표제 화합물 (21 mg, 회수는 정량적으로 추정)을 얻었다.

[0802] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 467.2 (방법 2)

[0803] **중간체 120: N-[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]-7-[2-(1,3-다이아진안-1-일)에톡시]퀴놀린-4-아민**

[0804] 바이알 내에서, MeOH (0.8 mL) 내 7-{2-[(3-아미노프로필)아미노]에톡시}-N-[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]퀴놀린-4-아민 (중간체 119, 21 mg, 0.04 mmol)의 용액에, 물 중 폼알데하이드 37% w/w (0.02 mL, 0.22 mmol)를 RT에서 첨가하였다. 상기 바이알을 밀봉하고 50℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 노란색의 걸쭉한 오일로서 N-[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]-7-[2-(1,3-다이아진안-1-일)에톡시]퀴놀린-4-아민 (22 mg, 회수는 정량적으로 추정)을 얻고, 이를 그대로 사용하였다.

[0805] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 479.3 (방법 2)

[0806] **중간체 121: 1-{2-[(*tert*-뷰틸다이페닐실릴)옥시]에틸}피페라진**

[0807] DCM (10 mL) 내 *tert*-뷰틸-클로로-다이페닐실레인 (2.53 g, 9.22 mmol)의 용액을 5℃에서 DCM (20 mL) 내 2-(1-피페라진일)에탄올 (1.0 g, 7.68 mmol), 피리딘 (0.93 mL, 11.52 mmol) 및 DMAP (93.8 mg, 0.77 mmol)의 교반 용액에 적가하였다. 반응물을 RT에서 가온하고 10시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물로 세척하고, 유기층을

분리하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 여과하고 증발시켰다. 잔류물을 Biotage 실리카 NH 카트리지 (DCM 내지 3% MeOH) 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 1-{2-[(*tert*-뷰틸다이페닐실릴)옥시]에틸}피페라진 (2.2 g, 5.97 mmol, y= 77%)을 얻었다.

[0808] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 368.7 (방법 2)

[0809] **중간체 122: 4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-일 4-{2-[(*tert*-뷰틸다이페닐실릴)옥시]에틸}피페라진-1-카복실레이트**

[0810] THF (5.47 mL) 내 1-{2-[(*tert*-뷰틸다이페닐실릴)옥시]에틸}피페라진 (중간체 121, 413 mg, 1.12 mmol)을 0℃에서 N_2 하에서 MTBE (5.47 mL) 내 트라이포스젠 (334.8 mg, 1.13 mmol)의 교반 혼합물에 적가하였다. 1시간 후, 용매를 증발시켰다. 고체를 MTBE로 처리하고 여과하였다. 회수된 고체를 건조 DMF (4.1 mL) 내 4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-올 하이드로브로마이드 (중간체 101, 200 mg, 0.45 mmol) 및 K_2CO_3 (317 mg, 2.29 mmol)의 혼합물에 빠르게 첨가하였다. 혼합물을 RT에서 밤새 교반하였다. 반응물을 빙냉수(ice-cold water) 내에 붓고 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 분리하고 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 여과하고 증발시켰다. 잔류물을 Biotage 실리카 NH 카트리지 (DCM 내지 5% MeOH/0.5% H_2O) 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-일 4-{2-[(*tert*-뷰틸다이페닐실릴)옥시]에틸}피페라진-1-카복실레이트 (120 mg, 0.16 mmol, y= 35%)를 얻었다.

[0811] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 761.5 (방법 2)

[0812] **중간체 123: *tert*-뷰틸 N-{3-[(2,2,2-트라이플루오로에틸)아미노]프로필}카바메이트**

[0813] 중간체 123은 *tert*-뷰틸 N-(3-아미노프로필)카바메이트 (500 mg, 2.87 mmol)로부터 출발하여 중간체 69의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 표제 화합물 (840 mg, 회수는 정량적으로 추정)을 얻었다.

[0814] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 257.1 (방법 2)

[0815] **중간체 124: *tert*-뷰틸 N-{3-[N-(2,2,2-트라이플루오로에틸)아세트아마이도]프로필}카바메이트**

[0816] 중간체 124는 *tert*-뷰틸 N-{3-[(2,2,2-트라이플루오로에틸)아미노]프로필}카바메이트 (중간체 123, 2.87 mmol)로부터 출발하여 중간체 73의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 표제 화합물 (810 mg, 2.71 mmol, y= 94%)을 얻었다.

[0817] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 299.1 (방법 2)

[0818] **중간체 125: (3-아미노프로필)(2,2,2-트라이플루오로에틸)아민 다이하이드로클로라이드**

[0819] TFA (0.83 mL, 10.86 mmol)를 DCM (4 mL) 내 *tert*-뷰틸 N-{3-[N-(2,2,2-트라이플루오로에틸)아세트아마이도]프로필}카바메이트 (중간체 124, 450 mg, 1.5 mmol)의 용액에 첨가하고 RT에서 밤새 교반하였다. 휘발물질을 진공 하에 제거하여 점성이 있는(sticky) 고체를 얻었다. 잔류물을 EtOH (5 mL)로 용해시키고, 6 N HCl (3.0 mL, 18.02 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 36시간 동안 환류하였다. 휘발물질을 진공 하에 제거하고, 잔류물을 건조시켜 (3-아미노프로필)(2,2,2-트라이플루오로에틸)아민 다이하이드로클로라이드 (230 mg, 1 mmol, y= 67%)를 얻었다.

[0820] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 157.4 (방법 2)

[0821] **중간체 126: N-(4-브로모피리딘-2-일)-3-({3-[(2,2,2-트라이플루오로에틸)아미노]프로필}아미노)프로판아마이드**

[0822] 중간체 126은 N-(4-브로모피리딘-2-일)프로프-2-엔아마이드 (중간체 29, 228 mg, 1 mmol), (3-아미노프로필)(2,2,2-트라이플루오로에틸)아민 다이하이드로클로라이드 (중간체 125, 230 mg, 1 mmol) 및 TEA (0.7 mL, 5 mmol)로부터 출발하여 중간체 30의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 표제 화합물 (230 mg, 0.6 mmol, 60% 수율)을 얻었다.

[0823] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 383.1 (방법 1)

[0824] **중간체 127: *tert*-뷰틸 N-{2-[(4-브로모피리딘-2-일)카바모일]에틸}-N-(3-{[(*tert*-뷰톡시)카보닐](2,2,2-트라이플루오로에틸)아미노}프로필)카바메이트**

[0825] 중간체 127은 N-(4-브로모피리딘-2-일)-3-({3-[(2,2,2-트라이플루오로에틸)아미노]프로필}아미노)프로판아마이

드 (중간체 126, 200 mg, 0.52 mmol)로부터 출발하여 중간체 59의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 표제 화합물 (150 mg, 0.26 mmol, 50% 수율)을 얻었다.

[0826] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 585.2 (방법 1)

[0827] **중간체 128: *tert*-뷰틸 N-(3-{[(*tert*-뷰톡시)카보닐](2,2,2-트라이플루오로에틸)아미노}프로필)-N-{2-[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)카바모일]에틸}카바메이트**

[0828] 중간체 128은 *tert*-뷰틸 N-{2-[(4-브로모피리딘-2-일)카바모일]에틸}-N-(3-{[(*tert*-뷰톡시)카보닐](2,2,2-트라이플루오로에틸)아미노}프로필)카바메이트 (중간체 127, 150 mg, 0.26 mmol) 및 6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-아민 (중간체 3, 58 mg, 0.26 mmol)으로부터 출발하여 중간체 31의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 표제 화합물 (55 mg, 0.08 mmol, 29% 수율)을 얻었다.

[0829] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 726.2 (방법 1)

[0830] **중간체 129: N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-3-({3-[(2,2,2-트라이플루오로에틸)아미노]프로필}아미노)프로판아마이드**

[0831] 중간체 129는 *tert*-뷰틸 N-(3-{[(*tert*-뷰톡시)카보닐](2,2,2-트라이플루오로에틸)아미노}프로필)-N-{2-[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)카바모일]에틸}카바메이트 (중간체 128, 55 mg, 0.08 mmol)로부터 출발하여 중간체 21의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 표제 화합물 (40 mg, 회수는 정량적으로 추정)을 얻었다.

[0832] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 526.3 (방법 2)

[0833] **중간체 130: 7-(2-브로모에톡시)-4-클로로퀴놀린**

[0834] 중간체 130은 4-클로로-7-하이드록시퀴놀린 (200 mg, 1.11 mmol) 및 1,2-다이브로모에테인 (0.59 mL, 6.85 mmol)으로부터 출발하여 중간체 114의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 표제 화합물 (158 mg, 0.55, y= 50%)을 얻었다.

[0835] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 288.0 (방법 1)

[0836] **중간체 131: *tert*-뷰틸 N-[3-({2-[(4-클로로퀴놀린-7-일)옥시]에틸}아미노)프로필]-N-메틸카바메이트**

[0837] 바이알 내에서, MeCN (4 mL) 내 7-(2-브로모에톡시)-4-클로로퀴놀린 (중간체 130, 136 mg, 0.47 mmol), 및 K_2CO_3 (138 mg, 1 mmol)의 현탁액에 N-(3-아미노프로필)-n-메틸카밤산 *tert*-뷰틸에스터 (449 mg, 2.38 mmol)를 첨가하고, 상기 바이알을 밀봉하고 70℃에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 MeCN로 희석시키고 여과하였다. 여과액을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 EtOAc 내에 용해시켰다. 유기 용액을 물, 브라인으로 2회 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압에 의해 제거하였다. 조물질을 Biotage 실리카 카트리지 (DCM 내지 4 % MeOH) 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 무색 오일로서 *tert*-뷰틸 N-[3-({2-[(4-클로로퀴놀린-7-일)옥시]에틸}아미노)프로필]-N-메틸카바메이트 (152 mg, 0.39 mmol, y= 81%)를 얻었다.

[0838] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 394.2 (방법 1)

[0839] **중간체 132: *tert*-뷰틸 N-(3-{[(tert-뷰톡시)카보닐]({2-[(4-클로로퀴놀린-7-일)옥시]에틸})아미노}프로필)-N-메틸카바메이트**

[0840] DCM (2 mL) 내 *tert*-뷰틸 N-[3-({2-[(4-클로로퀴놀린-7-일)옥시]에틸}아미노)프로필]-N-메틸카바메이트 (중간체 131, 152 mg, 0.38 mmol)의 교반 용액에, DCM (1 mL) 내 다이-*tert*-뷰틸 다이카보네이트 (103 mg, 0.47 mmol)의 용액을 RT에서 부분씩 첨가하고, 그러고 나서 생성된 혼합물을 밤새 정치시켰다(left standing). 혼합물을 DCM으로 희석시키고, 용액을 $NaHCO_3$의 포화 용액으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압 하에 제거하고, 조물질을 Biotage 실리카 카트리지 (cHex 내지 50% EtOAc) 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 무색의 걸쭉한 오일로서 *tert*-뷰틸 N-(3-{[(*tert*-뷰톡시)카보닐]({2-[(4-클로로퀴놀린-7-일)옥시]에틸})아미노}프로필)-N-메틸카바메이트 (180 mg, 0.36 mmol, y= 95 %)를 얻었다.

[0841] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 495.7 (방법 2)

[0842] **중간체 133: *tert*-뷰틸 N-(3-{[(*tert*-뷰톡시)카보닐]({2-[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아**

미노}퀴놀린-7-일)옥시]에틸})아미노}프로필)-N-메틸카바메이트

[0843] 중간체 133은 *tert*-뷰틸 N-(3-{[(tert-뷰톡시)카보닐]({2-[(4-클로로퀴놀린-7-일)옥시]에틸})아미노}프로필)-N-메틸카바메이트 (중간체 132, 150 mg, 0.30 mmol) 및 6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-아민 (중간체 3, 82 mg, 0.37 mmol)으로부터 출발하여 중간체 112의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 표제 화합물 (89 mg, 0.13 mmol, y= 43%)을 얻었다.

[0844] LC-MS (ESI): *m*/*z* (M+1): 681.5 (방법 2)

[0845] **중간체 134: N-[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]-7-(2-{[3-(메틸아미노)프로필]아미노}에톡시)퀴놀린-4-아민**

[0846] 중간체 134는 *tert*-뷰틸 N-(3-{[(*tert*-뷰톡시)카보닐]({2-[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-일)옥시]에틸})아미노}프로필)-N-메틸카바메이트 (중간체 133, 89 mg, 0.13 mmol)로부터 출발하여 중간체 21의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 표제 화합물 (62 mg, 회수는 정량적으로 추정)을 얻었다.

[0847] LC-MS (ESI): *m*/*z* (M+1): 481.2 (방법 2)

[0848] **중간체 135: *tert*-뷰틸 4-{2-[(4-메틸벤젠설포닐)옥시]에틸}피페리딘-1-카복실레이트**

[0849] DCM (10.9 mL) 내 4-(2-하이드록시에틸)-1-피페리딘카복실산 *tert*-뷰틸 에스터 (1 g, 4.36 mmol)의 빙냉 용액에, TEA (1.22 mL, 8.72 mmol) 및 4-메틸벤젠설포닐 클로라이드 (1.08 mL, 5.67 mmol)를 이어서 첨가하였다. 혼합물을 RT에서 밤새 교반하였다. 상기 혼합물을 DCM으로 희석시키고, $NaHCO_3$의 포화 용액 (3x)으로 세척하고, 상 분리기를 통해 여과하고 진공 하에 증발시켰다. 조물질을 Biotage 실리카 카트리지 (cHex 내지 40% EtOAc) 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 무색 오일로서 *tert*-뷰틸 4-{2-[(4-메틸벤젠설포닐)옥시]에틸}피페리딘-1-카복실레이트 (1.60 g, 4.19 mmol, y= 96%)를 얻었다.

[0850] LC-MS (ESI): *m*/*z* (M+1): 384.2 (방법 2)

[0851] **중간체 136: 벤질 4-(2-{1-[(*tert*-뷰톡시)카보닐]피페리딘-4-일}에틸)피페라진-1-카복실레이트**

[0852] *tert*-뷰틸 4-{2-[(4-메틸벤젠설포닐)옥시]에틸}피페리딘-1-카복실레이트 (중간체 135, 1.16 g, 2.72 mmol) 및 벤질 피페라진-1-카복실레이트 (500 mg, 2.27 mmol)의 혼합물을 건조 MeCN (22.7 mL) 내에 용해시키고, TEA (3.16 mL, 22.7 mmol)를 첨가하고, 반응물을 80℃에서 밤새 교반하였다. 휘발물질을 진공 하에 제거하고, 조물질을 Biotage 실리카 카트리지 (DCM 내지 10 % MeOH) 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 벤질 4-(2-{1-[(*tert*-뷰톡시)카보닐]피페리딘-4-일}에틸)피페라진-1-카복실레이트 (580 mg, 1.34 mmol, y= 59%)를 얻었다.

[0853] LC-MS (ESI): *m*/*z* (M+1): 432.3 (방법 2)

[0854] **중간체 137: 벤질 4-[2-(피페리딘-4-일)에틸]피페라진-1-카복실레이트**

[0855] 중간체 137은 벤질 4-(2-{1-[(*tert*-뷰톡시)카보닐]피페리딘-4-일}에틸)피페라진-1-카복실레이트 (중간체 136, 289 mg, 0.67 mmol)로부터 출발하여 중간체 21의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 표제 화합물 (130 mg, 0.39 mmol, y= 59%)을 얻었다.

[0856] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로폼-d*) δ ppm 7.29 - 7.45 (m, 5 H), 5.14 (s, 2 H), 3.47 - 3.56 (m, 4 H), 3.02 - 3.20 (m, 2 H), 2.63 (td, *J*=12.27, 2.53 Hz, 2 H), 2.30 - 2.50 (m, 6 H), 1.64 - 1.77 (m, 2 H), 1.33 - 1.60 (m, 3 H), 1.10 - 1.32 (m, 2 H)

[0857] **중간체 138: 벤질 4-[2-(1-메틸피페리딘-4-일)에틸]피페라진-1-카복실레이트**

[0858] 중간체 138은 벤질 4-[2-(피페리딘-4-일)에틸]피페라진-1-카복실레이트 (중간체 137, 250 mg, 0.75 mmol) 및 물 중 폼알데하이드 37% w/w (0.41 mL, 9.65 mmol)로부터 출발하여 중간체 22의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 표제 화합물 (258 mg, 0.75 mmol, 회수는 정량적으로 추정)을 얻었다.

[0859] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로폼-d*) δ ppm 7.28 - 7.51 (m, 5 H), 5.14 (s, 2 H), 3.46 - 3.56 (m, 4 H), 2.71 - 2.91 (m, 2 H), 2.30 - 2.43 (m, 6 H), 2.25 (s, 3 H), 1.80 - 1.96 (m, 2 H), 1.63 - 1.70 (m, 2 H), 1.38 - 1.47 (m, 2 H), 1.20 - 1.33 (m, 3 H)

[0860] **중간체 139: 1-[2-(1-메틸피페리딘-4-일)에틸]피페라진**

[0861] 암모늄 포메이트 (282.9 mg, 4.49 mmol)를 RT에서 N_2 하에서 아이소프로판올 (10 mL) 내 벤질 4-[2-(1-메틸피페리딘-4-일)에틸]피페라진-1-카복실레이트 (중간체 138, 310 mg, 0.90 mmol) 및 탄소 상 Pd 5% (191 mg, 0.09 mmol)의 교반 혼합물에 첨가하였다. 반응물을 80℃에서 1시간 동안 가온하였다. 냉각시킨 후, 혼합물을 celite ® 패드 상에서 여과하고, 유기 용매를 감압에 의해 제거하였다. 잔류물을 물로 처리하고, pH 8이 될 때까지 $NaHCO_3$를 첨가하였다. 물을 증발시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH로 처리하고, 고체를 버리고, 유기 용매를 감압에 의해 제거하여 1-[2-(1-메틸피페리딘-4-일)에틸]피페라진 (170 mg, 0.80 mmol, y= 90%)을 얻고, 이를 추가 정제 없이 사용하였다.

[0862] ^{1}H NMR (400 MHz, *DMSO-d*$_6$) δ ppm 2.71 (d, *J* = 3.08 Hz, 1H), 2.62 - 2.70 (m, 5H), 2.22 (dd, *J* = 8.72, 6.39 Hz, 5H), 2.11 (s, 3H), 1.78 (td, *J* = 11.20, 2.35 Hz, 2H), 1.54 - 1.63 (m, 2H), 1.27 - 1.37 (m, 2H), 1.15 (d, *J* = 2.75 Hz, 1H), 1.04 - 1.14 (m, 2H).

[0863] **중간체 140: N-(4-브로모피리딘-2-일)-4-(4-메틸피페라진-1-일)뷰탄아마이드**

[0864] THF (5.5 mL) 내 N-(4-브로모피리딘-2-일)-4-클로로뷰탄아마이드 (중간체 41, 100 mg, 0.35 mmol), TEA (0.15 mL, 1.05 mmol) 및 1-메틸피페라진 (0.38 mL, 3.49 mmol)의 용액을 70℃에서 24시간 동안 교반하였다. 휘발물질을 진공 하에 제거하고, 조물질을 Biotage C18 카트리지 (H_2O+0.1% NH_4OH 내지 50% MeCN) 상에서 역 플래시 크로마토그래피로 정제하여 연한 노란색 오일로서 N-(4-브로모피리딘-2-일)-4-(4-메틸피페라진-1-일)뷰탄아마이드 (100 mg, 0.29 mmol, y= 84 %)를 얻었다.

[0865] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 343.1 (방법 1)

[0866] **중간체 141: *tert*-뷰틸 N-[2-(4-{2-[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-일)옥시]에틸}피페라진-1-일)에틸]카바메이트**

[0867] 건조 DMF (3 mL) 내 2-(Boc-아미노)에틸 브로마이드 (54 mg, 0.24 mmol), N-[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]-7-[2-(피페라진-1-일)에톡시]퀴놀린-4-아민 (실시예 9, 110 mg, 0.23 mmol) 및 K_2CO_3 (48 mg, 0.34 mmol)의 혼합물을 55℃에서 24시간 동안 교반하였다. 혼합물을 NH_4Cl 포화 용액으로 처리하고, 그러고 나서 브라인으로 희석시켰다. 수성상을 EtOAc로 추출하고, 그러고 나서 결합된 유기상을 브라인으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 여과하였다. 용매를 증발시켜 오렌지색 오일을 얻고, 이를 Biotage 실리카 카트리지 (DCM 내지 2% MeOH) 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 적색 오일로서 *tert*-뷰틸 N-[2-(4-{2-[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-일)옥시]에틸}피페라진-1-일)에틸]카바메이트 (100 mg, 0.16 mmol, y= 70%)를 얻었다.

[0868] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 622.9 (방법 2)

[0869] **중간체 142: *tert*-뷰틸 4-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]피페리딘-1-카복실레이트**

[0870] 1-메틸피페라진 (163 mg, 1.63 mmol) 및 촉매량의 NaI를 RT에서 건조 MeCN (16 mL) 내 K_2CO_3 (346 mg, 2.5 mmol) 및 *tert*-뷰틸 4-{2-[(4-메틸벤젠설포닐)옥시]에틸}피페리딘-1-카복실레이트 (중간체 135, 480 mg, 1.25 mmol)의 교반 용액에 첨가하였다. 반응물을 70℃에서 10시간 동안 교반하였다. 냉각시킨 후, 혼합물을 차가운 물 내에 붓고 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 분리하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 여과하고 증발시켰다. 잔류물을 Biotage 실리카 카트리지 (DCM 내지 5% MeOH) 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 *tert*-뷰틸 4-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]피페리딘-1-카복실레이트 (290 mg, 0.93 mmol, y= 74 %)를 얻었다.

[0871] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 312.3 (방법 1)

[0872] **중간체 143: 1-메틸-4-[2-(피페리딘-4-일)에틸]피페라진**

[0873] 중간체 143은 *tert*-뷰틸 4-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]피페리딘-1-카복실레이트 (중간체 142, 290 mg, 0.93 mmol)로부터 출발하여 중간체 49의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 표제 화합물 (190 mg, 0.9 mmol, y= 96%)을 얻었다.

[0874] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 212.2 (방법 1)

[0875] **중간체 144: *tert*-뷰틸 4-[(4-클로로퀴놀린-7-일)옥시]피페리딘-1-카복실레이트**

[0876] 표제 화합물은 4-클로로-7-하이드록시퀴놀린 (250 mg, 1.39 mmol) 및 4-하이드록시-1-피페리딘카복실산 *tert*-뷰틸 에스터 (308 mg, 1.53 mmol)로부터 출발하여 중간체 17의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 표제 화합물 (430 mg, 1.19 mmol, y= 85%)을 얻었다.

[0877] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 363.3 (방법 1)

[0878] **중간체 145: *tert*-뷰틸 4-[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-일)옥시]피페리딘-1-카복실레이트**

[0879] 중간체 145는 *tert*-뷰틸 4-[(4-클로로퀴놀린-7-일)옥시]피페리딘-1-카복실레이트 (중간체 144, 316 mg, 0.67 mmol) 및 6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-아민 (중간체 3, 150 mg, 0.67 mmol)으로부터 출발하여 중간체 9의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 표제 화합물 (230 mg, 0. 42 mmol, 62% 수율)을 얻었다.

[0880] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 550.3 (방법 1)

[0881] **중간체 146: N-[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]-7-(피페리딘-4-일옥시)퀴놀린-4-아민**

[0882] 중간체 146은 *tert*-뷰틸 4-[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-일)옥시]피페리딘-1-카복실레이트 (중간체 145, 230 mg, 0.42 mmol)로부터 출발하여 중간체 49의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 표제 화합물 (129 mg, 0.29 mmol, y= 69%)을 얻었다.

[0883] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 450.2 (방법 2)

[0884] **중간체 147: *tert*-뷰틸 4-{2-[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)카바모일]에틸}피페라진-1-카복실레이트**

[0885] 중간체 147은 *tert*-뷰틸 4-{2-[(4-브로모피리딘-2-일)카바모일]에틸}피페라진-1-카복실레이트 (중간체 30, 96 mg, 0.23 mmol) 및 6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-아민 (중간체 90, 50 mg, 0.21 mmol)으로부터 출발하여 중간체 31의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 표제 화합물 (90 mg, 0. 16 mmol, 75% 수율)을 얻었다.

[0886] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 5760.3 (방법 2)

[0887] **중간체 148: *tert*-뷰틸 N-[2-(4-{2-[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)카바모일]에틸}피페라진-1-일)에틸]카바메이트**

[0888] RT에서, DMF (0.57 mL) 내 N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-3-(피페라진-1-일)프로판아마이드 (실시예 74, 54 mg, 0.11 mmol)의 용액을 *tert*-뷰틸 N-(2-브로모에틸)카바메이트 (77 mg, 0.34 mmol) 및 TEA (0.09 mL, 0.69 mmol)로 처리하였다. 혼합물을 60시간 동안 RT에서 교반하였다. 반응물을 $NaHCO_3$ 포화 용액으로 켄치하고 브라인으로 희석시켰다. 혼합물을 EtOAc (x3)로 추출하고, 상 분리기를 이용해 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 Biotage 실리카 NH (DCM 내지 2% MeOH) 상에서 플래시 크로마토그래피로, 그러고 나서 Biotage 실리카 (EtOAc 내지 50% MeOH) 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 오프 화이트색 고체로서 *tert*-뷰틸 N-[2-(4-{2-[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)카바모일]에틸}피페라진-1-일)에틸]카바메이트 (49 mg, 0.08 mmol, 69 % 수율)를 얻었다.

[0889] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 613.5 (방법 2)

[0890] **중간체 149: N-(4-브로모피리딘-2-일)-3-[3-에톡시-3-(하이드록시메틸)아제티딘-1-일]프로판아마이드**

[0891] 중간체 149는 N-(4-브로모피리딘-2-일)프로프-2-엔아마이드 (중간체 29, 233 mg, 1.03 mmol), (3-에톡시아제티딘-3-일)메탄올 하이드로클로라이드 (206 mg, 1.23 mmol) 및 TEA (0.29 mL, 2.05 mmol)로부터 출발하여 중간체 30의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 표제 화합물 (325 mg, 0.91 mmol, 88% 수율)을 얻었다.

[0892] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 358.1 (방법 1)

[0893] **중간체 150: N-[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]-7-메톡시퀴놀린-4-아민**

[0894] 중간체 150은 4-클로로-7-메톡시퀴놀린 (139 mg, 0.72 mmol) 및 6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-

4-아민 (중간체 90, 150 mg, 0.6 mmol)으로부터 출발하여 중간체 13의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 표제 화합물 (170 mg, 0.43 mmol, 72% 수율)을 얻었다.

[0895] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 395.1 (방법 1)

[0896] **중간체 151: 4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-올 하이드로브로마이드**

[0897] 중간체 151은 N-[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]-7-메톡시퀴놀린-4-아민 (중간체 150, 140 mg, 0.35 mmol)으로부터 출발하여 중간체 101의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 표제 화합물 (170 mg, 회수는 정량적으로 추정)을 얻었다.

[0898] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 381.1 (방법 2)

[0899] **중간체 152: N-(4-브로모피리딘-2-일)-3-[4-(2-메탄설포닐에틸)피페라진-1-일]프로판아마이드**

[0900] 중간체 152는 N-(4-브로모피리딘-2-일)프로프-2-엔아마이드 (중간체 29, 200 mg, 0.88 mmol), 1-(2-메탄설포닐에틸)피페라진 다이하이드로클로라이드 (350 mg, 1.5 mmol) 및 TEA (0.49 mL, 4 mmol)로부터 출발하여 중간체 30의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 표제 화합물 (316 mg, 0.65 mmol, 86% 수율)을 얻었다.

[0901] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 421.0 (방법 2)

[0902] **중간체 153: N-(4-브로모피리딘-2-일)-2,2,2-트라이클로로아세트아마이드**

[0903] 0℃에서, THF (23.1 mL) 내 4-브로모-2-피리딘아민 (780 mg, 4.51 mmol) 및 TEA (0.69 mL, 4.96 mmol)의 용액을 2,2,2-트라이클로로아세틸 클로라이드 (0.48 mL, 4.28 mmol)로 처리하였다. 혼합물을 동일한 온도에서 10분 동안 교반하고, 그러고 나서 RT에서 4시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 물, 그러고 나서 $NaHCO_3$ 포화 용액으로 조심스럽게 켄치하였다. 상기 혼합물을 EtOAc로 추출하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 Biotage 실리카 NH (cHex 내지 100% EtOAc) 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 백색 고체로서 N-(4-브로모피리딘-2-일)-2,2,2-트라이클로로아세트아마이드 (1.10 g, 3.45 mmol, 77% 수율)를 얻었다.

[0904] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 318.8 (방법 1)

[0905] **중간체 154: N-(4-브로모피리딘-2-일)-2-메틸-2,7-다이아자스파이로[3.5]노난-7-카복스아마이드**

[0906] DMSO (4.2 mL) 및 Na_2CO_3 (233 mg, 2.2 mmol) 내 N-(4-브로모피리딘-2-일)-2,2,2-트라이클로로아세트아마이드 (중간체 153, 200 mg, 0.63 mmol), 상업적으로 이용가능한 2-메틸-2,7-다이아자스파이로[3.5]노네인 다이하이드로클로라이드 (147 mg, 0.69 mmol)의 혼합물을 100℃에서 2.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 $NaHCO_3$ 포화 용액으로 처리하고 DCM으로 추출하였다. 유기상을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 Biotage 실리카 NH (DCM 내지 5% MeOH) 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 무색 오일로서 N-(4-브로모피리딘-2-일)-2-메틸-2,7-다이아자스파이로[3.5]노난-7-카복스아마이드 (90 mg, 0.265 mmol, 42% 수율)를 얻었다.

[0907] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 341.1 (방법 2)

[0908] **중간체 155: *tert*-뷰틸 N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)카바메이트**

[0909] 중간체 155는 *tert*-뷰틸 4-브로모피리딘-2-일카바메이트 (125 mg, 0.46 mmol) 및 6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-아민 (중간체 90, 100 mg, 0.42 mmol)으로부터 출발하여 중간체 31의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 표제 화합물 (89 mg, 0.21 mmol, 50% 수율)을 얻었다.

[0910] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 430.2 (방법 1)

[0911] **중간체 156: N4-[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]피리딘-2,4-다이아민**

[0912] 중간체 156은 *tert*-뷰틸 N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)카바메이트 (중간체 155, 89 mg, 0.21 mmol)로부터 출발하여 중간체 21의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 표제 화합물 (42 mg, 0.13 mmol, y= 62%)을 얻었다.

[0913] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 330.1 (방법 1)

[0914] **중간체 157: 1,5-다이메틸 3-(4-{2-[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-일)옥시]에틸}피페라진-1-일)펜탄다이오에이트**

[0915] 바이알 내에서, MeOH (1.8 mL) 내 N-[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]-7-[2-(피페라진-1-일)에톡시]퀴놀린-4-아민 (실시예 9, 150 mg, 0.31 mmol)의 용액에 다이메틸 (E)-펜트-2-엔다이오에이트 (0.32 mL, 2.26 mmol)를 첨가하고, 상기 바이알을 밀봉하고 밤새 70℃에서 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 조물질을 Biotage 실리카 NH 카트리지 (DCM 내지 2% MeOH) 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 연한 노란색 고체로서 1,5-다이메틸 3-(4-{2-[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-일)옥시]에틸}피페라진-1-일)펜탄다이오에이트 (85 mg, 0.13 mmol, y= 42%)를 얻었다.

[0916] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 637.8 (방법 2)

[0917] **중간체 158: 4-클로로-6-메톡시-7-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]퀴놀린**

[0918] 중간체 158은 4-클로로-6-메톡시퀴놀린-7-올 (500 mg, 2.39 mmol) 및 1-(2-하이드록시에틸)-4-메틸피페라진 (447 mg, 3.1 mmol)으로부터 출발하여 중간체 20의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 표제 화합물 (198 mg, 0.58 mmol, 25% 수율)을 얻었다.

[0919] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 336.2 (방법 1)

[0920] **중간체 159: N-(4-브로모피리딘-2-일)-2-클로로아세트아마이드**

[0921] 0℃에서, 2-클로로아세틸 클로라이드 (0.25 mL, 3.18 mmol)를 건조 DCM (14.45 mL) 내 4-브로모-2-피리딘아민 (500 mg, 2.89 mmol) 및 TEA (1.21 mL, 8.67 mmol)의 용액에 적가하였다. 혼합물을 RT에서 3시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 DCM으로 희석시키고, $NaHCO_3$의 포화 용액으로 그리고 브라인으로 세척하였다. 유기상을 상분리기를 통해 여과하고 진공 하에 증발시켰다. 조물질을 Biotage 실리카 카트리지 (DCM 내지 10% EtOAc) 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 오프 화이트색 고체로서 N-(4-브로모피리딘-2-일)-2-클로로아세트아마이드 (470 mg, 1.88 mmol, y= 65%)를 얻었다.

[0922] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 249.0 (방법 2)

[0923] **중간체 160: *tert*-뷰틸 4-{[(4-클로로퀴놀린-7-일)옥시]메틸}피페리딘-1-카복실레이트**

[0924] 중간체 160은 4-클로로-6-메톡시퀴놀린-7-올 (150 mg, 0.83 mmol) 및 *tert*-뷰틸 4-(하이드록시메틸)피페리딘-1-카복실레이트 (198 mg, 0.92 mmol)로부터 출발하여 중간체 17의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 표제 화합물 (280 mg, 0.74 mmol, 89% 수율)을 얻었다.

[0925] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 377.2 (방법 1)

[0926] **중간체 161: *tert*-뷰틸 4-{[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-일)옥시]메틸}피페리딘-1-카복실레이트**

[0927] 중간체 161은 *tert*-뷰틸 4-{[(4-클로로퀴놀린-7-일)옥시]메틸}피페리딘-1-카복실레이트 (중간체 161, 241 mg, 0.64 mmol) 및 6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-아민 (중간체 3, 130 mg, 0.58 mmol)으로부터 출발하여 중간체 9의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 표제 화합물 (310 mg, 0.55 mmol, 95% 수율)을 얻었다.

[0928] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 564.3 (방법 1)

[0929] **중간체 162: N-[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]-7-[(피페리딘-4-일)메톡시]퀴놀린-4-아민**

[0930] 중간체 162는 *tert*-뷰틸 4-{[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-일)옥시]메틸}피페리딘-1-카복실레이트 (중간체 161, 282 mg, 0.42 mmol)로부터 출발하여 중간체 21의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 표제 화합물 (190 mg, 0.41 mmol. y= 96%)을 얻었다.

[0931] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 464.2 (방법 2)

[0932] **중간체 163: *tert*-뷰틸 N-[2-({2-[(4-클로로퀴놀린-7-일)옥시]에틸}아미노)에틸]-N-메틸카바메이트**

[0933] 중간체 163은 7-(2-브로모에톡시)-4-클로로퀴놀린 (중간체 130, 100 mg, 0.35 mmol) 및 N-(2-아미노에틸)-N-메

틸 카밤산 *tert*-뷰틸 에스터 (305 mg, 1.75 mmol)로부터 출발하여 중간체 131의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 표제 화합물 (140 mg, 회수는 정량적으로 추정)을 얻었다.

[0934] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 380.2 (방법 1)

[0935] **중간체 164: *tert*-뷰틸 N-(2-{[(*tert*-뷰톡시)카보닐]({2-[(4-클로로퀴놀린-7-일)옥시]에틸})아미노}에틸)-N-메틸카바메이트**

[0936] 중간체 164는 *tert*-뷰틸 N-[2-({2-[(4-클로로퀴놀린-7-일)옥시]에틸}아미노)에틸]-N-메틸카바메이트 (중간체 163, 140 mg, 0.37 mmol)로부터 출발하여 중간체 132의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 표제 화합물 (18 mg, 회수는 정량적으로 추정)을 얻었다.

[0937] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 681.5 (방법 2)

[0938] **중간체 165: *tert*-뷰틸 N-(2-{[(*tert*-뷰톡시)카보닐]({2-[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-일)옥시]에틸})아미노}에틸)-N-메틸카바메이트**

[0939] 중간체 165는 *tert*-뷰틸 N-(2-{[(*tert*-뷰톡시)카보닐]({2-[(4-클로로퀴놀린-7-일)옥시]에틸})아미노}에틸)-N-메틸카바메이트 (중간체 164, 176 mg, 0.31 mmol) 및 6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-아민 (중간체 3, 67 mg, 0.30 mmol)으로부터 출발하여 중간체 112의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 표제 화합물 (135 mg, 0.20 mmol, y= 68%)을 얻었다.

[0940] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 667.5 (방법 2)

[0941] **중간체 166: N-[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]-7-(2-{[2-(메틸아미노)에틸]아미노}에톡시)퀴놀린-4-아민**

[0942] 중간체 166은 *tert*-뷰틸 N-(2-{[(*tert*-뷰톡시)카보닐]({2-[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-일)옥시]에틸})아미노}에틸)-N-메틸카바메이트 (중간체 165, 135 mg, 0.20 mmol)로부터 출발하여 중간체 21의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 표제 화합물 (100 mg, 회수는 정량적으로 추정)을 얻었다.

[0943] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 467.3 (방법 2)

[0944] **중간체 167: 1-*tert*-뷰틸 2-메틸 4-{2-[(4-브로모피리딘-2-일)카바모일]에틸}피페라진-1,2-다이카복실레이트**

[0945] 중간체 167은 N-(4-브로모피리딘-2-일)프로프-2-엔아마이드 (중간체 29, 150 mg, 0.65 mmol), 및 1-*tert*-뷰틸 2-메틸 피페라진-1,2-다이카복실레이트 (288 mg, 1.18 mmol)로부터 출발하여 중간체 30의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 표제 화합물 (248 mg, 0.53 mmol, 80% 수율)을 얻었다.

[0946] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 471.1 (방법 1)

[0947] **중간체 168: 1-*tert*-뷰틸 2-메틸 4-{2-[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)카바모일]에틸}피페라진-1,2-다이카복실레이트**

[0948] 중간체 168은 1-*tert*-뷰틸 2-메틸 4-{2-[(4-브로모피리딘-2-일)카바모일]에틸}피페라진-1,2-다이카복실레이트 (중간체 167, 109 mg, 0.23 mmol) 및 6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-아민 (중간체 90, 50 mg, 0.21 mmol)으로부터 출발하여 중간체 31의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 표제 화합물 (110 mg, 0. 17 mmol, 83% 수율)을 얻었다.

[0949] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 628.4 (방법 2)

[0950] **중간체 169: *tert*-뷰틸 N-[2-({2-[(4-브로모피리딘-2-일)카바모일]에틸}아미노)에틸]-N-메틸카바메이트**

[0951] 중간체 169는 N-(4-브로모피리딘-2-일)프로프-2-엔아마이드 (중간체 29, 150 mg, 0.66 mmol), 및 N-(2-아미노에틸)-n-메틸 카밤산 *tert*-뷰틸에스터 (288 mg, 1.65 mmol)로부터 출발하여 중간체 30의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 표제 화합물 (240 mg, 0.6 mmol, 90% 수율)을 얻었다.

[0952] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 403.1 (방법 1)

[0953] **중간체 170: *tert*-뷰틸 N-[2-({2-[(4-브로모피리딘-2-일)카바모일]에틸}[(*tert*-뷰톡시)카보닐]아미노)에틸]-N-메틸카바메이트**

[0954] 중간체 170은 *tert*-뷰틸 N-[2-({2-[(4-브로모피리딘-2-일)카바모일]에틸}아미노)에틸]-N-메틸카바메이트 (중간

체 169, 240 mg, 0.60 mmol)로부터 출발하여 중간체 59의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 표제 화합물 (238 mg, 0.47 mmol, y= 79%)을 얻었다.

[0955] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 503.2 (방법 1)

[0956] **중간체 171: *tert*-뷰틸 N-(2-{[(*tert*-뷰톡시)카보닐]({2-[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)카바모일]에틸})아미노}에틸)-N-메틸카바메이트**

[0957] 중간체 171은 *tert*-뷰틸 N-[2-({2-[(4-브로모피리딘-2-일)카바모일]에틸}[(*tert*-뷰톡시)카보닐]아미노)에틸]-N-메틸카바메이트 (중간체 170, 130 mg, 0.26 mmol) 및 6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-아민 (중간체 90, 56 mg, 0.24 mmol)으로부터 출발하여 중간체 31의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 표제 화합물 (114 mg, 0. 17 mmol, 73% 수율)을 얻었다.

[0958] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 658.4 (방법 1)

[0959] **중간체 172: 1-*tert*-뷰틸 3-메틸 4-메틸피페라진-1,3-다이카복실레이트**

[0960] 중간체 172는 메틸-4-boc-피페라진-2-카복실레이트 (150 mg, 0.61 mmol) 및 물 중 폼알데하이드 37% w/w (0.23 mL, 3.07 mmol)로부터 출발하여 중간체 22의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 표제 화합물 (124 mg, 0.48 mmol, y=78%)을 얻었다.

[0961] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 293.1 (방법 1)

[0962] **중간체 173: 메틸 1-메틸피페라진-2-카복실레이트 하이드로클로라이드**

[0963] 다이옥산 내 HCl 용액, 4 M (1.2 mL, 4.8 mmol) 및 MeOH (1.2 mL) 내 1-*tert*-뷰틸 3-메틸 4-메틸피페라진-1,3-다이카복실레이트 (중간체 172 (124 mg, 0.48 mmol)의 용액을 RT에서 2시간 동안 교반하였다. 휘발물질을 진공하에 제거하여 메틸 1-메틸피페라진-2-카복실레이트 하이드로클로라이드 (중간체 173, 160 mg, 0.82 mmol, 회수는 정량적으로 추정)를 얻고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[0964] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 159.1 (방법 2)

[0965] **중간체 174: 메틸 4-{2-[(4-브로모피리딘-2-일)카바모일]에틸}-1-메틸피페라진-2-카복실레이트**

[0966] 중간체 174는 N-(4-브로모피리딘-2-일)프로프-2-엔아마이드 (중간체 29, 83 mg, 0.37 mmol), 메틸 1-메틸피페라진-2-카복실레이트 하이드로클로라이드 (중간체 173, 0.47 mmol) 및 TEA (0.1 mL, 0.73 mmol)로부터 출발하여 중간체 30의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 표제 화합물 (135 mg, 0.35 mmol, 96 % 수율)을 얻었다.

[0967] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 383.1 (방법 1)

[0968] **중간체 175: N-(4-브로모피리딘-2-일)-2-(4-메틸-1,4-다이아제판-1-일)아세트아마이드**

[0969] N-(4-브로모피리딘-2-일)-2-클로로아세트아마이드 (중간체 159, 200 mg, 0.79 mmol)를 RT에서 건조 DMF (3 mL) 내 1-메틸-1,4-다이아제판 (181 mg, 1.59 mmol)의 교반 용액에 첨가하였다. 3시간 후, 혼합물을 H_2O로 처리하고 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 분리하고, 물로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 N-(4-브로모피리딘-2-일)-2-(4-메틸-1,4-다이아제판-1-일)아세트아마이드 (180 mg, 0.55 mmol, 69 % 수율)를 얻었다.

[0970] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 327.4 (방법 2)

[0971] **중간체 176: *tert*-뷰틸 4-{[(4-브로모피리딘-2-일)카바모일]메틸}피페라진-1-카복실레이트**

[0972] 건조 DMF (6 mL) 내 N-(4-브로모피리딘-2-일)-2-클로로아세트아마이드 (중간체 159, 150 mg, 0.60 mmol), 1-피페라진카복실산 *tert*-뷰틸 에스터 (224 mg, 1.2 mmol) 및 K_2CO_3 (249 mg, 1.8 mmol)의 혼합물을 질소 하에서 RT에서 18시간 동안 교반하였다. 물 및 EtOAc를 첨가하고, 유기상을 분리하고 수성상을 EtOAc로 추출하였다. 결합된 유기층을 브라인으로 여러번 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 여과하였다. 용매를 증발시키고, 조물질을 Biotage 실리카 NH 카트리지 (cHex 내지 45% EtOAc) 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 백색 점성 고체로서 *tert*-뷰틸 4-{[(4-브로모피리딘-2-일)카바모일]메틸}피페라진-1-카복실레이트 (150 mg, 0.38 mmol, y= 62%)를 얻었다.

[0973] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 399.2 (방법 1)

[0974] **중간체 177: N-(4-브로모피리딘-2-일)-2-(피페라진-1-일)아세트아마이드**

[0975] 중간체 177은 *tert*-뷰틸 4-{[(4-브로모피리딘-2-일)카바모일]메틸}피페라진-1-카복실레이트 (중간체 176, 140 mg, 0.35 mmol)로부터 출발하여 중간체 21의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 표제 화합물 (104 mg, 0.35 mmol, y= 99%)을 얻었다.

[0976] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 299.1 (방법 2)

[0977] **중간체 178: 메틸 2-(4-{[(4-브로모피리딘-2-일)카바모일]메틸}피페라진-1-일)아세테이트**

[0978] DMF (3.5 mL) 내 N-(4-브로모피리딘-2-일)-2-(피페라진-1-일)아세트아마이드 (중간체 177, 104 mg, 0.35 mmol)의 용액에, K_2CO_3 (96 mg, 0.700 mmol)를 첨가하고 이어서 2-브로모아세트산 메틸 에스터 (0.04 mL, 0.38 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 RT에서 1.5시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 $NaHCO_3$ 포화 수용액 내에 붓고 EtOAc로 추출하였다. 유기상을 분리하고, 소수성 상 분리기를 통해 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조물질을 Biotage 실리카 카트리지 (DCM 내지 15% MeOH) 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하였다. 적절한 분획을 감압에서 증발시켜 백색 고체로서 메틸 2-(4-{[(4-브로모피리딘-2-일)카바모일]메틸}피페라진-1-일)아세테이트 (190 mg, 회수는 정량적으로 추정)를 얻었다.

[0979] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 371.1 (방법 1)

[0980] **중간체 179: 에틸 (2E/Z)-4-[벤질({2-[(트라이페닐메틸)아미노]에틸})아미노]뷰트-2-에노에이트**

[0981] MeCN (10 mL) 내 N-벤질-N'-트라이틸에탄-1,2-다이아민 (1.4 g, 3.57 mmol)의 용액에 K_2CO_3 (0.99 g, 7.13 mmol) 및 에틸 (2E/Z)-4-브로모-2-뷰테노에이트 (0.49 mL, 3.57 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 90분 동안 가열하였다. EtOAc 및 물을 첨가하고, 생성물을 EtOAc (2x)로 추출하고, 유기상을 수집하고, 건조시키고, 증발시켰다. 조물질을 Biotage 실리카 카트리지 (cHex 내지 10% EtOAc) 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 백색 왁스로서 에틸 (E/Z)-4-[벤질-[2-(트라이틸아미노)에틸]아미노]뷰트-2-에노에이트 (1.57 g, 3.11 mmol, y= 87%)를 얻었다.

[0982] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 505.1 (방법 1)

[0983] **중간체 180: 메틸 2-(4-벤질피페라진-2-일)아세테이트**

[0984] 다이옥산 내 HCl 4M (3.89 mL, 15.6 mmol)을 MeOH (6 mL) 내 에틸 (2E/Z)-4-[벤질({2-[(트라이페닐메틸)아미노]에틸})아미노]뷰트-2-에노에이트 (중간체 179, 1.57 g, 3.11 mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 1시간 동안 환류하였다. 휘발물질을 진공 하에 제거하고, 잔류 물질을 SCX 내에 충전시키고, MeOH로 세척하고, MeOH 내 1 N NH_3로 용리하였다. 염기성 분획을 증발시켜 메틸 2-(4-벤질피페라진-2-일)아세테이트 (560 mg, 2.25 mmol, y= 72%)를 얻고, 다음 단계에서 그대로 사용하였다.

[0985] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 248.7 (방법 2)

[0986] **중간체 181: *tert*-뷰틸 4-벤질-2-(2-메톡시-2-옥소 에틸)피페라진-1-카복실레이트**

[0987] 다이-*tert*-뷰틸 다이카보네이트 (591 mg, 2.71 mmol)를 DCM (6 mL) 내 메틸 2-(4-벤질피페라진-2-일)아세테이트 (중간체 180, 560 mg, 2.26 mmol)의 용액에 첨가하였다. 용액을 RT에서 1시간 동안 교반하였다. 휘발물질을 진공 하에 제거하였다. 조물질을 Biotage 실리카 카트리지 (cHex 내지 15% EtOAc) 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 무색 오일로서 *tert*-뷰틸 4-벤질-2-(2-메톡시-2-옥소에틸)피페라진-1-카복실레이트 (410 mg, 1.2 mmol, y= 52%)를 얻었다.

[0988] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 349.2 (방법 1)

[0989] **중간체 182: *tert*-뷰틸 2-(2-메톡시-2-옥소에틸)피페라진-1-카복실레이트**

[0990] MeOH (8 mL) 내 *tert*-뷰틸 4-벤질-2-(2-메톡시-2-옥소에틸)피페라진-1-카복실레이트 (중간체 181, 410 mg, 1.18 mmol)의 용액을 N_2로 버블링하고, 그러고 나서 10% Pd/C (118 mg, 1.18 mmol)를 첨가하고, 생성된 현탁액을 밤새 RT에서 H_2 분위기 하에 교반하였다. 다음날, 촉매를 MeOH로 린싱(rinsing)하면서 celite® 패드 상에서 여과하고, 용매를 진공 하에 건조시켜 무색 오일로서 *tert*-뷰틸 2-(2-메톡시-2-옥소에틸)피페라진-1-카복실레이

트 (280 mg, 1.08 mmol, y= 92%)를 얻었다.

[0991] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 259.1 (방법 1)

[0992] **중간체 183: *tert*-뷰틸 4-{2-[(4-브로모피리딘-2-일)카바모일]에틸}-2-(2-메톡시-2-옥소에틸)피페라진-1-카복실레이트**

[0993] 중간체 183은 N-(4-브로모피리딘-2-일)프로프-2-엔아마이드 (중간체 29, 200 mg, 0.88 mmol) 및 *tert*-뷰틸 2-(2-메톡시-2-옥소에틸)피페라진-1-카복실레이트 (중간체 182, 278 mg, 1.07 mmol)로부터 출발하여 중간체 30에 대해 설명된 바와 같이 제조되어 표제 화합물 (320 mg, 0.53 mmol, 75% 수율)을 얻었다.

[0994] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 487.1 (방법 1)

[0995] **중간체 184: *tert*-뷰틸 4-{2-[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)카바모일]에틸}-2-(2-메톡시-2-옥소에틸)피페라진-1-카복실레이트**

[0996] 중간체 184는 *tert*-뷰틸 4-{2-[(4-브로모피리딘-2-일)카바모일]에틸}-2-(2-메톡시-2-옥소에틸)피페라진-1-카복실레이트 (중간체 183, 157 mg, 0.32 mmol) 및 6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-아민 (중간체 90, 70 mg, 0.29 mmol)으로부터 출발하여 중간체 31의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 표제 화합물 (106 mg, 0. 16 mmol, 56% 수율)을 얻었다.

[0997] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 642.3 (방법 2)

[0998] **중간체 185: 메틸 2-(4-{2-[(4-브로모피리딘-2-일)카바모일]에틸}피페라진-2-일)아세테이트**

[0999] 중간체 185는 *tert*-뷰틸 4-{2-[(4-브로모피리딘-2-일)카바모일]에틸}-2-(2-메톡시-2-옥소에틸)피페라진-1-카복실레이트 (중간체 183, 100 mg, 0.20 mmol)로부터 출발하여 중간체 21의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 표제 화합물 (100 mg, 회수는 정량적으로 추정)을 얻었다.

[1000] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 387.1 (방법 2)

[1001] **중간체 186: 메틸 2-(4-{2-[(4-브로모피리딘-2-일)카바모일]에틸}-1-메틸피페라진-2-일)아세테이트**

[1002] 중간체 186은 메틸 2-(4-{2-[(4-브로모피리딘-2-일)카바모일]에틸}피페라진-2-일)아세테이트 (중간체 185, 100 mg, 0.20 mmol) 및 물 중 폼알데하이드 37% w/w (0.03 mL, 0.39 mmol)로부터 출발하여 중간체 22에 대해 설명된 바와 같이 제조되어 표제 화합물 (100 mg, 0.25 mmol, 97% 수율)을 얻었다.

[1003] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 399.1 (방법 1)

[1004] **중간체 187: 1-*tert*-뷰틸 2-메틸 4-메틸피페라진-1,2-다이카복실레이트**

[1005] 중간체 187은 1-*tert*-뷰틸 2-메틸 피페라진-1,2-다이카복실레이트 (200 mg, 0.82 mmol) 및 물 중 폼알데하이드 37% w/w (0.31 mL, 4.09 mmol)로부터 출발하여 중간체 22의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 표제 화합물 (173 mg, 0.7 mmol, 82% 수율)을 얻었다.

[1006] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 259.2 (방법 2)

[1007] **중간체 188: 메틸 4-메틸피페라진-2-카복실레이트 하이드로클로라이드**

[1008] 중간체 188은 1-*tert*-뷰틸 2-메틸 4-메틸피페라진-1,2-다이카복실레이트 (중간체 187, 170 mg, 0.66 mmol)로부터 출발하여 중간체 173의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 표제 화합물 (170 mg, 회수는 정량적으로 추정)을 얻었다.

[1009] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 159.1 (방법 2)

[1010] **중간체 189: 메틸 1-{2-[(4-브로모피리딘-2-일)카바모일]에틸}-4-메틸피페라진-2-카복실레이트**

[1011] 중간체 189는 N-(4-브로모피리딘-2-일)프로프-2-엔아마이드 (중간체 29, 110 mg, 0.48 mmol), 메틸 4-메틸피페라진-2-카복실레이트 하이드로클로라이드 (중간체 188, 123 mg, 0.63 mmol), 및 TEA (0.14 mL, 0.97 mmol)로부터 출발하여 중간체 30에 대해 설명된 바와 같이 제조되어 표제 화합물 (82 mg, 0.21 mmol, 44% 수율)을 얻었다.

[1012] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 385.1 (방법 1)

[1013] **중간체 190: *tert*-뷰틸 4-{2-[(4-브로모피리딘-2-일)카바모일]에틸}-3-(2-메톡시-2-옥소에틸)피페라진-1-카복실레이트**

[1014] 중간체 190은 N-(4-브로모피리딘-2-일)프로프-2-엔아마이드 (중간체 29, 110 mg, 0.48 mmol), 상업적으로 이용 가능한 N-4-Boc-2-피페라진아세트산 메틸 에스터 (150 mg, 0.58 mmol), 및 TEA (0.07 mL, 0.48 mmol)로부터 출발하여 중간체 30에 대해 설명된 바와 같이 제조되어 표제 화합물 (180 mg, 0.37 mmol, 78% 수율)을 얻었다.

[1015] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 485.0 (방법 2)

[1016] **중간체 191: 메틸 2-(1-{2-[(4-브로모피리딘-2-일)카바모일]에틸}피페라진-2-일)아세테이트**

[1017] 중간체 191은 *tert*-뷰틸 4-{2-[(4-브로모피리딘-2-일)카바모일]에틸}-3-(2-메톡시-2-옥소에틸)피페라진-1-카복실레이트 (중간체 190, 180 mg, 0.37 mmol)로부터 출발하여 중간체 173에 대해 설명된 바와 같이 제조되어 표제 화합물 (133 mg, 0.34 mmol, 93% 수율)을 얻었다.

[1018] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 384.8 (방법 2)

[1019] **중간체 192: 메틸 2-(1-{2-[(4-브로모피리딘-2-일)카바모일]에틸}-4-메틸피페라진-2-일)아세테이트**

[1020] 중간체 192는 메틸 2-(1-{2-[(4-브로모피리딘-2-일)카바모일]에틸}피페라진-2-일)아세테이트 (중간체 191, 130 mg, 0.34 mmol) 및 물 중 폼알데하이드 37% w/w (0.04 mL, 0.5 mmol)로부터 출발하여 중간체 22에 대해 설명된 바와 같이 제조되어 표제 화합물 (135 mg, 0.34 mmol, 99% 수율)을 얻었다.

[1021] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 399.6 (방법 2)

[1022] **중간체 193: *tert*-뷰틸 4-{2-[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)카바모일]에틸}-3-(2-메톡시-2-옥소에틸)피페라진-1-카복실레이트**

[1023] 중간체 193은 *tert*-뷰틸 4-{2-[(4-브로모피리딘-2-일)카바모일]에틸}-3-(2-메톡시-2-옥소에틸)피페라진-1-카복실레이트 (중간체 190, 101 mg, 0.21 mmol) 및 6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-아민 (중간체 90, 45 mg, 0.19 mmol)으로부터 출발하여 중간체 31의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 표제 화합물 (79 mg, 0. 12 mmol, 65% 수율)을 얻었다.

[1024] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 642.2 (방법 2)

[1025] **중간체 194: N-(4-브로모피리딘-2-일)-3-피페라진-1-일프로판아마이드**

[1026] 중간체 194는 *tert*-뷰틸 4-{2-[(4-브로모피리딘-2-일)카바모일]에틸}피페라진-1-카복실레이트 (중간체 30, 650 mg, 1.41 mmol)로부터 출발하여 중간체 21의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 표제 화합물 (488 mg, 회수는 정량적으로 추정)을 얻었다.

[1027] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 315.0 (방법 2)

[1028] **중간체 195: *tert*-뷰틸 N-[2-(4-{2-[(4-브로모피리딘-2-일)카바모일]에틸}피페라진-1-일)에틸]-N-메틸카바메이트**

[1029] 중간체 195는 1 N-(4-브로모피리딘-2-일)-3-피페라진-1-일프로판아마이드 (중간체 194, 150 mg, 0.48 mmol) 및 N-boc-(메틸아미노)아세트알데하이드 (124 mg, 0.72 mmol)로부터 출발하여 중간체 22의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 표제 화합물 (160 mg, 0.34 mmol, 71% 수율)을 얻었다.

[1030] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 470.4 (방법 2)

[1031] **중간체 196: *tert*-뷰틸 N-[2-(4-{2-[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)카바모일]에틸}피페라진-1-일)에틸]-N-메틸카바메이트**

[1032] 중간체 196은 *tert*-뷰틸 N-[2-(4-{2-[(4-브로모피리딘-2-일)카바모일]에틸}피페라진-1-일)에틸]-N-메틸카바메이트 (중간체 195, 129 mg, 0.27 mmol) 및 6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-아민 (중간체 90, 60 mg, 0.25 mmol)으로부터 출발하여 중간체 31의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 표제 화합물 (103 mg, 0.16 mmol, 66% 수율)을 얻었다.

[1033] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 627.1 (방법 2)

[1034] **중간체 197: *tert*-뷰틸 N-[2-(4-{[(4-브로모피리딘-2-일)카바모일]메틸}피페라진-1-일)에틸]-N-메틸카바메이트**

[1035] 중간체 197은 N-(4-브로모피리딘-2-일)-2-(피페라진-1-일)아세트아마이드 (중간체 177, 156 mg, 0.53 mmol) 및 N-Boc-(메틸아미노)아세트알데하이드 (138 mg, 0.8 mmol)로부터 출발하여 중간체 22의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 표제 화합물 (176 mg, 0.38 mmol, 72% 수율)을 얻었다.

[1036] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 456.7 (방법 2)

[1037] **중간체 198: *tert*-뷰틸 N-[2-(4-{[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)카바모일]메틸}피페라진-1-일)에틸]-N-메틸카바메이트**

[1038] 중간체 198은 *tert*-뷰틸 N-[2-(4-{[(4-브로모피리딘-2-일)카바모일]메틸}피페라진-1-일)에틸]-N-메틸카바메이트 (중간체 197, 169 mg, 0.37 mmol) 및 6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-아민 (중간체 90, 80 mg, 0.34 mmol)으로부터 출발하여 중간체 31의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 표제 화합물 (110 mg, 0.18 mmol, 53% 수율)을 얻었다.

[1039] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 627.1 (방법 2)

[1040] **중간체 199: *tert*-뷰틸 N-[2-(4-{[(4-브로모피리딘-2-일)카바모일]메틸}피페라진-1-일)에틸]카바메이트**

[1041] 중간체 199는 N-(4-브로모피리딘-2-일)-2-(피페라진-1-일)아세트아마이드 (중간체 177, 234 mg, 0.78 mmol) 및 *tert*-뷰틸 N-(2-옥소에틸)카바메이트 (372 mg, 2.34 mmol)로부터 출발하여 중간체 22의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 표제 화합물 (179 mg, 0.4 mmol, 52% 수율)을 얻었다.

[1042] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 442.3 (방법 2)

[1043] **중간체 200: *tert*-뷰틸 N-[2-(4-{[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)카바모일]메틸}피페라진-1-일)에틸]카바메이트**

[1044] 중간체 200은 *tert*-뷰틸 N-[2-(4-{[(4-브로모피리딘-2-일)카바모일]메틸}피페라진-1-일)에틸]카바메이트 (중간체 199, 174 mg, 0.39 mmol) 및 6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-아민 (중간체 90, 85 mg, 0.36 mmol)으로부터 출발하여 중간체 31의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 표제 화합물 (65 mg, 0.11 mmol, 30% 수율)을 얻었다.

[1045] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 599.5 (방법 2)

[1046] **중간체 201: N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)프로프-2-엔아마이드**

[1047] MeOH (2.43 mL) 및 H_2O (0.80 mL) 내 N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-3-(4-메틸피페라진-1-일)프로판아마이드 (실시예 16, 140 mg, 0.29 mmol)의 용액을 Oxone® (195 mg, 0.64 mmol)으로 처리하고, RT에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물로 희석시키고, EtOAc로 추출하고 $NaHCO_3$ 포화 용액으로 세척하였다. 유기상을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 Biotage 실리카 카트리지 (DCM 내지 60% MeOH) 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 오프 화이트색 고체로서 N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)프로프-2-엔아마이드 (21 mg, 0.05 mmol, 19% 수율)를 얻었다.

[1048] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 384.7 (방법 2)

[1049] **중간체 202: *tert*-뷰틸 (1S,4S)-5-{2-[(4-브로모피리딘-2-일)카바모일]에틸}-2,5-다이아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실레이트**

[1050] 중간체 202는 N-(4-브로모피리딘-2-일) 프로프-2-엔아마이드 (중간체 29, 200 mg, 0.89 mmol), 상업적으로 이용가능한 *tert*-뷰틸 (1S,4S)-2,5-다이아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실레이트 (209 mg, 1.05 mmol), 및 TEA (0.12 mL, 0.99 mmol)로부터 출발하여 중간체 30에 대해 설명된 바와 같이 제조되어 표제 화합물 (380 mg, 0.89 mmol, 정량적 수율)을 얻었다.

[1051] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 425.3 (방법 2)

[1052] **중간체 203: N-(4-브로모피리딘-2-일)-3-[(1S,4S)-2,5-다이아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일]프로판아마이드**

[1053] 중간체 203은 *tert*-뷰틸(1S,4S)-5-{2-[(4-브로모피리딘-2-일)카바모일]에틸}-2,5-다이아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실레이트 (중간체 202, 380 mg, 0.89 mmol)로부터 출발하여 중간체 173의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 표제 화합물 (260 mg, 0.80 mmol, y= 89%)을 얻었다.

[1054] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 325.3 (방법 2)

[1055] **중간체 204: N-(4-브로모피리딘-2-일)-3-[(1S,4S)-5-메틸-2,5-다이아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일]프로판아마이드**

[1056] 중간체 204는 N-(4-브로모피리딘-2-일)-3-[(1S,4S)-2,5-다이아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일]프로판아마이드 (중간체 203, 260 mg, 0.80 mmol) 및 물 중 폼알데하이드 37% w/w (0.30 mL, 4 mmol)로부터 출발하여 중간체 22의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 표제 화합물 (215 mg, 0.63 mmol, y= 79%)을 얻었다.

[1057] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 340.9 (방법 2)

[1058] **중간체 205: 8-*tert*-뷰틸 2-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-일) 2,8-다이아자스파이로[4.5]데칸-2,8-다이카복실레이트**

[1059] DIPEA (0.15 mL, 0.87 mmol)를 RT에서 DCM (10 mL) 및 DMSO (1 mL) 내 *tert*-뷰틸 2,8-다이아자스파이로[4.5]데칸-8-카복실레이트 (105 mg, 0.44 mmol) 및 -{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-올 하이드로브로마이드 (중간체 101, 150 mg, 0.29 mmol)의 교반 혼합물에 첨가하였다. 5분 후, 상기 혼합물을 5℃에서 냉각시키고, 4-나이트로페닐 카본클로리데이트 (88 mg, 0.44 mmol)를 첨가하였다. 30분 후, 반응물을 RT에서 가온하였다. 4시간 후, 혼합물을 DCM으로 희석시키고, 물 및 $NaHCO_3$ 수용액으로 세척하였다. 유기층을 분리하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 잔류물을 Biotage 실리카 NH 카트리지 (DCM 내지 3% MeOH/0.3% H_2O) 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 8-*tert*-뷰틸 2-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-일) 2,8-다이아자스파이로[4.5]데칸-2,8-다이카복실레이트 (120 mg, 0.19 mmol, y= 65%)를 얻었다.

