



**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 등록특허공보(B1)**

(45) 공고일자 2018년08월30일  
 (11) 등록번호 10-1893112  
 (24) 등록일자 2018년08월23일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
*C07D 251/18* (2006.01) *A61K 31/53* (2006.01)  
*A61P 35/00* (2006.01) *C07D 251/26* (2006.01)  
 (21) 출원번호 10-2014-7021897  
 (22) 출원일자(국제) 2013년01월05일  
 심사청구일자 2018년01월05일  
 (85) 번역문제출일자 2014년08월05일  
 (65) 공개번호 10-2014-0113712  
 (43) 공개일자 2014년09월24일  
 (86) 국제출원번호 PCT/CN2013/000009  
 (87) 국제공개번호 WO 2013/102431  
 국제공개일자 2013년07월11일  
 (30) 우선권주장  
 61/584,214 2012년01월06일 미국(US)  
 (56) 선행기술조사문헌  
 WO2010144388 A1  
 WO2008131547 A1  
 EP0466647 A

(73) 특허권자  
**아지오스 파마슈티컬스 아이엔씨.**  
 미국, 매사추세츠주 02139, 캠프릿지, 시드니 스트리트 88  
 (72) 발명자  
**씨안체타, 지오바니**  
 미국, 02452 매사추세츠, 월섬, 커플리 애비뉴 28  
**델라바레, 바이런**  
 미국, 02474 매사추세츠, 아링톤, 칸디아 스트리트 50  
 (뒷면에 계속)  
 (74) 대리인  
**이원희**

전체 청구항 수 : 총 19 항

심사관 : 김미화

(54) 발명의 명칭 **치료학적으로 활성인 화합물 및 이의 이용 방법**

**(57) 요약**

암을 치료하는데 유용한 화합물, 및 이를 필요로 하는 개체에게 본 명세서에 기재된 화합물을 투여하는 단계를 포함하는, 암을 치료하는 방법이 제공된다.

(72) 발명자

**포포비치-물러, 자네타**

미국, 03087 뉴 햄프셔, 윈드햄, 클라크 팜 로드  
12

**살리투로, 프란세스코 지.**

미국, 01752 메사추세츠, 말보루, 베이커 드라이브  
25

**산덜스, 제프리 오.**

미국, 01773 메사추세츠, 링컨, 타워 로드 188

**트라빈스, 제레미 엠.**

미국, 01772 메사추세츠, 사우스보루, 플래그 로드  
59

**양, 쉰키**

미국, 92603 캘리포니아, 어바인, 스텝핑 스톤 55

**구오, 타오**

중국, 200131 상하이, 웨이가오차오 프리 트레이드  
존, 푸데 중루 288, 빌딩 1

**장, 리**

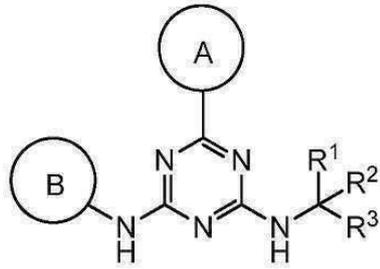
중국, 200131 상하이, 푸데 중 로드 288

명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 I을 지니는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 혹은 수화물:



(I), 여기서,

고리 A는 페닐, 옥사졸릴, 아이소옥사졸릴, 피리디닐, 피리미디닐 및 티아졸릴로부터 선택되며, 고리 A는 할로, -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬, -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 할로알킬, -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 하이드록시알킬, -NH-S(O)<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), -S(O)<sub>2</sub>NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), -CN, -S(O)<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알콕시, -NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), -OH 및 -NH<sub>2</sub>로부터 독립적으로 선택된 2개까지의 치환체로 선택적으로 치환되고;

고리 B는 선택적으로 치환된 5 내지 6원 단환식 아릴 또는 단환식 헤테로아릴이 되, 상기 고리 B에 선택적으로 치환되는 치환체가 존재할 경우, 상기 치환체는 할로, -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬, -C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> 알킬, -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 할로알킬, -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 하이드록시알킬, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 사이클로알킬, -(C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub> 알킬렌)-O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬렌)-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 사이클로알킬, -NH-S(O)<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), -S(O)<sub>2</sub>NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), -S(O)<sub>2</sub>NH-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 사이클로알킬), -S(O)<sub>2</sub>-(포화 헤테로사이클릴), -CN, -S(O)<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), -NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), -N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬)<sub>2</sub>, -OH, C(O)-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), 포화 헤테로사이클릴 및 -NH<sub>2</sub>로부터 독립적으로 선택된 2개까지의 치환체이고;

R<sup>1</sup> 및 R<sup>3</sup>은 각각 독립적으로 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 할로알킬, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬 및 CN으로부터 선택되며, R<sup>1</sup>의 임의의 알킬 부분은 -OH, NH<sub>2</sub>, NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬) 또는 N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬)<sub>2</sub>로 선택적으로 치환되고;

R<sup>2</sup>는 -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬), -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알케닐 또는 알키닐), -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌)-N(R<sup>6</sup>)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌)-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬), -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌)-N(R<sup>6</sup>)-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌)-Q, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌)-N(R<sup>6</sup>)(R<sup>6</sup>), -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌)-N(R<sup>6</sup>)-S(O)<sub>1-2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬), -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌)-N(R<sup>6</sup>)-S(O)<sub>1-2</sub>-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> 알킬)-Q, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌)-S(O)<sub>1-2</sub>-N(R<sup>6</sup>)(R<sup>6</sup>), -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬렌)-S(O)<sub>1-2</sub>-N(R<sup>6</sup>)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌)-Q, -C(O)N(R<sup>6</sup>)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌)-C(O)-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌)-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬), -C(O)N(R<sup>6</sup>)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌)-C(O)-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌)-O-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌)-Q, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌)-O-C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬), -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌)-O-C(O)-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> 알킬)-Q, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌)-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬), -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌)-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌)-Q, -(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌)-C(O)-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌)-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬), -(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌)-C(O)-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌)-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌)-Q, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌)-O-C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬), -(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌)-C(O)N(R<sup>6</sup>)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬), -(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌)-C(O)N(R<sup>6</sup>)-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌)-Q, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌)-N(R<sup>6</sup>)C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬), -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌)-N(R<sup>6</sup>)C(O)-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌)-Q, -(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌)-S(O)<sub>0-2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬), -(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌)-S(O)<sub>0-2</sub>-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌)-Q, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌)-N(R<sup>6</sup>)-C(O)-N(R<sup>6</sup>)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬), -(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌)-Q, -(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌)-C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬), -(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌)-C(O)-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌)-Q로부터 선택되며,

R<sup>2</sup> 중에 존재하는 임의의 알킬 또는 알킬렌 모이어티는 1개 이상의 -OH, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬) 또는 할로로 선택적으로

치환되며;

$R^2$  중에 존재하는 임의의 말단 메틸 모이어티는  $-CH_2OH$ ,  $CF_3$ ,  $-CH_2F$ ,  $-CH_2Cl$ ,  $C(O)CH_3$ ,  $C(O)CF_3$ ,  $CN$  또는  $CO_2H$ 로 선택적으로 교체되고;

각각의  $R^6$ 은 독립적으로 수소 및  $C_1-C_6$  알킬로부터 선택되며; 및

Q는 아릴, 헤테로아릴, 카보사이클릴 및 헤테로사이클릴로부터 선택되며, 이들 중 어느 것인가는 선택적으로 치환되고, 상기 Q에 선택적으로 치환되는 치환체가 존재할 경우, 상기 치환체는  $C_1-C_4$  알킬,  $C_1-C_4$  할로알킬,  $C_1-C_4$  알콕시,  $=O$ ,  $-C(O)-C_1-C_4$  알킬,  $-CN$  및 할로로부터 독립적으로 선택된 3개까지의 치환체이고; 또는

$R^1$  및  $R^3$ 은 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 선택적으로 합쳐져서  $C(=O)$ 를 형성하거나, 또는

$R^1$  및  $R^2$ 는 함께 선택적으로 합쳐져서 치환된 카보사이클릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴을 형성하며, 상기 카보사이클릴 또는 헤테로사이클릴에 치환되는 치환체가 존재할 경우, 상기 치환체는 할로,  $C_1-C_4$  알킬,  $C_1-C_4$  할로알킬,  $C_1-C_4$  알콕시,  $-CN$ ,  $=O$ ,  $-OH$  및  $-C(O)C_1-C_4$  알킬로부터 독립적으로 선택되며,

(a) 고리 A가 비치환 페닐이고, 고리 B가 메톡시 또는 에톡시로 치환된 페닐이면; 고리 B의 페닐은 옥사졸릴에 의해 추가로 치환되지 않고;

(b) 고리 A가 선택적으로 치환된 페닐 또는 선택적으로 치환된 피리딜이고 고리 B가 선택적으로 치환된 페닐이면;  $-NH-C(R^1)(R^2)(R^3)$ 으로 표시되는 화합물의 부분은  $-NH(CH_2)$ -아릴이 아니며;

