



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2021-0069585
(43) 공개일자 2021년06월11일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07D 239/48 (2006.01) *A61K 31/505* (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01) *C07D 403/12* (2006.01)

(52) CPC특허분류

C07D 239/48 (2013.01)
A61K 31/505 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2020-0166369

(22) 출원일자 2020년12월02일

심사청구일자 2020년12월02일

(30) 우선권주장

1020190159011 2019년12월03일 대한민국(KR)

(71) 출원인

삼진제약주식회사

서울특별시 마포구 와우산로 121 (서교동)

주식회사 바미켄

인천광역시 연수구 아카데미로 119 ,303(송도동, 인천대학교공동실험실습관)

인천대학교 산학협력단

인천광역시 연수구 아카데미로 119 (송도동)

(72) 발명자

기민효

경기도 성남시 분당구 수내로 54 삼성보보스퀘어 빌 1409호

권호석

경기도 수원시 권선구 권중로 158, 401동 705호 (뒷면에 계속)

(74) 대리인

안소영

전체 청구항 수 : 총 8 항

(54) 발명의 명칭 국소 부착 키나아제 저해제로서 신규한 아다만탄 유도체

(57) 요약

본 발명은 국소 부착 키나아제 저해제로서 신규한 아다만탄 유도체, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 입체 이성질체, 이의 수화물 또는 용매화물 및 이를 포함하는 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 31/506 (2013.01)

A61P 35/00 (2018.01)

C07D 401/12 (2013.01)

C07D 403/12 (2013.01)

(72) 발명자

이영훈

서울특별시 동대문구 천호대로83길 71-7, 102동 703호

송은선

경기도 성남시 분당구 황새울로 307, 한라시그마 208

박용빈

경기도 안양시 동안구 부림로 52, 502동 1501호

이국화

경기도 용인시 기흥구 기흥역로58번길 10, 201동 1102호

조형민

경기도 성남시 분당구 백현로 206, 404동 802호

안순길

서울특별시 서초구 태봉로2길 60, 313동 202호

홍성표

인천광역시 연수구 컨벤시아대로252번길 30, 1505동 4002호

김성혜

인천광역시 연수구 컨벤시아대로252번길 30, 1505동 4002호

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 1711052541

과제번호 2017M3A9C8030862

부처명 과학기술정보통신부

과제관리(전문)기관명 한국연구재단

연구사업명 바이오.의료기술개발

연구과제명 FAK를 표적으로 하는 삼중음성유방암 치료제 화합물신약 후보물질 개발

기 여 율 1/1

과제수행기관명 인천대학교

연구기간 2017.04.01 ~ 2019.12.31

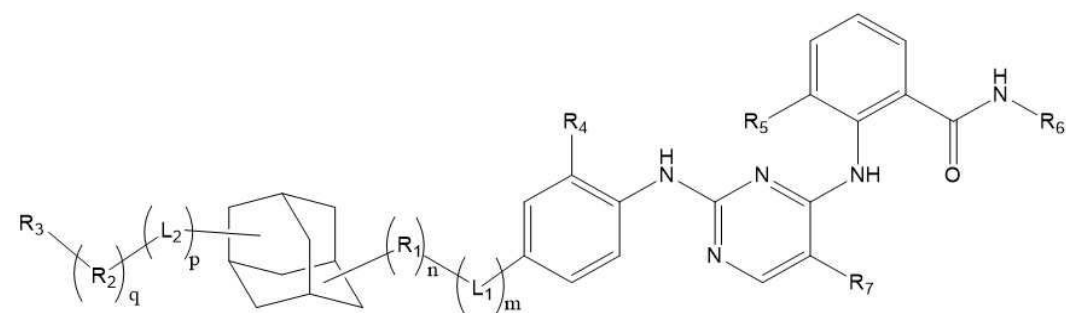
명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 1로 나타내는 아다만탄 유도체, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 입체 이성질체, 이의 수화물 또는 용매화물:

[화학식 1]



상기 화학식 1에서,

L_1 및 L_2 는 각각 독립적으로 단결합, C_{1-10} 알킬렌, C_{2-10} 알케닐렌, C_{2-10} 알키닐렌, $-N(Ra)-$, $-C(=O)-N(Ra)-$, $-N(Ra)-C(=O)-$, $-C(=O)-$, $-O-$, $-C(=O)-O-$, $-N(Ra)-C(=O)-O-$, $-N(Ra)-S(=O)-$, $-N(Ra)-S(=O)_2-$, $-S(=O)(=N-Ra)-$ 또는 $-S-$ 이고;

R_1 및 R_2 는 각각 독립적으로 C_{1-10} 헤테로사이클로알킬렌, C_{3-10} 사이클로알킬렌, C_{5-16} 아릴렌 또는 C_{4-10} 헤테로아릴렌이고;

R_3 는 H, C_{1-10} 알킬, C_{2-10} 알케닐, $-ORa$, $=O$, $-NHRa$, $-NH(C=O)-Ra$ 또는 C_{1-10} 헤테로사이클로알킬이고;

R_4 는 $-ORa$ 이고;

R_5 및 R_6 은 각각 독립적으로 H 또는 C_{1-10} 알킬이고;

R_7 는 $-CF_3$ 또는 할로젠 원자이고;

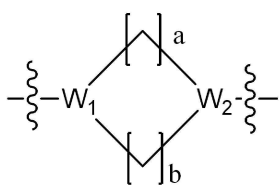
Ra 는 H, $-CF_3$ 또는 C_{1-10} 알킬이고;

m , n , p 및 q 는 각각 독립적으로 0 또는 1이다.

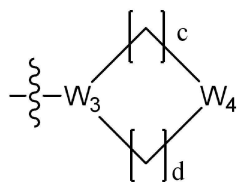
청구항 2

제1항에 있어서,

상기 화학식 1에서,



R_1 및 R_2 는 각각 독립적으로, 이고;



R₃은 H, C₁₋₁₀알킬, C₂₋₁₀알케닐, -O-Ra, =O, -NH-Ra, -NH(C=O)-Ra 또는

이코;

W_1 , W_2 및 W_3 은 각각 독립적으로 CH 또는 N이고;

W_4 는 CH_2 , NH 또는 O 이고;

Ra는 H, $-CF_3$ 또는 C_{1-10} 알킬이고;

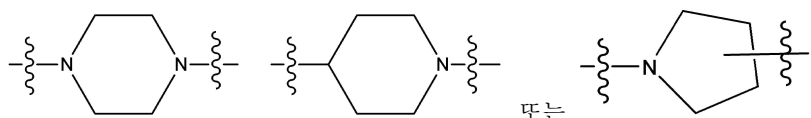
a, b, c 및 d는 각각 독립적으로 1, 2 또는 3인,

아다만탄 유도체, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 입체 이성질체, 이의 수화물 또는 용매화물.

청구항 3

제1항에 있어서,

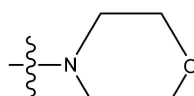
상기 화학식 1에서,



R_1 및 R_2 는 각각 독립적으로

또는

이코;



R₃은 H, C₁₋₁₀알킬, C₂₋₁₀알케닐, -O-Ra, =O, -NH-Ra, -NH(C=O)-Ra 또는

이교;

Ra는 H, -CF₃ 또는 C₁₋₁₀알킬인,

아다만탄 유도체, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 입체 이성질체, 이의 수화물 또는 용매화물.

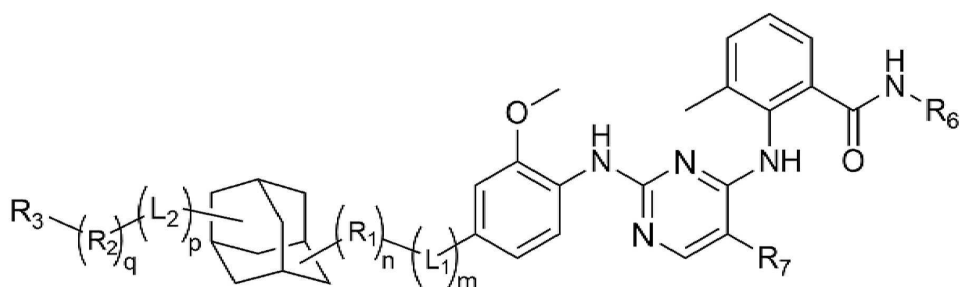
청구항 4

제1항에 있어서,

상기 화학식 1로 나타내는 화합물은 하기 화학식 2로 나타내는 화합물인.

아다만탄 유도체, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 입체 이성질체, 이의 수화물 또는 용매화물:

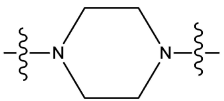
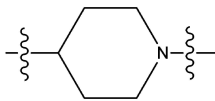
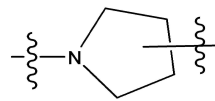
[화학식 2]



상기 화학식 2에서,

L_1 은 $-N(Ra)-$, $-C(=O)-N(Ra)-$ 또는 $-O-$ 이고;

L_2 는 $-N(Ra)-$, $-C(=O)-N(Ra)-$, $-N(Ra)-C(=O)-$, $-C(=O)-$ 또는 $-C(=O)-O-$ 이고;

R_1 및 R_2 는 각각 독립적으로 ,  또는  이고;

R_3 는 H, C_{1-10} 알킬, C_{2-10} 알케닐, $-O-Ra$, $=O$, $-NH-Ra$, $-NH(C=O)-Ra$ 또는 폴포리딘일이고;

R_6 는 H 또는 C_{1-10} 알킬이고;

R_7 는 $-CF_3$ 또는 Cl이고;

Ra 는 H, $-CF_3$ 또는 C_{1-10} 알킬이고;

m , n , p 및 q 는 각각 독립적으로 0 또는 1이다.

청구항 5

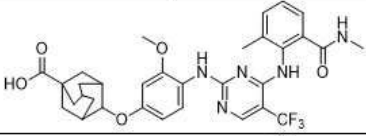
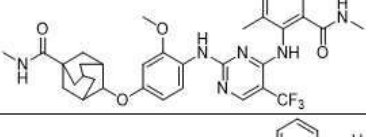
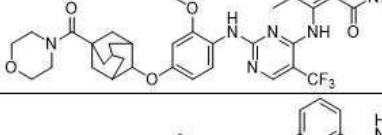
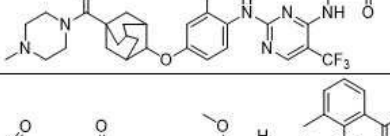
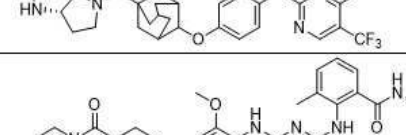
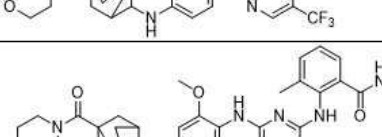
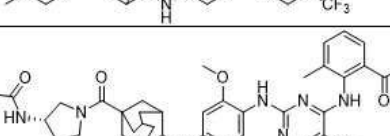
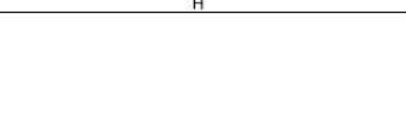
제1항에 있어서,

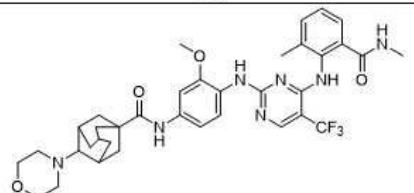
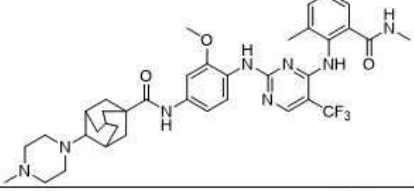
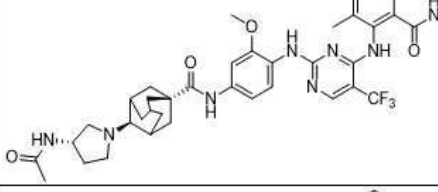
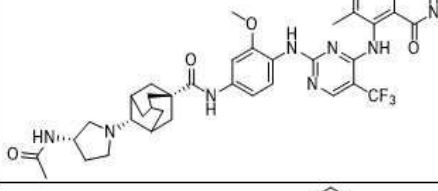
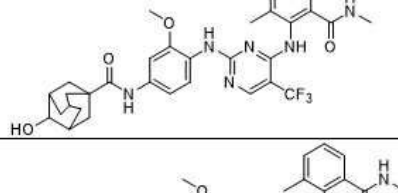
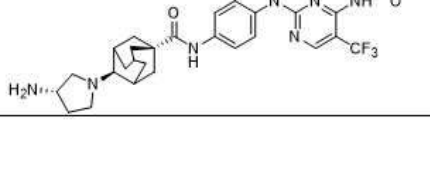
상기 화학식 1로 나타내는 화합물은 하기 표에 나타난 화합물들로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나인,

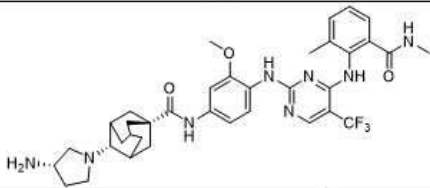
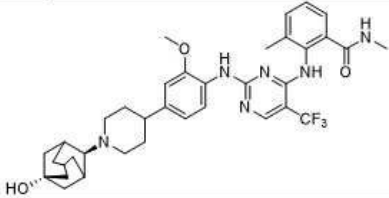
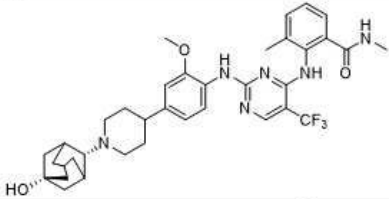
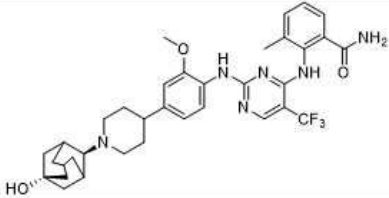
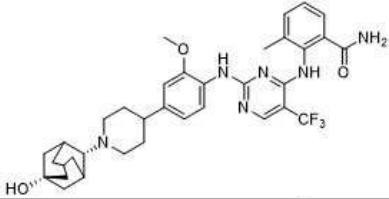
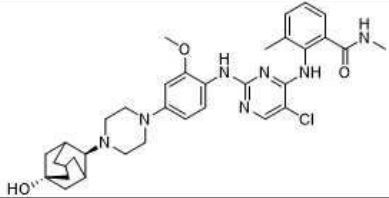
아다만탄 유도체, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 입체 이성질체, 이의 수화물 또는 용매화물:

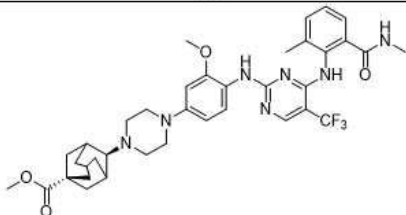
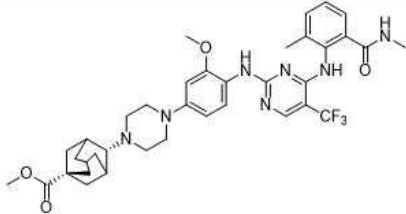
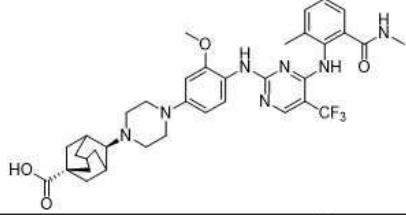
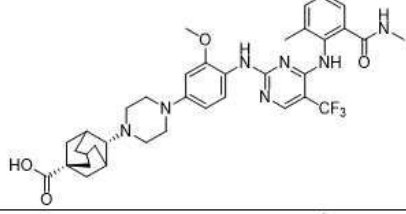
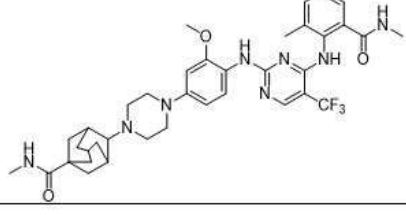
실시예 #	구조
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	

실시예 #	구조
8	
9	
10	
11	
12	
13	
14	
15	
16	

실시예 #	구조
17	
18	
19	
20	
21	
22	
23	
24	

실시예 #	구조
25	
26	
27	
28	
29	
30	

실시예 #	구조
31	
32	
33	
34	
35	
36	

실시예 #	구조
37	
38	
39	
40	
41	

실시예 #	구조
42	
43	
44	
45	
46	
47	

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 따른 아다만탄 유도체, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 입체 이성질체, 이의 수화물 또는 용매화물을 유효성분으로 포함하는, FAK 활성 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 7

제6항에 있어서,

상기 아다만탄 유도체, 이의 약학적으로 허용가능한 염, 이의 입체 이성질체, 이의 수화물 또는 용매화물은 FAK 및 Pyk2(FAK2) 중 적어도 어느 하나의 키나제를 억제하는 것인, FAK 활성 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 8

제6항에 있어서,

상기 FAK 활성 관련 질환은,

위암, 폐암, 간암, 대장암, 소장암, 췌장암, 뇌암, 뼈암, 흑색종, 유방암, 자궁암, 자궁경부암, 난소암, 두경부암, 갑상선암, 부갑상선암, 신장암, 전립선암, 요도암, 방광암, 중피종 등을 포함한 고형암과 백혈병, 다발성골수종, 림프종을 포함하는 혈액암으로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나인 것인,

FAK 활성 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 국소 부착 키나아제 저해제로서 신규한 아다만탄 유도체, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 입체 이성질체, 이의 수화물 또는 용매화물 및 이를 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0003] 암은 세계적으로 사망률이 높은 질병으로 그 발생 빈도가 점점 늘어가고 있음에도 불구하고 아직까지도 현대 의학에서 적절한 치료 방법을 개발하지 못한 가장 두려운 난치병으로 알려져 있다. 현재 개발된 항암제는 주로 세포 성장 기전을 억제하거나 세포 사멸을 유도하는 기전과 관련된 약물로서 암세포뿐만 아니라 정상세포에도 그 영향을 미쳐 세포 독성을 나타내는 등의 부작용이 있다. 최근 의생물학 및 분자생물학적 기술이 발달됨에 따라 암세포만의 고유한 특성들이 밝혀지고, 게놈 염기서열 분석을 통하여 이러한 특성에 관여하는 새로운 분자 수준의 표적이 많이 발굴되었으며 이를 표적으로 하는 표적항암제들의 개발이 활발히 이루어지고 있다.

[0004] 일반적으로 세포 내에 존재하는 신호전달체계는 서로 유기적으로 연결되어 복잡한 메커니즘을 형성함으로써 세포의 증식, 성장, 전이, 사멸 등을 조절한다. 신호전달체계에서 단백질 티로신 키나제는 세포 내의 조절기능에 중요한 역할을 담당한다. 많은 질환들이 단백질 티로신 키나제에 의해 촉발되는 비정상적 세포 반응과 관련이 있다. 이들 질환에는 자가면역 질환, 염증성 질환, 골 질환, 대사성 질환, 신경학 및 신경변성 질환, 암, 심혈관 질환, 알레르기 및 천식, 알츠하이머병, 바이러스 질환 및 호르몬 관련 질환이 있으며, 특히 암세포에서는 단백질 티로신 키나제의 비정상적인 발현 및 변이가 많이 관찰되기 때문에 의학 화학에서는 항암 치료제로서 효과적인 단백질 티로신 키나제 억제제를 개발하기 위해서 많은 연구가 이루어지고 있는 실정이다.

[0005] 국소 부착 키나제 (focal adhesion kinase, FAK)는 PTK2 유전자에 의해 코딩되는 단백질로 세포질 내에 존재하는 비수용체 티로신 키나제로서 인테그린 및 성장인자 수용체로부터 신호를 전달받아 세포의 성장, 증식, 부착, 이동, 침윤 및 암 줄기세포의 자가 재생산의 조절에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. FAK은 Y397의 자기인산화를 통하여 조절되고 활성화되며, 다른 티로신 키나제인 Src 단백질의 SH2 도메인을 통하여 자기인산화된 Y397에 결합하고, Src 단백질은 FAK의 Y925를 인산화하여, 어답터 단백질인 Grb2를 유인하고, 세포 증식을 조절하는데 관여하는 ras 및 MAP 키나제 경로의 활성화를 유도한다.

[0006] 정상적인 세포의 경우 FAK을 경유한 신호 전달은 매우 엄격하게 조절되지만, 종양으로 변한 세포에서는 FAK이 과발현되고 활성화되어 악성 종양의 여러 가지 특징을 야기한다. FAK의 과발현은 종양 세포의 증식, 침윤 및 전이를 촉진시키고 암세포 사멸을 억제하며 혈관 신생을 증가시킴으로써 종양화 과정 (종양형성, 침윤, 전이 등)에 중추적인 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 이러한 과정에의 FAK 연관성을 확인한 연구 결과, FAK 안티센스 올리고뉴클레오타이드로 FAK 활성을 억제한 종양 세포에서는 정상적인 세포 부착이 억제되어 세포사멸화 과정 (apoptosis, 아포토시스)을 겪는 것을 관찰하였으며, FAK 발현이 결핍된 섬유모세포에서는 정상 세포와 비교하여 세포 모양이 방추형에서 원형 모양으로 변형되었고, 화학주성 신호에 대한 세포 이동을 억제한다고 보고하였으며, 이러한 현상들은 FAK의 재발현에 의하여 다시 원상태로 복귀함을 확인하였다.

[0007] FAK 단백질 및 mRNA는 유방암, 대장암, 폐암, 난소암, 전립선암 등 다양한 고형암뿐만 아니라 급성 골수성 백혈병과 같은 혈액암에서 과발현되는 것으로 확인되었으며, 활성을 나타내는 인산화된 FAK가 정상 조직보다 악성 조직에서 증가되어 있고, 특히 암 환자에서 FAK의 활성이 높을수록 예후가 좋지 않은 것으로 보아 FAK의 활성이

인체 암의 진행이나 전이 과정에 중요하게 관여하는 것으로 판단된다.

[0008] 또한 FAK의 유일한 아형인 proline-rich tyrosine kinase 2 (PYK2)는 신경세포에 가장 많이 분포하는데, 최근에 소세포포암, 전립선암, 간세포암, 신경교종 등의 항암제 개발의 분자표적으로서 가치가 확인되고 있는 중이다.

[0009] 이처럼 FAK의 활성 저해를 통한 항암 효과가 기대되면서 FAK의 활성을 저해하는 저분자 화합물들이 세계적으로 20여종 개발되고 있으며, 이 중에서 TAE226은 Taxane-sensitive cell line(HeyA8, SKOV3ip)과 Taxane-resistant cell line(HeyA8-MDR)으로 형성된 세 종류의 유방암 동물모델에서 단독 또는 도세탁셀(docetaxel)의 병용투여에 의해 종양의 크기가 87 ~ 90% 감소하는 탁월한 효능을 보였지만, 인슐린 수용체(insulin receptor)를 억제하여 예기치 않은 글루코스 대사작용 억제 및 혈중농도 저하 등의 심각한 부작용 때문에 전임상 연구 단계에서 중단되었고, 현재에는 PF-04554878과 GSK2256098이 임상 단계 연구가 진행 중에 있다.

선행기술문헌

비특허문헌

[0011] (비특허문헌 0001) Cancer Res. 2007, 67: 10976-10983
(비특허문헌 0002) Expert Opin. Investing. Drugs, 2010, 19: 777-788

발명의 내용

해결하려는 과제

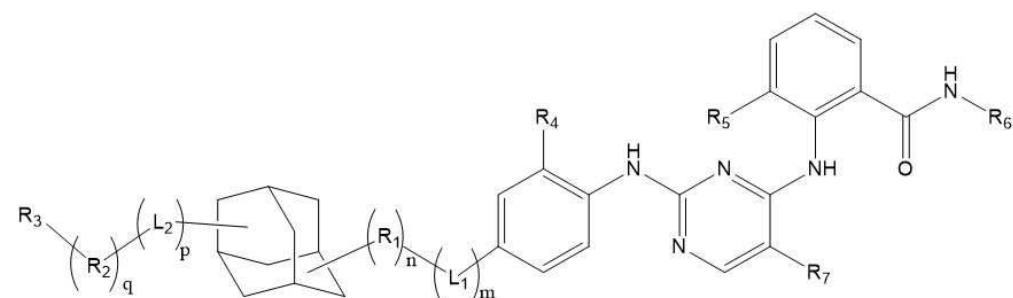
[0012] 본 발명의 일 목적은 상기와 같은 문제점을 해결하기 위한 것으로 국소 부착 키나아제 저해제로서 신규한 아다만탄 유도체, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 입체 이성질체, 이의 수화물 또는 용매화물을 제공하는 것이다.

[0013] 본 발명의 또 다른 목적은 상기 국소 부착 키나아제 저해제로서 신규한 아다만탄 유도체, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 입체 이성질체, 이의 수화물 또는 용매화물을 유효성분으로 포함하는, FAK 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0015] 본 발명의 국소 부착 키나아제 저해제로서 신규한 아다만탄 유도체, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 입체 이성질체, 이의 수화물 또는 용매화물은 하기 화학식 1로 나타낸다.

[0016] [화학식 1]



[0017]

[0018] 상기 화학식 1에서,

[0019] L₁ 및 L₂는 각각 독립적으로 단결합, C₁₋₁₀알킬렌, C₂₋₁₀알케닐렌, C₂₋₁₀알키닐렌, -N(Ra)-, -C(=O)-N(Ra)-, -N(Ra)-C(=O)-, -C(=O)-, -O-, -C(=O)-O-, -N(Ra)-C(=O)-O-, -N(Ra)-S(=O)-, -N(Ra)-S(=O)₂-, -S(=O)(=N-Ra)-

, 또는 -S- 이고;

[0020] R_1 및 R_2 는 각각 독립적으로 C_{1-10} 헤테로사이클로알킬렌, C_{3-10} 사이클로알킬렌, C_{5-16} 아릴렌 또는 C_{4-10} 헤테로아릴렌이
고;

[0021] R_3 는 H, C_{1-10} 알킬, C_{2-10} 알케닐, -O-Ra, =O, -NH-Ra, -NH(C=O)-Ra 또는 C_{1-10} 헤테로사이클로알킬이고,

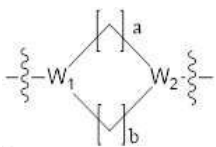
[0022] R_4 는 -O-Ra이고;

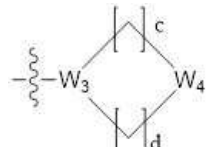
[0023] R_5 및 R_6 는 각각 독립적으로 H 또는 C_{1-10} 알킬이고;

[0024] R_7 는 -CF₃ 또는 할로젠 원자이고;

[0025] Ra는 H, -CF₃ 또는 C_{1-10} 알킬이고;

[0026] m, n, p 및 q는 각각 독립적으로 0 또는 1이다.

[0028] 일 실시예에서, 상기 화학식 1의 R_1 및 R_2 는 각각 독립적으로,  이고;

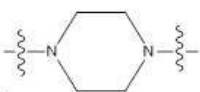
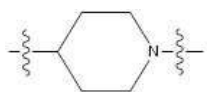
[0029] R_3 은 H, C_{1-10} 알킬, C_{2-10} 알케닐, -O-Ra, =O, -NH-Ra, -NH(C=O)-Ra 또는  이고,

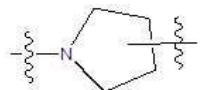
[0030] W_1 , W_2 및 W_3 은 각각 독립적으로 CH 또는 N이고;

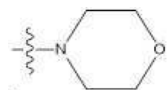
[0031] W_4 는 CH₂, NH 또는 O이고;

[0032] Ra는 H, -CF₃ 또는 C_{1-10} 알킬이고;

[0033] a, b, c 및 d는 각각 독립적으로 1, 2 또는 3일 수 있다.

[0035] 일 실시예에서, 상기 화학식 1의 R_1 및 R_2 는 각각 독립적으로 ,  또는

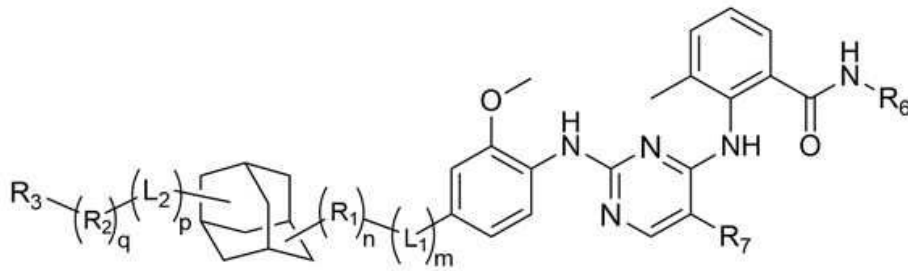
 이고;

[0036] R_3 은 H, C_{1-10} 알킬, C_{2-10} 알케닐, -O-Ra, =O, -NH-Ra, -NH(C=O)-Ra 또는  이고;

[0037] Ra는 H, -CF₃ 또는 C_{1-10} 알킬일 수 있다.

[0039] 일 실시예에서, 상기 화학식 1로 나타내는 화합물은 하기 화학식 2로 나타내는 화합물일 수 있다.