[1060] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 633.4 (방법 2)

[1061] **중간체 206: 1-*tert*-뷰틸 3-메틸 4-(프로판-2-일)피페라진-1,3-카복실레이트**

[1062] 적절한 바이알 내에서, MeCN (2 mL) 내 메틸-4-Boc-피페라진-2-카복실레이트 (300 mg, 1.23 mmol) 및 K_2CO_3 (271 mg, 1.96 mmol)의 교반 현탁액에 2-아이오도프로페인 (0.16 mL, 1.6 mmol)을 첨가하였다. 상기 바이알을 뚜껑을 덮고 85℃(외부 온도)에서 밤새 가열하였다. 추가의 K_2CO_3 (271 mg, 1.96 mmol) 및 2-아이오도프로페인 (0.16 mL, 1.6 mmol)을 다시 첨가하고, 동일한 온도에서 추가 8시간 동안 가열하였다. 혼합물을 DCM으로 희석시키고, 고체를 여과제거하고, 추가의 DCM으로 세척하였다. 여과액을 진공 하에 증발시켰다. 조물질을 Biotage 실리카 카트리지 (DCM 내지 5% MeOH) 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 연한 노란색 오일로서 1-*tert*-뷰틸 3-메틸 4-(프로판-2-일)피페라진-1,3-다이카복실레이트 (292 mg, 1.02 mmol, y= 83%)를 얻었다.

[1063] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 287.6 (방법 2)

[1064] **중간체 207: 메틸 1-(프로판-2-일)피페라진-2-카복실레이트 다이하이드로클로라이드**

[1065] 중간체 207은 1-*tert*-뷰틸 3-메틸 4-(프로판-2-일)피페라진-1,3-다이카복실레이트 (중간체 206, 290 mg, 1.01 mmol)로부터 출발하여 중간체 173의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 표제 화합물 (400 mg, 회수는 정량적으로 추정)을 얻었다.

[1066] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 187.0 (방법 2)

[1067] **중간체 208: 메틸 4-{2-[(4-브로모피리딘-2-일)카바모일]에틸}-1-(프로판-2-일)피페라진-2-카복실레이트**

[1068] 중간체 208은 N-(4-브로모피리딘-2-일) 프로프-2-엔아마이드 (중간체 29, 200 mg, 0.89 mmol), 메틸 1-(프로판-2-일)피페라진-2-카복실레이트 다이하이드로클로라이드 (중간체 207, 1.06 mmol), 및 TEA (0.25 mL, 1.76 mmol)로부터 출발하여 중간체 30에 대해 설명된 바와 같이 제조되어 표제 화합물 (211 mg, 0.51 mmol, y= 58%)을 얻었다.

[1069] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 413.4 (방법 2)

[1070] **중간체 209: *tert*-뷰틸 2-메틸-2,7-다이아자스파이로[3.5]노난-7-카복실레이트**

[1071] 중간체 209는 *tert*-뷰틸 2,7-다이아자스파이로[3.5]노난-7-카복실레이트 (327 mg, 1.44 mmol) 및 물 중 폼알데하이드 37% w/w (0.27 mL, 3.6 mmol)로부터 출발하여 중간체 22의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 표제 화합물 (244 mg, 1.02 mmol, 70% 수율)을 얻었다.

[1072] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 241.2 (방법 1)

[1073] **중간체 210: 2-메틸-2,7-다이아자스파이로[3.5]노네인 다이하이드로클로라이드**

[1074] 중간체 210은 *tert*-뷰틸 2-메틸-2,7-다이아자스파이로[3.5]노난-7-카복실레이트 (중간체 209, 244 mg, 1.01 mmol)로부터 출발하여 중간체 173의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 표제 화합물 (202 mg, 0.95 mmol, y= 94%)을 얻었다.

[1075] ^{1}H NMR (400 MHz, *메탄올-d4*) δ ppm 4.07 (s, 4H), 3.20 (t, *J* = 5.9 Hz, 4H), 2.96 (s, 3H), 2.17 - 2.10 (m, 4H).

[1076] **중간체 211: *tert*-뷰틸 7-메틸-2,7-다이아자스파이로[3.5]노난-2-카복실레이트**

[1077] 중간체 211은 *tert*-뷰틸 2,7-다이아자스파이로[3.5]노난-2-카복실레이트 (1.05 g, 4.63 mmol) 및 물 중 폼알데하이드 37% w/w (348 mL, 46.31 mmol)로부터 출발하여 중간체 22의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 표제 화합물 (718 mg, 2.99 mmol, y=64%)을 얻었다.

[1078] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 241.2 (방법 2)

[1079] **중간체 212: 7-메틸-2,7-다이아자스파이로[3.5]노네인 다이하이드로클로라이드**

[1080] 중간체 212는 *tert*-뷰틸 7-메틸-2,7-다이아자스파이로[3.5]노난-2-카복실레이트 (중간체 211, 718 mg, 2.99 mmol)로부터 출발하여 중간체 173의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 표제 화합물 (620 mg, 2.9 mmol, y= 97%)을 얻었다.

[1081] ^{1}H NMR (500 MHz, *메탄올-d4*) δ ppm 3.82 - 4.10 (m, 4 H), 3.48 (br. s, 2 H), 3.05 (br. s, 2 H), 2.86 (s, 3 H), 2.32 (br. s, 2 H), 2.04 (br. s, 2 H).

[1082] **중간체 213: N-(4-브로모피리딘-2-일)-2-(모폴린-4-일)아세트아마이드**

[1083] 중간체 213은 N-(4-브로모피리딘-2-일)-2-클로로아세트아마이드 (중간체 159, 250 mg, 1 mmol) 및 모폴린 (0.13 mL, 1.5 mmol)으로부터 출발하여 중간체 176의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 표제 화합물 (200 mg, 0.67 mmol, y= 66%)을 얻었다.

[1084] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 302.1 (방법 1)

[1085] **중간체 214: N-(4-브로모피리딘-2-일)-3-(싸이오모폴린-4-일)프로판아마이드**

[1086] 중간체 214는 N-(4-브로모피리딘-2-일)프로프-2-엔아마이드 (중간체 29, 150 mg, 0.66 mmol), 및 싸이오모폴린 (154 mg, 1.49 mmol)으로부터 출발하여 중간체 30의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 표제 화합물 (174 mg, 0.53 mmol, 80% 수율)을 얻었다.

[1087] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 332.0 (방법 1)

[1088] **중간체 215: 2-메틸-2,5-다이아자바이사이클로[2.2.1]헵테인 다이하이드로클로라이드**

[1089] 2-메틸-2,5-다이아자바이사이클로[2.2.1]헵테인 다이하이드로브로마이드 (500 mg, 1.82 mmol)를 SCX 내에 충전시키고, MeOH 내 1 N NH_3로 용리하였다. 분획을 감압 하에 농축시키고, 그러고 나서 HCl (다이옥산 내 4 N) (1.82 mL, 7.3 mmol)로 처리하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 백색 고체로서 2-메틸-2,5-다이아자바이사이클로[2.2.1]헵테인 다이하이드로클로라이드 (140 mg, 0.76 mmol, y= 41%)를 얻었다.

[1090] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 113.0 (방법 1)

[1091] **중간체 216: N-(4-브로모피리딘-2-일)-3-{5-메틸-2,5-다이아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일}프로판아마이드**

[1092] 중간체 216은 N-(4-브로모피리딘-2-일)프로프-2-엔아마이드 (중간체 29, 60 mg, 0.26 mmol), 2-메틸-2,5-다이아자바이사이클로[2.2.1]헵테인 다이하이드로클로라이드 (중간체 215, 59 mg, 0.32 mmol) 및 TEA (0.11 mL, 0.79 mmol)로부터 출발하여 중간체 30의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 표제 화합물 (78 mg, 0.23 mmol, 87% 수율)을 얻었다.

[1093] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 340.9 (방법 2)

[1094] **중간체 217: (1R,4R)-2-(1H-이미다졸-1-카보닐)-5-메틸-2,5-다이아자바이사이클로[2.2.1]헵테인**

[1095] DCM (5.4 mL) 내 (1R,4R)-2-메틸-2,5-다이아자바이사이클로[2.2.1]헵테인 다이하이드로클로라이드 (200 mg, 1.08 mmol) 및 1,1'-카보닐다이이미다졸 (192.73 mg, 1.19 mmol)의 교반 현탁액에 TEA (0.31 mL, 2.22 mmol)를 첨가하고, 반응물을 RT에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 물로 희석시키고, Na_2CO_3 포화 용액을 사용하여 pH를 ~9로 조정하였다. 상을 분리하고, 수성상을 DCM (2x)으로 추출하였다. 결합된 유기층을 상 분리기를 통해 여과하고 진공 하에 농축시켜 연한 노란색 오일로서 (1R,4R)-2-(1H-이미다졸-1-카보닐)-5-메틸-2,5-다이아자바이사이클로[2.2.1]헵테인 (225 mg, 1.08 mmol, 정량적 수율)을 얻었다.

[1096] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 207.0 (방법 2)

[1097] **중간체 218: N-(4-브로모피리딘-2-일)-2-[4-(2,2,2-트라이플루오로에틸)피페라진-1-일]아세트아마이드**

[1098] 중간체 218은 RT에서 N-(4-브로모피리딘-2-일)-2-(피페라진-1-일)아세트아마이드 (중간체 177, 200 mg, 0.67 mmol), 및 TEA (0.14 mL, 1 mmol)로부터 출발하여 중간체 69의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 표제 화합물 (204 mg, 0.53 mmol, 80% 수율)을 얻었다.

[1099] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 381.3 (방법 2)

[1100] **중간체 219: N-(4-브로모피리딘-2-일)-3-(1,1-다이옥소-1λ^6-싸이오모폴린-4-일)프로판아마이드**

[1101] 중간체 219는 환류에서 MeCN 내 N-(4-브로모피리딘-2-일)프로프-2-엔아마이드 (중간체 29, 150 mg, 0.66 mmol) 및 싸이오모폴린-1,1-다이옥사이드 (135 mg, 3.5 mmol)로부터 출발하여 중간체 30의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 표제 화합물 (225 mg, 0.62 mmol, 94% 수율)을 얻었다.

[1102] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 364.0 (방법 1)

[1103] **중간체 220: 1-(아제티딘-3-일)피롤리딘**

[1104] 1-(아제티딘-3-일)피롤리딘 다이하이드로클로라이드 (150 mg, 0.75 mmol)를 MeOH 내에 용해시키고, SCX (2 g, MeOH로 세척, 및 MeOH 내 1 N NH_3로 용리) 상에 충전시켰다. 염기성 분획을 증발시켜 연한 노란색 오일로서 1-(아제티딘-3-일)피롤리딘 (:49 mg, 0.39 mmol, 51 % 수율)을 얻었다.

[1105] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 127.0 (방법 2)

[1106] **중간체 221: *tert*-뷰틸 7-{2-[(4-브로모피리딘-2-일)카바모일]에틸}-4,7-다이아자스파이로[2.5]옥탄-4-카복실레이트**

[1107] 중간체 221는 MeOH 내 N-(4-브로모피리딘-2-일)프로프-2-엔아마이드 (중간체 29, 200 mg, 0.88 mmol), *tert*-뷰틸 4,7-다이아자스파이로[2.5]옥탄-4-카복실레이트 (243 mg, 1.15 mmol) 및 TEA (0.24 mL, 1.76 mmol)로부터 출발하여 중간체 30의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 표제 화합물 (360 mg, 0.82 mmol, 93% 수율)을 얻었다.

[1108] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 439.1 (방법 2)

[1109] **중간체 222: N-(4-브로모피리딘-2-일)-3-{4,7-다이아자스파이로[2.5]옥탄-7-일}프로판아마이드**

[1110] 중간체 222는 *tert*-뷰틸 7-{2-[(4-브로모피리딘-2-일)카바모일]에틸}-4,7-다이아자스파이로[2.5]옥탄-4-카복실레이트 (중간체 221, 360 mg, 0.82 mmol)로부터 출발하여 중간체 21의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 표제 화합물 (277 mg, 정량적 수율)을 얻었다.

[1111] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 339.1 (방법 2)

[1112] **중간체 223: N-(4-브로모피리딘-2-일)-3-{4-메틸-4,7-다이아자스파이로[2.5]옥탄-7-일}프로판아마이드**

[1113] 중간체 223은 N-(4-브로모피리딘-2-일)-3-{4,7-다이아자스파이로[2.5]옥탄-7-일}프로판아마이드 (중간체 222, 277 mg, 0.82 mmol) 및 물 중 폼알데하이드 37% w/w (0.09 mL, 1.22 mmol)로부터 출발하여 중간체 22의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 표제 화합물 (256 mg, 0.72 mmol, 89% 수율)을 얻었다.

[1114] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 353.0 (방법 2)

[1115] **중간체 224: N-(4-브로모피리딘-2-일)-3-{6-메틸-2,6-다이아자스파이로[3.3]헵탄-2-일}프로판아마이드**

[1116] 중간체 224는 MeOH 내 N-(4-브로모피리딘-2-일)프로프-2-엔아마이드 (중간체 29, 150 mg, 0.66 mmol), 2-메틸-2,6-다이아자스파이로[3.3]헵테인 다이하이드로클로라이드 (146 mg, 1.2 mmol) 및 TEA (0.32 mL, 2.31 mmol)로부터 출발하여 중간체 30의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 표제 화합물 (100 mg, 0.29 mmol, 47% 수율)을 얻었다.

[1117] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 339.1 (방법 2)

[1118] **중간체 225: N-(4-브로모피리딘-2-일)-3-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)프로판아마이드**

[1119] 중간체 225는 MeOH 내 N-(4-브로모피리딘-2-일)프로프-2-엔아마이드 (중간체 29, 200 mg, 0.88 mmol), 4,4-다이플루오로피페리딘 하이드로클로라이드 (166 mg, 1.06 mmol) 및 TEA (0.24 mL, 1.76 mmol)로부터 출발하여 중간체 30의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 표제 화합물 (288 mg, 0.83 mmol, 94% 수율)을 얻었다.

[1120] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 348.0 (방법 2)

[1121] **중간체 226: N-(4-브로모피리딘-2-일)-3-(4-하이드록시피페리딘-1-일)프로판아마이드**

[1122] 중간체 226은 MeOH 내 N-(4-브로모피리딘-2-일)프로프-2-엔아마이드 (중간체 29, 100 mg, 0.44 mmol), 4-피페리딘올 (53 mg, 0.53 mmol) 및 TEA (0.12 mL, 0.88 mmol)로부터 출발하여 중간체 30의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 표제 화합물 (110 mg, 0.33 mmol, 76% 수율)을 얻었다.

[1123] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 328.0 (방법 2)

[1124] **중간체 227: N-(4-브로모피리딘-2-일)-2-{6-메틸-2,6-다이아자스파이로[3.3]헵탄-2-일}아세트아마이드**

[1125] TEA (0.87 mL, 6.25 mmol)를 RT에서 N_2 하에서 건조 MeCN (8mL) 내 2-메틸-2,6-다이아자스파이로[3.3]헵테인 다이하이드로클로라이드 (386 mg, 2.08 mmol)의 교반 용액에 첨가하였다. 10분 후, 반응물을 얼음조로 냉각시키고, N-(4-브로모피리딘-2-일)-2-클로로아세트아마이드 (중간체 159, 350 mg, 1.39 mmol), 이어서 촉매량의 포타슘 아이오다이드를 첨가하였다. 반응 혼합물을 RT에 이르도록 두고, 이 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 물 및 EtOAc를 첨가하고, 유기상을 분리하고, 수성상을 EtOAc로 추출하였다. 결합된 유기물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 여과하였다. 용매를 증발시키고, 조물질을 Biotage 실리카 NH 카트리지 (cHex 내지 45% EtOAc) 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 N-(4-브로모피리딘-2-일)-2-{6-메틸-2,6-다이아자스파이로[3.3]헵탄-2-일}아세트아마이드 (330 mg, 1.01 mmol, y= 73%)를 얻었다.

[1126] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 327.0 (방법 2)

[1127] **중간체 228: *tert*-뷰틸 7-{[(4-브로모피리딘-2-일)카바모일]메틸}-4,7-다이아자스파이로[2.5]옥탄-4-카복실레이트**

[1128] 건조 DCM (10 mL) 내 N-(4-브로모피리딘-2-일)-2-클로로아세트아마이드 (중간체 159, 250 mg, 1 mmol), 4-boc-4,7-다이아자스파이로[2.5]옥테인 (255 mg, 1.2 mmol) 및 DIPEA (0.35 mL, 2 mmol)의 용액을 RT에서 48시간 동안 교반하였다. 전환이 거의 완료되어, 혼합물을 40℃에서 16시간 동안 교반하였다. 그러고 나서 상기 혼합물을 물로 그리고 브라인으로 세척하였다. 유기 용매를 분리하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 여과하였다. 용매를 증발시켜 노란색 조물질로서 *tert*-뷰틸 7-{[(4-브로모피리딘-2-일)카바모일]메틸}-4,7-다이아자스파이로[2.5]옥탄-4-카복실레이트 (450 mg, 회수는 정량적으로 추정)를 얻고, 이를 임의의 추가 정제를 하지 않았다.

[1129] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 425.1 (방법 1)

[1130] **중간체 229: N-(4-브로모피리딘-2-일)-2-{4,7-다이아자스파이로[2.5]옥탄-7-일}아세트아마이드**

[1131] 중간체 229는 *tert*-뷰틸 7-{[(4-브로모피리딘-2-일)카바모일]메틸}-4,7-다이아자스파이로[2.5]옥탄-4-카복실레

이트 (중간체 228, 450 mg, 1 mmol)로부터 출발하여 중간체 21의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 표제 화합물 (322 mg, 0.99 mmol, y= 94%)을 얻었다.

[1132] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 325.0 (방법 2)

[1133] **중간체 230: N-(4-브로모피리딘-2-일)-2-{4-메틸-4,7-다이아자스파이로[2.5]옥탄-7-일}아세트아마이드**

[1134] 중간체 230은 N-(4-브로모피리딘-2-일)-2-{4,7-다이아자스파이로[2.5]옥탄-7-일}아세트아마이드 (중간체 229, 322 mg, 0.99 mmol) 및 물 중 폼알데하이드 37% w/w (0.11 mL, 1.48 mmol)로부터 출발하여 중간체 22의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 표제 화합물 (218 mg, 0.64 mmol, 65% 수율)을 얻었다.

[1135] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 330.0 (방법 1)

[1136] **중간체 231: N-(4-브로모피리딘-2-일)-3-(3,4-다이메틸피페라진-1-일)프로판아마이드**

[1137] 중간체 231은 N-(4-브로모피리딘-2-일)프로프-2-엔아마이드 (중간체 29, 200 mg, 0.88 mmol), 1,2-다이메틸-피페라진 (160 mg, 1.41 mmol) 및 TEA (0.18mL, 1.32 mmol)로부터 출발하여 중간체 30의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 표제 화합물 (297 mg, 0.87 mmol, 99 % 수율)을 얻었다.

[1138] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 341.0 (방법 2)

[1139] **중간체 232: *tert*-뷰틸 3-{2-[(4-브로모피리딘-2-일)카바모일]에틸}-3,6-다이아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-6-카복실레이트**

[1140] 중간체 232는 N-(4-브로모피리딘-2-일)프로프-2-엔아마이드 (중간체 29, 200 mg, 0.88 mmol), *tert*-뷰틸 3,6-다이아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-6-카복실레이트 (262 mg, 1.32 mmol) 및 TEA (0.24 mL, 1.76 mmol)로부터 출발하여 중간체 30의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 표제 화합물 (395 mg, 회수는 정량적으로 추정)을 얻었다.

[1141] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 425.1 (방법 1)

[1142] **중간체 233: N-(4-브로모피리딘-2-일)-3-{3,6-다이아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}프로판아마이드**

[1143] HCl, 다이옥산 내 4 M (1.18 mL, 4.7 mmol) 및 MeOH(0.392 mL)를 *tert*-뷰틸 3-{2-[(4-브로모피리딘-2-일)카바모일]에틸}-3,6-다이아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-6-카복실레이트 (중간체 232, 200 mg, 0.47 mmol)에 첨가하였다. 혼합물을 RT에서 3시간 동안 교반하였다. 휘발물질을 진공 하에 제거하였다. 잔류물을 $NaHCO_3$의 s.s.로 처리하고 DCM 3x.로 추출하였다. 수성상을 EtOAc (3x)로 추가로 추출하였다. 결합된 유기층을 상 분리기를 통해 여과하고 진공 하에 증발시켜 백색 고체로서 N-(4-브로모피리딘-2-일)-3-{3,6-다이아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}프로판아마이드 (140 mg, 0.43 mmol, 92 % 수율)를 얻었다.

[1144] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 325.0 (방법 1)

[1145] **중간체 234: N-(4-브로모피리딘-2-일)-3-{6-메틸-3,6-다이아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}프로판아마이드**

[1146] 중간체 234는 N-(4-브로모피리딘-2-일)-3-{3,6-다이아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}프로판아마이드 (중간체 233, 140 mg, 0.43 mmol) 및 물 중 폼알데하이드 37% w/w (0.05 mL, 0.65 mmol)로부터 출발하여 중간체 22의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 표제 화합물 (121 mg, 0.36 mmol, 83% 수율)을 얻었다.

[1147] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 339.0 (방법 2)

[1148] **중간체 235: *tert*-뷰틸 8-{2-[(4-브로모피리딘-2-일)카바모일]에틸}-5-옥사-2,8-다이아자스파이로[3.5]노난-2-카복실레이트**

[1149] 중간체 235는 N-(4-브로모피리딘-2-일)프로프-2-엔아마이드 (중간체 29, 150 mg, 0.66 mmol), *tert*-뷰틸 5-옥사-2,8-다이아자스파이로[3.5]노난-2-카복실레이트 (196 mg, 0.86 mmol) 및 TEA (0.14 mL, 0.99 mmol)로부터 출발하여 중간체 30의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 표제 화합물 (364 mg, 회수는 정량적으로 추정)을 얻었다.

[1150] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 455.1 (방법 2)

[1151] **중간체 236: N-(4-브로모피리딘-2-일)-3-{5-옥사-2,8-다이아자스파이로[3.5]노난-8-일}프로판아마이드**

[1152] 중간체 236은 *tert*-뷰틸 8-{2-[(4-브로모피리딘-2-일)카바모일]에틸}-5-옥사-2,8-다이아자스파이로[3.5]노난-2-

카복실레이트 (중간체 235, 364 mg, 0.66 mmol, 이전 단계 회수는 정량적으로 추정)로부터 출발하여 중간체 233의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 표제 화합물 (215 mg, 0.60 mmol, 92 % 수율)을 얻었다.

[1153] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 355.0 (방법 2)

[1154] **중간체 237: N-(4-브로모피리딘-2-일)-3-{2-메틸-5-옥사-2,8-다이아자스파이로[3.5]노난-8-일}프로판아마이드**

[1155] 중간체 237은 N-(4-브로모피리딘-2-일)-3-{5-옥사-2,8-다이아자스파이로[3.5]노난-8-일}프로판아마이드 (중간체 236, 215 mg, 0.60 mmol) 및 물 중 폼알데하이드 37% w/w (0.07 mL, 0.91 mmol)로부터 출발하여 중간체 22의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 표제 화합물 (106 mg, 0.29 mmol, 48% 수율)을 얻었다.

[1156] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 368.6 (방법 2)

[1157] **중간체 238: *tert*-뷰틸 2-메틸-2,8-다이아자스파이로[4.5]데칸-8-카복실레이트**

[1158] 중간체 238은 *tert*-뷰틸 2,8-다이아자스파이로[4.5]데칸-8-카복실레이트 (3.16 g, 13.15 mmol) 및 물 중 폼알데하이드 37% w/w (4.95 mL, 65.77 mmol)로부터 출발하여 중간체 22의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 표제 화합물 (1.37 g, 5.41 mmol, 41% 수율)을 얻었다.

[1159] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 255.4 (방법 2)

[1160] **중간체 239: 2-메틸-2,8-다이아자스파이로[4.5]데케인 다이하이드로클로라이드**

[1161] 중간체 239는 *tert*-뷰틸 2-메틸-2,8-다이아자스파이로[4.5]데칸-8-카복실레이트 (중간체 238, 1.37 g, 5.4 mmol)로부터 출발하여 중간체 173의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 표제 화합물 (912 mg, 4 mmol, 74% 수율)을 얻었다.

[1162] ^{1}H NMR (500 MHz, *메탄올-d_4*) δ ppm3.76 (ddd, *J*=11.7, 7.8, 3.9 Hz, 1 H), 3.69 (d, *J*=12.1 Hz, 1 H), 3.18 - 3.29 (m, 5 H), 3.04 (d, *J*=12.1 Hz, 1 H), 2.97 (s, 3 H), 2.15 - 2.26 (m, 1 H), 1.87 - 2.10 (m, 5 H).

[1163] **중간체 240: N-(4-브로모피리딘-2-일)-2-메틸-2,8-다이아자스파이로[4.5]데칸-8-카복스아마이드**

[1164] 중간체 240은 N-(4-브로모피리딘-2-일)-2,2,2-트라이클로로아세트아마이드 (중간체 153, 200 mg, 0.63 mmol), 및 2-메틸-2,8-다이아자스파이로[4.5]데케인 다이하이드로클로라이드 (중간체 239, 157 mg, 0.69 mmol)로부터 출발하여 중간체 154의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 표제 화합물 (103 mg, 0.29 mmol, 46% 수율)을 얻었다.

[1165] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 353.1 (방법 1)

[1166] **중간체 241: N-{4-[(6-클로로-3-메틸피리다진-4-일)아미노]피리딘-2-일}-3-(4-메틸피페라진-1-일)프로판아마이드**

[1167] N-(4-브로모피리딘-2-일)-3-(4-메틸피페라진-1-일)프로판아마이드 (중간체 32, 752 mg, 2.3 mmol), Cs_2CO_3 (1.37 g, 4.18 mmol), Xantphos (145 mg, 0.25 mmol), 6-클로로-3-메틸피리다진-4-아민 (300 mg, 2.09 mmol)을 다이옥산 4 mL 내에서 혼합하고, 5분 동안 N_2로 탈기시키고, 그러고 나서 $Pd(OAc)_2$ (23.67 mg, 0.100 mmol)를 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 가열하였다. 고체를 EtOAc로 세척하면서 여과하고, 휘발물질을 진공 하에 제거하고, 잔류물을 Biotage 실리카 NH 카트리지 (20% cHex 내지 EtOAc 내 10% MeOH) 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 폼으로서 N-{4-[(6-클로로-3-메틸피리다진-4-일)아미노]피리딘-2-일}-3-(4-메틸피페라진-1-일)프로판아마이드 (610 mg, 1.56 mmol, 75% 수율)를 얻었다.

[1168] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 390.9 (방법 2)

[1169] **중간체 242: *tert*-뷰틸 4-{[(4-브로모피리딘-2-일)카바모일]메틸}-1,4-다이아제판-1-카복실레이트**

[1170] 중간체 242는 N-(4-브로모피리딘-2-일)-2-클로로아세트아마이드 (중간체 159, 600 mg, 2.4 mmol) 및 *tert*-뷰틸 1,4-다이아제판-1-카복실레이트 (722 mg, 3.6 mmol)로부터 출발하여 중간체 176의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 표제 화합물 (740 mg, 1.79 mmol, y= 40%)을 얻었다.

[1171] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 414.3 (방법 2)

[1172] **중간체 243: *tert*-뷰틸 4-{[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)카바모**

일]메틸}-1,4-다이아제판-1-카복실레이트

[1173] 중간체 243은 tert-뷰틸 4-{[(4-브로모피리딘-2-일)카바모일]메틸}-1,4-다이아제판-1-카복실레이트 (중간체 242, 140 mg, 0.34 mmol) 및 6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-아민 (중간체 90, 70 mg, 0.29 mmol)으로부터 출발하여 중간체 31의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 노란색 고체로서 표제 화합물 (80 mg, 0.14 mmol, 48% 수율)을 얻었다.

[1174] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 570.2 (방법 1)

[1175] **중간체 244: 에틸 1-(2-{[(*tert*-뷰톡시)카보닐](메틸)아미노}에틸)-1H-피라졸-4-카복실레이트**

[1176] 다이아이소프로필 아조다이카복실레이트 (1.73 mL, 8.8 mmol)를 0℃에서 THF (20 mL) 내 *tert*-뷰틸 N-(2-하이드록시에틸)-N-메틸카바메이트 (1.5 g, 8.56 mmol), 에틸 1H-피라졸-4-카복실레이트 (800 mg, 5.61 mmol) 및 PPh_3 (2.32 g, 8.65 mmol)의 교반 혼합물에 적가하고, 그러고 나서 반응 혼합물을 55℃로 가열하고, 이 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 조물질을Biotage 실리카 카트리지 (cHex 내지 45% EtOAc) 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 연한 노란색 고체로서 에틸 1-(2-{[(*tert*-뷰톡시)카보닐](메틸)아미노}에틸)-1H-피라졸-4-카복실레이트 (1.42 g, 4.77 mmol, 84% 수율)를 얻었다.

[1177] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 298.2 (방법 1)

[1178] **중간체 245: *tert*-뷰틸 N-(2-{4-[(4-브로모피리딘-2-일)카바모일]-1H-피라졸-1-일}에틸)-N-메틸카바메이트**

[1179] THF (13 mL) 내 4-브로모피리딘-2-아민 (585 mg, 3.38 mmol)의 교반 용액에, -78℃에서 그리고 N_2 하에서, 핵세인 내 n-뷰틸 리튬 1.6 N (1.85 mL, 2.96 mmol)을 10분에 걸쳐 부분씩 첨가하고, 그러고 나서 반응 혼합물을 -78℃에서 1시간 동안 교반하였다. THF (6 mL) 내 에틸 1-(2-{[(*tert*-뷰톡시)카보닐] (메틸)아미노}에틸)-1H-피라졸-4-카복실레이트 (중간체 244, 400 mg, 1.35 mmol)의 용액을 -78℃에서 10분에 걸쳐 부분씩 첨가하였다. 5분 후, 냉각조(cooling bath)를 제거하고, 생성된 반응 혼합물을 밤새 RT에서 교반하였다. 혼합물을 MeOH로 희석시키고 감압 하에 농축시켰다. 조물질을 Biotage 실리카 카트리지 (cHex 내지 95% EtOAc) 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하고, 그러고 나서 이를 추가로 Biotage 실리카 카트리지 (cHex 내지 90% EtOAc) 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 연한 노란색 오일로서 *tert*-뷰틸 N-(2-{4-[(4-브로모피리딘-2-일)카바모일]-1H-피라졸-1-일}에틸)-N-메틸카바메이트 (94 mg, 0.22 mmol, 16% 수율)를 얻었다.

[1180] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 425.5 (방법 2)

[1181] **중간체 246: *tert*-뷰틸 N-(2-{4-[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)카바모일]-1H-피라졸-1-일}에틸)-N-메틸카바메이트**

[1182] 중간체 246은 *tert*-뷰틸 N-(2-{4-[(4-브로모피리딘-2-일)카바모일]-1H-피라졸-1-일}에틸)-N-메틸카바메이트 (중간체 245, 94 mg, 0.22 mmol) 및 6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-아민 (중간체 90, 64 mg, 0.27 mmol)으로부터 출발하여 중간체 31의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 표제 화합물 (71 mg, 0. 12 mmol, 55% 수율)을 얻었다.

[1183] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 581.3 (방법 1)

[1184] **중간체 247: N-(4-브로모피리딘-2-일)-2-(1-메틸피페리딘-4-일)아세트아마이드**

[1185] 중간체 247은 에틸 2-(1-메틸피페리딘-4-일)아세테이트 (150 mg, 0.81 mmol) 및 4-브로모피리딘-2-아민 (350 mg, 2.02 mmol)으로부터 출발하여 중간체 245의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 표제 화합물 (100 mg, 0. 32 mmol, 40% 수율)을 얻었다.

[1186] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 312.0 (방법 2)

[1187] **중간체 248: *tert*-뷰틸 4-{3-[(4-브로모피리딘-2-일)카바모일]프로필}-1,4-다이아제판-1-카복실레이트**

[1188] 중간체 248은 N-(4-브로모피리딘-2-일)-4-클로로뷰탄아마이드 (중간체 41, 350 mg, 1.26 mmol), 및 *tert*-뷰틸 1,4-다이아제판-1-카복실레이트 (758 mg, 3.78 mmol)로부터 출발하여 중간체 140의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 표제 화합물 (260 mg, 0.59 mmol, y= 47%)을 얻었다.

[1189] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 441.2 (방법 1)

[1190] **중간체 249: *tert*-뷰틸 4-{3-[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)카바**

모일]프로필}-1,4-다이아제판-1-카복실레이트

[1191] 중간체 249는 *tert*-뷰틸 4-{3-[(4-브로모피리딘-2-일)카바모일]프로필}-1,4-다이아제판-1-카복실레이트 (중간체 248, 167 mg, 0.38 mmol) 및 6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-아민 (중간체 90, 75 mg, 0.32 mmol)으로부터 출발하여 120℃에서 중간체 112의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 표제 화합물 (140 mg, 0.23 mmol, y= 74%)을 얻었다.

[1192] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 598.2 (방법 1)

[1193] **중간체 250: *tert*-뷰틸 4-{2-[(4-브로모피리딘-2-일)카바모일]에틸}-3-(하이드록시메틸)피페라진-1-카복실레이트**

[1194] 중간체 250은 N-(4-브로모피리딘-2-일)프로프-2-엔아마이드 (중간체 29, 250 mg, 1.10 mmol), 및 상업적으로 이용가능한 *tert*-뷰틸 3-(하이드록시메틸)피페라진-1-카복실레이트 (310 mg, 1.4 mmol)로부터 출발하여 중간체 30에 대해 설명된 바와 같이 제조되어 표제 화합물 (410 mg, 0.92 mmol, 84% 수율)을 얻었다.

[1195] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 444.6 (방법 2)

[1196] **중간체 251: *tert*-뷰틸 4-{2-[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)카바모일]에틸}-3-(하이드록시메틸)피페라진-1-카복실레이트**

[1197] 중간체 251은 *tert*-뷰틸 4-{2-[(4-브로모피리딘-2-일)카바모일]에틸}-3-(하이드록시메틸)피페라진-1-카복실레이트 (중간체 250, 182 mg, 0.41 mmol) 및 6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-아민 (중간체 90, 85 mg, 0.36 mmol)으로부터 출발하여 중간체 31의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 표제 화합물 (70 mg, 0. 12 mmol, 33% 수율)을 얻었다.

[1198] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 600.3 (방법 2)

[1199] **중간체 252: N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-3-[2-(하이드록시메틸)피페라진-1-일]프로판아마이드**

[1200] 중간체 252는 *tert*-뷰틸 4-{2-[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)카바모일]에틸}-3-(하이드록시메틸)피페라진-1-카복실레이트 (중간체 251, 70 mg, 0.12 mmol)로부터 출발하여 중간체 21의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 표제 화합물 (40 mg, 0.08 mmol. y= 67%)을 얻었다.

[1201] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 500.2 (방법 2)

[1202] **중간체 253: *tert*-뷰틸 4-{[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)카바모일]메틸}피페라진-1-카복실레이트**

[1203] 중간체 253은 1,2-다이메톡시에테인 /톨루엔 (3/1 비율) 내 *tert*-뷰틸 4-{[(4-브로모피리딘-2-일)카바모일]메틸}피페라진-1-카복실레이트 (중간체 176, 120 mg, 0.29 mmol) 및 6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-아민 (중간체 90, 60 mg, 0.25 mmol)으로부터 출발하여, 120℃에서 1시간 45분 동안, 중간체 9의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 표제 화합물 (55 mg, 0.10 mmol, 39% 수율)을 얻었다.

[1204] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 556.2 (방법 2)

[1205] **중간체 254: 1-메틸-4-[2-(3-나이트로-1H-피라졸-1-일)에틸]피페라진**

[1206] THF (21 mL) 내 2-(4-메틸피페라진-1-일)에탄-1-올 (765 mg, 5.31 mmol), PPh_3 (2.5 g, 9.55 mmol) 및 3-나이트로-1H-피라졸 (600 mg, 5.31 mmol)의 용액을 RT에서 다이-*tert*-뷰틸 아조다이카복실레이트 (2.07 g, 9.02 mmol)로 처리하였다. 혼합물을 16시간 동안 교반하고, 그러고 나서 이를 감압 하에 농축시키고; 잔류 물질을 SCX 내에 충전시키고 MeOH로 세척하고 MeOH 내 1 N NH_3로 용리하였다. 염기성 분획을 증발시켜 조물질을 얻고, 이를 Biotage 실리카 카트리지 (DCM 내지 30 % MeOH) 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 연한 노란색 오일로서 1-메틸-4-[2-(3-나이트로-1H-피라졸-1-일)에틸]피페라진 (355 mg, 1.48 mmol, 28% 수율)을 얻었다.

[1207] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 239.7 (방법 2)

[1208] **중간체 255: 1-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]-1H-피라졸-3-아민**

[1209] 에탄올 (0.40 mL) 내 1-메틸-4-[2-(3-나이트로-1H-피라졸-1-일)에틸]피페라진 (중간체 254, 58 mg, 0.24 mmol)의 용액을 10% w/w Pd/C (5.03 mg)로 처리하고, H_2 분위기 하에 5시간 동안 RT에서 교반하였다. 혼합물을 celite®의 패드 상에서 여과하고, 그러고 나서 감압 하에 농축시켜 무색 오일로서 1-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]-1H-피라졸-3-아민 (48 mg, 0.23 mmol, 97% 수율)을 얻었다.

[1210] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 210.3 (방법 2)

[1211] **중간체 256: 4-클로로-N-{1-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]-1H-피라졸-3-일}피리딘-2-아민**

[1212] 닫힌 용기 내에서, Cs_2CO_3 (83 mg, 0.26 mmol), Xantphos (6 mg, 0.01 mmol), 1-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]-1H-피라졸-3-아민 (중간체 255, 28 mg, 0.13 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (6 mg, 0.01 mmol) 및 2,4-다이클로로피리딘 (18 mg, 0.12 mmol)을 N_2 하에 1,2-다이메톡시에테인 (1.22 mL) 내에 현탁시켰다. 현탁액을 여러번의 진공/질소 가스 사이클에 의해 탈기시키고, 이어서 RT에서 혼합물을 통해 N_2 버블링하였다(10분). 그러고 나서 상기 혼합물을 즉시 100℃로 가온하고, 4시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 celite®의 패드 상에서 여과하고 EtOAc로 세척하였다. 조물질을 Biotage 실리카 NH 카트리지 (cHex 내지 100% EtOAc) 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 연한 노란색 오일로서 4-클로로-N-{1-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]-1H-피라졸-3-일}피리딘-2-아민 (17 mg, 0.05 mmol, 44 % 수율)을 얻었다.

[1213] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 321.4 (방법 2)

[1214] **중간체 257: 1-*tert*-뷰틸 3-메틸 4-[2-(1-메틸피페리딘-4-일)에틸]피페라진-1,3-다이카복실레이트**

[1215] **단계 1:** -78℃에서 그리고 N_2 하에서, DCM (20 mL) 내 DMSO (1.19 mL, 16.76 mmol)의 교반 용액에, 옥살릴 다이클로라이드 (0.72 mL, 8.38 mmol)를 부분씩 첨가하고, 혼합물을 10분 동안 -78℃에서 교반하고, 그러고 나서 DCM (5 mL) 내 2-(1-메틸피페리딘-4-일)에탄-1-올 (1 g, 6.98 mmol)의 용액을 10분에 걸쳐 첨가하고, 생성된 반응 혼합물을 -78℃에서 15분 동안 교반하였다. 그 후, TEA (4.9 mL, 35.18 mmol)를 10분에 걸쳐 부분씩 첨가하고, 반응 혼합물을 -78℃에서 10분 동안 교반하였다. 냉각조를 제거하고, 반응 혼합물을 RT에 이르도록 두고 30분 동안 RT에서 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 전체적으로 45 mL가 될 때까지 DCM을 첨가하고, 알데하이드 유도체 (6.98 mmol, 회수는 정량적으로 추정)를 함유하는 이 용액을 그대로 사용하였다.

[1216] **단계 2:** RT에서, DCM (45 mL) 내 2-(1-메틸피페리딘-4-일)아세트알데하이드 (단계 1로부터, 이론적 6.98mmol)의 교반 용액에, 1-*tert*-뷰틸 3-메틸 피페라진-1,3-다이카복실레이트 (1.23 g, 5.05 mmol)를 부분씩 첨가하였다. 10분 후, 소듐 트라이아세톡시보로하이드라이드 (2.25 g, 10.61 mmol)를 부분씩 첨가하고, 생성된 반응 혼합물을 RT에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 $NaHCO_3$의 포화 용액으로 세척하였다. 유기상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압 하에 제거하고, 조물질을 Biotage 실리카 NH 카트리지 (cHex 내지 25% EtOAc) 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 연한 노란색 오일로서 1-*tert*-뷰틸 3-메틸 4-[2-(1-메틸피페리딘-4-일)에틸]피페라진-1,3-다이카복실레이트 (1.61 g, 4.36 mmol, 86% 수율)를 얻었다.

[1217] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 371.6 (방법 2)

[1218] **중간체 258: 리튬 4-[(*tert*-뷰톡시)카보닐]-1-[2-(1-메틸피페리딘-4-일)에틸]피페라진-2-카복실레이트**

[1219] THF (14 mL) 및 MeOH (4 mL) 내 1-*tert*-뷰틸 3-메틸 4-[2-(1-메틸피페리딘-4-일)에틸]피페라진-1,3-다이카복실레이트 (중간체 257, 1.61 g, 4.36 mmol)의 용액에 H_2O (5 mL) 내 리튬 하이드록사이드 하이드레이트 (205 mg, 4.89 mmol)의 용액을 첨가하고, 혼합물을 48℃에서 5시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 백색 고체로서 리튬 4-[(*tert*-뷰톡시)카보닐]-1-[2-(1-메틸피페리딘-4-일)에틸]피페라진-2-카복실레이트 (1.56 g, 4.36 mmol, 회수는 정량적으로 추정)를 얻고, 이를 그대로 사용하였다.

[1220] LC-MS (ESI): *m/z* (M-1): 354.3 (방법 1)

[1221] **중간체 259: 1-*tert*-뷰틸 3-옥세탄-3-일 4-[2-(1-메틸피페리딘-4-일)에틸]피페라진-1,3-다이카복실레이트**

[1222] RT에서, MeCN (13 mL) 내 리튬 4-[(*tert*-뷰톡시)카보닐]-1-[2-(1-메틸피페리딘-4-일)에틸]피페라진-2-카복실레이트 (중간체 258, 550 mg, 1.52 mmol)의 교반 혼합물에, HATU (814 mg, 2.14 mmol) 및 DIPEA (0.81 mL, 4.67 mmol)를 이어서 첨가하였다. 10분 후, 3-옥세탄올 (0.33 mL, 5.04 mmol)을 상기 용액에 부분씩 첨가하고, 그러고 나서 생성된 반응 혼합물을 40℃에서 밤새 교반하였다. 상기 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물에 DCM

및 $NaHCO_3$의 포화 용액을 넣고, 수성상을 DCM으로 추출하고, 유기상을 수집하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 조물질을 Biotage 실리카 NH 카트리지 (cHex 내지 25% EtOAc) 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 무색 오일로서 1-*tert*-뷰틸 3-옥세탄-3-일 4-[2-(1-메틸피페리딘-4-일)에틸]피페라진-1,3-다이카복실레이트 (371 mg, 0.90 mmol, 64% 수율)를 얻었다.

[1223] LC-MS (ESI): *m/z* (M-1): 413.3 (방법 2)

[1224] **중간체 260: 메틸 4-클로로-7-하이드록시퀴놀린-6-카복실레이트**

[1225] 보론 트라이브로마이드 (5.96 mL, 5.96 mmol)를 0℃에서 N_2 하에서 DCM (20 mL) 내 메틸 4-클로로-7-메톡시퀴놀린-6-카복실레이트 (500 mg, 1.99 mmol)의 교반 용액에 적가하였다. 반응물을 0℃에서 1시간 동안 교반하고, 그러고 나서 RT에서 추가 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 얼음조로 냉각시키고, MeOH를 적가하였다. 용매를 감압에 의해 제거하고, 잔류물을 $NaHCO_3$ 수용액으로 처리하고, DCM으로 추출하였다. 유기층을 분리하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켜, 메틸 4-클로로-7-하이드록시퀴놀린-6-카복실레이트 (320 mg, 1.35 mmol, 68% 수율)를 얻었다.

[1226] LC-MS (ESI): *m/z* (M-1): 238.1 (방법 1)

[1227] **중간체 261: 메틸 4-클로로-7-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]퀴놀린-6-카복실레이트**

[1228] 다이-*tert*-뷰틸 아조다이카복실레이트 (581 mg, 2.52 mmol)를 RT에서 N_2 하에서 건조 DCM (50 mL) 내 메틸 4-클로로-7-하이드록시퀴놀린-6-카복실레이트 (중간체 260, 300 mg, 1.26 mmol), 1-(2-하이드록시에틸)-4-메틸피페라진 (225 mg, 1.56 mmol) 및 PPh_3 (662 mg, 2.52 mmol)의 교반 혼합물에 부분씩 첨가하였다. 3시간 후, 혼합물을 H_2O로 세척하고, 유기층을 분리하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 잔류물을 HCl 0.1 N로 처리하고, 수상을 EtOAc로 세척하고, pH 9가 될 때까지 $NaHCO_3$로 처리하고, DCM으로 추출하였다. 유기층을 분리하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 증발시켜, 메틸 4-클로로-7-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]퀴놀린-6-카복실레이트 (350 mg, 0.96 mmol, 76 % 수율)를 얻었다.

[1229] LC-MS (ESI): *m/z* (M-1): 365.5 (방법 2)

[1230] **중간체 262: *tert*-뷰틸 3-(하이드록시메틸)-4-메틸피페라진-1-카복실레이트**

[1231] 중간체 262는 tert-뷰틸 3-(하이드록시메틸)피페라진-1-카복실레이트 (300 mg, 1.39 mmol) 및 물 중 폼알데하이드 37% w/w (0.1 mL, 1.39 mmol)로부터 출발하여 중간체 22의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 표제 화합물 (270 mg, 1.17 mmol, 85% 수율)을 얻었다.

[1232] LC-MS (ESI): *m/z* (M-1): 231.3 (방법 2)

[1233] **중간체 263: (1-메틸피페라진-2-일)메탄올 다이하이드로클로라이드**

[1234] 사이클로펜틸 메틸 에터 내 3M HCl (1.56 mL, 4.69 mmol)을 MeOH (4 mL) 내 *tert*-뷰틸 3-(하이드록시메틸)-4-메틸피페라진-1-카복실레이트 (중간체 262, 270 mg, 1.17 mmol)의 교반 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 교반하고, 그러고 나서 휘발물질을 진공 하에 제거하여 백색 고체로서 (1-메틸피페라진-2-일)메탄올 다이하이드로클로라이드 (250 mg, 회수는 정량적으로 추정)를 얻었다.

[1235] LC-MS (ESI): *m/z* (M-1): 131.3 (방법 2)

[1236] **중간체 264: N-(4-브로모피리딘-2-일)-3-[3-(하이드록시메틸)-4-메틸피페라진-1-일]프로판아마이드**

[1237] 중간체 264는 N-(4-브로모피리딘-2-일)프로프-2-엔아마이드 (중간체 29, 200 mg, 0.88 mmol), 및 (1-메틸피페라진-2-일)메탄올 다이하이드로클로라이드 (232 mg, 1.15 mmol)로부터 출발하여 중간체 30에 대해 설명된 바와 같이 제조되어 표제 화합물 (170 mg, 0.48 mmol, 54% 수율)을 얻었다.

[1238] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 358.6 (방법 2)

[1239] **중간체 265: N-(4-브로모피리딘-2-일)-2-(4-메틸피페라진-1-일)아세트아마이드**

[1240] 중간체 265는 N-(4-브로모피리딘-2-일)-2-클로로아세트아마이드 (중간체 159, 150 mg, 0.6 mmol) 및 1-메틸피페라진 (120 mg, 1.2 mmol)으로부터 출발하여 중간체 176의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 표제 화합물

(168 mg, 0.54 mmol, y= 89%)을 얻었다.

[1241] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 313.3 (방법 2)

[1242] **중간체 266: 6-클로로-3-사이클로프로필피리다진-4-아민**

[1243] K_3PO_4 (328 mg, 1.52 mmol), 2-사이클로프로필-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란 (0.11 mL, 0.610 mmol) 및 3,6-다이클로로피리다진-4-아민 (100 mg, 0.61 mmol)을 1,4-다이옥산 (3 mL)/H_2O (1 mL) 내에서 혼합하였다. 반응 혼합물을 2분 동안 N_2로 탈기시킨 후, Pd(dppf)Cl_2 DCM (25 mg, 0.03 mmol)을 첨가하고, 그러고 나서 100℃에서 밤새 가열하였다. 혼합물을 RT로 냉각시키고, 그러고 나서 추가 2 eq의 2-사이클로프로필-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란, K_3PO_4 (328 mg, 1.52 mmol) 및 Pd(dppf)Cl_2 DCM (25 mg, 0.03 mmol)을 첨가하고, 그러고 나서 이를 100℃에서 6시간 동안 교반하였다. 냉각시킨 후, 반응물을 H_2O 및 EtOAC로 희석시키고, 유기상을 분리하고, 건조시키고, 진공 하에 증발시켰다. 잔류물을 Biotage C18 카트리지 (H_2O+0.1% NH_4OH 내지 20% MeCN) 상에서 역상 플래시 크로마토그래피로 정제하여 오프 화이트색(white off) 고체로서 6-클로로-3-사이클로프로필피리다진-4-아민 (57 mg, 0.34 mmol, 55 % 수율)을 얻었다.

[1244] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 170.0 (방법 2)

[1245] **중간체 267: 6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-사이클로프로필피리다진-4-아민**

[1246] 톨루엔 (0.80 ml), EtOH (0.80 ml) 및 H_2O (0.80 ml) 내 5-클로로-2-플루오로벤젠보론산 (76 mg, 0.44 mmol), 6-클로로-3-사이클로프로필피리다진-4-아민 (중간체 266, 57 mg, 0.34 mmol), 및 Na_2CO_3 (53 mg, 0.50 mmol)의 혼합물을 2분 동안 N_2로 탈기시키고, $PdCl_2(PPh_3)_2$ (24 mg, 0.03 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 90℃에서 1시간 동안 마이크로파(microwave)를 조사하였다. 추가의 5-클로로-2-플루오로벤젠보론산 (76 mg, 0.44 mmol), Na_2CO_3 (53 mg, 0.50 mmol) 및 $PdCl_2(PPh_3)_2$ (23.66 mg, 0.030 mmol)를 첨가하고, 이를 40분 동안 90℃에서 조사(irradiate)하였다. RT로 냉각시킨 후, 혼합물을 H_2O로 처리하고 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 분리하고, 건조시키고 증발시켰다. 잔류물을 Biotage C18 카트리지 (H_2O+0.1% NH_4OH 내지 80% MeCN) 상에서 역상 플래시 크로마토그래피로 정제하여 백색 고체로서 6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-사이클로프로필피리다진-4-아민 (58 mg, 0.22 mmol, 65 % 수율)을 얻었다.

[1247] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 264.1 (방법 1)

[1248] **중간체 268: 메틸 6-클로로-4-{[(2,4-다이메톡시페닐)메틸]아미노}피리다진-3-카복실레이트**

[1249] 1-(2,4-다이메톡시페닐)메탄아민 (1.8 mL, 7.97 mmol)을 RT에서 N_2 하에서 건조 MeCN (20 mL) 내 메틸 4,6-다이클로로피리다진-3-카복실레이트 (1.5 g, 7.25 mmol) 및 DIPEA (3.27 mL, 14.49 mmol)의 교반 용액에 첨가하고, 반응물을 3시간 동안 교반하였다. 용매를 감압에 의해 제거하고, 잔류물을 EtOAC로 처리하고, NH_4Cl 수용액으로 세척하였다. 유기상을 분리하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 증발시켰다. 잔류물을 뜨거운 EtOAc로 처리하고, 냉각시킨 후, Et_2O를 첨가하고, 고체를 여과하여 메틸 6-클로로-4-{[(2,4-다이메톡시페닐)메틸]아미노}피리다진-3-카복실레이트 (1.2 g, 3.55 mmol, 49 % 수율)를 얻었다.

[1250] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 340.1 (방법 2)

[1251] **중간체 269: 메틸 6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-4-{[(2,4-다이메톡시페닐)메틸]아미노}피리다진-3-카복실레이트**

[1252] DIPEA (1.55 mL, 8.88 mmol)를 건조 1,4-다이옥산 (15 mL) 내 메틸 6-클로로-4-{[(2,4-다이메톡시페닐)메틸]아미노}피리다진-3-카복실레이트 (중간체 268, 1.0 g, 2.96 mmol), 5-클로로-2-플루오로벤젠보론산 (1.55 g, 8.88 mmol) 및 Pd(PPh_3)$_4$ (239 mg, 0.21 mmol)의 교반 혼합물에 첨가하였다. 반응물을 N_2로 플러싱(flush)하고, 바이알을 닫고, 110℃에서 MW로 6시간 동안 조사하였다. 냉각시킨 후, 용매를 감압에 의해 제거하였다. 잔류물을 H_2O로 처리하고, EtOAc로 추출하고, 유기층을 분리하고, NH_4Cl 수용액으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 잔류물을 용리제(eluant)로서 Biotage 실리카 카트리지 (cHex 내지 30 % EtOAc) 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 메틸 6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-4-{[(2,4-다이메톡시페닐)메틸]아미

노}피리다진-3-카복실레이트 (710 mg, 1.64 mmol, 56% 수율)를 얻었다.

[1253] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 432.2 (방법 1)

[1254] **중간체 270: [6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-4-{[(2,4-다이메톡시페닐)메틸]아미노}피리다진-3-일]메탄올**

[1255] THF (0.7 mL, 1.4 mmol) 내 2 M 용액의 리튬 알루미늄 하이드라이드 (0.7 mL, 1.4 mmol)를 0℃에서 N_2 하에서 건조 THF (10 mL) 내 메틸 6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-4-{[(2,4-다이메톡시페닐)메틸]아미노}피리다진-3-카복실레이트 (중간체 269, 600 mg, 1.15 mmol)의 교반 용액에 적가하였다. 1시간 후, 반응물을 RT에서 가온하고 1시간 동안 교반하였다. 그러고 나서 혼합물을 0℃에서 냉각시키고, 순서대로, THF 내 0.1 mL의 H_2O, 0.1 mL의 NaOH 15% 및 0.3 mL의 H_2O을 첨가하였다. 반응물을 RT에서 1시간 동안 가온하였다. 혼합물을 THF로 세척하면서 celite® 패드 상에서 여과하였다. 용매를 감압에 의해 제거하고 잔류물을 Biotage 실리카 카트리지 (cHex 내지 60 % EtOAc) 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 [6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-4-{[(2,4-다이메톡시페닐)메틸]아미노}피리다진-3-일]메탄올 (420 mg, 1.04 mmol, 90% 수율)을 얻었다.

[1256] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 404.2 (방법 1)

[1257] **중간체 271: [4-아미노-6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-3-일]메탄올**

[1258] TFA (1.0 mL, 17.4 mmol)를 RT에서 N_2 하에서 DCM (4 mL) 내 [6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-4-{[(2,4-다이메톡시페닐)메틸]아미노}피리다진-3-일]메탄올 (중간체 270, 220 mg, 0.54 mmol)의 교반 용액에 첨가하였다. 반응물을 40시간 동안 교반하였다. 용매를 감압에 의해 제거하고, 잔류물을 $NaHCO_3$ 수용액으로 처리하고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 분리하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켜, [4-아미노-6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-3-일]메탄올 (150 mg, 회수는 정량적으로 추정)을 얻었다.

[1259] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 254.1 (방법 1)

[1260] **중간체 272: 3-{[(*tert*-뷰틸다이메틸실릴)옥시]메틸}-6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-아민**

[1261] *tert*-뷰틸(클로로)다이메틸실레인 (113.64 mg, 0.75 mmol)을 RT에서 N_2 하에서 건조 DCM (12.26 mL) 내 [4-아미노-6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-3-일]메탄올 (중간체 271, 150 mg, 0.50 mmol), TEA (0.14 mL, 1.01 mmol) 및 촉매량의 DMAP의 교반 용액에 첨가하였다. 24시간 후, 용매를 감압에 의해 증발시키고, 잔류물을 Biotage 실리카 카트리지 (cHex 내지 20 % EtOAc) 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 3-{[(*tert*-뷰틸다이메틸실릴)옥시]메틸}-6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-아민 (100 mg, 0.27 mmol, 54 % 수율)을 얻었다.

[1262] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 369.1 (방법 2)

[1263] **중간체 273: N-{4-[(3-{[(*tert*-뷰틸다이메틸실릴)옥시]메틸}-6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일)아미노]피리딘-2-일}-3-(4-메틸피페라진-1-일)프로판아마이드**

[1264] Cs_2CO_3 (157 mg, 0.48 mmol)를 RT에서 1,4-다이옥산 (6.77 mL) 내 N-(4-브로모피리딘-2-일)-3-(4-메틸피페라진-1-일)프로판아마이드 (중간체 32, 94 mg, 0.29 mmol), 3-{[(*tert*-뷰틸다이메틸실릴)옥시]메틸}-6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-아민 (중간체 272, 100 mg, 0.24 mmol), $Pd(OAc)_2$ (3 mg, 0.01 mmol) 및 Xantphos (14 mg, 0.02 mmol)의 교반 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 N_2로 탈기시키고, 바이알을 닫고, MW (120℃, 2시간 동안)를 조사하였다. RT로 냉각시킨 후, 혼합물을 EtOAc로 세척하면서 celite® 패드 상에서 여과하고, 용매를 감압에 의해 제거하고, 잔류물을 Biotage 실리카 NH 카트리지 (DCM 내지 2% MeOH/0.2% H_2O) 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 N-{4-[(3-{[(*tert*-뷰틸다이메틸실릴)옥시]메틸}-6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일)아미노]피리딘-2-일}-3-(4-메틸피페라진-1-일)프로판아마이드 (105 mg, 0.17 mmol, 71 % 수율)를 얻었다.

[1265] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 614.5 (방법 2)

[1266] **중간체 274: N-(4-브로모피리딘-2-일)-2-{4-[2-(메틸아미노)에틸]피페라진-1-일}아세트아마이드**

[1267] 중간체 274는 *tert*-뷰틸 N-[2-(4-{[(4-브로모피리딘-2-일)카바모일]메틸}피페라진-1-일)에틸]-N-메틸카바메이트 (중간체 197, 150 mg, 0.33 mmol)로부터 출발하여 중간체 21의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 표제 화합물 (90 mg, 0.25 mmol, 77% 수율)을 얻었다.

[1268] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 358.0 (방법 2)

[1269] **중간체 275: 메틸 N-[2-(4-{[(4-브로모피리딘-2-일)카바모일]메틸}피페라진-1-일)에틸]-N-메틸카바메이트**

[1270] 중간체 275는 N-(4-브로모피리딘-2-일)-2-{4-[2-(메틸아미노)에틸]피페라진-1-일}아세트아마이드 (중간체 274, 90 mg, 0.25 mmol), 및 메틸 클로로포메이트 (0.021 mL, 0.28 mmol)로부터 출발하여 중간체 102의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 표제 화합물 (90 mg, 0.22 mmol, 86 % 수율)을 얻었다.

[1271] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 416.1 (방법 1)

[1272] **중간체 276: 메틸 N-[2-[4-[2-[[4-[[3-[[*tert*-뷰틸(다이메틸)실릴]옥시메틸]-6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노]피리딘-2-일]아미노]-2-옥소에틸]피페라진-1-일]에틸]-N-메틸카바메이트**

[1273] 중간체 276은 메틸 N-[2-(4-{[(4-브로모피리딘-2-일)카바모일]메틸}피페라진-1-일)에틸]-N-메틸카바메이트 (중간체 275, 90 mg, 0.22 mmol) 및 3-{[(*tert*-뷰틸다이메틸실릴)옥시]메틸}-6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-아민 (중간체 272, 70 mg, 0.19 mmol)으로부터 출발하여 중간체 31의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 표제 화합물 (20 mg, 0.03 mmol, 15% 수율)을 얻었다.

[1274] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 701.4 (방법 1)

[1275] **중간체 277: N-{4-[(3-{[(*tert*-뷰틸다이메틸실릴)옥시]메틸}-6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일)아미노]피리딘-2-일}-2-(4-메틸피페라진-1-일)아세트아마이드**

[1276] 중간체 277은 N-(4-브로모피리딘-2-일)-2-(4-메틸피페라진-1-일)아세트아마이드 (중간체 265, 71 mg, 0.23 mmol) 및 3-{[(*tert*-뷰틸다이메틸실릴)옥시]메틸}-6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-아민 (중간체 272, 70 mg, 0.19 mmol)으로부터 출발하여 중간체 273의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 표제 화합물 (56 mg, 0.09 mmol, 49% 수율)을 얻었다.

[1277] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 600.2 (방법 1)

[1278] **중간체 278: 4-브로모-7-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]퀴놀린**

[1279] AcOH 내 HBr 33% (0.63 mL, 2.53 mmol)을 RT에서 MeCN (4 mL) 내 4-클로로-7-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]퀴놀린 (중간체 23, 90 mg, 0.25 mmol) 및 소듐;브로마이드 (263 mg, 2.53 mmol)의 교반 혼합물에 첨가하였다. 바이알을 닫고, 반응물을 80℃에서 12시간 동안 가열하였다. 냉각시킨 후, 혼합물을 차가운 $NaHCO_3$ 수용액 내에 붓고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 분리하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 증발시켜, 4-브로모-7-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]퀴놀린 (80 mg, 0.23 mmol, 90 % 수율)을 얻었다.

[1280] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 352.0 (방법 2)

[1281] **중간체 279: N-(3-{[(*tert*-뷰틸다이메틸실릴)옥시]메틸}-6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일)-7-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]퀴놀린-4-아민**

[1282] 중간체 279는 4-브로모-7-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]퀴놀린 (중간체 278, 71 mg, 0.20 mmol) 및 3-{[(*tert*-뷰틸다이메틸실릴)옥시]메틸}-6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-아민 (중간체 272, 50 mg, 0.14 mmol)으로부터 출발하여 중간체 273의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 표제 화합물 (70 mg, 0.11 mmol, 81% 수율)을 얻었다.

[1283] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 637.5 (방법 2)

[1284] **중간체 280: N-{4-[(3-{[(*tert*-뷰틸다이메틸실릴)옥시]메틸}-6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일)아미노]피리딘-2-일}-2-(4-메틸-1,4-다이아제판-1-일)아세트아마이드**

[1285] 중간체 280은 N-(4-브로모피리딘-2-일)-2-(4-메틸-1,4-다이아제판-1-일)아세트아마이드 (중간체 175, 124 mg, 0.38 mmol) 및 3-{[(*tert*-뷰틸다이메틸실릴)옥시]메틸}-6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-아민 (중간체

272, 100 mg, 0.25 mmol)으로부터 출발하여 중간체 273의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 표제 화합물 (90 mg, 0.15 mmol, 56% 수율)을 얻었다.

[1286] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 614.1 (방법 2)

[1287] **중간체 281: N-(4-브로모피리딘-2-일)-2-{2-메틸-2,7-다이아자스파이로[3.5]노난-7-일}아세트아마이드**

[1288] 중간체 281은 N-(4-브로모피리딘-2-일)-2-클로로아세트아마이드 (중간체 159, 100 mg, 0.4 mmol) 및 2-메틸-2,7-다이아자스파이로[3.5]노네인 다이하이드로클로라이드 (중간체 210, 101 mg, 0.48 mmol)로부터 출발하여 중간체 176의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 표제 화합물 (80 mg, 0.23 mmol, y= 57%)을 얻었다.

[1289] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 355.1 (방법 2)

[1290] **중간체 282: N-{4-[(3-{[(*tert*-뷰틸다이메틸실릴)옥시]메틸}-6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일)아미노]피리딘-2-일}-2-{2-메틸-2,7-다이아자스파이로[3.5]노난-7-일}아세트아마이드**

[1291] 중간체 282는 N-(4-브로모피리딘-2-일)-2-{2-메틸-2,7-다이아자스파이로[3.5]노난-7-일}아세트아마이드 (중간체 281, 48 mg, 0.14 mmol) 및 3-{[(*tert*-뷰틸다이메틸실릴)옥시]메틸}-6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-아민 (중간체 272, 50 mg, 0.14 mmol)으로부터 출발하여 중간체 273의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 표제 화합물 (45 mg, 0.07 mmol, 52% 수율)을 얻었다.