(c) 고리 A가 선택적으로 치환된 페닐이고, 고리 B가 선택적으로 치환된 페닐 또는 피롤릴이면;  $-NH-C(R^1)(R^2)(R^3)$ 으로 표시되는 화합물의 부분은  $-NH(CH_2)C(O)NH_2$ 가 아니고;

(d) 고리 A가 2개의 하이드록실 또는 메톡시로 치환된 페닐이고, 고리 B가 선택적으로 치환된 페닐이면;  $-NH-C(R^1)(R^2)(R^3)$ 으로 표시되는 화합물의 부분은  $-NH$ -사이클로헥틸이 아니며;

(e) 고리 A가 선택적으로 치환된 페닐이고, 고리 B가 선택적으로 치환된 페닐이면;  $R^1$  및  $R^3$ 은 2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일을 형성하지 않고;

(f) 고리 A와 고리 B가 선택적으로 치환된 페닐이면;  $-NH-C(R^1)(R^2)(R^3)$ 으로 표시되는 화합물의 부분은 시스테인, 선택적으로 치환된 페닐알라닌 혹은 류신 또는 이들의 메틸 에스터가 아니며;

(g) 고리 A가 할로, 메틸 혹은  $CF_3$ 로부터 선택된 1개 이상의 치환체로 선택적으로 치환된 피리딘-3-일 또는 페닐이고, 고리 B가 할로, 메틸,  $CF_3$  또는 메톡시로부터 선택된 1개 이상의 치환체로 선택적으로 치환된 페닐이면;  $-NHC(R^1)(R^2)(R^3)$ 으로 표시되는 화합물의 부분은  $-NH(C_1-C_6 \text{ 알킬렌})-N(R^a)(R^a)$  이외의 것이되, 각각의  $R^a$ 는 수소,  $C_1-C_4$  알킬이거나, 또는 2개의  $R^a$ 는 이들이 공통적으로 결합하는 질소와 함께 합쳐져서 몰폴린-4-일 혹은 피피에리딘-1-일을 형성하며;

(h) 고리 A가 페닐, 4-클로로페닐 또는 4-메틸 페닐이고, 고리 B가 4-클로로페닐 또는 3,4-다이클로로페닐이면;  $-NHC(R^1)(R^2)(R^3)$ 으로 표시되는 화합물의 부분은  $-NH$ -아이소프로필이 아니며;

(i) 고리 A가 비치환 페닐이고,  $-NHC(R^1)(R^2)(R^3)$ 으로 표시되는 화합물의 부분이  $-NH-CH_2CH_2N(CH_3)_2$ ,  $-NH-CH_2CH_2$ -몰폴린-4-일 혹은  $-NH-CH_2CH_2OH$ 이면; 고리 B는 옥사디아졸, 이미다졸, 티아졸 혹은 옥사졸 이외의 것이고;

(j) 상기 화합물은,

4-((4-((퓨란-2-일메틸)아미노)-6-(피리딘-4-일)-1,3,5-트리아진-2-일)아미노)페놀,

3-(4-((5-아미노펜틸)아미노)-6-((3-플루오로페닐)아미노)-1,3,5-트리아진-2-일)페놀,

$N^2$ ,6-비스(3-플루오로페닐)- $N^4$ -(피페리딘-3-일)-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민,  
 $N^2$ -부틸-6-페닐- $N^4$ -(p-톨릴)-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민,  
 $N^2$ -사이클로헥실- $N^4$ ,6-다이페닐-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민,  
(R)-3-((4-(3-클로로페닐)-6-(피롤리딘-3-일아미노)-1,3,5-트리아진-2-일)아미노)-4-메틸벤즈아마이드,  
 $N^2$ -(2-푸라닐메틸)-6-페닐- $N^4$ -[3-(트라이플루오로메틸)페닐]-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민, 및  
 $N^2$ -부틸- $N^4$ -(4-메틸페닐)-6-페닐-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민 이외의 것이다.

**청구항 2**

제1항에 있어서,  $R^1$ 은 수소,  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$ ,  $-CH_2OH$ , CN으로부터 독립적으로 선택되거나, 또는  $R^1$  및  $R^3$ 은 함께 합쳐져서 =O를 형성하는 것을 특징으로 하는 화합물.

**청구항 3**

제1항에 있어서,  $R^1$  및  $R^2$ 는 함께 합쳐져서 치환된 카보사이클릴 혹은 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴을 형성 하되, 치환된 경우에 치환체는 할로,  $C_1-C_4$  알킬,  $C_1-C_4$  할로알킬,  $C_1-C_4$  알콕시,  $-CN$ , =O,  $-OH$  및  $-C(O)C_1-C_4$  알킬로부터 독립적으로 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물.

**청구항 4**

제1항에 있어서,  $R^2$ 는 플루오로 혹은  $-OH$ 로 선택적으로 치환된  $-(C_1-C_4$  알킬);  $-(C_1-C_4$  알킬렌)- $O-(C_1-C_4$  알킬),  $-(C_0-C_2$  알킬렌)- $N(R^6)-(C_1-C_6$  알킬) 및  $-(C_0-C_2$  알킬렌)-Q로부터 선택되며, Q는  $C_1-C_4$  알킬,  $C_1-C_4$  할로알킬,  $C_1-C_4$  알콕시, =O,  $-C(O)-C_1-C_4$  알킬,  $-CN$  및 할로로부터 독립적으로 선택된 3개까지의 치환체로 선택적으로 치환되는 것을 특징으로 하는 화합물.

**청구항 5**

제1항에 있어서, 고리 B는 페닐, 피라졸릴, 옥사졸릴, 아이소옥사졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 피라지닐 및 티아졸릴로부터 선택되며, 고리 B는 할로,  $-C_1-C_4$  알킬,  $-C_2-C_4$  알킬,  $-C_1-C_4$  할로알킬,  $-C_1-C_4$  하이드록시알킬,  $C_3-C_6$  사이클로알킬,  $-(C_0-C_2$  알킬렌)- $O-C_1-C_4$  알킬,  $-O-(C_1-C_4$  알킬렌)- $C_3-C_6$  사이클로알킬,  $-NH-S(O)_2-(C_1-C_4$  알킬),  $-S(O)_2NH(C_1-C_4$  알킬),  $-S(O)_2-NH-(C_3-C_6$  사이클로알킬),  $-S(O)_2-($ 포화 헤테로사이클릴),  $-CN$ ,  $-S(O)_2-(C_1-C_4$  알킬),  $-NH(C_1-C_4$  알킬),  $-N(C_1-C_4$  알킬) $_2$ ,  $-OH$ ,  $C(O)-O-(C_1-C_4$  알킬), 포화 헤테로사이클릴 및  $-NH_2$ 로부터 독립적으로 선택된 2개까지의 치환체로 선택적으로 치환되는 것을 특징으로 하는 화합물.

**청구항 6**

제1항에 있어서,  $R^1$ 은 수소,  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$ ,  $-CH_2OH$ , CN으로부터 독립적으로 선택되거나, 또는  $R^1$  및  $R^3$ 은 함께 합쳐져서 =O를 형성하고;

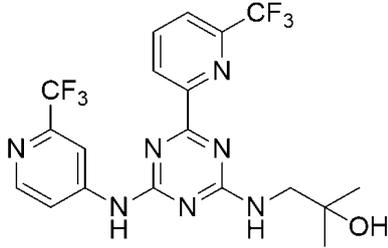
$R^2$ 는 플루오로 혹은  $-OH$ 로 선택적으로 치환된  $-(C_1-C_4$  알킬);  $-(C_1-C_4$  알킬렌)- $O-(C_1-C_4$  알킬) 및  $-(C_0-C_2$  알킬렌)-Q로부터 선택되며, Q는  $C_1-C_4$  알킬,  $C_1-C_4$  할로알킬,  $C_1-C_4$  알콕시, =O,  $-C(O)-C_1-C_4$  알킬,  $-CN$  및 할로로부터 독립적으로 선택된 3개까지의 치환체로 선택적으로 치환되며;

고리 B는 페닐, 피라졸릴, 옥사졸릴, 아이소옥사졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 피라지닐 및 티아졸릴로부터 선택되며, 고리 B는 할로,  $-C_1-C_4$  알킬,  $-C_2-C_4$  알킬,  $-C_1-C_4$  할로알킬,  $-C_1-C_4$  하이드록시알킬,  $C_3-C_6$  사이클로알킬,  $-(C_0-C_2$  알킬렌)- $O-C_1-C_4$  알킬,  $-O-(C_1-C_4$  알킬렌)- $C_3-C_6$  사이클로알킬,  $-NH-S(O)_2-(C_1-C_4$  알킬),

-S(O)<sub>2</sub>NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), -S(O)<sub>2</sub>-NH-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 사이클로알킬), -S(O)<sub>2</sub>-(포화 헤테로사이클릴), -CN, -S(O)<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), -NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), -N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬)<sub>2</sub>, -OH, C(O)-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), 포화 헤테로사이클릴 및 -NH<sub>2</sub>로부터 독립적으로 선택된 2개까지의 치환체로 선택적으로 치환되는 것을 특징으로 하는 화합물.