[0040] [화학식 2]



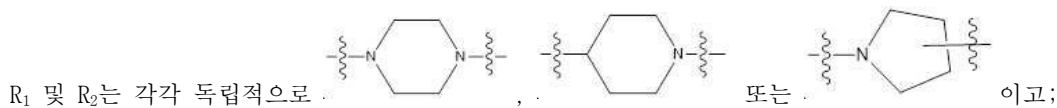
[0041]

[0042] 상기 화학식 2에서,

[0043] L_1 은 $-N(Ra)-$, $-C(=O)-N(Ra)-$ 또는 $-O-$ 이고;

[0044] L_2 는 $-N(Ra)-$, $-C(=O)-N(Ra)-$, $-N(Ra)-C(=O)-$, $-C(=O)-$ 또는 $-C(=O)-O-$ 이고;

[0045]



[0046]

R_3 는 H, C_{1-10} 알킬, C_{2-10} 알케닐, $-O-Ra$, $=O$, $-NH-Ra$, $-NH(C=O)-Ra$ 또는 몰포리딘일이고;

[0047]

R_6 는 H 또는 C_{1-10} 알킬이고;

[0048]

R_7 는 $-CF_3$ 또는 Cl이고;

[0049]

Ra 는 H, $-CF_3$ 또는 C_{1-10} 알킬이고;

[0050]

m , n , p 및 q 는 각각 독립적으로 0 또는 1이다.

발명의 효과

[0052]

본 발명의 국소 부착 키나아제 저해제로서 신규한 아다만탄 유도체, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 입체 이성질체, 이의 수화물 또는 용매화물은 FAK와 Pyk2(FAK2)의 활성을 선택적으로 저해하면서 동시에 인슐린 수용체(insulin receptor, Ins-R) 활성은 저해하지 않는 작용 효과를 나타낸다.

[0053]

본 발명에 따른 아다만탄 유도체, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 입체 이성질체, 이의 수화물 또는 용매화물은 FAK의 비정상적인 활성을 억제함으로써, FAK의 비정상적인 활성을 억제에 의해 유도되는 비정상 세포 성장 질환을 예방 및 치료에 유용하게 이용할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0055]

도 1은 본 발명의 아다만탄 유도체 화합물의 암 세포 구상체의 성장 저해 정도를 분석하기 위한 3D spheroid assay 결과를 나타낸 것이다.

도 2는 본 발명의 아다만탄 유도체 화합물의 인간 삼중음성유방암 세포주인 MDA-MB-231의 3D 침윤 저해 정도를 분석하기 위한 현미경 분석 결과이다.

도 3은 본 발명의 아다만탄 유도체 화합물의 인간 삼중음성유방암 세포주인 MDA-MB-231의 3D 침윤 저해 정도를 분석한 결과이다.

도 4는 본 발명의 아다만탄 유도체 화합물의 삼중음성유방암 이종이식 마우스 모델(xenograft mouse model)에서의 종양 성장 저해 정도를 분석한 결과이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0056] 이하, 본 출원에서 사용한 용어는 단지 특정한 실시예를 설명하기 위해 사용된 것으로서 본 발명을 한정하려는 의도가 아니다. 단수의 표현은 문맥상 명백하게 다르게 뜻하지 않는 한, 복수의 표현을 포함한다. 본 출원에서, "포함하다" 또는 "가지다" 등의 용어는 명세서 상에 기재된 특징, 단계, 동작, 구성요소, 부분품 또는 이들을 조합한 것이 존재함을 지정하려는 것이지, 하나 또는 그 이상의 다른 특징들이나 단계, 동작, 구성요소, 부분품 또는 이들을 조합한 것들의 존재 또는 부가 가능성을 미리 배제하지 않는 것으로 이해되어야 한다.
- [0057] 다르게 정의되지 않는 한, 기술적이거나 과학적인 용어를 포함해서 여기서 사용되는 모든 용어들은 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 가지고 있다. 일반적으로 사용되는 사전에 정의되어 있는 것과 같은 용어들은 관련 기술의 문맥 상 가지는 의미와 일치하는 의미를 가지는 것으로 해석되어야 하며, 본 출원에서 명백하게 정의하지 않는 한, 이상적이거나 과도하게 형식적인 의미로 해석되지 않는다.
- [0059] **아다만탄 유도체, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 입체 이성질체, 이의 수화물 또는 용매화물**
- [0060] 본 발명에서, 작용기의 "Cx"의 표시에서 x는 탄소(C)의 개수를 나타내고, Cx-y는 탄소수가 x 이상 y 이하를 갖는 작용기를 의미하는 것으로 한다.
- [0061] 본 발명에서, 용어 "치환된"은 주쇄의 하나 이상의 탄소상의 수소를 대체하는 치환기를 갖는 부분을 나타낸다. "치환" 또는 "~로 치환된"은 이러한 치환이 치환된 원자 및 치환체의 허용되는 가에 따르며, 치환에 의해 안정한 화합물 예를 들어, 재배열, 고리화, 제거 등에 의해 자연적으로 변형되지 않는 화합물을 유도한다는 암묵적 조건을 포함하는 것으로 정의한다.
- [0062] 본 발명에서, "단결합"은 L₁ 또는 L₂에 인접하는 원자 또는 원자단끼리 직접 결합하고 있는 경우를 의미한다.
- [0063] 본 발명에서, "알킬"은 선형(또는 직쇄형, linear) 포화탄화수소기 또는 분지형(또는 측쇄형, branched) 포화탄화수소기를 의미하는 것으로, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, sec-부틸, 이소부틸, tert-부틸, n-펜틸, n-헥실, n-헵틸 등을 포함하며, 여기에 한정되는 것은 아니다.
- [0064] 본 발명에서, "알킬렌"은 상기와 같이 정의된 알킬로부터 유도된 2가의 작용기를 의미하는 것이다.
- [0065] 본 발명에서, "알케닐"은 탄소 사이의 적어도 1개의 이중결합을 포함하는 불포화탄화수소기를 의미하는 것이고, "알키닐"은 탄소 사이의 적어도 1개의 삼중결합을 포함하는 불포화탄화수소기를 의미하는 것이다.
- [0066] 본 발명에서, "알케닐렌"은 상기와 같이 정의된 알케닐로부터 유도된 2가의 작용기를 의미하는 것이고, "알키닐렌"은 상기와 같이 정의된 알키닐로부터 유도된 2가의 작용기를 의미하는 것이다.
- [0067] 본 발명에서, "할로젠 원자"는 F, Cl, Br 또는 I를 의미하는 것이다.
- [0068] 본 발명에서, "아릴"은 일환 방향족 또는 다환 방향족과, 일환 또는 다환 방향족에 포화탄화수소 고리가 융합된 구조도 포함한다. 아릴은 페닐기, 바이페닐, 나프탈렌일, 테트라하이드로나프탈렌일, 안트라센일, 페난트렌일, 피렌일 등을 포함하며, 여기에 한정되는 것은 아니다.
- [0069] 본 발명에서, "헤테로아릴"은 상기 아릴기에서 적어도 1개 이상의 탄소원자가 질소(N), 산소(O) 또는 황(S)으로 치환된 일환 또는 다환의 헤테로 고리를 의미하는 것이다. 헤테로아릴은 피리디닐, 티오펜일, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 벤조디옥솔일, 벤조티아졸일, 벤조티오펜일, 퀴놀린일, 인돌릴, 이소인돌릴, 벤조퓨란일, 벤조피롤일, 퓨란일, 피롤릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 옥사졸일, 이소옥사졸일, 피라진일, 피리다진일, 피리미딘일, 이소퀴놀린일, 카바졸릴, 벤조옥사졸일, 벤조다이옥사졸일, 벤조다이옥신일, 벤조이미다졸릴, 디하이드로벤조티오펜일, 디하이드로벤조퓨란일, 퓨린일, 인돌리진일, 크로만일, 크로멘일, 디하이드로벤조디옥신일 등을 포함하며, 여기에 한정되는 것은 아니다.
- [0070] 본 발명에서, "사이클로알킬"은 고리를 포함하는 명시된 수의 탄소원자를 일반적으로 갖는 포화탄화수소 고리를 의미하며 포화탄화수소 고리는 일환 및 다환, 2개 이상의 고리가 한쌍 이상의 탄소원자를 공유하고 있는 고리 구조를 모두 포함하는 의미이다. 사이클로알킬은 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 사이클로옥틸, 테트라하이드로나프탈렌일, 아다만틸 등을 포함하며, 여기에 한정되는 것은 아니다.

[0071] 본 발명에서, "헤테로사이클로알킬"은 질소(N), 산소(O) 및 황(S)으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는 포화된 일환 및 다환의 헤테로 고리 또는 2개 이상의 고리가 한쌍 이상의 탄소원자를 공유하고 있는 고리 구조를 의미한다. 헤테로사이클로알킬은 옥시란일, 옥세탄일, 모포린일, 티에탄일, 피롤리딘일, 피페리딘일, 피페라진일, 테트라하이드로퓨란일, 테트라하이드로티오펜일, 테트라하이드로피란일, 테트라하이드로피리미딘일, 6-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄일 등을 포함하며, 여기에 한정되는 것은 아니다.

[0072] 본 발명에서의 "사이클로알킬렌"은 사이클로알킬로부터 유도된 2가의 작용기를 의미하는 것이고, "헤테로사이클로알킬렌"은 헤테로사이클로알킬로부터 유도된 2가의 작용기를 의미하는 것이다.

[0073] 본 발명에 따른 화학식 1로 나타내는 아다만탄 유도체는 하기 표에 나타난 화합물들로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나의 화합물일 수 있다.

실시예 #	명칭	구조
1	2-((2-((4-((<i>trans</i>)-5-하이드록시아다만탄-2-일)아미노)-2-메톡시페닐)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)- <i>N</i> /3-다이메틸벤즈아마이드	
2	2-((2-((4-(아다만탄-2-일)아미노)-2-메톡시페닐)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)- <i>N</i> /3-다이메틸벤즈아마이드	
3	2-((2-((4-(아다만탄-2-일)피페라진-1-일)-2-메톡시페닐)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)- <i>N</i> /3-다이메틸벤즈아마이드	
4	2-((2-((4-((<i>trans</i>)-5-하이드록시아다만탄-2-일)피페라진-1-일)-2-메톡시페닐)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)- <i>N</i> /3-다이메틸벤즈아마이드	
5	2-((2-((4-((<i>cis</i>)-5-하이드록시아다만탄-2-일)피페라진-1-일)-2-메톡시페닐)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)- <i>N</i> /3-다이메틸벤즈아마이드	
6	2-((2-((4-(1-(아다만탄-2-일)피페리딘-4-일)아미노)-2-메톡시페닐)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)- <i>N</i> /3-다이메틸벤즈아마이드	

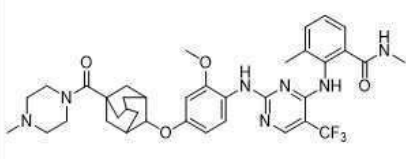
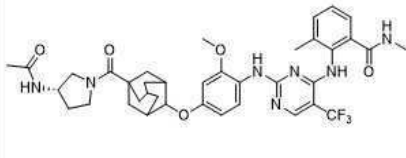
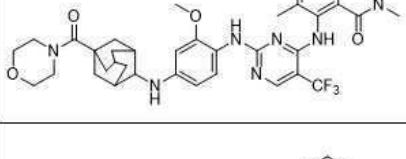
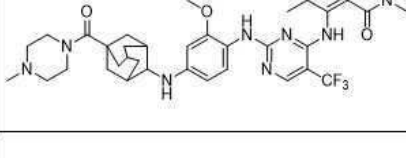
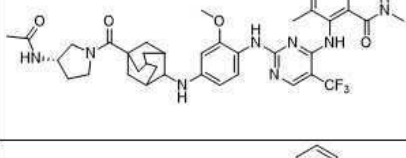
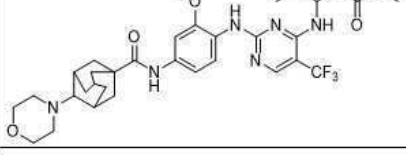
[0074]

실시예 #	명칭	구조
7	2-((2-((4-((1-((<i>trans</i>)-5-하이드록시아다만탄-2-일)피페리딘-4-일)아미노)-2-메톡시페닐)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)- <i>N</i> /3-다이메틸벤즈아마이드	
8	2-((2-((4-((1-((<i>cis</i>)-5-하이드록시아다만탄-2-일)피페리딘-4-일)아미노)-2-메톡시페닐)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)- <i>N</i> /3-다이메틸벤즈아마이드	
9	2-((2-((4-((1-(아다만탄-2-일)피페리딘-4-일)옥시)-2-메톡시페닐)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)- <i>N</i> /3-다이메틸벤즈아마이드	
10	2-((2-((2-메톡시-4-((4-옥소아다만탄-1-일)옥시)페닐)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)- <i>N</i> /3-다이메틸벤즈아마이드	
11	2-((2-((4-((4-하이드록시아다만탄-1-일)옥시)-2-메톡시페닐)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)- <i>N</i> /3-다이메틸벤즈아마이드	
12	2-((2-((2-메톡시-4-((4-몰포리노아다만탄-1-일)옥시)페닐)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)- <i>N</i> /3-다이메틸벤즈아마이드	

[0075]

실시예 #	명칭	구조
13	2-((2-((2-메톡시-4-((4-(4-메틸피페라진-1-일)아다만탄-1-일)옥시)페닐)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)-N3-다이메틸벤즈아마이드	
14	2-((2-((4-(((trans)-4-((S)-3-아세트아마이드피롤리딘-1-일)아다만탄-1-일)옥시)-2-메톡시페닐)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)-N3-다이메틸벤즈아마이드	
15	2-((2-((4-(((cis)-4-((S)-3-아세트아마이드피롤리딘-1-일)아다만탄-1-일)옥시)-2-메톡시페닐)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)-N3-다이메틸벤즈아마이드	
16	4-(3-메톡시-4-((4-((2-메틸-6-(메틸카바모일)페닐)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)페녹시)아다만테인-1-카복실산 메틸	
17	4-(3-메톡시-4-((4-((2-메틸-6-(메틸카바모일)페닐)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)페녹시)아다만테인-1-카복실산	
18	4-(3-메톡시-4-((4-((2-메틸-6-(메틸카바모일)페닐)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)페녹시)-N-메틸아다만테인-1-카복사마이드	
19	2-((2-((2-메톡시-4-((5-(몰포린-4-카보닐)아다만탄-2-일)옥시)페닐)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)-N3-다이메틸벤즈아마이드	

[0076]

실시예 #	명칭	구조
20	2-((2-((2-메톡시-4-((5-(4-메틸피페라진-1-카보닐)아다만탄-2-일)옥시)페닐)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)-N3-다이메틸벤즈아마이드	
21	2-((2-((2-메톡시-4-((5-((S)-3-아세트아마이드피롤리딘-1-카보닐)아다만탄-2-일)옥시)페닐)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)-N3-다이메틸벤즈아마이드	
22	2-((2-((2-메톡시-4-((5-(몰포린-4-카보닐)아다만탄-2-일)아미노)페닐)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)-N3-다이메틸벤즈아마이드	
23	2-((2-((2-메톡시-4-((5-(4-메틸피페라진-1-카보닐)아다만탄-2-일)아미노)페닐)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)-N3-다이메틸벤즈아마이드	
24	2-((2-((2-메톡시-4-((5-((S)-3-아세트아마이드피롤리딘-1-카보닐)아다만탄-2-일)아미노)페닐)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)-N3-다이메틸벤즈아마이드	
25	N-(3-메톡시-4-((4-((2-메틸-6-(메틸카바모일)페닐)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)페닐)-4-몰포리노아다만테인-1-카복사마이드	

[0077]

실시예 #	명칭	구조
26	<i>N</i> -(3-메톡시-4-((4-((2-메틸-6-(메틸카바모일)페닐)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)페닐)-4-(4-메틸피페라진-1-일)아다만테인-1-카복사마이드	
27	(<i>trans</i>)-4-((<i>S</i>)-3-아세트아미도피롤리딘-1-일)- <i>N</i> -(3-메톡시-4-((4-((2-메틸-6-(메틸카바모일)페닐)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)페닐)아다만테인-1-카복사마이드	
28	(<i>cis</i>)-4-((<i>S</i>)-3-아세트아미도피롤리딘-1-일)- <i>N</i> -(3-메톡시-4-((4-((2-메틸-6-(메틸카바모일)페닐)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)페닐)아다만테인-1-카복사마이드	
29	4-하이드록시- <i>N</i> -(3-메톡시-4-((4-((2-메틸-6-(메틸카바모일)페닐)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)페닐)아다만테인-1-카복사마이드	
30	(<i>trans</i>)-4-((<i>S</i>)-3-아미노피롤리딘-1-일)- <i>N</i> -(3-메톡시-4-((4-((2-메틸-6-(메틸카바모일)페닐)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)페닐)아다만테인-1-카복사마이드	
31	(<i>cis</i>)-4-((<i>S</i>)-3-아미노피롤리딘-1-일)- <i>N</i> -(3-메톡시-4-((4-((2-메틸-6-(메틸카바모일)페닐)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)페닐)아다만테인-1-카복사마이드	

[0078]

실시예 #	명칭	구조
32	2-((2-((4-(1-((<i>trans</i>)-5-하이드록시아다만탄-2-일)피페리딘-4-일)-2-메톡시페닐)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)- <i>N</i> /3-다이메틸벤즈아마이드	
33	2-((2-((4-(1-((<i>cis</i>)-5-하이드록시아다만탄-2-일)피페리딘-4-일)-2-메톡시페닐)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)- <i>N</i> /3-다이메틸벤즈아마이드	
34	2-((2-((4-(1-((<i>trans</i>)-5-하이드록시아다만탄-2-일)피페리딘-4-일)-2-메톡시페닐)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)-3-메틸벤즈아마이드	
35	2-((2-((4-(1-((<i>cis</i>)-5-하이드록시아다만탄-2-일)피페리딘-4-일)-2-메톡시페닐)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)-3-메틸벤즈아마이드	
36	2-((5-클로로-2-((4-(4-((<i>trans</i>)-5-하이드록시아다만탄-2-일)피페라진-1-일)-2-메톡시페닐)아미노)-피리미딘-4-일)아미노)- <i>N</i> /3-다이메틸벤즈아마이드	
37	메틸 (<i>trans</i>)-4-(4-(3-메톡시-4-((4-(2-메틸-6-(메틸카바모일)페닐)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)페닐)피페라진-1-일)아다만테인-1-카복실레이트	

[0079]

실시예 #	명칭	구조
38.	메틸 (<i>cis</i>)-4-(4-(3-메톡시-4-((4-((2-메틸-6-(메틸카바모일)페닐)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)페닐)피페라진-1-일)아다만테인-1-카복실레이트	
39.	(<i>trans</i>)-4-(4-(3-메톡시-4-((4-((2-메틸-6-(메틸카바모일)페닐)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)페닐)피페라진-1-일)아다만테인-1-카복실산	
40.	(<i>cis</i>)-4-(4-(3-메톡시-4-((4-((2-메틸-6-(메틸카바모일)페닐)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)페닐)피페라진-1-일)아다만테인-1-카복실산	
41.	4-(4-(3-메톡시-4-((4-((2-메틸-6-(메틸카바모일)페닐)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)페닐)피페라진-1-일)-N-메틸아다만테인-1-카복사마이드	
42.	4-(4-(3-메톡시-4-((4-((2-메틸-6-(메틸카바모일)페닐)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)페닐)피페라진-1-일)아다만테인-1-카복사마이드	

[0080]

실시예 #	명칭	구조
43	4-(4-(3-메톡시-4-((4-(2-메틸-6-(메틸카바오메틸)피리미딘-2-일)아미노)페닐)피페라진-1-일)-N,N-다이메틸아다만테인-1-카복사마이드	
44	2-((2-((4-(4-(5-아미노아다만탄-2-일)피페라진-1-일)-2-메톡시페닐)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)-N,N-다이메틸벤즈아마이드	
45	2-((2-((4-(4-(5-(메틸아미노)아다만탄-2-일)피페라진-1-일)-2-메톡시페닐)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)-N,N-다이메틸벤즈아마이드	
46	2-((2-((4-(4-(5-(다이메틸아미노)아다만탄-2-일)피페라진-1-일)-2-메톡시페닐)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)-N,N-다이메틸벤즈아마이드	
47	2-((2-((4-(4-(5-아크릴아마이드아다만탄-2-일)피페라진-1-일)-2-메톡시페닐)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)-N,N-다이메틸벤즈아마이드	

[0081]

[0082]

본 발명에서, "입체 이성질체"는 부분입체 이성질체(diastereomer) 및 광학 이성질체(optical isomer)를 포함하는 것으로, 광학이성질체는 거울상 이성질체(enantiomer)뿐만 아니라 거울상 이성질체의 혼합물 및 라세미체까지 모두 포함한다.

[0083]

본 발명에서, "약학적으로 허용가능한 염"은 의약품계에서 통상적으로 사용되는 염을 의미하며, 예를 들어 칼슘, 포타슘, 소듐 및 마그네슘 등으로 제조된 무기이온염, 염산, 질산, 인산, 브롬산, 요오드산, 과염소산, 하이드로 아이오딕산 및 황산 등으로 제조된 무기산염; 아세트산, 트라이플루오로아세트산, 시트르산, 말레인산, 숙신산, 옥살산, 벤조산, 타르타르산, 푸마르산, 만데르산, 프로피온산, 젖산, 글리콜산, 글루콘산, 갈락투론산, 글루탐산, 글루타르산, 글루쿠론산, 아스파르트산, 아스코르브산, 카본산 및 바닐릭산 등으로 제조된 유기산염; 메탄설폰산, 에탄설폰산, 벤젠설폰산, p-톨루엔설폰산 및 나프탈렌설폰산 등으로 제조된 설폰산염; 글리신, 아르기닌 및 라이신 등으로 제조된 아미노산염; 및 트라이메틸아민, 트라이에틸아민, 암모니아, 피리딘 및 피롤린 등으로 제조된 아민염 등이 있으나, 열거된 이들 염에 의해 본 발명에서 의미하는 염의 종류가 한정되는 것은 아니다.

[0084]

본 발명의 '수화물'은 아다만탄 유도체, 이의 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 물이 비공유적 분자간 힘으로 결합되어 있는 것으로 화학양론적 또는 비화학양론적 양의 물을 포함하는 것일 수 있다. 구체적으로는, 상기 수화물은 활성성분 1 몰을 기준으로 물을 약 0.25몰 내지 약 10몰 비로 포함할 수 있으며, 보다 구체적으로는 약 0.5몰, 약 1몰, 약 1.5몰, 약 2몰, 약 2.5몰, 약 3몰, 약 5몰 등을 포함할 수 있다.

[0085]

본 발명의 '용매화물'은 아다만탄 유도체, 이의 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 물이 아닌 용매가 분자간 힘으로 결합되어 있는 것으로, 용매를 화학양론적 또는 비화학양론적 양으로 포함할 수 있다. 구체

적으로는, 상기 용매화물은 활성성분 1 몰을 기준으로 용매분자를 약 0.25몰 내지 약 10몰 비로 포함할 수 있으며, 보다 구체적으로는 약 0.5몰, 약 1몰, 약 1.5몰, 약 2몰, 약 2.5몰, 약 3몰, 약 5몰 등으로 포함할 수 있다.

[0086] 본 발명에서, "억제제"는 효소의 활성을 차단하거나 감소시키는 화합물을 나타낸다. 억제제는 가역적으로 또는 비가역적으로 결합할 수 있으며, 따라서, 본 용어는 효소의 기질을 사멸시키는 화합물을 포함한다. 억제제는 효소 활성 부위상의 또는 이 근처의 하나 이상의 부위를 변형시킬 수 있거나, 효소상의 다른 곳의 형태 변화를 초래할 수 있다.

[0088] **아다만탄 유도체 화합물을 포함하는 조성물, 이의 용도 및 이를 이용한 치료방법**

[0089] 본 발명은 아다만탄 유도체, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 입체 이성질체, 이의 수화물 또는 용매화물을 유효성분으로 포함하는, FAK 활성 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

[0090] 또한, 본 발명의 아다만탄 유도체, 이의 입체 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 FAK 및 Pyk2(FAK2) 중 적어도 어느 하나의 활성을 억제할 수 있다.

[0091] FAK 활성과 관련된 질환은 FAK의 비정상적인 활성화에 의해 유도되는 비정상 세포 성장 질환으로, 자가면역 질환, 염증성 질환, 골 질환, 대사성 질환, 신경학 및 신경변성 질환, 암, 심혈관 질환, 알레르기 및 천식, 알츠하이머병, 바이러스 질환 및 호르몬 관련 질환으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 하나일 것일 수 있으며, 바람직하게는, 위암, 폐암, 간암, 대장암, 소장암, 췌장암, 뇌암, 뼈암, 흑색종, 유방암, 자궁암, 자궁경부암, 난소암, 두경부암, 갑상선암, 부갑상선암, 신장암, 전립선암, 요도암, 방광암, 중피종 등을 포함한 고형암과 백혈병, 다발성골수종, 림프종 등을 포함한 혈액암으로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나일 수 있다. 보다 바람직하게는, FAK의 비정상적인 활성화에 의해 유도되는 비정상 세포 성장 질환은 침윤성 및 전이성이 강한 삼중음성 유방암, 대장암, 폐암 및 악성 중피종으로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나일 수 있다. 이외에도 FAK의 비정상적 기능과 관련된 증상 또는 질환을 포함한다.

[0092] 본 발명은 FAK 활성 관련 질환의 예방 또는 치료를 위한 본 발명의 아다만탄 유도체, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 입체 이성질체, 이의 수화물 또는 용매화물의 용도를 제공한다.

[0093] 또한 본 발명은 치료학적으로 유효한 양의 아다만탄 유도체, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 입체 이성질체, 이의 수화물 또는 용매화물을 개체에게 투여하는 것을 포함하는 FAK 활성 관련 질환의 예방 또는 치료하는 방법을 제공한다.

[0094] 본 발명에서 사용되는 용어, "예방"이란 본 발명에 따른 화합물의 투여에 의해 FAK 활성 관련 질환을 억제시키거나 발병을 지연시키는 모든 행위를 의미한다.

[0095] 본 발명에서 사용되는 용어, "치료"란 본 발명에 따른 화합물의 투여에 의해 FAK 활성 관련 질환에 대한 증세가 호전되거나 이롭게 변경되는 모든 행위를 의미한다.

[0096] 또한, 본 발명은 아다만탄 유도체, 이의 입체 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 개체에 투여하는 단계를 포함하는 FAK와 Pyk2(FAK2)의 활성을 억제하는 방법을 제공한다.

[0097] 본 발명의 FAK 활성 관련 질환의 예방 또는 치료 방법은 아다만탄 유도체 화합물, 이의 약학적으로 허용가능한 염, 이의 입체 이성질체, 이의 수화물 또는 용매화물을 투여함으로써, 징후의 발현 전에 질병 그 자체를 다룰 뿐만 아니라, 이의 징후를 저해하거나 피하는 것을 또한 포함한다. 질환의 관리에 있어서, 특정 활성 성분의 예방적 또는 치료학적 용량은 질병 또는 상태의 본성(nature)과 심각도, 그리고 활성 성분이 투여되는 경로에 따라 다양할 것이다. 용량 및 용량의 빈도는 개별 환자의 연령, 체중 및 반응에 따라 다양할 것이다. 적합한 용량 용법은 이러한 인자를 당연히 고려하는 이 분야의 통상의 지식을 가진 자에 의해 쉽게 선택될 수 있다. 또한, 본 발명의 FAK 활성 관련 질환의 예방 또는 치료 방법은 아다만탄 유도체, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 입체 이성질체, 이의 수화물 또는 용매화물과 함께 질환 치료에 도움이 되는 추가적인 활성 제제의 치료학적으로 유효한 양의 투여를 더 포함할 수 있으며, 추가적인 활성제제는 아다만탄 유도체, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 입체 이성질체, 이의 수화물 또는 용매화물과 함께 시너지 효과 또는 보조적 효과를 나타낼 수 있다.

[0098] 본 발명은 또한 FAK 활성 관련 질환의 예방 또는 치료용 약제의 제조를 위한 아다만탄 유도체, 이의 약학적으로

허용 가능한 염, 이의 입체 이성질체, 이의 수화물 또는 용매화물의 용도를 제공하고자 한다. 약제의 제조를 위한 아다만탄 유도체, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 입체 이성질체, 이의 수화물 또는 용매화물은 허용되는 보조제, 희석제, 담체 등을 혼합할 수 있으며, 기타 활성제와 함께 복합 제제로 제조되어 활성 성분들의 상승 작용을 가질 수 있다.

[0099] 본 발명의 약학적 조성물은 약학적으로 허용되는 담체를 추가로 포함할 수 있다.

[0100] 이때, 약학적으로 허용되는 담체는 제제 시에 통상적으로 이용되는 것으로서, 락토스, 텍스트로스, 수크로스, 솔비톨, 만니톨, 전분, 아카시아고무, 인산 칼슘, 알기네이트, 젤라틴, 규산 칼슘, 미세 결정성셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 셀룰로스, 물, 시럽, 메틸 셀룰로스, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필 히드록시벤조에이트, 활석, 스테아르산 마그네슘 및 미네랄 오일 등을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다. 또한, 상기 성분들 이외에 윤활제, 습윤제, 감미제, 향미제, 유화제, 현탁제, 보존제 등을 추가로 포함할 수 있다.