[1292] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 640.5 (방법 2)

[1293] **중간체 283: 2-[5-(다이플루오로메틸)-2-플루오로페닐]-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란**

[1294] 바이알 내에서, 1-브로모-5-다이플루오로메틸-2-플루오로벤젠 (0.5 g, 2.22 mmol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3,2-다이옥사보롤란 (0.67 g, 2.64 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ DCM (91 mg, 0.11 mmol) 및 포타슘 아세테이트 (661 mg, 6.67 mmol)의 혼합물에 1,2-다이메톡시에테인 (9 mL)을 첨가하고, 상기 바이알을 밀봉하고 90℃에서 7시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고 celite® 패드 상에서 여과하였다. 유기 용매를 감압 하에 농축시키고, 조물질을 Biotage 실리카 카트리지 (cHex 내지 55 % EtOAc) 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 백색의 왁스같은 고체(whitish waxy solid)로서 2-[5-(다이플루오로메틸)-2-플루오로페닐]-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란 (376 mg, 1.38 mmol, 62 % 수율)을 얻었다.

[1295] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로폼-d) δ ppm 7.87 - 7.95 (m, 1 H), 7.60-766 (m, 1 H), 7.14 (t, J=8.69 Hz, 1 H), 6.49 - 6.82 (m, 1 H), 1.39 (s, 12 H).

[1296] **중간체 284: N-(4-브로모피리딘-2-일)-3-[4-(2-하이드록시에틸)피페라진-1-일]프로판아마이드**

[1297] 중간체 284는 MeOH 내 N-(4-브로모피리딘-2-일)프로프-2-엔아마이드 (중간체 29, 200 mg, 0.88 mmol), 및 2-(1-피페라진일)에탄올 (229 mg, 1.76 mmol)로부터 출발하여 중간체 30의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 표제 화합물 (283 mg, 0.79 mmol, 90% 수율)을 얻었다.

[1298] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 357.1 (방법 2)

[1299] **중간체 285: N-(4-브로모피리딘-2-일)-3-(4-{2-[(tert-뷰틸다이메틸실릴)옥시]에틸}피페라진-1-일)프로펜아마이드**

[1300] DCM (5 mL) 내 N-(4-브로모피리딘-2-일)-3-[4-(2-하이드록시에틸)피페라진-1-일]프로판아마이드 (중간체 284, 283 mg, 0.79 mmol) 및 TEA (0.28 mL, 1.98 mmol)의 용액에 *tert*-뷰틸(클로로)다이메틸실레인 (239 mg, 1.58 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 RT에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 DCM으로 희석시키고, $NaHCO_3$ 포화 수용액으로 세척하였다. 유기상을 분리하고, 소수성 상 분리기를 통해 여과하고, 감압에서 농축시켰다. 조물질을 Biotage 실리카 NH 카트리지 (DCM 내지 2% MeOH) 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 N-(4-브로모피리딘-2-일)-3-(4-{2-[(*tert*-뷰틸다이메틸실릴)옥시]에틸}피페라진-1-일)프로펜아마이드 (365 mg, 0.77 mmol, 98% 수율)를 얻었다.

[1301] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 471.3 (방법 2)

[1302] **중간체 286: 3-(4-{2-[(*tert*-뷰틸다이메틸실릴)옥시]에틸}피페라진-1-일)-N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페**

닐)-3-(트라이플루오로메틸)피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)프로펜아마이드

[1303] 중간체 286은 N-(4-브로모피리딘-2-일)-3-(4-{2-[(*tert*-뷰틸다이메틸실릴)옥시]에틸}피페라진-1-일)프로펜아마이드 (중간체 285, 107 mg, 0.23 mmol) 및 6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-(트라이플루오로메틸)피리다진-4-아민 (중간체 293, 60 mg, 0.21 mmol)으로부터 출발하여 중간체 31의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 표제 화합물 (116 mg, 0.17 mmol, 83 % 수율)을 얻었다.

[1304] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 682.5 (방법 2)

[1305] 중간체 287: N-(4-브로모피리딘-2-일)-3-[4-(2-사이아노에틸)피페라진-1-일]프로판아마이드

[1306] 중간체 287은 MeOH 내 N-(4-브로모피리딘-2-일)프로프-2-엔아마이드 (중간체 29, 200 mg, 0.88 mmol), 및 3-(1-피페라진일)프로판나이트릴 (245 mg, 1.76 mmol)로부터 출발하여 중간체 30의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 표제 화합물 (277 mg, 0.76 mmol, 86% 수율)을 얻었다.

[1307] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 366.1 (방법 2)

[1308] 중간체 288: 2,5-다이옥소피롤리딘-1-일 (2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸)카바메이트

[1309] 중간체 288은 다음과 같은 과정을 따라 제조되었다: 건조 THF (10 mL) 내 비스-(2,5-다이옥소피롤리딘-1-일) 카보네이트 (537 mg, 2.094 mmol)의 용액에 2-(4-메틸피페라진-1-일)에탄-1-아민 (300 mg, 2.094 mmol)을 첨가하고 반응물을 80℃에서 1시간 동안 교반하였다. 그러고 나서 생성된 현탁액을 바로 다음 단계에 적용하였다.

[1310] 중간체 289: 1-(4-브로모피리딘-2-일)-3-(2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸)우레아

[1311] 이전에 -78℃로 냉각된, 건조 THF (10 ml) 내 4-브로모피리딘-2-아민 (434 mg, 2.51 mmol)의 용액에, THF 내 LDA 2M (3.14 mL, 6.28 mmol)을 적가하였다. 반응물을 10분 동안 교반하고, THF (10 mL) 내 2,5-다이옥소피롤리딘-1-일 (2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸)카바메이트 (중간체 288, 595 mg, 2.093 mmol)의 용액을 30분에 걸쳐 천천히 첨가하였다. 반응물을 30분 동안 -78℃에서 그리고 RT에서 12시간 동안 교반하였다. 그러고 나서, 반응물을 브라인 (20 mL) 내에 붓고, DCM (3 X 30 mL)으로 추출하였다. 결합된 유기물을 상 분리기 카트리지를 통해 여과하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 조물질을 기울기 용리(gradient elution)에서 NH 플래시 크로마토그래피 (SNAP 50 g 용리제 DCM: EtOH, 100:0 내지 95:5)로 정제하여 오렌지색 고체로서 표제 화합물 (120 mg, 0.351 mmol, 17% 수율)을 얻었다.

[1312] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 342.2, rt = 0.30 분 (방법 1).

[1313] 중간체 290: 2,5-다이옥소피롤리딘-1-일 ((1-메틸피페리딘-4-일)메틸)카바메이트

[1314] 건조 THF (10 mL) 내 비스-(2,5-다이옥소피롤리딘-1-일) 카보네이트 (0.999 g, 3.90 mmol)의 용액에 (1-메틸피페리딘-4-일)메탄아민 (0.5 g, 3.90 mmol)을 첨가하고, 반응물을 80℃에서 1시간 동안 교반하였다. 그러고 나서, 생성된 현탁액을 바로 다음 단계에 적용하였다.

[1315] 중간체 291: 1-(4-브로모피리딘-2-일)-3-((1-메틸피페리딘-4-일)메틸)우레아

[1316] 중간체 291은 4-브로모피리딘-2-아민 (0.809 g, 4.68 mmol)으로부터 출발하고 2,5-다이옥소피롤리딘-1-일 ((1-메틸피페리딘-4-일)메틸)카바메이트 (중간체 290, 1.05 g, 3.90 mmol)를 사용하여 중간체 289의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되었다. 조물질을 기울기 용리에서 NH 플래시 크로마토그래피 (SNAP 50 g 용리제 DCM: EtOH, 100:0 내지 95:5)로 정제하여 오렌지색 고체로서 표제 화합물 (160 mg, 0.489 mmol, 12% 수율)을 얻었다.

[1317] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 326.9, rt = 0.45 분 (방법 1).

[1318] 중간체 292: 6-클로로-3-(트라이플루오로메틸)피리다진-4-아민

[1319] DCM (6 mL) 내 6-클로로피리다진-4-아민 (2 g, 15.44 mmol)의 용액에 물 (2 mL) 및 아연 비스 트라이플루오로메틸설피네이트 (7.68 g, 23.16 mmol)를 첨가하고, 2상 시스템(biphasic system)을 60℃로 가열하였다. 20분 후, TFA (5.28 g, 46.3 mmol) 및 *t*-BuOOH (8.35 g, 93 mmol)를 첨가하고, 반응물을 6시간 동안 교반하였다. 추가의 아연 비스 트라이플루오로메틸설피네이트 (7.68 g, 23.16 mmol), TFA (5.28 g, 46.3 mmol) 및 *t*-BuOOH (8.35 g, 93 mmol)를 첨가하였다. 완료 후, 반응물을 DCM으로 희석시키고 $NaHCO_3$ 포화 수용액 (20 mL)을 첨가하였다. 두 개의 상을 분리하고, 수성층을 DCM (50 mL X 3)으로 추출하였다. 결합된 유기물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 조물질을 C18 플래시 크로마토그래피 {(H_2O/MeCN)) 95:5

+0.1% HCOOH}:{(MeCN/H_2O) 95:5 + HCOOH 0.1 %}, 100:0 내지 70:30로 정제하여, 두 개의 위치이성질체 6-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리다진-4-아민 및 표제 화합물 6-클로로-3-(트라이플루오로메틸)피리다진-4-아민의 대략 1:1 혼합물 (1.08 g)을 얻었다.

[1320] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 198.22, rt = 0.60 분 (방법 1).

[1321] **중간체 293: 6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-(트라이플루오로메틸)피리다진-4-아민**

[1322] 1,4-다이옥산 (16 mL)/ H_2O (4 mL) 내 6-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리다진-4-아민 및 6-클로로-3-(트라이플루오로메틸)피리다진-4-아민 (중간체 292, 1.08 g, 5.26 mmol) 혼합물의 용액에, PdCl2(dppf) (0.400 g, 0.547 mmol), K_2CO_3 (1.133 g, 8.20 mmol) 및 (2-클로로-5-플루오로페닐)보론산 (0.715 g, 4.10 mmol)을 첨가하고, 반응물을 3시간 동안 110℃에서 교반하였다. 그러고 나서, 1,4-다이옥산을 감압 하에 제거하고; 잔류물을 DCM으로 희석시키고, $NaHCO_3$ 포화 수용액 (20 mL)을 첨가하였다. 두 개의 상을 분리하고, 수성층을 DCM (50 mL X 3)으로 추출하였다. 결합된 유기물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 조물질을 C18 플래시 크로마토그래피 ((H_2O/MeCN)) 95:5 +0.1% HCOOH}:{(MeCN/H_2O) 95:5 + HCOOH 0.1 %}, 100:0 내지 60:40으로 정제하여, 제1 용리 위치이성질체로서 6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-(트라이플루오로메틸)피리다진-4-아민 (150 mg, 0.514 mmol, 19 % 수율) 및 제2 용리 위치이성질체로서 6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-5-(트라이플루오로메틸)피리다진-4-아민 (150 mg, 0.514 mmol, 19% 수율)을 얻었다.

[1323] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 292.23, rt = 0.85 분 (방법 1).

[1324] **중간체 294: 메틸 3-(4-아미노-6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-3-일)프로파노에이트**

[1325] DMSO (1 mL) 내 4-메톡시-4-옥소뷰탄산 (44.3 mg, 0.33 mmol), N-하이드록시프탈이미드 (54.7 mg, 0.33 mmol) 및 DMAP (1.4 mg, 0.01 mmol)의 용액에 DIC (0.05 ml, 0.33 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 rt에서 12시간 동안 교반하였다. 그러고 나서, DMSO (1 mL) 내 6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-아민 (중간체 3, 50 mg, 0.22 mmol), (1S)-(+)-10-캄포설폰산 (104 mg, 0.45 mmol) 및 2,4,5,6-테트라(카바졸-9-일)벤젠-1,3-다이카보나이트릴 (17.4 mg, 0.02 mmol)의 용액을 첨가하였다. 생성된 용액을 질소로 격렬하게 버블링하고, 밀봉하고, 두 개의 청색 Kessil LED Photoredox light PR160L 램프 (390-456 nm, 352mW/cm^2) 사이에 위치시켰다. 반응물을 50℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 메탄올 내 7N NH_3와 함께 2g SCX 카트리지를 통해 용리하였다. 생성된 용액을 감압 하에 농축시키고 Biotage NH-실리카 컬럼 (용리제: DCM: DCM/MeOH 9/1, 100:0 내지 0:100) 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (30 mg, 0.097 mmol, 43.3 % 수율)을 얻었다.

[1326] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 309.8, rt = 0.43 분 (방법 1).

[1327] **중간체 295: 메틸 4-(4-아미노-6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-3-일)사이클로헥산-1-카복실레이트**

[1328] 중간체 295는 메틸 4-메톡시카보닐사이클로헥산-1-카복실산 (125 mg, 0.61 mmol) 및 6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-아민 (중간체 3, 100 mg, 0.447 mmol)으로부터 출발하여 중간체 294의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 *cis-trans* 입체이성질체의 혼합물로서 메틸 4-(4-아미노-6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-3-일)사이클로헥산-1-카복실레이트 (30 mg, 0.08 mmol, 18 % 수율)를 얻었다.

[1329] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 364.2, rt = 0.57-0.60 분 (방법 1).

[1330] **중간체 296: 메틸 4-(4-아미노-6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-3-일)뷰타노에이트**

[1331] 중간체 296은 5-메톡시-5-옥소펜탄산 (0.245 g, 1.676 mmol) 및 6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-아민 (중간체 3, 250 mg, 1.118 mmol)으로부터 출발하여 중간체 294의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 누르스름한(yellowish) 고체로서 메틸 4-(4-아미노-6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-3-일)뷰타노에이트 (37 mg, 0.114 mmol, 10% 수율)를 얻었다.

[1332] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 323.9, rt = 0.47 분 (방법 1).

[1333] **중간체 297: *cis* 에틸 3-(4-메틸피페라진-1-일)사이클로뷰탄-1-카복실레이트**

[1334] 1-메틸피페라진 (0.55 mL, 5 mmol) 및 에틸 3-옥소사이클로뷰탄-1-카복실레이트 (950 mg, 6.7 mmol)을 DCM (30

mL) 내에서 혼합하고, 15분 동안 RT에서 교반하였다. 소듐 트라이아세톡시보로하이드라이드 (2.12 g, 10 mmol)를 부분씩 첨가하고, 생성된 반응 혼합물을 밤새 RT에서 교반하였다. MeOH (30 mL)를 조심스럽게 첨가하고, 혼합물을 30분 동안 교반하고, 그러고 나서 이를 감압 하에 농축시켰다. 조물질을 MeOH 내에 용해시키고 용액을 SCX 상에 충전시키고, MeOH로 세척하고 MeOH 내 1 N NH_3로 용리하였다. 염기성 분획을 증발시켜 조물질을 얻고, 이를 Biotage 실리카 NH 카트리지 (c-Hex 내지 30 % EtOAc) 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 무색 오일로서 cis 에틸 3-(4-메틸피페라진-1-일)사이클로뷰탄-1-카복실레이트 (927 mg, 4.1 mmol, 82 % 수율)를 얻었다.

[1335] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 227.3 (방법 2)

[1336] **중간체 298: *cis* N-(4-브로모피리딘-2-일)-3-(4-메틸피페라진-1-일)사이클로뷰탄-1-카복스아마이드**

[1337] 중간체 298은 *cis* 에틸 3-(4-메틸피페라진-1-일)사이클로뷰탄-1-카복실레이트 (중간체 297, 300 mg, 1.33 mmol) 및 4-브로모피리딘-2-아민 (577 mg, 3.34 mmol)으로부터 출발하여 중간체 245의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 표제 화합물 (221 mg, 0. 63 mmol, 47% 수율)을 얻었다.

[1338] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 354.1 (방법 2)

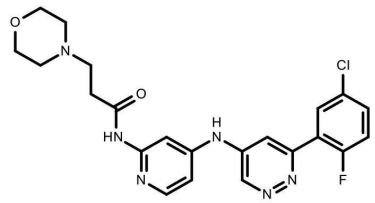
[1339] **중간체 299: 메틸 4-[(3-{[(*tert*-뷰틸다이메틸실릴)옥시]메틸}-6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일)아미노]-7-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]퀴놀린-6-카복실레이트**

[1340] 중간체 299는 메틸 4-클로로-7-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]퀴놀린-6-카복실레이트 (중간체 261, 93 mg, 0.26 mmol) 및 3-{[(*tert*-뷰틸다이메틸실릴)옥시]메틸}-6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-아민 (중간체 272, 80 mg, 0.21 mmol)으로부터 출발하여 중간체 273의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 표제 화합물 (50 mg, 0.07 mmol, 44% 수율)을 얻었다.

[1341] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 695.5 (방법 2)

[1342] **실시예의 제조**

[1343] **실시예 1: N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-3-(모폴린-4-일)프로판아마이드**

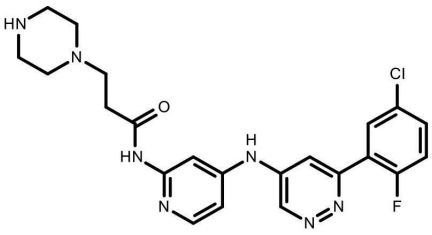
[1344] 

[1345] 중간체 37 (57 mg, 0.18 mmol), Cs_2CO_3 (117 mg, 0.36 mmol), Xantphos (12 mg, 0.02 mmol) 및 중간체 3 (40 mg, 0.18 mmol)을 1,4-다이옥산 (3 mL) 내에서 혼합하고, 5분 동안 N_2로 탈기키고, 그러고 나서 $Pd(OAc)_2$ (2 mg, 0.01 mmol)를 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 100℃에서 12시간 동안 가열하였다. 고체를 여과제거하고, 휘발물질을 진공 하에 제거하고, 잔류물을 Biotage 실리카 NH 카트리지 (DCM 내지 5% MeOH) 상에서 플래시 크로마토그래피로, 그러고 나서 추가로 Biotage 실리카 카트리지 (cHex 내지 100% EtOAC) 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 백색 고체로서 표제 화합물을 얻었다.

[1346] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 458.1 (방법 1)

[1347] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로폼-d*) δ ppm 11.22 (s, 1 H), 9.03 (d, *J*=2.7 Hz, 1 H), 8.23 (d, *J*=5.7 Hz, 1 H), 8.19 (dd, *J*=6.7, 2.7 Hz, 1 H), 8.05 (d, *J*=2.1 Hz, 1 H), 7.70 (dd, *J*=2.5, 1.5 Hz, 1 H), 7.42 (ddd, *J*=8.8, 4.2, 2.8 Hz, 1 H), 7.15 (dd, *J*=10.5, 8.8 Hz, 1 H), 6.97 (s, 1 H), 6.95 (dd, *J*=5.7, 2.2 Hz, 1 H), 3.88 (t, *J*=4.5 Hz, 4 H), 2.73 - 2.81 (m, 2 H), 2.64 (br s, 4 H), 2.56 - 2.60 (m, 2 H).

[1348] **실시예 2: N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-3-(피페라진-1-일)프로판아마이드**



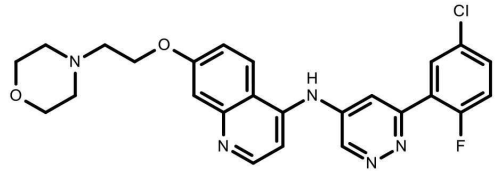
[1349]

[1350] 중간체 31 (70 mg, 0.13 mmol)을 DCM (4 mL) 내에 용해시키고 TFA (0.05 mL, 0.63 mmol)를 첨가하였다. 반응 용액을 RT에서 1시간 동안 교반하였다. 휘발물질을 진공 하에 제거하고, 잔류물을 SCX 상에 충전시키고 MeOH로 세척하고 MeOH 내 1 N NH_3로 용리하였다. 염기성 분획을 수집하고 증발시켜 백색 고체로서 표제 화합물 (56 mg, 0.12 mmol, 98% 수율)을 얻었다.

[1351] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 456.2 (방법 1)

[1352] ^{1}H NMR (500 MHz, *DMSO-d*$_6$) δ ppm 10.75 (s, 1 H), 9.88 (s, 1 H), 9.06 (d, *J*=2.7 Hz, 1 H), 8.18 (d, *J*=5.5 Hz, 1 H), 8.06 (d, *J*=1.6 Hz, 1 H), 8.00 (dd, *J*=6.4, 2.9 Hz, 1 H), 7.67 (dd, *J*=2.5, 1.4 Hz, 1 H), 7.62 - 7.66 (m, 1 H), 7.47 (dd, *J*=10.6, 8.9 Hz, 1 H), 7.01 (dd, *J*=5.8, 2.2 Hz, 1 H), 4.04 - 5.96 (m, 1 H), 2.80 (t, *J*=4.8 Hz, 4 H), 2.59 - 2.66 (m, 2 H), 2.52 - 2.57 (m, 2 H), 2.42 (br s, 4 H).

[1353] **실시예 3: N-[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]-7-[2-(모폴린-4-일)에톡시]퀴놀린-4-아민**



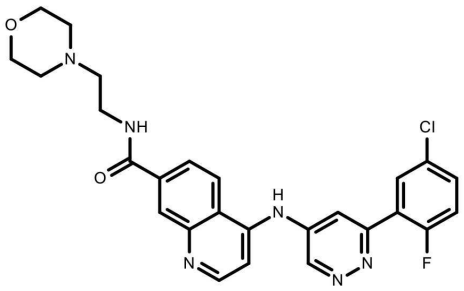
[1354]

[1355] 건조 1,4-다이옥산 (9 mL) 내 중간체 3 (0.2 g, 0.89 mmol), 중간체 17 (376 mg, 1.03 mmol) 및 Cs_2CO_3 (586 mg, 1.79 mmol)의 혼합물을 2분 동안 N_2로 탈기시키고, 그러고 나서 $Pd(OAc)_2$ (10 mg, 0.04 mmol) 및 Xantphos (52 mg, 0.09 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 MW (110℃, 2 시간)로 조사하였다. 적은 전환이 관찰되어, 추가의 $Pd(OAc)_2$ (10 mg, 0.04 mmol) 및 Xantphos (52 mg, 0.09 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 다시 120℃에서 1시간 30분 동안 조사하였다. 현탁액을 EtOAc 및 물 사이에 분배하고, 전체 혼합물을 여과하여 일부 불용성 물질을 제거하였다. 유기상을 분리하고, 수성상을 추가의 EtOAc로 추출하였다. 결합된 유기물을 브라인으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 여과하였다. 용매를 증발시켜 조물질을 얻고, 이를 SCX 카트리지 상에 충전시키고 MeOH로 세척하고 MeOH 내 1 N NH_3로 용리하였다. 염기성 분획을 수집하고 증발시키고, 잔류물을 Biotage C18 카트리지 (H_2O+0.1% NH_4OH 내지 55% MeCN) 상에서 역상 플래시 크로마토그래피로, 그러고 나서 Biotage 실리카 NH 카트리지 (DCM 내지 2% MeOH) 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 노란색 고체로서 표제 화합물 (92 mg, 0.19 mmol, 21% 수율)을 얻었다.

[1356] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 480.3 (방법 1)

[1357] ^{1}H NMR (500 MHz, *DMSO-d*$_6$) δ ppm 9.78 (br s, 1 H), 9.19 (br s, 1 H), 8.66 (br s, 1 H), 8.18 (d, *J* =9.3 Hz, 1 H), 8.00 (dd, *J* =6.6, 2.7 Hz, 1 H), 7.70 (br s, 1 H), 7.58 - 7.66 (m, 1 H), 7.46 (dd, *J* =10.6, 8.9 Hz, 1 H), 7.40 (br s, 2 H), 7.30 (dd, *J* =9.1, 1.9 Hz, 1 H), 4.27 (t, *J* =5.8 Hz, 2 H), 3.51 - 3.71 (m, 4 H), 2.77 (t, *J* =5.6 Hz, 2 H), 2.46 - 2.55 (m, 4 H).

[1358] **실시예 4: 4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}-N-[2-(모폴린-4-일)에틸]퀴놀린-7-카복스아마이드**



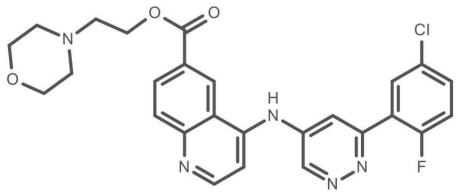
[1359]

[1360] 중간체 14 (80 mg, 0.20 mmol)를 DMF (3 mL) 내에 용해시키고, 그러고 나서 HATU (99 mg, 0.26 mmol) 및 DIPEA (0.14 mL, 0.80 mmol)를 첨가하고, 5분 동안 교반한 후, 이어서 2-(4-모폴린일)에탄아민 (0.03 mL, 0.26 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 RT에서 밤새 교반하고, 그러고 나서 휘발물질을 진공 하에 제거하고, 잔류물을 MeOH 내에 용해시키고, SCX 카트리지 상에 충전시키고 MeOH로 세척하고 MeOH 내 1N NH_3로 용리하고; 염기성 분획을 수집하고 증발시켜 노란색 오일을 얻고, 이를 Biotage C18 카트리지 (H_2O+0.1% NH_4OH 내지 50% MeCN) 상에서 역상 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (30 mg, 0.06 mmol, 30% 수율)을 얻었다.

[1361] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 507.4 (방법 1)

[1362] ^{1}H NMR (500 MHz, *DMSO-d*$_6$) δ ppm 9.87 (br s, 1 H), 9.25 (br s, 1 H), 8.68 - 8.91 (m, 2 H), 8.50 (br s, 1 H), 8.37 (d, *J* =8.8 Hz, 1 H), 7.97 - 8.09 (m, 2 H), 7.78 (br s, 1 H), 7.64 (ddd, *J* =8.9, 4.2, 2.9 Hz, 2 H), 7.46 (dd, *J* =10.6, 8.9 Hz, 1 H), 3.58 (t, *J* =4.5 Hz, 4 H), 3.46 (q, *J* =6.6 Hz, 2 H), 2.51 - 2.55 (m, 2 H), 2.45 (br s, 4 H).

[1363] **<u>실시예 5:</u> 2-(모폴린-4-일)에틸 4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-6-카복실레이트**



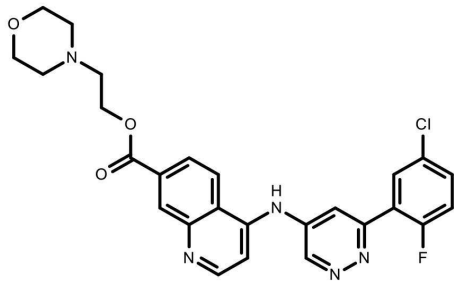
[1364]

[1365] 중간체 57 (50 mg, 0.125 mmol)을 DMF (3 mL) 내에 용해시키고, 그러고 나서 HATU (62 mg, 0.16 mmol) 및 DIPEA (64 mg, 0.50 mmol)를 첨가하고, 5분 동안 교반한 후, 이어서 4-(2-하이드록시에틸)모폴린 (21 mg, 0.16 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 RT에서 90분 동안 교반하고, 그러고 나서 휘발물질을 진공 하에 제거하고, 잔류물을 염기성 조건에서 Biotage C18 카트리지 상에서 역상 플래시 크로마토그래피로 정제하고, 그러고 나서 이를 추가로 Biotage 실리카 NH 카트리지 (DCM 내지 35% EtOAc) 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (20 mg, 0.04 mmol, 31% 수율)을 얻었다.

[1366] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 508.3 (방법 1)

[1367] ^{1}H NMR (400 MHz, *DMSO-d*$_6$) δ ppm 9.71 - 10.60 (m, 1 H), 9.24 (br s, 1 H), 9.01 (d, *J*=1.5 Hz, 1 H), 8.58 - 8.92 (m, 1 H), 8.18 - 8.30 (m, 1 H), 7.96 - 8.15 (m, 2 H), 7.78 (br s, 1 H), 7.37 - 7.70 (m, 3 H), 4.48 (t, *J*=5.8 Hz, 2 H), 3.50 - 3.62 (m, 4 H), 2.73 (t, *J*=5.9 Hz, 2 H), 2.42 - 2.53 (m, 4 H).

[1368] **실시예 6: 2-(모폴린-4-일)에틸 4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-카복실레이트**



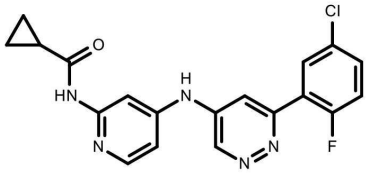
[1369]

[1370] 표제 화합물 (11 mg, 0.02 mmol, 17% 수율)은 중간체 14 (50 mg, 0.12 mmol) 및 4-(2-하이드록시에틸)모폴린 (21 mg, 0.16 mmol)으로부터 출발하여 실시예 5의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되었다.

[1371] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 508.4 (방법 1)

[1372] ^{1}H NMR (400 MHz, *DMSO-d*$_6$) δ ppm 9.74 - 10.13 (m, 1 H), 9.24 (d, *J* =1.1 Hz, 1 H), 8.73 - 8.83 (m, 1 H), 8.55 (br s, 1 H), 8.44 (d, *J* =8.8 Hz, 1 H), 8.09 (d, *J* =8.3 Hz, 1 H), 8.01 (dd, *J* =6.6, 2.9 Hz, 1 H), 7.77 (br s, 1 H), 7.64 (ddd, *J* =8.9, 4.3, 2.9 Hz, 2 H), 7.46 (dd, *J* =10.6, 8.9 Hz, 1 H), 4.49 (t, *J* =5.7 Hz, 2 H), 3.54 - 3.62 (m, 4 H), 2.76 (t, *J* =5.7 Hz, 2 H), 2.48 - 2.53 (m, 4 H).

[1373] **실시예 7: N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)사이클로프로판카복스아마이드**



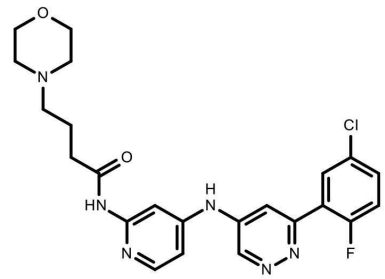
[1374]

[1375] 실시예 7은 중간체 44 (130 mg, 0.54 mmol) 및 중간체 3 (100 mg, 0.45 mmol)으로부터 출발하여 실시예 1의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되었다(35 mg, 0.09 mmol, 20% 수율).

[1376] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 384.2 (방법 1)

[1377] ^{1}H NMR (400 MHz, *DMSO-d*$_6$) δ ppm 10.76 (s, 1 H), 9.85 (s, 1 H), 9.05 (d, *J*=2.6 Hz, 1 H), 8.18 (d, *J*=5.7 Hz, 1 H), 8.05 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H), 7.99 (dd, *J*=6.6, 2.9 Hz, 1 H), 7.60 - 7.68 (m, 2 H), 7.46 (dd, *J*=10.4, 8.9 Hz, 1 H), 6.98 (dd, *J*=5.6, 2.1 Hz, 1 H), 1.95 - 2.06 (m, 1 H), 0.72 - 0.92 (m, 4 H).

[1378] **실시예 8: N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-4-(모폴린-4-일)뷰탄아마이드**



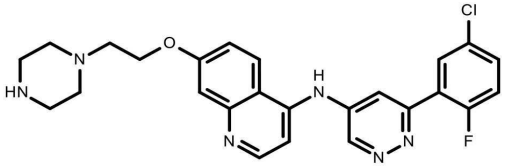
[1379]

[1380] 실시예 8은 중간체 42 (56 mg, 0.17 mmol) 및 중간체 3 (35 mg, 0.16 mmol)으로부터 출발하여 실시예 3의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 표제 화합물 (28 mg, 0.06 mmol, 38% 수율)을 얻었다.

[1381] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 471.3 (방법 1)

[1382] ^{1}H NMR (500 MHz, *DMSO-d*$_6$) δ ppm 10.43 (s, 1 H), 9.88 (s, 1 H), 9.05 (d, *J*=2.7 Hz, 1 H), 8.17 (d, *J*=5.5 Hz, 1 H), 8.07 (d, *J*=1.6 Hz, 1 H), 8.00 (dd, *J*=6.6, 2.7 Hz, 1 H), 7.68 (dd, *J*=2.7, 1.4 Hz, 1 H), 7.61 - 7.66 (m, 1 H), 7.46 (dd, *J*=10.4, 8.8 Hz, 1 H), 7.00 (dd, *J*=5.8, 2.2 Hz, 1 H), 3.52 (t, *J*=4.5 Hz, 4 H), 2.40 (t, *J*=7.1 Hz, 2 H), 2.25 - 2.37 (m, 6 H), 1.74 (quin, *J*=7.2 Hz, 2 H)

[1383] **실시예 9: N-[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]-7-[2-(피페라진-1-일)에톡시]퀴놀린-4-아민**



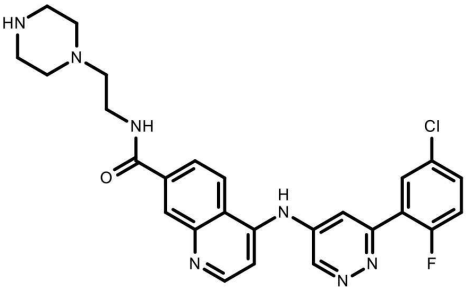
[1384]

[1385] 실시예 9는 중간체 19 (30 mg, 0.05 mmol)로부터 출발하여 실시예 2의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 표제 화합물 (17 mg, 0.03 mmol, 69% 수율)을 얻었다.

[1386] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 479.4 (방법 2)

[1387] ^{1}H NMR (400 MHz, *DMSO-d*$_6$) δ ppm 9.65 - 9.90 (m, 1 H), 9.19 (br s, 1 H), 8.54 - 8.83 (m, 1 H), 8.18 (d, *J* =9.2 Hz, 1 H), 8.00 (dd, *J* =6.6, 2.8 Hz, 1 H), 7.70 (br s, 1 H), 7.60 - 7.67 (m, 1 H), 7.45 (dd, *J* =10.6, 8.9 Hz, 1 H), 7.39 (br s, 2 H), 7.25 - 7.33 (m, 1 H), 4.25 (t, *J* =5.7 Hz, 2 H), 2.58 - 2.88 (m, 7 H), 2.43 (br s, 4 H).

[1388] **실시예 10: 4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}-N-[2-(피페라진-1-일)에틸]퀴놀린-7-카복스아마이드**



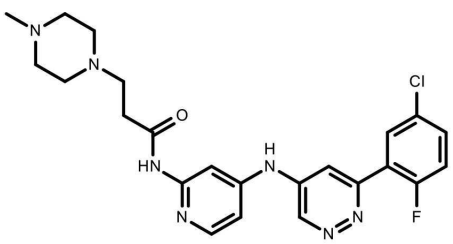
[1389]

[1390] 실시예 10은 중간체 16 (48 mg, 0.08 mmol)으로부터 출발하여 실시예 2의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 노란색 고체로서 표제 화합물 (15 mg, 0.03 mmol, 37% 수율)을 얻었다.

[1391] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 506.4 (방법 1)

[1392] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로폼-d*) δ ppm 9.22 (d, *J* =1.9 Hz, 1 H), 8.91 (d, *J* =4.9 Hz, 1 H), 8.41 (s, 1 H), 8.17 (dd, *J* =6.6, 2.6 Hz, 1 H), 8.11 (d, *J* =8.7 Hz, 1 H), 8.00 (d, *J*=8.4 Hz, 1 H), 7.74 (br s, 2 H), 7.51 (d, *J* =4.8 Hz, 1 H), 7.36 - 7.45 (m, 1 H), 7.20 (t, *J* =4.3 Hz, 1 H), 7.13 (dd, *J* =10.4, 9.0 Hz, 1 H), 3.64 (q, *J* =5.3 Hz, 2 H), 2.93 (t, *J* =4.7 Hz, 4 H), 2.61 - 2.73 (m, 2 H), 2.51 (br s, 4 H).

[1393] **실시예 11: N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-3-(4-메틸피페라진-1-일)프로판아마이드**



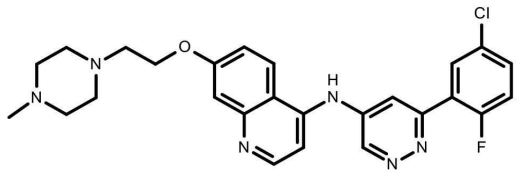
[1394]

[1395] 실시예 11은 중간체 32 (154 mg, 0.47 mmol) 및 중간체 3 (100 mg, 0.45 mmol)으로부터 출발하여 실시예 1의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 백색 고체로서 표제 화합물 (114 mg, 0.24 mmol, 54% 수율)을 얻었다.

[1396] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 470.4 (방법 1)

[1397] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로폼-d*) δ ppm 11.32 (s, 1 H), 9.04 (d, *J*=2.6 Hz, 1 H), 8.24 (d, *J*=5.5 Hz, 1 H), 8.18 (dd, *J*=6.7, 2.7 Hz, 1 H), 8.05 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H), 7.70 (dd, *J*=2.4, 1.5 Hz, 1 H), 7.41 (ddd, *J*=8.8, 4.2, 2.9 Hz, 1 H), 7.10 - 7.20 (m, 2 H), 6.95 (dd, *J*=5.6, 2.1 Hz, 1 H), 2.49 - 2.90 (m, 12 H), 2.37 (s, 3 H).2.50 - 2.84 (m, 8 H), 2.45 (q, *J* =7.26 Hz, 2 H), 1.12 (t, *J* =7.26 Hz, 3 H).

[1398] **실시예 12: N-[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]-7-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]퀴놀린-4-아민**



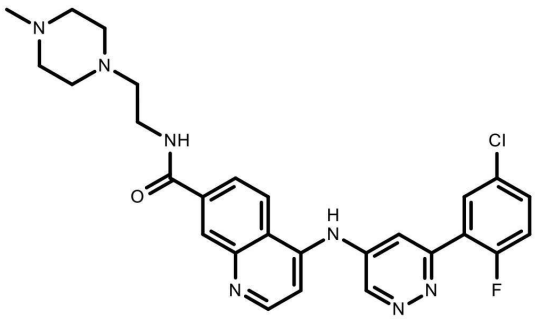
[1399]

[1400] 실시예 12는 중간체 23 (159 mg, 0.52 mmol) 및 중간체 3 (100 mg, 0.43 mmol)으로부터 출발하여 실시예 3의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 표제 화합물 (80 mg, 0.16 mmol, 37% 수율)을 얻었다.

[1401] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 493.1 (방법 1)

[1402] ^{1}H NMR (400 MHz, *DMSO-d$_6$*) δ ppm 9.76 (s, 1H), 9.19 (s, 2H), 8.67 (s, 1H), 8.18 (d, *J* = 9.25 Hz, 2H), 8.00 (dd, *J* = 6.58, 2.78 Hz, 2H), 7.69 (s, 2H), 7.63 (ddd, *J* = 8.80, 4.25, 2.77 Hz, 2H), 7.45 (dd, *J* = 10.63, 8.87 Hz, 3H), 7.39 (s, 3H), 7.29 (d, *J* = 9.24 Hz, 2H), 4.25 (t, *J* = 5.74 Hz, 4H), 2.76 (t, *J* = 5.68 Hz, 4H), 2.52 (s, 13H), 2.33 (s, 4H), 2.15 (s, 6H), 1.23 (s, 1H).

[1403] **실시예 13: 4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}-N-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]퀴놀린-7-카복스아마이드**



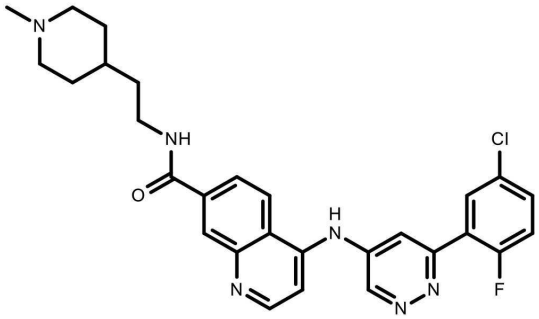
[1404]

[1405] 실시예 13은 중간체 15 (74 mg, 0.19 mmol) 및 1-(2-아미노에틸)-4-메틸피페라진 (36 mg, 0.26 mmol)으로부터 출발하여 실시예 4의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 표제 화합물 (23 mg, 0.04 mmol, 24% 수율)을 얻었다.

[1406] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 520.3 (방법 2)

[1407] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로폼-d*) δ ppm 9.26 (d, *J*=2.64 Hz, 1 H), 8.87 - 8.97 (m, 1 H), 8.39 (br.s, 1 H), 8.09 - 8.21 (m, 2 H), 7.92-7.99 (m, 2 H), 7.77 (br.s, 1 H), 7.49 - 7.58 (m, 1 H), 7.39 - 7.46 (m, 1 H), 7.08 - 7.21 (m, 2 H), 3.65 (q, *J*=5.28 Hz, 2 H), 2.68 (t, *J*=5.83 Hz, 2 H), 2.45 - 2.66 (m, 7 H), 2.33 (s, 3 H).

[1408] **실시예 14: 4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}-N-[2-(1-메틸피페리딘-4-일)에틸]퀴놀린-7-카복스아마이드**



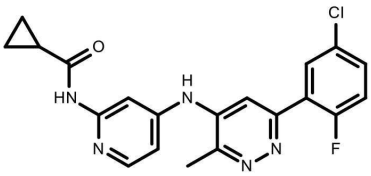
[1409]

[1410] 실시예 14는 중간체 15 (49 mg, 0.12 mmol) 및 2-(1-메틸피페리딘-4-일)에탄아민 (25 mg, 0.18 mmol)으로부터 출발하여 실시예 4의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 표제 화합물 (8.5 mg, 0.02 mmol, 13% 수율)을 얻었다.

[1411] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 519.4 (방법 1)

[1412] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로폼-d*) δ ppm 9.23 (d, *J*=2.53 Hz, 1 H), 8.89 (d, *J*=4.51 Hz, 1 H), 8.36 (br.s, 1 H), 8.10 - 8.19 (m, 2 H), 7.91 - 7.98 (m, 2 H), 7.75 (br.s, 1 H), 7.50 (d, *J*=4.40 Hz, 1 H), 7.42 (ddd, *J*=8.80, 4.29, 2.75 Hz, 1 H), 7.13 (dd, *J*=10.67, 8.80 Hz, 1 H), 6.52 (t, *J*=5.50 Hz, 1 H) 3.54 - 3.63 (m, 2 H), 2.84-2.91 (m, 2 H), 2.29 (s, 3 H) 1.96 (t, *J*=11.17 Hz, 2 H) 1.57 - 1.84 (m, 5 H) 1.35 - 1.43 (m, 2 H).

[1413] **실시예 15: N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)사이클로프로판카복스아마이드**



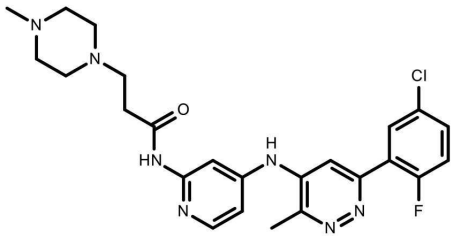
[1414]

[1415] 적절한 바이알 내에서, 중간체 33 (65 mg, 0.25 mmol), 중간체 47 (50 mg, 0.28 mmol), Xantphos (22 mg, 0.04 mmol) 및 K_3PO_4 (109 mg, 0.51 mmol)를 1,4-다이옥산 (4 mL) 내에서 혼합하였다. 2분 동안 N_2로 버블링한 후, $Pd_2(dba)_3$ (24 mg, 0.03 mmol)를 첨가하고, 그러고 나서 상기 바이알을 밀봉하고 100℃에서 5시간 동안 MW 사이클을 적용하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고 여과하였다. 여과액을 감압 하에 농축시키고 조물질을 Biotage 실리카 NH 카트리지 (cHex 내지 60% EtOAc) 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (32 mg, 0.08 mmol, 32% 수율)을 얻었다.

[1416] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 413.3 (방법 1)

[1417] ^{1}H NMR (400 MHz, *DMSO-d_6*) δ ppm 10.72 (s, 1 H), 8.83 (s, 1 H,) 8.15 (d, *J*=5.50 Hz, 1 H), 8.07 (d, *J*=1.76 Hz, 1 H), 7.97 (dd, *J*=6.49, 2.75 Hz, 1 H), 7.71 (s, 1 H), 7.61 (ddd, *J*=8.86, 4.24, 2.75 Hz, 1 H), 7.43 (dd, *J*=10.56, 8.80 Hz, 1 H), 6.96 (dd, *J*=5.50, 2.20 Hz, 1 H), 2.67 (s, 3 H), 1.93 - 2.10 (m, 1 H), 0.76 - 0.87 (m, 4 H).

[1418] **실시예 16: N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-3-(4-메틸피페라진-1-일)프로판아마이드**



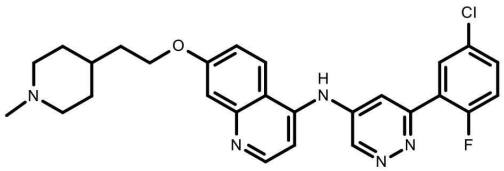
[1419]

[1420] 실시예 16은 중간체 36 (113 mg, 0.43 mmol) 및 중간체 33 (100 mg, 0.39 mmol)으로부터 출발하여 실시예 15의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 표제 화합물 (734 mg, 0.15 mmol, 39% 수율)을 얻었다.

[1421] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 484.3 (방법 1)

[1422] ^{1}H NMR (500 MHz, *DMSO-d*$_6$) δ ppm 10.63 (s, 1 H), 8.85 (s, 1 H), 8.14 (d, *J*=5.8 Hz, 1 H), 8.08 (d, *J*=1.6 Hz, 1 H), 7.98 (dd, *J*=6.5, 2.8 Hz, 1 H), 7.71 (d, *J*=1.0 Hz, 1 H), 7.60 (ddd, *J*=8.9, 4.2, 2.7 Hz, 1 H), 7.42 (dd, *J*=10.5, 8.9 Hz, 1 H), 6.97 (dd, *J*=5.7, 2.1 Hz, 1 H), 2.68 (s, 3 H), 2.58 - 2.62(m, 2 H), 2.51 - 2.54 (m, 2 H), 2.17 - 2.54 (m, 8 H), 2.14 (s, 3 H).

[1423] **실시예 17: N-[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]-7-[2-(1-메틸피페리딘-4-일)에톡시]퀴놀린-4-아민**



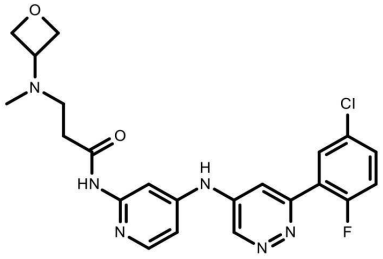
[1424]

[1425] 소듐 트라이아세톡시보로하이드라이드 (70.5 mg, 0.33 mmol)를 DCM (10 mL)/MeOH (2 mL) 내 중간체 26 (106 mg, 0.22 mmol) 및 파라폼알데하이드 (13 mg, 0.44 mmol)의 혼합물에 첨가하고, 그러고 나서 AcOH 1 방울을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 RT에서 밤새 교반하였다. 반응이 완료되지 않아, 추가의 파라폼알데하이드 (13 mg, 0.44 mmol) 및 소듐 트라이아세톡시보로하이드라이드 (70.5 mg, 0.330 mmol)를 첨가하였다. RT에서 추가 2시간 후, 혼합물을 $NaHCO_3$의 s.s.로 켄치하고, 그러고 나서 이를 DCM으로 희석시켰다. 수성상을 추가의 DCM으로 추출하고, 그러고 나서 결합된 유기물을 브라인으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 여과하였다. 용매를 증발시켜 노란색 조물질을 얻고, 이를 Biotage C18 카트리지 (H_2O+0.1% HCOOH 내지 30% MeCN+0.1% HCOOH) 상에서 역상 플래시 크로마토그래피로 정제하였다. 적절한 분획을 증발시키고, 생성된 생성물을 MeOH 내 1 N NH_3로 용리하며 SCX 카트리지로 다시 정제하여 노란색 고체로서 표제 화합물 (55 mg, 0.11 mmol, 50% 수율)을 얻었다.

[1426] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 492.4 (방법 1)

[1427] ^{1}H NMR (400 MHz, *DMSO-d*$_6$) δ ppm 9.78 (br s, 1 H), 9.18 (br d, *J*=1.5 Hz, 1 H), 8.65 (br s, 1 H), 8.17 (d, *J*=9.2 Hz, 1 H), 8.00 (dd, *J*=6.6, 2.7 Hz, 1 H), 7.69 (br s, 1 H), 7.63 (ddd, *J*=8.9, 4.2, 2.8 Hz, 1 H), 7.45 (dd, *J*=10.6, 8.9 Hz, 1 H), 7.31 - 7.41 (m, 2 H), 7.28 (dd, *J*=9.1, 2.1 Hz, 1 H), 4.19 (t, *J*=6.5 Hz, 2 H), 2.74 (br d, *J*=11.4 Hz, 2 H), 2.13 (s, 3 H), 1.82 (td, *J*=11.6, 2.0 Hz, 2 H), 1.66 - 1.77 (m, 4 H), 1.38 - 1.54 (m, 1 H), 1.24 (qd, *J*=12.3, 3.5 Hz, 2 H).

[1428] **실시예 18: N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-3-[메틸(옥세탄-3-일)아미노]프로판아마이드**



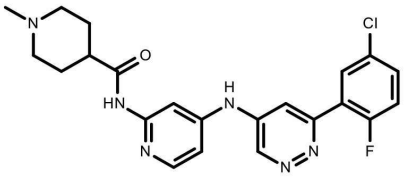
[1429]

[1430] 실시예 18은 중간체 40 (174 mg, 0.55 mmol) 및 중간체 3 (95 mg, 0.42 mmol)으로부터 출발하여 실시예 3의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 표제 화합물 (19 mg, 0.04 mmol, 10% 수율)을 얻었다.

[1431] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 457.1 (방법 1)

[1432] ^{1}H NMR (500 MHz, *DMSO-d*$_6$) δ ppm 10.56 (s, 1 H), 9.90 (s, 1 H), 9.05 (d, *J*=2.7 Hz, 1 H), 8.18 (d, *J*=5.6 Hz, 1 H), 8.07 (d, *J*=1.1 Hz, 1 H), 8.00 (dd, *J*=6.6, 2.7 Hz, 1 H), 7.68 (dd, *J*=2.5, 1.3 Hz, 1 H), 7.64 (ddd, *J*=8.9, 4.2, 2.9 Hz, 1 H), 7.46 (dd, *J*=10.5, 8.9 Hz, 1 H), 7.02 (dd, *J*=5.6, 2.2 Hz, 1 H), 4.31 - 4.54 (m, 4 H), 3.51 (quin, *J*=6.5 Hz, 1 H), 2.46 - 2.53 (m, 4 H), 2.08 (s, 3 H).

[1433] **실시예 19: N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-1-메틸피페리딘-4-카복스아마이드**



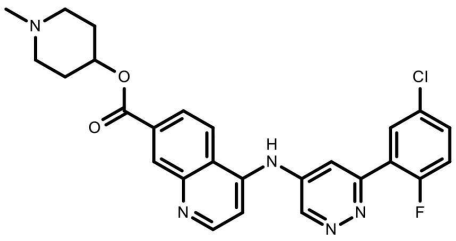
[1434]

[1435] 실시예 19는 중간체 45 (117 mg, 0.39 mmol) 및 중간체 3 (80 mg, 0.36 mmol)으로부터 출발하여 실시예 1의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 백색 고체로서 표제 화합물 (47 mg, 0.11 mmol, 30% 수율)을 얻었다.

[1436] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 441.1 (방법 1)

[1437] ^{1}H NMR (500 MHz, *DMSO-d*$_6$) δ ppm 10.41 (s, 1 H), 9.85 (s, 1 H), 9.06 (d, *J*=2.7 Hz, 1 H), 8.17 (d, *J*=5.8 Hz, 1 H), 8.07 (d, *J*=1.9 Hz, 1 H), 8.00 (dd, *J*=6.5, 2.8 Hz, 1 H), 7.67 (dd, *J*=2.6, 1.4 Hz, 1 H), 7.64 (ddd, *J*=8.8, 4.2, 2.7 Hz, 1 H), 7.47 (dd, *J*=10.6, 8.8 Hz, 1 H), 6.99 (dd, *J*=5.6, 2.2 Hz, 1 H), 2.74 - 2.84 (m, 2 H),2.44 (tt, *J*=11.5, 4.0 Hz, 1 H), 2.14 (s, 3 H), 1.83 (td, *J*=11.6, 2.4 Hz, 2 H), 1.57 - 1.77 (m, 4 H).

[1438] **실시예 20: 1-메틸피페리딘-4-일 4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-카복실레이트**



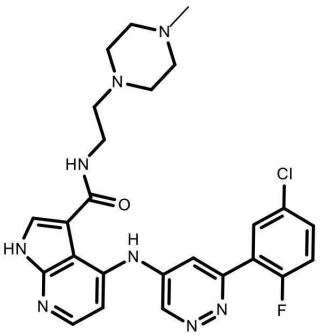
[1439]

[1440] N_2 하에서 RT에서, $SOCl_2$ (0.65 mL, 9.01 mmol)를 중간체 15 (100 mg, 0.25 mmol)에 첨가하였다. 혼합물을 교반하고 80℃에서 30분 동안 가온하였다. 과량의 $SOCl_2$를 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 5-10℃에서 냉각시키고, DCM (6.5 mL) 내 1-메틸-4-피페리딘올 (286 mg, 2.48 mmol) 및 TEA (0.13 mL, 0.74 mmol)의 용액을 교반 하에 첨가하였다. 반응물을 RT에 이르도록 두고, 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물로 처리하였다. 유기층을 분리하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 증발시켰다. 잔류물을 Biotage 실리카 카트리지 (DCM 내지 3% MeOH) 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (15 mg, 0.03 mmol, 12% 수율)을 얻었다.

[1441] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 492 (방법 2)

[1442] ^{1}H NMR (400 MHz, *DMSO-d_6*) δ ppm 9.93 (s, 1H), 9.25 (s, 2H), 8.83 (s, 1H), 8.56 (s, 2H), 8.43 (d, *J* = 8.79 Hz, 2H), 8.10 (d, *J* = 8.60 Hz, 2H), 8.01 (dd, *J* = 6.56, 2.80 Hz, 2H), 7.78 (s, 2H), 7.63 (ddd, *J* = 8.87, 4.27, 2.75 Hz, 4H), 7.46 (dd, *J* = 10.61, 8.84 Hz, 2H), 5.03 (dd, *J* = 8.28, 4.17 Hz, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.28 (t, *J* = 9.68 Hz, 4H), 2.21 (s, 6H), 1.98 (s, 3H), 1.75 - 1.87 (m, 4H).

[1443] **실시예 21: 4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}-N-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카복스아마이드**



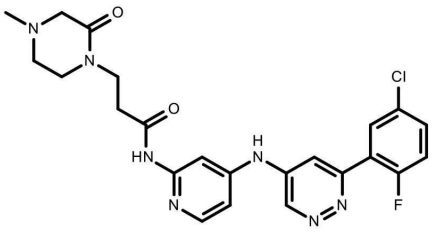
[1444]

[1445] TFA (0.04 mL, 0.56 mmol)를 DCM (2 mL) 내 중간체 8 (36 mg, 0.06 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 교반하고, 그러고 나서 휘발물질을 제거하고, 잔류물을 MeOH 내에 용해시키고, SCX 카트리지 상에 충전시키고 MeOH로 세척하고 MeOH 내 1 N NH_3로 용리하였다. 염기성 분획을 수집하고, 증발시키고, Biotage 실리카 NH 카트리지 (EtOAc 내지 10% MeOH) 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 연한 오렌지색 고체로서 표제 화합물 (8.2 mg, 0.02 mmol, 29% 수율)을 얻었다.

[1446] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 509.1 (방법 1)

[1447] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로폼-d*) δ ppm 12.07 (s, 1 H), 10.64 (br s, 1 H), 9.22 (d, *J* =2.6 Hz, 1 H), 8.29 (d, *J* =5.5 Hz, 1 H), 8.19 (dd, *J* =6.5, 2.7 Hz, 1 H), 7.86 (br s, 1 H), 7.69 (s, 1 H), 7.37 - 7.49 (m, 2 H), 7.22 (d, *J* =5.5 Hz, 1 H), 7.16 (dd, *J* =10.3, 8.9 Hz, 1 H), 6.98 (br s, 1 H), 3.59 (q, *J* =5.3 Hz, 2 H), 2.67 (t, *J* =5.8 Hz, 2 H), 2.36 - 2.71 (m, 8 H), 2.32 (s, 3 H).

[1448] **실시예 22: N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-3-(4-메틸-2-옥소피페라진-1-일)프로판아마이드**



[1449]

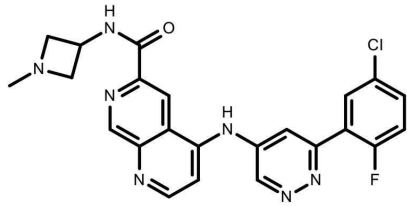
[1450] 실시예 22는 중간체 43 (151 mg, 0.44 mmol) 및 중간체 3 (90 mg, 0.40 mmol)으로부터 출발하여 실시예 1의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 표제 화합물 (27 mg, 0.06 mmol, 14% 수율)을 얻었다.

[1451] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 484.1 (방법 2)

[1452] ^{1}H NMR (400 MHz, *DMSO-d_6*) δ ppm 10.54 (s, 1 H), 9.89 (s, 1 H), 9.05 (d, *J*=2.4 Hz, 1 H), 8.18 (d, *J*=5.7 Hz, 1 H), 8.02 (br s, 1 H), 8.00 (dd, *J*=6.6, 2.9 Hz, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 7.60 - 7.66 (m, 1 H), 7.47 (dd, *J*=10.4, 8.9 Hz, 1 H), 7.02 (dd, *J*=5.7, 2.0 Hz, 1 H), 3.55 (t, *J*=6.9 Hz, 2 H), 3.27 - 3.35 (m, 2 H), 2.89 (s, 2 H), 2.63 (t, *J*=7.0 Hz, 2 H), 2.52 - 2.57 (m, 2 H), 2.18 (s, 3 H).

[1453] **실시예 23: 4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}-N-(1-메틸아제티딘-3-일)-1,7-나프티리딘-**

6-카복스아마이드



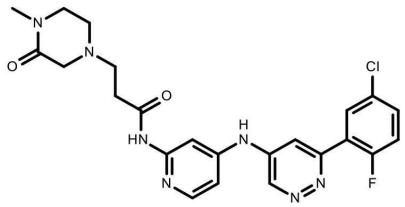
[1454]

[1455] 바이알 내에서, 중간체 54 (90.0 mg, 0.23 mmol), DIPEA (0.1 mL, 0.57 mmol) 및 DMF 내 T3P 50% 용액 (0.16 mL, 0.27 mmol)의 혼합물에, DMF (3.2 mL), 이어서 1-메틸아제티딘-3-아민 (29 mg, 0.34 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 RT에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 Biotage C18 카트리지 (H_2O + 0.1% NH_4OH 내지 30% MeCN) 상에서 역상 플래시 크로마토그래피로 정제하여 연한 노란색 고체로서 표제 화합물 (3.1 mg, 0.01 mmol, 3% 수율)을 얻었다.

[1456] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 464.2 (방법 1)

[1457] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로폼-d*) δ ppm 9.33 - 9.42 (m, 2 H), 9.11 (s, 1 H), 8.97 (d, *J*=5.06 Hz, 2 H), 8.61 (s, 1 H), 8.18 (dd, *J*=6.71, 2.75 Hz, 1 H), 7.90 (dd, *J*=2.64, 1.54 Hz, 1 H), 7.67 (d, *J*=5.06 Hz, 1 H), 7.38 - 7.47 (m, 1 H), 7.14 (dd, *J*=10.56, 8.80 Hz, 1 H), 4.86 - 5.02 (m, 1 H), 4.05 (t, *J*=8.47 Hz, 2 H), 3.69 - 3.83 (m, 2 H), 2.66 (s, 3 H).

[1458] **실시예 24: N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-3-(4-메틸-3-옥소피페라진-1-일)프로판아마이드**



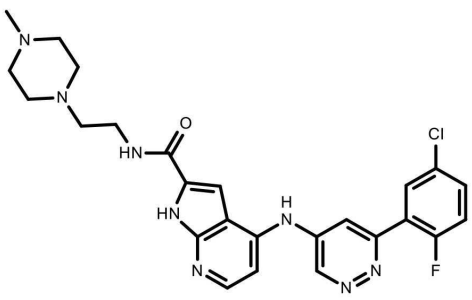
[1459]

[1460] 실시예 24는 중간체 39 (147 mg, 0.43 mmol) 및 중간체 3 (80 mg, 0.36 mmol)으로부터 출발하여 실시예 3의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 표제 화합물 (78 mg, 0.16 mmol, 45% 수율)을 얻었다.

[1461] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 484.1 (방법 1)

[1462] ^{1}H NMR (400 MHz, *DMSO-d$_6$*) δ ppm 9.87 (s, 1 H), 10.54 (s, 1 H), 9.05 (d, *J*=2.7 Hz, 1 H), 8.18 (d, *J*=5.6 Hz, 1 H), 8.06 (d, *J*=1.3 Hz, 1 H), 8.00 (dd, *J*=6.6, 2.7 Hz, 1 H), 7.67 - 7.69 (m, 1 H), 7.64 (ddd, *J*=8.8, 4.2, 2.8 Hz, 1 H), 7.47 (dd, *J*=10.5, 8.9 Hz, 1 H), 7.01 (dd, *J*=5.6, 2.1 Hz, 1 H), 3.24 (t, *J*=5.4 Hz, 2 H), 3.03 (s, 2 H), 2.80 (s, 3 H), 2.64 - 2.72 (m, 4 H), 2.54 - 2.60 (m, 2 H).

[1463] **실시예 25: 4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}-N-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-2-카복스아마이드**



[1464]

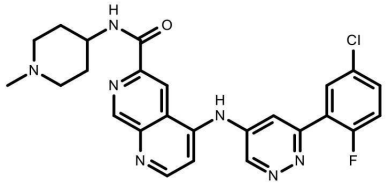
[1465] 실시예 25는 중간체 11 (25 mg, 0.04 mmol)로부터 출발하여 실시예 21의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어

표제 화합물 (11 mg, 0.02 mmol, 55% 수율)을 얻었다.

[1466] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 509.1 (방법 1)

[1467] ^{1}H NMR (500 MHz, *DMSO-d$_6$*) δ ppm 11.87 - 12.35 (m, 1 H), 9.60 - 10.10 (m, 1 H), 9.13 (d, *J* =2.4 Hz, 1 H), 8.30 - 8.39 (m, 1 H), 8.23 (d, *J* =5.5 Hz, 1 H), 8.00 (dd, *J* =6.5, 2.7 Hz, 1 H), 7. 57 - 7. 68 (m, 2 H), 7.44 (dd, *J* =10.6, 8.9 Hz, 1 H), 7.17 (s, 1 H), 7.09 (d, *J* =5.5 Hz, 1 H), 3.39 (q, *J* =6.7 Hz, 2 H), 2.19 - 2.49 (m, 10 H), 2.13 (s, 3 H).

[1468] **실시예 26: 4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}-N-(1-메틸피페리딘-4-일)-1,7-나프티리딘-6-카복스아마이드**



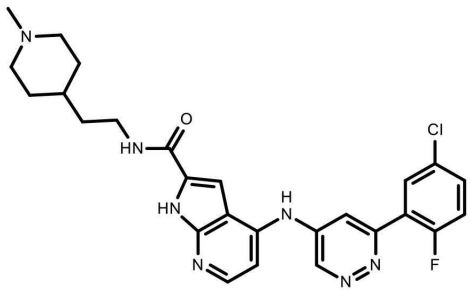
[1469]

[1470] 실시예 26은 중간체 54 (90.0 mg, 0.23 mmol) 및 1-메틸피페리딘-4-아민 (40 mg, 0.34 mmol)으로부터 출발하여 실시예 23의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 연한 노란색 고체로서 표제 화합물 (5.5 mg, 0.01 mmol, 5% 수율)을 얻었다.

[1471] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 492.1 (방법 1)

[1472] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로폼-d*) δ ppm 9.41 (s, 1 H), 9.38 (d, *J*=2.4 Hz, 1 H), 9.26 (br s, 1 H), 9.16 (s, 1 H), 9.00 (d, *J*=5.3 Hz, 1 H), 8.29 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H), 8.19 (dd, *J*=6.8, 2.6 Hz, 1 H), 7.91 (s, 1 H), 7.71 (d, *J*=5.3 Hz, 1 H), 7.42 (ddd, *J*=8.7, 4.1, 2.9 Hz, 1 H),7.13 (dd, *J*=10.5, 9.0 Hz, 1 H), 3.81 - 3.99 (m, 1 H), 2.76 (d, *J*=11.6 Hz, 2 H), 2.26 (s, 3 H), 2.02 (t, *J*=11.1 Hz, 2 H), 1.90 (d, *J*=10.3 Hz, 2 H), 1.56 - 1.69 (m, 2 H).

[1473] **실시예 27: 4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}-N-[2-(1-메틸피페리딘-4-일)에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-2-카복스아마이드**



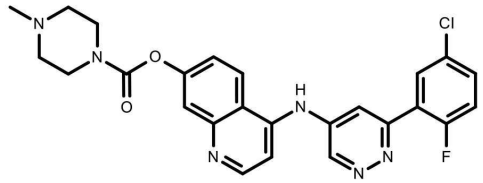
[1474]

[1475] 실시예 27은 중간체 12 (22 mg, 0.03 mmol)로부터 출발하여 실시예 21의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 표제 화합물 (9 mg, 0.02 mmol, 51% 수율)을 얻었다.