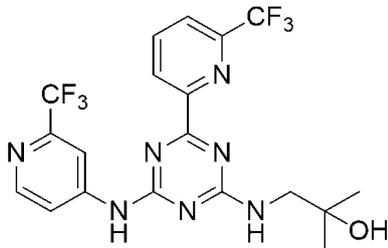
**청구항 7**

하기의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 혹은 수화물:



**청구항 8**

제7항에 있어서, 하기의 화합물:



**청구항 9**

제7항의 화합물 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는, IDH2 돌연변이의 존재를 특징으로 하는 암 치료용 약제학적 조성물.

**청구항 10**

제7항의 화합물을 포함하는, IDH2 돌연변이의 존재를 특징으로 하는 암 치료용 약제학적 조성물이며,

상기 IDH2 돌연변이는 환자에서 α-케토글루타레이트의 R(-)-2-하이드록시글루타레이트로의 NAPH-의존적 환원을 촉매하는 효소의 새로운 능력을 유발하는 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

**청구항 11**

제10항에 있어서, 상기 IDH2 돌연변이는 IDH2 R140Q 또는 R172K 돌연변이인 것을 특징으로 하는, 약제학적 조성물.

**청구항 12**

제10항에 있어서, 상기 IDH2 돌연변이는 IDH2 R140Q 돌연변이인 것을 특징으로 하는, 약제학적 조성물.

**청구항 13**

제10항에 있어서, 상기 암은 교모세포종, 골수이형성 증후군(myelodysplastic syndrome: MDS), 골수증식성 신생물(myeloproliferative neoplasm: MPN), 급성 골수성 백혈병(acute myelogenous leukemia: AML), 육종, 흑색종, 비소세포 폐암, 연골육종, 쓸개관암종 또는 혈관면역모세포성 비호지킨 림프종(non-Hodgkin's lymphoma: NHL)으로부터 선택된 것을 특징으로 하는, 약제학적 조성물.

**청구항 14**

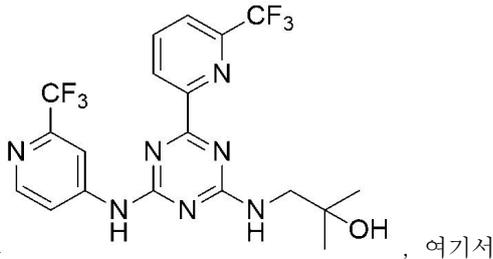
제10항에 있어서, 상기 암은 급성 골수성 백혈병인 것을 특징으로 하는, 약제학적 조성물.

**청구항 15**

제10항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은 암의 치료에 유용한 제2 치료제를 더 포함하는 것을 특징으로 하는, 약제학적 조성물.

**청구항 16**

하기의 화합물을 합성하는 방법으로서,



t-BuONa 및 Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>의 존재하에 1-[4-클로로-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-2-일)-[1,3,5]트리아진-2-일아미노]-2-메틸-프로판-2-올을 2-트라이플루오로메틸-피리딘-4-일아민과 반응시키는 것을 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 17**

제16항에 있어서, 1-[4-클로로-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-2-일)-[1,3,5]트리아진-2-일아미노]-2-메틸-프로판-2-올은 2,4-다이클로로-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-2-일)-1,3,5-트리아진을 2-하이드록시-2-메틸-1-프로필아민과 반응시키는 것을 포함하는 방법에 의해 합성되는 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 18**

제17항에 있어서, 2,4-다이클로로-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-2-일)-1,3,5-트리아진은 6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-2-일)-1H-1,3,5-트리아진-2,4-다이온을 POCl<sub>3</sub> 및 PCl<sub>5</sub>와 반응시키는 것을 포함하는 방법에 의해 합성되는 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 19**

제18항에 있어서, 에탄올 중 Na의 존재하에 6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-2-일)-1H-1,3,5-트리아진-2,4-다이온은 6-트라이플루오로메틸-피리딘-2-카복실산 메틸 에스터를 뷰렛과 반응시키는 것을 포함하는 방법에 의해 합성되는 것을 특징으로 하는 방법.

**발명의 설명**

**기술 분야**

**우선권 주장**

[0001]

본 출원은 2012년 1월 6일자로 출원된 미국 특허 출원 제61/584,214호로부터의 우선권을 주장하며, 이 기초 출원은 이의 전문이 참조로 본 명세서에서 포함된다.

[0002]

**배경 기술**

[0003]

아이소시트레이트 데하이드로게나제(IDH)들은 아이소시트레이트의 2-옥소글루타레이트(즉, α-케토글루타레이트)로의 산화적 탈카복실화를 촉매한다. 이들 효소는 2개의 별개의 하위부류에 속하는데, 그 중 하나는 전자 수용체로서 NAD(+)를 사용하고 다른 하나는 NADP(+)를 사용한다. 5가지의 아이소시트레이트 데하이드로게나제가 보고된 바 있다: 미토콘드리아 기질에 대해 국제화되는 3가지의 NAD(+)의존적 아이소시트레이트 데하이드로게나제와, 하나는 미토콘드리아에 대한 것이고 다른 하나는 대부분 세포질에 대한 것인 2가지의 NADP(+)의존적 아이소시트레이트 데하이드로게나제이다. 각각의 NADP(+)의존적 동질효소는 호모다имер이다.

[0004] IDH2(아이소시트레이트 데하이드로게나제 2(NADP+), 미토콘드리아)는 IDH; IDP; IDHM; IDPM; ICD-M; 혹은 mNADP-IDH로도 알려져 있다. 이 유전자에 의해 암호화된 단백질은 미토콘드리아에서 발견되는 NADP(+)-의존적 아이소시트레이트 데하이드로게나제이다. 이것은 중간 대사 및 에너지 생산에서 역할을 한다. 이 단백질은 피루베이트 데하이드로게나제 복합체와 타이트하게 연결되거나 상호작용할 수 있다. 인간 IDH2 유전자는 452개의 아미노산으로 이루어진 단백질을 암호화한다. IDH2에 대한 뉴클레오타이드 및 아미노산 서열은 각각 젠뱅크(GenBank) 등록 NM\_002168.2 및 NP\_002159.2로서 발견될 수 있다. 인간 IDH2에 대한 뉴클레오타이드 및 아미노산 서열은 또한 예컨대 문헌[Huh *et al.*, EMBL/GenBank/DDBJ 데이터베이스에 제출됨(1992년 11월); 및 The MGC Project Team, *Genome Res.* 14:2121-2127(2004)]에 기재되어 있다.

[0005] 비돌연변이체, 예컨대, 야생형 IDH2는 아이소시트레이트의 α-케토글루타레이트(α-KG)로의 산화적 탈카복실화를 촉매함으로써, 예컨대, 순방향 반응으로 NAD<sup>+</sup>(NADP<sup>+</sup>)를 NADH(NADPH)로 환원시킨다:

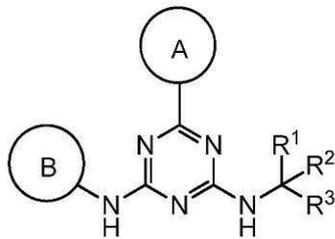


[0007] 소정의 암 세포에 존재하는 IDH2의 돌연변이는 α-케토글루타레이트의 R(-)-2-하이드록시글루타레이트(2HG)로의 NADPH-의존적 환원을 촉매하는 효소의 새로운 활성을 유발하는 것이 발견되었다. 2HG는 야생형 IDH2에 의해서는 형성되지 않는다. 2HG의 생산은 암의 형성 및 진행에 기여하는 것으로 여겨진다(Dang, L *et al.*, *Nature* 2009, 462:739-44).

[0008] 그러므로, 돌연변이체 IDH2 및 이의 신생활성(neoactivity)의 저해는 암에 대한 잠재적인 치료학적 치료이다. 따라서, 알파 하이드록실 신생활성을 지니는 IDH2 돌연변이체의 저해제에 대한 진행 중인 요구가 있다.