[0101] 또한, 본 발명의 약학적 조성물은 세포신호전달 억제제(cell signal transduction inhibitors), 유사분열 저해제(mitosis inhibitors), 알킬화제(alkylating agents), 대사길항제(antimetabolites), 항생제(antibiotics), 성장인자 저해제(growth factor inhibitors), 세포주기 저해제(cell cycle inhibitors), 토포이소머라아제 저해제(topoisomerase inhibitors), 생물학적 반응조절제(biological reaction modifiers), 항호르몬제(antihormonal agents), 항안드로겐제(antiandrogen), 세포 분화/증식/생존 저해제(cell differentiation/proliferation/survival inhibitors), 세포자살 유도제(apoptosis inducer)로 이루어진 군으로부터 선택된 약제를 추가적으로 포함할 수 있으며, 본 발명의 약학적 조성물을 제제화 하는 경우에는 상기 추가적으로 포함되는 약제와 병용하거나 또는 복합 제제화할 수 있다.

[0102] 본 발명의 약학적 조성물은 목적하는 방법에 따라 경구 투여하거나 비경구투여(예를 들어, 정맥 내, 피하, 복강 내 또는 국소에 적용)할 수 있으며, 투여량은 환자의 상태 및 체중, 질병의 정도, 약물형태, 투여경로 및 시간에 따라 다르지만, 당업자에 의해 적절하게 선택될 수 있다.

[0103] 본 발명의 약학적 조성물은 치료학적으로 유효한 양으로 투여한다.

[0104] 본 발명에 있어서, "치료학적으로 유효한 양"은 의학적 치료에 적용 가능한 합리적인 수혜/위험 비율로 질환을 치료하기에 충분한 양을 의미하며, 유효용량 수준은 환자의 질환의 종류, 중증도, 약물의 활성, 약물에 대한 민감도, 투여 시간, 투여 경로 및 배출비율, 치료기간, 동시 사용되는 약물을 포함한 요소 및 기타 의학 분야에 잘 알려진 요소에 따라 결정될 수 있다. 본 발명에 다른 약학적 조성물은 개별 치료제로 투여하거나 다른 치료제와 병용하여 투여될 수 있고 종래의 치료제와는 순차적 또는 동시에 투여될 수 있으며, 단일 또는 다중 투여될 수 있다. 상기한 요소들을 모두 고려하여 부작용 없이 최소한의 양으로 최대 효과를 얻을 수 있는 양을 투여하는 것이 중요하며, 이는 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다.

[0105] 구체적으로 본 발명의 약학적 조성물의 유효량은 환자의 연령, 성별, 상태, 체중, 체내에 활성 성분의 흡수도, 불활성을 및 배설속도, 질병종류, 병용되는 약물에 따라 달라질 수 있으며, 일반적으로는 체중 1 kg 당 0.001 내지 160 mg, 바람직하게는 0.01 내지 100 mg을 매일 또는 격일 투여하거나, 1일 1 내지 3 회로 나누어 투여할 수 있다. 그러나 투여 경로, 비만의 중증도, 성별, 체중, 연령 등에 따라서 증감될 수 있으므로 상기 투여량이 어떠한 방법으로도 본 발명의 범위를 한정하는 것은 아니다.

[0106] 본 발명에서 “개체”란 질병의 예방 또는 치료가 있어야 하는 대상을 의미하고, 보다 구체적으로는, 인간, 원숭이, 생쥐(mouse), 개, 고양이, 말, 소 등의 포유류를 의미할 수 있으나, 여기에 한정되는 것은 아니다.

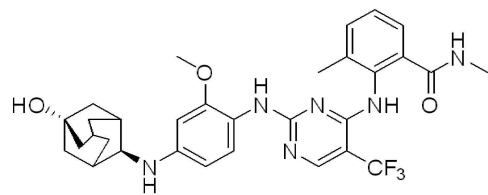
[0107] 본 발명의 용도, 조성물, 치료 방법에서 언급된 사항은 서로 모순되지 않는 한 동일하게 적용되며, 이밖에 본 명세서에서 사용된 용어들과 약어들은 달리 정의되지 않는 한, 그 본래의 의미를 갖는다.

[0109] 이하, 본 발명의 이해를 돕기 위하여 실시예를 들어 상세하게 설명하기로 한다. 다만 하기의 실시예는 본 발명의 내용을 예시하는 것일 뿐 본 발명의 범위가 하기 실시예에 한정되는 것은 아니다. 본 발명의 실시예는 당업계에서 평균적인 지식을 가진 자에게 본 발명을 보다 완전하게 설명하기 위해 제공되는 것이다.

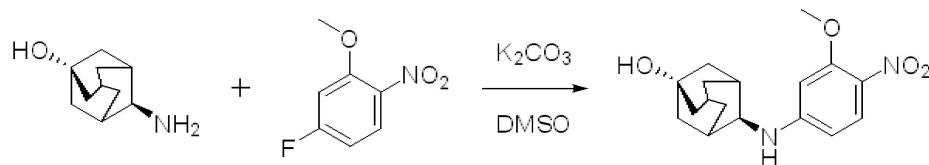
[0111] 실시예

[0112] <실시예 1> 2-((2-((4-(((trans)-5-하이드록시아다만탄-2-일)아미노)-2-메톡시페닐)아미노)-5-(트라이플루오로

메틸)피리미딘-4-일)아미노)-N,3-다이메틸벤즈아마이드의 제조 (화합물 1)

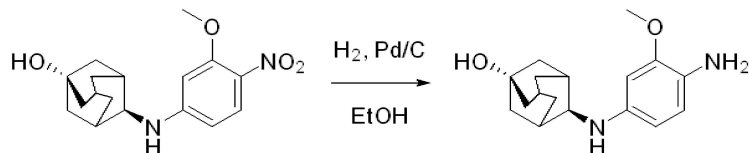


[단계 1] (*trans*)-4-((3-메톡시-4-나이트로페닐)아미노)아다만탄-1-올의 제조



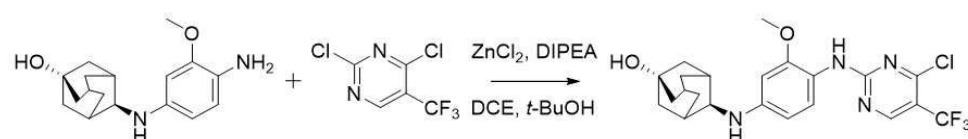
trans-4-아미노아다만탄-1-올, 4-플루오로-2-메톡시-1-나이트로벤젠, 탄산 포타슘, 다이메틸설폭사이드를 잘 교반하며 5 시간 동안 120℃로 가열하였다. 상온으로 식힌 후 잘 교반하며 반응 용액에 물을 가하여 석출시키고, 석출된 고체를 여과하여 얻어냈다. 얻어낸 고체를 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

[단계 2] (*trans*)-4-((4-아미노-3-메톡시페닐)아미노)아다만탄-1-올의 제조



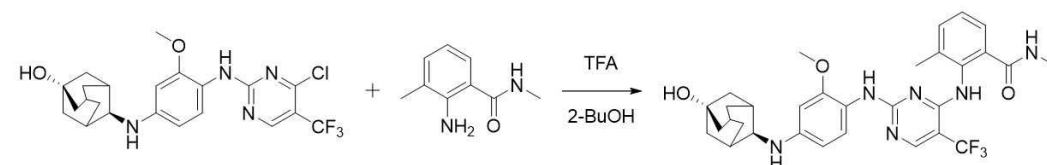
상기 단계 1에서 제조한 (*trans*)-4-((3-메톡시-4-나이트로페닐)아미노)아다만탄-1-올을 에탄올에 녹인 후 10% 팔라듐/탄소 촉매를 넣고 수소 압력 하에서 15 시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후 셀라이트에 여과하여 여액을 감압 농축하고 추가 정제 없이 바로 다음 단계에 사용하였다.

[단계 3] (*trans*)-4-((4-((4-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-3-메톡시페닐)아미노)아다만탄-1-올의 제조



1,2-다이클로로에테인과 *t*-부탄올 혼합용매(1:1)에 2,4-다이클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘을 녹인 후 이염화 아연을 넣고 상온에서 30분 간 교반하였다. 0℃로 냉각한 다음 상기 단계 2에서 제조한 (*trans*)-4-((4-아미노-3-메톡시페닐)아미노)아다만탄-1-올을 1,2-다이클로로에테인과 *t*-부탄올 혼합용매(1:1)에 녹여 천천히 가하였다. 0℃에서 1 시간 교반한 후 다이아이소프로필아민을 가하고 상온에서 15 시간 교반하였다. 반응 용액에 얼음물을 부은 후 다이클로로메테인으로 추출하고 무수 황산 마그네슘으로 건조 후 거르고, 여액을 농축한 후 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

[단계 4] 2-((2-((4-((*trans*)-5-하이드록시아다만탄-2-일)아미노)-2-메톡시페닐)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)-N,3-다이메틸벤즈아마이드의 제조



상기

단계

3에서

제조한

(*trans*)-4-((4-((4-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-3-메톡시페닐)아미노)아다만탄-1-올, 2-아미노-*N*,3-다이메틸벤즈아마이드를 2-부탄올에 녹인 후 트라이플루오로아세트산을 가하여 5 시간 동안 환류 교반하였다. 상온으로 식힌 후 반응 용액에 증류수를 가하고 아세트산 에틸로 추출하였다. 무수 황산 마그네슘으로 건조 후 여과하고 여액을 농축한 후 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

[0126] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.24 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.38 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.27 - 7.22 (m, 1H), 6.12 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.04 (s, 1H), 5.76 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.44 (s, 1H), 2.83 (d, $J = 4.6$ Hz, 3H), 2.22 - 2.11 (m, 5H), 1.92 - 1.69 (m, 8H), 1.60 - 1.40 (m, 3H)

[0128] <실시예 2> 2-((2-((4-(아다만탄-2-일아미노)-2-메톡시페닐)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)-*N*,3-다이메틸벤즈아마이드의 제조 (화합물 2)

[0129]

[0130] [단계 1] *N*-(3-메톡시-4-나이트로페닐)아다만탄-2-아민의 제조

[0131]

[0132] 실시예 1의 단계 1에서 *trans*-4-아미노아다만탄-1-올 대신에 아다만탄-2-아민을 사용하여 실시예 1과 동일한 방법으로 표제 화합물을 합성하였다.

[0133] [단계 2] *N*-(아다만탄-2-일)-3-메톡시벤젠-1,4-다이아민의 제조

[0134]

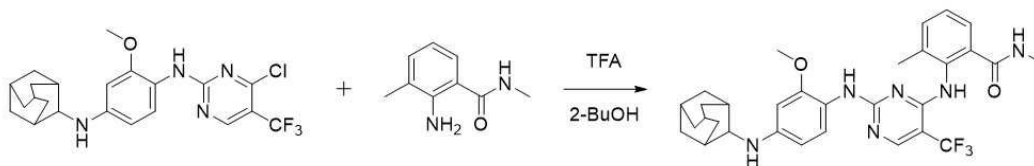
[0135] 실시예 1의 단계 2에서 (*trans*)-4-((3-메톡시-4-나이트로페닐)아미노)아다만탄-1-올 대신에 *N*-(3-메톡시-4-나이트로페닐)아다만탄-2-아민을 사용하여 실시예 1과 동일한 방법으로 표제 화합물을 합성하였다.

[0136] [단계 3] *N*-(아다만탄-2-일)-*N*-(4-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)-2-메톡시벤젠-1,4-다이아민의 제조

[0137]

[0138] 실시예 1의 단계 3에서 (*trans*)-4-((4-아미노-3-메톡시페닐)아미노)아다만탄-1-올 대신에 *N*-(아다만탄-2-일)-3-메톡시벤젠-1,4-다이아민을 사용하여 실시예 1과 동일한 방법으로 표제 화합물을 합성하였다.

[0139] [단계 4] 2-((2-((4-(아다만탄-2-일)아미노)-2-메톡시페닐)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)-*N*,3-다이메틸벤즈아마이드의 제조



[0140]

[0141]

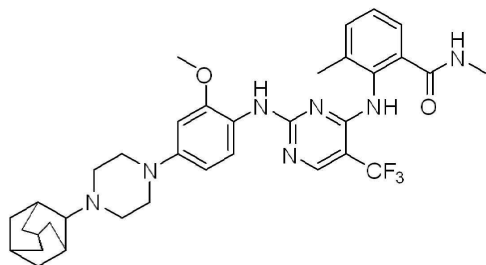
실시예 1의 단계 4에서 (*trans*)-4-((4-((4-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-3-메톡시페닐)아미노)아다만탄-1-올 대신에 *N*-(아다만탄-2-일)-*N*-(4-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)-2-메톡시벤젠-1,4-다이아민을 사용하여 실시예 1과 동일한 방법으로 표제 화합물을 합성하였다.

[0142]

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.10 (s, 1H), 8.30 - 8.25 (m, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.39 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.25 - 7.20 (m, 1H), 7.01 (br s, 1H), 6.32 (s, 1H), 5.40 (br s, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.43 - 3.38 (m, 1H), 2.69 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 2.15 - 2.00 (m, 5H), 1.94 - 1.69 (m, 9H), 1.51 - 1.45 (m, 2H)

[0144]

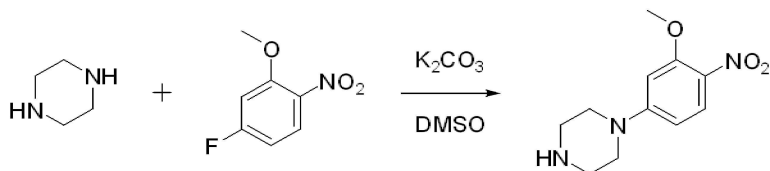
<실시예 3> 2-((2-((4-(4-(아다만탄-2-일)피페라진-1-일)-2-메톡시페닐)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)-*N*,3-다이메틸벤즈아마이드의 제조 (화합물 3)



[0145]

[0146]

[단계 1] 1-(3-메톡시-4-나이트로페닐)피페라진의 제조



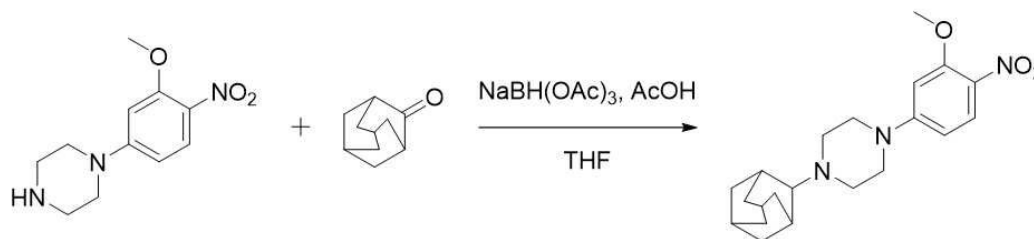
[0147]

[0148]

실시예 1의 단계 1에서 *trans*-4-아미노아다만탄-1-올 대신에 피페라진을 사용하여 실시예 1과 동일한 방법으로 표제 화합물을 합성하였다.

[0149]

[단계 2] 1-(아다만탄-2-일)-4-(3-메톡시-4-나이트로페닐)피페라진의 제조

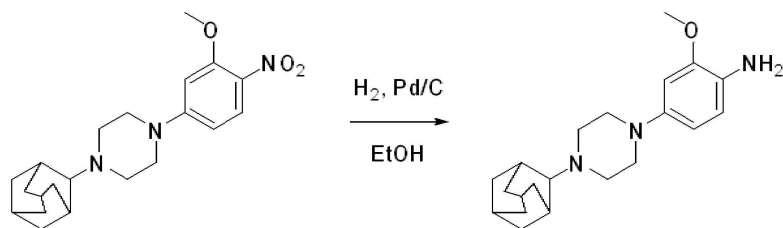


[0150]

[0151]

상기 단계 1에서 제조한 1-(3-메톡시-4-나이트로페닐)피페라진, 아다만탄-2-온, 트라이아세트산소듐보로하이드라이드, 테트라하이드로퓨란, 아세트산을 상온에서 15 시간 동안 교반하였다. 반응 용액에 얼음물을 부은 후 아세트산 에틸로 추출하고 무수 황산 마그네슘으로 건조 후 거르고, 여액을 농축한 후 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

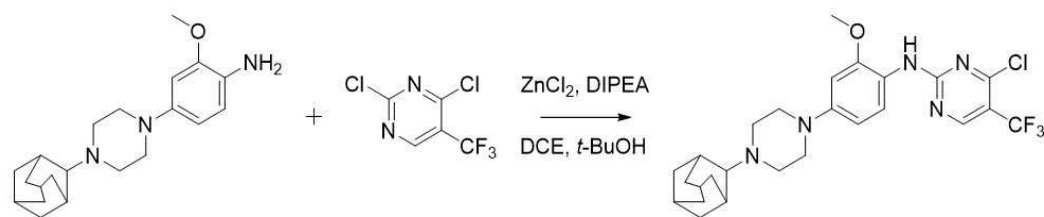
[0152] [단계 3] 4-(4-(아다만탄-2-일)피페라진-1-일)-2-메톡시아닐린의 제조



[0153]

[0154] 실시예 1의 단계 2에서 (*trans*)-4-((3-메톡시-4-나이트로페닐)아미노)아다만탄-1-올 대신에 1-(아다만탄-2-일)-4-(3-메톡시-4-나이트로페닐)피페라진을 사용하여 실시예 1과 동일한 방법으로 표제 화합물을 합성하였다.

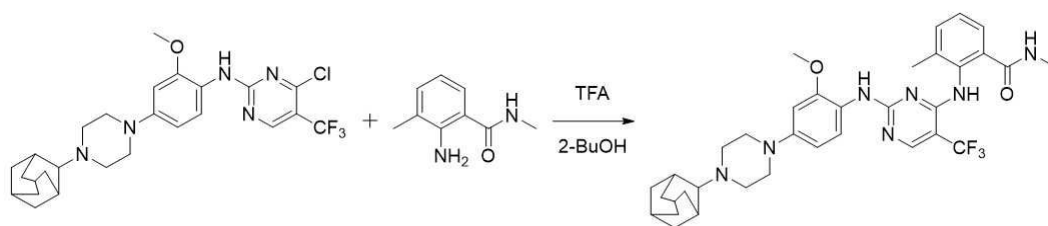
[0155] [단계 4] *N*-(4-(4-(아다만탄-2-일)피페라진-1-일)-2-메톡시페닐)-4-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민의 제조



[0156]

[0157] 실시예 1의 단계 3에서 (*trans*)-4-((4-아미노-3-메톡시페닐)아미노)아다만탄-1-올 대신에 4-(4-(아다만탄-2-일)피페라진-1-일)-2-메톡시아닐린을 사용하여 실시예 1과 동일한 방법으로 표제 화합물을 합성하였다.

[0158] [단계 5] 2-((2-((4-(4-(아다만탄-2-일)피페라진-1-일)-2-메톡시페닐)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)-*N*,3-다이메틸벤즈아마이드의 제조

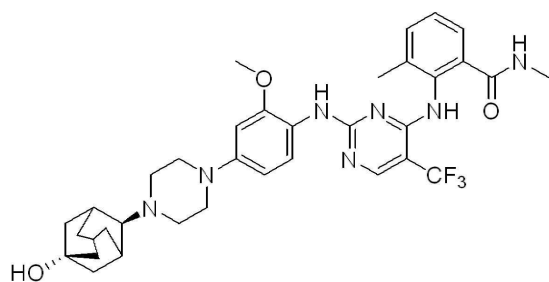


[0159]

[0160] 실시예 1의 단계 4에서 (*trans*)-4-((4-((4-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-3-메톡시페닐)아미노)아다만탄-1-올 대신에 *N*-(4-(4-(아다만탄-2-일)피페라진-1-일)-2-메톡시페닐)-4-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민을 사용하여 실시예 1과 동일한 방법으로 표제 화합물을 합성하였다.

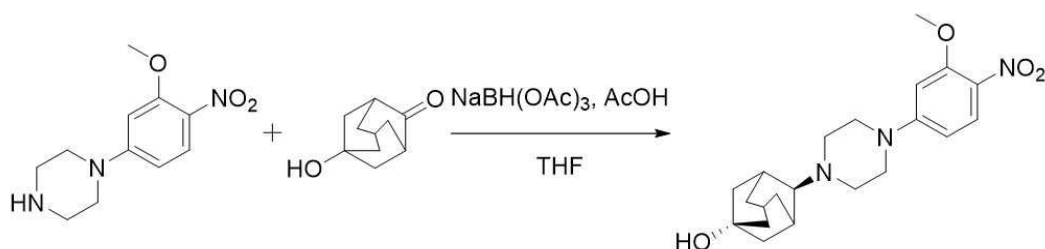
[0161] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.26 (s, 2H, overlapped), 7.41 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.31 - 7.26 (m, 1H), 6.47 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.09 (br s, 1H), 6.00 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.09 (m, 4H), 2.84 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H), 2.61 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 2.19 - 2.10 (m, 2H), 1.96 - 1.82 (m, 4H), 1.76 - 1.65 (m, 5H), 1.54 - 1.39 (m, 2H)

[0163] <실시예 4> 2-((2-((4-(4-((*trans*)-5-하이드록시아다만탄-2-일)피페라진-1-일)-2-메톡시페닐)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)-*N*,3-다이메틸벤즈아마이드의 제조 (화합물 4)



[0164]

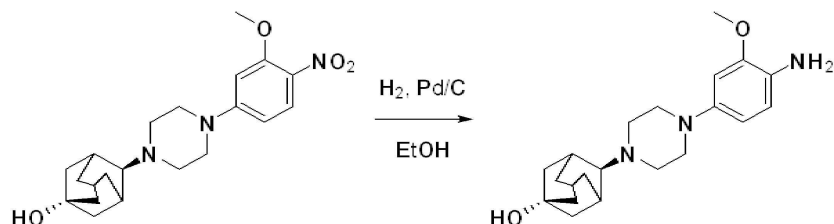
[0165] [단계 1] (*trans*)-4-(4-(3-메톡시-4-나이트로페닐)피페라진-1-일)아다만탄-1-올의 제조



[0166]

[0167] 실시예 3의 단계 2에서 아다만탄-2-온 대신에 5-하이드록시아다만탄-2-온을 사용하여 실시예 3과 동일한 방법으로 표제 화합물을 합성하였다.

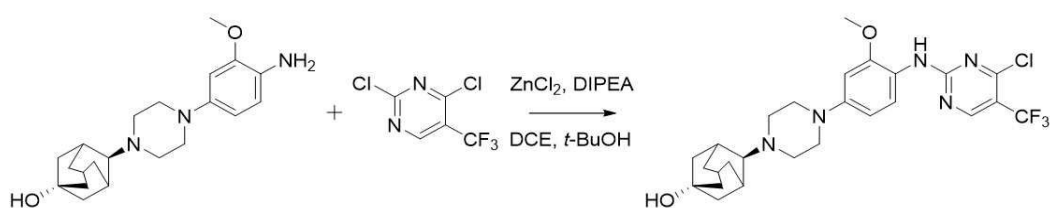
[0168] [단계 2] (*trans*)-4-(4-(4-아미노-3-메톡시페닐)피페라진-1-일)아다만탄-1-올의 제조



[0169]

[0170] 실시예 1의 단계 2에서 (*trans*)-4-((3-메톡시-4-나이트로페닐)아미노)아다만탄-1-올 대신에 (*trans*)-4-(4-(3-메톡시-4-나이트로페닐)피페라진-1-일)아다만탄-1-올을 사용하여 실시예 1과 동일한 방법으로 표제 화합물을 합성하였다.

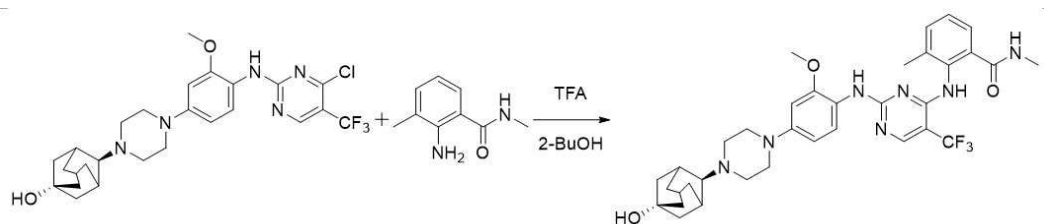
[0171] [단계 3] (*trans*)-4-(4-(4-((4-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-3-메톡시페닐)피페라진-1-일)아다만탄-1-올의 제조



[0172]

[0173] 실시예 1의 단계 3에서 (*trans*)-4-((4-아미노-3-메톡시페닐)아미노)아다만탄-1-올 대신에 (*trans*)-4-(4-(4-아미노-3-메톡시페닐)피페라진-1-일)아다만탄-1-올을 사용하여 실시예 1과 동일한 방법으로 표제 화합물을 합성하였다.

[0174] [단계 4] 2-((2-((4-(4-((*trans*)-5-하이드록시아다만탄-2-일)피페라진-1-일)-2-메톡시페닐)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)-*N*,3-다이메틸벤즈아마이드의 제조



[0175]

[0176]

실시예 1의 단계 4에서 (*trans*)-4-((4-((4-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-3-메톡시페닐)아미노)아다만탄-1-올 대신에 (*trans*)-4-(4-(4-((4-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-3-메톡시페닐)피페라진-1-일)아다만탄-1-올을 사용하여 실시예 1과 동일한 방법으로 표제 화합물을 합성하였다.

[0177]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.26 (s, 2H, overlapped), 7.41 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.31 - 7.26 (m, 1H), 6.47 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.09 (br s, 1H), 6.00 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.09 (m, 4H), 2.84 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H), 2.61 (m, 4H), 2.32 - 2.26 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.14 - 1.98 (m, 4H), 1.81 - 1.59 (m, 6H), 1.42 - 1.24 (m, 3H)

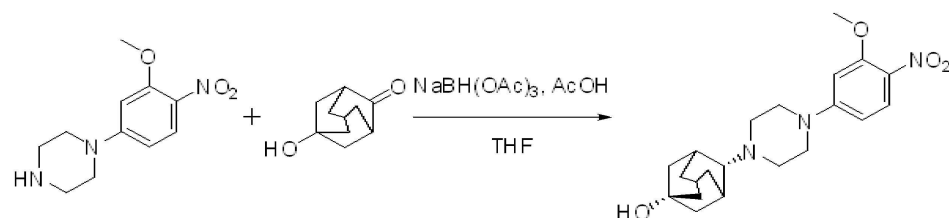
[0179]

<실시예 5> 2-((2-((4-(4-((*cis*)-5-하이드록시아다만탄-2-일)피페라진-1-일)-2-메톡시페닐)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)-*N*,3-다이메틸벤즈아마이드의 제조 (화합물 5)

[0180]

[0181]

[단계 1] (*cis*)-4-(4-(3-메톡시-4-나이트로페닐)피페라진-1-일)아다만탄-1-올의 제조



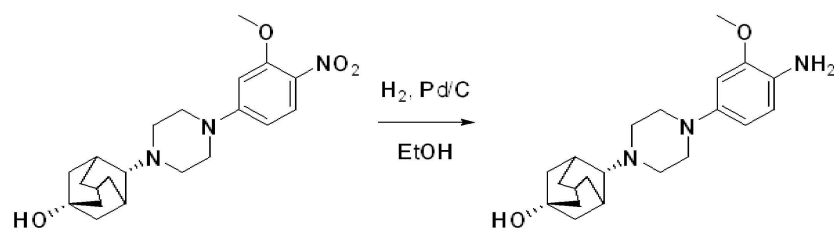
[0182]

[0183]

실시예 3의 단계 2에서 아다만탄-2-온 대신에 5-하이드록시아다만탄-2-온을 사용하여 실시예 3과 동일한 방법으로 표제 화합물을 합성하였다.

[0184]

[단계 2] (*cis*)-4-(4-(4-아미노-3-메톡시페닐)피페라진-1-일)아다만탄-1-올의 제조



[0185]

[0186]

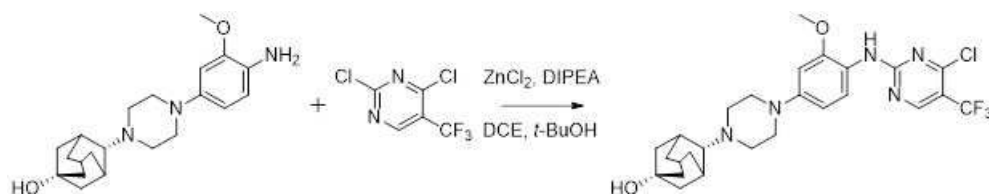
실시예 1의 단계 2에서 (*trans*)-4-((3-메톡시-4-나이트로페닐)아미노)아다만탄-1-올 대신에 (*cis*)-4-(4-(3-메톡시-4-나이트로페닐)피페라진-1-일)아다만탄-1-올을 사용하여 실시예 1과 동일한 방법으로 표제 화합물을 합성하였다.

[0187]

[단계

3]

(*cis*)-4-(4-(4-((4-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-3-메톡시페닐)피페라진-1-일)아다만탄-1-올의 제조



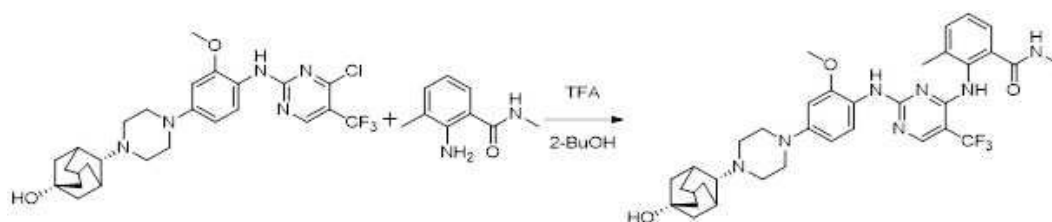
[0188]

[0189]

실시예 1의 단계 3에서 (*trans*)-4-((4-아미노-3-메톡시페닐)아미노)아다만탄-1-올 대신에 (*cis*)-4-(4-(4-아미노-3-메톡시페닐)피페라진-1-일)아다만탄-1-올을 사용하여 실시예 1과 동일한 방법으로 표제 화합물을 합성하였다.