[1476] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 508.2 (방법 1)

[1477] ^{1}H NMR (500 MHz, *DMSO-d$_6$*) δ ppm 11.91 - 12.28 (m, 1 H), 9.68 - 10.01 (m, 1 H), 9.12 (br s, 1 H), 8.37 (t, J =5.4 Hz, 1 H), 8.23 (d, J =5.3 Hz, 1 H), 8.00 (dd, J =6.6, 2.9 Hz, 1 H), 7.56 - 7.67 (m, 2 H), 7.44 (dd, J =10.3, 9.0 Hz, 1 H), 7.17 (s, 1 H), 7.08 (d, J =5.3 Hz, 1 H), 3.24 - 3.37 (m, 2 H), 2.64 - 2.79 (m, 2 H), 2.11 (s, 3 H), 1.77 (t, J =10.6 Hz, 2 H), 1.60 - 1.70 (m, 2 H), 1.45 (q, J =6.9 Hz, 2 H), 1.07 - 1.32 (m, 3 H).

[1478] **실시예 28:** 4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-일 4-메틸피페라진-1-카복실레이트



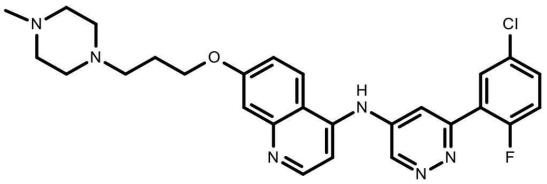
[1479]

[1480] K_2CO_3 (48.23 mg, 0.35 mmol)를 RT에서 DMF (2 mL) 내 중간체 28 (80 mg, 0.17 mmol)의 교반 혼합물에 첨가하였다. 30분 후, 상기 혼합물을 5-10℃에서 냉각시키고, 4-메틸-1-피페라진카보닐 클로라이드 하이드로클로라이드 (41.69 mg, 0.21 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 RT에서 가온하였다. 1시간 후, 반응물을 물로 처리하고 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 분리하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 증발시켰다. 잔류물을 Biotage 실리카 카트리지 (DCM 내지 3% MeOH) 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (35 mg, 0.07 mmol, 41% 수율)을 얻었다.

[1481] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 493.0 (방법 1)

[1482] ^{1}H NMR (500 MHz, *DMSO-d*$_6$) δ ppm 9.67 - 10.01 (m, 1 H), 9.14 - 9.28 (m, 1 H), 8.61 - 8.85 (m, 1 H), 8.32 (d, *J*=9.1 Hz, 1 H), 8.01 (dd, *J*=6.6, 2.7 Hz, 1 H), 7.39 - 7.81 (m, 6 H), 3.37 - 3.75 (m, 4 H), 2.33 - 2.46 (m, 4 H), 2.24 (s, 3 H).

[1483] **실시예 29:** N-[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]-7-[3-(4-메틸피페라진-1-일)프로폭시]퀴놀린-4-아민



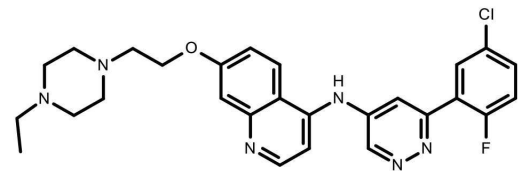
[1484]

[1485] 적절한 MW 바이알 내에서, 중간체 20 (90 mg, 0.28 mmol), 중간체 3 (76 mg, 0.34 mmol), Cs_2CO_3 (185 mg, 0.56 mmol), Xantphos (23 mg, 0.04 mmol) 및 $Pd_2(dba)_3$ (27 mg, 0.03 mmol)의 혼합물에 1,4-다이옥산 (4 mL)을 첨가하고, 상기 바이알을 밀봉하고 130℃에서 50분 동안 MW 사이클을 적용하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 조물질을 Biotage 실리카 NH 카트리지 (DCM 내지 4% MeOH) 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하고, 그러고 나서 추가로 Biotage C18 카트리지 (H_2O+0.1% NH_4OH 내지 32% MeCN) 상에서 역상 플래시 크로마토그래피로 정제하여 연한 노란색 고체로서 표제 화합물 (15 mg, 0.03 mmol, 11% 수율)을 얻었다.

[1486] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 507.2 (방법 1)

[1487] ^{1}H NMR (500 MHz, *클로로폼-d*) δ ppm 9.09 (d, *J* =2.7 Hz, 1 H), 8.78 (d, *J* =3.8 Hz, 1 H), 8.15 (dd, *J* =6.6, 2.7 Hz, 1 H), 7.88 (d, *J* =9.2 Hz, 1 H), 7.62 (dd, *J* =2.5, 1.6 Hz, 1 H), 7.46 (d, *J* =1.9 Hz, 1 H), 7.40 (ddd, *J* =8.8, 4.3, 2.7 Hz, 1 H), 7.28 (br d, *J* =5.2 Hz, 1 H), 7.23 (dd, *J* =9.2, 2.5 Hz, 1 H), 7.12 (dd, *J* =10.6, 8.8 Hz, 1 H), 7.04 - 7.19 (m, 1 H), 4.19 (t, *J* =6.3 Hz, 2 H), 2.57 - 2.64 (m, 2 H), 2.33 (s, 3 H), 2.53 (br s, 8 H), 2.02 - 2.13 (m, 2 H).

[1488] **실시예 30:** N-[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]-7-[2-(4-에틸피페라진-1-일)에톡시]퀴놀린-4-아민



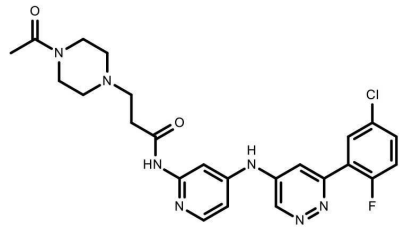
[1489]

[1490] 실시예 30은 중간체 22 (74 mg, 0.23 mmol) 및 중간체 3 (63 mg, 0.28 mmol)으로부터 출발하여 실시예 29의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 연한 노란색 고체로서 표제 화합물 (8 mg, 0.02 mmol, 7% 수율)을 얻었다.

[1491] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 507.3 (방법 1)

[1492] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로폼-d*) δ ppm 9.09 (d, *J*=2.86 Hz, 1 H), 8.80 (d, *J*=4.84 Hz, 1 H), 8.18 (dd, *J* =6.60, 2.64 Hz, 1 H), 7.88 (d, *J* =9.24 Hz, 1 H), 7.60 - 7.64 (m, 1 H), 7.48 (s, 1 H), 7.42 (ddd, *J* =8.75, 4.24, 2.86 Hz, 1 H), 7.24 - 7.35 (m, 2 H), 7.14 (dd, *J* =10.56, 8.80 Hz, 1 H), 7.00 (s, 1 H), 4.31 (t, *J* =5.72 Hz, 2 H), 2.94 (t, *J* =5.72 Hz, 2 H).

[1493] **실시예 31: 3-(4-아세틸피페라진-1-일)-N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)프로판아마이드**

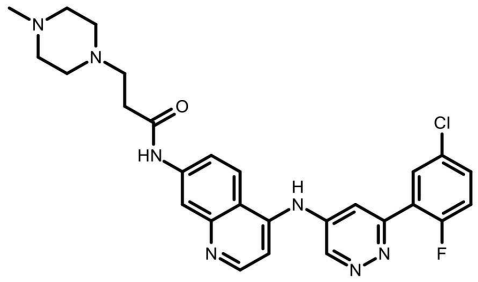
[1494] 

[1495] 실시예 31은 중간체 38 (175 mg, 0.49 mmol) 및 중간체 3 (100 mg, 0.45 mmol)으로부터 출발하여 실시예 1의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 표제 화합물 (41 mg, 0.08 mmol, 18% 수율)을 얻었다.

[1496] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 498.2 (방법 1)

[1497] ^{1}H NMR (400 MHz, *DMSO-d*$_6$) δ ppm 10.66 (s, 1 H), 9.87 (s, 1 H), 9.05 (d, *J*=2.6 Hz, 1 H), 8.17 (d, *J*=5.5 Hz, 1 H), 8.06 (d, *J*=1.3 Hz, 1 H), 8.00 (dd, *J*=6.6, 2.9 Hz, 1 H), 7.60 - 7.70 (m, 2 H), 7.46 (dd, *J*=10.5, 9.0 Hz, 1 H), 7.01 (dd, *J*=5.7, 2.0 Hz, 1 H), 3.37 - 3.47 (m, 4 H), 2.53 - 2.70 (m, 4 H), 2.30 - 2.46 (m, 4 H), 1.98 (s, 3 H).

[1498] **실시예 32: N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-일)-3-(4-메틸피페라진-1-일)프로판아마이드**

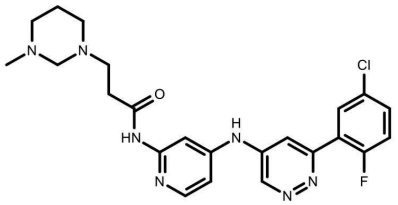
[1499] 

[1500] DMF 내 T3P 50% 용액 (34 mg, 0.11 mmol)을 RT에서 3-(4-메틸피페라진-1-일)프로피온산 (18 mg, 0.11 mmol), 중간체 49 (30 mg, 0.07 mmol), 및 DIPEA (0.04 mL, 0.21 mmol)의 교반 혼합물에 첨가하였다. 반응물을 90℃에서 8시간 동안 가온하고, 그러고 나서 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 분취(preparative) HPLC로 정제하고, 얻어진 생성물을 NH_4OH로 처리하고 DCM으로 추출하였다. 유기상을 진공 하에 농축시켜 표제 화합물 (6 mg, 0.01 mmol, 16% 수율)을 얻었다.

[1501] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 520.2 (방법 2)

[1502] ^{1}H NMR (400 MHz, *DMSO-d*$_6$) δ ppm 10.47 (s, 1 H), 9.59 - 9.94 (m, 1 H), 9.19 (br s, 1 H), 8.59 - 8.84 (m, 1 H), 8.35 (br s, 1 H), 8.21 (d, *J*=9.2 Hz, 1 H), 8.00 (dd, *J*=6.6, 2.6 Hz, 1 H), 7.70 (br s, 2 H), 7.58 - 7.66 (m, 1 H), 7.34 - 7.52 (m, 2 H), 2.63 - 2.70 (m, 2 H), 2.55 (t, *J*=7.1 Hz, 2 H), 2.21 - 2.49 (m, 8 H), 2.15 (s, 3 H).

[1503] **실시예 33: N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-3-(3-메틸-1,3-다이아진안-1-일)프로판아마이드**



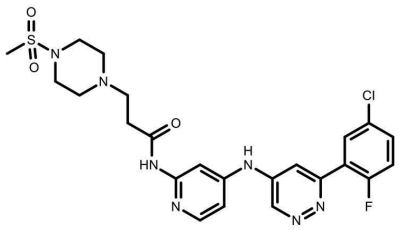
[1504]

[1505] 중간체 61 (60 mg, 0.13 mmol)을 메탄올 (5 mL) 내에 현탁시키고, 물 중 폼 알데하이드 37% w/w (0.02 mL, 0.66 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 50℃에서 1시간 동안 교반하였다. 휘발물질을 제거하고, 잔류물을 Biotage 실리카 NH 카트리지 (DCM 내지 5% MeOH) 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 백색 고체로서 표제 화합물 (15 mg, 0.03 mmol, 24% 수율)을 얻었다.

[1506] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 470.1 (방법 1)

[1507] ^{1}H NMR (400 MHz, *메탄올-d_4*) δ ppm 8.99 (d, *J*=2.9 Hz, 1 H), 8.19 (d, *J*=5.7 Hz, 1 H), 8.12 - 8.15 (m, 1 H), 7.95 (dd, *J*=6.5, 2.7 Hz, 1 H), 7.77 (dd, *J*=2.4, 1.5 Hz, 1 H), 7.51 - 7.59 (m, 1 H), 7.32 (dd, *J*=10.2, 8.9 Hz, 1 H), 6.98 (dd, *J*=5.6, 2.1 Hz, 1 H), 3.20 (br s, 2 H), 2.77 - 2.85 (m, 2 H), 2.58 - 2.65 (m, 4 H), 2.49 (br s, 2 H), 2.25 (s, 3 H), 1.75 (quin, *J*=5.4 Hz, 2 H).

[1508] **실시예 34: N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-3-(4-메탄설포닐피페라진-1-일)프로판아마이드**



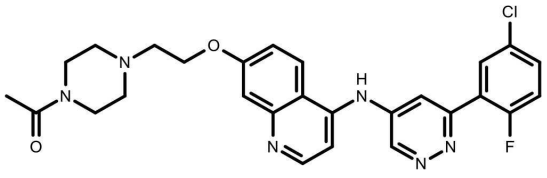
[1509]

[1510] 실시예 34는 중간체 62 (164 mg, 0.42 mmol) 및 중간체 3 (85 mg, 0.38 mmol)으로부터 출발하여 실시예 1의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 표제 화합물 (51 mg, 0.09 mmol, 25% 수율)을 얻었다.

[1511] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 534.1 (방법 1)

[1512] ^{1}H NMR (500 MHz, *DMSO-d_6*) δ ppm 10.58 (br s, 1 H). 9.88 (s, 1 H), 9.05 (br s, 1 H), 8.17 (d, *J*=5.6 Hz, 1 H), 8.06 (br s, 1 H), 8.00 (dd, *J*=6.4, 2.6 Hz, 1 H), 7.61 - 7.69 (m, 2 H), 7.47 (t, *J*=9.7 Hz, 1 H), 6.98 - 7.03 (m, 1 H), 3.05 - 3.14 (m, 4 H), 2.86 (s, 3 H), 2.69 (t, *J*=7.0 Hz, 2 H), 2.57 (t, *J*=7.0 Hz, 2 H), 2.48 - 2.54 (m, 4 H).

[1513] **실시예 35: 1-(4-{2-[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-일)옥시]에틸}피페라진-1-일)에탄-1-온**



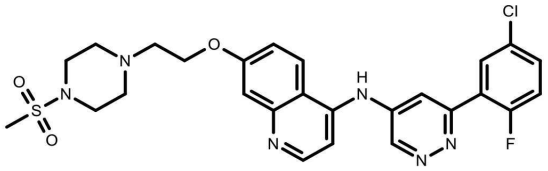
[1514]

[1515] RT에서, DCM (1 mL) 내 실시예 9 (90 mg, 0.19 mmol)의 교반 용액에, 아세트산 무수물(Acetic anhydride) (0.02 mL, 0.23 mmol)을 부분씩 첨가하고, 그러고 나서 생성된 반응 혼합물을 밤새 교반하였다. 혼합물을 감압하에 농축시키고, 조물질을 Biotage C18 카트리지 (H_2O+ 0.1% NH_4OH 내지 40% MeCN) 상에서 역 플래시 크로마토그래피로 정제하여 연한 노란색 고체로서 표제 화합물 (46 mg, 0.09 mmol, 47% 수율)을 얻었다.

[1516] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 521.2 (방법 1)

[1517] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로폼-d*) δ ppm 9.12 (d, *J*=2.9 Hz, 1 H), 8.77 (d, *J*=4.6 Hz, 1 H), 8.13 (dd, *J*=6.6, 2.6 Hz, 1 H), 7.94 (d, *J*=9.2 Hz, 1 H), 7.64 (m, *J*=2.0 Hz, 2 H), 7.45 (d, *J*=2.4 Hz, 1 H), 7.36 - 7.42 (m, 1 H), 7.30 (d, *J*=5.0 Hz, 1 H), 7.22 (dd, *J*=9.2, 2.4 Hz, 1 H), 7.11 (dd, *J*=10.4, 8.9 Hz, 1 H), 4.28 (t, *J*=5.5 Hz, 2 H), 3.46 - 3.73 (m, 4 H), 2.92 (t, *J*=5.4 Hz, 2 H), 2.60 (dt, *J*=16.3, 5.1 Hz, 4 H), 2.10 (s, 3 H).

[1518] **실시예 36: N-[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]-7-[2-(4-메탄설포닐피페라진-1-일)에톡시]퀴놀린-4-아민**

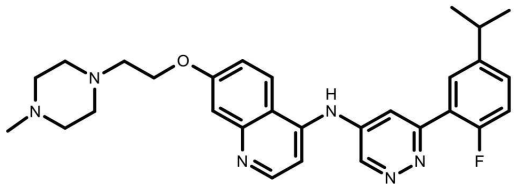
[1519] 

[1520] RT에서, DCM (2 mL) 내 실시예 9 (90 mg, 0.19 mmol)의 교반 용액에, TEA (0.03 mL, 0.23 mmol), 이어서 메탄설포닐 클로라이드 (0.02 mL, 0.20 mmol)를 첨가하고, 생성된 반응 혼합물을 밤새 RT에서 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물에 DCM 및 NH_4Cl 진한 용액을 넣고, 유기상을 물로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 조물질을 Biotage C18 카트리지 (H_2O+ 0.1% NH_4OH 내지 40% MeCN) 상에서 역 플래시 크로마토그래피로 정제하여 연한 노란색 고체로서 표제 화합물 (28 mg, 0.05 mmol, 27% 수율)을 얻었다.

[1521] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 557.1 (방법 1)

[1522] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로폼-d*) δ ppm 9.10 (d, *J*=2.64 Hz, 1 H), 8.80 (d, *J*=4.84 Hz, 1 H), 8.18 (dd, *J*=6.71, 2.75 Hz, 1 H), 7.91 (d, *J*=9.24 Hz, 1 H), 7.64 (dd, *J*=2.64, 1.76 Hz, 1 H), 7.48 (d, *J*=2.42 Hz, 1 H), 7.39 - 7.45 (m, 1 H), 7.31 (d, *J*=5.06 Hz, 1 H), 7.25 - 7.28 (m, 1 H), 7.14 (dd, *J*=10.56, 8.80 Hz, 1 H), 6.94 - 7.10 (m, 1 H), 4.30 (t, *J*=5.50 Hz, 2 H), 3.26 - 3.37 (m, 4 H), 2.98 (t, *J*=5.39 Hz, 2 H), 2.81 (s, 3 H), 2.73 - 2.79 (m, 4 H).

[1523] **실시예 37: N-{6-[2-플루오로-5-(프로판-2-일)페닐]피리다진-4-일}-7-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]퀴놀린-4-아민**

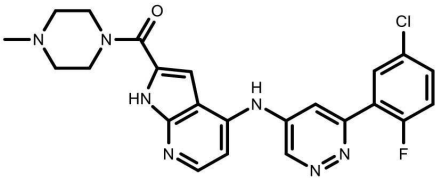
[1524] 

[1525] 실시예 37은 중간체 23 (198 mg, 0.65 mmol) 및 중간체 63 (100 mg, 0.43 mmol)으로부터 출발하여 실시예 3의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 표제 화합물 (8 mg, 0.016 mmol, 4% 수율)을 얻었다.

[1526] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 501.9 (방법 1)

[1527] ^{1}H NMR (400 MHz, *DMSO-d$_6$*) δ ppm 9.48 - 10.06 (m, 1 H), 9.06 (br s, 1 H), 8.43 - 8.64 (m, 1 H), 8.20 (d, *J*=9.0 Hz, 1 H), 7.80 (dd, *J*=7.6, 2.3 Hz, 1 H), 7.57 (d, *J*=2.6 Hz, 1 H), 7.36 - 7.44 (m, 1 H), 7.32 (br s, 1 H), 7.15 - 7.30 (m, 3 H), 4.23 (t, *J*=5.7 Hz, 2 H), 3.00 (dt, *J*=13.8, 6.9 Hz, 1 H), 2.76 (t, *J*=5.7 Hz, 2 H), 2.44 - 2.56 (m, 4 H), 2.21 - 2.45 (m, 4 H), 2.15 (s, 3 H), 1.24 (d, *J*=6.8 Hz, 6 H).

[1528] **실시예 38: 6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-N-[2-(4-메틸피페라진-1-카보닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일]피리다진-4-아민**



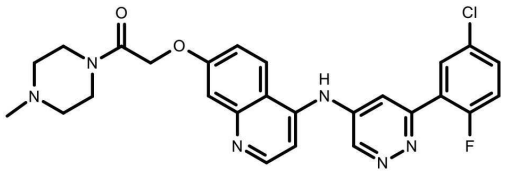
[1529]

[1530] 실시예 38은 중간체 64 (46 mg, 0.08 mmol)로부터 출발하여 실시예 21의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 백색 고체로서 표제 화합물 (31 mg, 0.07 mmol, 87% 수율)을 얻었다.

[1531] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 466.2 (방법 1)

[1532] ^{1}H NMR (400 MHz, *DMSO-d*$_6$) δ ppm 12.16 (s, 1 H), 9.72 (s, 1 H), 9.17 (d, *J*=2.64 Hz, 1 H), 8.23 (d, *J*=5.28 Hz, 1 H), 8.02 (dd, *J*=6.60, 2.75 Hz, 1 H), 7.73 (d, *J*=1.65 Hz, 1 H), 7.60 - 7.69 (m, 1 H), 7.47 (dd, *J*=10.67, 8.91 Hz, 1 H), 7.14 (d, *J*=5.39 Hz, 1 H), 6.89 (d, *J*=2.09 Hz, 1 H), 3.67 - 3.75 (m, 4 H), 2.31 - 2.39 (m, 4 H), 2.22 (s, 3 H).

[1533] **실시예 39: 2-[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-일)옥시]-1-(4-메틸피페라진-1-일)에탄-1-온**



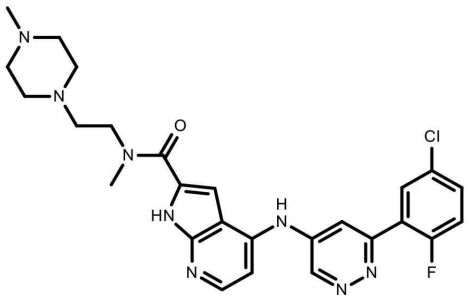
[1534]

[1535] 실시예 39는 중간체 67 (100 mg, 0.31 mmol) 및 중간체 3 (86 mg, 0.38 mmol)으로부터 출발하여 실시예 29의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 연한 노란색 고체로서 표제 화합물 (24 mg, 0.05 mmol, 15% 수율)을 얻었다.

[1536] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 507.2 (방법 1)

[1537] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로폼-d*) δ ppm 9.11 (d, *J*=2.5 Hz, 1 H), 8.73 (d, *J*=4.9 Hz, 1 H), 8.11 (dd, *J*=6.6, 2.6 Hz, 1 H), 8.02 (s, 1 H), 7.84 (d, *J*=9.4 Hz, 1 H), 7.61 (s, 1 H), 7.35 - 7.43 (m, 1 H), 7.32 (d, *J*=2.3 Hz, 1 H), 7.25 - 7.29 (m, 1 H), 7.03 - 7.13 (m, 2 H), 4.86 (s, 2 H), 3.46 - 3.82 (m, 4 H), 2.39 - 2.55 (m, 4 H), 2.34 (s, 3 H).

[1538] **실시예 40: 4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}-N-메틸-N-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-2-카복스아마이드**



[1539]

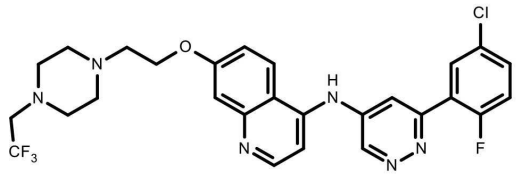
[1540] 실시예 40은 중간체 68 (60 mg, 0.09 mmol)로부터 출발하여 실시예 21의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 연한 노란색 고체로서 표제 화합물 (35 mg, 0.07 mmol, 72% 수율)을 얻었다.

[1541] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 532.2 (방법 1)

[1542] ^{1}H NMR (600 MHz, *DMSO-d*$_6$) δ ppm 11.71 - 12.93 (m, 1 H), 9.73 (s, 1 H), 9.16 (d, *J*=2.5 Hz, 1 H), 8.23 (d, *J*=5.4 Hz, 1 H), 8.01 (dd, *J*=6.6, 2.8 Hz, 1 H), 7.72 (br s, 1 H), 7.58 - 7.67 (m, 1 H), 7.46 (dd,

J=10.5, 8.9 Hz, 1 H), 7.12 (d, *J*=5.3 Hz, 1 H), 6.96 (br s, 1 H), 3.63 (br s, 2 H), 2.87 - 3.41 (m, 3 H), 2.53 (t, *J*=6.4 Hz, 2 H), 2.18 - 2.48 (m, 8 H), 2.12 (br s, 3 H).

[1543] **실시예 41: N-[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]-7-{2-[4-(2,2,2-트라이플루오로에틸)피페라진-1-일]에톡시}퀴놀린-4-아민**



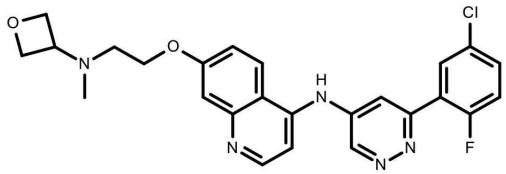
[1544]

[1545] 실시예 41은 중간체 69 (83 mg, 0.22 mmol) 및 중간체 3 (63 mg, 0.28 mmol)으로부터 출발하여 실시예 29의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 표제 화합물 (50 mg, 0.09 mmol, 40% 수율)을 얻었다.

[1546] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 561.1 (방법 1)

[1547] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로폼-d*) δ ppm 9.08 (d, *J*=2.86 Hz, 1 H), 8.81 (d, *J*=4.84 Hz, 1 H), 8.20 (dd, *J*=6.71, 2.75 Hz, 1 H), 7.88 (d, *J*=9.24 Hz, 1 H), 7.61 - 7.66 (m, 1 H), 7.49 (d, *J*=2.20 Hz, 1 H), 7.43 (ddd, *J*=8.80, 4.29, 2.75 Hz, 1 H), 7.29 - 7.34 (m, 2 H), 7.15 (dd, *J*=10.67, 8.91 Hz, 1 H), 6.81 (s, 1 H), 4.30 (t, *J*=5.61 Hz, 2 H), 3.00 (q, *J*=9.54 Hz, 2 H), 2.93 (t, *J*=5.61 Hz, 2 H), 2.74 - 2.80 (m,4 H), 2.66-2.72 (m, 4 H).

[1548] **실시예 42: N-[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]-7-{2-[메틸(옥세탄-3-일)아미노]에톡시}퀴놀린-4-아민**



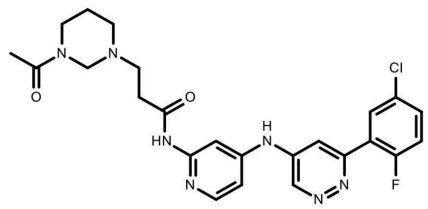
[1549]

[1550] 실시예 42는 중간체 72 (90 mg, 0.28 mmol) 및 중간체 3 (80 mg, 0.36 mmol)으로부터 출발하여 실시예 29의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 표제 화합물 (40 mg, 0.08 mmol, 29% 수율)을 얻었다.

[1551] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 480.0 (방법 2)

[1552] ^{1}H NMR (400 MHz, *DMSO-d*$_6$) δ ppm 9.77 (br. s., 1 H), 9.21 (br. s., 1 H), 8.69 (br. s., 1 H), 8.20 (d, *J*=9.24 Hz, 1 H), 8.01 (dd, *J*=6.60, 2.64 Hz, 1 H), 7.71 (br. s., 1 H), 7.59 - 7.67 (m, 1 H), 7.37 - 7.52 (m, 3 H), 7.31 (d, *J*=9.24 Hz, 1 H), 4.52 - 4.61 (m, 2 H), 4.46 (t, *J*=6.27 Hz, 2 H), 4.23 (t, *J*=5.61 Hz, 2 H), 3.69 (t, *J*=6.49 Hz, 1 H), 2.73 (t, *J*=5.50 Hz, 2 H), 2.23 (s, 3 H).

[1553] **실시예 43: 3-(3-아세틸-1,3-다이아진안-1-일)-N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)프로판아마이드**



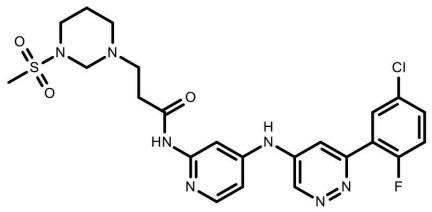
[1554]

[1555] 실시예 43은 중간체 78 (40 mg, 0.08 mmol)로부터 출발하여 실시예 33의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 표제 화합물 (23 mg, 0.05 mmol, 57% 수율)을 얻었다.

[1556] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 498.2 (방법 1)

[1557] ^{1}H NMR (400 MHz, *메탄올-d_4*) δ ppm8.99 - 9.04 (m, 1 H), 8.20 (dd, *J*=5.61, 2.97 Hz, 1 H), 8.16 (dd, *J*=4.62, 1.98 Hz, 1 H), 7.97 (dd, *J*=6.49, 2.75 Hz, 1 H), 7.79 (dd, *J*=2.64, 1.54 Hz, 1 H), 7.57 (dt, *J*=8.80, 3.52 Hz, 1 H), 7.29 - 7.38 (m, 1 H), 7.00 (dd, *J*=5.72, 2.20 Hz, 1 H), 4.21 - 4.40 (m, 2 H), 3.60 - 3.66 (m, 2 H), 2.83 - 2.96 (m, 4 H), 2.63-2.68(m, 2 H), 2.14 (d, *J*=0.66 Hz, 3 H), 1.64 - 1.82 (m, 2 H).

[1558] **실시예 44: N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-3-(3-메탄설포닐-1,3-다이아진안-1-일)프로판아마이드**



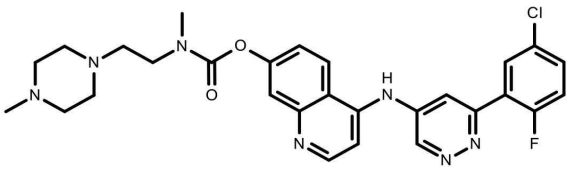
[1559]

[1560] 실시예 44는 중간체 84 (80 mg, 0.15 mmol)로부터 출발하여 실시예 33의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 표제 화합물 (68 mg, 0.13 mmol, 83% 수율)을 얻었다.

[1561] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 534.1 (방법 2)

[1562] ^{1}H NMR (400 MHz, *메탄올-d_4*) δ ppm 9.01 (d, *J*=2.86 Hz, 1 H), 8.20 (d, *J*=5.72 Hz, 1 H), 8.16 (d, *J*=1.98 Hz, 1 H), 7.97 (dd, *J*=6.49, 2.75 Hz, 1 H), 7.80 (dd, *J*=2.64, 1.54 Hz, 1 H), 7.57 (ddd, *J*=8.86, 4.24, 2.75 Hz, 1 H), 7.34 (dd, *J*=10.45, 8.91 Hz, 1 H), 7.00 (dd, *J*=5.72, 2.20 Hz, 1 H), 4.15 (s, 2 H), 3.43 - 3.48 (m, 2 H), 2.90 - 2.96 (m, 5 H), 2.84 - 2.89 (m, 2 H), 2.63 (s, 2 H), 1.73 - 1.82 (m, 2 H).

[1563] **실시예 45: 4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-일 N-메틸-N-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]카바메이트**



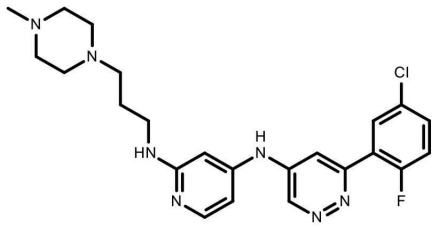
[1564]

[1565] MTBE 내 N-메틸-2-(4-메틸피페라진-1-일)에탄아민 (100 mg, 0.64 mmol)을 0℃에서 N_2 하에서 MTBE (4 mL) 내 트라이포스젠 (190 mg, 0.64 mmol)의 교반 혼합물에 적가하였다. 1시간 후, 고체를 여과하였다. 회수된 고체를 교반 하에 건조 DMF (3 mL) 내 중간체 28 (100 mg, 0.25 mmol) 및 K_2CO_3 (180 mg, 1.3 mmol)의 혼합물에 빠르게 첨가하였다. 혼합물을 밤새 정치시켰다. 다음날, 이를 차가운 물 내에 붓고 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 분리하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 Biotage 실리카 NH 카트리지 (DCM 내지 3% MeOH) 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (80 mg, 0.14 mmol, 57% 수율)을 얻었다.

[1566] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 550.2 (방법 2)

[1567] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로폼-d*) δ ppm 9.10 (s, 1 H), 8.65 (dd, *J*=13.3, 4.9 Hz, 1 H), 8.18 (dd, *J*=6.6, 2.7 Hz, 1 H), 7.67 - 7.81 (m, 2 H), 7.65 (br s, 1 H), 7.47 - 7.63 (m, 1 H), 7.37 - 7.44 (m, 1 H), 7.21 - 7.33 (m, 1 H), 7.13 (dd, *J*=10.4, 8.9 Hz, 1 H), 3.55 - 3.71 (m, 2 H), 3.15 - 3.25 (m, 3 H), 2.65 - 2.75 (m, 2 H), 2.39 - 2.66 (m, 8 H), 2.26 - 2.33 (m, 3 H).

[1568] **실시예 46: N4-[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]-N2-[3-(4-메틸피페라진-1-일)프로필]피리딘-2,4-다이아민**



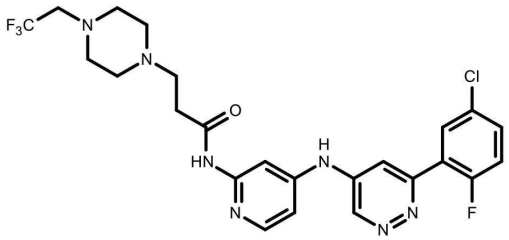
[1569]

[1570] 실시예 46은 중간체 87 (58 mg, 0.10 mmol)로부터 출발하여 실시예 2의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 연한 노란색 고체로서 표제 화합물 (33 mg, 0.07 mmol, 69% 수율)을 얻었다.

[1571] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 456.2 (방법 2)

[1572] ^{1}H NMR (400 MHz, *DMSO-d*$_6$) δ ppm 9.44 (s, 1 H), 8.98 (d, *J* =2.6 Hz, 1 H), 7.99 (dd, *J*=6.6, 2.7 Hz, 1 H), 7.87 (d, *J*=5.6 Hz, 1 H), 7.60 - 7.68 (m, 1 H), 7.57 (s, 1 H), 7.46 (dd, *J*=10.6, 8.9 Hz, 1 H), 6.50 (t, *J*=5.5 Hz, 1 H), 6.37 (dd, *J*=5.7, 1.9 Hz, 1 H), 6.31 (s, 1 H), 3.18 - 3.25 (m, 2 H), 2.13 (s, 3 H), 2.06 - 2.46 (m, 10 H), 1.65 (quin, *J*=6.9 Hz, 2 H).

[1573] **실시예 47: N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-3-[4-(2,2,2-트라이플루오로에틸)피페라진-1-일]프로판아마이드**



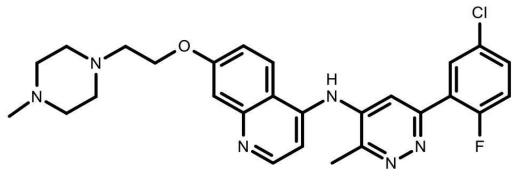
[1574]

[1575] 실시예 47 (97 mg, 0.18 mmol, 40% 수율)은 중간체 88 (194 mg, 0.49 mmol) 및 중간체 3 (100 mg, 0.45 mmol)으로부터 출발하여 실시예 1의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되었다.

[1576] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 538.2 (방법 1)

[1577] ^{1}H NMR (400 MHz, *DMSO-d*$_6$) δ ppm 10.65 (s, 1 H), 9.87 (s, 1 H), 9.05 (d, *J*=2.6 Hz, 1 H), 8.17 (d, *J*=5.6 Hz, 1 H), 8.05 (d, *J*=1.2 Hz, 1 H), 8.00 (dd, *J*=6.6, 2.7 Hz, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 7.61 - 7.66 (m, 1 H), 7.47 (dd, *J*=10.5, 8.9 Hz, 1 H), 7.01 (dd, *J*=5.7, 2.0 Hz, 1 H), 3.08 - 3.19 (m, 2 H), 2.59 - 2.66 (m, 6 H), 2.52 - 2.57 (m, 2 H), 2.44 (br s, 4 H).

[1578] **실시예 48: N-[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]-7-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]퀴놀린-4-아민**



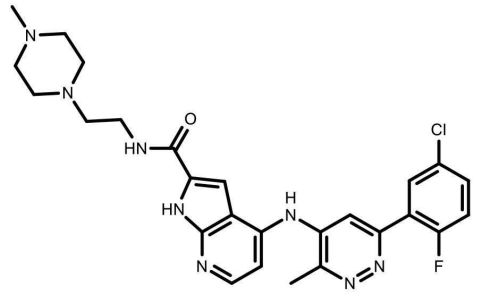
[1579]

[1580] 실시예 48 (10 mg, 0.02 mmol, 5% 수율)은 중간체 23 (193 mg, 0.63 mmol) 및 중간체 90 (100 mg, 0.43 mmol)으로부터 출발하여 실시예 3의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되었다.

[1581] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 507.1 (방법 2)

[1582] ^{1}H NMR (400 MHz, *DMSO-d*$_6$) δ ppm 8.79 (s, 1 H), 8.05 (d, *J*=9.2 Hz, 1 H), 7.87 - 8.00 (m, 1 H), 7.51 - 7.63 (m, 1 H), 7.50 - 8.74 (m, 1 H), 7.30 - 7.46 (m, 2 H), 6.83 - 7.29 (m, 3 H), 4.13 - 4.34 (m, 2 H), 2.44 - 2.82 (m, 5 H), 2.24 - 2.62 (m, 8 H), 2.15 (s, 3 H).

[1583] **실시예 49: 4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}-N-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-2-카복스아마이드**



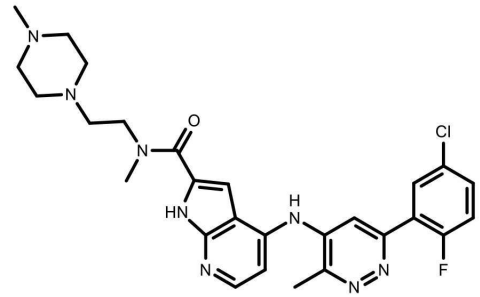
[1584]

[1585] 실시예 49 (18 mg, 0.03 mmol, 56% 수율)는 중간체 93 (40 mg, 0.06 mmol)으로부터 출발하여 실시예 21의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되었다.

[1586] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 523.2 (방법 1)

[1587] ^{1}H NMR (500 MHz, *메탄올-d*$_4$) δ ppm 8.30 (d, *J*=5.4 Hz, 1 H), 7.89 (dd, *J*=6.4, 2.7 Hz, 1 H), 7.47 (ddd, *J*=8.8, 4.1, 2.7 Hz, 1 H), 7.38 (d, *J*=1.2 Hz, 1 H), 7.20 (dd, *J*=10.5, 8.9 Hz, 1 H), 7.05 (d, *J*=5.4 Hz, 1 H), 6.90 (s, 1 H), 3.52 (t, *J*=6.7 Hz, 2 H), 2.81 (s, 3 H), 2.58 (t, *J*=6.7 Hz, 2 H), 2.28 - 2.76 (m, 8 H), 2.26 (s, 3 H).

[1588] **실시예 50: 4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}-N-메틸-N-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-2-카복스아마이드**



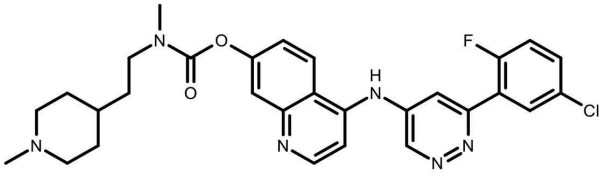
[1589]

[1590] 실시예 50 (21 mg, 0.04 mmol, 43% 수율)은 중간체 94 (60 mg, 0.08 mmol)로부터 출발하여 실시예 21의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되었다.

[1591] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 537.2 (방법 1)

[1592] ^{1}H NMR (400 MHz, *DMSO-d*$_6$) δ ppm 12.25 (br s, 1 H), 8.77 (s, 1 H), 8.23 (d, *J*=5.3 Hz, 1 H), 7.95 (dd, *J*=6.5, 2.8 Hz, 1 H), 7.52 - 7.66 (m, 1 H), 7.41 (br s, 1 H), 7.36 (dd, *J*=10.6, 8.9 Hz, 1 H), 6.97 (d, *J*=5.4 Hz, 1 H), 6.70 (s, 1 H), 3.48 - 3.65 (m, 2 H), 3.06 (br s, 3 H), 2.75 (s, 3 H), 2.15 - 2.46 (m, 10 H), 2.10 (s, 3 H).

[1593] **실시예 51: 4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-일 N-메틸-N-[2-(1-메틸피페리딘-4-일)에틸]카바메이트**



[1594]

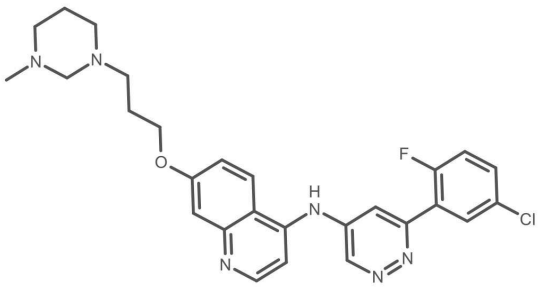
[1595] 실시예 51은 메틸[2-(1-메틸피페리딘-4-일)에틸]아민 (중간체 103, 85 mg, 0.55 mmol) 및 4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-올 (중간체 28, 80 mg, 0.22 mmol)로부터 출발하여 실시예 45의

합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 노란색 고체로서 표제 화합물 (25 mg, 0.05 mmol, 21% 수율)을 얻었다.

[1596] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 549.3 (방법 2)

[1597] ^{1}H NMR (500 MHz, *DMSO-d*$_6$) δ ppm 9.84 (br. s, 1 H), 9.22 (br. s, 1 H), 8.75 (br. s, 1 H), 8.32 (br. d, *J*=8.9 Hz, 1 H), 8.01 (dd, *J*=6.4, 2.7 Hz, 1 H), 7.75 (br. s, 1 H), 7.66 - 7.71 (m, 1 H), 7.60 - 7.65 (m, 1 H), 7.53 (br. s, 1 H), 7.41 - 7.49 (m, 2 H), 3.34 - 3.52 (m, 2 H), 2.91 - 3.11 (m, 3 H), 2.72 (br. d, *J*=11.5 Hz, 2 H), 2.12 (s, 3 H), 1.75 - 1.87 (m, 2 H), 1.63 - 1.74 (m, 2 H), 1.45 - 1.62 (m, 2 H), 1.09 - 1.33 (m, 3 H).

[1598] **실시예 52: N-[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]-7-[3-(3-메틸-1,3-다이아진안-1-일)프로폭시]퀴놀린-4-아민**



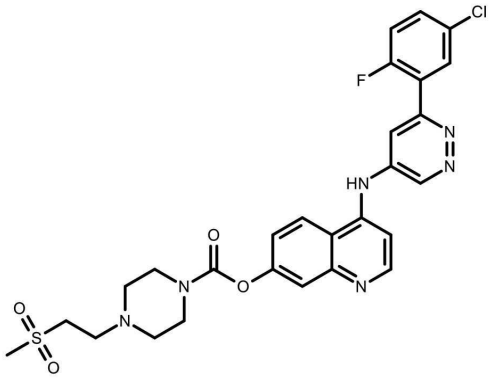
[1599]

[1600] 실시예 52는 N-[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]-7-(3-{[3-(메틸아미노)프로필]아미노}프로폭시)퀴놀린-4-아민 (중간체 109, 121 mg, 0.22 mmol)으로부터 출발하여 실시예 33의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 백색 고체로서 표제 화합물 (40 mg, 0.08 mmol, 37% 수율)을 얻었다.

[1601] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 507.3 (방법 2)

[1602] ^{1}H NMR (500 MHz, *메탄올-d*$_4$) δ ppm 9.12 (d, *J*=2.7 Hz, 1 H), 8.66 (br. d, *J*=4.1 Hz, 1 H), 8.14 (d, *J*=9.3 Hz, 1 H), 7.95 (dd, *J*=6.4, 2.7 Hz, 1 H), 7.67 - 7.80 (m, 1 H), 7.49 - 7.60 (m, 1 H), 7.43 (br. d, *J*=3.8 Hz, 1 H), 7.38 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H), 7.25 - 7.35 (m, 2 H), 4.24 (t, *J*=6.2 Hz, 2 H), 3.13 (br. s, 2 H), 2.64 (t, *J*=7.3 Hz, 2 H), 2.37 - 2.60 (m, 4 H), 2.23 (s, 3 H), 2.07 (quin, *J*=6.7 Hz, 2 H), 1.65 - 1.83 (m, 2 H).

[1603] **실시예 53: 4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-일 4-(2-메탄설포닐에틸)피페라진-1-카복실레이트**



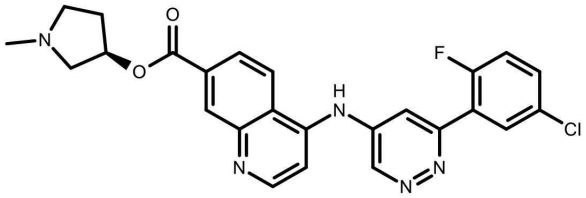
[1604]

[1605] 실시예 53은 4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-올 하이드로브로마이드 (중간체 101, 78 mg, 0.17 mmol), 및 1-(2-메탄설포닐-에틸)피페라진 다이하이드로클로라이드 (93 mg, 0.35 mmol)로부터 출발하여 실시예 45의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 노란색 고체로서 표제 화합물 (30 mg, 0.05 mmol, 29% 수율)을 얻었다.

[1606] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 585.2 (방법 2)

[1607] ^{1}H NMR (400 MHz, *DMSO-d*$_6$) δ ppm 9.53 - 10.22 (m, 1 H), 9.21 (br. s, 1 H), 8.73 (br. s, 1 H), 8.32 (d, *J*=9.2 Hz, 1 H), 8.01 (dd, *J*=6.6, 2.6 Hz, 1 H), 7.68 - 7.80 (m, 2 H), 7.59 - 7.67 (m, 1 H), 7.28 - 7.58 (m, 3 H), 3.39 - 3.79 (m, 4 H), 3.32 - 3.38 (m, 2 H), 3.06 (s, 3 H), 2.79 (t, *J*=6.8 Hz, 2 H), 2.52 - 2.62 (m, 4 H).

[1608] **실시예 54: (3R)-1-메틸피롤리딘-3-일 4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-카복실레이트**

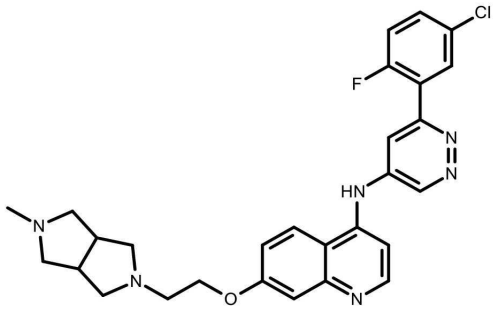
[1609] 

[1610] 실시예 54는 4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-카복실산 (중간체 15, 100 mg, 0.25 mmol), 및 (3R)-1-메틸피롤리딘-3-올 (128 mg, 1.27 mmol)로부터 출발하여 실시예 20의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 노란색 고체로서 표제 화합물 (39 mg, 0.08 mmol, 32 % 수율)을 얻었다.

[1611] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 478.2 (방법 2)

[1612] ^{1}H NMR (500 MHz, *DMSO-d*$_6$) δ ppm 9.94 (br. s, 1 H), 9.26 (br. s, 1 H), 8.86 (br. s, 1 H), 8.56 (br. s, 1 H), 8.43 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H), 8.09 (br. d, *J*=8.4 Hz, 1 H), 8.01 (dd, *J*=6.5, 2.8 Hz, 1 H), 7.79 (br. s, 1 H), 7.67 (br. s, 1 H), 7.64 (ddd, *J*=8.8, 4.1, 2.9 Hz, 1 H), 7.47 (dd, *J*=10.4, 8.9 Hz, 1 H), 5.34 - 5.44 (m, 1 H), 2.70 - 2.83 (m, 3 H), 2.31 - 2.38 (m, 2 H), 2.30 (s, 3 H), 1.91 - 1.99 (m, 1 H).

[1613] **실시예 55: cis N-[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]-7-(2-{5-메틸-옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2-일}에톡시)퀴놀린-4-아민**

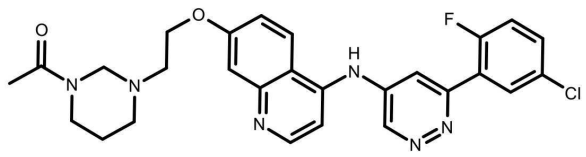
[1614] 

[1615] 물 중 폼알데하이드 37% w/w (0.09 mL, 0.89 mmol)의 용액을 MeOH (4 mL) 및 아세트산 (0.03 mL, 0.45 mmol) 내 cis N-[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]-7-(2-{옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2-일}에톡시)퀴놀린-4-아민 (중간체 113, 45 mg, 0.09 mmol)의 교반 혼합물에 첨가하였다. 1시간 후, RT에서 소듐 사이아노보로하이드라이드 (16.5 mg, 0.27 mmol)를 첨가하고 1시간 동안 교반하였다. 휘발물질을 진공 하에 제거하고, 잔류물을 염기성 조건 하에 역상(reverse phase)에 의해, 그러고 나서 Biotage 실리카 NH 카트리지 (DCM 내지 3% MeOH) 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하였다. 적절한 분획을 수집하고 증발시키고, 얻어진 고체를 분취 HPLC로 추가로 정제하여 노란색 고체로서 cis N-[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]-7-(2-{5-메틸-옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2-일}에톡시)퀴놀린-4-아민 (9 mg, 0.02 mmol, 19 % 수율)을 얻었다.

[1616] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 519.3 (방법 2)

[1617] ^{1}H NMR (400 MHz, *DMSO-d*$_6$) δ ppm 9.77 (br. s, 1 H), 9.20 (br. s, 1 H), 8.68 (br. d, *J*=3.5 Hz, 1 H), 8.18 (d, *J*=9.2 Hz, 1 H), 8.00 (dd, *J*=6.4, 2.8 Hz, 1 H), 7.70 (br. s, 1 H), 7.58 - 7.66 (m, 1 H), 7.46 (dd, *J*=10.6, 8.8 Hz, 1 H), 7.40 (br. s, 2 H), 7.30 (br. d, *J*=8.8 Hz, 1 H), 4.24 (t, *J*=5.8 Hz, 2 H), 2.73 - 2.88 (m, 4 H), 2.55 - 2.65 (m, 2 H), 2.35 - 2.44 (m, 2 H), 2.23 - 2.32 (m, 4 H), 2.18 (s, 3 H).

[1618] **실시예 56: 1-(3-{2-[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-일)옥시]에틸}-1,3-다이아진안-1-일)에탄-1-온**



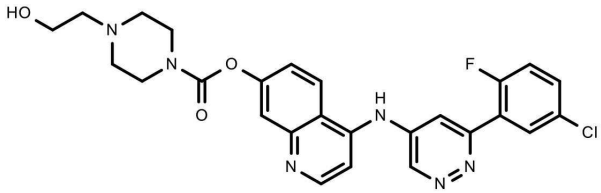
[1619]

[1620] 실시예 56은 N-[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]-7-[2-(1,3-다이아진안-1-일)에톡시]퀴놀린-4-아민 (중간체 120, 22 mg, 0.04 mmol)으로부터 출발하여 실시예 35의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 연한 노란색 고체로서 표제 화합물 (7.5 mg, 0.01 mmol, 31% 수율)을 얻었다.

[1621] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 521.3 (방법 2)

[1622] ^{1}H NMR (500 MHz, *클로로폼-d*) δ ppm 9.09 - 9.16 (m, 1 H), 8.73 - 8.82 (m, 1 H), 8.13 - 8.19 (m, 1 H), 7.85 - 7.98 (m, 1 H), 7.63 - 7.69 (m, 1 H), 7.49 - 7.63 (m, 1 H), 7.42 - 7.47 (m, 1 H), 7.37 - 7.42 (m, 1 H), 7.20 - 7.33 (m, 2 H), 7.09 - 7.16 (m, 1 H), 4.30 - 4.46 (m, 2 H), 4.23 - 4.30 (m, 2 H), 3.53 - 3.69 (m, 2 H), 2.84 - 3.04 (m, 4 H), 2.10 - 2.14 (m, 3 H), 1.66 - 1.82 (m, 2 H).

[1623] **실시예 57: 4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-일 4-(2-하이드록시에틸)피페라진-1-카복실레이트**



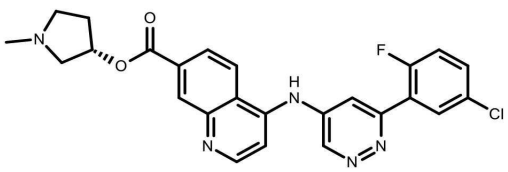
[1624]

[1625] THF 내 테트라뷰틸암모늄 플루오라이드 1M (0.22 mL, 0.220 mmol)을 0℃에서 THF (5 mL) 내 4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-일 4-{2-[(*tert*-뷰틸다이페닐실릴)옥시]에틸}피페라진-1-카복실레이트 (중간체 122, 110 mg, 0.14 mmol)의 교반 용액에 적가하였다. 반응물을 RT에서 가온하고 1시간 동안 교반하였다. 용매를 감압에 의해 제거하였다. 잔류물을 Biotage 실리카 NH 카트리지 (DCM 내지 5% MeOH/0.5% H_2O) 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 노란색 고체로서 [4-[[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노]퀴놀린-7-일] 4-(2-하이드록시에틸)피페라진-1-카복실레이트 (30 mg, 0.06 mmol, 40% 수율)를 얻었다.

[1626] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 523.3 (방법 2)

[1627] ^{1}H NMR (400 MHz, *DMSO-d_6*) δ ppm 9.88 (br. s, 1 H), 9.16 (br. s, 1 H), 8.68 (br. s, 1 H), 8.32 (d, *J*=9.1 Hz, 1 H), 8.00 (dd, *J*=6.6, 2.7 Hz, 1 H), 7.66 - 7.78 (m, 2 H), 7.58 - 7.66 (m, 1 H), 7.33 - 7.53 (m, 3 H), 4.46 (t, *J*=5.3 Hz, 1 H), 3.65 (br. s, 2 H), 3.54 (q, *J*=6.0 Hz, 2 H), 3.46 (br. s, 2 H), 2.47 - 2.59 (m, 4 H), 2.42 - 2.48 (m, 2 H).

[1628] **실시예 58: (3S)-1-메틸피롤리딘-3-일 4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-카복실레이트**



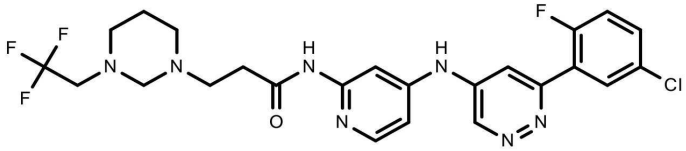
[1629]

[1630] 실시예 58은 4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-카복실산 (중간체 15, 100 mg, 0.25 mmol) 및 (3S)-1-메틸피롤리딘-3-올 (128 mg, 1.27 mmol)로부터 출발하여 실시예 20의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 노란색 고체로서 표제 화합물 (15 mg, 0.03 mmol, 12 % 수율)을 얻었다.

[1631] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 478.2 (방법 2)

[1632] ^{1}H NMR (500 MHz, *DMSO-d_6*) δ ppm 9.93 (br. s, 1 H), 9.26 (br. s, 1 H), 8.85 (br. s, 1 H), 8.56 (br. s, 1 H), 8.43 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H), 8.09 (br. d, *J*=8.2 Hz, 1 H), 8.01 (dd, *J*=6.4, 2.7 Hz, 1 H), 7.79 (br. s, 1 H), 7.56 - 7.72 (m, 2 H), 7.47 (dd, *J*=10.4, 8.9 Hz, 1 H), 5.33 - 5.44 (m, 1 H), 2.68 - 2.83 (m, 3 H), 2.31 - 2.37 (m, 2 H), 2.30 (s, 3 H), 1.91 - 2.01 (m, 1 H).

[1633] **실시예 59: N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-3-[3-(2,2,2-트라이플루오로에틸)-1,3-다이아진안-1-일]프로펜아마이드**



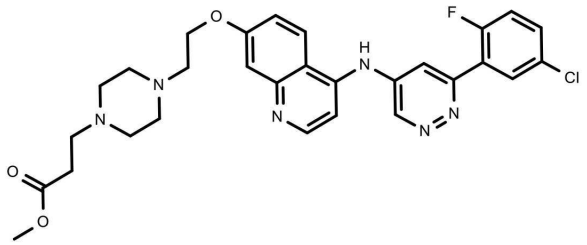
[1634]

[1635] 실시예 59는 N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-3-({3-[(2,2,2-트라이플루오로에틸)아미노]프로필}아미노)프로판아마이드 (중간체 129, 40 mg, 0.08 mmol)로부터 출발하여 실시예 33의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 백색 고체로서 표제 화합물 (37 mg, 0.07 mmol, 90% 수율)을 얻었다.

[1636] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 538.3 (방법 2)

[1637] ^{1}H NMR (500 MHz, *클로로폼-d*) δ ppm 11.10 (s, 1 H), 9.02 (d, *J*=2.7 Hz, 1 H), 8.15 - 8.25 (m, 2 H), 8.05 (d, *J*=2.1 Hz, 1 H), 7.70 (dd, *J*=2.7, 1.5 Hz, 1 H), 7.42 (ddd, *J*=8.8, 4.3, 2.7 Hz, 1 H), 7.16 (dd, *J*=10.5, 8.9 Hz, 1 H), 6.93 (dd, *J*=5.6, 2.2 Hz, 1 H), 6.79 (s, 1 H), 3.59 (s, 2 H), 3.46 (q, *J*=9.6 Hz, 2 H), 2.96 (t, *J*=5.6 Hz, 2 H), 2.79 (br. s, 2 H), 2.68 - 2.73 (m, 2 H), 2.51 - 2.59 (m, 2 H), 1.73 - 1.86 (m, 2 H).

[1638] **실시예 60: 메틸 3-(4-{2-[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-일)옥시]에틸}피페라진-1-일)프로파노에이트**



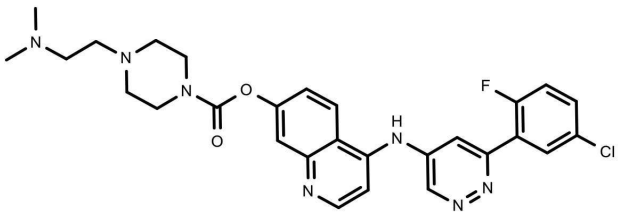
[1639]

[1640] RT에서, MeOH (0.20 mL) 내 N-[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]-7-[2-(피페라진-1-일)에톡시]퀴놀린-4-아민 (실시예 9, 70 mg, 0.15 mmol)의 용액에 2-프로펜산 메틸 에스터 (0.02 mL, 0.17 mmol)를 첨가하고, 생성된 반응 혼합물을 RT에서 2.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 조물질을 Biotage 실리카 NH 카트리지 (DCM 내지 2% MeOH) 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 연한 노란색 고체로서 메틸 3-(4-{2-[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-일)옥시]에틸}피페라진-1-일)프로파노에이트 (6 mg, 0.01 mmol, 7% 수율)를 얻었다.

[1641] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 565.3 (방법 2)

[1642] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로폼-d*) δ ppm 9.09 (d, *J* =2.64 Hz, 1 H), 8.80 (d, *J* =4.84 Hz, 1 H), 8.19 (dd, *J*=6.71, 2.75 Hz, 1 H), 7.88 (d, *J*=9.24 Hz, 1 H), 7.63 (dd, *J*=2.64, 1.54 Hz, 1 H), 7.39 - 7.52 (m, 2 H), 7.31 (d, *J*=5.06 Hz, 1 H), 7.26 (d, *J*=2.42 Hz, 1 H), 7.14 (dd, *J*=10.56, 8.80 Hz, 1 H), 7.00 (s, 1 H), 4.30 (t, *J*=5.61 Hz, 2 H), 3.71 (s, 3 H), 2.92 (t, *J*=5.61 Hz, 2 H), 2.71 - 2.79 (m, 2 H), 2.66 (br. s, 4 H), 2.49 - 2.60 (m, 6 H).

[1643] **실시예 61: 4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-일 4-[2-(다이메틸아미노)에틸]피페라진-1-카복실레이트**



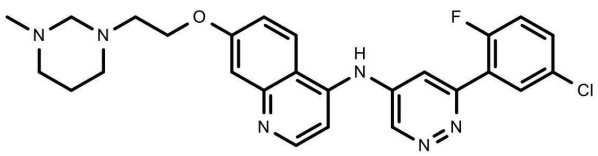
[1644]

[1645] 실시예 61은 4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-올 하이드로브로마이드 (중간체 101, 140 mg, 0.31 mmol) 및 다이메틸[2-(피페라진-1-일)에틸]아민 (98 mg, 0.62 mmol)으로부터 출발하여 실시예 45의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 노란색 고체로서 표제 화합물 (35 mg, 0.06 mmol, 20% 수율)을 얻었다.

[1646] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 550.3 (방법 2)

[1647] ^{1}H NMR (400 MHz, *DMSO-d*$_6$) δ ppm 9.85 (br. s, 1 H), 9.20 (br. s, 1 H), 8.72 (br. s, 1 H), 8.32 (d, *J*=9.1 Hz, 1 H), 8.01 (dd, *J*=6.5, 2.7 Hz, 1 H), 7.73 (br. s, 1 H), 7.69 (br. s, 1 H), 7.59 - 7.66 (m, 1 H), 7.38 - 7.56 (m, 3 H), 3.64 (br. s, 2 H), 3.46 (br. s, 2 H), 2.47 - 2.60 (m, 4 H), 2.43 - 2.49 (m, 2 H), 2.34 - 2.40 (m, 2 H), 2.15 (s, 6 H).

[1648] **실시예 62: N-[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]-7-[2-(3-메틸-1,3-다이아자인안-1-일)에톡시]퀴놀린-4-아민**



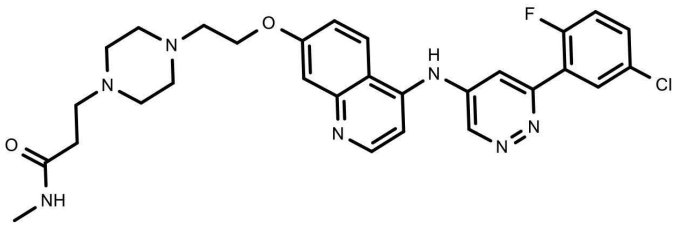
[1649]

[1650] 실시예 62는 N-[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]-7-(2-{[3-(메틸아미노)프로필]아미노}에톡시)퀴놀린-4-아민 (중간체 134, 62 mg, 0.13 mmol)으로부터 출발하여 실시예 33의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 연한 노란색 고체로서 표제 화합물 (39 mg, 0.08 mmol, 61 % 수율)을 얻었다.

[1651] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 493.3 (방법 2)

[1652] ^{1}H NMR (500 MHz, *DMSO-d*$_6$) δ ppm 9.76 (s, 1 H), 9.21 (d, *J*=2.64 Hz, 1 H), 8.69 (d, *J*=5.06 Hz, 1 H), 8.19 (d, *J*=9.46 Hz, 1 H), 8.01 (dd, *J*=6.60, 2.86 Hz, 1 H), 7.72 (s, 1 H), 7.64 (ddd, *J*=8.80, 4.18, 2.86 Hz, 1 H), 7.39 - 7.51 (m, 3 H), 7.31 (dd, *J*=9.24, 2.64 Hz, 1 H), 4.24 (t, *J*=5.72 Hz, 2 H), 3.15 (br. s, 2 H), 2.87 (t, *J*=5.72 Hz, 2 H), 2.60 (br. s, 2 H), 2.31 - 2.45 (m, 2 H), 2.12 (s, 3 H), 1.54 - 1.66 (m, 2 H).

[1653] **실시예 63: 3-(4-{2-[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-일)옥시]에틸}피페라진-1-일)-N-메틸프로판아마이드**



[1654]

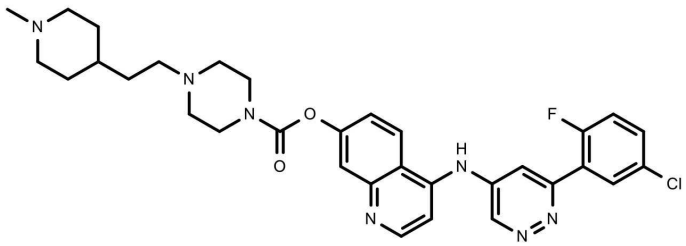
[1655] 메틸 3-(4-{2-[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-일)옥시]에틸}피페라진-1-일)프로파노에이트 (실시예 60, 49 mg, 0.09 mmol) 및 MeOH 내 메틸 아민 2 M (1.73 mL, 3.47 mmol)의 용액을 36 시간 동안 RT에서 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 조물질을 Biotage 실리카 NH 카트리지 (DCM 내지 3% MeOH) 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하였다. 적절한 분획을 수집하고 증발시키고, 물질을

DCM 내에 용해시키고, 용액을 NH_4Cl의 진한 용액으로 세척하였다. 유기상을 물로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압 하에 제거하여 연한 노란색 고체로서 3-(4-{2-[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-일)옥시]에틸}피페라진-1-일)-N-메틸프로판아마이드 (8 mg, 0.014 mmol, 16% 수율)를 얻었다.