**발명의 내용**

[0009] 본 명세서에서는 하기 구조 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 혹은 수화물이 기재되어 있다:



(I), 식 중,

[0011] 고리 A는 선택적으로 치환된 5 내지 6원(member) 단환식 아릴 또는 단환식 헤테로아릴이고;

[0012] 고리 B는 선택적으로 치환된 5 내지 6원 단환식 아릴 또는 단환식 헤테로아릴이며;

[0013] R<sup>1</sup> 및 R<sup>3</sup>은 각각 독립적으로 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 할로알킬, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬 및 CN으로부터 선택되며, 여기서 R<sup>1</sup>의 임의의 알킬 부분은 -OH, NH<sub>2</sub>, NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬) 또는 N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬)<sub>2</sub>로 선택적으로 치환되고;

[0014] R<sup>2</sup>는 -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬), -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알케닐 또는 알키닐), -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌)-N(R<sup>6</sup>)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌)-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬), -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌)-N(R<sup>6</sup>)-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌)-Q, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌)-N(R<sup>6</sup>)(R<sup>6</sup>), -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌)-N(R<sup>6</sup>)-S(O)<sub>1-2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬), -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌)-N(R<sup>6</sup>)-S(O)<sub>1-2</sub>-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> 알킬)-Q, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌)-S(O)<sub>1-2</sub>-N(R<sup>6</sup>)(R<sup>6</sup>), -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬렌)-S(O)<sub>1-2</sub>-N(R<sup>6</sup>)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌)-Q, -C(O)N(R<sup>6</sup>)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌)-C(O)-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌)-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬), -C(O)N(R<sup>6</sup>)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌)-C(O)-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌)-O-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌)-Q, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌)-O-C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬), -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌)-O-C(O)-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> 알킬)-Q, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌)-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬), -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌)-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌)-Q, -(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌)-C(O)-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌)-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬), -(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌)-C(O)-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌)-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌)-Q, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌)-O-C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬), -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌)-O-C(O)-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> 알킬)-Q, -(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌)-C(O)N(R<sup>6</sup>)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬), -(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌)-C(O)N(R<sup>6</sup>)-

(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌)-Q, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌)-N(R<sup>6</sup>)C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬), -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌)-N(R<sup>6</sup>)C(O)-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌)-Q, -(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌)-S(O)<sub>0-2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬), -(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌)-S(O)<sub>0-2</sub>-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌)-Q, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌)-N(R<sup>6</sup>)-C(O)-N(R<sup>6</sup>)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬), -(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌)-Q, -(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌)-C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬), -(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌)-C(O)-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌)-Q로부터 선택되되, 여기서,

- [0015] R<sup>2</sup> 중에 존재하는 임의의 알킬 또는 알킬렌 모이어티는 1개 이상의 -OH, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬) 또는 할로로 선택적으로 치환되며;
- [0016] R<sup>2</sup> 중에 존재하는 임의의 말단 메틸 모이어티는 -CH<sub>2</sub>OH, CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -CH<sub>2</sub>Cl, C(O)CH<sub>3</sub>, C(O)CF<sub>3</sub>, CN 또는 CO<sub>2</sub>H로 선택적으로 교체되고;
- [0017] 각각의 R<sup>6</sup>은 독립적으로 수소 및 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬로부터 선택되며; 그리고
- [0018] Q는 아릴, 헤테로아릴, 카보사이클릴 및 헤테로사이클릴로부터 선택되되, 이들 중 어느 것인가는 선택적으로 치환되거나; 또는
- [0019] R<sup>1</sup>과 R<sup>3</sup>은 이들이 부착되는 탄소와 함께 선택적으로 합쳐져서 C(=O)를 형성하거나; 또는
- [0020] R<sup>1</sup>과 R<sup>2</sup>는 함께 선택적으로 합쳐져서 치환된 카보사이클릴, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴을 형성하되, 여기서,
- [0021] a. 고리 A가 비치환 페닐이고, 고리 B가 메톡시 또는 에톡시로 치환된 페닐이면; 고리 B의 상기 페닐은 옥사졸릴에 의해 추가로 치환되지 않고;
- [0022] b. 고리 A가 선택적으로 치환된 페닐 또는 선택적으로 치환된 피리딜이고, 고리 B가 선택적으로 치환된 페닐이면; -NH-C(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>)(R<sup>3</sup>)으로 표시되는 화합물의 부분은 -NH(CH<sub>2</sub>)-아릴이 아니며;
- [0023] c. 고리 A가 선택적으로 치환된 페닐이고, 고리 B가 선택적으로 치환된 페닐 또는 피롤릴이면; -NH-C(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>)(R<sup>3</sup>)으로 표시되는 화합물의 부분은 -NH(CH<sub>2</sub>)C(O)NH<sub>2</sub>가 아니고;
- [0024] d. 고리 A가 2개 이상의 하이드록실 또는 메톡시로 치환된 페닐이고, 고리 B가 선택적으로 치환된 페닐이면; -NH-C(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>)(R<sup>3</sup>)으로 표시되는 화합물의 부분은 -NH-사이클로헥틸이 아니며;
- [0025] e. 고리 A가 선택적으로 치환된 페닐이고, 고리 B가 선택적으로 치환된 페닐이면; R<sup>1</sup>과 R<sup>3</sup>은 2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일을 형성하지 않고;
- [0026] f. 고리 A와 고리 B가 선택적으로 치환된 페닐이면; -NH-C(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>)(R<sup>3</sup>)으로 표시되는 화합물의 부분은 시스테인, 선택적으로 치환된 페닐알라닌 혹은 류신 또는 이들의 메틸 에스터가 아니며;
- [0027] g. 고리 A가 할로, 메틸 혹은 CF<sub>3</sub>로부터 선택된 1개 이상의 치환체로 선택적으로 치환된 피리딘-3-일 또는 페닐이고, 고리 B가 할로, 메틸, CF<sub>3</sub>, 메톡시 혹은 CH=C(페닐)CN으로부터 선택된 1개 이상의 치환체로 선택적으로 치환된 페닐이면; -NHC(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>)(R<sup>3</sup>)으로 표시되는 화합물의 부분은 -NH(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 알킬렌)-N(R<sup>a</sup>)(R<sup>a</sup>), -NH-1-(아미노메틸)사이클로펜틸메틸, -NH-4-(아미노메틸)사이클로헥실메틸 이외의 것이되, 각각의 R<sup>a</sup>는 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬이거나, 또는 2개의 R<sup>a</sup>는 이들이 공통적으로 결합하는 질소와 함께 합쳐져서 몰폴린-4-일 혹은 피피에리딘-1-일을 형성하며;
- [0028] h. 고리 A가 페닐, 4-클로로페닐 또는 4-메틸 페닐이고, 고리 B가 4-클로로페닐 또는 3,4-다이클로로페닐이면; -NHC(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>)(R<sup>3</sup>)으로 표시되는 화합물의 부분은 -NH-아이소프로필이 아니며;
- [0029] i. 고리 A가 비치환 페닐이고, -NHC(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>)(R<sup>3</sup>)으로 표시되는 화합물의 부분이 -NH-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NH-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-몰

폴린-4-일 혹은 -NH-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH이면; 고리 B는 옥사다이하졸, 이미다졸, 티아졸 혹은 옥사졸 이외의 것이되, 이들의 각각은 -C(O)NHR<sup>b</sup>로 치환되며, 여기서 R<sup>b</sup>는 아이소프로필, 사이클로프로필 또는 2-클로로-6-메틸페닐이고;

[0030] j. 고리 A가 SO<sub>2</sub>OH 혹은 SO<sub>2</sub>Na로 치환된 페닐이고 고리 B가 페닐이거나, 또는 고리 B가 SO<sub>2</sub>OH로 치환된 페닐이고 고리 A가 치환된 페닐이면; -NHC(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>)(R<sup>3</sup>)으로 표시되는 화합물의 부분은 -NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH 또는 -NH(CH<sub>2</sub>)CH(OH)CH<sub>3</sub>가 아니며;

[0031] k. 상기 화합물은,

[0032] (E)-3-(4-((4-((3-(다이에틸아미노)프로필)아미노)-6-페닐-1,3,5-트리아진-2-일)아미노)-2-메톡시페닐)-2-페닐아크릴로나이트릴,

[0033] 4-((4-((퓨란-2-일메틸)아미노)-6-(피리딘-4-일)-1,3,5-트리아진-2-일)아미노)페놀, 3-(4-((5-아미노펜틸)아미노)-6-((3-플루오로페닐)아미노)-1,3,5-트리아진-2-일)페놀,

[0034] N<sup>2</sup>,6-비스(3-플루오로페닐)-N<sup>4</sup>-(피페리딘-3-일)-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민,

[0035] N<sup>2</sup>-부틸-6-페닐-N<sup>4</sup>-(p-톨릴)-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민, N<sup>2</sup>-사이클로헥실-N<sup>4</sup>,6-다이페닐-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민,

[0036] (R)-3-((4-(3-클로로페닐)-6-(피롤리딘-3-일)아미노)-1,3,5-트리아진-2-일)아미노)-4-메틸벤즈아마이드,

[0037] 2-클로로-4-(메틸설포닐)-N-[4-(페닐아미노)-6-(2-피리디닐)-1,3,5-트리아진-2-일]-벤즈아마이드,

[0038] N<sup>2</sup>-(2-메톡시에틸)-N<sup>4</sup>-페닐-6-[5-[6-(2,2,2-트라이플루오로에톡시)-3-피리디닐]-1,2,4-옥사다이하졸-3-일]-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민,

[0039] N<sup>2</sup>-(2-퓨라닐메틸)-6-페닐-N<sup>4</sup>-[3-(트라이플루오로메틸)페닐]-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민,

[0040] 6-(3-메톡시페닐)-N<sup>2</sup>-메틸-N<sup>4</sup>-(3-나이트로페닐)-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민,

[0041] N<sup>2</sup>-부틸-N<sup>4</sup>-(4-메틸페닐)-6-페닐-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민, 및

[0042] 4-[[4-(5-클로로-2-메틸페닐)-6-(메틸아미노)]-1,3,5-트리아진-2-일]아미노-벤젠메탄올 이외의 것이다.