[0190]

[단계 4] 2-((2-((4-(4-((*cis*)-5-하이드록시아다만탄-2-일)피페라진-1-일)-2-메톡시페닐)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)-*N*,3-다이메틸벤즈아마이드의 제조



[0191]

[0192]

실시예 1의 단계 4에서 (*trans*)-4-((4-((4-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-3-메톡시페닐)아미노)아다만탄-1-올 대신에 (*cis*)-4-(4-(4-((4-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-3-메톡시페닐)피페라진-1-일)아다만탄-1-올을 사용하여 실시예 1과 동일한 방법으로 표제 화합물을 합성하였다.

[0193]

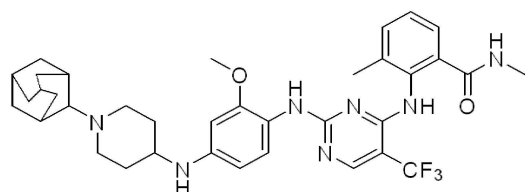
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.26 (s, 2H, overlapped), 7.41 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.31 - 7.26 (m, 1H), 6.47 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.09 (br s, 1H), 6.00 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.09 (m, 4H), 2.84 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H), 2.61 (m, 4H), 2.33 - 2.25 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.13 - 1.97 (m, 4H), 1.82 - 1.60 (m, 5H), 1.41 - 1.23 (m, 3H)

[0195]

<실시예

6>

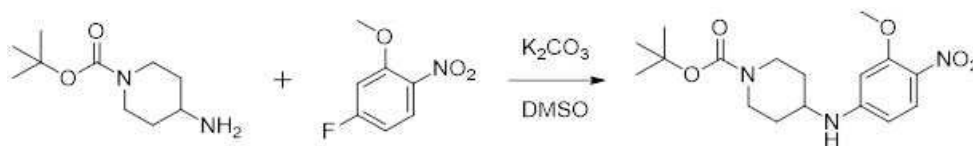
2-((2-((4-((1-(아다만탄-2-일)피페리딘-4-일)아미노)-2-메톡시페닐)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)-*N*,3-다이메틸벤즈아마이드의 제조 (화합물 6)



[0196]

[0197]

[단계 1] 4-((3-메톡시-4-나이트로페닐)아미노)피페리딘-1-카복실산 *tert*-부틸의 제조

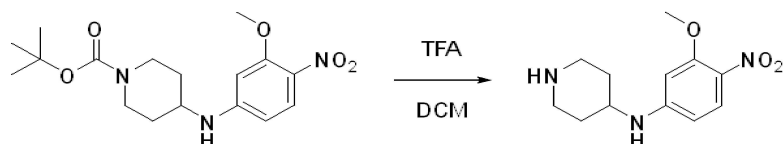


[0198]

[0199]

실시예 1의 단계 1에서 *trans*-4-아미노아다만탄-1-올 대신에 4-아미노피페리딘-1-카복실산 *tert*-부틸을 사용하여 실시예 1과 동일한 방법으로 표제 화합물을 합성하였다.

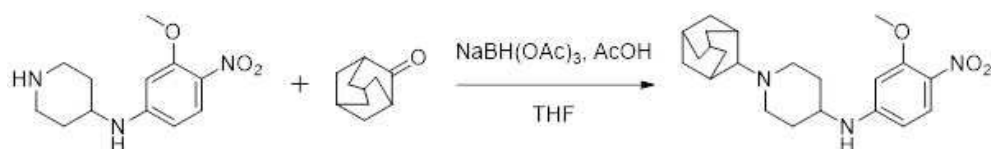
[0200] [단계 2] *N*-(3-메톡시-4-나이트로페닐)피페리딘-4-아민의 제조



[0201]

[0202] 상기 단계 1에서 제조한 4-((3-메톡시-4-나이트로페닐)아미노)피페리딘-1-카복실산 *tert*-부틸을 다이클로로메테인에 녹인 후 트라이플루오로아세트산을 가한 다음 상온에서 3 시간 교반하였다. 반응 완료 후 반응 용액에 증류수를 가하고 다이클로로메테인으로 추출하였다. 무수 황산 마그네슘으로 건조 후 여과하고 여액을 농축한 후 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

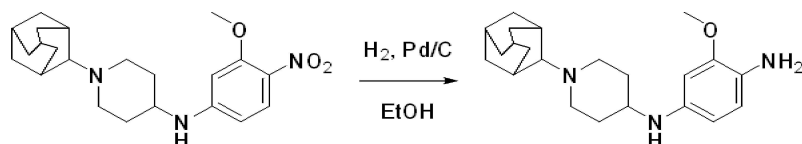
[0203] [단계 3] 1-(아다만탄-2-일)-*N*-(3-메톡시-4-나이트로페닐)피페리딘-4-아민의 제조



[0204]

[0205] 실시예 3의 단계 2에서 1-(3-메톡시-4-나이트로페닐)피페라진 대신에 *N*-(3-메톡시-4-나이트로페닐)피페리딘-4-아민을 사용하여 실시예 3과 동일한 방법으로 표제 화합물을 합성하였다.

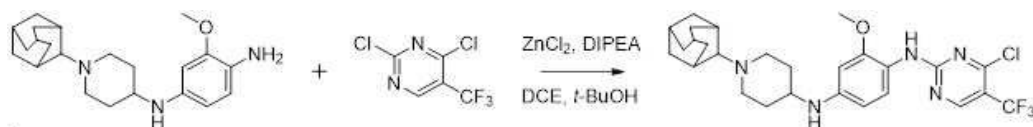
[0206] [단계 4] *N*-(1-(아다만탄-2-일)피페리딘-4-일)-3-메톡시벤젠-1,4-다이아민의 제조



[0207]

[0208] 실시예 1의 단계 2에서 (*trans*)-4-((3-메톡시-4-나이트로페닐)아미노)아다만탄-1-올 대신에 1-(아다만탄-2-일)-*N*-(3-메톡시-4-나이트로페닐)피페리딘-4-아민을 사용하여 실시예 1과 동일한 방법으로 표제 화합물을 합성하였다.

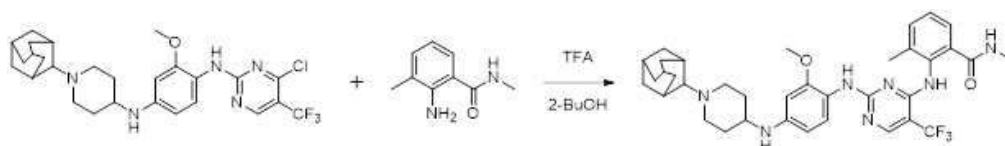
[0209] [단계 5] *N*-(1-(아다만탄-2-일)피페리딘-4-일)-*N*-(4-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)-2-메톡시벤젠-1,4-다이아민의 제조



[0210]

[0211] 실시예 1의 단계 3에서 (*trans*)-4-((4-아미노-3-메톡시페닐)아미노)아다만탄-1-올 대신에 *N*-(1-(아다만탄-2-일)피페리딘-4-일)-3-메톡시벤젠-1,4-다이아민을 사용하여 실시예 1과 동일한 방법으로 표제 화합물을 합성하였다.

[0212] [단계 6] 2-((2-((4-((1-(아다만탄-2-일)피페리딘-4-일)아미노)-2-메톡시페닐)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)-*N*,3-다이메틸벤즈아마이드의 제조



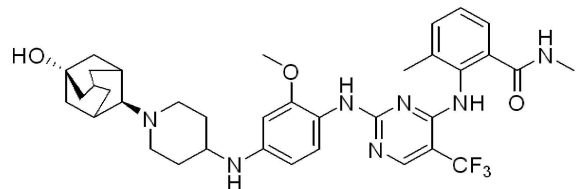
[0213]

[0214] 실시예 1의 단계 4에서 (*trans*)-4-((4-((4-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-3-메톡시페닐)아미노)아다만탄-1-올 대신에 *N*-(1-(아다만탄-2-일)피페리딘-4-일)-*N*-(4-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)-2-메톡시벤젠-1,4-다이아민을 사용하여 실시예 1과 동일한 방법으로 표제 화합물을 합성하였다.

[0215] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.25 (s, 1H), 8.13 (br s, 1H), 7.41 - 7.32 (m, 2H), 7.29 - 7.24 (m, 1H),

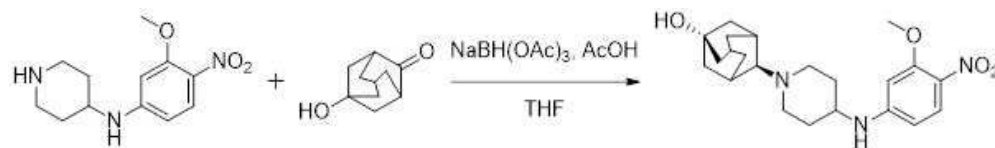
6.13 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 5.97 (br s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.06 - 2.95 (m, 2H), 2.84 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.12 - 1.92 (m, 8H), 1.90 - 1.75 (m, 5H), 1.74 - 1.62 (m, 5H), 1.47 - 1.35 (m, 4H)

[0217] <실시예 7> 2-((2-((4-((1-((*trans*)-5-하이드록시아다만탄-2-일)피페리딘-4-일)아미노)-2-메톡시페닐)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)-*N*,3-다이메틸벤즈아마이드의 제조 (화합물 7)



[0218]

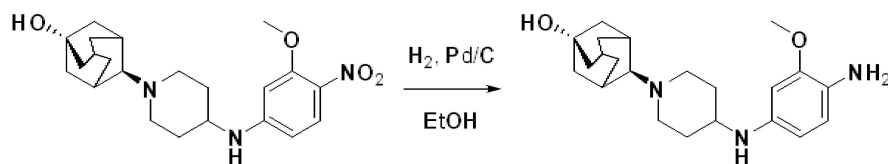
[0219] [단계 1] (*trans*)-4-(4-((3-메톡시-4-나이트로페닐)아미노)피페리딘-1-일)아다만탄-1-올의 제조



[0220]

[0221] 실시예 6의 단계 3에서 아다만탄-2-온 대신에 5-하이드록시아다만탄-2-온을 사용하여 실시예 6과 동일한 방법으로 표제 화합물을 합성하였다.

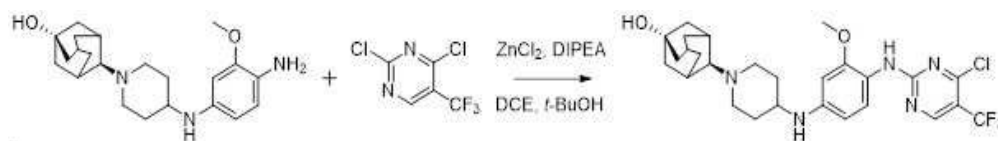
[0222] [단계 2] (*trans*)-4-(4-((4-아미노-3-메톡시페닐)아미노)피페리딘-1-일)아다만탄-1-올의 제조



[0223]

[0224] 실시예 1의 단계 2에서 (*trans*)-4-((3-메톡시-4-나이트로페닐)아미노)아다만탄-1-올 대신에 (*trans*)-4-(4-((3-메톡시-4-나이트로페닐)아미노)피페리딘-1-일)아다만탄-1-올을 사용하여 실시예 1과 동일한 방법으로 표제 화합물을 합성하였다.

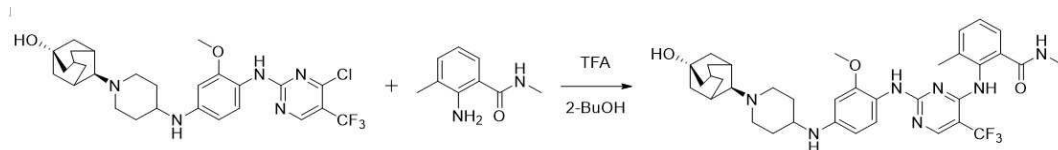
[0225] [단계 3] (*trans*)-4-(4-((4-((4-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-3-메톡시페닐)아미노)피페리딘-1-일)아다만탄-1-올의 제조



[0226]

[0227] 실시예 1의 단계 3에서 (*trans*)-4-((4-아미노-3-메톡시페닐)아미노)아다만탄-1-올 대신에 (*trans*)-4-(4-((4-아미노-3-메톡시페닐)아미노)피페리딘-1-일)아다만탄-1-올을 사용하여 실시예 1과 동일한 방법으로 표제 화합물을 합성하였다.

[0228] [단계 4] 2-((2-((4-((1-((*trans*)-5-하이드록시아다만탄-2-일)피페리딘-4-일)아미노)-2-메톡시페닐)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)-*N*,3-다이메틸벤즈아마이드의 제조



[0229]

[0230] 실시예 1의 단계 4에서 (*trans*)-4-((4-((4-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-3-메톡시페닐)아미노)아다만탄-1-올 대신에 (*trans*)-4-(4-((4-((4-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-3-메톡시페닐)아미노)피페리딘-1-일)아다만탄-1-올을 사용하여 실시예 1과 동일한 방법으로 표제 화합물을 합성하였다.

3-메톡시페닐)아미노)피페리딘-1-일)아다만탄-1-올을 사용하여 실시예 1과 동일한 방법으로 표제 화합물을 합성하였다.

[0231] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.25 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.41 – 7.32 (m, 2H), 7.31 – 7.24 (m, 2H), 6.13 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.97 (s, 1H), 5.76 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.25 – 3.14 (m, 1H), 3.05 – 2.91 (m, 2H), 2.84 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.39 – 2.31 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.15 – 1.95 (m, 7H), 1.77 – 1.66 (m, 5H), 1.56 (m, 2H), 1.40 (m, 4H).

[0233] <실시예 8> 2-((2-((4-((1-((*cis*)-5-하이드록시아다만탄-2-일)피페리딘-4-일)아미노)-2-메톡시페닐)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)-*N*,3-다이메틸벤즈아마이드의 제조 (화합물 8)

[0234]

[0235] [단계 1] (*cis*)-4-(4-((3-메톡시-4-나이트로페닐)아미노)피페리딘-1-일)아다만탄-1-올의 제조

[0236]

[0237] 실시예 6의 단계 3에서 아다만탄-2-올 대신에 5-하이드록시아다만탄-2-올을 사용하여 실시예 6과 동일한 방법으로 표제 화합물을 합성하였다.

[0238] [단계 2] (*cis*)-4-(4-((4-아미노-3-메톡시페닐)아미노)피페리딘-1-일)아다만탄-1-올의 제조

[0239]

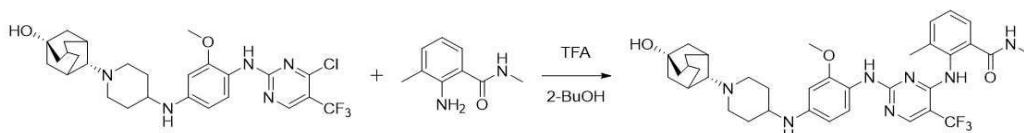
[0240] 실시예 1의 단계 2에서 (*trans*)-4-((3-메톡시-4-나이트로페닐)아미노)아다만탄-1-올 대신에 (*cis*)-4-(4-((3-메톡시-4-나이트로페닐)아미노)피페리딘-1-일)아다만탄-1-올을 사용하여 실시예 1과 동일한 방법으로 표제 화합물을 합성하였다.

[0241] [단계 3] (*cis*)-4-(4-((4-((4-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-3-메톡시페닐)아미노)피페리딘-1-일)아다만탄-1-올의 제조

[0242]

[0243] 실시예 1의 단계 3에서 (*trans*)-4-((4-아미노-3-메톡시페닐)아미노)아다만탄-1-올 대신에 (*cis*)-4-(4-((4-아미노-3-메톡시페닐)아미노)피페리딘-1-일)아다만탄-1-올을 사용하여 실시예 1과 동일한 방법으로 표제 화합물을 합성하였다.

[0244] [단계 4] 2-((2-((4-((1-((*cis*)-5-하이드록시아다만탄-2-일)피페리딘-4-일)아미노)-2-메톡시페닐)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)-*N*,3-다이메틸벤즈아마이드의 제조



[0245]

[0246]

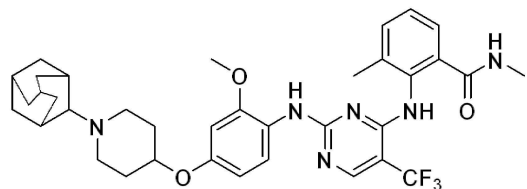
실시예 1의 단계 4에서 (*trans*)-4-((4-((4-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-3-메톡시페닐)아미노)아다만탄-1-올 대신에 (*cis*)-4-((4-((4-((4-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-3-메톡시페닐)아미노)피페리딘-1-일)아다만탄-1-올을 사용하여 실시예 1과 동일한 방법으로 표제 화합물을 합성하였다.

[0247]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.25 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.41 - 7.32 (m, 2H), 7.31 - 7.24 (m, 2H), 6.13 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.97 (s, 1H), 5.76 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.25 - 3.14 (m, 1H), 3.05 - 2.91 (m, 2H), 2.84 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.39 - 2.31 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.15 - 1.95 (m, 7H), 1.77 - 1.66 (m, 5H), 1.56 (m, 2H), 1.40 (m, 4H).

[0249]

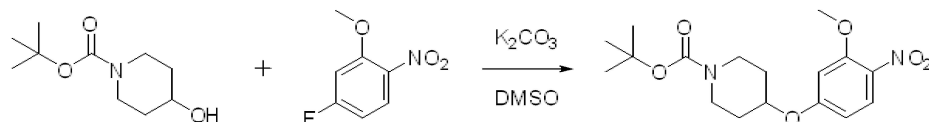
<실시예 9> 2-((2-((4-((1-(아다만탄-2-일)피페리딘-4-일)옥시)-2-메톡시페닐)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)-*N*,3-다이메틸벤즈아마이드의 제조 (화합물 9)



[0250]

[0251]

[단계 1] 4-((3-메톡시-4-나이트로페닐)옥시)피페리딘-1-카복실산 *tert*-부틸의 제조



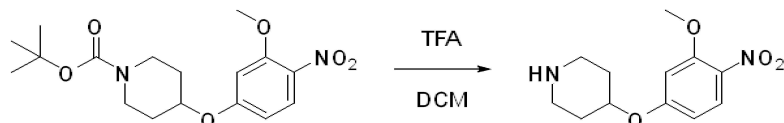
[0252]

[0253]

실시예 1의 단계 1에서 *trans*-4-아미노아다만탄-1-올 대신에 4-하이드록시피페리딘-1-카복실산 *tert*-부틸을 사용하여 실시예 1과 동일한 방법으로 표제 화합물을 합성하였다.

[0254]

[단계 2] 4-(3-메톡시-4-나이트로페녹시)피페리딘의 제조



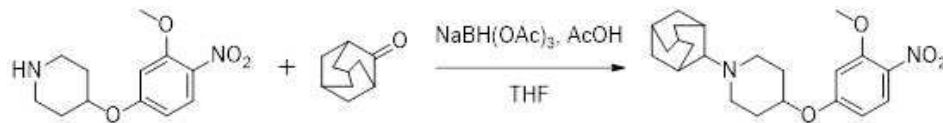
[0255]

[0256]

실시예 6의 단계 2에서 4-((3-메톡시-4-나이트로페닐)아미노)피페리딘-1-카복실산 *tert*-부틸 대신에 4-((3-메톡시-4-나이트로페닐)옥시)피페리딘-1-카복실산 *tert*-부틸을 사용하여 실시예 6과 동일한 방법으로 표제 화합물을 합성하였다.

[0257]

[단계 3] 1-(아다만탄-2-일)-4-(3-메톡시-4-나이트로페녹시)피페리딘의 제조

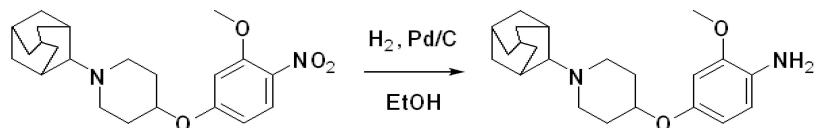


[0258]

[0259]

실시예 3의 단계 2에서 1-(3-메톡시-4-나이트로페닐)피페라진 대신에 4-(3-메톡시-4-나이트로페녹시)피페리딘을 사용하여 실시예 3과 동일한 방법으로 표제 화합물을 합성하였다.

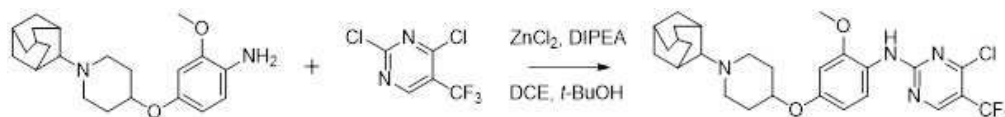
[0260] [단계 4] 4-((1-(아다만탄-2-일)피페리딘-4-일)옥시)-2-메톡시아닐린의 제조



[0261]

[0262] 실시예 1의 단계 2에서 (*trans*)-4-((3-메톡시-4-나이트로페닐)아미노)아다만탄-1-올 대신에 1-(아다만탄-2-일)-4-(3-메톡시-4-나이트로페녹시)피페리딘을 사용하여 실시예 1과 동일한 방법으로 표제 화합물을 합성하였다.

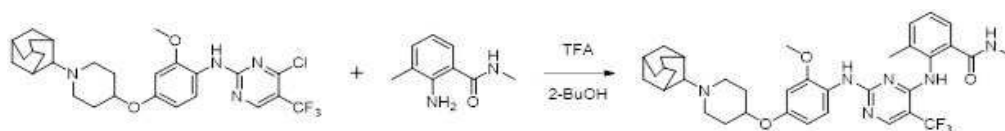
[0263] [단계 5] *N*-(4-((1-(아다만탄-2-일)피페리딘-4-일)옥시)-2-메톡시페닐)-4-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민의 제조



[0264]

[0265] 실시예 1의 단계 3에서 (*trans*)-4-((4-아미노-3-메톡시페닐)아미노)아다만탄-1-올 대신에 4-((1-(아다만탄-2-일)피페리딘-4-일)옥시)-2-메톡시아닐린을 사용하여 실시예 1과 동일한 방법으로 표제 화합물을 합성하였다.

[0266] [단계 6] 2-((2-((4-((1-(아다만탄-2-일)피페리딘-4-일)옥시)-2-메톡시페닐)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)-*N*,3-다이메틸벤즈아마이드의 제조

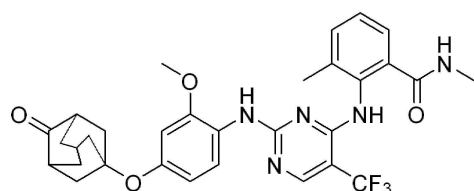


[0267]

[0268] 실시예 1의 단계 4에서 (*trans*)-4-((4-((4-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-3-메톡시페닐)아미노)아다만탄-1-올 대신에 *N*-(4-((1-(아다만탄-2-일)피페리딘-4-일)옥시)-2-메톡시페닐)-4-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민을 사용하여 실시예 1과 동일한 방법으로 표제 화합물을 합성하였다.

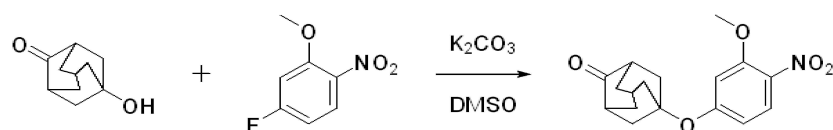
[0269] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.31 (br s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.42 - 7.34 (m, 2H), 7.28 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.44 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 6.08 (br s, 1H), 5.98 (s, 1H), 4.16 (br s, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.92 - 2.81 (m, 4H), 2.20 (s, 3H), 2.18 - 1.92 (m, 8H), 1.92 - 1.75 (m, 5H), 1.75 - 1.57 (m, 6H), 1.49 - 1.33 (m, 3H).

[0271] <실시예 10> 2-((2-((2-메톡시-4-((4-옥소아다만탄-1-일)옥시)페닐)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)-*N*,3-다이메틸벤즈아마이드의 제조 (화합물 10)



[0272]

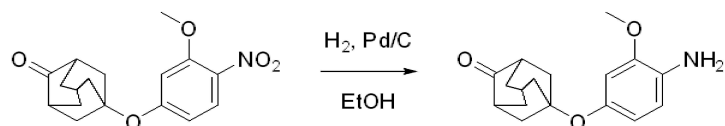
[0273] [단계 1] 5-(3-메톡시-4-나이트로페녹시)아다만탄-2-온의 제조



[0274]

[0275] 실시예 1의 단계 1에서 *trans*-4-아미노아다만탄-1-올 대신에 5-하이드록시아다만탄-2-온을 사용하여 실시예 1과 동일한 방법으로 표제 화합물을 합성하였다.

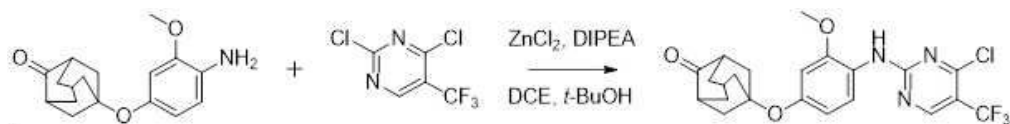
[0276] [단계 2] 5-(4-아미노-3-메톡시페녹시)아다만탄-2-온의 제조



[0277]

[0278] 실시예 1의 단계 2에서 (*trans*)-4-((3-메톡시-4-나이트로페닐)아미노)아다만탄-1-올 대신에 5-(3-메톡시-4-나이트로페녹시)아다만탄-2-온을 사용하여 실시예 1과 동일한 방법으로 표제 화합물을 합성하였다.

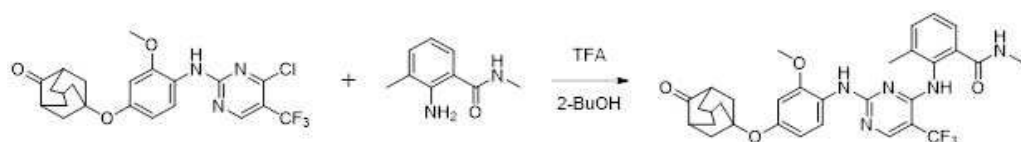
[0279] [단계 3] 5-(4-((4-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-3-메톡시페녹시)아다만탄-2-온의 제조



[0280]

[0281] 실시예 1의 단계 3에서 (*trans*)-4-((4-아미노-3-메톡시페닐)아미노)아다만탄-1-올 대신에 5-(4-아미노-3-메톡시페녹시)아다만탄-2-온을 사용하여 실시예 1과 동일한 방법으로 표제 화합물을 합성하였다.

[0282] [단계 6] 2-((2-((2-메톡시-4-((4-옥소아다만탄-1-일)옥시)페닐)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)-*N*,3-다이메틸벤즈아마이드의 제조

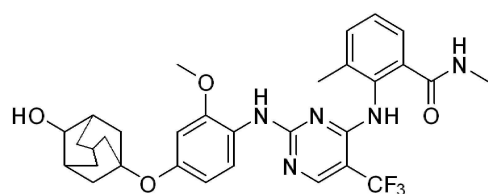


[0283]

[0284] 실시예 1의 단계 4에서 (*trans*)-4-((4-((4-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-3-메톡시페닐)아미노)아다만탄-1-올 대신에 *N*-(4-((1-(아다만탄-2-일)피페리딘-4-일)옥시)-2-메톡시페닐)-4-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-아민을 사용하여 실시예 1과 동일한 방법으로 표제 화합물을 합성하였다.