[1656] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 564.7 (방법 2)

[1657] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로폼-d*) δ ppm 9.11 (d, *J*=2.64 Hz, 1 H), 8.80 (d, *J*=5.06 Hz, 1 H), 8.18 (dd, *J*=6.60, 2.64 Hz, 1 H), 8.02 - 8.10 (m, 1 H), 7.94 (d, *J*=9.24 Hz, 1 H), 7.63 - 7.68 (m, 1 H), 7.48 (d, *J*=2.20 Hz, 1 H), 7.36 - 7.45 (m, 2 H), 7.32 (d, *J*=5.06 Hz, 1 H), 7.25 (dd, *J*=9.24, 2.42 Hz, 1 H), 7.14 (dd, *J*=10.56, 8.80 Hz, 1 H), 4.31 (t, *J*=5.61 Hz, 2 H), 2.94 (t, *J*=5.61 Hz, 2 H), 2.81 (d, *J*=4.62 Hz, 3 H), 2.51 - 2.75 (m, 10 H), 2.37 - 2.45 (m, 2 H).

[1658] **실시예 64: 4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-일 4-[2-(1-메틸피페리딘-4-일)에틸]피페라진-1-카복실레이트**



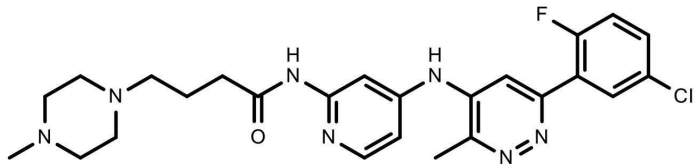
[1659]

[1660] 실시예 64는 4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-올 하이드로브로마이드 (중간체 101, 180 mg, 0.40 mmol) 및 1-[2-(1-메틸피페리딘-4-일)에틸]피페라진 (중간체 139, 170 mg, 0.8 mmol)으로부터 출발하여 실시예 45의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 노란색 고체로서 표제 화합물 (70 mg, 0.12 mmol, 28% 수율)을 얻었다.

[1661] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 604.4 (방법 2)

[1662] ^{1}H NMR (400 MHz, *DMSO-d$_6$*) δ ppm 9.85 (br. s, 1 H), 9.21 (br. s, 1 H), 8.60 - 8.84 (m, 1 H), 8.32 (d, *J*=9.2 Hz, 1 H), 8.01 (dd, *J*=6.5, 2.7 Hz, 1 H), 7.74 (br. s, 1 H), 7.70 (br. s, 1 H), 7.60 - 7.66 (m, 1 H), 7.37 - 7.58 (m, 3 H), 3.58 - 3.74 (m, 2 H), 3.39 - 3.54 (m, 2 H), 2.71 (br. d, *J*=11.4 Hz, 2 H), 2.39 - 2.48 (m, 4 H), 2.29 - 2.40 (m, 2 H), 2.12 (s, 3 H), 1.75 - 1.85 (m, 2 H), 1.62 (br. d, *J*=11.2 Hz, 2 H), 1.34 - 1.47 (m, 2 H), 1.06 - 1.31 (m, 3 H).

[1663] **실시예 65: N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-4-(4-메틸피페라진-1-일)뷰탄아마이드**



[1664]

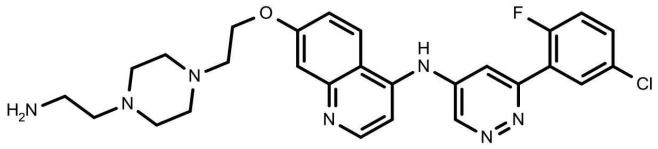
[1665] 실시예 65는 N-(4-브로모피리딘-2-일)-4-(4-메틸피페라진-1-일)뷰탄아마이드 (중간체 140, 98 mg, 0.25 mmol) 및 6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-아민 (중간체 90, 58 mg, 0.23 mmol)으로부터 출발하여 실시예 1의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 연한 노란색 고체로서 표제 화합물 (31 mg, 0.06 mmol, 28% 수율)을 얻었다.

[1666] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 498.7 (방법 2)

[1667] ^{1}H NMR (500 MHz, *클로로폼-d*) δ ppm 9.29 (s, 1 H), 8.20 (d, *J*=5.6 Hz, 1 H), 8.17 (dd, *J*=6.7, 2.7 Hz, 1 H), 8.04 (d, *J*=1.7 Hz, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.33 - 7.45 (m, 1 H), 7.12 (dd, *J*=10.2, 9.0 Hz, 1 H), 6.94 (dd, *J*=5.6, 2.0 Hz, 1 H), 6.18 (s, 1 H), 2.75 (s, 3 H), 2.31 (s, 3 H), 2.26 - 2.71 (m, 12 H), 1.92

(quin, *J*=6.7 Hz, 2 H).

[1668] **실시예 66: 7-{2-[4-(2-아미노에틸)피페라진-1-일]에톡시}-N-[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]퀴놀린-4-아민**



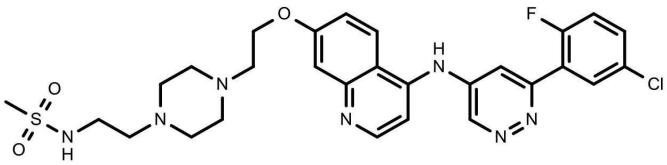
[1669]

[1670] 실시예 66은 *tert*-뷰틸 N-[2-(4-{2-[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-일)옥시]에틸}피페라진-1-일)에틸]카바메이트 (중간체 141, 100 mg, 0.16 mmol)로부터 출발하여 실시예 2의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 노란색 왁스로서 표제 화합물 (78 mg, 0.15 mmol, 93% 수율)을 얻었다.

[1671] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 522.7 (방법 2)

[1672] ^{1}H NMR (400 MHz, *DMSO-d*$_6$) δ ppm 9.18 (d, *J*=2.5 Hz, 1 H), 8.64 (br. d, *J*=4.6 Hz, 1 H), 8.18 (d, *J*=9.3 Hz, 1 H), 8.00 (dd, *J*=6.6, 2.7 Hz, 1 H), 7.69 (s, 1 H), 7.58 - 7.66 (m, 1 H), 7.45 (dd, *J*=10.6, 8.9 Hz, 1 H), 7.39 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H), 7.36 (br. d, *J*=2.9 Hz, 1 H), 7.29 (dd, *J*=9.2, 2.4 Hz, 1 H), 4.25 (t, *J*=5.6 Hz, 2 H), 2.76 (t, *J*=5.6 Hz, 2 H), 2.60 (t, *J*=6.5 Hz, 2 H), 2.35 - 2.60 (m, 8 H), 2.28 (t, *J*=6.5 Hz, 2 H).

[1673] **실시예 67: N-[2-(4-{2-[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-일)옥시]에틸}피페라진-1-일)에틸]메탄설폰아마이드**



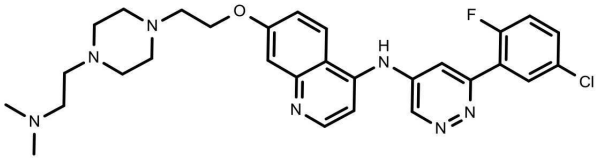
[1674]

[1675] 실시예 67은 7-{2-[4-(2-아미노에틸)피페라진-1-일]에톡시}-N-[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]퀴놀린-4-아민 (실시예 66, 78 mg, 0.15 mmol)으로부터 출발하여 실시예 36의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 노란색 고체로서 표제 화합물 (22 mg, 0.04 mmol, 25% 수율)을 얻었다.

[1676] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 600.7 (방법 2)

[1677] ^{1}H NMR (500 MHz, *클로로폼-d*) δ ppm 9.07 (d, *J*=2.9 Hz, 1 H), 8.79 (br. d, *J*=4.6 Hz, 1 H), 8.18 (dd, *J*=6.7, 2.7 Hz, 1 H), 7.88 (d, *J*=9.2 Hz, 1 H), 7.63 (br. d, *J*=1.5 Hz, 1 H), 7.47 (br. s, 1 H), 7.41 (ddd, *J*=8.8, 4.2, 2.9 Hz, 1 H), 7.21 - 7.33 (m, 2 H), 7.13 (dd, *J*=10.6, 8.9 Hz, 1 H), 6.91 (br. s, 1 H), 4.70 - 5.20 (m, 1 H), 4.29 (t, *J*=5.5 Hz, 2 H), 3.21 (br t, *J*=5.5 Hz, 2 H), 2.98 (s, 3 H), 2.92 (t, *J*=5.5 Hz, 2 H), 2.60 - 2.72 (m, 4 H), 2.48 - 2.59 (m, 6 H).

[1678] **실시예 68: N-[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]-7-[2-[4-[2-(다이메틸아미노)에틸]피페라진-1-일]에톡시]퀴놀린-4-아민**



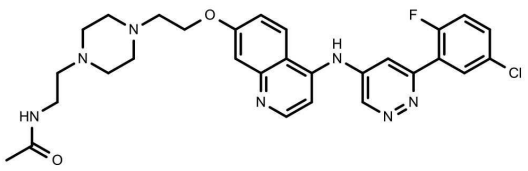
[1679]

[1680] 실시예 68은 7-{2-[4-(2-아미노에틸)피페라진-1-일]에톡시}-N-[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]퀴놀린-4-아민 (실시예 66, 110 mg, 0.21 mmol)으로부터 출발하여 실시예 55의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 연한 노란색 고체로서 표제 화합물 (25 mg, 0.04 mmol, 22% 수율)을 얻었다.

[1681] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 550.7 (방법 2)

[1682] ^{1}H NMR (500 MHz, *클로로폼-d*) δ ppm 9.09 (d, *J*=2.86 Hz, 1 H), 8.80 (d, *J*=4.84 Hz, 1 H), 8.16 (dd, *J*=6.60, 2.86 Hz, 1 H), 7.90 (d, *J*=9.24 Hz, 1 H), 7.63 (dd, *J*=2.53, 1.65 Hz, 1 H), 7.47 (s, 1 H), 7.41 (ddd, *J*=8.80, 4.29, 2.75 Hz, 1 H), 7.21 - 7.34 (m, 3 H), 7.13 (dd, *J*=10.56, 8.80 Hz, 1 H), 4.29 (t, *J*=5.72 Hz, 2 H), 2.92 (t, *J*=5.61 Hz, 2 H), 2.62 - 2.74 (m, 4 H), 2.42 - 2.62 (m, 8 H), 2.27 (s, 6 H).

[1683] **실시예 69: N-[2-(4-{2-[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-일)옥시]에틸}피페라진-1-일)에틸]아세트아마이드**

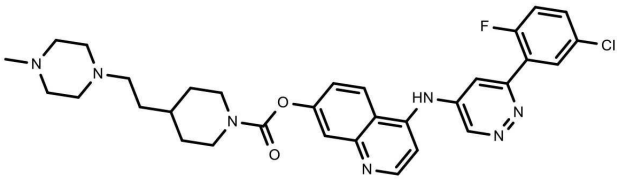
[1684] 

[1685] 실시예 69는 7-{2-[4-(2-아미노에틸)피페라진-1-일]에톡시}-N-[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]퀴놀린-4-아민 (실시예 66, 50 mg, 0.1 mmol)으로부터 출발하여 실시예 35의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 노란색 고체로서 표제 화합물 (24 mg, 0.04 mmol, 44% 수율)을 얻었다.

[1686] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 564.7 (방법 2)

[1687] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로폼-d*) δ ppm 9.12 (d, *J*=2.64 Hz, 1 H), 8.79 (d, *J*=5.06 Hz, 1 H), 8.16 (dd, *J*=6.71, 2.75 Hz, 1 H), 7.94 (d, *J*=9.02 Hz, 1 H), 7.65 (dd, *J*=2.53, 1.65 Hz, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 7.47 (d, *J*=2.42 Hz, 1 H), 7.41 (ddd, *J*=8.80, 4.18, 2.86 Hz, 1 H), 7.31 (d, *J*=5.06 Hz, 1 H), 7.24 (dd, *J*=9.24, 2.42 Hz, 1 H), 7.13 (dd, *J*=10.56, 8.80 Hz, 1 H), 6.06 (br. s, 1 H), 4.29 (t, *J*=5.61 Hz, 2 H), 3.36 (q, *J*=5.58 Hz, 2 H), 2.93 (t, *J*=5.61 Hz, 2 H), 2.66 (br. s, 4 H), 2.45 - 2.59 (m, 6 H), 2.45 - 2.60 (m, 6 H), 2.01 (s, 3 H).

[1688] **실시예 70: 4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-일 4-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]피페리딘-1-카복실레이트**

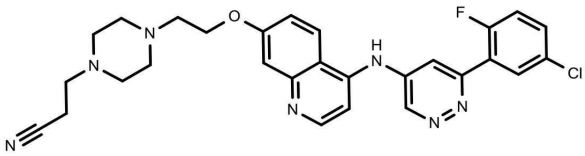
[1689] 

[1690] 실시예 70은 4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-올 하이드로브로마이드 (중간체 101, 200 mg, 0.45 mmol) 및 1-메틸-4-[2-(피페리딘-4-일)에틸]피페라진 (중간체 143, 140 mg, 0.66 mmol)으로부터 출발하여 실시예 45의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 노란색 고체로서 표제 화합물 (70 mg, 0.12 mmol, 26% 수율)을 얻었다.

[1691] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 604.8 (방법 2)

[1692] ^{1}H NMR (500 MHz, *DMSO-d$_6$*) δ ppm 9.84 (br. s, 1 H), 9.23 (br. s, 1 H), 8.75 (br. s, 1 H), 8.31 (d, *J*=9.2 Hz, 1 H), 8.01 (dd, *J*=6.6, 2.7 Hz, 1 H), 7.75 (br. s, 1 H), 7.70 (br. s, 1 H), 7.61 - 7.66 (m, 1 H), 7.53 (br. s, 1 H), 7.46 (dd, *J*=10.5, 8.9 Hz, 2 H), 3.96 - 4.28 (m, 2 H), 2.83 - 3.15 (m, 2 H), 2.16 - 2.47 (m, 10 H), 2.14 (s, 3 H), 1.67 - 1.81 (m, 2 H), 1.50 - 1.62 (m, 1 H), 1.41 (q, *J*=7.0 Hz, 2 H), 1.05 - 1.32 (m, 2 H).

[1693] **실시예 71: 3-(4-{2-[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-일)옥시]에틸}피페라진-1-일)프로판나이트릴**



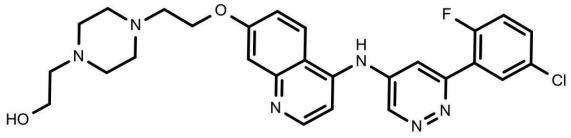
[1694]

[1695] 건조 DMF (0.68 mL) 내 3-브로모프로판나이트릴 (30 mg, 0.22 mmol), N-[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]-7-[2-(피페라진-1-일)에톡시]퀴놀린-4-아민 (실시예 9, 80 mg, 0.17 mmol) 및 K_2CO_3 (47 mg, 0.34 mmol)의 혼합물을 50℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고 여과하였다. 용액을 물로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조물질을 Biotage C18 카트리지 (H_2O+ 0.1% NH_4OH 내지 50% MeCN) 상에서 역 플래시 크로마토그래피로 정제하였다. 적절한 분획을 결합하고, 이렇게 얻은 물질을 Biotage 실리카 NH 카트리지 (DCM 내지 1.5% MeOH) 상에서 플래시 크로마토그래피로 추가로 정제하여 연한 노란색 고체로서 3-(4-{2-[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-일)옥시]에틸}피페라진-1-일)프로판나이트릴 (10 mg, 0.02 mmol, 11% 수율)을 얻었다.

[1696] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 532.3 (방법 2)

[1697] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로폼-d*) δ ppm 9.07 (d, *J*=2.5 Hz, 1 H), 8.79 (d, *J*=4.9 Hz, 1 H), 8.17 (dd, *J*=6.6, 2.7 Hz, 1 H), 7.87 (d, *J*=9.2 Hz, 1 H), 7.58 - 7.68 (m, 1 H), 7.47 (d, *J*=1.7 Hz, 1 H), 7.41 (dt, *J*=8.7, 3.5 Hz, 1 H), 7.25 - 7.33 (m, 2 H), 7.13 (dd, *J*=10.4, 8.9 Hz, 1 H), 6.94 (s, 1 H), 4.28 (t, *J*=5.6 Hz, 2 H), 2.92 (t, *J*=5.6 Hz, 2 H), 2.70 - 2.77 (m, 2 H), 2.55 - 2.70 (m, 8 H), 2.49 - 2.55 (m, 2 H).

[1698] **실시예 72: 2-(4-{2-[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-일)옥시]에틸}피페라진-1-일)에탄-1-올**



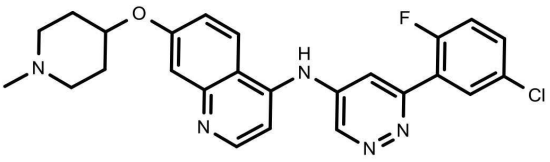
[1699]

[1700] MeCN (0.50 mL) 내 N-[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]-7-[2-(피페라진-1-일)에톡시]퀴놀린-4-아민 (실시예 9, 20 mg, 0.04 mmol)의 혼합물에 TEA (0.12 mL, 0.84 mmol), 및 2-브로모에탄올 (0.02 mL, 0.33 mmol)을 이어서 첨가하고, 생성된 반응 혼합물을 RT에서 36시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 조물질을 Biotage C18 카트리지 (H_2O + 0.2% NH_4OH 내지 100% MeCN) 상에서 역 플래시 크로마토그래피로 정제하여 연한 노란색 고체로서 2-(4-{2-[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-일)옥시]에틸}피페라진-1-일)에탄-1-올 (6 mg, 0.01 mmol, 27% 수율)을 얻었다.

[1701] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 523.3 (방법 2)

[1702] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로폼-d*) δ ppm 9.09 (d, *J*=2.4 Hz, 1 H), 8.78 (d, *J*=4.9 Hz, 1 H), 8.15 (dd, *J*=6.7, 2.6 Hz, 1 H), 7.90 (d, *J*=9.2 Hz, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 7.46 (d, *J*=1.4 Hz, 1 H), 7.40 (dt, *J*=8.6, 3.5 Hz, 1 H), 7.30 (br. d, *J*=4.9 Hz, 1 H), 7.22 - 7.26 (m, 1 H), 7.18 - 7.28 (m, 1 H), 7.12 (dd, *J*=10.4, 9.0 Hz, 1 H), 4.29 (t, *J*=5.6 Hz, 2 H), 3.63 (br t, *J*=5.1 Hz, 2 H), 2.92 (t, *J*=5.6 Hz, 2 H), 2.80 (br. s, 1 H), 2.50 - 2.75 (m, 10 H).

[1703] **실시예 73: N-[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]-7-[(1-메틸피페리딘-4-일)옥시]퀴놀린-4-아민**



[1704]

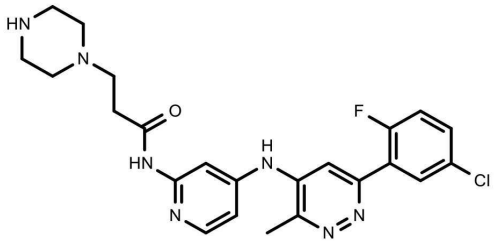
[1705] N-[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]-7-(피페리딘-4-일옥시)퀴놀린-4-아민 (중간체 146, 129 mg, 0.29 mmol), 물 중 폼알데하이드 37% w/w의 용액 (0.11 mL, 1.43 mmol), 및 아세트산 한 방울의 혼합물을 0℃

에서 2분 동안 교반하고, 그러고 나서 소듐 트라이아세톡시보로하이드라이드 (91 mg, 0.43 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 RT에서 밤새 교반하였다. 상기 혼합물을 농축시키고, 생성된 조물질을 DCM 내에 용해시켰다. 유기상을 물 ($NaHCO_3$로 보정된 pH) 및 브라인으로 세척하였다. 유기상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 생성된 조물질을 Biotage C18 카트리지 (H_2O 내지 100% MeCN, 그러고 나서 100% MeOH) 상에서 역 플래시 크로마토그래피로 정제하여 노란색 고체로서 N-[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]-7-[(1-메틸피페리딘-4-일)옥시]퀴놀린-4-아민 (62 mg, 0.13 mmol, 47% 수율)을 얻었다.

[1706] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 464.3 (방법 2)

[1707] ^{1}H NMR (400 MHz, *DMSO-d$_6$*) δ ppm 9.81 (br. s, 1 H), 9.15 (br. d, *J*=1.9 Hz, 1 H), 8.60 (br. d, *J*=4.4 Hz, 1 H), 8.19 (d, *J*=9.2 Hz, 1 H), 7.99 (dd, *J*=6.6, 2.7 Hz, 1 H), 7.66 (br. s, 1 H), 7.62 (ddd, *J*=8.8, 4.2, 2.8 Hz, 1 H), 7.45 (dd, *J*=10.6, 8.9 Hz, 1 H), 7.37 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H), 7.32 (br. d, *J*=2.9 Hz, 1 H), 7.26 (dd, *J*=9.2, 2.2 Hz, 1 H), 4.61 (tt, *J*=7.9, 3.8 Hz, 1 H), 2.57 - 2.73 (m, 2 H), 2.21 - 2.30 (m, 2 H), 2.20 (s, 3 H), 1.93 - 2.08 (m, 2 H), 1.65 - 1.78 (m, 2 H).

[1708] **실시예 74: N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-3-(피페라진-1-일)프로판아마이드**



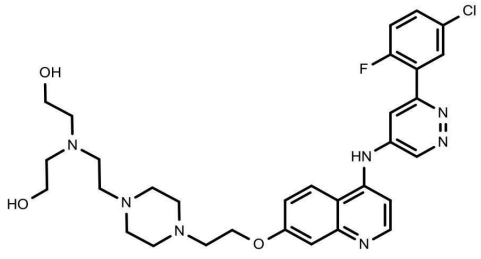
[1709]

[1710] 실시예 74는 *tert*-뷰틸 4-{2-[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)카바모일]에틸}피페라진-1-카복실레이트 (중간체 147, 90 mg, 0.16 mmol)로부터 출발하여 실시예 2의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 백색 고체로서 표제 화합물 (55 mg, 0.12 mmol, 74% 수율)을 얻었다.

[1711] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 470.3 (방법 2)

[1712] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로폼-d*) δ ppm 11.37 (br. s, 1 H), 8.22 (d, *J*=5.6 Hz, 1 H), 8.16 (dd, *J*=6.6, 2.6 Hz, 1 H), 8.02 (d, *J*=1.9 Hz, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 7.34 - 7.45 (m, 1 H), 7.12 (dd, *J*=10.3, 9.0 Hz, 1 H), 6.93 (dd, *J*=5.6, 2.1 Hz, 1 H), 6.20 (s, 1 H), 3.08 (t, *J*=4.8 Hz, 4 H), 2.76 (s, 3 H), 2.73 - 2.79 (m, 2 H), 2.64 (br. s, 4 H), 2.54 - 2.58 (m, 2 H).

[1713] **실시예 75: 2-{[2-(4-{2-[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-일)옥시]에틸}피페라진-1-일)에틸](2-하이드록시에틸)아미노}에탄-1-올**



[1714]

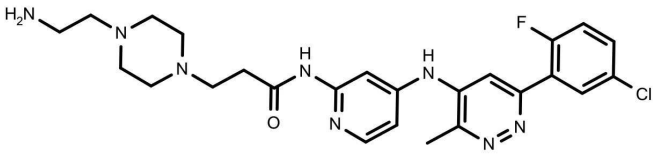
[1715] MeCN (1.5 mL) 및 MeOH (0.15 mL) 내 7-{2-[4-(2-아미노에틸)피페라진-1-일]에톡시}-N-[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]퀴놀린-4-아민 (실시예 66, 70 mg, 0.13 mmol)의 혼합물에, TEA (0.37 mL, 2.68 mmol), 및 2-브로모에탄올 (0.11 mL, 1.61 mmol)을 이어서 첨가하고, 생성된 반응 혼합물을 RT에서 24시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 조물질을 Biotage 실리카 NH 카트리지 (DCM 내지 3% MeOH) 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하고, 적절한 분획을 수집하고 Biotage C18 카트리지 (H_2O + 0.2 % NH_4OH 내지 30% MeCN) 상에서 역상 플래시 크로마토그래피로 추가로 정제하여 연한 노란색의 유리질(glassy) 고체로서 2-{[2-

(4-{2-[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-일)옥시]에틸}피페라진-1-일)에틸](2-하이드록시에틸)아미노}에탄-1-올 (6 mg, 0.01 mmol, 7 % 수율)을 얻었다.

[1716] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 610.4 (방법 2)

[1717] ^{1}H NMR (500 MHz, *클로로폼-d*) δ ppm 9.11 (d, *J*=2.7 Hz, 1 H), 8.75 (br. d, *J*=3.4 Hz, 1 H), 8.13 (dd, *J*=6.7, 2.7 Hz, 1 H), 7.90 (d, *J*=9.2 Hz, 1 H), 7.64 (dd, *J*=2.5, 1.7 Hz, 1 H), 7.60 (br. s, 1 H), 7.42 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H), 7.39 (ddd, *J*=8.8, 4.3, 2.7 Hz, 1 H), 7.28 (br. s, 1 H), 7.21 (dd, *J*=9.2, 2.5 Hz, 1 H), 7.11 (dd, *J*=10.6, 8.8 Hz, 1 H), 4.24 (t, *J*=5.5 Hz, 2 H), 3.59 (t, *J*=5.1 Hz, 4 H), 2.87 (t, *J*=5.5 Hz, 2 H), 2.73 (t, *J*=5.1 Hz, 4 H), 2.67 - 2.71 (m, 2 H), 2.47 - 2.52 (m, 2 H), 2.43 - 2.77 (m, 8 H).

[1718] **실시예 76: 3-[4-(2-아미노에틸)피페라진-1-일]-N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)프로판아마이드**



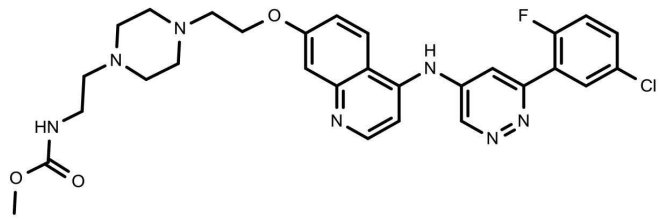
[1719]

[1720] 실시예 76은 *tert*-뷰틸 N-[2-(4-{2-[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)카바모일]에틸}피페라진-1-일)에틸]카바메이트 (중간체 148, 49 mg, 0.08 mmol)로부터 출발하여 실시예 2의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 노란색 유리질 고체로서 표제 화합물 (34 mg, 0.07 mmol, 83% 수율)을 얻었다.

[1721] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 513.4 (방법 2)

[1722] ^{1}H NMR (400 MHz, *DMSO-d*$_6$) δ ppm 10.63 (s, 1H), 8.14 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.98 (dd, *J* = 6.6, 2.8 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.60 (ddd, *J* = 8.8, 4.2, 2.8 Hz, 1H), 7.42 (dd, *J* = 10.6, 8.8 Hz, 1H), 6.96 (dd, *J* = 5.7, 2.1 Hz, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.59 (t, *J* = 6.9 Hz, 4H), 2.54 - 2.50 (m, 2H), 2.45 - 2.33 (m, 8H), 2.26 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H).

[1723] **실시예 77: 메틸 N-[2-(4-{2-[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-일)옥시]에틸}피페라진-1-일)에틸]카바메이트**



[1724]

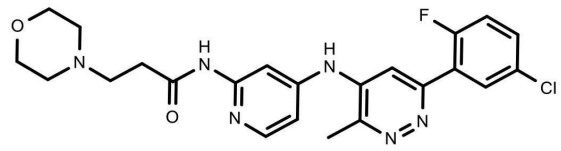
[1725] 0℃에서 그리고 N_2 하에서, DCM (1 mL) 내 7-{2-[4-(2-아미노에틸)피페라진-1-일]에톡시}-N-[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]퀴놀린-4-아민 (실시예 66, 96 mg, 0.18 mmol) 및 TEA (0.05 mL, 0.37 mmol)의 교반 용액에, 메틸 클로로포메이트 (0.02 mL, 0.20 mmol)를 첨가하고, 생성된 반응 혼합물을 5분 동안 0℃에서 교반하고, 그러고 나서 얼음조를 제거하고 반응 혼합물을 RT에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM으로 희석시키고, $NaHCO_3$의 포화 용액으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 조물질을 Biotage 실리카 NH 카트리지 (DCM 내지 3% MeOH) 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 백색 고체로서 메틸 N-[2-(4-{2-[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-일)옥시]에틸}피페라진-1-일)에틸]카바메이트 (32 mg, 0.05 mmol, 30% 수율)를 얻었다.

[1726] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 580.4 (방법 2)

[1727] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로폼-d*) δ ppm 9.08 (d, *J*=2.6 Hz, 1 H), 8.79 (d, *J*=5.0 Hz, 1 H), 8.15 (dd, *J*=6.6, 2.6 Hz, 1 H), 7.89 (d, *J*=9.2 Hz, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 7.46 (d, *J*=1.8 Hz, 1 H), 7.40 (ddd, *J*=8.8, 4.2, 2.9 Hz, 1 H), 7.30 (d, *J*=5.0 Hz, 1 H), 7.23 - 7.27 (m, 1 H), 7.05 - 7.20 (m, 2 H), 4.90 - 5.39 (m, 1

H), 4.28 (t, *J*=5.6 Hz, 2 H), 3.68 (s, 3 H), 3.29 (br. d, *J*=5.0 Hz, 2 H), 2.91 (t, *J*=5.6 Hz, 2 H), 2.34 - 2.76 (m, 10 H).

[1728] **실시예 78: N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-3-(모폴린-4-일)프로판아마이드**



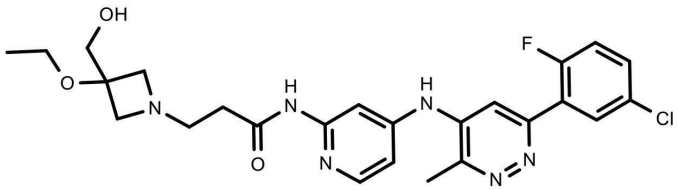
[1729]

[1730] 실시예 78은 N-(4-브로모피리딘-2-일)-3-(모폴린-4-일)프로판아마이드 (중간체 37, 120 mg, 0.38 mmol), 및 6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-아민 (중간체 90, 70 mg, 0.29 mmol)로부터 출발하여 실시예 3의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 연한 노란색 고체로서 표제 화합물 (43 mg, 0.09 mmol, 31% 수율)을 얻었다.

[1731] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 471.3 (방법 1)

[1732] ^{1}H NMR (400 MHz, *DMSO-d$_6$*) δ ppm 10.60 (s, 1 H), 8.85 (s, 1 H), 8.13 (d, *J*=5.5 Hz, 1 H), 8.07 (s, 1 H), 7.98 (dd, *J*=6.6, 2.6 Hz, 1 H), 7.68 - 7.73 (m, 1 H), 7.57 - 7.64 (m, 1 H), 7.42 (dd, *J*=10.4, 8.9 Hz, 1 H), 6.96 (dd, *J*=5.7, 2.0 Hz, 1 H), 3.56 (t, *J*=4.5 Hz, 4 H), 2.67 (s, 3 H), 2.59 - 2.64 (m, 2 H), 2.52 - 2.57 (m, 2 H), 2.37 - 2.44 (m, 4 H).

[1733] **실시예 79: N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-3-[3-에톡시-3-(하이드록시메틸)아제티딘-1-일]프로판아마이드**



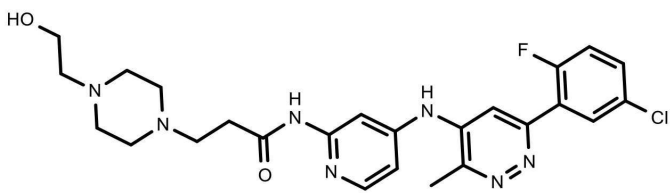
[1734]

[1735] 실시예 79는 N-(4-브로모피리딘-2-일)-3-[3-에톡시-3-(하이드록시메틸)아제티딘-1-일]프로판아마이드 (중간체 149, 126 mg, 0.35 mmol) 및 6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-아민 (중간체 90, 70 mg, 0.29 mmol)으로부터 출발하여 실시예 1의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 연한 노란색 고체로서 표제 화합물 (102 mg, 0.2 mmol, 67% 수율)을 얻었다.

[1736] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 515.6 (방법 2)

[1737] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로폼-d*) δ ppm 11.40 (s, 1 H), 8.19 (d, *J*=5.6 Hz, 1 H), 8.16 (dd, *J*=6.6, 2.7 Hz, 1 H), 7.99 (d, *J*=1.9 Hz, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.39 (ddd, *J*=8.8, 4.2, 2.8 Hz, 1 H), 7.13 (dd, *J*=10.4, 8.9 Hz, 1 H), 6.92 (dd, *J*=5.7, 2.1 Hz, 1 H), 6.23 (s, 1 H), 3.97 (s, 2 H), 3.59 (d, *J*=8.2 Hz, 2 H), 3.52 (q, *J*=6.9 Hz, 2 H), 3.15 (d, *J*=8.1 Hz, 2 H), 2.91 (t, *J*=5.8 Hz, 2 H), 2.75 (s, 3 H), 2.44 (t, *J*=5.8 Hz, 2 H), 1.24 (t, *J*=7.0 Hz, 3 H).

[1738] **실시예 80: N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-3-[4-(2-하이드록시에틸)피페라진-1-일]프로판아마이드**



[1739]

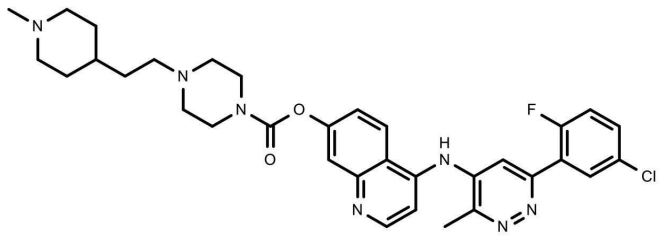
[1740] 실시예 80은 DMF (0.4 mL) 내 N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-

3-(피페라진-1-일)프로판아마이드 (실시예 74, 37 mg, 0.08 mmol)로부터 출발하여 실시예 72의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 오프 화이트색 고체로서 표제 화합물 (20 mg, 0.04 mmol, 50% 수율)을 얻었다.

[1741] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 514.3 (방법 2)

[1742] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로폼-d*) δ ppm 11.21 (br. s, 1 H), 8.21 (d, *J*=5.7 Hz, 1 H), 8.16 (dd, *J*=6.7, 2.8 Hz, 1 H), 8.02 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H), 7.78 (d, *J*=1.3 Hz, 1 H), 7.38 (ddd, *J*=8.7, 4.2, 2.9 Hz, 1 H), 7.12 (dd, *J*=10.6, 8.8 Hz, 1 H), 6.93 (dd, *J*=5.5, 2.2 Hz, 1 H), 6.27 (s, 1 H), 3.66 (t, *J*=5.4 Hz, 2 H), 2.75 (s, 3 H), 2.60 - 2.82 (m, 12 H), 2.53 - 2.59 (m, 2 H).

[1743] **실시예 81: 4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-일 4-[2-(1-메틸피페리딘-4-일)에틸]피페라진-1-카복실레이트**



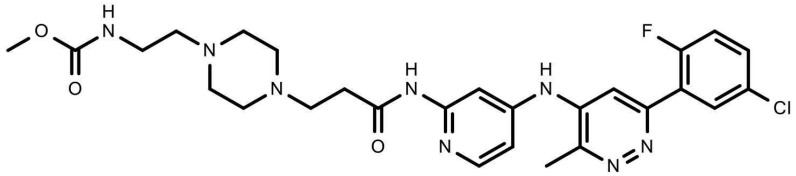
[1744]

[1745] 실시예 81은 4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-올 하이드로브로마이드 (중간체 151, 150 mg, 0.32 mmol) 및 1-[2-(1-메틸피페리딘-4-일)에틸]피페라진 (중간체 139, 137 mg, 0.65 mmol)으로부터 출발하여 실시예 45의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 노란색 고체로서 표제 화합물 (50 mg, 0.08 mmol, 25% 수율)을 얻었다.

[1746] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 620.5 (방법 2)

[1747] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로폼-d*) δ ppm 8.84 (d, *J*=5.1 Hz, 1 H), 8.15 (dd, *J*=6.7, 2.7 Hz, 1 H), 7.90 (d, *J*=9.2 Hz, 1 H), 7.86 (d, *J*=2.3 Hz, 1 H), 7.62 (d, *J*=1.4 Hz, 1 H), 7.44 (dd, *J*=9.1, 2.4 Hz, 1 H), 7.38 (ddd, *J*=8.8, 4.3, 2.6 Hz, 1 H), 7.30 (d, *J*=5.1 Hz, 1 H), 7.09 (dd, *J*=10.6, 8.8 Hz, 1 H), 6.52 (s, 1 H), 3.52 - 3.90 (m, 4 H), 2.74 - 2.95 (m, 5 H), 2.54 (br. d, *J*=2.2 Hz, 4 H), 2.39 - 2.48 (m, 2 H), 2.28 (s, 3 H), 1.83 - 2.01 (m, 2 H), 1.68 - 1.77 (m, 2 H), 1.42 - 1.55 (m, 3 H), 1.23 - 1.40 (m, 2 H).

[1748] **실시예 82: 메틸 N-[2-(4-{2-[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)카바모일]에틸}피페라진-1-일)에틸]카바메이트**



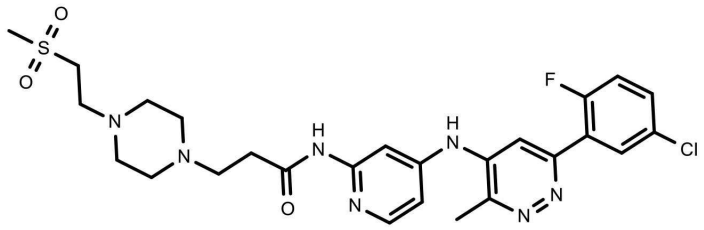
[1749]

[1750] 실시예 82는 3-[4-(2-아미노에틸)피페라진-1-일]-N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)프로판아마이드 (실시예 76, 57 mg, 0.11 mmol)로부터 출발하여 실시예 77의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 연한 노란색 고체로서 표제 화합물 (40 mg, 0.07 mmol, 63% 수율)을 얻었다.

[1751] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 571.7 (방법 2)

[1752] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로폼-d*) δ 11.25 (s, 1 H), 8.22 (d, *J*=5.7 Hz, 1 H), 8.17 (dd, *J*=6.7, 2.7 Hz, 1 H), 8.01 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H), 7.79 (d, *J*=1.2 Hz, 1 H), 7.39 (ddd, *J*=8.8, 4.2, 2.9 Hz, 1 H), 7.12 (dd, *J*=10.5, 8.9 Hz, 1 H), 6.93 (dd, *J*=5.6, 2.1 Hz, 1 H), 6.18 (s, 1 H), 5.18 (br. s, 1 H), 3.69 (s, 3 H), 3.22 - 3.39 (m, 2 H), 2.73 - 2.81 (m, 5 H), 2.65 (br. s, 8 H), 2.52 - 2.60 (m, 4 H).

[1753] **실시예 83: N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-3-[4-(2-메탄설포닐에틸)피페라진-1-일]프로판아마이드**



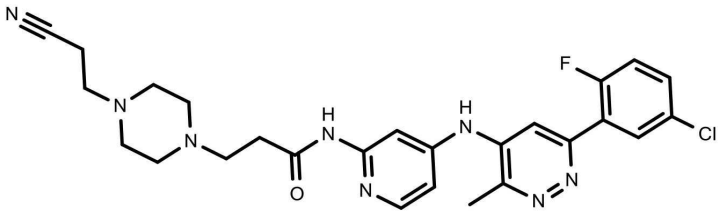
[1754]

[1755] 실시예 83은 N-(4-브로모피리딘-2-일)-3-[4-(2-메탄설포닐에틸)피페라진-1-일]프로판아마이드 (중간체 152, 116 mg, 0.28 mmol) 및 6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-아민 (중간체 90, 60 mg, 0.25 mmol)으로부터 출발하여 실시예 1의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 오프 화이트색 고체로서 표제 화합물 (65 mg, 0.11 mmol, 45% 수율)을 얻었다.

[1756] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 577.1 (방법 2)

[1757] ^{1}H NMR (600 MHz, *클로로폼-d*) δ ppm 11.10 (s, 1 H), 8.22 (d, *J*=5.6 Hz, 1 H), 8.17 (dd, *J*=6.7, 2.7 Hz, 1 H), 8.01 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H), 7.79 (d, *J*=1.2 Hz, 1 H), 7.39 (ddd, *J*=8.8, 4.2, 2.7 Hz, 1 H), 7.12 (dd, *J*=10.5, 8.7 Hz, 1 H), 6.93 (dd, *J*=5.6, 2.1 Hz, 1 H), 6.19 (s, 1 H), 3.19 (t, *J*=6.4 Hz, 2 H), 3.05 (s, 3 H), 2.98 (t, *J*=6.4 Hz, 2 H), 2.76 (s, 3 H), 2.75 - 2.79 (m, 2 H), 2.58 - 2.80 (m, 8 H), 2.51 - 2.59 (m, 2 H).

[1758] **실시예 84: N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-3-[4-(2-사이아노에틸)피페라진-1-일]프로판아마이드**



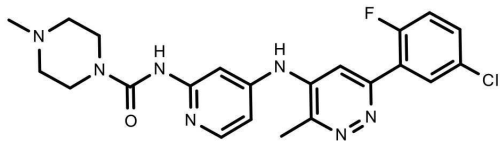
[1759]

[1760] 실시예 84는 DMF (0.69 mL) 내 N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-3-(피페라진-1-일)프로판아마이드 (실시예 74, 64 mg, 0.14 mmol) 및 3-브로모프로판나이트릴 (28 mg, 0.21 mmol)로부터 출발하여 실시예 72의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 백색 고체로서 표제 화합물 (44 mg, 0.08 mmol, 61% 수율)을 얻었다.

[1761] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 525.1 (방법 2)

[1762] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로폼-d*) δ ppm 11.19 (s, 1 H), 8.21 (d, *J*=5.7 Hz, 1 H), 8.16 (dd, *J*=6.7, 2.7 Hz, 1 H), 8.01 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H), 7.79 (d, *J*=1.2 Hz, 1 H), 7.39 (ddd, *J*=8.7, 4.2, 2.7 Hz, 1 H), 7.12 (dd, *J*=10.6, 8.8 Hz, 1 H), 6.93 (dd, *J*=5.7, 2.2 Hz, 1 H), 6.24 (s, 1 H), 2.76 - 2.82 (m, 4 H), 2.75 (s, 3 H), 2.61 - 2.74 (m, 8 H), 2.52 - 2.61 (m, 4 H).

[1763] **실시예 85: N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-4-메틸피페라진-1-카복스아마이드**



[1764]

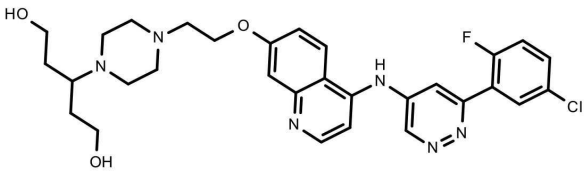
[1765] 피리딘 (0.56 mL) 내 N-4-[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]피리딘-2,4-다이아민 (중간체 156, 42 mg, 0.11 mmol) 및 DIPEA (0.06 mL, 0.33 mmol)의 용액을 4-메틸-1-피페라진카보닐 클로라이드 하이드로클로라이드 (33.5 mg, 0.17 mmol)로 처리하고 RT에서 4시간 동안 교반하였다. 반응물을 몇방울의 물을 첨가하여 켄치하고, 그러고 나서 톨루엔으로 희석시키고, 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 Biotage 실리카 카트리지 (DCM 내지 2% MeOH) 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하고, 적절한 분획을 수집하고 산성 조건에서 HPLC

정제를 적용하여 대응하는 포름 염(formic salt)을 얻었다. 이 물질을 PL-HCO_3 카트리지로 처리하여 오프 화이트색 고체로서 N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-4-메틸피페라진-1-카복스아마이드 (16 mg, 0.03 mmol, 31% 수율)를 얻었다.

[1766] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 456.4 (방법 2)

[1767] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로폼-d*) δ ppm 8.08 - 8.22 (m, 2 H), 7.86 (d, *J*=1.8 Hz, 1 H), 7.79 (d, *J*=1.0 Hz, 1 H), 7.39 (ddd, *J*=8.8, 4.2, 2.9 Hz, 1 H), 7.26 (br. s, 1 H), 7.12 (dd, *J*=10.5, 8.9 Hz, 1 H), 6.89 (dd, *J*=5.6, 2.0 Hz, 1 H), 6.21 (s, 1 H), 3.46 - 3.60 (m, 4 H), 2.73 (s, 3 H), 2.42 - 2.52 (m, 4 H), 2.34 (s, 3 H).

[1768] **실시예 86: 3-(4-{2-[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-일)옥시]에틸}피페라진-1-일)펜탄-1,5-다이올**

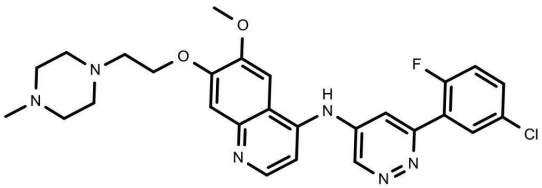
[1769] 

[1770] 0℃에서 그리고 N_2 분위기 하에서, THF (4 mL) 내 1,5-다이메틸 3-(4-{2-[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-일)옥시]에틸}피페라진-1-일)펜탄다이오에이트 (중간체 157, 85 mg, 0.13 mmol)의 교반 용액에, THF 내 $LiAlH_4$ 2M 용액 (0.27 mL, 0.54 mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 5분 동안 0℃에서 교반하고, 그러고 나서 얼음조를 제거하고, 반응 혼합물을 RT에 이르도록 두고 40분 동안 교반하였다. 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 가스 방출(evolution)이 멈출 때까지 $Na_2SO_4 \cdot 10H_2O$로 켄치하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물에 DCM을 넣었다. 혼합물을 DCM으로 세척하면서 여과하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 조물질을 Biotage C18 카트리지 (H_2O + 0.2 % NH_4OH 내지 65% MeCN) 상에서 역상 플래시 크로마토그래피로 정제하여 연한 노란색 고체로서 3-(4-{2-[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-일)옥시]에틸}피페라진-1-일)펜탄-1,5-다이올 (25 mg, 0.04 mmol, 32 % 수율)을 얻었다.

[1771] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 581.8 (방법 2)

[1772] ^{1}H NMR (500 MHz, *DMSO-d$_6$*) δ ppm 9.47 - 10.14 (m, 1 H), 9.09 - 9.23 (m, 1 H), 8.57 - 8.73 (m, 1 H), 8.18 (d, *J*=9.2 Hz, 1 H), 8.00 (dd, *J*=6.6, 2.7 Hz, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 7.60 - 7.65 (m, 1 H), 7.45 (dd, *J*=10.6, 8.9 Hz, 1 H), 7.31 - 7.41 (m, 2 H), 7.28 (dd, *J*=9.2, 2.3 Hz, 1 H), 4.57 (br. s, 2 H), 4.24 (t, *J*=5.7 Hz, 2 H), 3.38 - 3.56 (m, 4 H), 2.75 (t, *J*=5.6 Hz, 2 H), 2.64 - 2.71 (m, 1 H), 2.45 - 2.56 (m, 8 H), 1.66 (dq, *J*=13.8, 7.0 Hz, 2 H), 1.24 - 1.42 (m, 2 H).

[1773] **실시예 87: N-[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]-6-메톡시-7-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]퀴놀린-4-아민**

[1774] 

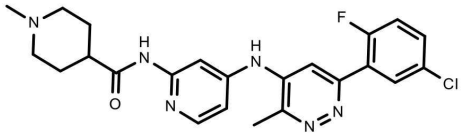
[1775] 실시예 87은 4-클로로-6-메톡시-7-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]퀴놀린 (중간체 158, 99 mg, 0.29 mmol) 및 6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-아민 (중간체 3, 60 mg, 0.27 mmol)으로부터 출발하여 실시예 3의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 노란색 고체로서 표제 화합물 (68 mg, 0.13 mmol, 48% 수율)을 얻었다.

[1776] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 523.3 (방법 2)

[1777] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로폼-d*) δ ppm 9.06 (d, *J*=2.6 Hz, 1 H), 8.68 (d, *J*=4.9 Hz, 1 H), 8.06 (dd, *J*=6.6,

2.7 Hz, 1 H), 7.49 - 7.58 (m, 2 H), 7.45 (s, 1 H), 7.36 (ddd, *J*=8.7, 4.2, 2.8 Hz, 1 H), 7.29 (d, *J*=4.9 Hz, 1 H), 7.19 (s, 1 H), 7.08 (dd, *J*=10.4, 8.9 Hz, 1 H), 4.32 (t, *J*=6.0 Hz, 2 H), 3.89 (s, 3 H), 2.96 (t, *J*=5.9 Hz, 2 H), 2.66 (br. s, 4 H), 2.47 (br. s, 4 H), 2.28 (s, 3 H).

[1778] **실시예 88: N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-1-메틸피페리딘-4-카복스아마이드**



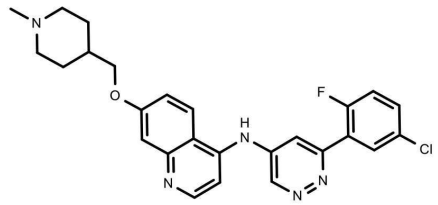
[1779]

[1780] 실시예 88은 N-(4-브로모피리딘-2-일)-1-메틸피페리딘-4-카복스아마이드 (중간체 45, 69 mg, 0.23 mmol) 및 6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-아민 (중간체 90, 50 mg, 0.21 mmol)으로부터 출발하여 실시예 3의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 백색 고체로서 표제 화합물 (41 mg, 0.09 mmol, 43% 수율)을 얻었다.

[1781] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 455.3 (방법 2)

[1782] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로폼-d*) δ ppm 8.20 (d, *J*=5.7 Hz, 1 H), 8.17 (dd, *J*=6.7, 2.7 Hz, 1 H), 8.07 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H), 7.97 (s, 1 H), 7.80 (d, *J*=1.2 Hz, 1 H), 7.39 (ddd, *J*=8.8, 4.3, 2.8 Hz, 1 H), 7.12 (dd, *J*=10.6, 8.8 Hz, 1 H), 6.97 (dd, *J*=5.7, 2.2 Hz, 1 H), 6.19 (s, 1 H), 2.95 (br. d, *J*=11.5 Hz, 2 H), 2.74 (s, 3 H), 2.31 (s, 3 H), 2.21 - 2.33 (m, 1 H), 1.82 - 2.08 (m, 6 H).

[1783] **실시예 89: N-[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]-7-[(1-메틸피페리딘-4-일)메톡시]퀴놀린-4-아민**



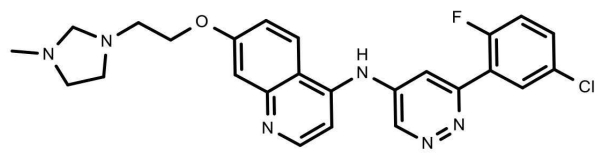
[1784]

[1785] 실시예 89는 N-[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]-7-[(피페리딘-4-일)메톡시]퀴놀린-4-아민 (중간체 162, 180 mg, 0.33 mmol)으로부터 출발하여 실시예 73의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 노란색 고체로서 표제 화합물 (75 mg, 0.16 mmol, 47% 수율)을 얻었다.

[1786] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 478.3 (방법 2)

[1787] ^{1}H NMR (400 MHz, *DMSO-d$_6$*) δ ppm 9.78 (br. s, 1 H), 9.18 (br. d, *J*=1.6 Hz, 1 H), 8.65 (br. s, 1 H), 8.18 (d, *J*=9.2 Hz, 1 H), 8.00 (dd, *J*=6.6, 2.7 Hz, 1 H), 7.69 (br. s, 1 H), 7.59 - 7.66 (m, 1 H), 7.45 (dd, *J*=10.5, 8.9 Hz, 1 H), 7.32 - 7.41 (m, 2 H), 7.28 (dd, *J*=9.2, 2.0 Hz, 1 H), 4.01 (d, *J*=5.8 Hz, 2 H), 2.80 (br. d, *J*=11.2 Hz, 2 H), 2.16 (s, 3 H), 1.83 - 1.94 (m, 2 H), 1.66 - 1.82 (m, 3 H), 1.28 - 1.49 (m, 2 H).

[1788] **실시예 90: N-[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]-7-[2-(3-메틸이미다졸리딘-1-일)에톡시]퀴놀린-4-아민**



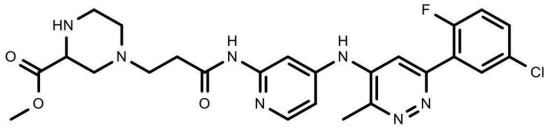
[1789]

[1790] 실시예 90은 N-[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]-7-(2-{[2-(메틸아미노)에틸]아미노}에톡시)퀴놀린-4-아민 (중간체 166, 43 mg, 0.09 mmol)으로부터 출발하여 실시예 33의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 노란색 고체로서 표제 화합물 (24 mg, 0.05 mmol, 54 % 수율)을 얻었다.

[1791] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 479.3 (방법 2)

[1792] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로폼-d*) δ ppm 9.08 (br. d, *J*=2.3 Hz, 1 H), 8.79 (br. d, *J*=4.4 Hz, 1 H), 8.18 (dd, *J*=6.6, 2.7 Hz, 1 H), 7.87 (br. d, *J*=9.2 Hz, 1 H), 7.62 (dd, *J*=2.4, 1.6 Hz, 1 H), 7.44 - 7.52 (m, 1 H), 7.41 (ddd, *J*=8.8, 4.3, 2.8 Hz, 1 H), 7.23 - 7.34 (m, 2 H), 7.13 (dd, *J*=10.6, 8.9 Hz, 1 H), 6.91 (br. s, 1 H), 4.25 (t, *J*=5.6 Hz, 2 H), 3.53 (s, 2 H), 3.09 (t, *J*=5.6 Hz, 2 H), 2.97 - 3.04 (m, 2 H), 2.76 - 2.86 (m, 2 H), 2.42 (s, 3 H).

[1793] **실시예 91: 메틸 4-{2-[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)카바모일]에틸}피페라진-2-카복실레이트**

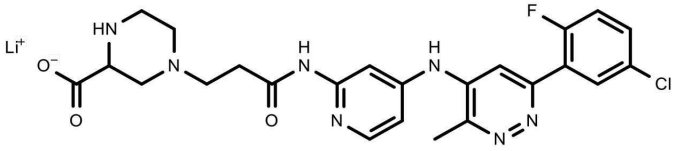
[1794] 

[1795] HCl, 1,4-다이옥산 내 4 M 용액 (0.66 mL, 2.63 mmol) 및 MeOH (0.60 mL) 내 1-*tert*-뷰틸 2-메틸 4-{2-[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)카바모일]에틸}피페라진-1,2-다이카복실레이트 (중간체 168, 110 mg, 0.18 mmol)의 용액을 RT에서 2시간 동안 교반하였다. 휘발물질을 진공 하에 제거하였다. 잔류물에 H_2O/EtOAc를 넣고, 혼합물을 $NaHCO_3$ 포화 용액 및 EtOAc 사이에 분배하였다. 수성상을 EtOAc (2x)로 추출하고, 결합된 유기층을 상 분리기를 통해 여과하고 진공 하에 증발시켰다. 조물질을 Biotage 실리카 NH 카트리지 (DCM 내지 2% MeOH) 상에서 상(phase) 플래시 크로마토그래피로 정제하여 백색 유리질 고체로서 메틸 4-{2-[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)카바모일]에틸}피페라진-2-카복실레이트 (50 mg, 0.09 mmol, 54% 수율)를 얻었다.

[1796] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 528.3 (방법 2)

[1797] ^{1}H NMR (500 MHz, *클로로폼-d*) δ ppm 10.96 (br. s, 1 H), 8.20 (d, *J*=5.6 Hz, 1 H), 8.17 (dd, *J*=6.7, 2.7 Hz, 1 H), 8.01 (d, *J*=2.1 Hz, 1 H), 7.79 (d, *J*=1.4 Hz, 1 H), 7.39 (ddd, *J*=8.8, 4.3, 2.7 Hz, 1 H), 7.13 (dd, *J*=10.6, 8.8 Hz, 1 H), 6.93 (dd, *J*=5.6, 2.2 Hz, 1 H), 6.17 (s, 1 H), 3.77 (dd, *J*=7.7, 3.2 Hz, 1 H), 3.74 (s, 3 H), 3.19 (ddd, *J*=12.0, 5.2, 3.1 Hz, 1 H), 2.96 - 3.09 (m, 2 H), 2.77 - 2.82 (m, 2 H), 2.76 (s, 3 H), 2.51 - 2.85 (m, 4 H), 2.46 (br t, *J*=8.1 Hz, 1 H), 2.15 (br. s, 1 H).

[1798] **실시예 92: 리튬 4-{2-[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)카바모일]에틸}피페라진-2-카복실레이트**

[1799] 

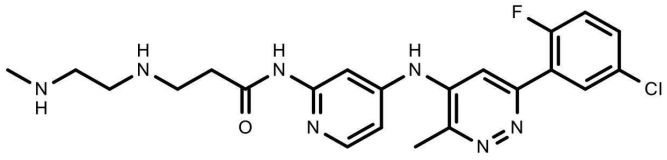
[1800] THF (0.14 mL) 및 H_2O (0.05 mL) 내 메틸 4-{2-[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)카바모일]에틸}피페라진-2-카복실레이트 (실시예 91, 10.8 mg, 0.02 mmol)의 용액에, 리튬 하이드록사이드 하이드레이트 (0.92 mg, 0.02 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 RT에서 3시간 동안 교반하였다. 휘발물질을 진공 하에 제거하였다. 생성물을 MeOH 및 물 내에 용해시키고, 그러고 나서 잔류 용매를 제거하기 위해 증발시키고, 밤새 오븐에서 50℃에서 건조시켜 노란색 고체로서 리튬 4-{2-[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)카바모일]에틸}피페라진-2-카복실레이트 (10.5 mg, 0.02 mmol, 99% 수율)를 얻었다.

[1801] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 528.3 (방법 2)

[1802] ^{1}H NMR (500 MHz, *메탄올-d_4*) δ ppm 8.17 (d, *J*=5.6 Hz, 1 H), 8.09 (d, *J*=1.5 Hz, 1 H), 7.88 - 7.99 (m, 1 H), 7.82 (d, *J*=1.0 Hz, 1 H), 7.51 (ddd, *J*=8.7, 4.1, 2.8 Hz, 1 H), 7.28 (dd, *J*=10.3, 8.9 Hz, 1 H), 7.01 (dd, *J*=5.6, 2.1 Hz, 1 H), 3.34 - 3.42 (m, 1 H), 3.25 (br. d, *J*=11.9 Hz, 1 H), 2.96 - 3.05 (m, 1 H),

2.66 - 2.94 (m, 7 H), 2.54 - 2.65 (m, 2 H), 1.97 - 2.19 (m, 2 H).

[1803] **실시예 93: N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-3-{[2-(메틸아미노)에틸]아미노}프로판아마이드**



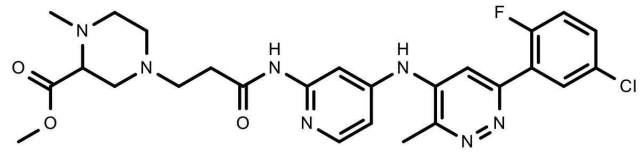
[1804]

[1805] 실시예 93은 *tert*-뷰틸 N-(2-{[(*tert*-뷰톡시)카보닐]({2-[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)카바모일]에틸})아미노}에틸)-N-메틸카바메이트 (중간체 171, 114 mg, 0.17 mmol)로부터 출발하여 실시예 2의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 오프 화이트색 고체로서 표제 화합물 (68 mg, 0.15 mmol, 88% 수율)을 얻었다.

[1806] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 458.2 (방법 2)

[1807] ^{1}H NMR (500 MHz, *클로로폼-d*) δ ppm 11.21 (br. s, 1 H), 8.20 (d, *J*=5.6 Hz, 1 H), 8.16 (dd, *J*=6.6, 2.7 Hz, 1 H), 8.02 (d, *J*=2.1 Hz, 1 H), 7.79 (d, *J*=1.4 Hz, 1 H), 7.38 (ddd, *J*=8.7, 4.2, 2.8 Hz, 1 H), 7.12 (dd, *J*=10.5, 8.9 Hz, 1 H), 6.93 (dd, *J*=5.6, 2.2 Hz, 1 H), 6.31 (s, 1 H), 2.98 - 3.12 (m, 2 H), 2.85 - 2.91 (m, 2 H), 2.78 - 2.84 (m, 2 H), 2.76 (s, 3 H), 2.52 - 2.59 (m, 2 H), 2.49 (s, 3 H).

[1808] **실시예 94: 메틸 4-{2-[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)카바모일]에틸}-1-메틸피페라진-2-카복실레이트**



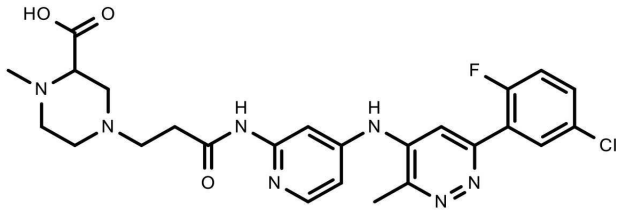
[1809]

[1810] 실시예 94는 메틸 4-{2-[(4-브로모피리딘-2-일)카바모일]에틸}-1-메틸피페라진-2-카복실레이트 (중간체 174, 89 mg, 0.23 mmol) 및 6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-아민 (중간체 90, 50 mg, 0.21 mmol)으로부터 출발하여 실시예 1의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 오프 화이트색 고체로서 표제 화합물 (80 mg, 0.15 mmol, 70% 수율)을 얻었다.

[1811] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 542.3 (방법 2)

[1812] ^{1}H NMR (500 MHz, *클로로폼-d*) δ ppm 10.72 (br. s, 1 H), 8.23 (d, *J*=5.6 Hz, 1 H), 8.17 (dd, *J*=6.7, 2.7 Hz, 1 H), 8.01 (d, *J*=1.9 Hz, 1 H), 7.79 (d, *J*=1.5 Hz, 1 H), 7.39 (ddd, *J*=8.8, 4.3, 2.7 Hz, 1 H), 7.13 (dd, *J*=10.6, 8.8 Hz, 1 H), 6.94 (dd, *J*=5.6, 2.2 Hz, 1 H), 6.17 (s, 1 H), 3.76 (s, 3 H), 3.22 (dd, *J*=9.0, 2.8 Hz, 1 H), 2.82 - 3.11 (m, 3 H), 2.76 - 2.80 (m, 2 H), 2.76 (s, 3 H), 2.49 - 2.64 (m, 5 H), 2.42 (s, 3 H).

[1813] **실시예 95: 4-{2-[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)카바모일]에틸}-1-메틸피페라진-2-카복실산**



[1814]

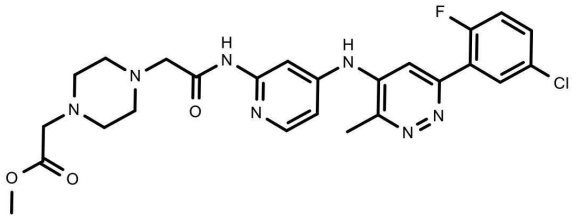
[1815] THF (0.21 mL) 및 H_2O (0.07 mL) 내 메틸 4-{2-[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)카바모일]에틸}-1-메틸피페

라진-2-카복실레이트 (실시예 94, 15 mg, 0.03 mmol)의 용액에, 리튬 하이드록사이드 하이드레이트 (1.25 mg, 0.03 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 RT에서 6시간 동안 교반하였다. 그러고 나서, 추가의 리튬 하이드록사이드 하이드레이트 (1.19 mg, 0.03 mmol)를 다시 첨가하고, 혼합물을 밤새 교반하였다. 휘발물질을 진공 하에 제거하였다. 조물질을 Biotage C18 카트리지 (H_2O 내지 30% MeCN) 상에서 역 플래시 크로마토그래피로 정제하여 백색 고체로서 4-{2-[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)카바모일]에틸}-1-메틸피페라진-2-카복실산 (11 mg, 0.02 mmol, 75% 수율)을 얻었다.