[0043] 화학식 I 혹은 II 또는 본 명세서의 실시형태들 중 어느 하나에 기재된 바와 같은 화합물은 돌연변이체 IDH2, 특히 알파 하이드록실 신생활성을 지니는 돌연변이체 IDH2를 저해한다. 또한, 본 명세서에는, 화학식 I의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물, 그리고 돌연변이체 IDH2의 존재를 특징으로 하는 암을 치료하기 위하여 이러한 조성물을 이용하는 방법이 기재되어 있다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0044] 이하의 설명에 기재되거나 또는 도면에 예시된 성분들의 구조의 상세 및 배열은 제한하기 위한 것이 아니다. 본 발명을 수행하는 기타 실시형태 및 상이한 방식들은 명시적으로 포함된다. 또한, 본 발명에서 사용된 어법 (phraseology) 및 전문용어(terminology)는 설명을 위한 것이며 제한되는 것으로 간주되어서는 안 된다. 본 명세서에서의 "포함하는(including)", "포함하는(comprising)", 또는 "가진(having)", "함유하는(containing)", "수반하는(involving)" 및 이들의 변형어의 사용은 추가적인 항목들뿐만 아니라 그 후에 나열되는 항목들 및 그들의 등가물을 포함하기 위한 것이다.

[0045] **정의:**

[0046] "할로" 또는 "할로겐"이란 용어는 불소, 염소, 브로민 혹은 요오드의 임의의 라디칼을 지칭한다.

[0047] "알킬"이란 용어는, 직쇄 혹은 분지쇄일 수 있는, 표시된 수의 탄소 원자를 함유하는 완전 포화된 혹은 불포화 탄화수소 사슬을 지칭한다. 예를 들어, C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> 알킬은, 그 기가 1 내지 12(1 및 12를 포함)개의 탄소 원자를 그 안에 지닐 수 있는 것을 나타낸다. "할로알킬"이란 용어는, 1개 이상의 수소 원자가 할로에 의해 교체된 알킬을 지칭하며, 모든 수소가 할로로 교체된 알킬 모이어티(예컨대, 퍼플루오로알킬)를 포함한다. "아릴알킬" 혹은

은 "아르알킬"이란 용어는, 알킬 수소 원자가 아릴기에 의해 교체된 알킬 모이어티를 지칭한다. 아르알킬은 1개 보다 많은 수소 원자가 아릴기에 의해 교체된 기를 포함한다. "아릴알킬" 혹은 "아르알킬"의 예는 벤질, 2-페닐 에틸, 3-페닐프로필, 9-플루오레닐, 벤즈하이드릴 및 트리틸기를 포함한다. "알킬"이란 용어는, "알케닐" 및 "알키닐"을 포함한다.

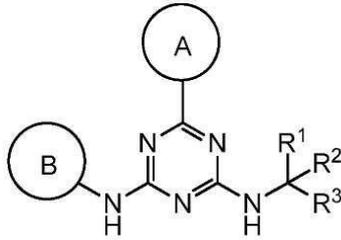
- [0048] "알킬렌"이란 용어는, 2개의 알킬, 예컨대,  $-CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2CH_2-$  및  $-CH_2CH(CH_3)CH_2-$ 를 지칭한다.
- [0049] "알케닐"이란 용어는, 2 내지 12개의 탄소 원자를 함유하고 1개 이상의 이중 결합을 지니는 직쇄 혹은 분지쇄의 탄화수소 사슬을 지칭한다. 알케닐기의 예는, 아릴, 프로페닐, 2-뷰테닐, 3-헥세닐 및 3-옥테닐기를 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니다. 이중 결합 탄소들 중 하나는 선택적으로 알케닐 치환체의 부착점일 수 있다.
- [0050] "알키닐"이란 용어는, 2 내지 12개의 탄소 원자를 함유하고 1개 이상의 삼중 결합을 지니는 것을 특징으로 하는 직쇄 혹은 분지쇄의 탄화수소 사슬을 지칭한다. 알키닐기의 예는 에티닐, 프로파길 및 3-헥시닐을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니다. 삼중 결합 탄소들 중 하나는 선택적으로 알케닐 치환체의 부착점일 수 있다.
- [0051] "알콕시"란 용어는, -O-알킬 라디칼을 지칭한다. "할로알콕시"란 용어는, 1개 이상의 수소 원자가 할로로 교체된 알콕시를 지칭하며, 모든 수소가 할로로 교체된 알콕시 모이어티(예컨대, 퍼플루오로알콕시)를 포함한다.
- [0052] 달리 특정되지 않는 한, "아릴"이란 용어는, 완전 방향족 단환식, 이환식 혹은 삼환식 탄화수소 고리계를 지칭한다. 아릴 모이어티의 예는 페닐, 나프틸 및 안트라세닐이다. 달리 특정되지 않는 한, 아릴 중의 임의의 고리 원자는 1개 이상의 치환체로 치환될 수 있다. "단환식 아릴"이란 용어는, 축합된 이환식 혹은 삼환식 고리를 형성할 수 없는 1개 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환된 단환식의 완전 방향족 탄화수소 고리계를 의미한다.
- [0053] "카보사이클릴"이란 용어는, 비방향족, 단환식, 이환식 혹은 삼환식 탄화수소 고리계를 지칭한다. 카보사이클릴기는 완전 포화 고리계(예컨대, 사이클로알킬), 특히 포화 고리계를 포함한다.
- [0054] 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 "사이클로알킬"이란 용어는, 3 내지 12개의 탄소를 지니는 포화 환식, 이환식, 삼환식 혹은 다환식 탄화수소기를 포함한다. 임의의 고리 원자는 (예컨대, 1개 이상의 치환체에 의해) 치환될 수 있다. 사이클로알킬 모이어티의 예는 사이클로프로필, 사이클로헥실, 메틸사이클로헥실, 아다만틸 및 노보닐을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니다.
- [0055] 달리 특정되지 않는 한, "헤테로아릴"이란 용어는, 단환식이면 1 내지 3개의 헤테로원자, 이환식이면 1 내지 6개의 헤테로원자, 또는 삼환식이면 1 내지 9개의 헤테로원자를 지니는, 완전 방향족의 5 내지 8원 단환식, 8 내지 12원 이환식 혹은 11 내지 14원 삼환식 고리계를 지칭하며, 상기 헤테로원자는 O, N 또는 S(또는  $N^+-O^-$ , S(O) 및 S(O)<sub>2</sub> 등과 같은 산화된 형태)로부터 선택된다. "단환식 헤테로아릴"이란 용어는, 축합된 이환식 혹은 삼환식 고리를 형성할 수 없는 1개 이상의 치환체에 의해 선택적으로 치환된, 1 내지 3개의 헤테로원자를 지니는 단환식의 완전 방향족 고리계를 의미한다.
- [0056] "헤테로사이클릴"이란 용어는, 단환식이면 1 내지 3개의 헤테로원자, 이환식이면 1 내지 6개의 헤테로원자, 또는 삼환식이면 1 내지 9개의 헤테로원자를 지니는, 비방향족의 3 내지 10원 단환식, 8 내지 12원 이환식 혹은 11 내지 14원 삼환식 고리계를 지칭하며, 상기 헤테로원자는 O, N 또는 S(또는  $N^+-O^-$ , S(O) 및 S(O)<sub>2</sub> 등과 같은 산화된 형태)로부터 선택된다. 헤테로원자는 선택적으로 헤테로사이클릴 치환체의 부착점일 수 있다. 헤테로사이클릴의 예는, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로피라닐, 피페리디닐, 몰폴리노, 피롤리닐, 피리미디닐 및 피롤리디닐을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니다. 헤테로사이클릴기는 완전 포화 고리 및 부분 포화 고리계를 포함한다.
- [0057] 1개 이상의 헤테로원자 및 방향족 고리와 비방향족 고리의 둘 모두를 함유하는 이환식 및 삼환식 고리계는 헤테로사이클릴 혹은 헤테로아릴기인 것으로 여겨진다. 아릴 혹은 헤테로아릴이 카보사이클릴 혹은 헤테로사이클릴에 축합되고 고리계로부터 분자의 나머지로의 부착점이 방향족 고리를 통하는 이환식 혹은 삼환식 고리계는, 각각 아릴 혹은 헤테로아릴기인 것으로 여겨진다. 아릴 혹은 헤테로아릴이 카보사이클릴 혹은 헤테로사이클릴에 축합되고 고리계로부터 분자의 나머지로의 부착점이 비방향족 고리를 통하는 이환식 혹은 삼환식 고리계는, 각각 카보사이클릴(예컨대, 사이클로알킬) 혹은 헤테로사이클릴기인 것으로 여겨진다.
- [0058] 단독으로 혹은 기의 일부(예컨대, 아르알킬기의 아릴 부분)인, 아릴, 헤테로아릴, 카보사이클릴(사이클로알킬을 포함함) 및 헤테로사이클릴기는, 달리 특정되지 않는 한, 할로,  $-C=N$ , C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬, =O,  $-OR^b$ ,  $-OR^{b'}$ ,  $-SR^b$ ,