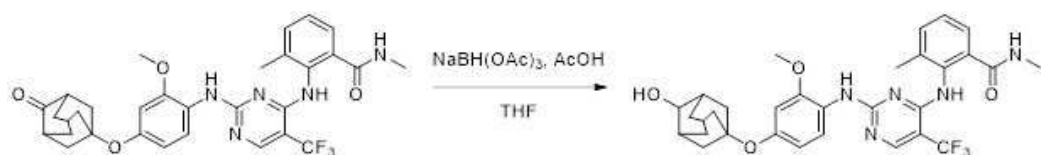
[0285] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.46 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.42 - 7.35 (m, 2H), 7.28 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.17 (br s, 1H), 6.02 - 5.96 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.88 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 2.67 - 2.62 (m, 2H), 2.40 - 2.34 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.19 - 2.01 (m, 6H), 1.96 - 1.92 (m, 4H)

[0287] <실시예 11> 2-((2-((4-((4-하이드록시아다만탄-1-일)옥시)-2-메톡시페닐)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)-*N*,3-다이메틸벤즈아마이드의 제조 (화합물 11)



[0288]

[0289] [단계 1] 2-((2-((4-((4-하이드록시아다만탄-1-일)옥시)-2-메톡시페닐)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)-*N*,3-다이메틸벤즈아마이드의 제조



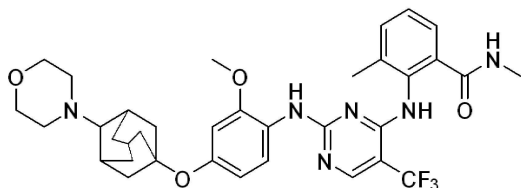
[0290]

[0291] 상기 실시예 10에서 제조한 2-((2-((2-메톡시-4-((4-옥소아다만탄-1-일)옥시)페닐)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)-*N*,3-다이메틸벤즈아마이드, 트라이아세톡시소듐보로하이드라이드, 테트라하이드로퓨란, 아세트산을 상온에서 15 시간 동안 교반하였다. 반응 용액에 얼음물을 부은 후 아세트산 에틸로 추출하고

무수 황산 마그네슘으로 건조 후 거르고, 여액을 농축한 후 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

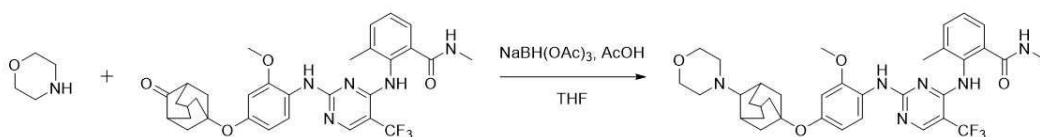
[0292] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.15 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.29 - 8.25 (m, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.42 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.32 - 7.24 (m, 2H), 6.51 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.21 (br s, 1H), 4.66 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.69 - 3.66 (m, 1H), 2.69 (d, J = 4.6, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.05 - 1.91 (m, 5H), 1.84 - 1.71 (m, 6H), 1.26 - 1.23 (m, 2H)

[0294] <실시예 12> 2-((2-((2-메톡시-4-((4-몰포리노아다만탄-1-일)옥시)페닐)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)-*N*,3-다이메틸벤즈아마이드의 제조 (화합물 12)



[0295]

[0296] [단계 1] 2-((2-((2-메톡시-4-((4-몰포리노아다만탄-1-일)옥시)페닐)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)-*N*,3-다이메틸벤즈아마이드의 제조

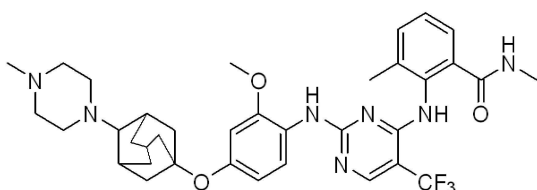


[0297]

[0298] 상기 실시예 10에서 제조한 2-((2-((2-메톡시-4-((4-옥소아다만탄-1-일)옥시)페닐)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)-*N*,3-다이메틸벤즈아마이드, 몰포린, 트라이아세톡시소듐보로하이드라이드, 테트라하이드로퓨란, 아세트산을 상온에서 15 시간 동안 교반하였다. 반응 용액에 얼음물을 부은 후 아세트산 에틸로 추출하고 무수 황산 마그네슘으로 건조 후 거르고, 여액을 농축한 후 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

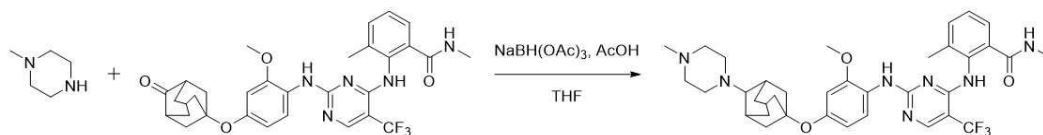
[0299] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.07 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.23 - 8.17 (m, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.38 - 7.30 (m, 2H), 7.26 - 7.19 (m, 2H), 6.46 (s, 1H), 6.15 (br s, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.54 (br s, 4H), 3.27 (s, 3H), 2.63 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 2.45 (br s, 4H), 2.34 - 2.15 (m, 5H), 2.04 (s, 3H), 1.92 - 1.64 (m, 7H), 1.21 - 1.11 (m, 2H)

[0301] <실시예 13> 2-((2-((2-메톡시-4-((4-(4-메틸피페라진-1-일)아다만탄-1-일)옥시)페닐)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)-*N*,3-다이메틸벤즈아마이드의 제조 (화합물 13)



[0302]

[0303] [단계 1] 2-((2-((2-메톡시-4-((4-(4-메틸피페라진-1-일)아다만탄-1-일)옥시)페닐)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)-*N*,3-다이메틸벤즈아마이드의 제조



[0304]

[0305]

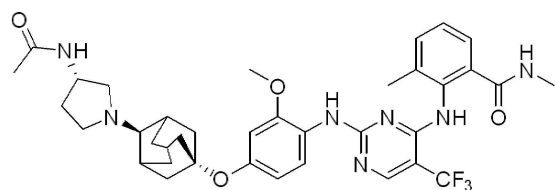
실시예 12의 단계 1에서 몰포린 대신에 4-메틸피페라진을 사용하여 실시예 12와 동일한 방법으로 표제 화합물을 합성하였다.

[0306]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.50 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.42 - 7.36 (m, 2H), 7.28 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.45 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.21 - 6.08 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.50 - 3.40 (m, 2H), 3.15 - 2.65 (m, 12H), 2.28 - 2.22 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.16 - 1.64 (m, 11H), 1.32 - 1.22 (m, 2H)

[0308]

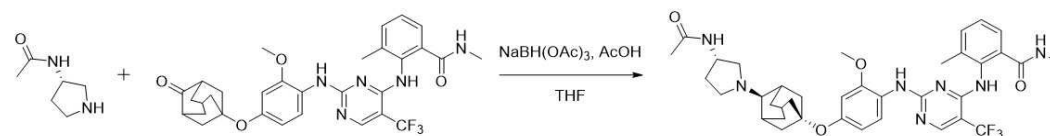
<실시예 14> 2-((2-((4-(((*trans*)-4-((*S*)-3-아세트아미도피롤리딘-1-일)아다만탄-1-일)옥시)-2-메톡시페닐)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)-*N*,3-다이메틸벤즈아마이드의 제조 (화합물 14)



[0309]

[0310]

[단계 1] 2-((2-((4-(((*trans*)-4-((*S*)-3-아세트아미도피롤리딘-1-일)아다만탄-1-일)옥시)-2-메톡시페닐)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)-*N*,3-다이메틸벤즈아마이드의 제조



[0311]

[0312]

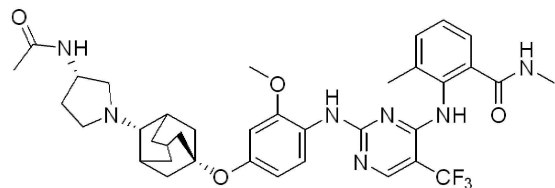
실시예 12의 단계 1에서 몰포린 대신에 (*S*)-*N*-(피롤리딘-3-일)아세트아마이드를 사용하여 실시예 12와 동일한 방법으로 표제 화합물을 합성하였다.

[0313]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.14 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.28 - 8.24 (m, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.95 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.32 - 7.24 (m, 2H), 6.50 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 6.20 (br s, 1H), 5.75 (s, 1H), 4.19 - 4.08 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.77 - 2.62 (m, 4H), 2.55 (m, 1H), 2.43 (m, 1H), 2.24 (m, 1H), 2.21 - 1.90 (m, 10H), 1.78 (s, 3H), 1.71 (m, 2H), 1.56 - 1.43 (m, 7H)

[0315]

<실시예 15> 2-((2-((4-(((*cis*)-4-((*S*)-3-아세트아미도피롤리딘-1-일)아다만탄-1-일)옥시)-2-메톡시페닐)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)-*N*,3-다이메틸벤즈아마이드의 제조 (화합물 15)

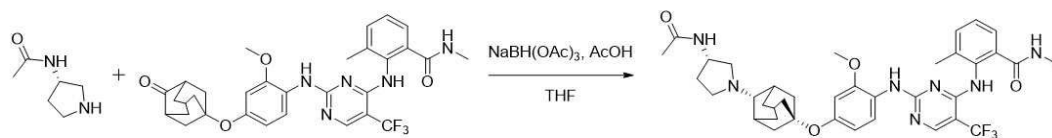


[0316]

[0317]

[단계 1] 2-((2-((4-(((*cis*)-4-((*S*)-3-아세트아미도피롤리딘-1-일)아다만탄-1-일)옥시)-2-메톡시페닐)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)-*N*,3-다이메틸벤즈아마이드의 제조

1]



[0318]

[0319]

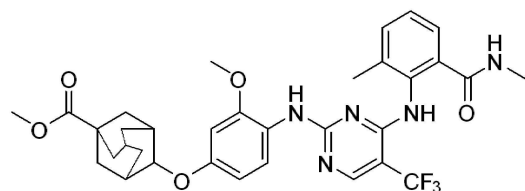
실시예 12의 단계 1에서 몰포린 대신에 (S)-N-(피롤리딘-3-일)아세트아마이드를 사용하여 실시예 12와 동일한 방법으로 표제 화합물을 합성하였다.

[0320]

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.13 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.29 – 8.23 (m, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.93 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.32 – 7.24 (m, 2H), 6.52 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.21 (br s, 1H), 5.75 (s, 1H), 4.19 – 4.08 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.81 – 2.54 (m, 4H), 2.50 (m, 1H), 2.44 – 2.20 (m, 2H), 2.20 – 1.87 (m, 8H), 1.87 – 1.64 (m, 7H), 1.64 – 1.38 (m, 2H), 1.38 – 1.04 (m, 5H).

[0322]

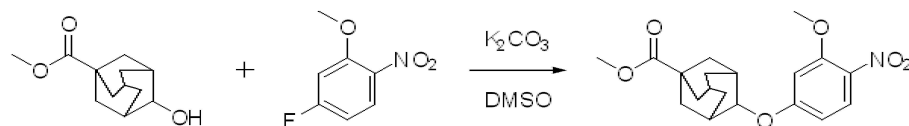
<실시예 16> 4-(3-메톡시-4-((4-((2-메틸-6-(메틸카바모일)페닐)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)페녹시)아다만테인-1-카복실산 메틸의 제조 (화합물 16)



[0323]

[0324]

[단계 1] 4-(3-메톡시-4-나이트로페녹시)아다만테인-1-카복실산 메틸의 제조



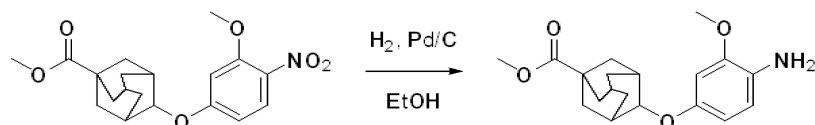
[0325]

[0326]

실시예 1의 단계 1에서 *trans*-4-아미노아다만탄-1-올 대신에 4-하이드록시아다만테인-1-카복실산 메틸을 사용하여 실시예 1과 동일한 방법으로 표제 화합물을 합성하였다.

[0327]

[단계 2] 4-(4-아미노-3-메톡시페녹시)아다만테인-1-카복실산 메틸의 제조



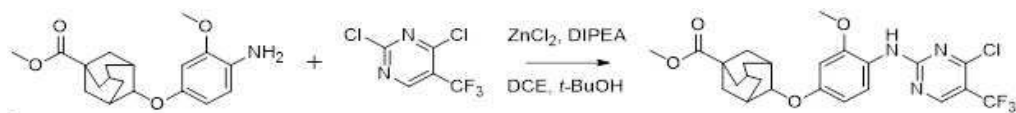
[0328]

[0329]

실시예 1의 단계 2에서 (*trans*)-4-((3-메톡시-4-나이트로페닐)아미노)아다만탄-1-올 대신에 4-(3-메톡시-4-나이트로페녹시)아다만테인-1-카복실산 메틸을 사용하여 실시예 1과 동일한 방법으로 표제 화합물을 합성하였다.

[0330]

[단계 3] 4-(4-((4-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-3-메톡시페녹시)아다만테인-1-카복실산 메틸의 제조



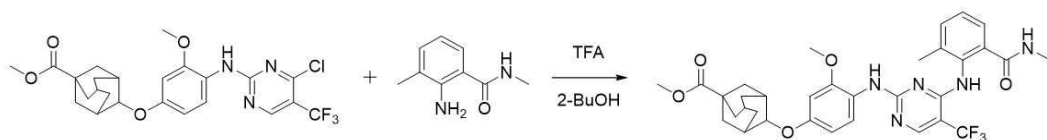
[0331]

[0332]

실시예 1의 단계 3에서 (*trans*)-4-((4-아미노-3-메톡시페닐)아미노)아다만탄-1-올 대신에 4-(4-아미노-3-메톡시페녹시)아다만테인-1-카복실산 메틸을 사용하여 실시예 1과 동일한 방법으로 표제 화합물을 합성하였다.

[0333]

[단계 4] 4-(3-메톡시-4-((4-((2-메틸-6-(메틸카바모일)페닐)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)페녹시)아다만테인-1-카복실산 메틸의 제조



[0334]

[0335]

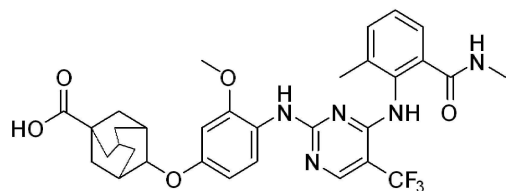
실시예 1의 단계 4에서 (*trans*)-4-((4-((4-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-3-메톡시페닐)아미노)아다만탄-1-올 대신에 4-(4-((4-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-3-메톡시페녹시)아다만테인-1-카복실산 메틸을 사용하여 실시예 1과 동일한 방법으로 표제 화합물을 합성하였다.

[0336]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.40 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.51 (s, 2H), 7.30 (m, 3H), 6.44 (s, 1H), 6.11 (m, 2H), 4.25 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.66 (m, 3H), 2.82 (d, $J = 4.9$ Hz, 3H), 2.32 - 2.10 (m, 6H), 2.06 - 1.80 (m, 7H), 1.77 - 1.65 (m, 2H), 1.48 (m, 1H)

[0338]

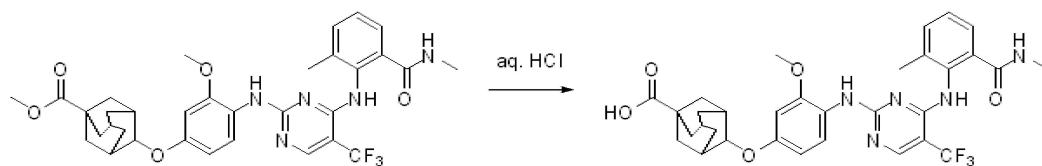
<실시예 17> 4-(3-메톡시-4-((4-((2-메틸-6-(메틸카바모일)페닐)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)페녹시)아다만테인-1-카복실산의 제조 (화합물 17)



[0339]

[0340]

[단계 1] 4-(3-메톡시-4-((4-((2-메틸-6-(메틸카바모일)페닐)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)페녹시)아다만테인-1-카복실산의 제조



[0341]

[0342]

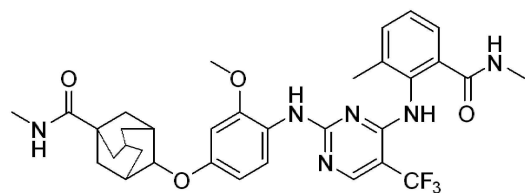
상기 실시예 16에서 제조한 4-(3-메톡시-4-((4-((2-메틸-6-(메틸카바모일)페닐)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)페녹시)아다만테인-1-카복실산 메틸에 염산 수용액을 가한 후 5 시간 동안 환류 교반하였다. 반응 완료 후 반응 용액에 증류수를 가하고 다이클로로메테인으로 추출하였다. 무수 황산 마그네슘으로 건조 후 여과하고 여액을 농축한 후 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

[0343]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.16 (s, 1H), 7.43 - 7.28 (m, 4H), 6.43 (m, 1H), 6.02 (s, 2H), 4.28 (m, 1H), 3.82 (m, 3H), 2.90 (d, $J = 4.2$ Hz, 3H), 2.61 (m, 1H), 2.27 (m, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.11 - 1.84 (m, 5H), 1.79 - 1.70 (m, 3H), 1.52 (m, 1H)

[0345]

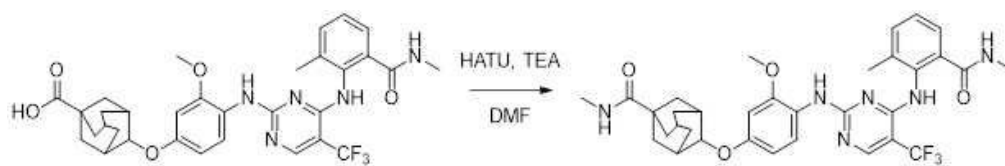
<실시예 18> 4-(3-메톡시-4-((4-((2-메틸-6-(메틸카바모일)페닐)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)페녹시)-*N*-메틸아다만테인-1-카복사마이드의 제조 (화합물 18)



[0346]

[0347]

[단계 1] 4-(3-메톡시-4-((4-((2-메틸-6-(메틸카바모일)페닐)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)페녹시)-*N*-메틸아다만테인-1-카복사마이드의 제조



[0348]

[0349]

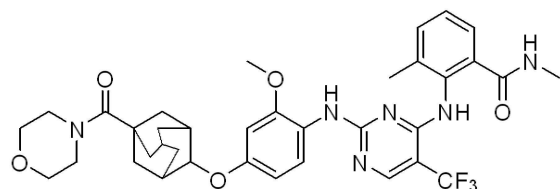
상기 실시예 16에서 제조한 4-(3-메톡시-4-((4-((2-메틸-6-(메틸카바모일)페닐)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)페녹시)아다만테인-1-카복실산, 메틸아민 염산염, 1-[비스(다이메틸아미노)메틸렌]-1*H*-1,2,3-트리아졸로[4,5-*b*]피리디늄 3-옥사이드 헥사플루오로포스페이트를 *N,N*-다이메틸폼아마이드에 녹인 후 트라이에틸아민을 가하여 5 시간 동안 상온에서 교반하였다. 반응 완료 후 반응 용액에 증류수를 가하고 아세트산 에틸로 추출하였다. 무수 황산 마그네슘으로 건조 후 여과하고 여액을 농축한 후 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

[0350]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.33 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.52 (s, 2H), 7.38 (m, 2H), 7.33 - 7.18 (m, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.03 (m, 2H), 5.63 (s, 1H), 4.28 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.91 - 2.72 (m, 6H), 2.30 - 2.12 (m, 6H), 2.09 - 1.82 (m, 6H), 1.79 - 1.63 (m, 2H), 1.53 - 1.43 (m, 2H)

[0352]

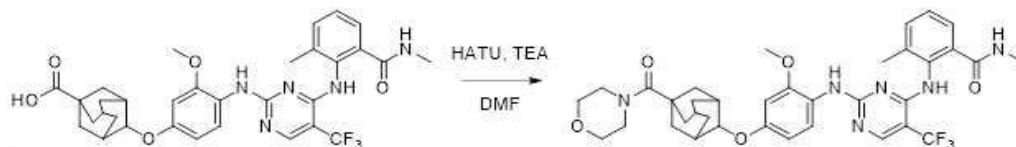
<실시예 19> 2-((2-((2-메톡시-4-((5-(몰포린-4-카보닐)아다만탄-2-일)옥시)페닐)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)-*N*,3-다이메틸벤즈아마이드의 제조 (화합물 19)



[0353]

[0354]

[단계 1] 2-((2-((2-메톡시-4-((5-(몰포린-4-카보닐)아다만탄-2-일)옥시)페닐)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)-*N*,3-다이메틸벤즈아마이드의 제조



[0355]

[0356]

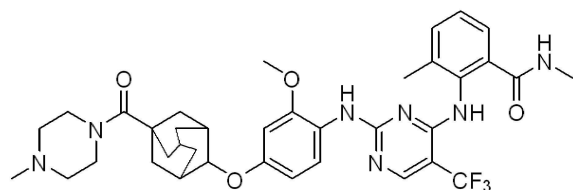
실시예 18의 단계 1에서 메틸아민 염산염 대신에 몰포린을 사용하여 실시예 18과 동일한 방법으로 표제 화합물을 합성하였다.

[0357]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.36 (m, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.52 (s, 2H), 7.38 (m, 2H), 7.34 - 7.26 (m, 1H), 6.43 (m, 1H), 6.01 (m, 2H), 4.28 (s, 1H), 3.81 (m, 3H), 3.78 - 3.65 (m, 6H), 2.87 (m, 3H), 2.41 (m, 1H), 2.31 - 2.13 (m, 6H), 2.12 - 1.95 (m, 3H), 1.92 - 1.81 (m, 1H), 1.80 - 1.67 (m, 2H), 1.65 - 1.45 (m, 2H)

[0359]

<실시예 20> 2-((2-((2-메톡시-4-((5-(4-메틸피페라진-1-카보닐)아다만탄-2-일)옥시)페닐)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)-*N*,3-다이메틸벤즈아마이드의 제조 (화합물 20)

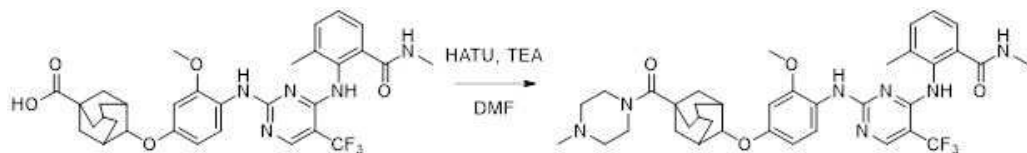


[0360]

[0361]

[단계 1] 2-((2-((2-메톡시-4-((5-(4-메틸피페라진-1-카보닐)아다만탄-2-일)옥시)페닐)아미노)-5-(트라이플루오

로메틸)피리미딘-4-일)아미노)-*N*,3-다이메틸벤즈아마이드의 제조



[0362]

[0363]

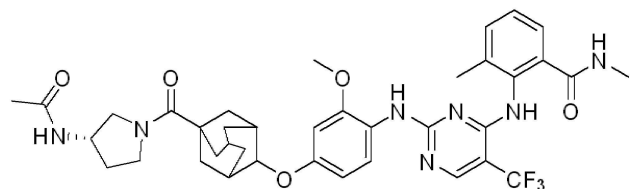
실시예 18의 단계 1에서 메틸아민 염산염 대신에 1-메틸피페라진을 사용하여 실시예 18과 동일한 방법으로 표제 화합물을 합성하였다.

[0364]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.35 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.51 (s, 2H), 7.38 (m, 2H), 7.32 - 7.26 (m, 1H), 6.50 - 6.38 (m, 1H), 6.02 (s, 2H), 4.28 (m, 1H), 3.81 (m, 3H), 3.74 (m, 4H), 2.86 (d, $J = 4.7$ Hz, 3H), 2.41 (s, 5H), 2.31 (s, 3H), 2.29 - 2.12 (m, 6H), 2.01 (m, 4H), 1.87 (m, 2H), 1.71 (m, 2H), 1.51 (m, 1H)

[0366]

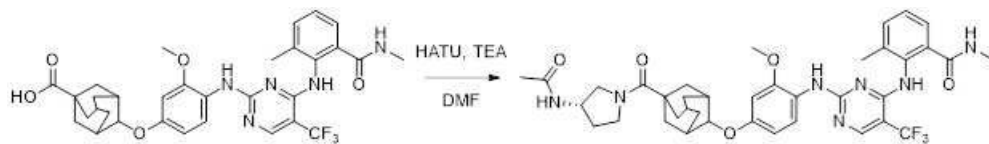
<실시예 21>
2-((2-((2-메톡시-4-((5-((*S*)-3-아세트아마이드피롤리딘-1-카보닐)아다만탄-2-일)옥시)페닐)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)-*N*,3-다이메틸벤즈아마이드의 제조 (화합물 21)



[0367]

[0368]

[단계 1] 2-((2-((2-메톡시-4-((5-((*S*)-3-아세트아마이드피롤리딘-1-카보닐)아다만탄-2-일)옥시)페닐)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)-*N*,3-다이메틸벤즈아마이드의 제조



[0369]

[0370]

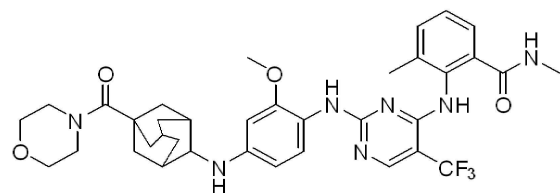
실시예 18의 단계 1에서 메틸아민 염산염 대신에 (*S*)-*N*-(피롤리딘-3-일)아세트아마이드를 사용하여 실시예 18과 동일한 방법으로 표제 화합물을 합성하였다.

[0371]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.37 (m, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.50 (s, 2H), 7.43 - 7.34 (m, 2H), 7.29 (m, 1H), 6.46 (m, 1H), 6.10 (m, 2H), 5.58 (m, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.27 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.75 - 3.52 (m, 3H), 2.86 (d, $J = 4.7$ Hz, 3H), 2.38 (m, 1H), 2.29 - 2.11 (m, 7H), 2.01 (m, 6H), 1.90 - 1.80 (m, 2H), 1.77 - 1.68 (m, 2H), 1.59 (br s, 2H), 1.50 (m, 1H)

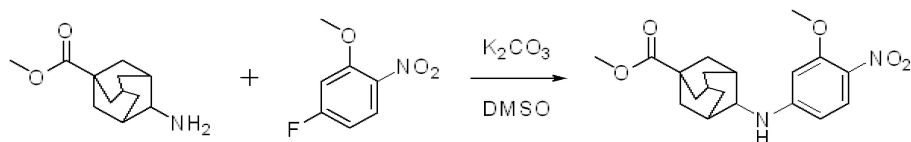
[0373]

<실시예 22> 2-((2-((2-메톡시-4-((5-(몰포린-4-카보닐)아다만탄-2-일)아미노)페닐)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)-*N*,3-다이메틸벤즈아마이드의 제조 (화합물 22)



[0374]

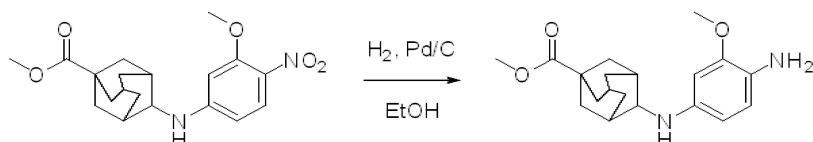
[0375] [단계 1] 4-((3-메톡시-4-나이트로페닐)아미노)아다만테인-1-카복실산 메틸의 제조



[0376]

[0377] 실시예 1의 단계 1에서 *trans*-4-아미노아다만탄-1-올 대신에 4-아미노아다만테인-1-카복실산 메틸을 사용하여 실시예 1과 동일한 방법으로 표제 화합물을 합성하였다.

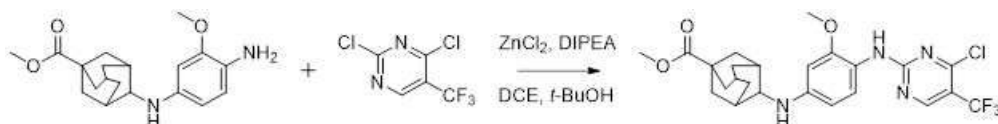
[0378] [단계 2] 4-((4-아미노-3-메톡시페닐)아미노)아다만테인-1-카복실산 메틸의 제조



[0379]

[0380] 실시예 1의 단계 2에서 (*trans*)-4-((3-메톡시-4-나이트로페닐)아미노)아다만탄-1-올 대신에 4-((3-메톡시-4-나이트로페닐)아미노)아다만테인-1-카복실산 메틸을 사용하여 실시예 1과 동일한 방법으로 표제 화합물을 합성하였다.

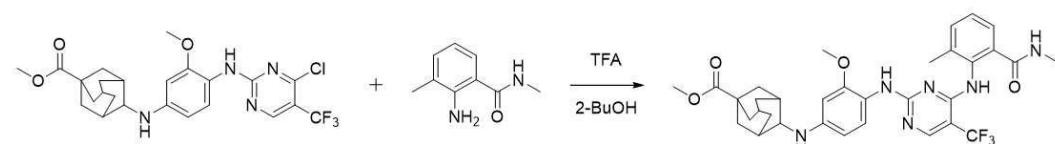
[0381] [단계 3] 4-((4-((4-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-3-메톡시페닐)아미노)아다만테인-1-카복실산 메틸의 제조



[0382]

[0383] 실시예 1의 단계 3에서 (*trans*)-4-((4-아미노-3-메톡시페닐)아미노)아다만탄-1-올 대신에 4-((4-아미노-3-메톡시페닐)아미노)아다만테인-1-카복실산 메틸을 사용하여 실시예 1과 동일한 방법으로 표제 화합물을 합성하였다.

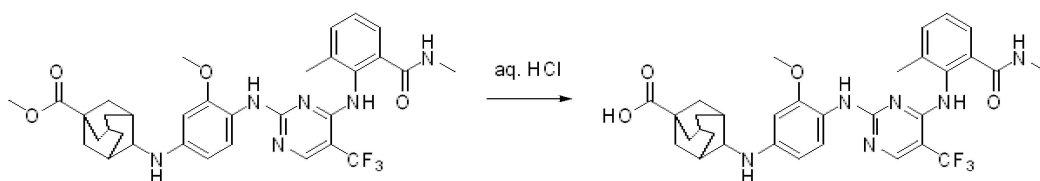
[0384] [단계 4] 4-((3-메톡시-4-((4-((2-메틸-6-(메틸카바모일)페닐)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)페닐)아미노)아다만테인-1-카복실산 메틸의 제조



[0385]

[0386] 실시예 1의 단계 4에서 (*trans*)-4-((4-((4-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-3-메톡시페닐)아미노)아다만탄-1-올 대신에 4-((4-((4-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-3-메톡시페닐)아미노)아다만테인-1-카복실산 메틸을 사용하여 실시예 1과 동일한 방법으로 표제 화합물을 합성하였다.