[1816] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 528.3 (방법 2)

[1817] ^{1}H NMR (500 MHz, *DMSO-d$_6$*) δ ppm 11.99 (br. s, 1 H), 10.59 (s, 1 H), 8.87 (s, 1 H), 8.14 (d, *J*=5.6 Hz, 1 H), 8.08 (s, 1 H), 7.98 (dd, *J*=6.6, 2.7 Hz, 1 H), 7.72 (s, 1 H), 7.53 - 7.62 (m, 1 H), 7.43 (dd, *J*=10.4, 9.0 Hz, 1 H), 6.97 (br. dd, *J*=5.7, 2.0 Hz, 1 H), 2.83 - 2.99 (m, 2 H), 2.70 - 2.83 (m, 2 H), 2.68 (s, 3 H), 2.58 - 2.65 (m, 2 H), 2.51 - 2.55 (m, 2 H), 2.27 - 2.46 (m, 4 H), 2.05 - 2.27 (m, 2 H).

[1818] **실시예 96: 메틸 2-(4-{[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)카바모일]메틸}피페라진-1-일)아세테이트**

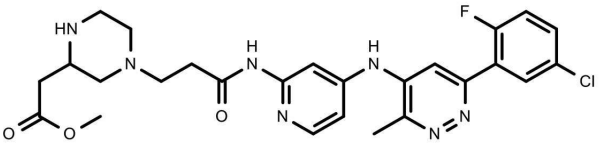
[1819] 

[1820] 실시예 96은 메틸 2-(4-{[(4-브로모피리딘-2-일)카바모일]메틸}피페라진-1-일)아세테이트 (중간체 178, 60 mg, 0.16 mmol) 및 6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-아민 (중간체 90, 35 mg, 0.15 mmol)으로부터 출발하여 실시예 1의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 연한 노란색 고체로서 표제 화합물 (59 mg, 0.11 mmol, 76% 수율)을 얻었다.

[1821] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 528.3 (방법 2)

[1822] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로폼-d*) δ ppm 9.60 (s, 1 H), 8.25 (d, *J*=5.7 Hz, 1 H), 8.17 (dd, *J*=6.6, 2.6 Hz, 1 H), 8.07 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H), 7.81 (s, 1 H), 7.39 (ddd, *J*=8.8, 4.2, 2.7 Hz, 1 H), 7.13 (dd, *J*=10.5, 8.8 Hz, 1 H), 6.97 (dd, *J*=5.7, 2.0 Hz, 1 H), 6.25 (s, 1 H), 3.75 (s, 3 H), 3.28 (s, 2 H), 3.20 (s, 2 H), 2.76 (s, 3 H), 2.66 - 2.75 (m, 8 H).

[1823] **실시예 97: 메틸 2-(4-{2-[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)카바모일]에틸}피페라진-2-일)아세테이트**

[1824] 

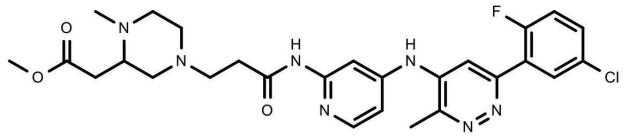
[1825] 실시예 97은 *tert*-뷰틸 4-{2-[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)카바모일]에틸}-2-(2-메톡시-2-옥소에틸)피페라진-1-카복실레이트 (중간체 184, 106 mg, 0.16 mmol)로부터 출발하여 실시예 2의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 백색 폼으로서 표제 화합물 (81 mg, 0.15 mmol, 90% 수율)을 얻었다.

[1826] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 542.2 (방법 1)

[1827] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로폼-d*) δ ppm 11.22 (s, 1 H), 8.24 (d, *J*=5.61 Hz, 1 H), 8.18 (dd, *J*=6.71, 2.75 Hz, 1 H), 8.02 (d, *J*=1.98 Hz, 1 H), 7.81 (d, *J*=1.32 Hz, 1 H), 7.40 (ddd, *J*=8.78, 4.21, 2.75 Hz, 1 H), 7.14 (dd, *J*=10.45, 8.80 Hz, 1 H), 6.94 (dd, *J*=5.67, 2.15 Hz, 1 H), 6.18 (s, 1 H), 3.72 (s, 3 H), 3.39 (dt, *J*=9.66, 3.20 Hz, 1 H), 3.06 - 3.20 (m, 2 H), 2.94 (d, *J*=10.78 Hz, 2 H), 2.73 - 2.81 (m, 5 H),

2.53 - 2.61 (m, 2 H), 2.50 (d, *J*=6.49 Hz, 2 H), 2.28 (t, *J*=10.40 Hz, 1 H), 2.04 (t, *J*=10.18 Hz, 1 H).

[1828] **실시예 98: 메틸 2-(4-{2-[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)카바모일]에틸}-1-메틸피페라진-2-일)아세테이트**



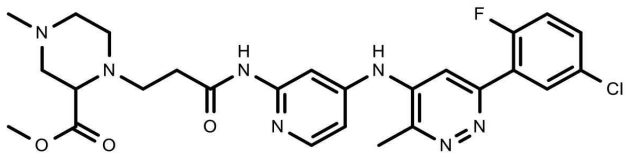
[1829]

[1830] 실시예 98은 메틸 2-(4-{2-[(4-브로모피리딘-2-일)카바모일]에틸}-1-메틸피페라진-2-일)아세테이트 (중간체 186, 92 mg, 0.23 mmol) 및 6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-아민 (중간체 90, 50 mg, 0.21 mmol)으로부터 출발하여 실시예 1의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 백색 고체로서 표제 화합물 (20 mg, 0.04 mmol, 17% 수율)을 얻었다.

[1831] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 556.2 (방법 1)

[1832] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로폼-d*) δ ppm 11.05 (s, 1 H), 8.23 (d, *J*=5.6 Hz, 1 H), 8.17 (dd, *J*=6.7, 2.7 Hz, 1 H), 8.01 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 7.39 (ddd, *J*=8.6, 4.1, 2.9 Hz, 1 H), 7.13 (dd, *J*=10.4, 8.9 Hz, 1 H), 6.89 - 6.94 (m, 1 H), 6.19 (s, 1 H), 3.68 (s, 3 H), 2.76 (s, 3 H), 2.38 (s, 3 H), 2.27 - 3.02 (m, 13 H).

[1833] **실시예 99: 메틸 1-{2-[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)카바모일]에틸}-4-메틸피페라진-2-카복실레이트**



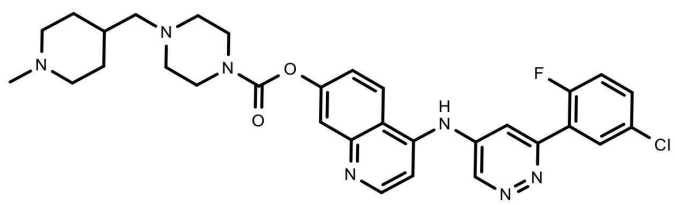
[1834]

[1835] 실시예 99는 메틸 1-{2-[(4-브로모피리딘-2-일)카바모일]에틸}-4-메틸피페라진-2-카복실레이트 (중간체 189, 92 mg, 0.23 mmol) 및 6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-아민 (중간체 90, 50 mg, 0.21 mmol)으로부터 출발하여 실시예 1의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 백색 고체로서 표제 화합물 (62 mg, 0.11 mmol, 60 % 수율)을 얻었다.

[1836] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 542.2 (방법 2)

[1837] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로폼-d*) δ ppm 10.56 (s, 1 H), 8.24 (d, *J*=5.7 Hz, 1 H), 8.17 (dd, *J*=6.7, 2.7 Hz, 1 H), 8.02 (d, *J*=1.8 Hz, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.39 (ddd, *J*=8.8, 4.2, 2.9 Hz, 1 H), 7.12 (dd, *J*=10.4, 8.9 Hz, 1 H), 6.94 (dd, *J*=5.6, 2.1 Hz, 1 H), 6.18 (s, 1 H), 3.75 (s, 3 H), 3.51 (br t, *J*=3.9 Hz, 1 H), 3.24 - 3.34 (m, 1 H), 3.15 - 3.24 (m, 1 H), 2.81 - 2.99 (m, 2 H), 2.76 (s, 4 H), 2.59 - 2.70 (m, 2 H), 2.44 - 2.59 (m, 3 H), 2.33 (s, 3 H).

[1838] **실시예 100: 4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-일 4-[(1-메틸피페리딘-4-일)메틸]피페라진-1-카복실레이트**



[1839]

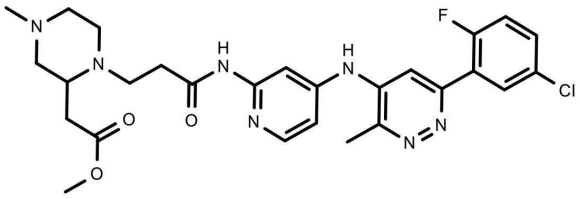
[1840] 실시예 100은 4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-올 하이드로브로마이드 (중간체 101, 300 mg, 0.67 mmol) 및 1-[(1-메틸피페리딘-4-일)메틸]피페라진 (198 mg, 1 mmol)으로부터 출발하여 실시예 45의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 노란색 고체로서 표제 화합물 (100 mg, 0.17 mmol, 25% 수율)을

얻었다.

[1841] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 590.4 (방법 2)

[1842] ^{1}H NMR (500 MHz, *DMSO-d*$_6$) δ ppm 9.53 - 10.01 (m, 1 H), 9.22 (br. s, 1 H), 8.65 - 8.86 (m, 1 H), 8.31 (d, *J*=9.2 Hz, 1 H), 8.01 (dd, *J*=6.6, 2.9 Hz, 1 H), 7.75 (br. s, 1 H), 7.71 (br. s, 1 H), 7.62 - 7.67 (m, 1 H), 7.41 - 7.57 (m, 3 H), 3.38 - 3.79 (m, 4 H), 2.73 (br. d, *J*=11.3 Hz, 2 H), 2.42 (br. s, 4 H), 2.18 (d, *J*=7.3 Hz, 2 H), 2.13 (s, 3 H), 1.81 (td, *J*=11.6, 2.1 Hz, 2 H), 1.67 (br. d, *J*=11.3 Hz, 2 H), 1.46 (ttt, *J*=11.1, 7.4, 3.6 Hz, 1 H), 1.11 (qd, *J*=12.1, 3.6 Hz, 2 H).

[1843] **실시예 101: 메틸 2-(1-{2-[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)카바모일]에틸}-4-메틸피페라진-2-일)아세테이트**

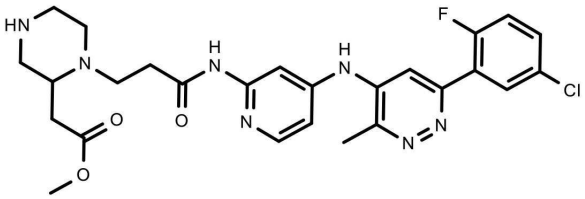
[1844] 

[1845] 실시예 101은 메틸 2-(1-{2-[(4-브로모피리딘-2-일)카바모일]에틸}-4-메틸피페라진-2-일)아세테이트 (중간체 192, 128 mg, 0.32 mmol) 및 6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-아민 (중간체 90, 70 mg, 0.29 mmol)으로부터 출발하여 실시예 1의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 백색 고체로서 표제 화합물 (20 mg, 0.04 mmol, 13% 수율)을 얻었다.

[1846] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 556.5 (방법 2)

[1847] ^{1}H NMR (500 MHz, *클로로폼-d*) δ ppm 10.83 (br. s, 1 H), 8.23 (d, *J*=5.6 Hz, 1 H), 8.16 (dd, *J*=6.6, 2.6 Hz, 1 H), 8.00 (d, *J*=1.9 Hz, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 7.39 (ddd, *J*=8.6, 3.9, 3.0 Hz, 1 H), 7.13 (dd, *J*=10.3, 8.9 Hz, 1 H), 6.93 (dd, *J*=5.6, 2.0 Hz, 1 H), 6.18 (s, 1 H), 3.69 (s, 3 H), 3.30 (br. s, 1 H), 2.95 (br. d, *J*=6.6 Hz, 1 H), 2.81 - 2.90 (m, 1 H), 2.69 - 2.81 (m, 5 H), 2.41 - 2.69 (m, 8 H), 2.31 (s, 3 H).

[1848] **실시예 102: 메틸 2-(1-{2-[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)카바모일]에틸}피페라진-2-일)아세테이트**

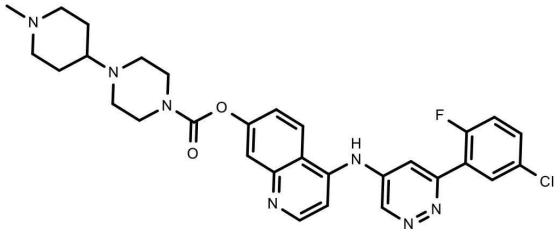
[1849] 

[1850] 실시예 102는 *tert*-뷰틸 4-{2-[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)카바모일]에틸}-3-(2-메톡시-2-옥소에틸)피페라진-1-카복실레이트 (중간체 193, 79 mg, 0.12 mmol)로부터 출발하여 실시예 2의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 백색 고체로서 표제 화합물 (41 mg, 0.08 mmol, 61% 수율)을 얻었다.

[1851] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 542.4 (방법 2)

[1852] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로폼-d*) δ ppm 11.02 (s, 1 H), 8.22 (d, *J*=5.6 Hz, 1 H), 8.17 (dd, *J*=6.6, 2.7 Hz, 1 H), 8.01 (d, *J*=2.1 Hz, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 7.34 - 7.43 (m, 1 H), 7.13 (dd, *J*=10.4, 8.9 Hz, 1 H), 6.93 (dd, *J*=5.6, 2.0 Hz, 1 H), 6.16 (s, 1 H), 3.69 (s, 3 H), 3.17 - 3.28 (m, 1 H), 2.76 (s, 3 H), 2.44 - 3.34 (m, 12 H).

[1853] **실시예 103: 4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-일 4-(1-메틸피페리딘-4-일)피페라진-1-카복실레이트**



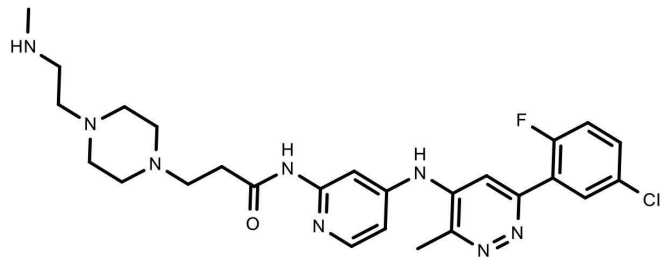
[1854]

[1855] 실시예 103은 4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-올 하이드로브로마이드 (중간체 101, 300 mg, 0.58 mmol) 및 1-(1-메틸피페리딘-4-일)피페라진 (160 mg, 0.87 mmol)으로부터 출발하여 실시예 45의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 노란색 고체로서 표제 화합물 (110 mg, 0.19 mmol, 33% 수율)을 얻었다.

[1856] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 576.4 (방법 2)

[1857] ^{1}H NMR (500 MHz, *DMSO-d$_6$*) δ ppm 9.84 (s, 1 H), 9.24 (br. d, *J*=0.7 Hz, 1 H), 8.76 (br. d, *J*=4.7 Hz, 1 H), 8.31 (d, *J*=9.1 Hz, 1 H), 8.01 (dd, *J*=6.4, 2.6 Hz, 1 H), 7.69 - 7.81 (m, 2 H), 7.60 - 7.67 (m, 1 H), 7.39 - 7.59 (m, 3 H), 3.37 - 3.76 (m, 4 H), 2.81 (br. d, *J*=10.7 Hz, 2 H), 2.56 (br. s, 4 H), 2.18 - 2.26 (m, 1 H), 2.15 (s, 3 H), 1.86 (br t, *J*=10.7 Hz, 2 H), 1.73 (br. d, *J*=11.7 Hz, 2 H), 1.36 - 1.54 (m, 2 H).

[1858] **실시예 104: N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-3-{4-[2-(메틸아미노)에틸]피페라진-1-일}프로판아마이드**



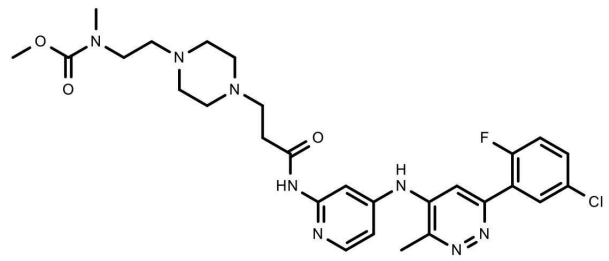
[1859]

[1860] 실시예 104는 *tert*-뷰틸 N-[2-(4-{2-[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)카바모일]에틸}피페라진-1-일)에틸]-N-메틸카바메이트 (중간체 196, 103 mg, 0.16 mmol)로부터 출발하여 실시예 2의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 백색 고체로서 표제 화합물 (20 mg, 0.11 mmol, 69% 수율)을 얻었다.

[1861] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 527.5 (방법 2)

[1862] ^{1}H NMR (500 MHz, *클로로폼-d*) δ ppm 11.32 (br. s, 1 H), 8.23 (d, *J*=5.6 Hz, 1 H), 8.17 (dd, *J*=6.6, 2.6 Hz, 1 H), 8.02 (d, *J*=1.8 Hz, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 7.39 (ddd, *J*=8.8, 4.2, 2.8 Hz, 1 H), 7.12 (dd, *J*=10.5, 8.9 Hz, 1 H), 6.93 (dd, *J*=5.6, 2.1 Hz, 1 H), 6.16 (s, 1 H), 2.53 - 2.92 (m, 19 H), 2.47 (s, 3 H).

[1863] **실시예 105: 메틸 N-[2-(4-{2-[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)카바모일]에틸}피페라진-1-일)에틸]-N-메틸카바메이트**



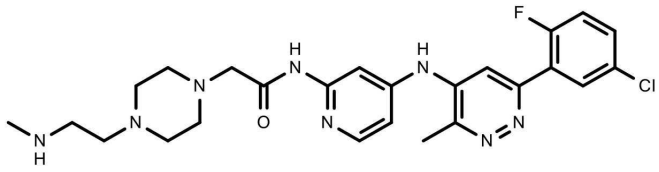
[1864]

[1865] 실시예 105는 N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-3-{4-[2-(메틸아미노)에틸]피페라진-1-일}프로판아마이드 (실시예 104, 60 mg, 0.11 mmol)로부터 출발하여 실시예 77의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 노란색 고체로서 표제 화합물 (33 mg, 0.06 mmol, 50% 수율)을 얻었다.

[1866] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 585.5 (방법 2)

[1867] ^{1}H NMR (500 MHz, *클로로폼-d*) δ 11.21 - 11.38 (m, 1 H), 8.23 (d, *J*=5.6 Hz, 1 H), 8.17 (dd, *J*=6.7, 2.7 Hz, 1 H), 8.01 (s, 1 H), 7.79 (d, *J*=1.1 Hz, 1 H), 7.35 - 7.44 (m, 1 H), 7.13 (dd, *J*=10.5, 8.9 Hz, 1 H), 6.93 (dd, *J*=5.6, 2.1 Hz, 1 H), 6.16 (s, 1 H), 3.71 (s, 3 H), 3.34 - 3.49 (m, 2 H), 2.90 - 3.02 (m, 3 H), 2.76 (s, 3 H), 2.73 - 2.77 (m, 2 H), 2.53 - 2.57 (m, 2 H), 2.51 - 2.80 (m, 10 H).

[1868] **실시예 106: N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-2-{4-[2-(메틸아미노)에틸]피페라진-1-일}아세트아마이드**

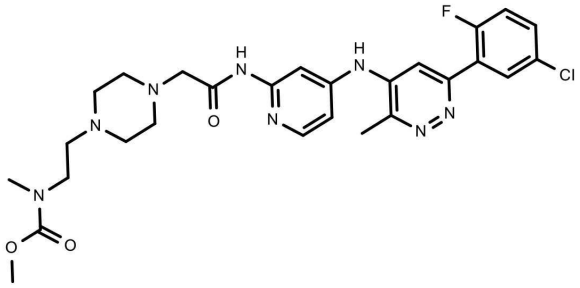
[1869] 

[1870] 실시예 106은 *tert*-뷰틸 N-[2-(4-{[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)카바모일]메틸}피페라진-1-일)에틸]-N-메틸카바메이트 (중간체 198, 110 mg, 0.18 mmol)로부터 출발하여 실시예 2의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 백색 고체로서 표제 화합물 (80 mg, 0.16 mmol, 80% 수율)을 얻었다.

[1871] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 513.5 (방법 2)

[1872] ^{1}H NMR (500 MHz, *클로로폼-d*) δ ppm 9.64 (s, 1 H), 8.25 (d, *J*=5.6 Hz, 1 H), 8.17 (dd, *J*=6.7, 2.7 Hz, 1 H), 8.08 (d, *J*=2.1 Hz, 1 H), 7.81 (d, *J*=1.4 Hz, 1 H), 7.39 (ddd, *J*=8.8, 4.3, 2.7 Hz, 1 H), 7.13 (dd, *J*=10.6, 8.8 Hz, 1 H), 6.97 (dd, *J*=5.6, 2.2 Hz, 1 H), 6.22 (s, 1 H), 3.18 (s, 2 H), 2.77 (s, 3 H), 2.68 - 2.72 (m, 2 H), 2.52 - 2.57 (m, 2 H), 2.50 - 2.74 (m, 8 H), 2.47 (s, 3 H).

[1873] **실시예 107: 메틸 N-[2-(4-{[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)카바모일]메틸}피페라진-1-일)에틸]-N-메틸카바메이트**

[1874] 

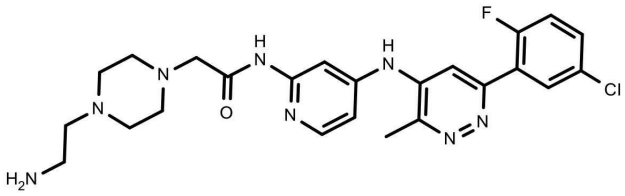
[1875] 실시예 107은 N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-2-{4-[2-(메틸아미노)에틸]피페라진-1-일}아세트아마이드 (실시예 106, 65 mg, 0.13 mmol)로부터 출발하여 실시예 77의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 연한 노란색 고체로서 표제 화합물 (59 mg, 0.1 mmol, 82% 수율)을 얻었다.

[1876] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 571.4 (방법 2)

[1877] ^{1}H NMR (500 MHz, *클로로폼-d*) δ ppm 9.63 (s, 1 H), 8.25 (d, *J*=5.8 Hz, 1 H), 8.17 (dd, *J*=6.7, 2.7 Hz, 1 H), 8.07 (d, *J*=1.9 Hz, 1 H), 7.81 (d, *J*=1.2 Hz, 1 H), 7.39 (ddd, *J*=8.8, 4.3, 2.7 Hz, 1 H), 7.13 (dd, *J*=10.6, 8.8 Hz, 1 H), 6.98 (dd, *J*=5.6, 2.2 Hz, 1 H), 6.21 (s, 1 H), 3.70 (s, 3 H), 3.30 - 3.49 (m, 2 H), 3.18 (s, 2 H), 2.89 - 3.01 (m, 3 H), 2.77 (s, 3 H), 2.47 - 2.73 (m, 10 H).

[1878] **실시예 108: 2-[4-(2-아미노에틸)피페라진-1-일]-N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아**

미노}피리딘-2-일)아세트아마이드



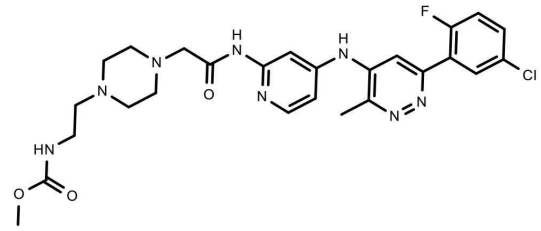
[1879]

[1880] 실시예 108은 *tert*-뷰틸 N-[2-(4-{[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)카바모일]메틸}피페라진-1-일)에틸]카바메이트 (중간체 200, 65 mg, 0.11 mmol)로부터 출발하여 실시예 2의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 연한 노란색 고체로서 표제 화합물 (50 mg, 0.10 mmol, 92% 수율)을 얻었다.

[1881] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 499.4 (방법 2)

[1882] ^{1}H NMR (400 MHz, *DMSO-d*$_6$) δ ppm 9.80 (br. s, 1 H), 8.91 (br. s, 1 H), 8.14 (d, *J*=5.50 Hz, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 7.98 (dd, *J*=6.60, 2.75 Hz, 1 H), 7.73 (br. s, 1 H), 7.61 (dt, *J*=7.29, 4.33 Hz, 1 H), 7.40 - 7.46 (m, 1 H), 7.01 (d, *J*=4.29 Hz, 1 H), 3.16 (s, 2 H), 2.68 (s, 3 H), 2.61 (t, *J*=6.44 Hz, 2 H), 2.39 - 2.58 (m, 8 H), 2.28 - 2.33 (m, 2 H).

[1883] **실시예 109: 메틸 N-[2-(4-{[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)카바모일]메틸}피페라진-1-일)에틸]카바메이트**



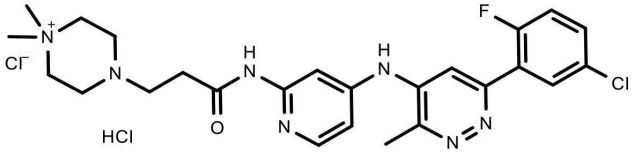
[1884]

[1885] 실시예 109는 2-[4-(2-아미노에틸)피페라진-1-일]-N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)아세트아마이드 (실시예 108, 40 mg, 0.08 mmol)로부터 출발하여 실시예 77의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 연한 노란색 고체로서 표제 화합물 (21 mg, 0.04 mmol, 48% 수율)을 얻었다.

[1886] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 557.4 (방법 2)

[1887] ^{1}H NMR (500 MHz, *DMSO-d*$_6$) δ ppm 9.81 (s, 1 H), 8.91 (s, 1 H), 8.14 (d, *J*=5.8 Hz, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 7.97 (dd, *J*=6.6, 2.7 Hz, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 7.56 - 7.65 (m, 1 H), 7.43 (dd, *J*=10.6, 8.9 Hz, 1 H), 6.95 - 7.05 (m, 2 H), 3.51 (s, 3 H), 3.15 (s, 2 H), 3.08 (q, *J*=6.5 Hz, 2 H), 2.68 (s, 3 H), 2.39 - 2.61 (m, 8 H), 2.32 - 2.38 (m, 2 H).

[1888] **실시예 110: 4-{2-[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)카바모일]에틸}-1,1-다이메틸피페라진-1-이움 하이드로클로라이드 클로라이드**



[1889]

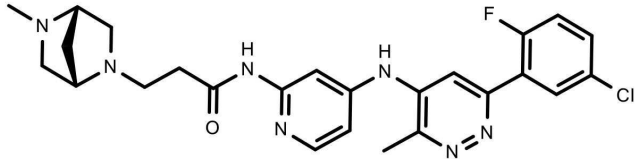
[1890] MeOH (0.41 mL) 내 N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)프로프-2-엔아마이드 (중간체 201, 21 mg, 0.05 mmol)의 용액을 1,1-다이메틸피페라진-1-이움 클로라이드 (33 mg, 0.22 mmol)로 처리하고 50℃에서 5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 오프 화이트색 고체로서 조물질을 얻었다. 이 물질을 분취 HPLC로 정제하여 잔류물을 얻고, 이를 H_2O 내 MeCN/0.1% HCl로 희석하여 폼산을

제거하였다. 용액을 감압 하에 농축시켜 연한 노란색 고체로서 N4-{2-[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)카바모일]에틸}-1,1-다이메틸피페라진-1-이움 하이드로클로라이드 클로라이드 (9.8 mg, 0.017 mmol, 31% 수율)를 얻었다.

[1891] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 498.4 (방법 2)

[1892] ^{1}H NMR (500 MHz, *메탄올-d$_4$*) δ ppm 8.28 (d, *J*=6.7 Hz, 1 H), 8.18 (s, 1 H), 8.02 (dd, *J*=6.3, 2.7 Hz, 1 H), 7.69 (ddd, *J*=8.9, 4.4, 2.7 Hz, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 7.42 (dd, *J*=10.2, 9.1 Hz, 1 H), 7.38 (dd, *J*=6.7, 2.3 Hz, 1 H), 3.82 (br. s, 4 H), 3.40 - 3.68 (m, 6 H), 3.33 (s, 6 H), 3.09 (br t, *J*=6.5 Hz, 2 H), 2.84 (s, 3 H).

[1893] **실시예 111: N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-3-[(1S,4S)-5-메틸-2,5-다이아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일]프로판아마이드**



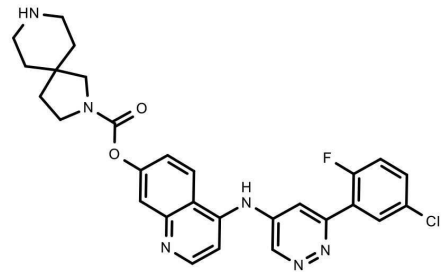
[1894]

[1895] 실시예 111은 N-(4-브로모피리딘-2-일)-3-[(1S,4S)-5-메틸-2,5-다이아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일]프로판아마이드 (중간체 204, 63 mg, 0.18 mmol) 및 6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-아민 (중간체 90, 40 mg, 0.17 mmol)으로부터 출발하여 실시예 1의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 백색 고체로서 표제 화합물 (26 mg, 0.05 mmol, 31% 수율)을 얻었다.

[1896] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 496.4 (방법 2)

[1897] ^{1}H NMR (500 MHz, *클로로폼-d*) δ ppm 11.82 (br. s, 1 H), 8.22 (d, *J*=5.6 Hz, 1 H), 8.16 (dd, *J*=6.7, 2.7 Hz, 1 H), 8.02 (d, *J*=2.1 Hz, 1 H), 7.79 (d, *J*=1.5 Hz, 1 H), 7.38 (ddd, *J*=8.8, 4.3, 2.7 Hz, 1 H), 7.12 (dd, *J*=10.6, 8.8 Hz, 1 H), 6.92 (dd, *J*=5.6, 2.2 Hz, 1 H), 6.19 (s, 1 H), 3.46 (s, 1 H), 3.32 (s, 1 H), 2.94 - 3.05 (m, 3 H), 2.86 (ddd, *J*=12.4, 7.9, 4.1 Hz, 1 H), 2.74 - 2.79 (m, 4 H), 2.69 (dd, *J*=10.2, 2.5 Hz, 1 H), 2.46 - 2.52 (m, 2 H), 2.45 (s, 3 H), 1.79 - 1.88 (m, 2 H).

[1898] **실시예 112: 4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-일 2,8-다이아자스파이로[4.5]데칸-2-카복실레이트**



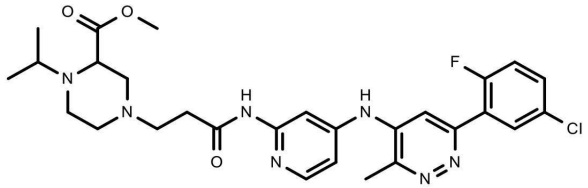
[1899]

[1900] 실시예 112는 8-*tert*-뷰틸 2-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-일) 2,8-다이아자스파이로[4.5]데칸-2,8-다이카복실레이트 (중간체 205, 110 mg, 0.14 mmol)로부터 출발하여, 0℃에서 온도를 유지하며, 실시예 2의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 노란색 고체로서 표제 화합물 (30 mg, 0.06 mmol, 40% 수율)을 얻었다.

[1901] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 533.3 (방법 2)

[1902] ^{1}H NMR (400 MHz, *DMSO-d$_6$*) δ ppm 9.43 - 10.21 (m, 1 H), 9.22 (d, *J*=2.4 Hz, 1 H), 8.72 (br. d, *J*=4.4 Hz, 1 H), 8.31 (d, *J*=9.1 Hz, 1 H), 8.01 (dd, *J*=6.5, 2.8 Hz, 1 H), 7.69 - 7.79 (m, 2 H), 7.59 - 7.68 (m, 1 H), 7.39 - 7.55 (m, 3 H), 3.44 - 3.70 (m, 2 H), 3.21 - 3.44 (m, 2 H), 2.58 - 2.79 (m, 4 H), 1.80 (dt, *J*=15.6, 7.2 Hz, 2 H), 1.42 - 1.56 (m, 4 H).

[1903] **실시예 113: 메틸 4-{2-[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)카바모일]에틸}-1-(프로판-2-일)피페라진-2-카복실레이트**



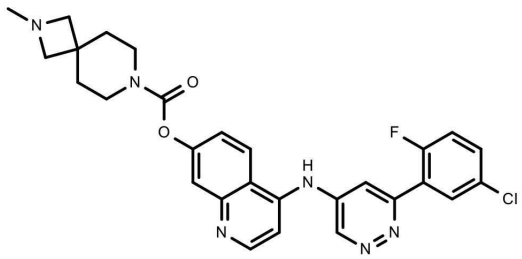
[1904]

[1905] 실시예 113은 메틸 4-{2-[(4-브로모피리딘-2-일)카바모일]에틸}-1-(프로판-2-일)피페라진-2-카복실레이트 (중간체 208, 76 mg, 0.19 mmol) 및 6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-아민 (중간체 90, 40 mg, 0.17 mmol)으로부터 출발하여 실시예 1의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 백색 고체로서 표제 화합물 (55 mg, 0.01 mmol, 57% 수율)을 얻었다.

[1906] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 570.4 (방법 2)

[1907] ^{1}H NMR (500 MHz, *클로로폼-d*) δ ppm 10.80 (br. s, 1 H), 8.22 (d, *J*=5.6 Hz, 1 H), 8.17 (dd, *J*=6.7, 2.7 Hz, 1 H), 7.99 (d, *J*=1.9 Hz, 1 H), 7.79 (d, *J*=1.5 Hz, 1 H), 7.39 (ddd, *J*=8.8, 4.3, 2.7 Hz, 1 H), 7.13 (dd, *J*=10.5, 8.9 Hz, 1 H), 6.93 (dd, *J*=5.6, 2.1 Hz, 1 H), 6.15 (s, 1 H), 3.67 - 3.77 (m, 4 H), 2.99 - 3.12 (m, 2 H), 2.79 - 2.88 (m, 2 H), 2.68 - 2.79 (m, 7 H), 2.50 - 2.67 (m, 3 H), 1.16 (d, *J*=6.4 Hz, 3 H), 1.04 (d, *J*=6.6 Hz, 3 H).

[1908] **실시예 114: 4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-일 2-메틸-2,7-다이아자스파이로[3.5]노난-7-카복실레이트**



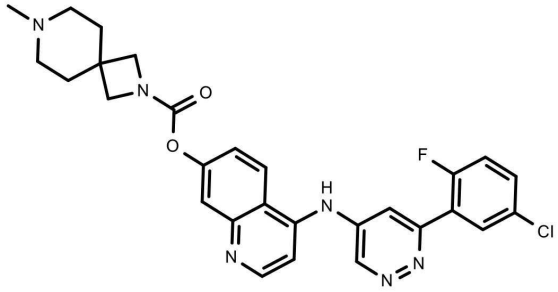
[1909]

[1910] 2-메틸-2,7-다이아자스파이로[3.5]노네인 다이하이드로클로라이드 (중간체 210, 75 mg, 0.35 mmol)를 RT에서 DCM (6.79 mL) 및 DMSO (0.68 mL) 내 DIPEA (0.33 mL, 1.88 mmol) 및 4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-올 하이드로브로마이드 (중간체 101, 105 mg, 0.23 mmol)의 교반 혼합물에 첨가하였다. 5분 후, 혼합물을 5℃에서 냉각시키고, 4-나이트로페닐 카보노클로리데이트 (71 mg, 0.35 mmol)를 첨가하였다. 30분 후, 반응물을 RT에서 가온하였다. 4시간 후, 혼합물을 DCM으로 희석시키고, 물 및 $NaHCO_3$ 수용액으로 세척하였다. 유기층을 분리하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 증발시켰다. 잔류물을 Biotage 실리카 NH 카트리지 (DCM 내지 3% MeOH/0.3% H_2O) 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하였다. 적절한 분획을 수집하고 HPLC 분취로 추가로 정제하여 노란색 고체로서 4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-일 2-메틸-2,7-다이아자스파이로[3.5]노난-7-카복실레이트 (7 mg, 0.013 mmol, 5.6% 수율)를 얻었다.

[1911] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 533.2 (방법 2)

[1912] ^{1}H NMR (500 MHz, *클로로폼-d*) δ ppm 9.08 (d, *J*=2.6 Hz, 1 H), 8.65 (d, *J*=4.8 Hz, 1 H), 8.19 (dd, *J*=6.7, 2.7 Hz, 1 H), 7.77 (d, *J*=9.2 Hz, 1 H), 7.70 (d, *J*=1.8 Hz, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.47 (br. s, 1 H), 7.39 - 7.44 (m, 1 H), 7.22 - 7.26 (m, 2 H), 7.13 (dd, *J*=10.5, 8.9 Hz, 1 H), 3.54 - 3.79 (m, 4 H), 3.06 - 3.34 (m, 4H), 2.43 (s, 3 H), 1.84 - 1.99 (m, 4 H).

[1913] **실시예 115: 4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-일 7-메틸-2,7-다이아자스파이로[3.5]노난-2-카복실레이트**



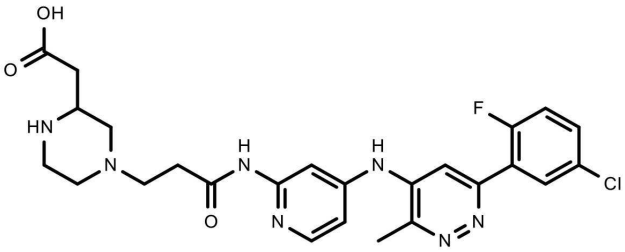
[1914]

[1915] 실시예 115는 4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-올 하이드로브로마이드 (중간체 101, 50 mg, 0.10 mmol) 및 7-메틸-2,7-다이아자스파이로[3.5]노네인 다이하이드로클로라이드 (중간체 212, 41.4 mg, 0.19 mmol)로부터 출발하여 실시예 45의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 노란색 고체로서 표제 화합물 (7 mg, 0.01 mmol, 14% 수율)을 얻었다.

[1916] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 533.2 (방법 2)

[1917] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로폼-d*) δ ppm 9.12 (d, *J*=2.3 Hz, 1 H), 8.55 (d, *J*=4.9 Hz, 1 H), 8.18 (br. s, 1 H), 8.14 (dd, *J*=6.6, 2.6 Hz, 1 H), 7.70 (d, *J*=9.1 Hz, 1 H), 7.66 (br. s, 1 H), 7.63 (d, *J*=1.8 Hz, 1 H), 7.35 - 7.46 (m, 1 H), 7.21 (d, *J*=4.9 Hz, 1 H), 7.16 (dd, *J*=9.2, 2.0 Hz, 1 H), 7.11 (dd, *J*=10.4, 9.0 Hz, 1 H), 3.80 - 4.12 (m, 4 H), 2.30 (s, 3 H), 2.17 - 2.60 (m, 4 H), 1.92 (br t, *J*=5.0 Hz, 4 H).

[1918] **실시예 116: 2-(4-{2-[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)카바모일]에틸}피페라진-2-일)아세트산**



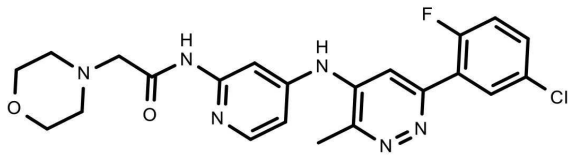
[1919]

[1920] 실시예 116은 메틸 2-(4-{2-[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)카바모일]에틸}피페라진-2-일)아세테이트 (실시예 97, 113 mg, 0.21 mmol)로부터 출발하여 실시예 95의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 백색 고체로서 표제 화합물 (100 mg, 0.19 mmol, 90% 수율)을 얻었다.

[1921] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 528.2 (방법 1)

[1922] ^{1}H NMR (500 MHz, *DMSO-d_6*) δ ppm 10.75 (s, 1 H), 8.92 (br. s, 1 H), 8.14 (d, *J*=5.8 Hz, 1 H), 8.07 (d, *J*=1.5 Hz, 1 H), 7.98 (dd, *J*=6.4, 2.7 Hz, 1 H), 7.71 (s, 1 H), 7.55 - 7.63 (m, 1 H), 7.43 (dd, *J*=10.4, 8.9 Hz, 1 H), 6.97 (dd, *J*=5.6, 2.1 Hz, 1 H), 2.83 - 2.94 (m, 2 H), 2.69 - 2.76 (m, 3 H), 2.68 (s, 3 H), 2.56 - 2.62 (m, 2 H), 2.51 - 2.54 (m, 2 H), 1.92 - 2.08 (m, 3 H), 1.66 - 1.83 (m, 1 H).

[1923] **실시예 117: N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-2-(모폴린-4-일)아세트아마이드**



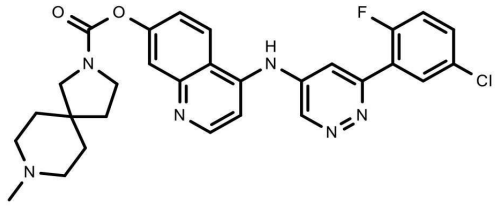
[1924]

[1925] 실시예 117은 N-(4-브로모피리딘-2-일)-2-(모폴린-4-일)아세트아마이드 (중간체 213, 140 mg, 0.45 mmol) 및 6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-아민 (중간체 90, 90 mg, 0.38 mmol)으로부터 출발하여 실시예 1의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 표제 화합물 (25 mg, 0.05 mmol, 14% 수율)을 얻었다.

[1926] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 457.2 (방법 1)

[1927] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로폼-d*) δ ppm 9.59 (s, 1 H), 8.26 (d, *J*=5.72 Hz, 1 H), 8.19 (dd, *J*=6.60, 2.75 Hz, 1 H), 8.09 (d, *J*=1.98 Hz, 1 H), 7.82 (d, *J*=1.43 Hz, 1 H), 7.41 (ddd, *J*=8.80, 4.29, 2.75 Hz, 1 H), 7.14 (dd, *J*=10.56, 8.80 Hz, 1 H), 6.99 (dd, *J*=5.72, 2.20 Hz, 1 H), 6.24 (s, 1 H), 3.79 - 3.88 (m, 4 H), 3.21 (s, 2 H), 2.78 (s, 3 H), 2.61 - 2.72 (m, 4 H).

[1928] **실시예 118: 4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-일 8-메틸-2,8-다이아자스파이로[4.5]데칸-2-카복실레이트**

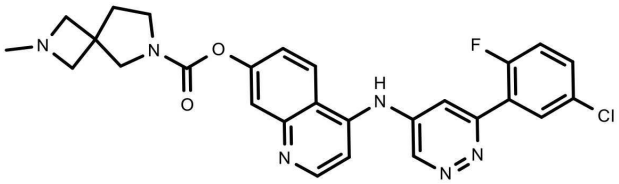
[1929] 

[1930] 실시예 118은 4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-올 하이드로브로마이드 (중간체 101, 80 mg, 0.18 mmol) 및 8-메틸-2,8-다이아자스파이로[4.5]데케인 (44 mg, 0.28 mmol)으로부터 출발하여 실시예 45의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 노란색 고체로서 표제 화합물 (28 mg, 0.05 mmol, 29% 수율)을 얻었다.

[1931] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 547.2 (방법 2)

[1932] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로폼-d*) δ ppm 9.12 (t, *J*=2.2 Hz, 1 H), 8.61 (t, *J*=4.9 Hz, 1 H), 8.19 (dd, *J*=6.7, 2.7 Hz, 1 H), 7.63 - 7.80 (m, 4 H), 7.38 - 7.46 (m, 1 H), 7.22 - 7.26 (m, 2 H), 7.13 (dd, *J*=10.5, 8.8 Hz, 1 H), 3.64 - 3.81 (m, 2 H), 3.43 - 3.56 (m, 2 H), 2.26 - 2.68 (m, 7 H), 1.91 (dt, *J*=11.0, 7.2 Hz, 2 H), 1.67 - 1.79 (m, 4 H).

[1933] **실시예 119: 4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-일 2-메틸-2,6-다이아자스파이로[3.4]옥탄-6-카복실레이트**

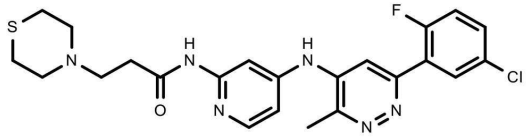
[1934] 

[1935] 실시예 119는 4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-올 하이드로브로마이드 (중간체 101, 100 mg, 0.22 mmol) 및 2-메틸-2,7-다이아자스파이로[3.4]옥테인 (42 mg, 0.33 mmol)으로부터 출발하여 실시예 114의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 노란색 고체로서 표제 화합물 (12 mg, 0.02 mmol, 10% 수율)을 얻었다.

[1936] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 519.2 (방법 2)

[1937] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로폼-d*) δ ppm 9.12 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H), 8.58 (br. d, *J*=4.2 Hz, 1 H), 8.17 (dd, *J*=6.8, 2.6 Hz, 1 H), 7.85 (br. s, 1 H), 7.71 (br. d, *J*=9.0 Hz, 1 H), 7.66 (br. s, 2 H), 7.37 - 7.47 (m, 1 H), 7.18 - 7.25 (m, 2 H), 7.08 - 7.17 (m, 1 H), 3.60 - 3.89 (m, 4 H), 3.22 - 3.43 (m, 4 H), 2.42 (s, 3 H), 2.17 - 2.34 (m, 2 H).

[1938] **실시예 120: N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-3-(싸이오모폴린-4-일)프로판아마이드**



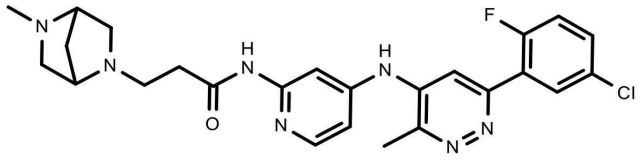
[1939]

[1940] 실시예 120은 N-(4-브로모피리딘-2-일)-3-(싸이오모폴린-4-일)프로판아마이드 (중간체 214, 100 mg, 0.30 mmol) 및 6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-아민 (중간체 90, 60 mg, 0.25 mmol)으로부터 출발하여 실시예 1의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 표제 화합물 (67 mg, 0.13 mmol, 54% 수율)을 얻었다.

[1941] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 487.2 (방법 1)

[1942] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로폼-d*) δ ppm 11.16 (s, 1 H), 8.19 (d, *J*=5.7 Hz, 1 H), 8.14 (dd, *J*=6.7, 2.7 Hz, 1 H), 7.97 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H), 7.76 (d, *J*=1.1 Hz, 1 H), 7.29 - 7.44 (m, 1 H), 7.10 (dd, *J*=10.5, 8.8 Hz, 1 H), 6.90 (dd, *J*=5.6, 2.1 Hz, 1 H), 6.18 (s, 1 H), 2.81 - 2.97 (m, 8 H), 2.67 - 2.78 (m, 5 H), 2.45 - 2.56 (m, 2 H).

[1943] **실시예 121: N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-3-{5-메틸-2,5-다이아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일}프로판아마이드**



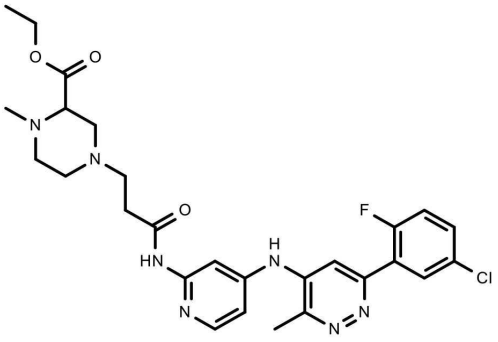
[1944]

[1945] 실시예 121은 N-(4-브로모피리딘-2-일)-3-{5-메틸-2,5-다이아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일}프로판아마이드 (중간체 216, 63 mg, 0.18 mmol) 및 6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-아민 (중간체 90, 40 mg, 0.17 mmol)으로부터 출발하여 실시예 1의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 오프 화이트색 고체로서 표제 화합물 (30 mg, 0.06 mmol, 36% 수율)을 얻었다.

[1946] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 496.2 (방법 2)

[1947] ^{1}H NMR (500 MHz, *클로로폼-d*) δ ppm 11.85 (s, 1 H), 8.21 (d, *J*=5.6 Hz, 1 H), 8.16 (dd, *J*=6.7, 2.7 Hz, 1 H), 8.02 (d, *J*=1.9 Hz, 1 H), 7.78 (d, *J*=1.0 Hz, 1 H), 7.38 (ddd, *J*=8.8, 4.3, 2.7 Hz, 1 H), 7.12 (dd, *J*=10.5, 8.9 Hz, 1H), 6.92 (dd, *J*=5.7, 2.1 Hz, 1 H), 6.26 (s, 1 H), 3.46 (s, 1 H), 3.32 (s, 1 H), 2.93 - 3.05 (m, 3 H), 2.85 (ddd, *J*=12.4, 8.1, 4.1 Hz, 1 H), 2.71 - 2.79 (m, 4 H), 2.66 (dd, *J*=10.0, 2.3 Hz, 1 H), 2.48 (td, *J*=8.0, 4.0 Hz, 2 H), 2.44 (s, 3 H),1.78 - 1.87 (m, 2 H).

[1948] **실시예 122: 에틸 4-{2-[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)카바모일]에틸}-1-메틸피페라진-2-카복실레이트**



[1949]

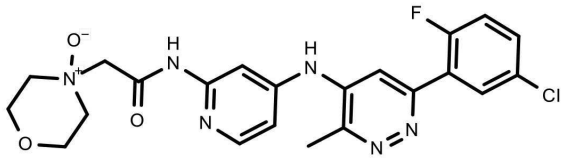
[1950] DMF (0.76 mL) 내 4-{2-[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)카바모일]에틸}-1-메틸피페라진-2-카복실산 (실시예 95, 40 mg, 0.08 mmol) 및 HATU (40.3 mg, 0.11 mmol)의 용액을 DIPEA (0.04 mL, 0.23 mmol)로 처리하고 5분 동안 RT에서 교반하였다. 그 후에, EtOH (0.01 mL, 0.23 mmol)을 첨가하고 혼합물

을 40℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 sat. aq. $NaHCO_3$를 첨가하여 켄치하고 DCM으로 추출하였다. 유기상을 분리하고 sat. aq. $NaHCO_3$ 및 브라인으로 세척하였다. 유기상을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 Biotage 실리카 NH 카트리지 (cHex 내지 100% EtOAc) 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 백색 고체로서 에틸 4-{2-[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)카바모일]에틸}-1-메틸피페라진-2-카복실레이트 (28 mg, 0.05 mmol, 66% 수율)를 얻었다.

[1951] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 556.3 (방법 2)

[1952] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로폼-d*) δ ppm 10.74 (br. s, 1 H), 8.23 (d, *J*=5.3 Hz, 1 H), 8.17 (dd, *J*=6.6, 2.6 Hz, 1 H), 8.01 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 7.35 - 7.42 (m, 1 H), 7.13 (dd, *J*=10.3, 9.0 Hz, 1 H), 6.94 (dd, *J*=5.5, 2.0 Hz, 1 H), 6.19 (s, 1 H), 4.17 - 4.30 (m, 2 H), 3.18 (dd, *J*=9.2, 2.6 Hz, 1 H), 3.03 (br t, *J*=10.7 Hz, 2 H), 2.82 - 2.94 (m, 1 H), 2.72 - 2.82 (m, 5 H), 2.47 - 2.64 (m, 5 H), 2.42 (s, 3 H), 1.30 (t, *J*=7.0 Hz, 3 H).

[1953] **실시예 123: 4-{[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)카바모일]메틸}모폴린-4-이움-4-올레이트**



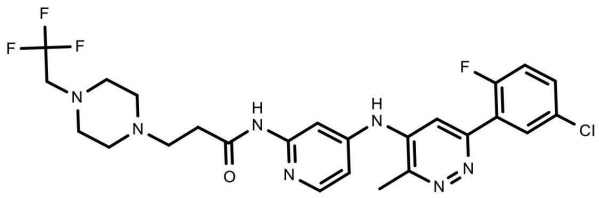
[1954]

[1955] RT에서 20분 동안, 3-클로로벤젠카보퍼옥소산 (11 mg, 0.070 mmol)을 DCM (3 mL) 내 N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-2-(모폴린-4-일)아세트아마이드 (실시예 117, 30 mg, 0.07 mmol)의 용액에 첨가하였다. $NaHCO_3$ sat. 용액을 첨가하고, 생성물을 DCM으로 추출하고, 유기상을 건조시키고 증발시켰다. 조물질을 Biotage C18 카트리지 (H_2O+ 0.1% NH_4OH 내지 35% MeCN) 상에서 역 플래시 크로마토그래피로 정제하여 연한 노란색 고체로서 4-{[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)카바모일]메틸}모폴린-4-이움-4-올레이트 (20.5 mg, 0.04 mmol, 66% 수율)를 얻었다.

[1956] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 473.1 (방법 2)

[1957] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로폼-d*) δ ppm 13.81 (br. s, 1 H), 8.28 (d, *J*=5.7 Hz, 1 H), 8.16 (dd, *J*=6.6, 2.7 Hz, 1 H), 7.95 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.39 (ddd, *J*=8.7, 4.1, 2.9 Hz, 1 H), 7.13 (dd, *J*=10.4, 8.9 Hz, 1 H), 6.95 (dd, *J*=5.6, 2.0 Hz, 1 H), 6.19 (s, 1 H), 4.45 - 4.62 (m, 2 H), 3.96 (s, 2 H), 3.84 (br. d, *J*=12.4 Hz, 2 H), 3.28 - 3.50 (m, 4 H), 2.76 (s, 3 H).

[1958] **실시예 124: N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-3-[4-(2,2,2-트라이플루오로에틸)피페라진-1-일]프로판아마이드**



[1959]

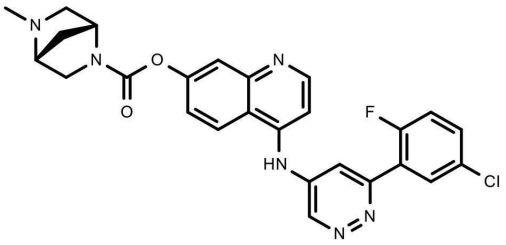
[1960] 실시예 124는 N-(4-브로모피리딘-2-일)-3-[4-(2,2,2-트라이플루오로에틸)피페라진-1-일]프로판아마이드 (중간체 88, 91 mg, 0.23 mmol), 및 6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-아민 (중간체 90, 50 mg, 0.21 mmol)으로부터 출발하여 실시예 1의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 백색 고체로서 표제 화합물 (89 mg, 0.16 mmol, 77% 수율)을 얻었다.

[1961] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 552.2 (방법 2)

[1962] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로폼-d*) δ ppm 11.19 (s, 1 H), 8.22 (d, *J*=5.6 Hz, 1 H), 8.17 (dd, *J*=6.7, 2.7 Hz, 1 H), 8.01 (d, *J*=1.9 Hz, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 7.39 (ddd, *J*=8.7, 4.1, 2.9 Hz, 1 H), 7.12 (dd, *J*=10.5, 8.8

Hz, 1 H), 6.93 (dd, *J*=5.7, 2.1 Hz, 1 H), 6.17 (s, 1 H), 3.05 (q, *J*=9.5 Hz, 2 H), 2.86 (br t, *J*=4.5 Hz, 4 H), 2.73 - 2.81 (m, 5 H), 2.68 (br. s, 4 H), 2.50 - 2.60 (m, 2 H).

[1963] **실시예 125: 4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-일 (1R,4R)-5-메틸-2,5-다이아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실레이트**

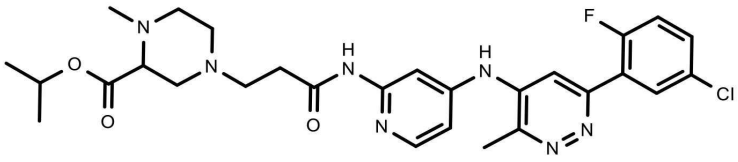
[1964] 

[1965] DMF (2.7 mL) 내 DIPEA (0.14 mL, 0.82 mmol), (1R,4R)-2-(1H-이미다졸-1-카보닐)-5-메틸-2,5-다이아자바이사이클로[2.2.1]헵테인 (중간체 217, 98 mg, 0.41 mmol) 및 4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-올 하이드로브로마이드 (중간체 101, 100 mg, 0.22 mmol)의 혼합물을 120℃에서 24시간 동안 가열하였다. 혼합물을 EtOAc로 희석시키고 $NaHCO_3$의 s.s. (3x) 및 브라인 (1x)으로 세척하였다. 유기상을 상 분리기를 통해 여과하고 진공 하에 농축시켰다. 조물질을 Biotage 실리카 NH 카트리지 (DCM 내지 3% MeOH) 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하고, 그러고 나서 이를 산성 조건에서 분취 HPLC로 추가로 정제하였다. 원하는 생성물을 함유하는 분획을 $NaHCO_3$를 이용하여 염기화시키고 DCM (5x)으로 추출하였다. 결합된 유기층을 상 분리기를 통해 여과하고 진공 하에 농축시켜 노란색 고체로서 4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-일 (1R,4R)-5-메틸-2,5-다이아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실레이트 (5 mg, 0.01 mmol, 4% 수율)를 얻었다.

[1966] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 505.2 (방법 2)

[1967] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로폼-d*) δ ppm 9.10 (s, 1 H), 8.62 (br. d, *J*=4.7 Hz, 1 H), 8.18 (dd, *J*=6.7, 2.7 Hz, 1 H), 7.59 - 7.81 (m, 4 H), 7.41 (ddd, *J*=8.7, 4.2, 2.7 Hz, 1 H), 7.21 - 7.31 (m, 2 H), 7.13 (dd, *J*=10.6, 8.8 Hz, 1 H), 4.53 - 4.82 (m, 1 H), 3.74 - 3.95 (m, 1 H), 3.33 - 3.64 (m, 2 H), 2.77 - 3.11 (m, 2 H), 2.50 - 2.58 (m, 3 H), 1.99 - 2.14 (m, 1 H), 1.84 - 1.98 (m, 1 H).

[1968] **실시예 126: 프로판-2-일 4-{2-[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)카바모일]에틸}-1-메틸피페라진-2-카복실레이트**

[1969] 

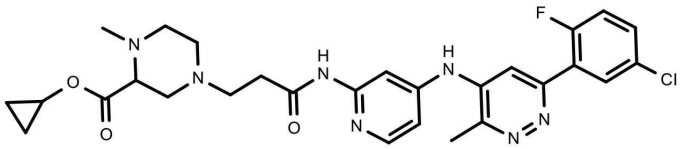
[1970] 실시예 126은 4-{2-[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)카바모일]에틸}-1-메틸피페라진-2-카복실산 (실시예 95, 87 mg, 0.16 mmol), 및 프로판-2-올 (0.06 mL, 0.82 mmol)로부터 출발하여 실시예 122의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 유리질 고체로서 표제 화합물 (38 mg, 0.07 mmol, 41% 수율)을 얻었다.

[1971] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 570.3 (방법 2)

[1972] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로폼-d*) δ ppm 10.75 (br. s, 1 H), 8.23 (d, *J*=5.7 Hz, 1 H), 8.16 (dd, *J*=6.7, 2.7 Hz, 1 H), 8.01 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 7.35 - 7.45 (m, 1 H), 7.12 (dd, *J*=10.4, 8.9 Hz, 1 H), 6.94 (dd, *J*=5.7, 2.0 Hz, 1 H), 6.22 (s, 1 H), 5.11 (spt, *J*=6.3 Hz, 1 H), 3.12 (dd, *J*=9.4, 2.9 Hz, 1 H), 2.95 - 3.06 (m, 2 H), 2.89 (br. d, *J*=8.8 Hz, 1 H), 2.71 - 2.81 (m, 5 H), 2.43 - 2.63 (m, 5 H), 2.40 (s, 3 H), 1.29 (d, *J*=6.4 Hz, 3 H), 1.26 (d, *J*=6.4 Hz, 3 H).

[1973] **실시예 127: 사이클로프로필**

4-{2-[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)카바모일]에틸}-1-메틸피페라진-2-카복실레이트



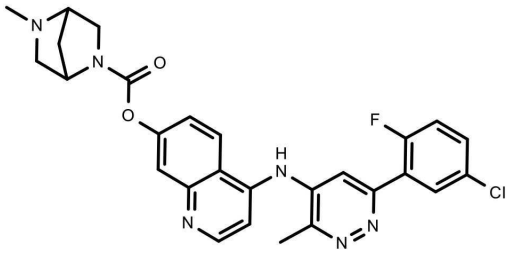
[1974]

[1975] 실시예 127은 4-{2-[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)카바모일]에틸}-1-메틸피페라진-2-카복실산 (실시예 95, 90 mg, 0.17 mmol), 및 사이클로프로판올 (0.03 mL, 0.51 mmol)로부터 출발하여 실시예 122의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 백색 고체로서 표제 화합물 (33 mg, 0.06 mmol, 34% 수율)을 얻었다.

[1976] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 568.2 (방법 2)

[1977] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로폼-d*) δ ppm 10.69 (br. s, 1 H), 8.23 (d, *J*=5.6 Hz, 1 H), 8.17 (dd, *J*=6.7, 2.7 Hz, 1 H), 8.00 (d, *J*=1.9 Hz, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 7.33 - 7.46 (m, 1 H), 7.13 (dd, *J*=10.5, 8.9 Hz, 1 H), 6.94 (dd, *J*=5.6, 2.1 Hz, 1 H), 6.17 (s, 1 H), 4.22 (quin, *J*=4.8 Hz, 1 H), 3.14 (dd, *J*=9.3, 2.7 Hz, 1 H), 2.94 - 3.06 (m, 2 H), 2.83 - 2.93 (m, 1 H), 2.76 - 2.80 (m, 2 H), 2.76 (s, 3 H), 2.44 - 2.64 (m, 5 H), 2.39 (s, 3 H), 0.62 - 0.89 (m, 4 H).

[1978] **실시예 128: 4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-일 5-메틸-2,5-다이아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실레이트**



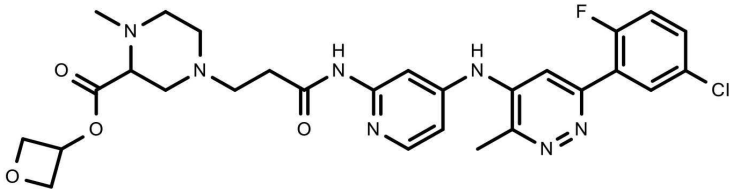
[1979]

[1980] 실시예 128은 4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-올 하이드로브로마이드 (중간체 151, 120 mg, 0.26 mmol), 및 2-메틸-2,5-다이아자바이사이클로[2.2.1]헵테인 다이하이드로클로라이드 (중간체 215, 182 mg, 3.78 mmol)로부터 출발하여 실시예 114의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 노란색 고체로서 표제 화합물 (24 mg, 0.04 mmol, 17% 수율)을 얻었다.

[1981] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 519.2 (방법 2)

[1982] ^{1}H NMR (500 MHz, *클로로폼-d*) δ ppm 8.80 (d, *J*=4.9 Hz, 1 H), 8.10 - 8.17 (m, 1 H), 7.81 - 7.88 (m, 2 H), 7.58 (s, 1 H), 7.41 (dt, *J*=9.1, 2.2 Hz, 1 H), 7.37 (ddd, *J*=8.8, 4.2, 2.7 Hz, 1 H), 7.24 (d, *J*=4.9 Hz, 1 H), 7.08 (dd, *J*=10.5, 8.9 Hz, 1 H), 6.58 - 6.72 (m, 1 H), 4.43 - 4.67 (m, 1 H), 3.69 - 3.87 (m, 1 H), 3.52 (br. s, 1 H), 3.33 - 3.51 (m, 1 H), 2.89 - 3.08 (m, 1 H), 2.77 - 2.89 (m, 4 H), 2.47 - 2.54 (m, 3 H), 2.00 (br. dd, *J*=17.4, 9.9 Hz, 1 H), 1.81 - 1.92 (m, 1 H).

[1983] **실시예 129: 옥세탄-3-일 4-{2-[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)카바모일]에틸}-1-메틸피페라진-2-카복실레이트**



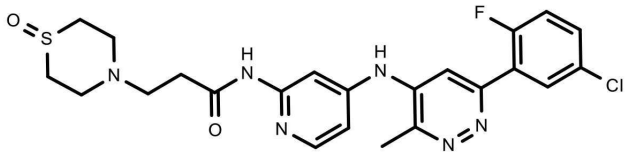
[1984]

[1985] 실시예 129는 4-{2-[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)카바모일]에틸}-1-메틸피페라진-2-카복실산 (실시예 95, 96 mg, 0.18 mmol), 및 3-옥세탄올 (0.03 mL, 0.55 mmol)로부터 출발하여 실시예 122의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 유리질 고체로서 표제 화합물 (30 mg, 0.05 mmol, 28% 수율)을 얻었다.