$-SR^{b'}$ ,  $-(C_1-C_4 \text{ 알킬})-N(R^b)(R^b)$ ,  $-(C_1-C_4 \text{ 알킬})-N(R^b)(R^{b'})$ ,  $-N(R^b)(R^b)$ ,  $-N(R^b)(R^{b'})$ ,  $-O-(C_1-C_4 \text{ 알킬})-N(R^b)(R^b)$ ,  $-O-(C_1-C_4 \text{ 알킬})-N(R^b)(R^{b'})$ ,  $-(C_1-C_4 \text{ 알킬})-O-(C_1-C_4 \text{ 알킬})-N(R^b)(R^b)$ ,  $-(C_1-C_4 \text{ 알킬})-O-(C_1-C_4 \text{ 알킬})-N(R^b)(R^{b'})$ ,  $-C(O)-N(R^b)(R^b)$ ,  $-(C_1-C_4 \text{ 알킬})-C(O)-N(R^b)(R^b)$ ,  $-(C_1-C_4 \text{ 알킬})-C(O)-N(R^b)(R^{b'})$ ,  $-OR^{b'}$ ,  $R^{b'}$ ,  $-C(O)(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ ,  $-C(O)R^{b'}$ ,  $-C(O)N(R^{b'})(R^b)$ ,  $-N(R^b)C(O)(R^b)$ ,  $-N(R^b)C(O)(R^{b'})$ ,  $-N(R^b)SO_2(R^b)$ ,  $-SO_2N(R^b)(R^b)$ ,  $-N(R^b)SO_2(R^{b'})$  및  $-SO_2N(R^b)(R^{b'})$ 로부터 독립적으로 선택된 치환체로 1개 이상의 치환가능한 원자에서 선택적으로 치환되되, 여기서 임의의 알킬 치환체는  $-OH$ ,  $-O-(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ , 할로,  $-NH_2$ ,  $-NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$  또는  $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$  중 1개 이상으로 선택적으로 더욱 치환되며;

- [0059] 각각의  $R^b$ 는 수소, 및  $-C_1-C_4$  알킬로부터 독립적으로 선택되고;
- [0060] 2개의  $R^b$ 는 이들이 결합되는 질소 원자와 함께 합쳐져서 N, S 및 O로부터 선택된 1개의 추가의 헤테로원자를 선택적으로 포함하는 4- 내지 8-원 헤테로사이클을 형성하며; 그리고
- [0061] 각각의  $R^{b'}$ 는  $C_3-C_7$  카보사이클릴, 페닐, 헤테로아릴 및 헤테로사이클릴로부터 독립적으로 선택되되, 상기 페닐, 사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클 치환체 상의 1개 이상의 치환가능한 위치는  $-(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ ,  $-(C_1-C_4 \text{ 플루오로알킬})$ ,  $-OH$ ,  $-O-(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ ,  $-O-(C_1-C_4 \text{ 플루오로알킬})$ , 할로,  $-NH_2$ ,  $-NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$  또는  $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$  중 1개 이상으로 선택적으로 더 치환된다.
- [0062] 단독으로 혹은 기의 일부인, 헤테로사이클릴기는, 옥소,  $-C_1-C_4$  알킬 혹은 플루오로-치환된  $C_1-C_4$  알킬을 지니는 1개 이상의 임의의 치환가능한 질소 원자 상에 선택적으로 치환된다.
- [0063] "치환된"이란 용어는, 수소 원자를 다른 기로 교체하는 것을 지칭한다.
- [0064] 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, "상승된 수준의 2HG"란 용어는, 돌연변이체 IDH2 대립유전자를 보유하지 않는 대상체에 존재하는 것보다 10%, 20% 30%, 50%, 75%, 100%, 200%, 500% 혹은 그보다 많은 2HG를 의미한다. "상승된 수준의 2HG"란 용어는, 세포 내, 종양 내, 종양을 포함하는 기관 내 또는 체액 내 2HG의 양을 지칭할 수 있다.
- [0065] "체액"이란 용어는, 태아를 둘러싸고 있는 양수, 수양액, 혈액(예컨대, 혈장), 혈청, 뇌척수액, 귀지, 유미즙(chyme), 쿠퍼액(Cowper's fluid), 여성 사정액(female ejaculate), 간질액, 림프액, 모유, 점액(예컨대, 비강 배액(nasal drainage) 또는 가래), 여출액(pleural fluid), 고름, 침, 피지, 정액, 혈청, 땀, 눈물, 소변, 질 분비물 혹은 토사물 중 하나 이상을 포함한다.
- [0066] 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, "저해하다" 혹은 "예방하다"란 용어는 완전 및 부분 저해와 예방의 양쪽 모두를 포함한다. 저해제는 목적으로 표적을 완전히 혹은 부분적으로 저해할 수 있다.
- [0067] "치료하다"란 용어는, 질환/장애(예컨대, 암)의 발달 혹은 진행을 감소, 억제, 감쇠, 약화, 저지 혹은 안정화시키거나, 질환/장애(예컨대, 암)의 중증도를 완화시키거나, 또는 질환/장애(예컨대, 암)와 연관된 증후군을 개선시키는 것을 의미한다.
- [0068] 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, 장애를 치료하는데 유효한 화합물의 양 또는 "치료적 유효량"이란, 세포를 치료하거나 이러한 치료의 부재 시 예상되는 것을 넘어 장애를 가진 대상체를 치유, 완화, 경감 혹은 개선시키는데 있어서, 대상체에 대한 단일 혹은 다회 용량 투여 시, 유효한 화합물의 양을 지칭한다.
- [0069] 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, "대상체"란 용어는 인간 및 비-인간(즉, 인간이 아닌) 동물을 포함하도록 의도된다. 예시적인 인간 대상체는 장애, 예컨대, 본 명세서에 기재된 장애를 가진 인간 환자(환자라 지칭됨) 또는 정상 대상체를 포함한다. 본 발명의 일 양상의 "비-인간 동물"이란 용어는, 모든 척추 동물, 예컨대, 비-포유류(닭, 양서류, 파충류 등) 및 비-인간 유인원, 길들여진 및/또는 농업적으로 유용한 동물들, 예를 들어, 양, 개, 고양이, 소, 돼지 등과 같은 포유류를 포함한다.

[0070] **화합물**

[0071] 하기 구조 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 혹은 수화물이 제공된다:



[0072]

[0073] 고리 A는 선택적으로 치환된 5 내지 6원 단환식 아릴 또는 단환식 헤테로아릴이고;

[0074] 고리 B는 선택적으로 치환된 5 내지 6원 단환식 아릴 또는 단환식 헤테로아릴이며;

[0075] R<sup>1</sup> 및 R<sup>3</sup>은 각각 독립적으로 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 할로알킬, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬 및 CN으로부터 선택되며, 여기서 R<sup>1</sup>의 임의의 알킬 부분은 -OH, NH<sub>2</sub>, NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬) 또는 N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬)<sub>2</sub>로 선택적으로 치환되고;

[0076] R<sup>2</sup>는 -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬), -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알케닐 또는 알키닐), -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌)-N(R<sup>6</sup>)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌)-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬), -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌)-N(R<sup>6</sup>)-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌)-Q, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌)-N(R<sup>6</sup>)(R<sup>6</sup>), -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌)-N(R<sup>6</sup>)-S(O)<sub>1-2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬), -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌)-N(R<sup>6</sup>)-S(O)<sub>1-2</sub>-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> 알킬)-Q, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌)-S(O)<sub>1-2</sub>-N(R<sup>6</sup>)(R<sup>6</sup>), -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬렌)-S(O)<sub>1-2</sub>-N(R<sup>6</sup>)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌)-Q, -C(O)N(R<sup>6</sup>)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌)-C(O)-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌)-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬), -C(O)N(R<sup>6</sup>)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌)-C(O)-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌)-O-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌)-Q, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌)-O-C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬), -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌)-O-C(O)-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> 알킬)-Q, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌)-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬), -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌)-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌)-Q, -(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌)-C(O)-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌)-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬), -(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌)-C(O)-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌)-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌)-Q, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌)-O-C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬), -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌)-O-C(O)-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> 알킬)-Q, -(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌)-C(O)N(R<sup>6</sup>)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬), -(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌)-C(O)N(R<sup>6</sup>)-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌)-Q, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌)-N(R<sup>6</sup>)C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬), -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌)-N(R<sup>6</sup>)C(O)-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌)-Q, -(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌)-S(O)<sub>0-2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬), -(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌)-S(O)<sub>0-2</sub>-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌)-Q, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌)-N(R<sup>6</sup>)-C(O)-N(R<sup>6</sup>)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬), -(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌)-Q, -(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌)-C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬), -(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌)-C(O)-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌)-Q로부터 선택되며, 여기서,