[0387] [단계 5] 4-((3-메톡시-4-((4-((2-메틸-6-(메틸카바모일)페닐)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)페닐)아미노)아다만테인-1-카복실산의 제조



[0388]

[0389] 실시예 17의 단계 1에서 4-(3-메톡시-4-((4-((2-메틸-6-(메틸카바모일)페닐)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)페녹시)아다만테인-1-카복실산 메틸 대신에 4-((3-메톡시-4-((4-((2-메틸-6-(메틸카바모일)페닐)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)페닐)아미노)아다만테인-1-카복실산 메틸을 사용하여

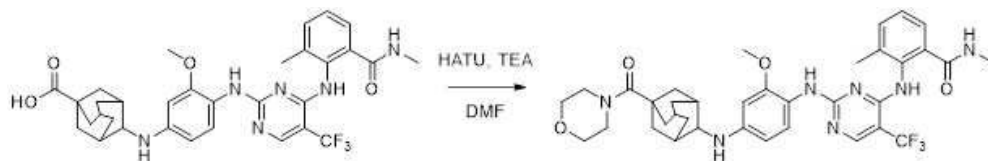
하여 실시예 17과 동일한 방법으로 표제 화합물을 합성하였다.

[0390]

[단계

6]

2-((2-((2-메톡시-4-((5-(몰포린-4-카보닐)아다만탄-2-일)아미노)페닐)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)-N,3-다이메틸벤즈아마이드의 제조



[0391]

[0392]

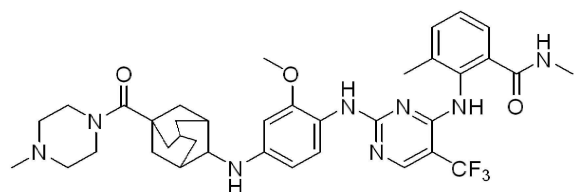
실시예 19의 단계 1에서 4-(3-메톡시-4-((4-((2-메틸-6-(메틸카바모일)페닐)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)페녹시)아다만테인-1-카복실산 대신에 4-((3-메톡시-4-((4-((2-메틸-6-(메틸카바모일)페닐)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)페닐)아미노)아다만테인-1-카복실산을 사용하여 실시예 19와 동일한 방법으로 표제 화합물을 합성하였다.

[0393]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.24 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.62 - 7.32 (m, 3H), 7.32 - 7.26 (m, 2H), 6.11 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.03 (s, 1H), 5.73 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.68 (m, 8H), 3.41 (s, 1H), 2.84 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.18 - 2.05 (m, 6H), 2.00 (s, 2H), 1.90 - 1.79 (m, 6H)

[0395]

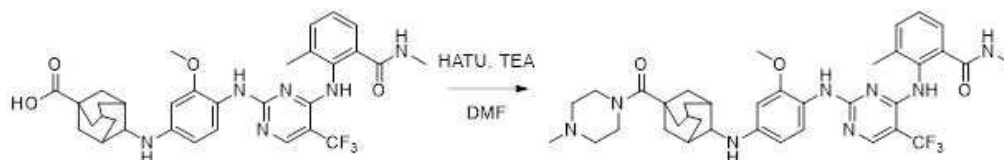
<실시예 23> 2-((2-((2-메톡시-4-((5-(4-메틸피페라진-1-카보닐)아다만탄-2-일)아미노)페닐)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)-N,3-다이메틸벤즈아마이드의 제조 (화합물 23)



[0396]

[0397]

[단계 1] 2-((2-((2-메톡시-4-((5-(4-메틸피페라진-1-카보닐)아다만탄-2-일)아미노)페닐)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)-N,3-다이메틸벤즈아마이드의 제조



[0398]

[0399]

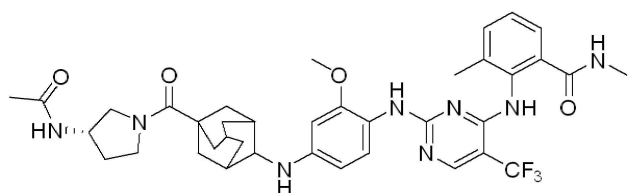
실시예 22의 단계 6에서 몰포린 대신에 1-메틸피페라진을 사용하여 실시예 22와 동일한 방법으로 표제 화합물을 합성하였다.

[0400]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.24 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.37 (m, 3H), 7.31 - 7.25 (m, 1H), 6.11 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.03 (s, 1H), 5.72 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.71 (s, 4H), 3.41 (s, 1H), 2.83 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 2.48 - 2.32 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.17 - 1.96 (m, 7H), 1.94 - 1.77 (m, 6H)

[0402]

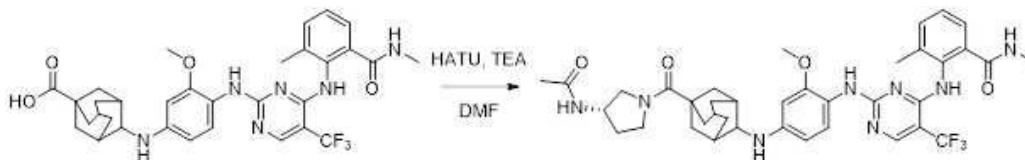
<실시예 24> 2-((2-((2-메톡시-4-((5-((S)-3-아세트아마이드피롤리딘-1-카보닐)아다만탄-2-일)아미노)페닐)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)-N,3-다이메틸벤즈아마이드의 제조 (화합물 24)



[0403]

[0404]

[단계 1] 2-((2-((2-메톡시-4-((5-((S)-3-아세트아미도피롤리딘-1-카보닐)아다만탄-2-일)아미노)페닐)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)-N,3-다이메틸벤즈아마이드의 제조



[0405]

[0406]

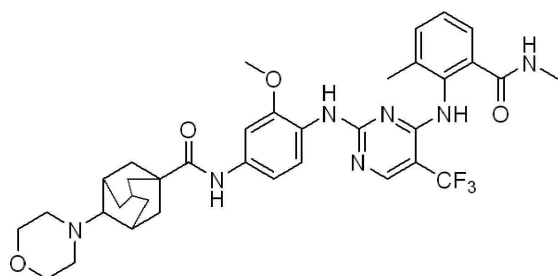
실시예 22의 단계 6에서 몰포린 대신에 (S)-N-(피롤리딘-3-일)아세트아마이드를 사용하여 실시예 22와 동일한 방법으로 표제 화합물을 합성하였다.

[0407]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.24 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.45 - 7.32 (m, 3H), 7.32 - 7.26 (m, 1H), 6.13 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.07 (s, 1H), 5.74 (s, 1H), 5.62 (m, 1H), 4.42 (m, 1H), 3.86 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.63 (m, 3H), 3.41 (s, 1H), 2.83 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.18 - 2.03 (m, 8H), 1.98 (m, 4H), 1.83 (m, 6H)

[0409]

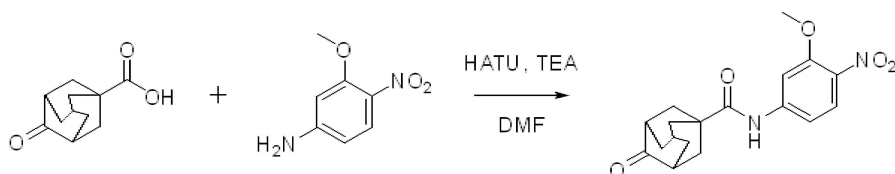
<실시예 25> N-(3-메톡시-4-((4-((2-메틸-6-(메틸카바모일)페닐)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)페닐)-4-몰포리노아다만테인-1-카복사마이드의 제조 (화합물 25)



[0410]

[0411]

[단계 1] N-(3-메톡시-4-나이트로페닐)-4-옥소아다만테인-1-카복사마이드의 제조

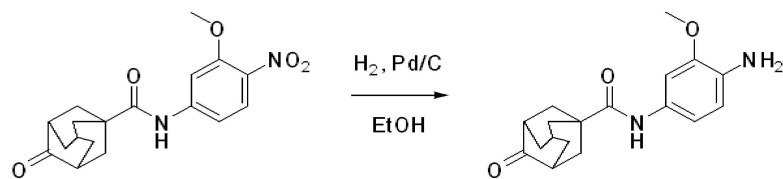


[0412]

[0413]

4-옥소아다만테인-1-카복실산, 3-메톡시-4-나이트로아닐린, 1-[비스(다이메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아아졸로[4,5-b]피리디늄 3-옥사이드 헥사플루오로포스페이트를 N,N-다이메틸폼아마이드에 녹인 후 트라이에틸아민을 가하여 5 시간 동안 상온에서 교반하였다. 반응 완료 후 반응 용액에 증류수를 가하고 아세트산 에틸로 추출하였다. 무수 황산 마그네슘으로 건조 후 여과하고 여액을 농축한 후 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

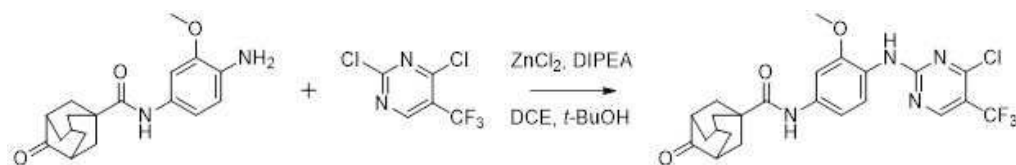
[0414] [단계 2] *N*-(4-아미노-3-메톡시페닐)-4-옥소아다만테인-1-카복사마이드의 제조



[0415]

[0416] 실시예 1의 단계 2에서 (*trans*)-4-((3-메톡시-4-나이트로페닐)아미노)아다만탄-1-올 대신에 *N*-(3-메톡시-4-나이트로페닐)-4-옥소아다만테인-1-카복사마이드를 사용하여 실시예 1과 동일한 방법으로 표제 화합물을 합성하였다.

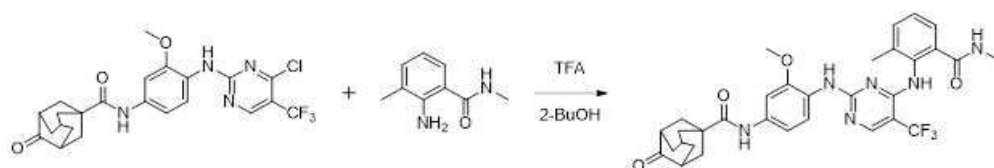
[0417] [단계 3] *N*-(4-((4-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-3-메톡시페닐)-4-옥소아다만테인-1-카복사마이드의 제조



[0418]

[0419] 실시예 1의 단계 3에서 (*trans*)-4-((4-아미노-3-메톡시페닐)아미노)아다만탄-1-올 대신에 *N*-(4-아미노-3-메톡시페닐)-4-옥소아다만테인-1-카복사마이드를 사용하여 실시예 1과 동일한 방법으로 표제 화합물을 합성하였다.

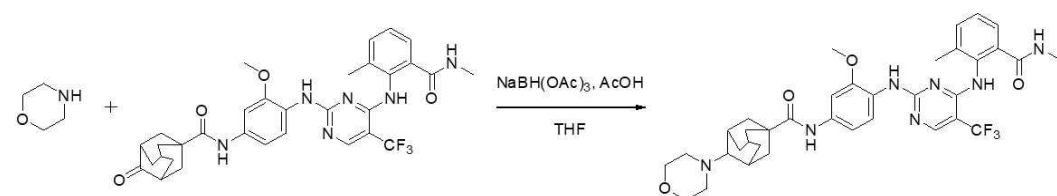
[0420] [단계 4] *N*-(3-메톡시-4-((4-((2-메틸-6-(페틸카바모일)페닐)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)페닐)-4-옥소아다만테인-1-카복사마이드의 제조



[0421]

[0422] 실시예 1의 단계 4에서 (*trans*)-4-((4-((4-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-3-메톡시페닐)아미노)아다만탄-1-올 대신에 *N*-(4-((4-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-3-메톡시페닐)-4-옥소아다만테인-1-카복사마이드를 사용하여 실시예 1과 동일한 방법으로 표제 화합물을 합성하였다.

[0423] [단계 5] *N*-(3-메톡시-4-((4-((2-메틸-6-(페틸카바모일)페닐)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)페닐)-4-몰포리노아다만테인-1-카복사마이드의 제조

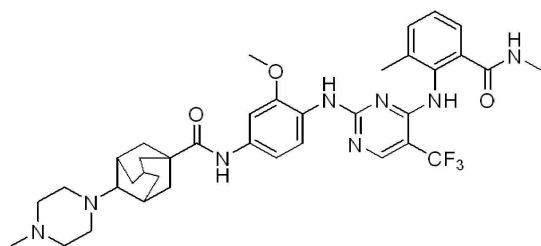


[0424]

[0425] 실시예 12의 단계 1에서 2-((2-((2-메톡시-4-((4-옥소아다만탄-1-일)옥시)페닐)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)-*N*,3-다이메틸벤즈아마이드 대신에 *N*-(3-메톡시-4-((4-((2-메틸-6-(페틸카바모일)페닐)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)페닐)-4-옥소아다만테인-1-카복사마이드를 사용하여 실시예 12와 동일한 방법으로 표제 화합물을 합성하였다.

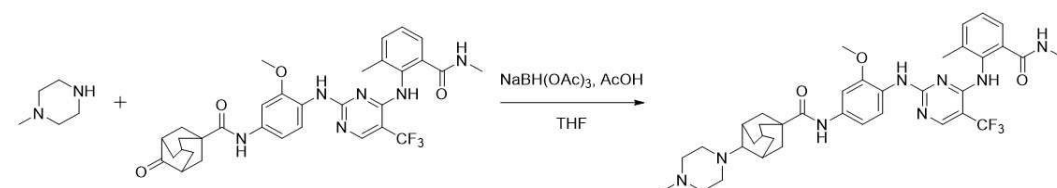
[0426] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.40 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.32 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 6.01 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.75 (m, 4H), 2.88 (m, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.16 – 2.01 (m, 6H), 1.93 (m, 4H), 1.58 (s, 3H), 1.40 (m, 2H)

[0428] <실시예 26> *N*-(3-메톡시-4-((4-((2-메틸-6-(메틸카바모일)페닐)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)페닐)-4-(4-메틸피페라진-1-일)아다만테인-1-카복사마이드의 제조 (화합물 26)



[0429]

[단계 1] *N*-(3-메톡시-4-((4-((2-메틸-6-(메틸카바모일)페닐)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)페닐)-4-(4-메틸피페라진-1-일)아다만테인-1-카복사마이드의 제조

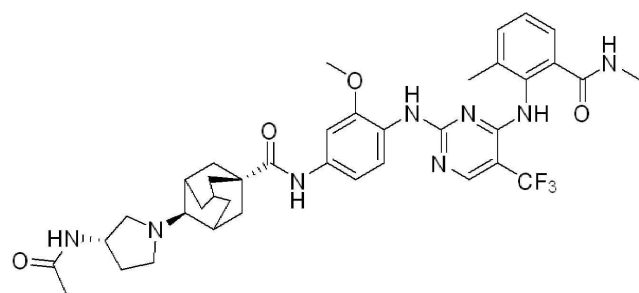


[0431]

[0432] 실시예 25의 단계 5에서 몰포린 대신에 4-메틸피페라진을 사용하여 실시예 25와 동일한 방법으로 표제 화합물을 합성하였다.

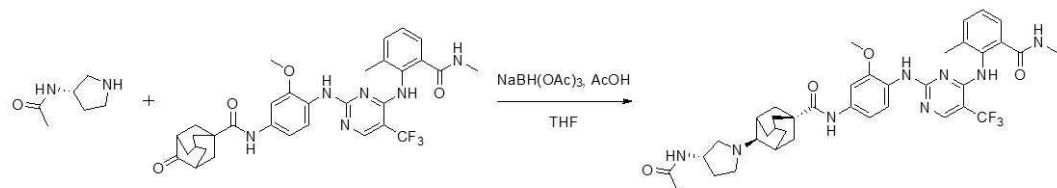
[0433] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.39 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.35 - 7.29 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.87 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H), 2.48 (s, 4H), 2.30 (s, 3H), 2.24 (s, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.07 (m, 5H), 1.92 (m, 3H), 1.68 (s, 7H), 1.38 (m, 2H)

[0435] <실시예 27> (*trans*)-4-((*S*)-3-아세트아미도피롤리딘-1-일)-*N*-(3-메톡시-4-((4-((2-메틸-6-(메틸카바모일)페닐)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)페닐)아다만테인-1-카복사마이드의 제조 (화합물 27)



[0436]

[단계 1] (*trans*)-4-((*S*)-3-아세트아미도피롤리딘-1-일)-*N*-(3-메톡시-4-((4-((2-메틸-6-(메틸카바모일)페닐)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)페닐)아다만테인-1-카복사마이드의 제조

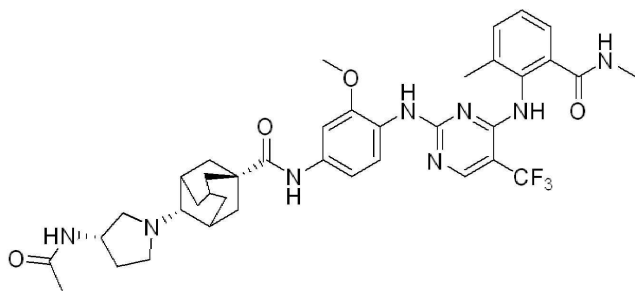


[0438]

[0439] 실시예 25의 단계 5에서 몰포린 대신에 (*S*)-*N*-(피롤리딘-3-일)아세트아마이드를 사용하여 실시예 25와 동일한 방법으로 표제 화합물을 합성하였다.

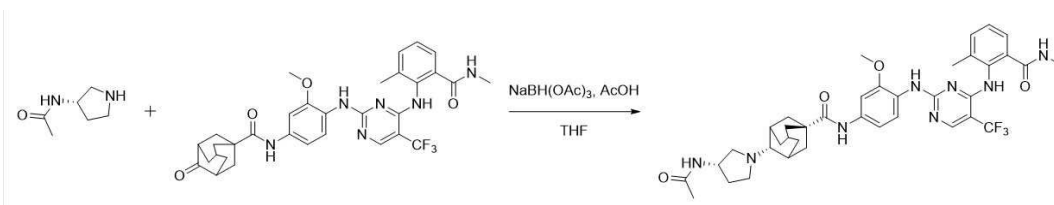
[0440] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.45 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.46 - 7.28 (m, 4H), 6.23 (s, 1H), 6.06 (s, 1H), 4.59 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.85 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.46 (m, 4H), 2.26 - 2.08 (m, 6H), 2.09 - 1.83 (m, 12H), 1.71 (m, 5H)

[0442] <실시예 28>
(*cis*)-4-((*S*)-3-아세트아마이드피롤리딘-1-일)-*N*-(3-메톡시-4-((4-((2-메틸-6-(메틸카바모일)페닐)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)페닐)아다만테인-1-카복사마이드의 제조 (화합물 28)



[0443]

[0444] [단계 1] (*cis*)-4-((*S*)-3-아세트아마이드피롤리딘-1-일)-*N*-(3-메톡시-4-((4-((2-메틸-6-(메틸카바모일)페닐)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)페닐)아다만테인-1-카복사마이드의 제조

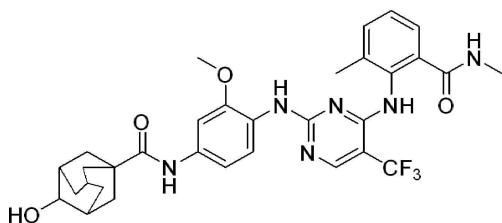


[0445]

[0446] 실시예 25의 단계 5에서 몰포린 대신에 (*S*)-*N*-(피롤리딘-3-일)아세트아마이드를 사용하여 실시예 25와 동일한 방법으로 표제 화합물을 합성하였다.

[0447] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.43 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.31 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.07 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.49 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.87 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 2.55 (s, 1H), 2.29 (s, 1H), 2.24 - 1.87 (m, 17H), 1.70 (s, 6H), 1.45 (d, 2H)

[0449] <실시예 29> 4-하이드록시-*N*-(3-메톡시-4-((4-((2-메틸-6-(메틸카바모일)페닐)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)페닐)아다만테인-1-카복사마이드의 제조 (화합물 29)



[0450]

[0451] [단계 1] 4-하이드록시-*N*-(3-메톡시-4-((4-((2-메틸-6-(메틸카바모일)페닐)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)페닐)아다만테인-1-카복사마이드의 제조

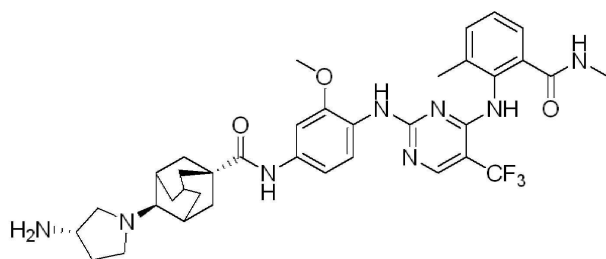


[0452]

[0453] 실시예 11의 단계 1에서 2-((2-((2-메톡시-4-((4-옥소아다만탄-1-일)옥시)페닐)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)-*N*,3-다이메틸벤즈아마이드 대신에 *N*-(3-메톡시-4-((4-((2-메틸-6-(메틸카바모일)페닐)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)페닐)-4-옥소아다만테인-1-카복사마이드를 사용하여 실시예 11과 동일한 방법으로 표제 화합물을 합성하였다.

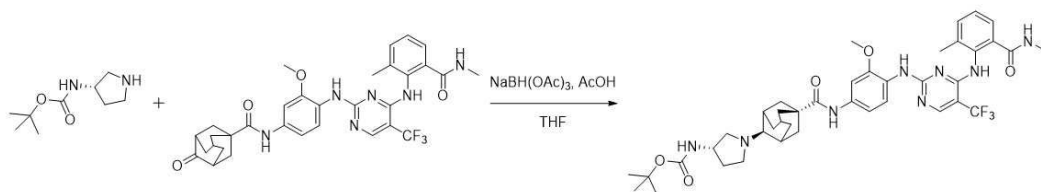
[0454] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.10 (s, 1H), 8.96 – 8.85 (m, 1H), 8.27 – 8.20 (m, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.41 – 7.23 (m, 5H), 6.86 (br s, 1H), 4.59 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.68 – 3.54 (m, 1H), 2.63 (d, J = 4.5, 3H), 2.15 – 1.96 (m, 5H), 1.88 – 1.74 (m, 7H), 1.68 (m, 1H), 1.56 (m, 1H), 1.35 – 1.27 (m, 2H)

[0456] <실시예 30> (*trans*)-4-((*S*)-3-아미노피롤리딘-1-일)-*N*-(3-메톡시-4-((4-((2-메틸-6-(메틸카바모일)페닐)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)페닐)아다만테인-1-카복사마이드의 제조 (화합물 30)



[0457]

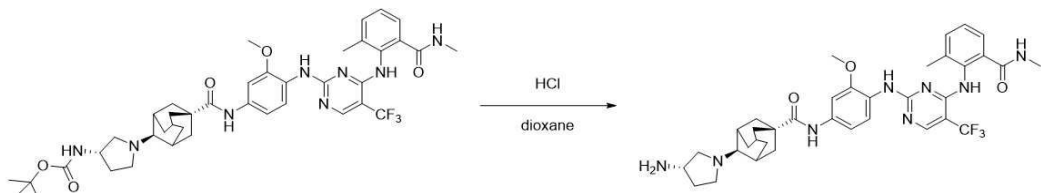
[단계 1] *tert*-부틸 ((3*S*)-1-((*trans*)-5-((3-메톡시-4-((4-((2-메틸-6-(메틸카바모일)페닐)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)페닐)카바모일)아다만탄-2-일)피롤리딘-3-일)카바메이트의 제조



[0459]

[0460] 실시예 25의 단계 5에서 몰포린 대신에 *tert*-부틸 (*S*)-피롤리딘-3-일카바메이트를 사용하여 실시예 25와 동일한 방법으로 표제 화합물을 합성하였다.

[단계 2] (*trans*)-4-((*S*)-3-아미노피롤리딘-1-일)-*N*-(3-메톡시-4-((4-((2-메틸-6-(메틸카바모일)페닐)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)페닐)아다만테인-1-카복사마이드의 제조

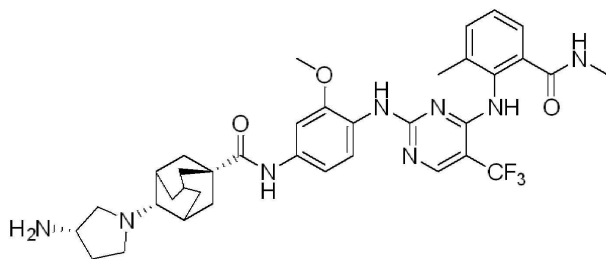


[0462]

[0463] 상기 단계 1에서 제조한 *tert*-부틸 ((3*S*)-1-((*trans*)-5-((3-메톡시-4-((4-((2-메틸-6-(메틸카바모일)페닐)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)페닐)카바모일)아다만탄-2-일)피롤리딘-3-일)카바메이트를 4 M 염산 다이옥세인 용액에 녹인 후 상온에서 교반하였다. 반응 종결을 TLC로 확인한 후 반응 용액에 NaHCO_3 포화수용액을 가하고 아세트산 에틸로 추출하였다. 무수 황산 마그네슘으로 건조 후 여과하고 여액을 농축한 후 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

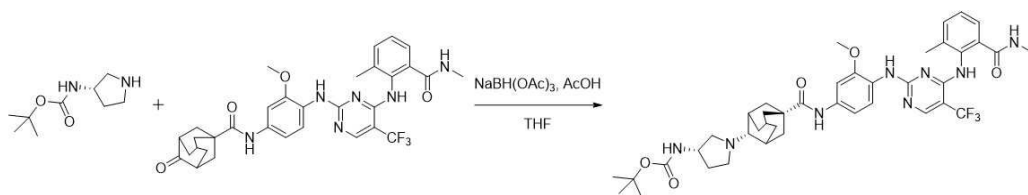
[0464] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.46 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.46 – 7.20 (m, 4H), 6.37 (m, 1H), 6.14 (m, 1H), 3.52 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.87 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.85 – 1.25 (m, 24H)

[0466] <실시예 31> (cis)-4-((S)-3-아미노피롤리딘-1-일)-N-(3-메톡시-4-((4-((2-메틸-6-(메틸카바모일)페닐)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)페닐)아다만테인-1-카복사마이드의 제조 (화합물 31)



[0467]

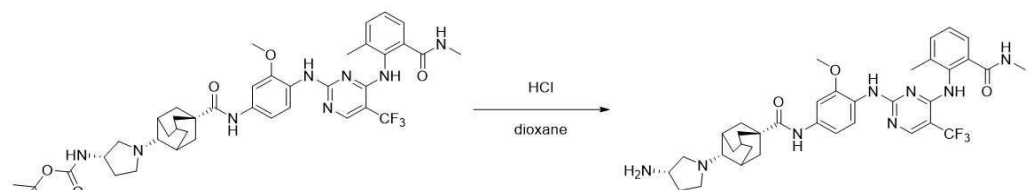
[0468] [단계 1] tert-부틸 ((3S)-1-((trans)-5-((3-메톡시-4-((4-((2-메틸-6-(메틸카바모일)페닐)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)페닐)카바모일)아다만탄-2-일)피롤리딘-3-일)카바메이트의 제조



[0469]

[0470] 실시예 25의 단계 5에서 몰포린 대신에 tert-부틸 (S)-피롤리딘-3-일카바메이트를 사용하여 실시예 25와 동일한 방법으로 표제 화합물을 합성하였다.