[1986] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 584.2 (방법 2)

[1987] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로폼-d*) δ ppm 10.44 (br. s, 1 H), 8.23 (d, *J*=5.6 Hz, 1 H), 8.17 (dd, *J*=6.7, 2.6 Hz, 1 H), 8.02 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 7.39 (ddd, *J*=8.7, 4.0, 2.9 Hz, 1 H), 7.13 (dd, *J*=10.4, 8.9 Hz, 1 H), 6.95 (dd, *J*=5.6, 2.0 Hz, 1 H), 6.26 (s, 1 H), 5.51 (quin, *J*=5.8 Hz, 1 H), 4.79 - 5.06 (m, 2 H), 4.56 - 4.78 (m, 2 H), 3.29 (br. dd, *J*=7.9, 2.6 Hz, 1 H), 3.04 - 3.14 (m, 1 H), 2.89 - 2.99 (m, 1 H), 2.76 - 2.85 (m, 3 H), 2.76 (s, 3 H), 2.63 - 2.73 (m, 1 H), 2.52 - 2.66 (m, 4 H), 2.46 (s, 3 H).

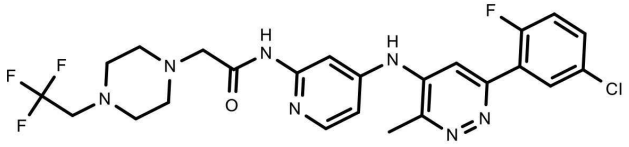
[1988] **실시예 130: N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-3-(1-옥소-1λ^4-싸이오모폴린-4-일)프로판아마이드**



[1989]

[1990] 0℃에서 그리고 질소 분위기 하에, DCM (9.5 mL) 내 N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-3-(싸이오모폴린-4-일)프로판아마이드 (실시예 120, 101 mg, 0.21 mmol)의 교반 용액에 DCM (2.5 mL) 내 3-클로로벤젠카보퍼옥소산 (47 mg, 0.21 mmol)의 용액을 부분씩 첨가하고, 생성된 반응 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 $NaHCO_3$의 포화 용액을 첨가하여 켄치하고, 유기상을 물로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 조물질을 Biotage C18 카트리지 (H_2O+0.2% NH_4OH 내지 55% MeCN) 상에서 역 플래시 크로마토그래피로 정제하였다. 적절한 분획을 수집하고 Biotage 실리카 NH 카트리지 (DCM 내지 4% MeOH) 상에서 플래시 크로마토그래피로 추가로 정제하여 백색 고체로서 N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-3-(1-옥소-1λ^4-싸이오모폴린-4-일)프로판아마이드 (5 mg, 0.01 mmol, 5% 수율)를 얻었다.

[1991] **실시예 131: N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-2-[4-(2,2,2-트라이플루오로에틸)피페라진-1-일]아세트아마이드**



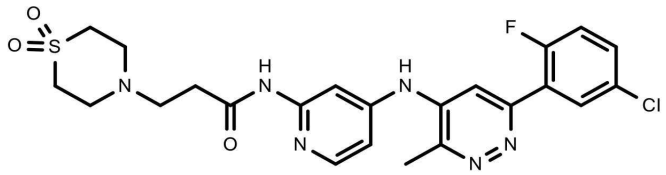
[1992]

[1993] 실시예 131은 N-(4-브로모피리딘-2-일)-2-[4-(2,2,2-트라이플루오로에틸)피페라진-1-일]아세트아마이드 (중간체 218, 71 mg, 0.18 mmol), 및 6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-아민 (중간체 90, 40 mg, 0.17 mmol)으로부터 출발하여 실시예 1의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 백색 고체로서 표제 화합물 (56 mg, 0.10 mmol, 62% 수율)을 얻었다.

[1994] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 538.1 (방법 2)

[1995] ^{1}H NMR (500 MHz, *클로로폼-d*) δ ppm 9.58 (s, 1 H), 8.25 (d, *J*=5.6 Hz, 1 H), 8.17 (dd, *J*=6.7, 2.7 Hz, 1 H), 8.07 (d, *J*=2.1 Hz, 1 H), 7.81 (d, *J*=1.4 Hz, 1 H), 7.39 (ddd, *J*=8.8, 4.3, 2.9 Hz, 1 H), 7.13 (dd, *J*=10.6, 8.9 Hz, 1 H), 6.98 (dd, *J*=5.6, 2.2 Hz, 1 H), 6.22 (s, 1 H), 3.19 (s, 2 H), 3.02 (q, *J*=9.5 Hz, 2 H), 2.79 - 2.86 (m, 4 H), 2.77 (s, 3 H), 2.62 - 2.72 (m, 4 H).

[1996] **실시예 132: N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-3-(1,1-다이옥소-1λ^6-싸이오모폴린-4-일)프로판아마이드**



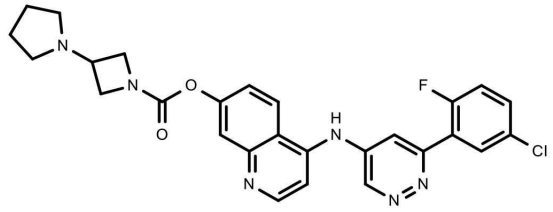
[1997]

[1998] 실시예 132는 N-(4-브로모피리딘-2-일)-3-(1,1-다이옥소-1λ^6-싸이오모폴린-4-일)프로판아마이드 (중간체 219, 130 mg, 0.36 mmol), 및 6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-아민 (중간체 90, 70 mg, 0.29 mmol)으로부터 출발하여 실시예 1의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 백색 고체로서 표제 화합물 (39 mg, 0.07 mmol, 25% 수율)을 얻었다.

[1999] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 519.1 (방법 2)

[2000] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로폼-d*) δ ppm 10.13 (s, 1 H), 8.20 (d, *J*=5.7 Hz, 1 H), 8.17 (dd, *J*=6.7, 2.7 Hz, 1 H), 7.98 (d, *J*=1.8 Hz, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.39 (ddd, *J*=8.7, 4.2, 2.9 Hz, 1 H), 7.13 (dd, *J*=10.6, 8.9 Hz, 1 H), 6.94 (dd, *J*=5.7, 2.0 Hz, 1 H), 6.24 (s, 1 H), 3.10 - 3.28 (m, 8 H), 2.96 (t, *J*=6.0 Hz, 2 H), 2.76 (s, 3 H), 2.57 (t, *J*=6.0 Hz, 2 H).

[2001] **실시예 133: 4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-일 3-(피롤리딘-1-일)아제티딘-1-카복실레이트**



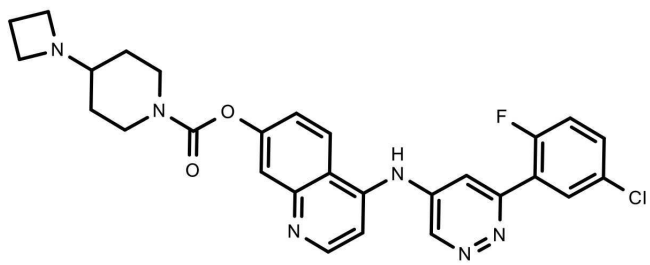
[2002]

[2003] 실시예 133은 4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-올 하이드로브로마이드 (중간체 101, 90 mg, 0.20 mmol) 및 1-(아제티딘-3-일)피롤리딘 (중간체 220, 43 mg, 0.34 mmol)으로부터 출발하여 실시예 45의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 노란색 고체로서 표제 화합물 (17 mg, 0.03 mmol, 16% 수율)을 얻었다.

[2004] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 519.2 (방법 2)

[2005] ^{1}H NMR (500 MHz, *클로로폼-d*) δ ppm 9.11 (d, *J*=2.7 Hz, 1 H), 8.68 (d, *J*=4.9 Hz, 1 H), 8.19 (dd, *J*=6.7, 2.7 Hz, 1 H), 7.78 (d, *J*=9.2 Hz, 1 H), 7.74 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H), 7.61 - 7.69 (m, 1 H), 7.39 - 7.44 (m, 1 H), 7.37 (s, 1 H), 7.28 - 7.32 (m, 2 H), 7.14 (dd, *J*=10.6, 8.8 Hz, 1 H), 4.04 - 4.44 (m, 4 H), 3.36 - 3.49 (m, 1 H), 2.58 (br t, *J*=5.8 Hz, 4 H), 1.90 (br t, *J*=3.2 Hz, 4 H).

[2006] **실시예 134: 4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-일 4-(아제티딘-1-일)피페리딘-1-카복실레이트**



[2007]

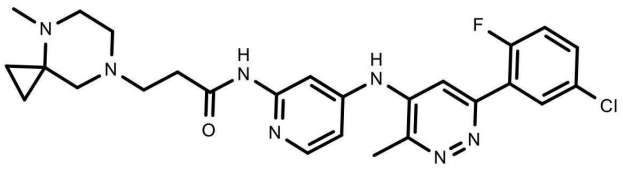
[2008] 실시예 134는 4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-올 하이드로브로마이드 (중간체

101, 100 mg, 0.22 mmol) 및 4-(아제티딘-1-일)피페리딘 다이하이드로클로라이드 (71 mg, 0.33 mmol)로부터 출발하여 실시예 114의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 노란색 고체로서 표제 화합물 (20 mg, 0.04 mmol, 17% 수율)을 얻었다.

[2009] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 533.2 (방법 2)

[2010] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로폼-d*) δ ppm 9.09 (d, *J*=2.6 Hz, 1 H), 8.63 (d, *J*=5.0 Hz, 1 H), 8.19 (dd, *J*=6.6, 2.7 Hz, 1 H), 7.74 (d, *J*=9.1 Hz, 1 H), 7.69 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.56 (s, 1 H), 7.37 - 7.47 (m, 1 H), 7.21 - 7.26 (m, 2 H), 7.14 (dd, *J*=10.5, 8.9 Hz, 1 H), 3.97 - 4.36 (m, 2 H), 3.25 (t, *J*=7.0 Hz, 4 H), 3.11 - 3.41 (m, 2 H), 2.25 - 2.40 (m, 1 H), 2.11 (quin, *J*=6.9 Hz, 2 H), 1.82 (br. dd, *J*=9.3, 4.1 Hz, 2 H), 1.35 - 1.50 (m, 2 H).

[2011] **실시예 135: N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-3-{4-메틸-4,7-다이아자스파이로[2.5]옥탄-7-일}프로판아마이드**



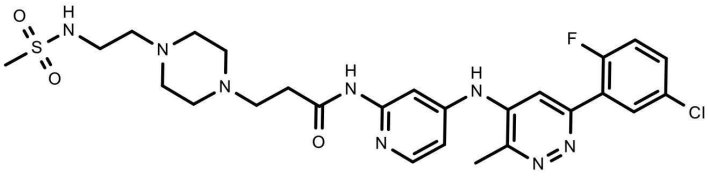
[2012]

[2013] 실시예 135는 N-(4-브로모피리딘-2-일)-3-{4-메틸-4,7-다이아자스파이로[2.5]옥탄-7-일}프로판아마이드 (중간체 223, 82 mg, 0.23 mmol), 및 6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-아민 (중간체 90, 50 mg, 0.21 mmol)으로부터 출발하여 실시예 1의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 연한 노란색의 유리질 고체로서 표제 화합물 (45 mg, 0.09 mmol, 42% 수율)을 얻었다.

[2014] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 510.3 (방법 2)

[2015] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로폼-d*) δ ppm 11.53 (s, 1 H), 8.24 (d, *J*=5.7 Hz, 1 H), 8.17 (dd, *J*=6.6, 2.6 Hz, 1 H), 8.01 (d, *J*=1.8 Hz, 1 H), 7.79 (d, *J*=0.9 Hz, 1 H), 7.35 - 7.42 (m, 1 H), 7.12 (dd, *J*=10.3, 9.0 Hz, 1 H), 6.93 (dd, *J*=5.7, 2.2 Hz, 1 H), 6.15 (s, 1 H), 3.07 (br. s, 2 H), 2.70 - 2.80 (m, 5 H), 2.66 (br t, *J*=4.8 Hz, 2 H), 2.51 - 2.58 (m, 2 H), 2.29 - 2.50 (m, 5 H), 0.50 - 0.86 (m, 4 H).

[2016] **실시예 136: N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-3-[4-(2-메탄설폰아마이도에틸)피페라진-1-일]프로판아마이드**



[2017]

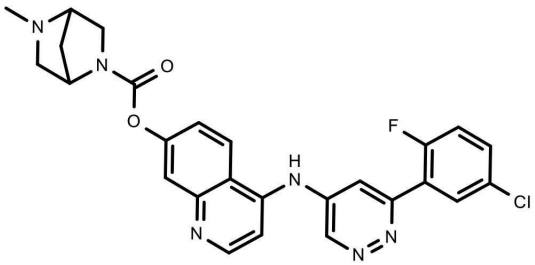
[2018] 0℃에서, 무수 DMF (0.66 mL) 내 3-[4-(2-아미노에틸)피페라진-1-일]-N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)프로판아마이드 (실시예 76, 34 mg, 0.07 mmol)의 용액을 TEA (0.01 mL, 0.10 mmol)로, 그러고 나서 메탄설포닐 클로라이드 (7.6 mg, 0.07 mmol)로 처리하였다. 혼합물을 RT에서 30분 동안 교반하고, 그러고 나서 sat. aq. $NaHCO_3$를 첨가하여 켄치하였다. 혼합물을 EtOAc (x3)로 추출하고, 결합된 유기상을 상 분리기를 이용해 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 Biotage 실리카 NH 카트리지 (DCM 내지 90% MeOH) 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 오프 화이트색 고체로서 N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-3-[4-(2-메탄설폰아마이도에틸)피페라진-1-일]프로판아마이드 (20 mg, 0.03 mmol, 51% 수율)를 얻었다.

[2019] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 591.4 (방법 2)

[2020] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로폼-d*) δ ppm 11.15 (s, 1 H), 8.21 (d, *J*=5.6 Hz, 1 H), 8.16 (dd, *J*=6.7, 2.7 Hz, 1 H), 8.01 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H), 7.79 (d, *J*=1.2 Hz, 1 H), 7.39 (ddd, *J*=8.8, 4.2, 2.8 Hz, 1 H), 7.12 (dd,

J=10.5, 8.9 Hz, 1 H), 6.93 (dd, *J*=5.6, 2.1 Hz, 1 H), 6.23 (s, 1 H), 4.99 (br. s, 1 H), 3.24 (br. s, 2 H), 3.00 (s, 3 H), 2.74 - 2.82 (m, 5 H), 2.59 - 2.73 (m, 10 H), 2.50 - 2.58 (m, 2 H).

[2021] **실시예 137: 4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-일 5-메틸-2,5-다이아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실레이트**



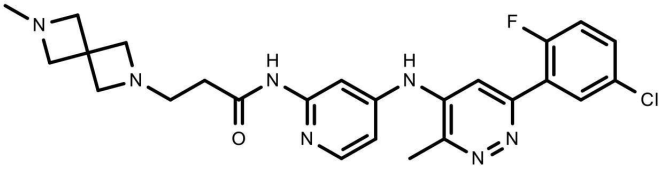
[2022]

[2023] 실시예 137은 4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-올 하이드로브로마이드 (중간체 101, 90 mg, 0.17 mmol) 및 2-메틸-2,5-다이아자바이사이클로[2.2.1]헵테인 다이하이드로클로라이드 (중간체 215, 118 mg, 0.64 mmol)로부터 출발하여 실시예 114의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 노란색 고체로서 표제 화합물 (18 mg, 0.04 mmol, 20% 수율)을 얻었다.

[2024] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 505.1 (방법 2)

[2025] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로폼-d*) δ ppm 9.11 (d, *J*=1.8 Hz, 1 H), 8.53 (br. d, *J*=4.8 Hz, 1 H), 7.95 - 8.22 (m, 2 H), 7.55 - 7.78 (m, 3 H), 7.39 (ddd, *J*=8.8, 3.9, 3.1 Hz, 1 H), 7.05 - 7.24 (m, 3 H), 4.53 - 4.72 (m, 1 H), 3.73 - 3.93 (m, 1 H), 3.58 (br. s, 1 H), 3.41 - 3.56 (m, 1 H), 2.84 - 3.09 (m, 2 H), 2.55 (s, 3 H), 1.79 - 2.24 (m, 2 H).

[2026] **실시예 138: N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-3-{6-메틸-2,6-다이아자스파이로[3.3]헵탄-2-일}프로판아마이드**



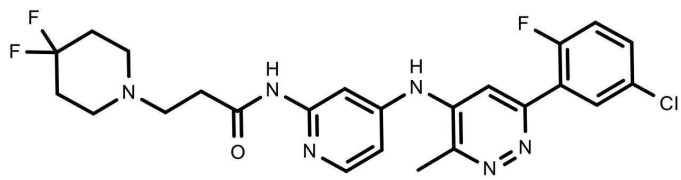
[2027]

[2028] 실시예 138은 N-(4-브로모피리딘-2-일)-3-{6-메틸-2,6-다이아자스파이로[3.3]헵탄-2-일}프로판아마이드 (중간체 224, 94 mg, 0.28 mmol), 및 6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-아민 (중간체 90, 60 mg, 0.25 mmol)으로부터 출발하여 실시예 1의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 연한 노란색 고체로서 표제 화합물 (25 mg, 0.05 mmol, 20% 수율)을 얻었다.

[2029] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 496.2 (방법 2)

[2030] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로폼-d*) δ ppm 10.76 (s, 1 H), 8.23 (d, *J*=5.6 Hz, 1 H), 8.17 (dd, *J*=6.6, 2.7 Hz, 1 H), 8.02 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 7.39 (ddd, *J*=8.7, 4.1, 2.9 Hz, 1 H), 7.13 (dd, *J*=10.4, 8.9 Hz, 1 H), 6.93 (dd, *J*=5.7, 2.1 Hz, 1 H), 6.17 (s, 1 H), 3.41 (s, 4 H), 3.33 (s, 4 H), 2.76 - 2.82 (m, 2 H), 2.75 (s, 3 H), 2.40 (t, *J*=5.9 Hz, 2 H), 2.30 (s, 3 H).

[2031] **실시예 139: N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-3-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)프로판아마이드**



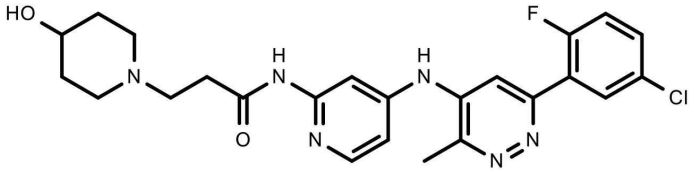
[2032]

[2033] 실시예 139는 N-(4-브로모피리딘-2-일)-3-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)프로판아마이드 (중간체 225, 81 mg, 0.23 mmol), 및 6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-아민 (중간체 90, 50 mg, 0.21 mmol)으로부터 출발하여 실시예 1의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 연한 노란색 고체로서 표제 화합물 (86 mg, 0.17 mmol, 81% 수율)을 얻었다.

[2034] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 505.2 (방법 2)

[2035] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로폼-d*) δ ppm 11.04 (s, 1 H), 8.21 (d, *J*=5.5 Hz, 1 H), 8.17 (dd, *J*=6.7, 2.7 Hz, 1 H), 8.00 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H), 7.80 (d, *J*=0.9 Hz, 1 H), 7.39 (ddd, *J*=8.7, 4.1, 3.0 Hz, 1 H), 7.13 (dd, *J*=10.4, 8.9 Hz, 1 H), 6.93 (dd, *J*=5.6, 2.1 Hz, 1 H), 6.17 (s, 1 H), 2.82 (t, *J*=5.9 Hz, 2 H), 2.76 (s, 7 H), 2.51 - 2.61 (m, 2 H), 2.12 - 2.28 (m, 4 H).

[2036] **실시예 140: N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-3-(4-하이드록시피페리딘-1-일)프로판아마이드**



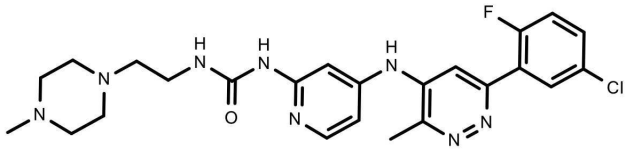
[2037]

[2038] 실시예 140은 N-(4-브로모피리딘-2-일)-3-(4-하이드록시피페리딘-1-일)프로판아마이드 (중간체 226, 61 mg, 0.19 mmol), 및 6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-아민 (중간체 90, 40 mg, 0.17 mmol)으로부터 출발하여 실시예 1의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 백색 고체로서 표제 화합물 (51 mg, 0.10 mmol, 63% 수율)을 얻었다.

[2039] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 485.1 (방법 2)

[2040] ^{1}H NMR (400 MHz, *DMSO-d$_6$*) δ ppm 10.76 (s, 1 H), 8.84 (s, 1 H), 8.14 (d, *J*=5.7 Hz, 1 H), 8.08 (d, *J*=1.8 Hz, 1 H), 7.98 (dd, *J*=6.6, 2.9 Hz, 1 H), 7.71 (s, 1 H), 7.57 - 7.64 (m, 1 H), 7.42 (dd, *J*=10.5, 9.0 Hz, 1 H), 6.97 (dd, *J*=5.6, 2.1 Hz, 1 H), 4.54 (d, *J*=4.2 Hz, 1 H), 3.39 - 3.52 (m, 1 H), 2.70 - 2.81 (m, 2 H), 2.68 (s, 3 H), 2.54 - 2.63 (m, 2 H), 2.41 - 2.53 (m, 2 H), 2.06 (br t, *J*=10.1 Hz, 2 H), 1.61 - 1.80 (m, 2 H), 1.31 - 1.47 (m, 2 H).

[2041] **실시예 141: 1-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-3-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]우레아**



[2042]

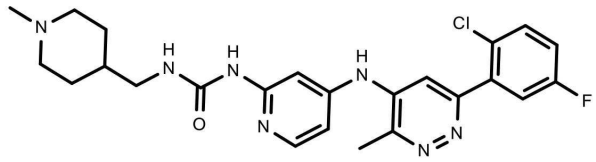
[2043] 건조 1,4-다이옥산 (5 mL) 내 6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-아민 (중간체 90, 60 mg, 0.252 mmol)의 용액에 Cs_2CO_3 (165 mg, 0.505 mmol), xantphos (14.61 mg, 0.025 mmol), $Pd(OAc)_2$ (2.83 mg, 0.013 mmol) 및 1-(4-브로모피리딘-2-일)-3-(2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸)우레아 (중간체 289, 112 mg, 0.328 mmol)를 첨가하고, 현탁액을 120℃로 밤새 가열하였다. 휘발물질을 감압 하에 제거하고, 조물질을 C18 플래시 크로마토그래피 {(H_2O/MeCN)) 95:5 +0.1% HCOOH}:{(MeCN/H_2O) 95:5 + HCOOH 0.1 %}, 100:0 내지 50:50으로 정제하여 누르스름한 고체로서 1-(4-((6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일)아미노)피리딘-2-일)-3-(2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸)우레아 (20 mg, 0.040 mmol, 16% 수율)를 얻었다.

[2044] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1) 499.1, rt = 0.37 분 (방법 1).

[2045] ^{1}H NMR (400 MHz, *DMSO-d$_6$*) δ ppm 2.15 (s, 3 H) 2.33 (br s, 4 H) 2.40 (br t, *J*=6.25 Hz, 5 H) 2.67 (s, 3 H) 3.23 - 3.29 (m, 3 H) 6.82 (dd, *J*=5.70, 1.32 Hz, 1 H) 7.21 (s, 1 H) 7.43 (t, *J*=9.65 Hz, 1 H) 7.58 -

7.63 (m, 1 H) 7.68 (s, 1 H) 7.98 (dd, *J*=6.36, 2.63 Hz, 1 H) 8.02 (d, *J*=5.70 Hz, 1 H) 8.28 - 8.50 (m, 1 H) 8.75 (s, 1 H) 9.18 (s, 1 H).

[2046] **실시예 142: 1-(4-{[6-(2-클로로-5-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-3-[(1-메틸피페리딘-4-일)메틸]우레아**



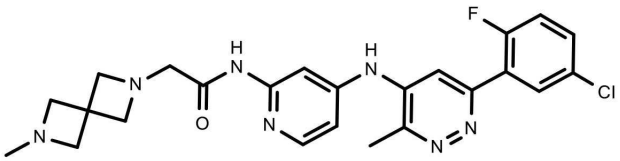
[2047]

[2048] 실시예 142는 6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-아민 (중간체 90, 60 mg, 0.252 mmol), 1-(4-브로모피리딘-2-일)-3-((1-메틸피페리딘-4-일)메틸)우레아 (중간체 291, 99 mg, 0.303 mmol)로부터 출발하여 실시예 141의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되었다. C18 플래시 크로마토그래피 ((H_2O/MeCN)) 95:5 +0.1% HCOOH}:{(MeCN/H_2O) 95:5 + HCOOH 0.1 %}, 100:0 내지 50:50으로 정제하여 누르스름한 고체로서 표제 화합물 (10 mg, 0.021 mmol, 8% 수율)을 얻었다.

[2049] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1) 483.9, rt = 0.40 분 (방법 1).

[2050] ^{1}H NMR (400 MHz, *DMSO-d6*) δ ppm 1.11 - 1.21 (m, 2 H) 1.28 - 1.43 (m, 1 H) 1.59 (br d, *J*=11.40 Hz, 2 H) 1.79 (br t, *J*=10.74 Hz, 2 H) 2.12 (s, 3 H) 2.67 (s, 3 H) 2.73 (br d, *J*=11.40 Hz, 2 H) 3.06 (br t, *J*=6.14 Hz, 2 H) 6.81 (br dd, *J*=5.70, 1.32 Hz, 1 H) 7.24 (s, 1 H) 7.40 - 7.48 (m, 1 H) 7.55 - 7.66 (m, 1 H) 7.69 (s, 1 H) 7.98 (dd, *J*=6.47, 2.74 Hz, 1 H) 8.03 (d, *J*=5.70 Hz, 1 H) 8.29 (br s, 1 H) 8.76 (s, 1 H) 9.08 (s, 1 H).

[2051] **실시예 143: N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-2-{6-메틸-2,6-다이아자스파이로[3.3]헵탄-2-일}아세트아마이드**



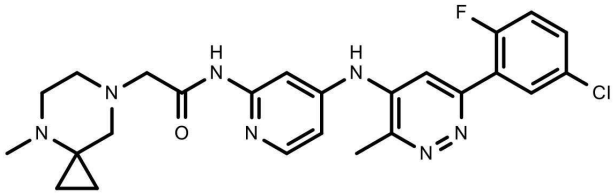
[2052]

[2053] 실시예 143은 N-(4-브로모피리딘-2-일)-2-{6-메틸-2,6-다이아자스파이로[3.3]헵탄-2-일}아세트아마이드 (중간체 227, 350 mg, 0.71 mmol) 및 6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-아민 (중간체 90, 200 mg, 0.82 mmol)으로부터 출발하여 실시예 3의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 무정형(amorphous) 고체로서 표제 화합물 (70 mg, 0.14 mmol, 18% 수율)을 얻었다.

[2054] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 482.2 (방법 1)

[2055] ^{1}H NMR (500 MHz, *DMSO-d_6*) δ ppm 9.82 (s, 1 H), 8.89 (s, 1 H), 8.13 (d, *J*=5.8 Hz, 1 H), 8.02 (d, *J*=1.8 Hz, 1 H), 7.97 (dd, *J*=6.5, 2.8 Hz, 1 H), 7.72 (s, 1 H), 7.55 - 7.66 (m, 1 H), 7.43 (dd, *J*=10.6, 8.9 Hz, 1 H), 7.00 (dd, *J*=5.7, 2.1 Hz, 1 H), 3.35 (s, 4 H), 3.21 (s, 2 H), 3.15 (s, 4 H), 2.68 (s, 3 H), 2.14 (s, 3 H).

[2056] **실시예 144: N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-2-{4-메틸-4,7-다이아자스파이로[2.5]옥탄-7-일}아세트아마이드**



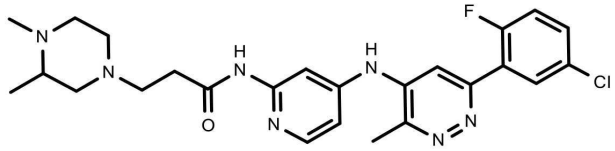
[2057]

[2058] 실시예 144는 N-(4-브로모피리딘-2-일)-2-{4-메틸-4,7-다이아자스파이로[2.5]옥탄-7-일}아세트아마이드 (중간체 230, 118 mg, 0.35 mmol) 및 6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-아민 (중간체 90, 75 mg, 0.32 mmol)으로부터 출발하여 실시예 3의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 백색 고체로서 표제 화합물 (42 mg, 0.08 mmol, 29% 수율)을 얻었다.

[2059] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 496.1 (방법 1)

[2060] ^{1}H NMR (500 MHz, *클로로폼-d*) δ ppm 9.76 (s, 1 H), 8.26 (d, *J*=5.8 Hz, 1 H), 8.17 (dd, *J*=6.7, 2.7 Hz, 1 H), 8.06 (d, *J*=1.9 Hz, 1 H), 7.81 (d, *J*=1.2 Hz, 1 H), 7.39 (ddd, *J*=8.8, 4.3, 2.7 Hz, 1 H), 7.13 (dd, *J*=10.6, 8.8 Hz, 1 H), 6.97 (dd, *J*=5.7, 2.1 Hz, 1 H), 6.20 (s, 1 H), 3.16 (s, 2 H), 3.02 (br. s, 2 H), 2.76 (s, 3 H), 2.68 (t, *J*=5.0 Hz, 2 H), 2.37 (s, 3 H), 2.40 (br. s, 2 H), 0.75 - 0.85 (m, 2 H), 0.47 - 0.55 (m, 2 H).

[2061] **실시예 145: N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-3-(3,4-다이메틸피페라진-1-일)프로판아마이드**



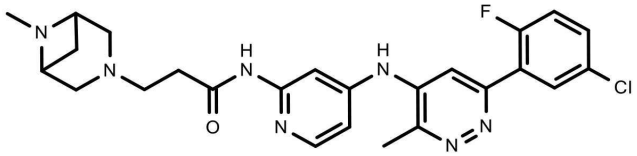
[2062]

[2063] 실시예 145는 N-(4-브로모피리딘-2-일)-3-(3,4-다이메틸피페라진-1-일)프로판아마이드 (중간체 231, 79 mg, 0.23 mmol) 및 6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-아민 (중간체 90, 50 mg, 0.21 mmol)으로부터 출발하여 실시예 1의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 연한 노란색 고체로서 표제 화합물 (73 mg, 0.15 mmol, 70% 수율)을 얻었다.

[2064] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 498.2 (방법 2)

[2065] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로폼-d*) δ ppm 11.30 (s, 1 H), 8.23 (d, *J*=5.6 Hz, 1 H), 8.17 (dd, *J*=6.6, 2.7 Hz, 1 H), 8.02 (d, *J*=1.9 Hz, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 7.34 - 7.46 (m, 1 H), 7.12 (dd, *J*=10.5, 8.9 Hz, 1 H), 6.93 (dd, *J*=5.6, 2.0 Hz, 1 H), 6.17 (s, 1 H), 2.97 (br. d, *J*=10.4 Hz, 1 H), 2.83 - 2.92 (m, 2 H), 2.76 (s, 3 H), 2.71 - 2.75 (m, 2 H), 2.54 - 2.61 (m, 2 H), 2.49 - 2.56 (m, 1 H), 2.36 (s, 3 H), 2.32 - 2.44 (m, 2 H), 2.03 (br t, *J*=10.5 Hz, 1 H), 1.12 (d, *J*=6.2 Hz, 3 H).

[2066] **실시예 146: N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-3-{6-메틸-3,6-다이아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}프로판아마이드**



[2067]

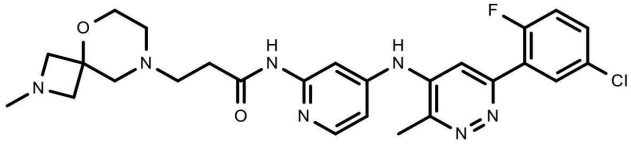
[2068] 실시예 146은 N-(4-브로모피리딘-2-일)-3-{6-메틸-3,6-다이아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일}프로판아마이드 (중간체 234, 78 mg, 0.23 mmol) 및 6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-아민 (중간체 90, 50 mg, 0.21 mmol)으로부터 출발하여 실시예 1의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 노란색 고체로서 표제 화합물 (60 mg, 0.12 mmol, 57% 수율)을 얻었다.

[2069] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 496.2 (방법 2)

[2070] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로폼-d*) δ ppm 11.40 (s, 1 H), 8.20 (d, *J*=5.5 Hz, 1 H), 8.17 (dd, *J*=6.7, 2.8 Hz, 1 H), 8.04 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H), 7.79 (d, *J*=1.3 Hz, 1 H), 7.34 - 7.45 (m, 1 H), 7.12 (dd, *J*=10.6, 8.8 Hz, 1 H), 6.91 (dd, *J*=5.6, 2.1 Hz, 1 H), 6.16 (s, 1 H), 3.57 (br. d, *J*=4.8 Hz, 2 H), 3.08 - 3.17 (m, 2 H), 2.96 - 3.07 (m, 4 H), 2.76 (s, 3 H), 2.55 - 2.64 (m, 3 H), 2.37 (d, *J*=8.6 Hz, 1 H), 2.20 (s, 3 H).

[2071] **실시예 147:N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-3-{2-메틸-5-옥사-**

2,8-다이아자스파이로[3.5]노난-8-일}프로판아마이드



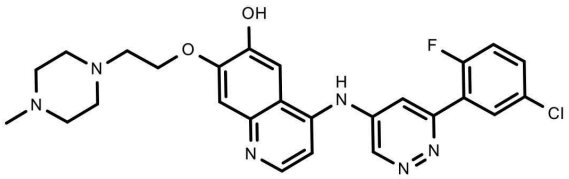
[2072]

[2073] 실시예 147은 N-(4-브로모피리딘-2-일)-3-{2-메틸-5-옥사-2,8-다이아자스파이로[3.5]노난-8-일}프로판아마이드 (중간체 237, 85 mg, 0.23 mmol) 및 6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-아민 (중간체 90, 50 mg, 0.21 mmol)으로부터 출발하여 실시예 1의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 백색 고체로서 표제 화합물 (54 mg, 0.10 mmol, 49% 수율)을 얻었다.

[2074] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 526.2 (방법 2)

[2075] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로폼-d*) δ ppm 11.14 (s, 1 H), 8.20 (d, *J*=5.7 Hz, 1 H), 8.17 (dd, *J*=6.7, 2.7 Hz, 1 H), 8.02 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H), 7.79 (d, *J*=0.9 Hz, 1 H), 7.39 (ddd, *J*=8.7, 4.2, 2.7 Hz, 1 H), 7.13 (dd, *J*=10.4, 8.9 Hz, 1 H), 6.93 (dd, *J*=5.6, 2.1 Hz, 1 H), 6.17 (s, 1 H), 3.79 (t, *J*=4.6 Hz, 2 H), 3.64 (br. d, *J*=7.2 Hz, 2 H), 2.96 (d, *J*=7.9 Hz, 2 H), 2.71 - 2.84 (m, 7 H), 2.54 - 2.65 (m, 4 H), 2.40 (s, 3 H).

[2076] <u>실시예 148:</u> 4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}-7-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]퀴놀린-6-올



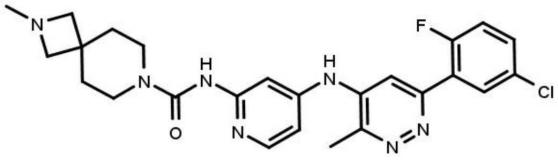
[2077]

[2078] N-[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]-6-메톡시-7-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]퀴놀린-4-아민 (실시예 87, 200 mg, 0.38 mmol)을 물 중 HBr 48% (3 mL, 0.38 mmol)에 첨가하였다. 바이알을 닫고, 혼합물을 130 ℃에서 3시간 동안 가온하였다. 용매를 감압에 의해 제거하였다. 잔류물을 물로 처리하고, pH 9가 될 때까지 NH_4OH를 첨가하고, 혼합물을 DCM으로 추출하였다. 유기층을 분리하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 잔류물을 Biotage 실리카 NH 카트리지 (DCM 내지 3% MeOH/ 0.3% H_2O) 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 백색 고체로서 4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}-7-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]퀴놀린-6-올 (120 mg, 0.24 mmol, 62% 수율)을 얻었다.

[2079] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 509.3 (방법 2)

[2080] ^{1}H NMR (500 MHz, *DMSO-d_6*) δ ppm 10.07 (br. s, 1 H), 9.59 (br. s, 1 H), 9.11 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H), 8.53 (br. d, *J*=4.5 Hz, 1 H), 7.99 (dd, *J*=6.6, 2.7 Hz, 1 H), 7.58 - 7.66 (m, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 7.40 - 7.47 (m, 3 H), 7.33 (br. d, *J*=4.3 Hz, 1 H), 4.26 (t, *J*=5.8 Hz, 2 H), 2.77 (t, *J*=5.8 Hz, 2 H), 2.21 - 2.67 (m, 8 H), 2.15 (s, 3 H).

[2081] <u>실시예 149:</u> N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-2-메틸-2,7-다이아자스파이로[3.5]노난-7-카복스아마이드



[2082]

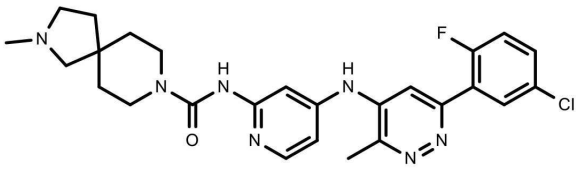
[2083] 실시예 149는 N-(4-브로모피리딘-2-일)-2-메틸-2,7-다이아자스파이로[3.5]노난-7-카복스아마이드 (중간체 154, 45 mg, 0.13 mmol) 및 6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-아민 (중간체 90, 25 mg, 0.11 mmol)으

로부터 출발하여 실시예 1의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 백색 고체로서 표제 화합물 (21 mg, 0.04 mmol, 40% 수율)을 얻었다.

[2084] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 496.3 (방법 2)

[2085] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로폼-d*) δ ppm 8.10 - 8.21 (m, 2 H), 7.84 (d, *J*=1.8 Hz, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.35 - 7.43 (m, 1 H), 7.25 (br. s, 1 H), 7.12 (dd, *J*=10.4, 8.9 Hz, 1 H), 6.88 (dd, *J*=5.5, 2.0 Hz, 1 H), 6.18 (s, 1 H), 3.42 - 3.50 (m, 4 H), 3.07 (s, 4 H), 2.73 (s, 3 H), 2.36 (s, 3 H), 1.77 - 1.85 (m, 4 H).

[2086] **실시예 150: N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-2-메틸-2,8-다이아자스파이로[4.5]데칸-8-카복스아마이드**

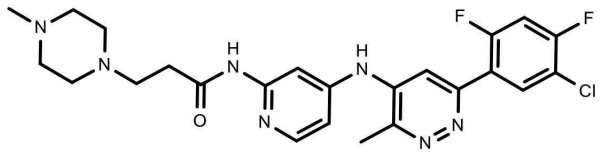
[2087] 

[2088] 실시예 150은 N-(4-브로모피리딘-2-일)-2-메틸-2,8-다이아자스파이로[4.5]데칸-8-카복스아마이드 (중간체 240, 80 mg, 0.23 mmol) 및 6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-아민 (중간체 90, 45 mg, 0.19 mmol)으로부터 출발하여 실시예 1의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 오프 화이트색 고체로서 표제 화합물 (62 mg, 0.12 mmol, 64% 수율)을 얻었다.

[2089] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 510.3 (방법 2)

[2090] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로폼-d*) δ ppm 8.10 - 8.21 (m, 2 H), 7.86 (d, *J*=1.8 Hz, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.34 - 7.42 (m, 1 H), 7.26 (br. s, 1 H), 7.12 (dd, *J*=10.4, 8.9 Hz, 1 H), 6.88 (dd, *J*=5.6, 1.9 Hz, 1 H), 6.23 (s, 1 H), 3.40 - 3.58 (m, 4 H), 2.72 (s, 3 H), 2.59 (t, *J*=6.9 Hz, 2 H), 2.41 (s, 2 H), 2.34 (s, 3 H), 1.57 - 1.72 (m, 6 H).

[2091] **실시예 151: N-(4-{[6-(5-클로로-2,4-다이플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-3-(4-메틸피페라진-1-일)프로펜아마이드**

[2092] 

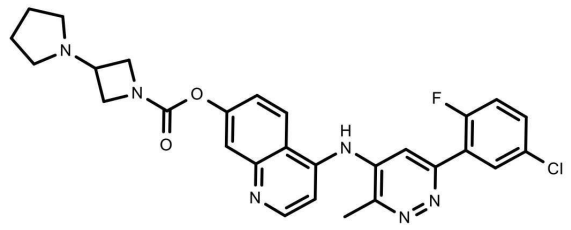
[2093] 적절한 바이알 내에서, N-{4-[(6-클로로-3-메틸피리다진-4-일)아미노]피리딘-2-일}-3-(4-메틸피페라진-1-일)프로판아마이드 (중간체 241, 60 mg, 0.15 mmol), 2-(5-클로로-2,4-다이플루오로페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란 (51 mg, 0.18 mmol), K_2CO_3 (64 mg, 0.46 mmol) 및 Pd(dppf)Cl_2 DCM (23 mg, 0.03 mmol)의 혼합물을 1,4-다이옥산 (1.28 mL)/H_2O (0.38 mL) 내에 용해시켰다. 상기 바이알을 밀봉하고, 진공처리(evacuated)하고, N_2 (3x)로 다시 채우고(backfilled), 그러고 나서 100℃에서 1시간 동안 가열하였다. 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, EtOAc로 세척하면서, celite® 패드를 통해 여과하였다. 유기상을 브라인으로 세척하고, 분리하고, 상 분리기를 통해 여과하고, 진공 하에 증발시켰다. 조물질을 Biotage 실리카 NH 카트리지 (cHex 내지 100% EtOAc) 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 연한 노란색 고체로서 N-(4-{[6-(5-클로로-2,4-다이플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-3-(4-메틸피페라진-1-일)프로판아마이드 (26 mg, 0.052 mmol, 34% 수율)를 얻었다.

[2094] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 502.3 (방법 2)

[2095] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로폼-d*) δ ppm 11.30 (s, 1 H), 8.30 (t, *J*=8.1 Hz, 1 H), 8.24 (d, *J*=5.5 Hz, 1 H), 8.04 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 7.00 - 7.09 (m, 1 H), 6.91 (dd, *J*=5.6, 2.1 Hz, 1 H), 6.16 (s,

1 H), 2.73 - 2.81 (m, 5 H), 2.49 - 2.72 (m, 10 H), 2.37 (s, 3 H).

[2096] **실시예 152: 4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-일 3-(피롤리딘-1-일)아제티딘-1-카복실레이트**



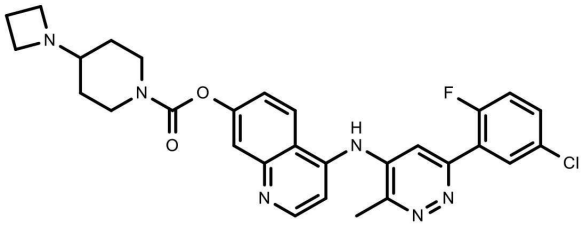
[2097]

[2098] 실시예 51은 1-(아제티딘-3-일)피롤리딘 (52 mg, 0.42 mmol) 및 4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-올 하이드로브로마이드 (중간체 151, 120 mg, 0.26 mmol)로부터 출발하여 실시예 45의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 노란색 고체로서 표제 화합물 (83 mg, 0.16 mmol, 60% 수율)을 얻었다.

[2099] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 533.2 (방법 2)

[2100] ^{1}H NMR (500 MHz, *클로로폼-d*) δ ppm 8.84 (d, *J*=4.9 Hz, 1 H), 8.15 (dd, *J*=6.7, 2.7 Hz, 1 H), 7.90 (d, *J*=9.2 Hz, 1 H), 7.87 (d, *J*=2.3 Hz, 1 H), 7.62 (d, *J*=1.5 Hz, 1 H), 7.45 (dd, *J*=9.2, 2.3 Hz, 1 H), 7.38 (ddd, *J*=8.8, 4.3, 2.7 Hz, 1 H), 7.30 (d, *J*=4.9 Hz, 1 H), 7.09 (dd, *J*=10.6, 8.8 Hz, 1 H), 6.50 (s, 1 H), 4.02 - 4.43 (m, 4 H), 3.39 (tt, *J*=7.0, 4.9 Hz, 1 H), 2.86 (s, 3 H), 2.53 - 2.60 (m, 4 H), 1.88 (dt, *J*=6.7, 3.2 Hz, 4 H).

[2101] **실시예 153: 4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-일 4-(아제티딘-1-일)피페리딘-1-카복실레이트**



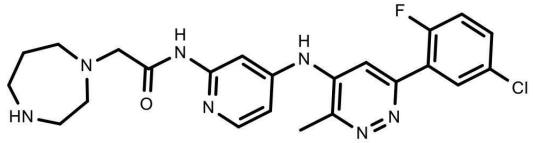
[2102]

[2103] 실시예 153은 4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-올 하이드로브로마이드 (중간체 151, 100 mg, 0.22 mmol) 및 4-(아제티딘-1-일)피페리딘 다이하이드로클로라이드 (69 mg, 0.33 mmol)로부터 출발하여 실시예 114의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 노란색 고체로서 표제 화합물 (8 mg, 0.015 mmol, 7% 수율)을 얻었다.

[2104] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 547.3 (방법 2)

[2105] ^{1}H NMR (500 MHz, *클로로폼-d*) δ ppm 8.85 (d, *J*=4.9 Hz, 1 H), 8.15 (dd, *J*=6.6, 2.7 Hz, 1 H), 7.90 (d, *J*=9.2 Hz, 1 H), 7.85 (d, *J*=2.3 Hz, 1 H), 7.63 (d, *J*=1.1 Hz, 1 H), 7.44 (dd, *J*=9.1, 2.3 Hz, 1 H), 7.38 (ddd, *J*=8.7, 4.2, 2.7 Hz, 1 H), 7.31 (d, *J*=4.9 Hz, 1 H), 7.04 - 7.14 (m, 1 H), 6.49 (s, 1 H), 4.01 - 4.26 (m, 2 H), 3.25 (br t, *J*=6.8 Hz, 5 H), 3.10 (br t, *J*=10.8 Hz, 1 H), 2.87 (s, 3 H), 2.28 (br t, *J*=9.1 Hz, 1 H), 2.11 (quin, *J*=6.9 Hz, 2 H), 1.73 - 1.86 (m, 2 H), 1.33 - 1.47 (m, 2 H).

[2106] **실시예 154: N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-2-(1,4-다이아제판-1-일)아세트아마이드**



[2107]

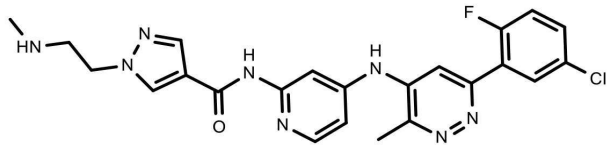
[2108] 실시예 154는 *tert*-뷰틸 4-{[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)카바

모일]메틸}-1,4-다이아제판-1-카복실레이트 (중간체 243, 80 mg, 0.14 mmol)로부터 출발하여 실시예 2의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 표제 화합물 (53 mg, 0.11 mmol, 80% 수율)을 얻었다.

[2109] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 470.2 (방법 1)

[2110] ^{1}H NMR (600 MHz, *클로로폼-d*) δ ppm 9.83 (s, 1 H), 8.25 (d, *J*=5.6 Hz, 1 H), 8.17 (dd, *J*=6.7, 2.7 Hz, 1 H), 8.08 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H), 7.81 (d, *J*=1.2 Hz, 1 H), 7.39 (ddd, *J*=8.8, 4.2, 2.7 Hz, 1 H), 7.13 (dd, *J*=10.5, 8.9 Hz, 1 H), 6.97 (dd, *J*=5.6, 2.1 Hz, 1 H), 6.24 (s, 1 H), 3.35 (s, 2 H), 3.03 (t, *J*=6.2 Hz, 2 H), 2.97 - 3.01 (m, 2 H), 2.87 - 2.91 (m, 2 H), 2.83 - 2.87 (m, 2 H), 2.77 (s, 3 H), 1.87 (quin, *J*=6.0 Hz, 2 H).

[2111] **실시예 155: N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-1-[2-(메틸아미노)에틸]-1H-피라졸-4-카복스아마이드**

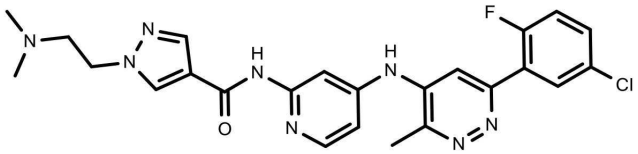
[2112] 

[2113] 실시예 155는 *tert*-뷰틸 N-(2-{4-[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)카바모일]-1H-피라졸-1-일}에틸)-N-메틸카바메이트 (중간체 246, 71 mg, 0.12 mmol)로부터 출발하여 실시예 2의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 백색 고체로서 표제 화합물 (31 mg, 0.06 mmol, 53% 수율)을 얻었다.

[2114] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 481.1 (방법 2)

[2115] ^{1}H NMR (500 MHz, *클로로폼-d*) δ ppm 8.36 (br. s, 1 H), 8.22 (d, *J*=5.6 Hz, 1 H), 8.17 (dd, *J*=6.6, 2.7 Hz, 1 H), 8.15 (d, *J*=2.1 Hz, 1 H), 8.07 (s, 1 H), 7.96 (s, 1 H), 7.82 (d, *J*=1.4 Hz, 1 H), 7.39 (ddd, *J*=8.8, 4.3, 2.7 Hz, 1 H), 7.13 (dd, *J*=10.5, 8.9 Hz, 1 H), 6.97 (dd, *J*=5.6, 2.2 Hz, 1 H), 6.35 (s, 1 H), 4.26 - 4.34 (m, 2 H), 3.05 - 3.12 (m, 2 H), 2.77 (s, 3 H), 2.46 (s, 3 H).

[2116] **실시예 156: N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-1-[2-(다이메틸아미노)에틸]-1H-피라졸-4-카복스아마이드**

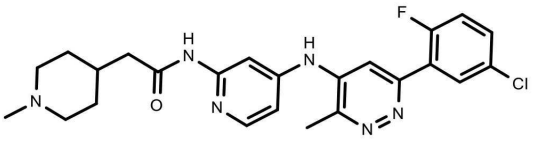
[2117] 

[2118] 실시예 156은 N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-1-[2-(메틸아미노)에틸]-1H-피라졸-4-카복스아마이드 (실시예 155, 20 mg, 0.04 mmol)로부터 출발하여 실시예 55의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 백색 고체로서 표제 화합물 (7 mg, 0.014 mmol, 34% 수율)을 얻었다.

[2119] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 495.1 (방법 2)

[2120] ^{1}H NMR (500 MHz, *클로로폼-d*) δ ppm 8.25 (s, 1 H), 8.22 (d, *J*=5.6 Hz, 1 H), 8.18 (dd, *J*=6.7, 2.7 Hz, 1 H), 8.15 (d, *J*=1.9 Hz, 1 H), 8.09 (s, 1 H), 7.93 (s, 1 H), 7.83 (d, *J*=1.4 Hz, 1 H), 7.39 (ddd, *J*=8.8, 4.3, 2.7 Hz, 1 H), 7.13 (dd, *J*=10.6, 8.8 Hz, 1 H), 6.97 (dd, *J*=5.7, 2.1 Hz, 1 H), 6.30 (s, 1 H), 4.26 (t, *J*=6.2 Hz, 2 H), 2.74 - 2.80 (m, 5 H), 2.29 (s, 6 H).

[2121] **실시예 157: N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-2-(1-메틸피페리딘-4-일)아세트아마이드**



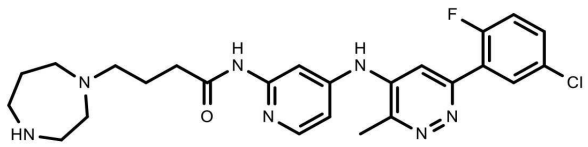
[2122]

[2123] 실시예 157은 N-(4-브로모피리딘-2-일)-2-(1-메틸피페리딘-4-일)아세트아마이드 (중간체 247, 98 mg, 0.31 mmol) 및 6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-아민 (중간체 90, 65 mg, 0.27 mmol)으로부터 출발하여 실시예 1의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 오프 화이트색 고체로서 표제 화합물 (76 mg, 0.16 mmol, 59% 수율)을 얻었다.

[2124] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 469.3 (방법 2)

[2125] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로폼-d*) δ ppm 8.17 - 8.25 (m, 2 H), 8.08 (d, *J*=1.98 Hz, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 7.82 (d, *J*=1.32 Hz, 1 H), 7.41 (ddd, *J*=8.75, 4.24, 2.86 Hz, 1 H), 7.14 (dd, *J*=10.56, 8.80 Hz, 1 H), 7.08 - 7.09 (m, 1 H), 6.97 (dd, *J*=5.72, 2.20 Hz, 1 H), 6.19 (s, 1 H), 2.82 - 2.90 (m, 2 H), 2.77 (s, 3 H), 2.34 (d, *J*=7.04 Hz, 2 H), 2.29 (s, 3 H), 1.98 (d, *J*=2.42 Hz, 3 H), 1.76 - 1.84 (m, 2 H), 1.42 (d, *J*=3.30 Hz, 2 H).

[2126] **실시예 158: N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-4-(1,4-다이아제판-1-일)뷰탄아마이드**



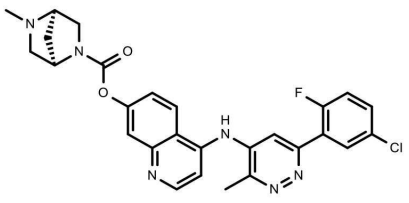
[2127]

[2128] 실시예 158은 *tert*-뷰틸 4-{3-[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)카바모일]프로필}-1,4-다이아제판-1-카복실레이트 (중간체 249, 70 mg, 0.12 mmol)로부터 출발하여 실시예 2의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 연한 노란색 고체로서 표제 화합물 (47 mg, 0.09 mmol, 81% 수율)을 얻었다.

[2129] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 498.2 (방법 2)

[2130] ^{1}H NMR (500 MHz, *DMSO-d$_6$*) δ ppm 10.33 - 10.47 (m, 1 H), 8.75 - 8.92 (m, 1 H), 8.13 (d, *J*=5.6 Hz, 1 H), 8.09 (d, *J*=1.4 Hz, 1 H), 7.98 (dd, *J*=6.5, 2.8 Hz, 1 H), 7.71 (s, 1 H), 7.58 - 7.63 (m, 1 H), 7.42 (dd, *J*=10.6, 8.9 Hz, 1 H), 6.96 (dd, *J*=5.7, 2.1 Hz, 1 H), 2.76 (t, *J*=6.1 Hz, 2 H), 2.70 - 2.74 (m, 2 H), 2.68 (s, 3 H), 2.57 - 2.62 (m, 2 H), 2.52 - 2.57 (m, 2 H), 2.44 (t, *J*=7.1 Hz, 2 H), 2.38 (t, *J*=7.2 Hz, 2 H), 1.70 (quin, *J*=7.1 Hz, 2 H), 1.63 (quin, *J*=6.0 Hz, 2 H).

[2131] **실시예 159: 4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-일 (1R,4R)-5-메틸-2,5-다이아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실레이트**



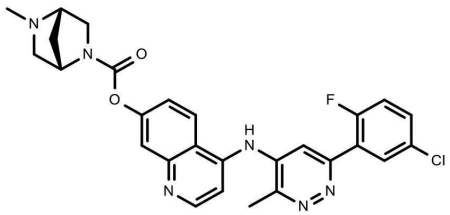
[2132]

[2133] 실시예 159는 4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-올 하이드로브로마이드 (중간체 151, 200 mg, 0.43 mmol) 및 4 (1R,4R)-2-메틸-2,5-다이아자바이사이클로[2.2.1]헵테인 다이하이드로클로라이드 (120 mg, 0.65 mmol)로부터 출발하여 실시예 114의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 노란색 고체로서 표제 화합물 (43 mg, 0.08 mmol, 19% 수율)을 얻었다.

[2134] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 519.2 (방법 2)

[2135] ^{1}H NMR (500 MHz, *클로로폼-d*) δ ppm 8.80 (d, *J*=4.8 Hz, 1 H), 8.13 (dd, *J*=6.3, 2.2 Hz, 1 H), 7.78 - 7.91 (m, 2 H), 7.58 (s, 1 H), 7.40 (dt, *J*=9.1, 2.0 Hz, 1 H), 7.37 (ddd, *J*=8.7, 4.2, 2.7 Hz, 1 H), 7.24 (d, *J*=4.9 Hz, 1 H), 7.08 (dd, *J*=10.5, 8.9 Hz, 1 H), 6.67 (br. d, *J*=8.6 Hz, 1 H), 4.46 - 4.67 (m, 1 H), 3.67 - 3.90 (m, 1 H), 3.32 - 3.55 (m, 2 H), 2.76 - 3.08 (m, 5 H), 2.46 - 2.54 (m, 3 H), 1.94 - 2.06 (m, 1 H), 1.81 - 1.93 (m, 1 H).

[2136] **실시예 160: 4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-일 (1S,4S)-5-메틸-2,5-다이아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카복실레이트**

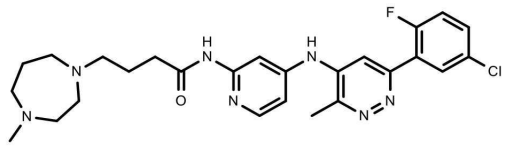
[2137] 

[2138] 실시예 160은 4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-올 하이드로브로마이드 (중간체 151, 224 mg, 0.46 mmol) 및 4 (1S,4S)-2-메틸-2,5-다이아자바이사이클로[2.2.1]헵테인 다이하이드로브로마이드 (192 mg, 0.70 mmol)로부터 출발하여 실시예 114의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 노란색 고체로서 표제 화합물 (42 mg, 0.08 mmol, 17% 수율)을 얻었다.

[2139] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 519.2 (방법 2)

[2140] ^{1}H NMR (500 MHz, *클로로폼-d*) δ ppm 8.81 (d, *J*=4.9 Hz, 1 H), 8.14 (dd, *J*=6.4, 2.4 Hz, 1 H), 7.79 - 7.91 (m, 2 H), 7.59 (s, 1 H), 7.39 - 7.45 (m, 1 H), 7.37 (ddd, *J*=8.8, 4.2, 2.8 Hz, 1 H), 7.26 (d, *J*=5.1 Hz, 1 H), 7.08 (dd, *J*=10.5, 8.9 Hz, 1 H), 6.58 - 6.69 (m, 1 H), 4.47 - 4.67 (m, 1 H), 3.69 - 3.87 (m, 1 H), 3.32 - 3.56 (m, 2 H), 2.74 - 3.09 (m, 5 H), 2.45 - 2.54 (m, 3 H), 1.80 - 2.05 (m, 2 H).

[2141] **실시예 161: N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-4-(4-메틸-1,4-다이아제판-1-일)뷰탄아마이드**

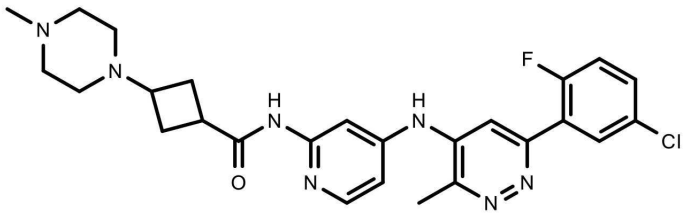
[2142] 

[2143] 실시예 161은 N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-4-(1,4-다이아제판-1-일)뷰탄아마이드 (실시예 158, 30 mg, 0.06 mmol)로부터 출발하여 실시예 55의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 노란색 고체로서 표제 화합물 (7 mg, 0.014 mmol, 23% 수율)을 얻었다.

[2144] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 512.0 (방법 2)

[2145] ^{1}H NMR (500 MHz, *DMSO-d*$_6$) δ ppm 10.39 (s, 1 H), 8.83 (s, 1 H), 8.13 (d, *J*=5.6 Hz, 1 H), 8.09 (d, *J*=1.5 Hz, 1 H), 7.98 (dd, *J*=6.6, 2.7 Hz, 1 H), 7.71 (s, 1 H), 7.56 - 7.65 (m, 1 H), 7.42 (dd, *J*=10.5, 8.9 Hz, 1 H), 6.96 (dd, *J*=5.6, 2.1 Hz, 1 H), 2.68 (s, 3 H), 2.55 - 2.61 (m, 4 H), 2.44 - 2.48 (m, 4 H), 2.41 (t, *J*=7.1 Hz, 2 H), 2.34 - 2.39 (m, 2 H), 2.19 (s, 3 H), 1.60 - 1.76 (m, 4 H).

[2146] **실시예 162: *cis* N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-3-(4-메틸피페라진-1-일)사이클로뷰탄-1-카복스아마이드**



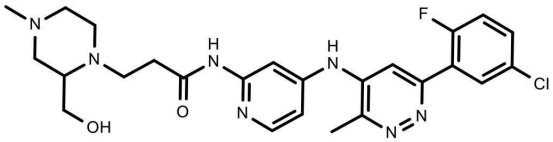
[2147]

[2148] 실시예 162는 *cis* N-(4-브로모피리딘-2-일)-3-(4-메틸피페라진-1-일)사이클로뷰탄-1-카복스아마이드 (중간체 298, 219 mg, 0.62 mmol), 및 6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-아민 (중간체 90, 122 mg, 0.51 mmol)으로부터 출발하여 실시예 1의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 백색 고체로서 표제 화합물 (96 mg, 0.19 mmol, 37% 수율)을 얻었다.

[2149] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 510.3 (방법 1)

[2150] ^{1}H NMR (500 MHz, *클로로폼-d*) δ ppm 8.93 (br s, 1 H), 8.19 (d, *J*=5.6 Hz, 1 H), 8.16 (dd, *J*=6.6, 2.7 Hz, 1 H), 8.03 (d, *J*=1.9 Hz, 1 H), 7.79 (d, *J*=1.4 Hz, 1 H), 7.36 - 7.42 (m, 1 H), 7.12 (dd, *J*=10.4, 8.8 Hz, 1 H), 6.95 (dd, *J*=5.7, 2.1 Hz, 1 H), 6.31 (s, 1 H), 2.91 (quin, *J*=8.3 Hz, 1 H), 2.81 (quin, *J*=7.2 Hz, 1 H), 2.76 (s, 3 H), 2.41 - 2.50 (m, 2 H), 2.35 - 2.72 (m, 8 H), 2.31 - 2.36 (m, 3 H), 2.19 - 2.29 (m, 2 H).

[2151] **실시예 163: N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-3-[2-(하이드록시메틸)-4-메틸피페라진-1-일]프로판아마이드**



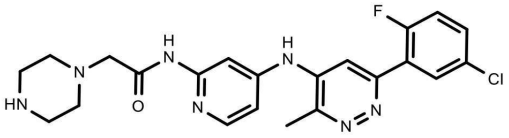
[2152]

[2153] 실시예 163은 N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-3-[2-(하이드록시메틸)피페라진-1-일]프로판아마이드 (중간체 252, 30 mg, 0.06 mmol)로부터 출발하여 실시예 55의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 백색 고체로서 표제 화합물 (27 mg, 0.05 mmol, 67% 수율)을 얻었다.

[2154] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 514.2 (방법 1)

[2155] ^{1}H NMR (400 MHz, *DMSO-d$_6$*) δ ppm 10.59 (s, 1 H), 8.85 (s, 1 H), 8.14 (d, *J*=5.6 Hz, 1 H), 8.07 (d, *J*=1.1 Hz, 1 H), 7.98 (dd, *J*=6.6, 2.7 Hz, 1 H), 7.71 (s, 1 H), 7.57 - 7.64 (m, 1 H), 7.42 (dd, *J*=10.5, 8.9 Hz, 1 H), 6.97 (dd, *J*=5.6, 2.0 Hz, 1 H), 4.41 (br t, *J*=5.0 Hz, 1 H), 3.55 - 3.64 (m, 1 H), 3.38 (dt, *J*=10.5, 5.3 Hz, 1 H), 3.01 - 3.12 (m, 1 H), 2.74 - 2.82 (m, 1 H), 2.68 (s, 3 H), 2.53 - 2.64 (m, 3 H), 2.46 (br. d, *J*=6.9 Hz, 2 H), 2.35 - 2.41 (m, 1 H), 2.27 - 2.34 (m, 1 H), 2.12 (s, 3 H), 2.02 - 2.10 (m, 1 H), 1.91 - 2.00 (m, 1 H).