[0077] R<sup>2</sup> 중에 존재하는 임의의 알킬 또는 알킬렌 모이어티는 1개 이상의 -OH, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬) 또는 할로로 선택적으로 치환되며;

[0078] R<sup>2</sup> 중에 존재하는 임의의 말단 메틸 모이어티는 -CH<sub>2</sub>OH, CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -CH<sub>2</sub>Cl, C(O)CH<sub>3</sub>, C(O)CF<sub>3</sub>, CN 또는 CO<sub>2</sub>H로 선택적으로 교체되고;

[0079] 각각의 R<sup>6</sup>은 독립적으로 수소 및 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬로부터 선택되며; 그리고

[0080] Q는 아릴, 헤테로아릴, 카보사이클릴 및 헤테로사이클릴로부터 선택되고; Q는 선택적으로 치환되며; 또는

[0081] R<sup>1</sup>과 R<sup>3</sup>은 이들이 부착되는 탄소와 함께 선택적으로 합쳐져서 C(=O)를 형성하거나; 또는

[0082] R<sup>1</sup>과 R<sup>2</sup>는 함께 선택적으로 합쳐져서 선택적으로 치환된 카보사이클릴, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴을 형성하되; 여기서,

[0083] a. 고리 A가 비치환 페닐이고, 고리 B가 메톡시 또는 에톡시로 치환된 페닐이면; 고리 B의 상기 페닐은 옥사졸

릴에 의해 추가로 치환되지 않고;

- [0084] b. 고리 A가 선택적으로 치환된 페닐 또는 선택적으로 치환된 피리딜이고 고리 B가 선택적으로 치환된 페닐이면;  $-NH-C(R^1)(R^2)(R^3)$ 으로 표시되는 화합물의 부분은  $-NH(CH_2)$ -아릴이 아니며;
- [0085] c. 고리 A가 선택적으로 치환된 페닐이고, 고리 B가 선택적으로 치환된 페닐 또는 피롤릴이면;  $-NH-C(R^1)(R^2)(R^3)$ 으로 표시되는 화합물의 부분은  $-NH(CH_2)C(O)NH_2$ 가 아니고;
- [0086] d. 고리 A가 2개 이상의 하이드록실 또는 메톡시로 치환된 페닐이고, 고리 B가 선택적으로 치환된 페닐이면;  $-NH-C(R^1)(R^2)(R^3)$ 으로 표시되는 화합물의 부분은  $-NH$ -사이클로헥틸이 아니며;
- [0087] e. 고리 A가 선택적으로 치환된 페닐이고, 고리 B가 선택적으로 치환된 페닐이면;  $R^1$ 과  $R^3$ 은 2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일을 형성하지 않고;
- [0088] f. 고리 A와 고리 B가 선택적으로 치환된 페닐이면;  $-NH-C(R^1)(R^2)(R^3)$ 으로 표시되는 화합물의 부분은 시스테인, 선택적으로 치환된 페닐알라닌 혹은 류신 또는 이들의 메틸 에스터가 아니며;
- [0089] g. 고리 A가 할로, 메틸 혹은  $CF_3$ 로부터 선택된 1개 이상의 치환체로 선택적으로 치환된 피리딘-3-일 또는 페닐이고, 고리 B가 할로, 메틸,  $CF_3$ , 메톡시,  $CH=C$ (페닐)CN으로부터 선택된 1개 이상의 치환체로 선택적으로 치환된 페닐이면;  $-NHC(R^1)(R^2)(R^3)$ 으로 표시되는 화합물의 부분은  $-NH(C_1-C_8 \text{ 알킬렌})-N(R^a)(R^a)$ ,  $-NH-1$ -(아미노메틸)사이클로헥틸메틸,  $-NH-4$ -(아미노메틸)사이클로헥실메틸 이외의 것이되, 여기서 각각의  $R^a$ 는 수소,  $C_1-C_4$  알킬이거나, 또는 2개의  $R^a$ 는 이들이 공통적으로 결합하는 질소와 함께 합쳐져서 몰폴린-4-일 혹은 피피에리딘-1-일을 형성하며;
- [0090] h. 고리 A가 페닐, 4-클로로페닐 또는 4-메틸 페닐이고, 고리 B가 4-클로로페닐 또는 3,4-다이클로로페닐이면;  $-NHC(R^1)(R^2)(R^3)$ 으로 표시되는 화합물의 부분은  $-NH$ -아이소프로필이 아니며;
- [0091] i. 고리 A가 비치환 페닐이고,  $-NHC(R^1)(R^2)(R^3)$ 으로 표시되는 화합물의 부분이  $-NH-CH_2CH_2N(CH_3)_2$ ,  $-NH-CH_2CH_2$ -몰폴린-4-일 혹은  $-NH-CH_2CH_2OH$ 이면; 고리 B는 옥사다이하졸, 이미다졸, 티아졸 혹은 옥사졸 이외의 것이되, 이들의 각각은  $-C(O)NHR^b$ 로 치환되며, 여기서  $R^b$ 는 아이소프로필, 사이클로프로필 또는 2-클로로-6-메틸페닐이고;
- [0092] j. 고리 A가  $SO_2OH$  혹은  $SO_2Na$ 로 치환된 페닐이고 고리 B가 페닐이거나, 또는 고리 B가  $SO_2OH$ 로 치환된 페닐이고 고리 A가 치환된 페닐이면;  $-NHC(R^1)(R^2)(R^3)$ 으로 표시되는 화합물의 부분은  $-NH(CH_2)_2OH$  또는  $-NH(CH_2)CH(OH)CH_3$ 가 아니며;
- [0093] k. 상기 화합물은,
- [0094] (E)-3-(4-((4-((3-(다이에틸아미노)프로필)아미노)-6-페닐-1,3,5-트리아진-2-일)아미노)-2-메톡시페닐)-2-페닐아크릴로나이트릴,
- [0095] 4-((4-((퓨란-2-일메틸)아미노)-6-(피리딘-4-일)-1,3,5-트리아진-2-일)아미노)페놀,
- [0096] 3-(4-((5-아미노펜틸)아미노)-6-((3-플루오로페닐)아미노)-1,3,5-트리아진-2-일)페놀,
- [0097]  $N^2,6$ -비스(3-플루오로페닐)- $N^4$ -(피페리딘-3-일)-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민,
- [0098]  $N^2$ -부틸-6-페닐- $N^4$ -(p-톨릴)-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민,  $N^2$ -사이클로헥실- $N^4,6$ -다이페닐-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민,
- [0099] (R)-3-((4-(3-클로로페닐)-6-(피롤리딘-3-일)아미노)-1,3,5-트리아진-2-일)아미노)-4-메틸벤즈아마이드,
- [0100] 2-클로로-4-(메틸설포닐)-N-[4-(페닐아미노)-6-(2-피리디닐)-1,3,5-트리아진-2-일]-벤즈아마이드,

[0101]  $N^2$ -(2-메톡시에틸)- $N^4$ -페닐-6-[5-[6-(2,2,2-트라이플루오로에톡시)-3-피리디닐]-1,2,4-옥사다이아졸-3-일]-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민,

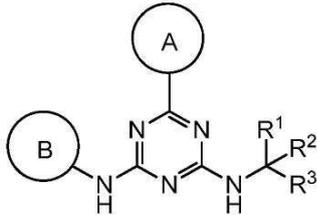
[0102]  $N^2$ -(2-푸라닐메틸)-6-페닐- $N^4$ -[3-(트라이플루오로메틸)페닐]-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민,

[0103] 6-(3-메톡시페닐)- $N^2$ -메틸- $N^4$ -(3-나이트로페닐)-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민,

[0104]  $N^2$ -부틸- $N^4$ -(4-메틸페닐)-6-페닐-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민, 및

[0105] 4-[[4-(5-클로로-2-메틸페닐)-6-(메틸아미노)]-1,3,5-트리아진-2-일]아미노-벤젠메탄올 이외의 것이다.