[0471] [단계 2] (cis)-4-((S)-3-아미노피롤리딘-1-일)-N-(3-메톡시-4-((4-((2-메틸-6-(메틸카바모일)페닐)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)페닐)아다만테인-1-카복사마이드의 제조

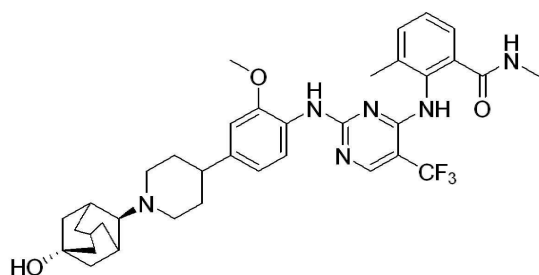


[0472]

[0473] 상기 단계 1에서 제조한 tert-부틸 ((3S)-1-((cis)-5-((3-메톡시-4-((4-((2-메틸-6-(메틸카바모일)페닐)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)페닐)카바모일)아다만탄-2-일)피롤리딘-3-일)카바메이트를 4 M 염산 다이옥세인 용액에 녹인 후 상온에서 교반하였다. 반응 종결을 TLC로 확인한 후 반응 용액에 NaHCO₃ 포화수용액을 가하고 아세트산 에틸로 추출하였다. 무수 황산 마그네슘으로 건조 후 여과하고 여액을 농축한 후 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

[0474] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.45 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.46 - 7.20 (m, 4H), 6.36 (m, 1H), 6.14 (m, 1H), 3.52 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.87 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.85 - 1.25 (m, 24H)

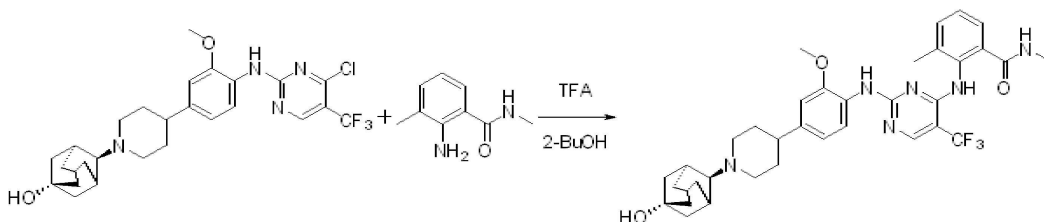
[0476] <실시예 32> 2-((2-((4-(1-((trans)-5-하이드록시아다만탄-2-일)피롤리딘-4-일)-2-메톡시페닐)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)-N,3-다이메틸벤즈아마이드의 제조 (화합물 32)



[0477]

[0478]

[단계 1] 2-((2-((4-(1-((*trans*)-5-하이드록시아다만탄-2-일)피페리딘-4-일)-2-메톡시페닐)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)-*N*,3-다이메틸벤즈아마이드의 제조



[0479]

[0480]

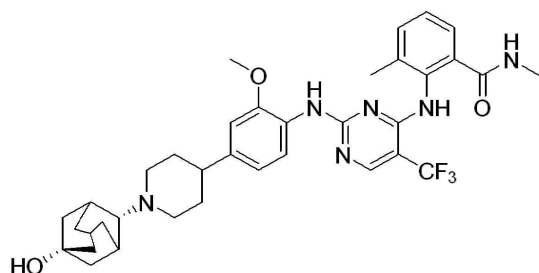
실시예 1의 단계 4에서 (*trans*)-4-((4-((4-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-3-메톡시페닐)아미노)아다만탄-1-올 대신에 (*trans*)-4-(4-(4-((4-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-3-메톡시페닐)피페리딘-1-일)아다만탄-1-올을 사용하여 실시예 1과 동일한 방법으로 표제 화합물을 합성하였다.

[0481]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.38 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.69 (br s, 1H), 7.46 – 7.28 (m, 3H), 6.70 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.41 (br s, 1H), 6.06 (br s, 1H), 5.98 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.09 (m, 2H), 2.89 (m, 2H), 2.86 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 2.72 – 2.59 (m, 2H), 2.53 (m, 1H), 2.37 (m, 1H), 2.31 (m, 1H), 2.24 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.13 – 1.20 (m, 13H)

[0483]

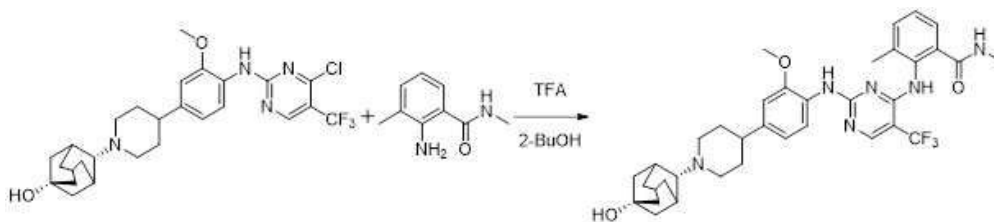
<실시예 33> 2-((2-((4-(1-((*cis*)-5-하이드록시아다만탄-2-일)피페리딘-4-일)-2-메톡시페닐)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)-*N*,3-다이메틸벤즈아마이드의 제조 (화합물 33)



[0484]

[0485]

[단계 1] 2-((2-((4-(1-((*cis*)-5-하이드록시아다만탄-2-일)피페리딘-4-일)-2-메톡시페닐)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)-*N*,3-다이메틸벤즈아마이드의 제조



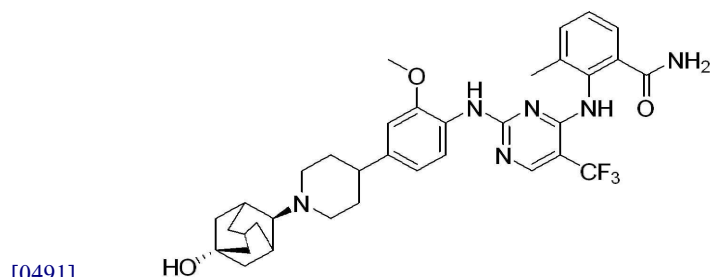
[0486]

[0487]

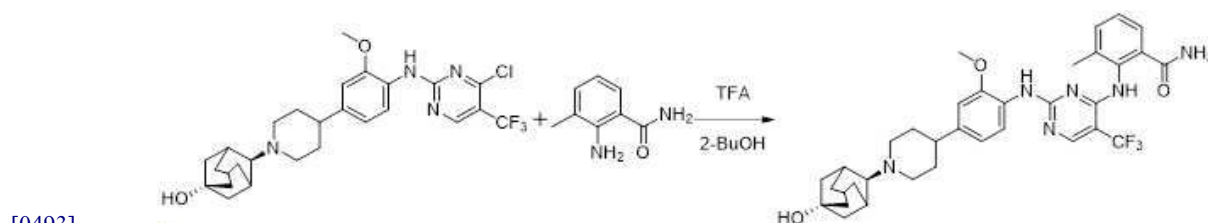
실시예 1의 단계 4에서 (*trans*)-4-((4-((4-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-3-메톡시페닐)아미노)아다만탄-1-올 대신에 (*cis*)-4-(4-(4-((4-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-3-메톡시페닐)피페리딘-1-일)아다만탄-1-올을 사용하여 실시예 1과 동일한 방법으로 표제 화합물을 합성하였다.

[0488] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.38 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.69 (br s, 1H), 7.46 - 7.28 (m, 3H), 6.70 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.41 (br s, 1H), 6.06 (br s, 1H), 5.99 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.09 (m, 2H), 2.89 (m, 2H), 2.87 (d, $J = 4.9$ Hz, 3H), 2.72 - 2.59 (m, 2H), 2.53 (m, 1H), 2.38 (m, 1H), 2.31 (m, 1H), 2.24 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.13 - 1.20 (m, 13H)

[0490] <실시예 34> 2-((2-((4-(1-((*trans*)-5-하이드록시아다만탄-2-일)피페리딘-4-일)-2-메톡시페닐)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)-3-메틸벤즈아마이드의 제조 (화합물 34)



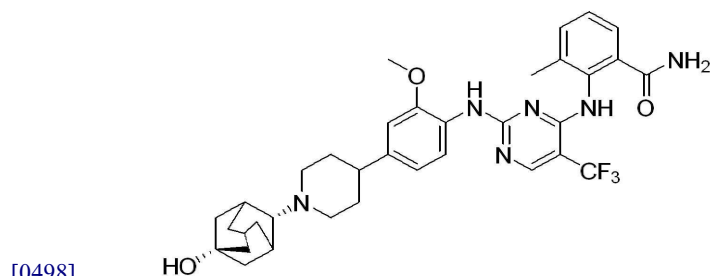
[0492] [단계 1] 2-((2-((4-(1-((*trans*)-5-하이드록시아다만탄-2-일)피페리딘-4-일)-2-메톡시페닐)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)-3-메틸벤즈아마이드의 제조



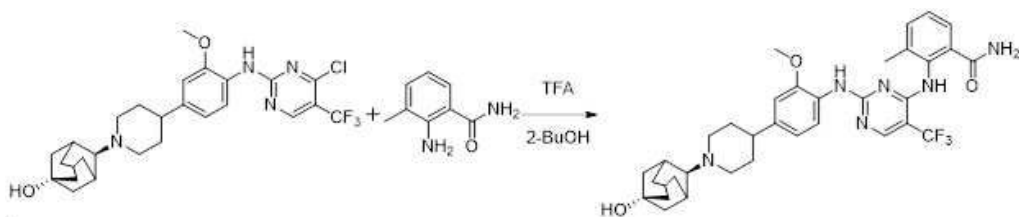
[0494] 실시예 32의 단계 1에서 2-아미노-N,3-다이메틸벤즈아마이드 대신에 2-아미노-3-메틸벤즈아마이드를 사용하여 실시예 32와 동일한 방법으로 표제 화합물을 합성하였다.

[0495] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.39 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.70 (br s, 1H), 7.54 - 7.43 (m, 2H), 7.35 (m, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.41 (br s, 1H), 6.04 (br s, 1H), 5.57 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.09 (m, 2H), 2.87 (m, 2H), 2.63 (m, 2H), 2.53 (m, 1H), 2.37 (m, 1H), 2.31 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.13 - 1.20 (m, 14H)

[0497] <실시예 35> 2-((2-((4-(1-((*cis*)-5-하이드록시아다만탄-2-일)피페리딘-4-일)-2-메톡시페닐)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)-3-메틸벤즈아마이드의 제조 (화합물 35)



[0499] [단계 1] 2-((2-((4-(1-((*cis*)-5-하이드록시아다만탄-2-일)피페리딘-4-일)-2-메톡시페닐)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)-3-메틸벤즈아마이드의 제조



[0500]

[0501]

실시예 33의 단계 1에서 2-아미노-N,3-다이메틸벤즈아마이드 대신에 2-아미노-3-메틸벤즈아마이드를 사용하여 실시예 33과 동일한 방법으로 표제 화합물을 합성하였다.

[0502]

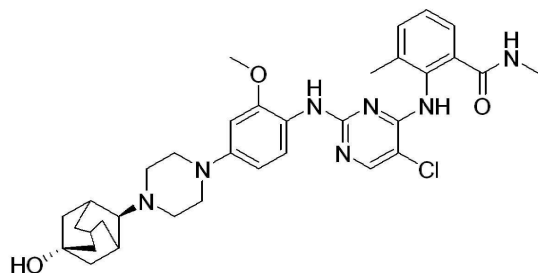
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.41 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.70 (br s, 1H), 7.53 - 7.44 (m, 2H), 7.35 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.41 (br s, 1H), 6.03 (br s, 1H), 5.59 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.09 (m, 2H), 2.87 (m, 2H), 2.63 (m, 2H), 2.53 (m, 1H), 2.37 (m, 1H), 2.31 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.13 - 1.20 (m, 14H)

[0504]

<실시예

36>

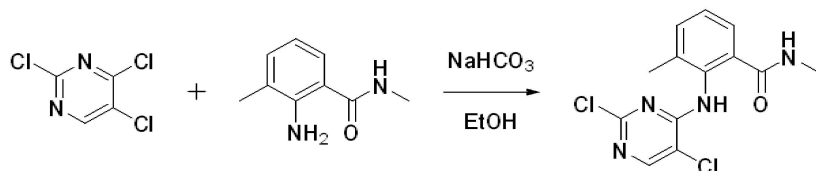
2-((5-클로로-2-((4-(4-((*trans*)-5-하이드록시아다만탄-2-일)피페라진-1-일)-2-메톡시페닐)아미노)-피리미딘-4-일)아미노)-N,3-다이메틸벤즈아마이드의 제조 (화합물 36)



[0505]

[0506]

[단계 1] 2-((2,5-다이클로로피리미딘-4-일)아미노)-N,3-다이메틸벤즈아마이드의 제조



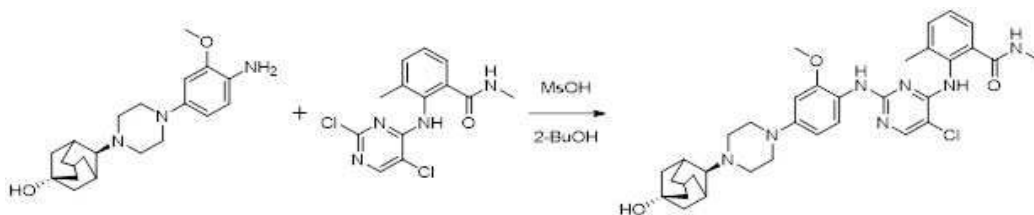
[0507]

[0508]

2-아미노-N,3-다이메틸벤즈아마이드와 NaHCO_3 를 에탄올에 녹인 후 2,4,5-트라이클로로피리미딘을 넣고 80°C 에서 교반하였다. 반응 종결을 TLC로 확인한 후 용매를 농축하고 생성된 고체를 아세트산 에틸에 녹여 증류수로 닦아냈다. 무수 황산 마그네슘으로 건조 후 여과하고 여액을 농축한 후 아세토나이트릴: 증류수= 20: 1로 재결정하여 표제 화합물을 얻었다.

[0509]

[단계 2] 2-((5-클로로-2-((4-(4-((*trans*)-5-하이드록시아다만탄-2-일)피페라진-1-일)-2-메톡시페닐)아미노)-피리미딘-4-일)아미노)-N,3-다이메틸벤즈아마이드의 제조



[0510]

[0511]

4-(4-(4-아미노-3-메톡시페닐)피페라진-1-일)아다만탄-1-올 과 상기 단계 1에서 제조한 2-((2,5-다이클로로피리미딘-4-일)아미노)-N,3-다이메틸벤즈아마이드를 2-부탄올에 녹인 후 메탄설폰산을 넣고 120°C 에서 교반하였다. 반응 완료 후 반응 용액에 증류수를 가하고 아세트산 에틸로 추출하였다. 무수 황산 마그네슘으로 건조 후 여과

하고 여액을 농축한 후 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

[0512] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.66 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.45 - 7.16 (m, 5H), 6.48 (m, 2H), 6.18 (m, 1H), 6.07 (br s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.09 (m, 4H), 2.87 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.62 (m, 4H), 2.34 - 2.26 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.14 - 1.98 (m, 4H), 1.83 - 1.61 (m, 5H), 1.42 - 1.24 (m, 3H)

[0514] <실시예 37> 메틸 (*trans*)-4-(4-(3-메톡시-4-((4-((2-메틸-6-(메틸카바모일)페닐)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)페닐)피페라진-1-일)아다만테인-1-카복실레이트의 제조 (화합물 37)

[0515]

[0516] [단계 1] 메틸 (*trans*)-4-(4-(4-((4-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-3-메톡시페닐)피페라진-1-일)아다만테인-1-카복실레이트의 제조

[0517]

[0518] 실시예 1의 단계 3에서 (*trans*)-4-((4-아미노-3-메톡시페닐)아미노)아다만탄-1-올 대신에 메틸 (*trans*)-4-(4-(4-아미노-3-메톡시페닐)피페라진-1-일)아다만테인-1-카복실레이트를 사용하여 실시예 1과 동일한 방법으로 표제 화합물을 합성하였다.

[0519] [단계 2] 메틸 (*trans*)-4-(4-(3-메톡시-4-((4-((2-메틸-6-(메틸카바모일)페닐)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)페닐)피페라진-1-일)아다만테인-1-카복실레이트의 제조

[0520]

[0521] 실시예 1의 단계 4에서 (*trans*)-4-((4-((4-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-3-메톡시페닐)아미노)아다만탄-1-올 대신에 메틸 (*trans*)-4-(4-(4-((4-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-3-메톡시페닐)피페라진-1-일)아다만테인-1-카복실레이트를 사용하여 실시예 1과 동일한 방법으로 표제 화합물을 합성하였다.

[0522] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.28 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.40 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.31 - 7.26 (m, 1H), 6.47 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.15 - 5.95 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.09 (m, 4H), 2.84 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.60 (m, 4H), 2.25 - 2.14 (m, 4H), 2.13 - 2.05 (m, 2H), 2.04 - 1.92 (m, 2H), 1.91 - 1.82 (m, 3H), 1.73 - 1.62 (m, 2H), 1.40 - 1.33 (m, 2H), 1.31 - 1.20 (m, 2H)

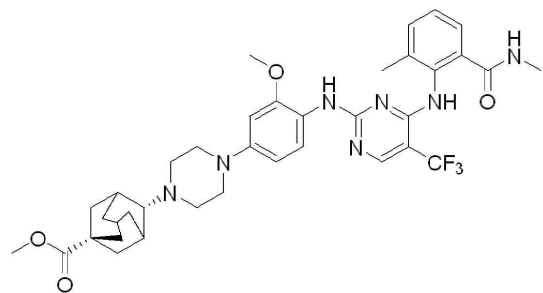
[0524]

<실시예

38>

메틸

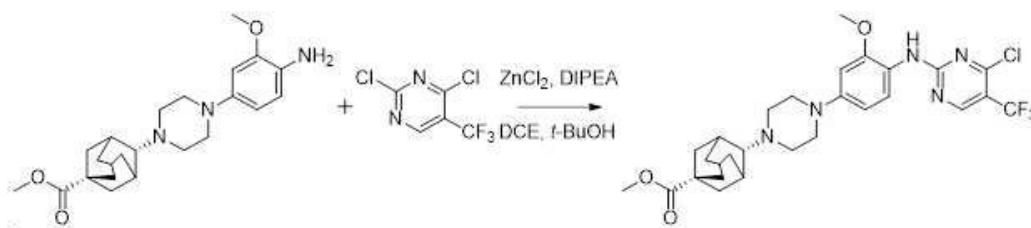
(*cis*)-4-(4-(3-메톡시-4-((4-((2-메틸-6-(메틸카바모일)페닐)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)페닐)피페라진-1-일)아다만테인-1-카복실레이트의 제조 (화합물 38)



[0525]

[0526]

[단계 1] 메틸 (*cis*)-4-(4-(4-((4-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-3-메톡시페닐)피페라진-1-일)아다만테인-1-카복실레이트의 제조



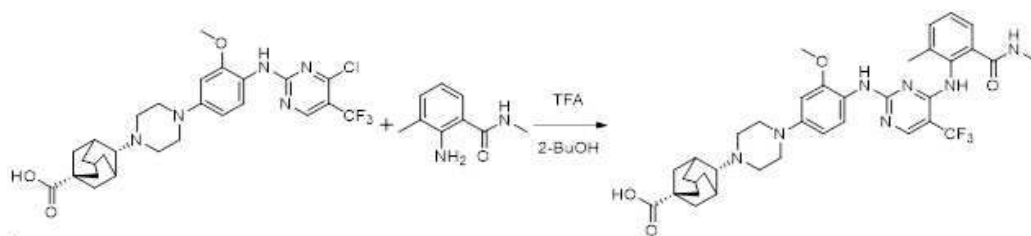
[0527]

[0528]

실시예 1의 단계 3에서 (*trans*)-4-((4-((4-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-3-메톡시페닐)아미노)아다만탄-1-올 대신에 메틸 (*cis*)-4-(4-(4-((4-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-3-메톡시페닐)피페라진-1-일)아다만테인-1-카복실레이트를 사용하여 실시예 1과 동일한 방법으로 표제 화합물을 합성하였다.

[0529]

[단계 2] 메틸 (*cis*)-4-(4-(3-메톡시-4-((4-((2-메틸-6-(메틸카바모일)페닐)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)페닐)피페라진-1-일)아다만테인-1-카복실레이트의 제조



[0530]

[0531]

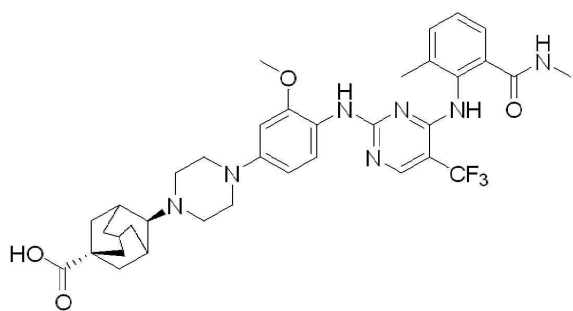
실시예 1의 단계 4에서 (*trans*)-4-((4-((4-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-3-메톡시페닐)아미노)아다만탄-1-올 대신에 메틸 (*cis*)-4-(4-(4-((4-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-3-메톡시페닐)피페라진-1-일)아다만테인-1-카복실레이트를 사용하여 실시예 1과 동일한 방법으로 표제 화합물을 합성하였다.

[0532]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.27 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.41 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.31 - 7.26 (m, 1H), 6.47 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.15 - 5.95 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.09 (m, 4H), 2.84 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H), 2.60 (m, 4H), 2.28 - 2.13 (m, 5H), 2.07 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 1.90 - 1.77 (m, 4H), 1.75 - 1.48 (m, 6H)

[0534]

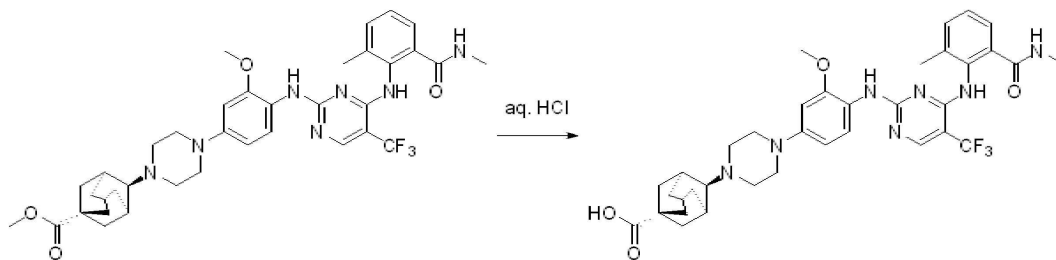
<실시예 39> (*trans*)-4-(4-(3-메톡시-4-((4-((2-메틸-6-(메틸카바모일)페닐)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)페닐)피페라진-1-일)아다만테인-1-카복실산의 제조 (화합물 39)



[0535]

[0536]

[단계 1] (*trans*)-4-(4-(3-메톡시-4-((4-((2-메틸-6-(메틸카바모일)페닐)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)페닐)피페라진-1-일)아다만테인-1-카복실산의 제조



[0537]

[0538]

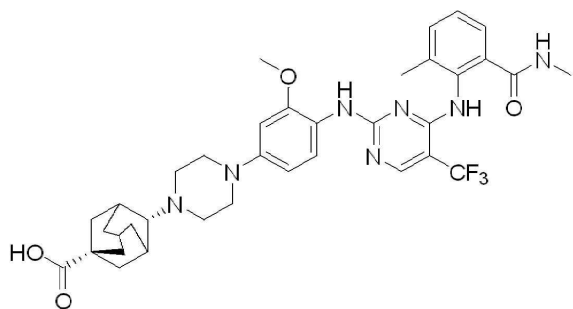
실시예 17의 단계 1에서 4-(3-메톡시-4-((4-((2-메틸-6-(메틸카바모일)페닐)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)페녹시)아다만테인-1-카복실산 메틸 대신에 메틸 (*trans*)-4-(4-(3-메톡시-4-((4-((2-메틸-6-(메틸카바모일)페닐)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)페닐)피페라진-1-일)아다만테인-1-카복실레이트를 사용하여 실시예 17과 동일한 방법으로 표제 화합물을 합성하였다.

[0539]

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.20 (s, 1H), 7.48 – 7.32 (m, 3H), 6.56 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.12 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.13 (m, 4H), 2.79 (s, 3H), 2.71 (m, 4H), 2.30 – 2.22 (m, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.15 – 2.08 (m, 2H), 2.06 – 1.99 (m, 2H), 1.96 – 1.84 (m, 5H), 1.48 – 1.40 (m, 2H)

[0541]

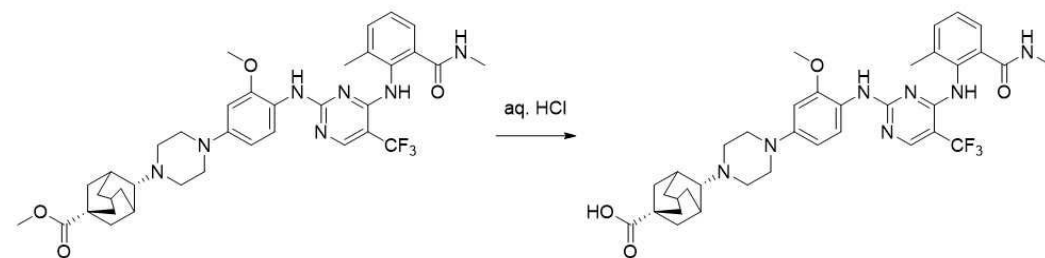
<실시예 40> (*cis*)-4-(4-(3-메톡시-4-((4-((2-메틸-6-(메틸카바모일)페닐)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)페닐)피페라진-1-일)아다만테인-1-카복실산의 제조 (화합물 40)



[0542]

[0543]

[단계 1] (*cis*)-4-(4-(3-메톡시-4-((4-((2-메틸-6-(메틸카바모일)페닐)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)페닐)피페라진-1-일)아다만테인-1-카복실산의 제조

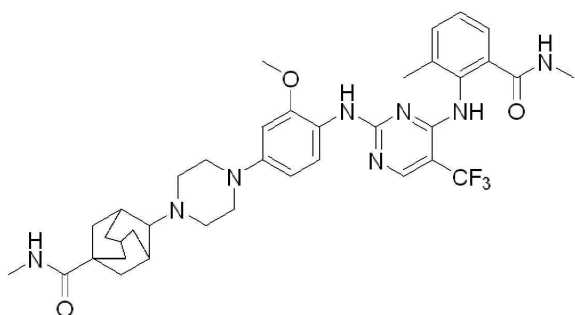


[0544]

[0545] 실시예 17의 단계 1에서 4-(3-메톡시-4-((4-((2-메틸-6-(메틸카바모일)페닐)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)페녹시)아다만테인-1-카복실산 메틸 대신에 메틸 (*cis*)-4-(4-(3-메톡시-4-((4-((2-메틸-6-(메틸카바모일)페닐)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)페닐)피페라진-1-일)아다만테인-1-카복실레이트를 사용하여 실시예 17과 동일한 방법으로 표제 화합물을 합성하였다.

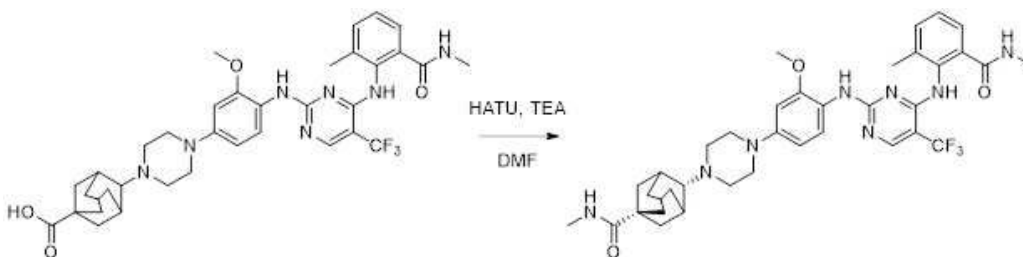
[0546] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.21 (s, 1H), 7.49 – 7.33 (m, 3H), 6.57 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.13 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.14 (m, 4H), 2.80 (s, 3H), 2.72 (m, 4H), 2.31 – 2.23 (m, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.16 – 2.09 (m, 2H), 2.07 – 2.00 (m, 2H), 1.97 – 1.85 (m, 5H), 1.49 – 1.41 (m, 2H)

[0548] <실시예 41> 4-(4-(3-메톡시-4-((4-((2-메틸-6-(메틸카바모일)페닐)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)페닐)피페라진-1-일)-*N*-메틸아다만테인-1-카복실사마이드의 제조 (화합물 41)



[0549]

[0550] [단계 1] 4-(4-(3-메톡시-4-((4-((2-메틸-6-(메틸카바모일)페닐)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)페닐)피페라진-1-일)-*N*-메틸아다만테인-1-카복실사마이드의 제조

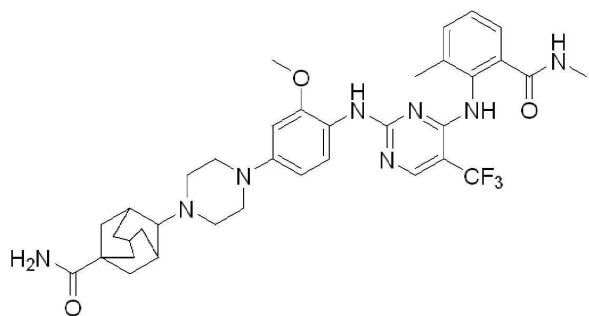


[0551]

[0552] 실시예 18의 단계 1에서 4-(3-메톡시-4-((4-((2-메틸-6-(메틸카바모일)페닐)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)페녹시)아다만테인-1-카복실산 대신에 4-(4-(3-메톡시-4-((4-((2-메틸-6-(메틸카바모일)페닐)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)페닐)피페라진-1-일)아다만테인-1-카복실산을 사용하여 실시예 18과 동일한 방법으로 표제 화합물을 합성하였다.