[2156] **실시예 164: N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-2-(피페라진-1-일)아세트아마이드**



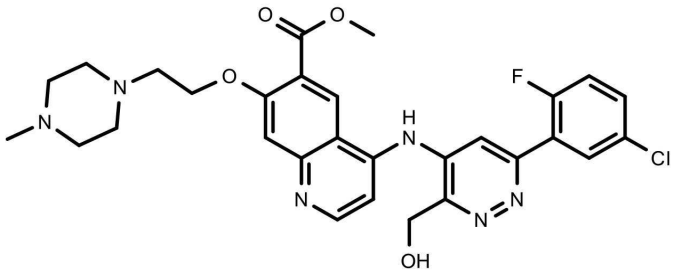
[2157]

[2158] 실시예 164는 *tert*-뷰틸 4-{[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)카바모일]메틸}피페라진-1-카복실레이트 (중간체 253, 55 mg, 0.10 mmol)로부터 출발하여 실시예 2의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 연한 노란색 고체로서 표제 화합물 (23 mg, 0.05 mmol, 52% 수율)을 얻었다.

[2159] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 456.1 (방법 2)

[2160] ^{1}H NMR (500 MHz, *DMSO-d*$_6$) δ ppm 9.84 (s, 1 H), 8.91 (s, 1 H), 8.15 (d, *J*=5.6 Hz, 1 H), 8.06 (d, *J*=1.9 Hz, 1 H), 7.98 (dd, *J*=6.6, 2.7 Hz, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 7.55 - 7.67 (m, 1 H), 7.43 (dd, *J*=10.6, 8.9 Hz, 1 H), 7.01 (dd, *J*=5.6, 2.1 Hz, 1 H), 3.14 (s, 2 H), 2.79 (t, *J*=4.8 Hz, 4 H), 2.68 (s, 3 H), 2.45 - 2.56 (m, 4 H).

[2161] **실시예 165: 메틸 4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-(하이드록시메틸)피리다진-4-일]아미노}-7-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]퀴놀린-6-카복실레이트**

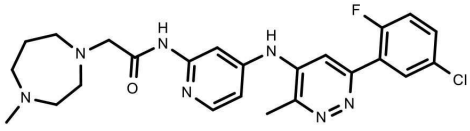
[2162] 

[2163] 실시예 165는 메틸 4-[(3-{[(tert-뷰틸다이메틸실릴)옥시]메틸}-6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일)아미노]-7-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]퀴놀린-6-카복실레이트 (중간체 299, 40 mg, 0.06 mmol)로부터 출발하여 실시예 174의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 연한 노란색 고체로서 표제 화합물 (10 mg, 0.02 mmol, 30% 수율)을 얻었다.

[2164] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 581.3 (방법 2)

[2165] ^{1}H NMR (500 MHz, *클로로폼-d*) δ ppm 9.16 (s, 1 H), 8.69 (d, *J*=5.1 Hz, 1 H), 8.30 (s, 1 H), 8.20 (dd, *J*=6.7, 2.7 Hz, 1 H), 8.07 (d, *J*=1.0 Hz, 1 H), 7.43 (ddd, *J*=8.8, 4.3, 2.7 Hz, 1 H), 7.29 (s, 1 H), 7.26 (d, *J*=5.2 Hz, 1 H), 7.16 (dd, *J*=10.5, 8.9 Hz, 1 H), 5.33 (s, 2 H), 5.08 (br s, 1 H), 4.21 (t, *J*=5.4 Hz, 2 H), 3.90 (s, 3 H), 2.96 (t, *J*=5.3 Hz, 2 H), 2.39 - 2.90 (m, 8 H), 2.34 (s, 3 H).

[2166] **실시예 166: N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-2-(4-메틸-1,4-다이아제판-1-일)아세트아마이드**

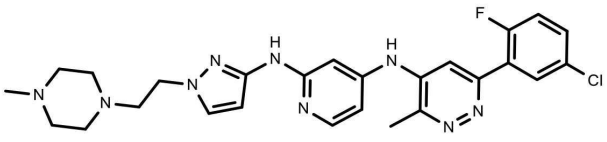
[2167] 

[2168] 실시예 166은 N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-2-(1,4-다이아제판-1-일)아세트아마이드 (실시예 154, 30 mg, 0.06 mmol)로부터 출발하여 실시예 55의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 백색 고체로서 표제 화합물 (13 mg, 0.03 mmol, 42% 수율)을 얻었다.

[2169] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 484.3 (방법 1)

[2170] ^{1}H NMR (600 MHz, *클로로폼-d*) δ ppm 9.77 (s, 1 H), 8.25 (d, *J*=5.6 Hz, 1 H), 8.17 (dd, *J*=6.6, 2.6 Hz, 1 H), 8.08 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H), 7.81 (d, *J*=1.3 Hz, 1 H), 7.39 (ddd, *J*=8.7, 4.3, 2.8 Hz, 1 H), 7.13 (dd, *J*=10.5, 8.9 Hz, 1 H), 6.97 (dd, *J*=5.8, 2.1 Hz, 1 H), 6.21 (s, 1 H), 3.32 (s, 2 H), 2.85 - 2.94 (m, 4 H), 2.76 (s, 3 H), 2.66 - 2.75 (m, 4 H), 2.42 (s, 3 H), 1.91 (quin, *J*=5.9 Hz, 2 H).

[2171] **실시예 167: N-4-[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]-N-2-{1-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]-1H-피라졸-3-일}피리딘-2,4-다이아민**

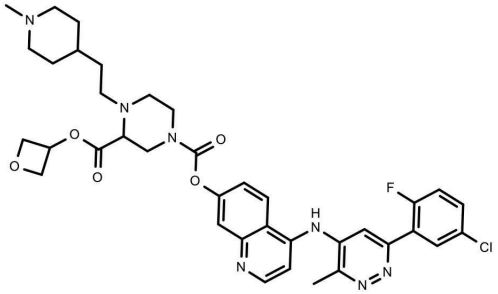
[2172] 

[2173] 실시예 167은 1,2-다이메톡시에테인 내 4-클로로-N-{1-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸]-1H-피라졸-3-일}피리딘-2-아민 (중간체 256, 16 mg, 0.05 mmol) 및 6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-아민 (중간체 90, 12 mg, 0.05 mmol)으로부터 출발하여, 140℃에서 5시간 동안, 그러고 나서 150℃에서 3시간 동안, 실시예 3의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 백색 고체로서 표제 화합물 (4.5 mg, 0.01 mmol, 17% 수율)을 얻었다.

[2174] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 522.3 (방법 2)

[2175] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로폼-d*) δ ppm 8.06 - 8.21 (m, 2 H), 7.80 (s, 1 H), 7.39 (ddd, *J*=8.7, 4.1, 3.0 Hz, 1 H), 7.36 (d, *J*=2.4 Hz, 1 H), 7.25 (d, *J*=1.5 Hz, 1 H), 7.11 (dd, *J*=10.3, 9.0 Hz, 1 H), 6.90 (br. s, 1 H), 6.59 (dd, *J*=5.7, 1.8 Hz, 1 H), 6.10 (br. s, 1 H), 6.05 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H), 4.05 (t, *J*=6.6 Hz, 2 H), 2.66 - 2.81 (m, 5 H), 2.31 - 2.66 (m, 8 H), 2.29 (s, 3 H).

[2176] **실시예 168: 1-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-일) 3-옥세탄-3-일 4-[2-(1-메틸피페리딘-4-일)에틸]피페라진-1,3-다이카복실레이트**

[2177] 

[2178] **단계 1:** RT에서, DCM (3.5 mL) 내 1-*tert*-뷰틸 3-옥세탄-3-일 4-[2-(1-메틸피페리딘-4-일)에틸]피페라진-1,3-다이카복실레이트 (중간체 259, 368 mg, 0.89 mmol)의 교반 용액에, TFA (1.7 mL, 22.2 mmol)를 부분씩 첨가하고, 생성된 반응 혼합물을 RT에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 4-[2-(1-메틸피페리딘-1-이움-4-일)에틸]-3-[(옥세탄-3-일옥시)카보닐]피페라진-1,4-다이이움 트라이플루오로아세테이트 (584 mg)를 얻고 이를 그대로 사용하였다.

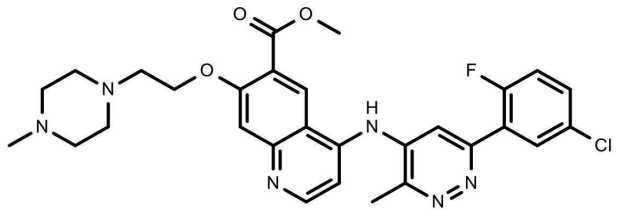
[2179] **단계 2:** 0℃에서 그리고 N_2 하에서, DCM (7 mL) 및 DMSO (0.700 mL) 내 4-[2-(1-메틸피페리딘-1-이움-4-일)에틸]-3-[(옥세탄-3-일옥시)카보닐]피페라진-1,4-다이이움 트라이플루오로아세테이트 (단계 1로부터, 276 mg, 0.42 mmol), 4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-올 하이드로브로마이드 (중간체 151, 130 mg, 0.28 mmol), DIPEA (0.54 mL, 3.1 mmol)의 교반 혼합물에, 4-나이트로페닐 카보노클로리데이트 (85 mg, 0.42 mmol)를 부분씩 첨가하였다. 얼음조를 제거하고, 생성된 반응 혼합물을 RT에서 교반하였다. 6시간 후, 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 추가의 4-[2-(1-메틸피페리딘-1-이움-4-일)에틸]-3-[(옥세탄-3-일옥시)카보닐]피페라진-1,4-다이이움 트라이플루오로아세테이트 (280 mg) 및 4-나이트로페닐 카보노클로리데이트 (85 mg)를 이어서 첨가하고, 얼음조를 제거하고 반응 혼합물을 RT에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM으로 희석시키고 $NaHCO_3$의 포화 용액 및 물로 세척하였다. 유기상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 조물질을 Biotage 실리카 NH 카트리지 (DCM 내지 3% MeOH) 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하고; 적절한 분획을 수집하고 기본 HPLC 분취(basic HPLC preparative)로 정제하고, 그러고 나서 Biotage 실리카 NH 카트리지 (DCM 내지 3% MeOH) 상에서 플래시 크로마토그래피로 추가로 정제하여 노란색 고체로서 1-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}퀴놀린-7-일) 3-옥세탄-3-일 4-[2-(1-메틸피페리딘-4-일)에틸]피페라진-1,3-다이카복실레이트 (19 mg, 0.03 mmol, 9% 수율)를 얻었다.

[2180] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 718.4 (방법 2)

[2181] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로폼-d*) δ ppm 8.84 (d, *J*=5.0 Hz, 1 H), 8.15 (dd, *J*=6.7, 2.7 Hz, 1 H), 7.90 (d, *J*=9.0 Hz, 1 H), 7.85 (br. d, *J*=3.5 Hz, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 7.34 - 7.46 (m, 2 H), 7.30 (d, *J*=4.8 Hz, 1 H), 7.09 (dd, *J*=10.4, 8.9 Hz, 1 H), 6.54 (br. s, 1 H), 5.39 - 5.60 (m, 1 H), 4.77 - 4.96 (m, 2 H), 4.54 - 4.74 (m, 2 H), 4.15 - 4.41 (m, 1 H), 3.87 - 4.13 (m, 1 H), 3.49 - 3.54 (m, 1 H), 3.09 - 3.80 (m, 3 H), 2.79 - 2.91 (m, 5 H), 2.66 - 2.77 (m, 1 H), 2.53 - 2.65 (m, 2 H), 2.27 (s, 3 H), 1.92 (br t,

J=10.6 Hz, 2 H), 1.54 - 1.77 (m, 2 H), 1.40 - 1.52 (m, 2 H), 1.30 (br. s, 3 H).

[2182] **실시예 169: 메틸 4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}-7-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]퀴놀린-6-카복실레이트**



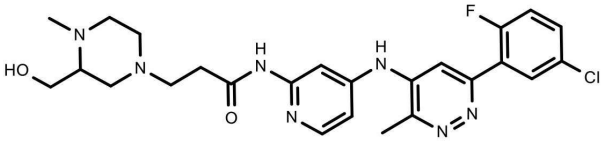
[2183]

[2184] 실시예 169는 1,2-다이메톡시에테인 내 메틸 4-클로로-7-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]퀴놀린-6-카복실레이트 (중간체 261, 92 mg, 0.25 mmol) 및 6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-아민 (중간체 90, 50 mg, 0.21 mmol)으로부터 출발하여, 120℃에서 4시간 동안, 실시예 3의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 노란색 고체로서 표제 화합물 (50 mg, 0.09 mmol, 42% 수율)을 얻었다.

[2185] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 567.2 (방법 2)

[2186] ^{1}H NMR (500 MHz, *클로로폼-d*) δ ppm 8.80 (br. d, *J*=4.9 Hz, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 8.16 (dd, *J*=6.7, 2.7 Hz, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 7.35 - 7.41 (m, 1 H), 7.21 (br. d, *J*=4.9 Hz, 1 H), 7.10 (dd, *J*=10.5, 8.9 Hz, 1 H), 6.56 - 6.68 (m, 1 H), 4.34 (br t, *J*=5.4 Hz, 2 H), 3.95 (s, 3 H), 2.96 (br t, *J*=5.4 Hz, 2 H), 2.87 (s, 3 H), 2.36 - 2.82 (m, 8 H), 2.31 (s, 3 H).

[2187] **실시예 170: N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-3-[3-(하이드록시메틸)-4-메틸피페라진-1-일]프로펜아마이드**



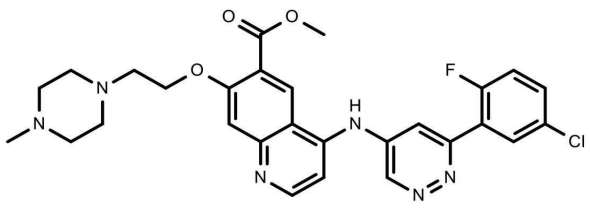
[2188]

[2189] 실시예 170은 1,2-다이메톡시에테인 내 N-(4-브로모피리딘-2-일)-3-[3-(하이드록시메틸)-4-메틸피페라진-1-일]프로펜아마이드 (중간체 264, 169 mg, 0.47 mmol) 및 6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-아민 (중간체 90, 90 mg, 0.38 mmol)으로부터 출발하여 실시예 1의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 백색 폼으로서 표제 화합물 (62 mg, 0.12 mmol, 32% 수율)을 얻었다.

[2190] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 514.1 (방법 1)

[2191] ^{1}H NMR (400 MHz, *DMSO-d$_6$*) δ ppm 10.65 (s, 1 H), 8.85 (s, 1 H), 8.14 (d, *J*=5.7 Hz, 1 H), 8.08 (d, *J*=1.3 Hz, 1 H), 7.98 (dd, *J*=6.6, 2.6 Hz, 1 H), 7.71 (s, 1 H), 7.57 - 7.64 (m, 1 H), 7.42 (dd, *J*=10.4, 8.9 Hz, 1 H), 6.97 (dd, *J*=5.6, 2.1 Hz, 1 H), 4.44 (br. s, 1 H), 3.51 - 3.61 (m, 1 H), 3.26 (dt, *J*=10.4, 5.5 Hz, 1 H), 2.88 (br. d, *J*=10.7 Hz, 1 H), 2.68 (s, 3 H), 2.62 - 2.77 (m, 2 H), 2.51 - 2.62 (m, 4 H), 2.18 (s, 3 H), 2.02 - 2.17 (m, 2 H), 1.96 - 2.03 (m, 1 H), 1.79 - 1.90 (m, 1 H).

[2192] **실시예 171: 메틸 4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노}-7-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]퀴놀린-6-카복실레이트**



[2193]

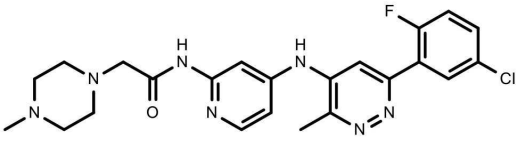
[2194] 실시예 171은 1,2-다이메톡시에테인 내 메틸 4-클로로-7-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]퀴놀린-6-카복실레이

트 (중간체 261, 156 mg, 0.43 mmol) 및 6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-아민 (중간체 3, 80 mg, 0.36 mmol)으로부터 출발하여, 120℃에서 4시간 동안, 실시예 3의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 노란색 고체로서 표제 화합물 (140 mg, 0.25 mmol, 71% 수율)을 얻었다.

[2195] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 551.2 (방법 2)

[2196] ^{1}H NMR (600 MHz, *클로로폼-d*) δ ppm 9.18 (d, *J*=2.6 Hz, 1 H), 8.81 (d, *J*=4.9 Hz, 1 H), 8.48 (s, 1 H), 8.20 (dd, *J*=6.7, 2.7 Hz, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.51 (s, 1 H), 7.42 (ddd, *J*=8.7, 4.1, 2.8 Hz, 1 H), 7.33 (d, *J*=5.1 Hz, 1 H), 7.25 (br. s, 1 H), 7.15 (dd, *J*=10.5, 8.9 Hz, 1 H), 4.34 (t, *J*=5.5 Hz, 2 H), 3.95 (s, 3 H), 2.96 (t, *J*=5.6 Hz, 2 H), 2.70 (br. s, 4 H), 2.50 (br. s, 4 H), 2.31 (s, 3 H).

[2197] **<u>실시예 172:</u> N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-2-(4-메틸피페라진-1-일)아세트아마이드**



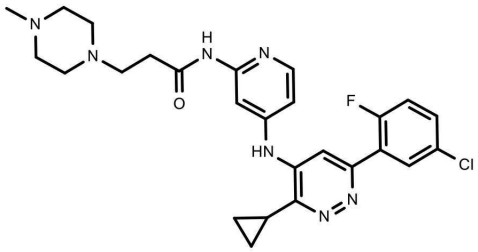
[2198]

[2199] 실시예 172는 N-(4-브로모피리딘-2-일)-2-(4-메틸피페라진-1-일)아세트아마이드 (중간체 265, 87 mg, 0.28 mmol) 및 6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-메틸피리다진-4-아민 (중간체 90, 60 mg, 0.25 mmol)으로부터 출발하여 실시예 1의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 오프 화이트색 고체로서 표제 화합물 (52 mg, 0.11 mmol, 44 % 수율)을 얻었다.

[2200] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 470.4 (방법 2)

[2201] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로폼-d*) δ ppm 9.64 (s, 1 H), 8.25 (d, *J*=5.7 Hz, 1 H), 8.17 (dd, *J*=6.7, 2.7 Hz, 1 H), 8.08 (d, *J*=2.1 Hz, 1 H), 7.81 (d, *J*=1.3 Hz, 1 H), 7.39 (ddd, *J*=8.8, 4.2, 2.7 Hz, 1 H), 7.13 (dd, *J*=10.6, 8.8 Hz, 1 H), 6.98 (dd, *J*=5.7, 2.2 Hz, 1 H), 6.23 (s, 1 H), 3.19 (s, 2 H), 2.77 (s, 3 H), 2.68 (br. s, 4 H), 2.56 (br. s, 4 H), 2.34 (s, 3 H).

[2202] **<u>실시예 173:</u> N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-사이클로프로필피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-3-(4-메틸피페라진-1-일)프로펜아마이드**



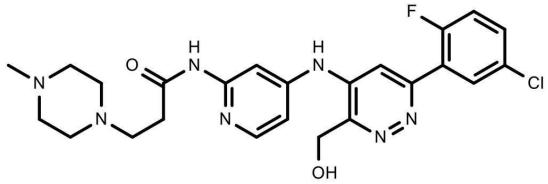
[2203]

[2204] 실시예 173은 N-(4-브로모피리딘-2-일)-3-(4-메틸피페라진-1-일)프로판아마이드 (중간체 32, 75 mg, 0.23 mmol) 및 6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-사이클로프로필피리다진-4-아민 (중간체 267, 55 mg, 0.21 mmol)으로부터 출발하여 실시예 1의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 백색 폼으로서 표제 화합물 (40 mg, 0.08 mmol, 37% 수율)을 얻었다.

[2205] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 510.2 (방법 1)

[2206] ^{1}H NMR (500 MHz, *클로로폼-d*) δ ppm 11.23 (s, 1 H), 8.23 (d, *J*=5.6 Hz, 1 H), 8.19 (dd, *J*=6.7, 2.7 Hz, 1 H), 8.03 (d, *J*=2.1 Hz, 1 H), 7.80 (d, *J*=1.4 Hz, 1 H), 7.34 - 7.42 (m, 1 H), 7.12 (dd, *J*=10.6, 8.8 Hz, 1 H), 6.95 (dd, *J*=5.6, 2.2 Hz, 1 H), 6.65 (s, 1 H), 2.73 - 2.81 (m, 2 H), 2.54 - 2.59 (m, 2 H), 2.44 - 2.92 (m, 8 H), 2.37 (s, 3 H), 2.00 - 2.08 (m, 1 H), 1.33 - 1.40 (m, 2 H), 1.17 - 1.24 (m, 2 H).

[2207] **<u>실시예 174:</u> N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-(하이드록시메틸)피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-3-(4-메틸피페라진-1-일)프로펜아마이드**



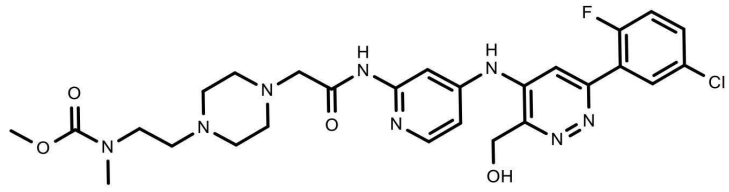
[2208]

[2209] 테트라뷰틸암모늄 플루오라이드 (0.23 mL, 0.23 mmol)를 RT에서 N_2 하에서 THF (5 mL) 내 N-{4-[(3-{[(*tert*-뷰틸다이메틸실릴)옥시]메틸}-6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일)아미노]피리딘-2-일}-3-(4-메틸피페라진-1-일)프로판아마이드 (중간체 273, 100 mg, 0.15 mmol)의 교반 용액에 첨가하였다. 1시간 후, 용매를 감압에 의해 제거하고, 잔류물을 Biotage 실리카 NH 카트리지 (DCM 내지 5% MeOH/0.5% H_2O) 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하였다. 적절한 분획을 수집하고 증발시켜 고체를 얻고, 이를 H_2O로 처리하고 DCM으로 추출하고, 유기층을 H_2O로 세척하고, 분리하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켜, 백색 고체로서 N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-(하이드록시메틸)피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-3-(4-메틸피페라진-1-일)프로판아마이드 (40 mg, 0.08 mmol, 52 % 수율)를 얻었다.

[2210] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 500.4 (방법 2)

[2211] ^{1}H NMR (400 MHz, *DMSO-d$_6$*) δ ppm 10.66 (s, 1 H), 8.62 - 9.03 (m, 1 H), 8.17 (d, *J*=5.7 Hz, 1 H), 8.07 (d, *J*=1.5 Hz, 1 H), 7.99 (dd, *J*=6.5, 2.7 Hz, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 7.57 - 7.68 (m, 1 H), 7.44 (dd, *J*=10.4, 8.9 Hz, 1 H), 7.02 (dd, *J*=5.6, 2.1 Hz, 1 H), 5.79 (s, 1 H), 4.95 (s, 2 H), 2.60 (br. d, *J*=6.1 Hz, 2 H), 2.53 (br. d, *J*=6.2 Hz, 2 H), 2.18 - 2.49 (m, 8 H), 2.14 (s, 3 H).

[2212] **실시예 175: 메틸 N-[2-(4-{[(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-(하이드록시메틸)피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)카바모일]메틸}피페라진-1-일)에틸]-N-메틸카바메이트**



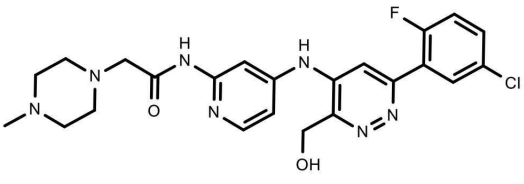
[2213]

[2214] 실시예 175는 메틸 N-[2-[4-[2-[[4-[[3-[[*tert*-뷰틸(다이메틸)실릴]옥시메틸]-6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]아미노]피리딘-2-일]아미노]-2-옥소에틸]피페라진-1-일]에틸]-N-메틸카바메이트 (중간체 276, 20 mg, 0.03 mmol)로부터 출발하여 실시예 174의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 백색 고체로서 표제 화합물 (16 mg, 0.03 mmol, 96% 수율)을 얻었다.

[2215] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 587.3 (방법 1)

[2216] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로폼-d*) δ ppm 9.61 (s, 1 H), 8.23 (d, *J*=5.7 Hz, 1 H), 8.12 (dd, *J*=6.6, 2.9 Hz, 1 H), 8.09 (d, *J*=2.0 Hz, 2 H), 7.89 (s, 1 H), 7.40 (ddd, *J*=8.7, 4.2, 2.9 Hz, 1 H), 7.14 (dd, *J*=10.4, 8.9 Hz, 1 H), 6.94 (dd, *J*=5.7, 2.0 Hz, 1 H), 5.20 (s, 2 H), 3.70 (s, 3 H), 3.24 - 3.57 (m, 3 H), 3.17 (s, 2 H), 2.84 - 3.03 (m, 3 H), 2.43 - 2.75 (m, 10 H).

[2217] **실시예 176: N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-(하이드록시메틸)피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-2-(4-메틸피페라진-1-일)아세트아마이드**



[2218]

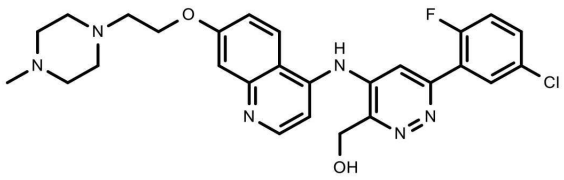
[2219] 실시예 176은 N-{4-[(3-{[(*tert*-뷰틸다이메틸실릴)옥시]메틸}-6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일)아미

노]피리딘-2-일}-2-(4-메틸피페라진-1-일)아세트아마이드 (중간체 277, 56 mg, 0.09 mmol)로부터 출발하여 실시예 174의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 연한 노란색 고체로서 표제 화합물 (18 mg, 0.04 mmol, 40 % 수율)을 얻었다.

[2220] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 486.2 (방법 1)

[2221] ^{1}H NMR (500 MHz, *DMSO-d*$_6$) δ ppm 9.86 (s, 1 H), 8.90 (s, 1 H), 8.17 (d, *J*=5.6 Hz, 1 H), 8.05 (d, *J*=2.1 Hz, 1 H), 7.98 (dd, *J*=6.6, 2.7 Hz, 1 H), 7.81 (s, 1 H), 7.59 - 7.66 (m, 1 H), 7.44 (dd, *J*=10.5, 8.9 Hz, 1 H), 7.06 (dd, *J*=5.7, 2.1 Hz, 1 H), 5.62 - 5.97 (m, 1 H), 4.95 (s, 2 H), 3.16 (s, 2 H), 2.52 - 2.61 (m, 4 H), 2.27 - 2.45 (m, 4 H), 2.18 (s, 3 H).

[2222] **실시예 177: [6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-4-({7-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]퀴놀린-4-일}아미노)피리다진-3-일]메탄올**

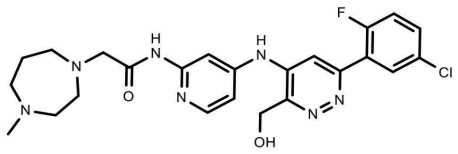
[2223] 

[2224] 실시예 177은 N-(3-{[(*tert*-뷰틸다이메틸실릴)옥시]메틸}-6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일)-7-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]퀴놀린-4-아민 (중간체 279, 70 mg, 0.07 mmol)으로부터 출발하여 실시예 174의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 연한 노란색 고체로서 표제 화합물 (30 mg, 0.06 mmol, 80 % 수율)을 얻었다.

[2225] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 523.3 (방법 2)

[2226] ^{1}H NMR (400 MHz, *DMSO-d*$_6$) δ ppm 9.24 (br. s, 1 H), 7.96 (dd, *J*=6.6, 2.6 Hz, 1 H), 7.91 (br. d, *J*=8.6 Hz, 1 H), 7.67 (br. s, 1 H), 7.64 - 8.88 (m, 1 H), 7.61 (dt, *J*=8.8, 3.6 Hz, 1 H), 6.33 (br. s, 1 H), 5.74 - 7.50 (m, 4 H), 5.09 (br. s, 2 H), 4.25 (br. s, 2 H), 2.76 (t, *J*=5.6 Hz, 2 H), 2.23 - 2.62 (m, 8 H), 2.15 (s, 3 H).

[2227] **실시예 178: N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-(하이드록시메틸)피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-2-(4-메틸-1,4-다이아제판-1-일)아세트아마이드**

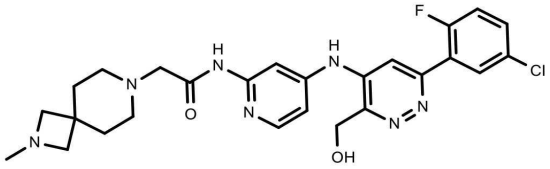
[2228] 

[2229] 실시예 178은 N-{4-[(3-{[(*tert*-뷰틸다이메틸실릴)옥시]메틸}-6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일)아미노]피리딘-2-일}-2-(4-메틸-1,4-다이아제판-1-일)아세트아마이드 (중간체 280, 80 mg, 0.09 mmol)로부터 출발하여 실시예 174의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 백색 고체로서 표제 화합물 (20 mg, 0.04 mmol, 44 % 수율)을 얻었다.

[2230] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 500.2 (방법 2)

[2231] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로폼-d*) δ ppm 9.77 (br. s, 1 H), 8.22 (d, *J*=5.7 Hz, 1 H), 8.15 (s, 1 H), 8.12 (dd, *J*=6.7, 2.5 Hz, 1 H), 8.07 (d, *J*=1.5 Hz, 1 H), 7.88 (s, 1 H), 7.36 - 7.44 (m, 1 H), 7.14 (dd, *J*=10.3, 9.0 Hz, 1 H), 6.93 (dd, *J*=5.5, 1.8 Hz, 1 H), 5.20 (s, 2 H), 3.31 (s, 2 H), 2.83 - 2.95 (m, 4 H), 2.63 - 2.78 (m, 4 H), 2.41 (s, 3 H), 1.89 (quin, *J*=5.8 Hz, 2 H).

[2232] **실시예 179: N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-(하이드록시메틸)피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-2-{2-메틸-2,7-다이아자스파이로[3.5]노난-7-일}아세트아마이드**



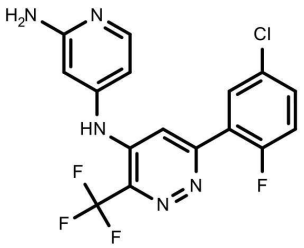
[2233]

[2234] 실시예 179는 N-{4-[(3-{[(*tert*-뷰틸다이메틸실릴)옥시]메틸}-6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일)아미노]피리딘-2-일}-2-{2-메틸-2,7-다이아자스파이로[3.5]노난-7-일}아세트아마이드 (중간체 282, 40 mg, 0.06 mmol)로부터 출발하여 실시예 174의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 백색 고체로서 표제 화합물 (28 mg, 0.05 mmol, 85 % 수율)을 얻었다.

[2235] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 526.3 (방법 2)

[2236] ^{1}H NMR (400 MHz, *DMSO-d$_6$*) δ ppm 9.84 (s, 1 H), 8.58 - 9.17 (m, 1 H), 8.17 (d, *J*=5.7 Hz, 1 H), 8.05 (d, *J*=1.8 Hz, 1 H), 7.98 (dd, *J*=6.6, 2.6 Hz, 1 H), 7.81 (s, 1 H), 7.62 (ddd, *J*=8.7, 4.1, 3.0 Hz, 1 H), 7.44 (dd, *J*=10.4, 9.1 Hz, 1 H), 7.06 (dd, *J*=5.7, 2.0 Hz, 1 H), 5.50 - 6.04 (m, 1 H), 4.95 (s, 2 H), 3.11 (s, 2 H), 2.88 (s, 4 H), 2.36 - 2.47 (m, 4 H), 2.20 (s, 3 H), 1.69 (br t, *J*=5.3 Hz, 4 H).

[2237] **실시예 180: N4-[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-(트라이플루오로메틸)피리다진-4-일]피리딘-2,4-다이아민**



[2238]

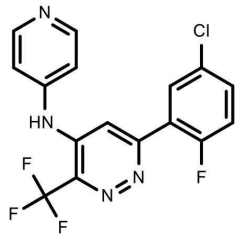
[2239] 1,4-다이옥산 (5 ml) 내 6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-(트라이플루오로메틸)피리다진-4-아민 (중간체 293, 100 mg, 0.34 mmol)의 용액에 Cs_2CO_3 (335 mg, 1.03 mmol), Xantphos (39.7 mg, 0.07 mmol), $Pd(OAc)_2$ (7.7 mg, 0.03 mmol) 및 *tert*-뷰틸-(4-브로모피리딘-2-일)카바메이트 (94 mg, 0.34 mmol)를 첨가하고, 반응물을 3시간 동안 환류에서 교반하였다.

[2240] 혼합물을 EtOAc 및 물 사이에 분배하고, 유기상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 조물질을 2 mL의 MeOH 및 2 mL의 2M aq. HCl 내에 용해시키고 70℃에서 2시간 동안 가열하였다. 반응물을 감압 하에 농축시키고, 조물질을 Biotage C18 컬럼 (용리제(eluent) = 물/MeCN 9/1 +0.1%의 폼산: MeCN:물 9/1 +0.1%의 폼산, 100:0 내지 50:50) 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 노란색 고체로서 *N*-4-(6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-(트라이플루오로메틸)피리다진-4-일)피리딘-2,4-다이아민 (6 mg, 0.016 mmol, 5% 수율)을 얻었다.

[2241] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 384.2, rt = 0.71 분 (방법 1).

[2242] ^{1}H NMR (400 MHz, *DMSO-d6*) δ ppm 8.04 (dd, *J*=6.61, 2.65 Hz, 1 H) 7.86 (br d, *J*=4.85 Hz, 1 H) 7.75 (br s, 1 H) 7.61 - 7.72 (m, 1 H) 7.46 (dd, *J*=10.69, 8.93 Hz, 1 H) 6.50 (br d, *J*=4.63 Hz, 1 H) 6.36 (br s, 1 H) 6.00 (br s, 2 H).

[2243] **실시예 181: 6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-N-(피리딘-4-일)-3-트라이플루오로메틸)피리다진-4-아민**

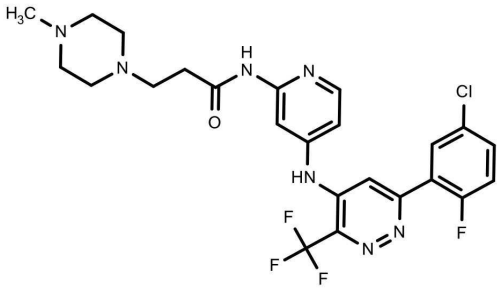


[2244]

[2245] 실시예 181은 6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-(트라이플루오로메틸)피리다진-4-아민 (중간체 293, 70 mg, 0.240 mmol) 및 4-브로모피리딘 하이드로브로마이드 (86 mg, 0.360 mmol)로부터 출발하여 실시예 180의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 누르스름한 고체로서 표제 화합물 (25 mg, 0.068 mmol, 28.2 % 수율)을 얻었다.

[2246] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 369.3 , rt = 0.65 분 (방법 1).

[2247] **실시예 182: N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-(트라이플루오로메틸) 피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-3-(4-메틸피페라진-1-일)프로판아마이드**



[2248]

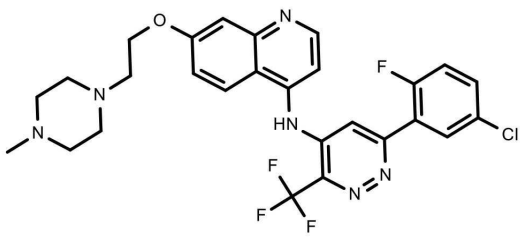
[2249] 실시예 182는 6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-(트라이플루오로메틸)피리다진-4-아민 (중간체 293, 100 mg, 0.34 mmol) 및 *N*-(4-브로모피리딘-2-일)-3-(4-메틸피페라진-1-일)프로판아마이드 (중간체 32, 112 mg, 0.343 mmol)로부터 출발하여 실시예 1의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되었다.

[2250] 생성된 조물질을 Biotage NH-실리카 컬럼 (용리제 = DCM:DCM/MeOH 9/1, 100:0 내지 0:100)으로 그리고 Biotage C18 컬럼 (용리제 = 물/아세토나이트릴 9/1 +0.1%의 폼산: 아세토나이트릴:물 9/1 +0.1%의 폼산, 100:0 내지 40:60) 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하였다.

[2251] 잔류물을 DCM 및 $NaHCO_3$ 포화 수용액 사이에 분배하고, 유기상을 상 분리기 튜브(phase separator tube)를 통해 여과하고 감압 하에 농축시켜 연한 노란색 고체로서 표제 화합물 (32.4 mg, 0.060 mmol, 17% 수율)을 얻었다.

[2252] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 538.3, rt = 0.58 분 (방법 1)

[2253] **실시예 183: N-[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-(트라이플루오로메틸)피리다진-4-일]-7-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]퀴놀린-4-아민**



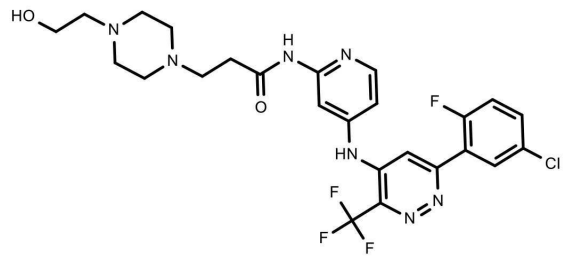
[2254]

[2255] 실시예 183은 4-클로로-7-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]퀴놀린 (중간체 23, 75 mg, 0.25 mmol) 및 6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-(트라이플루오로메틸)피리다진-4-아민 (중간체 293, 60 mg, 0.21 mmol)으로부터 출발하여 실시예 29의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 노란색 고체로서 표제 화합물 (29 mg, 0.05 mmol, 25 % 수율)을 얻었다.

[2256] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 561.3 (방법 2)

[2257] ^{1}H NMR (400 MHz, *DMSO-d$_6$*) δ ppm 11.84 (br. s, 1 H), 8.24 (br. d, *J*=9.2 Hz, 1 H), 8.02 (dd, *J*=6.5, 2.7 Hz, 1 H), 7.74 - 7.94 (m, 1 H), 7.53 - 7.71 (m, 2 H), 7.41 - 7.52 (m, 1 H), 7.07 (br. d, *J*=9.4 Hz, 1 H), 6.98 (br. s, 1 H), 6.16 - 6.44 (m, 1 H), 4.19 (t, *J*=5.8 Hz, 2 H), 2.75 (t, *J*=5.7 Hz, 2 H), 2.18 - 2.44 (m, 8 H), 2.16 (s, 3 H).

[2258] **실시예 184: N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-(트라이플루오로메틸)피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-3-[4-(2-하이드록시에틸)피페라진-1-일]프로펜아마이드**



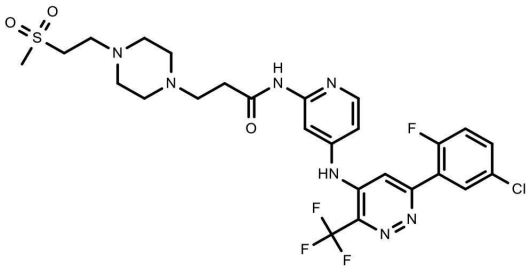
[2259]

[2260] 실시예 184는 3-(4-{2-[(*tert*-뷰틸다이메틸실릴)옥시]에틸}피페라진-1-일)-N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-(트라이플루오로메틸)피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)프로펜아마이드 (중간체 286, 116 mg, 0.17 mmol)로부터 출발하여 실시예 174의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 노란색 고체로서 표제 화합물 (44 mg, 0.08 mmol, 46 % 수율)을 얻었다.

[2261] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 568.3 (방법 1)

[2262] ^{1}H NMR (500 MHz, *클로로폼-d*) δ ppm 11.39 (br. s, 1 H), 8.29 (d, *J*=5.6 Hz, 1 H), 8.24 (dd, *J*=6.6, 2.7 Hz, 1 H), 8.12 (d, *J*=1.9 Hz, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 7.40 - 7.49 (m, 1 H), 7.15 (dd, *J*=10.6, 8.8 Hz, 1 H), 6.92 (dd, *J*=5.5, 2.1 Hz, 1 H), 6.77 (br. s, 1 H), 3.62 - 3.71 (m, 2 H), 2.75 - 2.80 (m, 2 H), 2.63 - 2.67 (m, 2 H), 2.55 - 2.59 (m, 2 H), 2.54 - 2.75 (m, 9 H).

[2263] **실시예 185: N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-(트라이플루오로메틸)피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-3-[4-(2-메탄설포닐에틸)피페라진-1-일]프로펜아마이드**



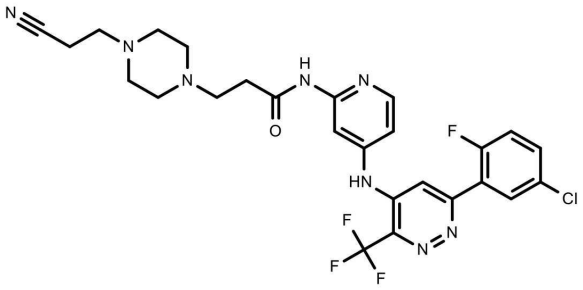
[2264]

[2265] 실시예 185는 N-(4-브로모피리딘-2-일)-3-[4-(2-메탄설포닐에틸)피페라진-1-일]프로펜아마이드 (중간체 152, 95 mg, 0.23 mmol) 및 6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-(트라이플루오로메틸)피리다진-4-아민 (중간체 293, 60 mg, 0.21 mmol)으로부터 출발하여 실시예 31의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 노란색 고체로서 표제 화합물 (46 mg, 0.07 mmol, 35 % 수율)을 얻었다.

[2266] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 630.3 (방법 2)

[2267] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로폼-d*) δ ppm 11.22 (s, 1 H), 8.28 (d, *J*=5.5 Hz, 1 H), 8.25 (dd, *J*=6.6, 2.6 Hz, 1 H), 8.11 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 7.45 (ddd, *J*=6.5, 4.3, 2.1 Hz, 1 H), 7.15 (dd, *J*=10.6, 8.8 Hz, 1 H), 6.93 (dd, *J*=5.6, 2.1 Hz, 1 H), 6.76 (br. s, 1 H), 3.12 - 3.26 (m, 2 H), 3.05 (s, 3 H), 2.94 - 3.02 (m, 2 H), 2.75 - 2.81 (m, 2 H), 2.71 (br. s, 8 H), 2.52 - 2.61 (m, 3 H).

[2268] **실시예 186: N-(4-{[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-(트라이플루오로메틸)피리다진-4-일]아미노}피리딘-2-일)-3-[4-(2-사이아노에틸)피페라진-1-일]프로펜아마이드**



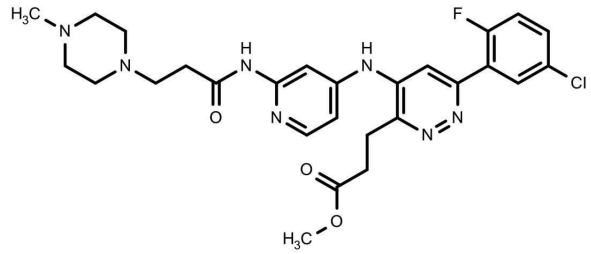
[2269]

[2270] 실시예 186은 N-(4-브로모피리딘-2-일)-3-[4-(2-사이아노에틸)피페라진-1-일]프로판아마이드 (중간체 287, 96 mg, 0.26 mmol) 및 6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-3-(트라이플루오로메틸)피리다진-4-아민 (중간체 293, 40 mg, 0.23 mmol)으로부터 출발하여 실시예 31의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 노란색 고체로서 표제 화합물 (36 mg, 0.06 mmol, 26 % 수율)을 얻었다.

[2271] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 577.2 (방법 1)

[2272] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로폼-d*) δ ppm 11.31 (s, 1 H), 8.28 (d, *J*=5.5 Hz, 1 H), 8.25 (dd, *J*=6.7, 2.8 Hz, 1 H), 8.11 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 7.45 (ddd, *J*=6.6, 4.3, 2.1 Hz, 1 H), 7.15 (dd, *J*=10.6, 9.0 Hz, 1 H), 6.92 (dd, *J*=5.6, 2.1 Hz, 1 H), 6.75 (br. s, 1 H), 2.75 - 2.83 (m, 4 H), 2.70 (br. s, 8 H), 2.51 - 2.59 (m, 4 H).

[2273] **실시예 187: 메틸 3-[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-4-({2-[3-(4-메틸피페라진-1-일)프로판아마이도]피리딘-4-일}아미노)피리다진-3-일]프로파노에이트**

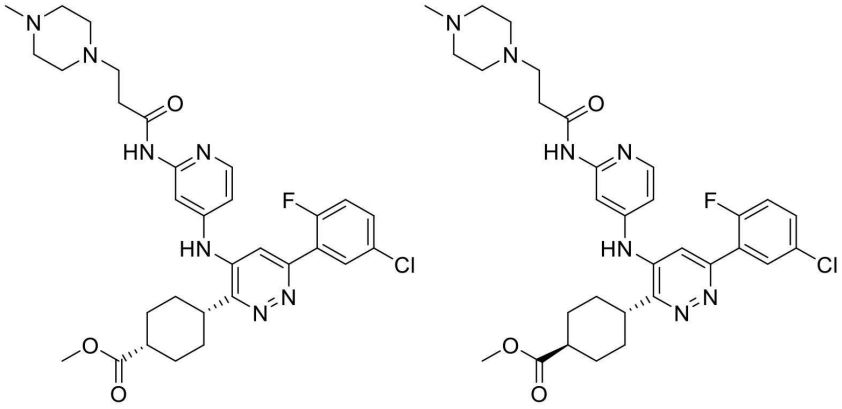


[2274]

[2275] 1,4-다이옥산 (1 mL) 내 메틸 3-(4-아미노-6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-3-일)프로파노에이트 (중간체 294, 30 mg, 0.09 mmol)의 용액에 Cs_2CO_3 (95 mg, 0.29 mmol), Xantphos (11.21 mg, 0.02 mmol), $Pd(OAc)_2$ (2 mg, 9.69 μmol) 및 *N*-(4-브로모피리딘-2-일)-3-(4-메틸피페라진-1-일)프로판아마이드 (중간체 32, 31.7 mg, 0.09 mmol)를 첨가하고, 반응물을 4시간 동안 환류에서 교반하였다. 혼합물을 DCM 및 물 사이에 분배하고, 유기상을 상 분리기를 통해 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 조물질을 Biotage NH-실리카 카트리지 (용리제: DCM: DCM/MeOH 9/1, 100:0 내지 90:10) 상에서 플래시 크로마토그래피로, 그리고 prepHPLC (컬럼 XSelect® CSHTM Prep C18 5μm OBDTM 19x100 mm; 5-95% ACN / H_2O (0.1% HCOOH), 20ml/분, RT)에서 정제하여 백색 고체로서 표제 화합물 (2.8 mg, 5.04 μmol, 6% 수율)을 얻었다.

[2276] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 556.3, rt = 0.45 (방법 1).

[2277] **실시예 188 및 189: 메틸 *cis*-4-(6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-4-((2-(3-(4-메틸피페라진-1-일)프로판아마이도)피리딘-4-일)아미노)피리다진-3-일)사이클로헥산-1-카복실레이트 및 메틸 *trans*-4-(6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-4-((2-(3-(4-메틸피페라진-1-일)프로판아마이도)피리딘-4-일)아미노)피리다진-3-일)사이클로헥산-1-카복실레이트**



[2278]

[2279] 실시예 188 및 189는 메틸 4-(4-아미노-6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-3-일)사이클로헥산-1-카복실레이트 (중간체 295, 30 mg, 0.082 mmol) 및 *N*-(4-브로모피리딘-2-일)-3-(4-메틸피페라진-1-일)프로판아마이드 (중간체 32, 27.0 mg, 0.082 mmol)로부터 출발하여 실시예 187의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되었다. 생성된 조물질을 prepHPLC (컬럼 XSelect® CSHTM Prep C18 5㎛ OBDTM 19x100 mm; 5-95% MeCN/H_2O (0.1% HCOOH), 20ml/분, RT)에서 정제하여, 백색 고체로서 메틸 *cis*-4-(6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-4-((2-(3-(4-메틸피페라진-1-일)프로판아마이도)피리딘-4-일)아미노)피리다진-3-일)사이클로헥산-1-카복실레이트 (1.3 mg, 2.131 μmol, 3% 수율) 및 백색 고체로서 메틸 *trans*-4-(6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-4-((2-(3-(4-메틸피페라진-1-일)프로판아마이도)피리딘-4-일)아미노)피리다진-3-일)사이클로헥산-1-카복실레이트 (1.3 mg, 2.131 μmol, 3% 수율)를 얻었다.

[2280] 메틸 *cis*-4-(6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-4-((2-(3-(4-메틸피페라진-1-일)프로판아마이도)피리딘-4-일)아미노) 피리다진-3-일)사이클로헥산-1-카복실레이트

[2281] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 610.5, rt = 0.54 분 (방법 1).

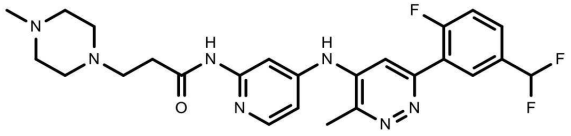
[2282] ^{1}H NMR (600 MHz, *DMSO-d6*) δ ppm 10.63 (s, 1 H) 8.92 (s, 1 H) 8.13 (d, J=5.64 Hz, 1 H) 8.06 (br s, 1 H) 8.01 (dd, J=6.54, 2.82 Hz, 1 H) 7.71 (s, 1 H) 7.59 - 7.63 (m, 1 H) 7.39 - 7.46 (m, 1 H) 6.95 (dd, J=5.58, 2.12 Hz, 1 H) 3.68 (s, 3 H) 3.35 - 3.36 (m, 1 H) 2.79 - 2.83 (m, 1 H) 2.61 (t, J=6.35 Hz, 2 H) 2.52 - 2.52 (m, 2 H) 2.23 - 2.49 (m, 8 H) 2.17 - 2.22 (m, 2 H) 2.14 (s, 3 H) 1.82 - 1.89 (m, 2 H) 1.77 - 1.81 (m, 2 H) 1.68 - 1.75 (m, 1 H).

[2283] 메틸 *trans*-4-(6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-4-((2-(3-(4-메틸피페라진-1-일)프로판아마이도)피리딘-4-일)아미노)피리다진-3-일)사이클로헥산-1-카복실레이트

[2284] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 610.5, rt = 0.58 분 (방법 1).

[2285] ^{1}H NMR (600 MHz, *DMSO-d6*) δ ppm 10.64 (s, 1 H) 8.90 (s, 1 H) 8.13 (d, J=5.64 Hz, 1 H) 8.07 (s, 1 H) 8.00 (dd, J=6.54, 2.69 Hz, 1 H) 7.71 (s, 1 H) 7.59 - 7.63 (m, 1 H) 7.43 (dd, J=10.39, 8.85 Hz, 1 H) 6.96 (dd, J=5.64, 2.05 Hz, 1 H) 3.63 (s, 3 H) 3.35 - 3.35 (m, 1 H) 2.61 (t, J=6.92 Hz, 3 H) 2.52 - 2.54 (m, 2 H) 2.46 (dt, J=12.18, 3.59 Hz, 1 H) 2.14 (s, 3 H) 2.05 (br dd, J=13.08, 2.69 Hz, 2 H) 1.91 - 2.01 (m, 2 H) 1.75 - 1.83 (m, 2 H) 1.61 (qd, J=12.87, 3.08 Hz, 2 H).

[2286] **실시예 190: N-[4-({6-[5-(다이플루오로메틸)-2-플루오로페닐]-3-메틸피리다진-4-일}아미노)피리딘-2-일]-3-(4-메틸피페라진-1-일)프로펜아마이드**



[2287]

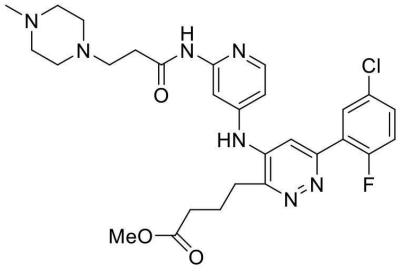
[2288] 실시예 A는 1,2-다이메톡시에테인 (2.8 mL)/ H_2O (0.83 mL) 내 N-{4-[(6-클로로-3-메틸피리다진-4-일)아미노]피리딘-2-일}-3-(4-메틸피페라진-1-일)프로판아마이드 (중간체 241, 100 mg, 0.26 mmol) 및 2-[5-(다이플루오로

메틸)-2-플루오로페닐]-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란 (중간체 283, 87 mg, 0.35 mmol)으로부터 출발하여 실시예 151의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 표제 화합물 (14 mg, 0.03 mmol, 16 % 수율)을 얻었다.

[2289] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 500.6 (방법 2)

[2290] ^{1}H NMR (400 MHz, *클로로폼-d*) δ ppm 11.28 (s, 1 H), 8.33 (br. d, *J*=6.6 Hz, 1 H), 8.24 (d, *J*=5.5 Hz, 1 H), 8.04 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 7.58 - 7.69 (m, 1 H), 7.22 - 7.32 (m, 1 H), 6.93 (dd, *J*=5.6, 2.1 Hz, 1 H), 6.72 (t, *J*=56.5 Hz, 1 H), 6.22 (s, 1 H), 2.76 (s, 3 H), 2.74 - 2.79 (m, 2 H), 2.53 - 2.59 (m, 2 H), 2.48 - 2.91 (m, 8 H), 2.37 (s, 3 H).

[2291] **실시예 191: 메틸 4-(6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-4-((2-(3-(4-메틸피페라진-1-일)프로판아마이도)피리딘-4-일)아미노)피리다진-3-일)**

[2292] 

[2293] 실시예 191은 메틸 4-(4-아미노-6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-3-일)뷰타노에이트 (중간체 296, 37 mg, 0.114 mmol)의 용액에 그리고 N-(4-브로모피리딘-2-일)-3-(4-메틸피페라진-1-일)프로판아마이드 (중간체 32, 37.4 mg, 0.114 mmol)를 사용하여 출발하여 실시예 187의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되어 표제 화합물 (3 mg, 5.26 μmol, 4.60 % 수율)을 얻었다.

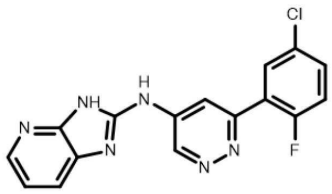
[2294] LC-MS (ESI): m/z (M+1): 570.5, rt = 0.73 분 (방법 1)

[2295] ^{1}H NMR (400 MHz, *DMSO-d6*) δ ppm 10.62 (s, 1 H) 8.82 (s, 1 H) 8.14 (d, *J*=5.48 Hz, 1 H) 8.06 - 8.08 (m, 1 H) 8.00 (dd, *J*=6.58, 2.63 Hz, 1 H) 7.70 - 7.74 (m, 1 H) 7.58 - 7.63 (m, 1 H) 7.42 (dd, *J*=10.52, 8.77 Hz, 1 H) 6.96 (dd, *J*=5.70, 1.97 Hz, 1 H) 3.59 (s, 3 H) 3.06 (t, *J*=7.45 Hz, 2 H) 2.57 - 2.64 (m, 4 H) 2.52 - 2.55 (m, 2 H) 2.27 - 2.40 (m, 8 H) 2.14 (s, 3 H) 2.07 (quin, *J*=7.40 Hz, 2 H).

[2296] **피리딘일, 또는 피리다진 고리를 가지는 아미노기에 연결된 피리딘일 축합기가 없는 (C1 및 C2), 또는 피리딘일 고리에 본 발명의 식 (I)에 포함되지 않는 치환기를 가지는 (C3), 비교를 위한 새롭게 합성된 화합물**

[2297] **실시예 C1:**

[2298] **6-(5-클로로-2-플루오로페닐)-N-{3H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-일}피리다진-4-아민**

[2299] 

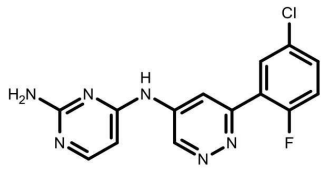
[2300] 표제 화합물은 중간체 98 (35 mg, 0.07 mmol)로부터 출발하여 실시예 21의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되었다(25 mg, 0.07 mmol, 99% 수율).

[2301] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 341.2 (방법 1)

[2302] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.02 - 11.86 (m, 1 H), 10.30 - 10.72 (m, 1 H), 9.54 (br. s., 1 H), 8.63 (br. s., 1 H), 8.14 (br. s., 1 H), 8.02 (dd, *J*=6.60, 2.75 Hz, 1 H), 7.76 (br. s., 1 H), 7.58 - 7.69 (m, 1 H), 7.49 (dd, *J*=10.56, 8.91 Hz, 1 H), 7.11 (dd, *J*=7.65, 5.01 Hz, 1 H).

[2303] 실시예 C2:

[2304] N4-[6-(5-클로로-2-플루오로페닐)피리다진-4-일]피리미딘-2,4-다이아민



[2305]

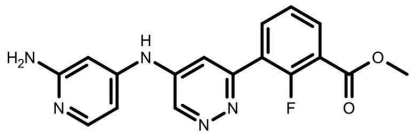
[2306] 표제 화합물은 중간체 96 (30 mg, 0.06 mmol)으로부터 출발하여 실시예 2의 합성에 사용된 과정을 따라 제조되었다(15 mg, 0.05 mmol, 83% 수율).

[2307] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 317.2 (방법 1)

[2308] ^{1}H NMR (400 MHz, *메탄올-d_4*) δ ppm 9.60 (d, *J*=2.6 Hz, 1 H), 8.52 (dd, *J*=2.5, 1.9 Hz, 1 H), 7.98 (d, *J*=5.7 Hz, 1 H), 7.92 (dd, *J*=6.4, 2.6 Hz, 1 H), 7.55 (ddd, *J*=8.9, 4.3, 2.9 Hz, 1 H), 7.33 (dd, *J*=10.4, 8.9 Hz, 1 H), 6.22 (d, *J*=5.9 Hz, 1 H).

[2309] 실시예 C3:

[2310] 메틸 3-{5-[(2-{[(*tert*-뷰톡시)카보닐]아미노}피리딘-4-일)아미노]피리다진-3-일}-2-플루오로벤조에이트



[2311]

[2312] 다이옥산 내 4 N HCl (0.62 mL, 2.48 mmol)을 RT에서 MeOH 내 중간체 100 (25 mg, 0.06 mmol)의 교반 용액에 첨가하였다. 3시간 후, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 H_2O로 처리하고 EtOAc로 추출하였다. 수상을 NH_4OH로 처리하고 DCM으로 추출하였다. 유기층을 분리하고, 건조시키고 증발시켰다. 잔류물을 Biotage 실리카 카트리지 (DCM 내지 3% MeOH+ 0.3% NH_4OH) 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (10 mg, 0.03 mmol, 52% 수율)을 얻었다.

[2313] LC-MS (ESI): *m/z* (M+1): 340.1 (방법 2)

[2314] ^{1}H NMR (400 MHz, *DMSO-d_6*) δ ppm 9.47 (s, 1 H), 9.00 (d, *J*=2.6 Hz, 1 H), 8.13 (td, *J*=7.3, 1.9 Hz, 1 H), 7.97 - 8.05 (m, 1 H), 7.82 (d, *J*=5.9 Hz, 1 H), 7.56 (t, *J*=2.1 Hz, 1 H), 7.50 (t, *J*=7.8 Hz, 1 H), 6.41 (dd, *J*=5.7, 2.0 Hz, 1 H), 6.34 (d, *J*=1.8 Hz, 1 H), 5.96 (s, 2 H), 3.89 (s, 3 H).

[2315] **본 발명의 화합물의 약리학적 활성(PHARMACOLOGICAL ACTIVITY)**

[2316] *인비트로 어세이(In vitro Assay)*

[2317] 본 발명의 화합물의 효소 활성은 ADP-GLO 키나아제 어세이를 이용하여 ADP의 형성을 측정하여 모니터링되었다. 정제된 효소, 기질 및 ATP의 인큐베이션 후, 생성된 ADP는 ATP로 전환되고, 이는 차례로 Ultra-Glo 루시퍼라아제(luciferase)에 의해 빛으로 전환되었다. 발광 신호는 ADP 양 및 키나아제 활성과 양의 상관관계가 있었다. 간단히, 키나아제 반응은 2.6nM의 정제된, 상업적으로 이용가능한 인간 ALK5(재조합 TGF β1 N-말단 GST-tag이 달림(tagged), 80-말단), TGFβ1 펩타이드 94.5μM (Promega, T36-58) 및 ultra-pure ATP (Promega V915B)의 최종 농도에서 인큐베이션하여 수행되었다. ATP 농도는 ALK5 (5μM)의 Km 값 (효소가 최대 속도(maximal velocity, Vmax)의 절반을 달성하도록 허용하는 기질의 농도)으로 설정되었다. 모든 반응/인큐베이션은 25℃에서 수행되었다. 화합물 및 ALK5 키나아제를 혼합하고 15분 동안 인큐베이션하였다. 반응은 0.83μM의 어세이에서의 최종 농도로 ATP를 첨가하여 개시되었다. 150분의 인큐베이션 후, 반응을 중단하고, 제조업자의 지시에 따라 ADP-Glo 키트(kit)로 ADP 생성을 검출하였다. 어세이는 384-웰(well) 형식으로 수행되었고, 11 포인트 농도-반응 곡선에서 테스트된 기준 화합물을 선택 사용하여 검증되었다.

[2318] 개별 화합물에 대한 결과는 아래의 표 4에 제공되며, 여기서 화합물은 ALK5 수용체에 대한 이들의 억제 활성과

관련하여 효능(potency, 역가)(nM) 측면에서 분류되었다.

[2319] **표 4**

실시예 번호	ALK5 IC50 (nM)
A가 A1에 대응하는 식 (I)의 화합물: 2, 7, 8, 11, 15, 16, 18, 31, 33, 44, 65, 74, 76, 78, 79, 80, 82, 83, 84, 85, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 101, 102, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 113, 116, 117, 120, 121, 122, 123, 124, 126, 127, 129, 130, 131, 132, 135, 136, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 149, 150, 151, 154, 155, 156, 157, 158, 161, 162, 163, 164, 166, 167, 170, 172, 173, 174, 175, 176, 178, 179, 180, 181, 182, 184, 185, 186, 187, 189, 190, 191	< 1
A가 A2에 대응하는 식 (I)의 화합물: 3, 4, 6, 9, 10, 12, 13, 14, 17, 20, 29, 30, 32, 35, 36, 37, 41, 42, 48, 52, 55, 56, 60, 61, 62, 63, 64, 66, 67, 68, 69, 71, 72, 73, 75, 77, 81, 86, 87, 89, 90, 112, 114, 115, 118, 128, 133, 134, 137, 148, 152, 153, 159, 160, 165, 171, 177, 183	
A가 A3에 대응하는 식 (I)의 화합물: 25, 27, 40, 49, 50	
1, 19, 21, 22, 24, 26, 28, 34, 38, 39, 43, 45, 47, 51, 53, 54, 57, 58, 59, 70, 88, 100, 103, 119, , 168, 188	1 – 5
5, 23, 46	5 – 10

[2320]

[2321] 이해할 수 있는 바와 같이, 표 4의 모든 화합물은 ALK5 수용체의 길항제로서 우수한 활성을 나타낸다.

[2322] **비교 실시예**

[2323] 실시예 C1, C2 및 C3의 화합물은 전술된 것과 동일한 인비트로 어세이로 테스트되었다.

[2324] **표 5**

실시예 번호	ALK5 IC50 (nM)
C1	6286
C2	482
C3	10000

[2325]

[2326] 표 4에 나타낸 바와 같이, 본 발명의 화합물은 1 nM보다 훨씬 낮은 역가를 갖는 반면, 비교 실시예 C1 및 C2는 480 nM보다 더 높고, 심지어 훨씬 더 높은 역가를 갖는다. 비교 실시예 C3는 10000 nM의 역가를 나타낸다.

[2327] 이러한 데이터는, 피리딘일, 또는 피리다진 고리를 가지는 아미노기에 연결된 피리딘일 축합기가 없는 것을 특징으로 하는 C1 및 C2의 화합물과는 반대로, 본 발명의 화합물에서 피리딘일, 또는 피리다진 고리를 가지는 아미노기에 연결된 피리딘일 축합기의 존재는 ALK5 수용체에 대한 억제 활성에서 관련된 증가를 뜻밖에 그리고 현저하게 결정한다는 것을 입증한다.

[2328] 게다가, 보다 더 놀랍게도, 이러한 데이터는 Amgen의 일반식의 범위에 포함되고 피리딘 고리 상의 NH_2기를 특징으로 하는 화합물 C3과는 반대로, 본 발명에 설명된 피리딘 고리 상의 특정 치환기의 존재는 ALK5 수용체에 대한 억제 활성에서 관련된 증가를 뜻밖에 그리고 현저하게 결정한다는 것을 입증한다.