[0553] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.19 (s, 1H), 7.47 – 7.31 (m, 3H), 6.55 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.11 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.12 (m, 4H), 2.80 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 2.70 (m, 4H), 2.29 – 2.21 (m, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.14 – 2.07 (m, 2H), 2.05 – 1.98 (m, 2H), 1.95 – 1.83 (m, 5H), 1.47 – 1.39 (m, 2H)

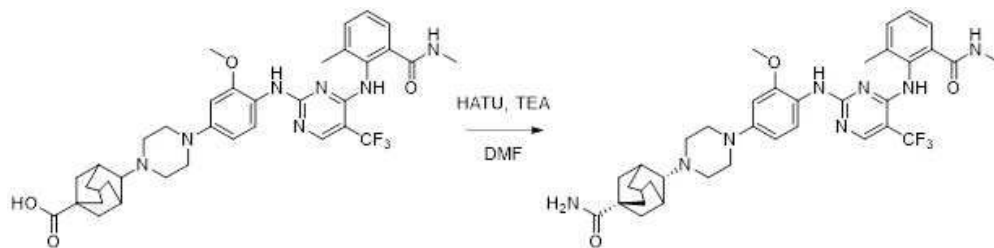
[0555] <실시예 42> 4-(4-(3-메톡시-4-((4-((2-메틸-6-(메틸카바모일)페닐)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)페닐)피페라진-1-일)아다만테인-1-카복실사마이드의 제조 (화합물 42)



[0556]

[0557]

[단계 1] 4-(4-(3-메톡시-4-((4-((2-메틸-6-(메틸카바모일)페닐)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)페닐)피페라진-1-일)아다만테인-1-카복실사마이드의 제조



[0558]

[0559]

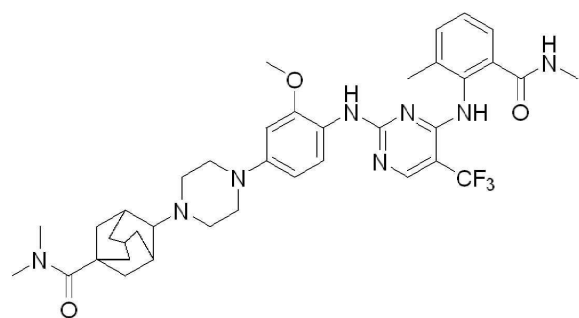
실시예 41의 단계 1에서 메틸아민 염산염 대신에 암모늄 클로라이드를 사용하여 실시예 41과 동일한 방법으로 표제 화합물을 합성하였다.

[0560]

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.19 (s, 1H), 7.47 - 7.31 (m, 3H), 6.55 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.11 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.12 (m, 4H), 2.78 (s, 3H), 2.70 (m, 4H), 2.29 - 2.21 (m, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.14 - 2.07 (m, 2H), 2.05 - 1.98 (m, 2H), 1.95 - 1.83 (m, 5H), 1.47 - 1.39 (m, 2H)

[0562]

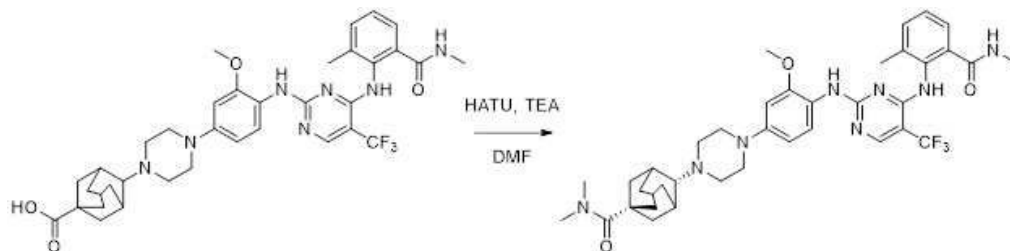
<실시예 43> 4-(4-(3-메톡시-4-((4-((2-메틸-6-(메틸카바모일)페닐)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)페닐)피페라진-1-일)-*N,N*-다이메틸아다만테인-1-카복실사마이드의 제조 (화합물 43)



[0563]

[0564]

[단계 1] 4-(4-(3-메톡시-4-((4-((2-메틸-6-(메틸카바모일)페닐)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)페닐)피페라진-1-일)-*N,N*-아다만테인-1-카복실사마이드의 제조



[0565]

[0566]

실시예 41의 단계 1에서 메틸아민 염산염 대신에 다이메틸아민 염산염을 사용하여 실시예 41과 동일한 방법으로 표제 화합물을 합성하였다.

[0567] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.19 (s, 1H), 7.47 - 7.31 (m, 3H), 6.55 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.11 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.12 (m, 4H), 2.98, (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 2.70 (m, 4H), 2.29 - 2.21 (m, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.14 - 2.07 (m, 2H), 2.05 - 1.98 (m, 2H), 1.95 - 1.83 (m, 5H), 1.47 - 1.39 (m, 2H)

[0569] <실시예 44> 2-((2-((4-(4-(5-아미노아다만탄-2-일)피페라진-1-일)-2-메톡시페닐)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)-*N*,3-다이메틸벤즈아마이드의 제조 (화합물 44)



[0571] [단계 1] (9*H*-플루오렌-9-일)메틸 (4-(4-(4-((4-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-3-메톡시페닐)피페라진-1-일)아다만탄-1-일)카바메이트의 제조

[0572]

[0573] 실시예 1의 단계 3에서 (*trans*)-4-((4-아미노-3-메톡시페닐)아미노)아다만탄-1-올 대신에 (9*H*-플루오렌-9-일)메틸 (4-(4-(4-아미노-3-메톡시페닐)피페라진-1-일)아다만탄-1-일)카바메이트를 사용하여 실시예 1과 동일한 방법으로 표제 화합물을 합성하였다.

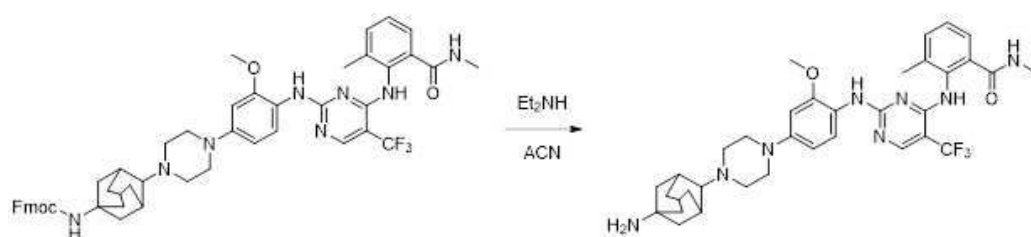
[0574] [단계 2] (9*H*-플루오렌-9-일)메틸 (4-(4-(3-메톡시-4-((4-((2-메틸-6-(메틸카바모일)페닐)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)페닐)피페라진-1-일)아다만탄-1-일)카바메이트의 제조

[0575]

[0576] 실시예 1의 단계 4에서 (*trans*)-4-((4-((4-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-3-메톡시페닐)아미노)아다만탄-1-올 대신에 메틸 (*trans*)-4-(4-(4-((4-클로로-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-3-메톡시페닐)피페라진-1-일)아다만테인-1-카복실레이트를 사용하여 실시예 1과 동일한 방법으로 표제 화합물을 합성하였다.

[0577] [단계 3] 2-((2-((4-(4-(5-아미노아다만탄-2-일)피페라진-1-일)-2-메톡시페닐)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)-*N*,3-다이메틸벤즈아마이드의 제조

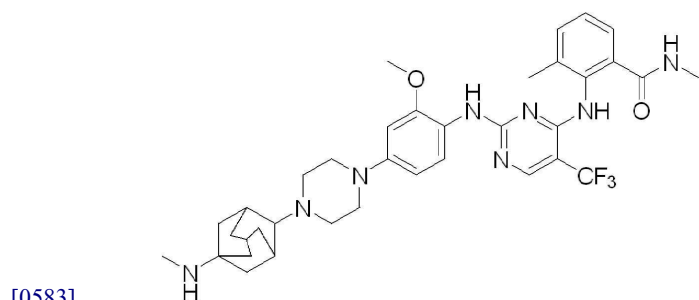
[0578]



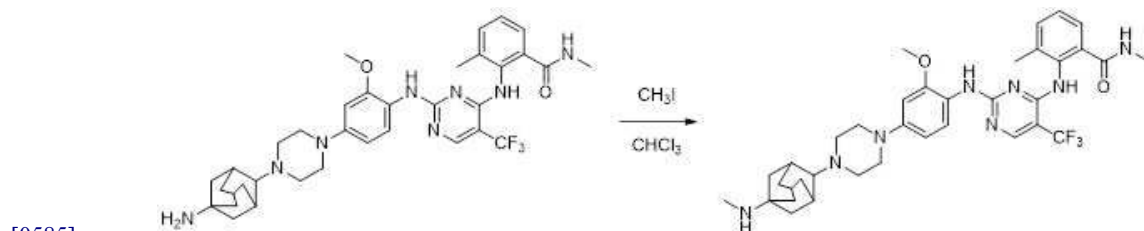
[0579] 상기 단계 2에서 제조한 (9H-플루오렌-9-일)메틸 (4-(4-(3-메톡시-4-((4-(2-메틸-6-(메틸카바모일)페닐)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)페닐)피페라진-1-일)아다만탄-1-일)카바메이트를 아세트나이트릴에 녹인 후 ice bath에서 냉각하였다. 다이에틸아민을 천천히 적가하였다. 0℃에서 1시간 교반한 후 상온에서 15시간 교반하였다. 용매를 감압 농축하고 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

[0580] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.27 (s, 2H, overlapped), 7.42 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.32 - 7.27 (m, 1H), 6.48 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.10 (br s, 1H), 6.01 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.10 (m, 4H), 2.85 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.62 (m, 4H), 2.34 - 2.26 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.14 - 1.98 (m, 4H), 1.83 - 1.61 (m, 5H), 1.42 - 1.24 (m, 3H)

[0582] <실시예 45> 2-((2-((4-(4-(5-메틸아미노아다만탄-2-일)피페라진-1-일)-2-메톡시페닐)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)-N,3-다이메틸벤즈아마이드의 제조 (화합물 45)



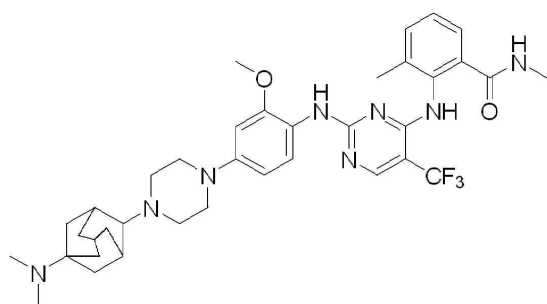
[0584] [단계 1] 2-((2-((4-(4-(5-메틸아미노아다만탄-2-일)피페라진-1-일)-2-메톡시페닐)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)-N,3-다이메틸벤즈아마이드의 제조



[0586] 상기 실시예 44에서 제조한 2-((2-((4-(4-(5-아미노아다만탄-2-일)피페라진-1-일)-2-메톡시페닐)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)-N,3-다이메틸벤즈아마이드를 클로로포름에 녹이고 포타슘 카보네이트를 가하여 교반하였다. 아이오도메테인을 1당량 천천히 가한 후 상온에서 교반하였다. 용매를 감압 농축하고 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

[0587] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.27 (s, 2H, overlapped), 7.42 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.32 - 7.27 (m, 1H), 6.48 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.10 (br s, 1H), 6.01 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.10 (m, 4H), 2.85 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.62 (m, 4H), 2.55 (s, 3H), 2.34 - 2.26 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.14 - 1.98 (m, 4H), 1.83 - 1.61 (m, 5H), 1.42 - 1.24 (m, 3H)

[0589] <실시예 46> 2-((2-((4-(4-(5-다이메틸아미노아다만탄-2-일)피페라진-1-일)-2-메톡시페닐)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)-N,3-다이메틸벤즈아마이드의 제조 (화합물 46)



[0590]

[0591] [단계 1] 2-((2-((4-(4-(5-다이메틸아미노아다만탄-2-일)피페라진-1-일)-2-메톡시페닐)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)-N,3-다이메틸벤즈아마이드의 제조

[0592]

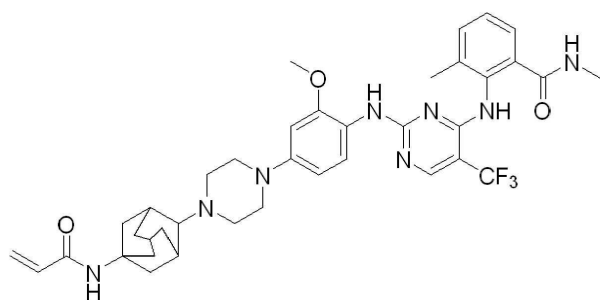
[0593] 상기 실시예 44에서 제조한 2-((2-((4-(4-(5-아미노아다만탄-2-일)피페라진-1-일)-2-메톡시페닐)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)-N,3-다이메틸벤즈아마이드를 클로로포름에 녹이고 포타슘 카보네이트를 가하여 교반하였다. 아이오도메테인(2 equiv.)을 천천히 가한 후 상온에서 교반하였다. 용매를 감압 농축하고 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

[0594]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.27 (s, 2H, overlapped), 7.42 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.32 - 7.27 (m, 1H), 6.48 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.10 (br s, 1H), 6.01 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.10 (m, 4H), 2.85 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H), 2.62 (m, 4H), 2.34 - 2.26 (m, 1H), 2.24 (s, 6H), 2.22 (s, 3H), 2.14 - 1.98 (m, 4H), 1.83 - 1.61 (m, 5H), 1.42 - 1.24 (m, 3H)

[0596]

<실시예 47> 2-((2-((4-(4-(5-아크릴아미도아다만탄-2-일)피페라진-1-일)-2-메톡시페닐)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)-N,3-다이메틸벤즈아마이드의 제조 (화합물 47)



[0597]

[0598] [단계 1] 2-((2-((4-(4-(5-아크릴아미도아다만탄-2-일)피페라진-1-일)-2-메톡시페닐)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)-N,3-다이메틸벤즈아마이드의 제조

[0599]

[0600] 상기 실시예 44에서 제조한 2-((2-((4-(4-(5-아미노아다만탄-2-일)피페라진-1-일)-2-메톡시페닐)아미노)-5-(트라이플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)-N,3-다이메틸벤즈아마이드를 클로로포름에 녹이고 포타슘 카보네이트

를 가하여 교반하였다. 아크릴로일 클로라이드를 천천히 가한 후 상온에서 교반하였다. 용매를 감압 농축하고 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

[0601] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.27 (s, 2H, overlapped), 7.42 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.32 - 7.27 (m, 1H), 6.52 (m, 1H), 6.48 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.10 (br s, 1H), 6.06 (m, 1H), 6.01 (s, 1H), 5.74 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.10 (m, 4H), 2.85 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H), 2.62 (m, 4H), 2.34 - 2.26 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.14 - 1.98 (m, 4H), 1.83 - 1.61 (m, 5H), 1.42 - 1.24 (m, 3H)

[0603] 시험예

[0604] <실험예 1> 화합물의 FAK, Pyk2 및 InsR 저해 활성 측정

[0605] 본 발명의 아다만탄(Adamantane) 유도체 화합물들의 FAK, Pyk2 및 InsR에 대한 저해 활성은 생화학적 키나제 분석을 통해 확인한 것으로, 하기 표 1은 각 화합물의 각 키나제 저해 활성에 대한 IC_{50} 값을 표기한 것이다. 간략히 설명하면, 키나제 시험은 Promega사의 각 키나제를 포함하는 ADP-Glo™ Kinase Assay Kit (FAK, Promega, V1971; Pyk2, Promega, V4083; InsR, Promega, V9401)을 사용하여, 본 발명의 아다만탄 유도체 화합물을 처리 후 제조사의 설명에 따라 수행 및 정량하였다.

표 1

화합물 #	FAK IC ₅₀ (nM)	Pyk2 IC ₅₀ (nM)	InsR IC ₅₀ (nM)
1	82.9	124.5	>10,000
2	205.5	-	>10,000
3	154.2	255.9	>10,000
4	46.2	150.5	5,666
5	69.9	-	4,685
6	96.5	157.0	>10,000
7	46.9	108.1	6,148
8	53.3	-	>10,000
9	98.1	-	>10,000
10	96.7	-	>10,000
11	65.1	231.0	>10,000
14	57.0	-	-
18	92.9	-	-
19	126.8	-	-
20	98.9	-	-
22	57.0	-	-
23	77.5	-	-
25	45.5	90.6	>10,000
27	39.5	81.4	>10,000
28	29.0	64.5	>10,000
30	-	18.2	3,804
32	-	153.6	2,153
33	-	100.6	2,054
34	-	427.0	1,636
35	-	417.6	1,437
36	61.4	-	-
37	43.6	-	-
38	70.0	-	-
39	58.0	-	-
40	58.3	-	-

[0607]

[0608] 상기 표 1을 참조하면, 본 발명에 따른 아다만탄 유도체는 FAK 및 Pyk2(FAK2)에 대한 저해 활성이 우수함을 알 수 있었다. 아울러, FAK 및 Pyk2(FAK2)의 활성을 선택적으로 저해하면서 인슐린 수용체(insulin receptor, Ins-R) 활성은 저해하지 않는 것을 알 수 있었다.

[0610] <실험예 2> 화합물의 인간 삼중음성유방암 세포주인 MDA-MB-231에서의 FAK 저해 활성 측정

[0611] 본 발명의 아다만탄 유도체 화합물들의 생체 외 FAK에 대한 저해 활성을 측정하기 위해, 인간 삼중음성유방암 세포주인 MDA-MB-231을 대상으로 FAK [pY397] 효소결합면역흡착검사 시험을 수행한 것으로 하기 표 2는 각 화합물의 IC₅₀ 값을 나타낸 것이다. 간략히 설명하면, 6-웰 플레이트의 각 웰에 1x10⁶의 MDA-MB-231 세포를 분주 후 세포의 안정화를 24시간 유도하고, 1시간 동안 각 화합물을 상이한 농도 (0, 1, 5, 10, 50, 100, 500, 1000nM)로 처리 후 FAK (Phospho) [pY397] Human ELISA Kit (Thermo Fisher Scientific, KH00441)을 사용하여 제조사의 설명에 따라 효소결합면역흡착검사 시험을 수행하였다.

표 2

화합물 #	FAK 저해 활성 (IC ₅₀ , nM)
1	83
2	111
3	92
4	34
5	32
6	118
7	38
8	121
10	382
11	118
20	153
23	234
25	27
27	55

[0613]

[0614] 상기 표 2를 참조하면, 본 발명에 따른 아다만탄 유도체는 인간 삼중음성유방암 세포주인 MDA-MB-231에서의 FAK 저해 활성이 우수함을 알 수 있었다.

[0616] <실험예 3> 다양한 인간 삼중음성유방암 세포주에서의 FAK 저해 활성 측정

[0617] 본 발명의 아다만탄 유도체 화합물인 화합물 4의 생체 외 FAK에 대한 저해 활성은 다양한 삼중음성유방암 세포주에서 상기 설명된 바와 같이 FAK [pY397] 효소결합면역흡착검사를 통해 확인되었고, 하기 표 3은 각 세포주에 대한 IC₅₀ 값을 나타낸 것이다.

표 3

FAK 저해 활성 (IC ₅₀ , nM)						
세포주 화합물	MDA- MB-231	MDA- MB-453	HCC70	BT-20	BT-549	Hs578T
4	34	20	59	63	49	20

[0619]

[0620] 본 발명 화합물 4의 여러 키나제에 대한 저해 활성 능력은 다음과 같다.

[0621] 본 키나제 활성 저해 자료는 Eurofins 회사의 kinase screening 및 profiling 결과에서 산출된 것으로, 하기 표 4는 화합물의 단일 농도 (1 μM)에서 107가지의 스크리닝 된 키나제 중 70% 이상 저해하는 해당 키나제들의 저해 활성 정도 (% 억제율) 및 이들에 대한 IC₅₀ 값을 나타낸 것이다.

표 4

키나제	FAK	Pyk2	Met	ALK
% 억제율 (at 1 μ M)	97	96	79	72
IC ₅₀ [nM]	78	301	542	802

상기 표 3을 참조하면, 본 발명에 따른 아다만탄 유도체는 다양한 삼중음성유방암 세포주인 MDA-MB-231, MDA-MB-453, HCC70, BT-20, BT-549 및 Hs578T에서의 FAK 저해 활성이 우수함을 알 수 있었다.

<실험예 4> 다양한 인간 삼중음성유방암 세포주에서의 성장 저해 활성 측정

암 세포의 3차원 (3D) 배양 조건에서의 성장을 측정하기 위한 방법은 3D spheroid assay를 수행하였다. 간략히 설명하면, 96-웰 플랫 플레이트의 각 웰에 5×10^3 의 삼중음성유방암 세포를 MammoCult™ Human Medium Kit (Stemcell Technologies, #05620)을 사용하여 3일 동안 3차원 배양하였고 형성된 암 세포 구상체에 상이한 농도 (0, 0.2, 0.5, 1, 2, 5, 10, 20 μ M)의 화합물 4를 96 시간 동안 처리하였다. 화합물의 암 세포 성장 저해 효과는 CellTiter-Glo® 3D Cell Viability Assay Kit(Promega, G9681)을 사용하여 제조사의 설명에 따라 정량하였다.

도 1은 3D spheroid assay의 대표 예로 MDA-MB-231 세포에서 상이한 농도의 화합물 처리에 의한 암 세포 구상체의 성장 저해 정도를 나타낸 것이다.

하기 표 5는 MDA-MB-231을 포함한 다양한 삼중음성유방암 세포주에서의 본 발명의 아다만탄 유도체 화합물인 화합물 4에 대한 암 세포 구상체 성장 저해 활성을 IC₅₀ 값으로 나타낸 것이다.

표 5

암 세포 성장 저해 활성 (IC ₅₀ , nM)						
세포주 화합물	MDA-MB-231	MDA-MB-453	HCC70	BT-20	BT-549	Hs578T
4	742	1,040	1,449	2,533	4,709	> 10,000

도 1을 참조하면, 본 발명에 따른 아다만탄 유도체는 모든 농도에서 암 세포 구상체 저해 활성이 우수함을 알 수 있었다. 또한, 상기 표 5를 참조하면, 본 발명에 따른 아다만탄 유도체는 다양한 삼중음성유방암 세포주인 MDA-MB-231, MDA-MB-453, HCC70, BT-20, BT-549 및 Hs578T에서의 암 세포 구상체 성장 저해 활성이 우수함을 알 수 있었다.

<실험예 5> 인간 삼중음성유방암 세포주인 MDA-MB-231에서의 3D 침윤 저해 효과

세포의 침윤 분석은 3D 침윤 분석법에 따라 수행하고 정량 하였다. 간략히 설명하면, MDA-MB-231 세포를 96-웰 라운드 플레이트(5×10^3 /웰)에 3일 동안 배양하여 암 세포 구상체를 형성 후 반 고형인 매트릭셀과 타입 I 콜라겐의 혼합에 고정하여 상이한 농도 (1, 5 μ M)의 화합물 4를 처리하였다. 침윤 정도는 72시간 후 현미경(도 2 참조) 및 이미징 소프트웨어인 ImageJ를 사용하여 분석한 면적 값을 하기 공식(식 1)에 의거하여 정량 및 그래프로 나타내었다(도 3 참조).

[식 1]

침윤율 (relative invasion) = (화합물 처리군의 총 면적-화합물 처리군의 구상체 면적)/(대조군의 총 면적-대

조군의 구상체 면적)

도 2 및 3을 참조하면, 본 발명에 따른 아다만탄 유도체는 인간 삼중음성유방암 세포주인 MDA-MB-231에서의 침윤 저해 활성이 우수함을 알 수 있었다.

<실험예 6> 삼중음성유방암 이종이식 마우스 모델 (xenograft mouse model)에서의 종양 성장 저해 효과

5주령 수컷 누드 마우스를 순응 1주일 후, 1×10^6 의 MDA-MB-231 세포를 마우스에 피하 접종하여 14일 후인 종양의 부피가 약 100mm^3 을 형성할 때까지 관찰하였다. 삼중음성유방암 이종이식 마우스 모델에서의 도출된 후보물질의 종양 성장 저해 효과를 확인하기 위해, 그룹 당 8마리를 포함시켜 대조군(control), 3군의 상이 농도의 실험군들 (4-20mg/kg, 4-40mg/kg 및 4-80mg/kg)로 분류하여 각 화합물을 매일 1회 처리하였다. 마우스의 종양 부피는 격일로 1주일에 3회 측정하였고, 마우스는 세포 접종 후 29일째에 희생하였다. 도 4는 하기 공식(식 2)에 의거하여 산출한 종양 부피를 약물 처리 시작일을 1일로하여 그래프로 나타낸 것이다.

[식 2]

$$\text{종양 부피} (\text{mm}^3) = [(\text{종양 단경}^2 \times \text{종양 장경})/2]$$

하기 표 6은 대조군 평균 종양성장 대비 각 화합물 처리 그룹의 평균 종양성장의 비교를 하기 공식(식 3)에 의거하여 종양성제 억제율 (% TGI)로 산출하여 나타낸 것이다.

[식 3]

$$\%TGI=100 \times [1-(TV_{\text{final treated}}-TV_{\text{initial treated}})/(TV_{\text{final control}}-TV_{\text{initial control}})]$$

표 6

	Control	화합물 4 (20mg/kg)	화합물 4 (40mg/kg)	화합물 4 (80mg/kg)
% TGI	-	72.11	74.03	81.28

도 4 및 표 6을 참조하면, 본 발명에 따른 아다만탄 유도체는 삼중음성유방암 이종이식 마우스 모델에서의 종양 성장 저해 활성이 우수함을 알 수 있었다.

상기 실험예 1 내지 6의 결과들로부터, 본 발명에 따른 아다만탄 유도체는 FAK 활성 관련 질환의 치료 효과가 우수함을 알 수 있었다.

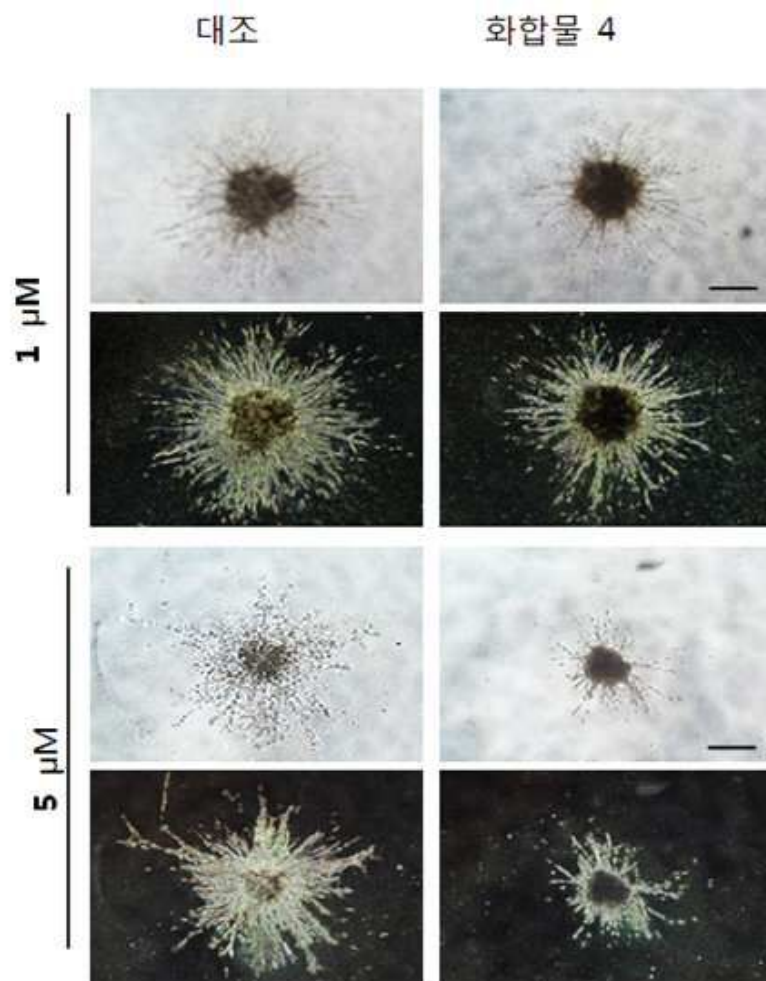
상기에서는 본 발명의 바람직한 실시예를 참조하여 설명하였지만, 해당 기술 분야의 숙련된 당업자는 하기의 특허 청구 범위에 기재된 본 발명의 사상 및 영역으로부터 벗어나지 않는 범위 내에서 본 발명을 다양하게 수정 및 변경시킬 수 있음을 이해할 수 있을 것이다.

도면

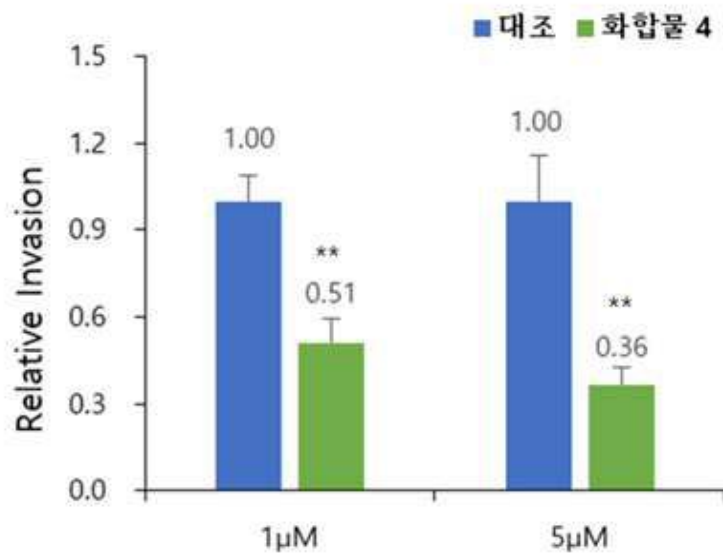
도면1



도면2



도면3



도면4