[0106] 또, 하기 구조 화학식 I, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 혹은 수화물이 제공된다:



(I), 식 중,

[0107] 고리 A는 선택적으로 치환된 5 내지 6원 단환식 아릴 또는 단환식 헤테로아릴이고;

[0108] 고리 B는 선택적으로 치환된 5 내지 6원 단환식 아릴 또는 단환식 헤테로아릴이며;

[0109]  $R^1$  및  $R^3$ 은 각각 독립적으로 수소,  $C_1$ - $C_4$  알킬,  $C_1$ - $C_4$  할로알킬,  $-O$ - $C_1$ - $C_4$  알킬 및 CN으로부터 선택되며, 여기서  $R^1$ 의 임의의 알킬 부분은  $-OH$ ,  $NH_2$ ,  $NH(C_1-C_4$  알킬) 또는  $N(C_1-C_4$  알킬) $_2$ 로 선택적으로 치환되고;

[0110]  $R^2$ 는  $-(C_1-C_6$  알킬),  $-(C_2-C_6$  알케닐 또는 알키닐),  $-(C_1-C_6$  알킬렌)- $N(R^6)$ - $(C_1-C_6$  알킬렌)- $O$ - $(C_1-C_6$  알킬),  $-(C_1-C_6$  알킬렌)- $N(R^6)$ - $(C_0-C_6$  알킬렌)- $Q$ ,  $-(C_1-C_6$  알킬렌)- $N(R^6)(R^6)$ ,  $-(C_1-C_6$  알킬렌)- $N(R^6)$ - $S(O)_{1-2}$ - $(C_1-C_6$  알킬),  $-(C_1-C_6$  알킬렌)- $N(R^6)$ - $S(O)_{1-2}$ - $(C_0-C_6$  알킬)- $Q$ ,  $-(C_1-C_6$  알킬렌)- $S(O)_{1-2}$ - $N(R^6)(R^6)$ ,  $-(C_1-C_4$  알킬렌)- $S(O)_{1-2}$ - $N(R^6)$ - $(C_1-C_6$  알킬렌)- $Q$ ,  $-C(O)N(R^6)$ - $(C_1-C_6$  알킬렌)- $C(O)$ - $(C_0-C_6$  알킬렌)- $O$ - $(C_1-C_6$  알킬),  $-C(O)N(R^6)$ - $(C_1-C_6$  알킬렌)- $C(O)$ - $(C_0-C_6$  알킬렌)- $O$ - $(C_0-C_6$  알킬렌)- $Q$ ,  $-(C_1-C_6$  알킬렌)- $O$ - $C(O)$ - $(C_1-C_6$  알킬),  $-(C_1-C_6$  알킬렌)- $O$ - $C(O)$ - $(C_0-C_6$  알킬)- $Q$ ,  $-(C_1-C_6$  알킬렌)- $O$ - $(C_1-C_6$  알킬),  $-(C_1-C_6$  알킬렌)- $O$ - $(C_1-C_6$  알킬)- $Q$ ,  $-(C_0-C_6$  알킬렌)- $C(O)$ - $(C_0-C_6$  알킬)- $O$ - $(C_1-C_6$  알킬),  $-(C_0-C_6$  알킬렌)- $C(O)$ - $(C_0-C_6$  알킬)- $O$ - $(C_1-C_6$  알킬)- $Q$ ,  $-(C_1-C_6$  알킬렌)- $O$ - $C(O)$ - $(C_0-C_6$  알킬)- $Q$ ,  $-(C_0-C_6$  알킬렌)- $C(O)N(R^6)$ - $(C_1-C_6$  알킬),  $-(C_0-C_6$  알킬렌)- $C(O)N(R^6)$ - $(C_0-C_6$  알킬)- $Q$ ,  $-(C_1-C_6$  알킬렌)- $N(R^6)C(O)$ - $(C_1-C_6$  알킬),  $-(C_1-C_6$  알킬렌)- $N(R^6)C(O)$ - $(C_0-C_6$  알킬)- $Q$ ,  $-(C_0-C_6$  알킬렌)- $S(O)_{0-2}$ - $(C_1-C_6$  알킬),  $-(C_0-C_6$  알킬렌)- $S(O)_{0-2}$ - $(C_0-C_6$  알킬)- $Q$ ,  $-(C_1-C_6$  알킬렌)- $N(R^6)$ - $C(O)$ - $N(R^6)$ - $(C_1-C_6$  알킬),  $-(C_0-C_6$  알킬)- $Q$ ,  $-(C_0-C_6$  알킬)- $C(O)$ - $(C_1-C_6$  알킬),  $-(C_0-C_6$  알킬)- $C(O)$ - $(C_0-C_6$  알킬)- $Q$ 로부터 선택되며, 여기서,

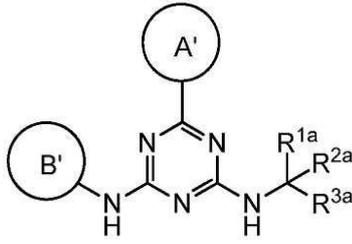
[0111]  $R^2$  중에 존재하는 임의의 알킬 또는 알킬렌 모이어티는 1개 이상의  $-OH$ ,  $-O(C_1-C_4$  알킬) 또는 할로로 선택적으로 치환되며;

[0112]  $R^2$  중에 존재하는 임의의 말단 메틸 모이어티는  $-CH_2OH$ ,  $CF_3$ ,  $-CH_2F$ ,  $-CH_2Cl$ ,  $C(O)CH_3$ ,  $C(O)CF_3$ ,  $CN$  또는  $CO_2H$ 로 선택적으로 교체되고;

[0113] 각각의  $R^6$ 은 독립적으로 수소 및  $C_1$ - $C_6$  알킬로부터 선택되며; 그리고

- [0115] Q는 아릴, 헤테로아릴, 카보사이클릴 및 헤테로사이클릴로부터 선택되되, 이들 중 어느 것인가는 선택적으로 치환되거나; 또는
- [0116] R<sup>1</sup>과 R<sup>3</sup>은 이들이 부착되는 탄소와 함께 선택적으로 합쳐져서 C(=O)를 형성하거나, 또는
- [0117] R<sup>1</sup>과 R<sup>2</sup>는 함께 선택적으로 합쳐져서 치환된 카보사이클릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴을 형성하되, 여기서,
- [0118] a. 고리 A가 비치환 페닐이고, 고리 B가 메톡시 또는 에톡시로 치환된 페닐이면; 고리 B의 상기 페닐은 옥사졸릴에 의해 추가로 치환되지 않고;
- [0119] b. 고리 A가 선택적으로 치환된 페닐 또는 선택적으로 치환된 피리딜이면; -NH-C(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>)(R<sup>3</sup>)으로 표시되는 화합물의 부분은 -NH(CH<sub>2</sub>)-아릴이 아니며;
- [0120] c. 고리 A가 선택적으로 치환된 페닐이고, 고리 B가 선택적으로 치환된 페닐 또는 피롤릴이면; -NH-C(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>)(R<sup>3</sup>)으로 표시되는 화합물의 부분은 -NH(CH<sub>2</sub>)C(O)NH<sub>2</sub>가 아니고;
- [0121] d. 고리 A가 2개 이상의 하이드록실 또는 메톡시로 치환된 페닐이고, 고리 B가 선택적으로 치환된 페닐이면; -NH-C(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>)(R<sup>3</sup>)으로 표시되는 화합물의 부분은 -NH-사이클로헥틸이 아니며;
- [0122] e. 고리 A가 선택적으로 치환된 페닐이고, 고리 B가 선택적으로 치환된 페닐이면; R<sup>1</sup>과 R<sup>3</sup>은 2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일을 형성하지 않고;
- [0123] f. 고리 A와 고리 B가 선택적으로 치환된 페닐이면; -NH-C(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>)(R<sup>3</sup>)으로 표시되는 화합물의 부분은 시스테인, 선택적으로 치환된 페닐알라닌 혹은 류신 또는 이들의 메틸 에스터가 아니며;
- [0124] g. 고리 A가 할로, 메틸 혹은 CF<sub>3</sub>로부터 선택된 1개 이상의 치환체로 선택적으로 치환된 피리딘-3-일 또는 페닐이고, 고리 B가 할로, 메틸 혹은 CF<sub>3</sub>로부터 선택된 1개 이상의 치환체로 선택적으로 치환된 페닐이면; -NHC(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>)(R<sup>3</sup>)으로 표시되는 화합물의 부분은 -NH(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 알킬렌)-N(R<sup>a</sup>)(R<sup>a</sup>), -NH-1-(아미노메틸)사이클로펜틸 메틸, -NH-4-(아미노메틸)사이클로헥실메틸 이외의 것이되, 여기서 각각의 R<sup>a</sup>는 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬이거나, 또는 2개의 R<sup>a</sup>는 이들이 공통적으로 결합하는 질소와 함께 합쳐져서 몰폴린-4-일 혹은 피피에리딘-1-일을 형성하며;
- [0125] h. 고리 A가 페닐, 4-클로로페닐 또는 4-메틸 페닐이고, 고리 B가 4-클로로페닐 또는 3,4-다이클로로페닐이면; -NHC(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>)(R<sup>3</sup>)으로 표시되는 화합물의 부분은 -NH-아이소프로필이 아니며;
- [0126] i. 고리 A가 비치환 페닐이고, -NHC(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>)(R<sup>3</sup>)으로 표시되는 화합물의 부분이 -NH-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NH-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-몰폴린-4-일 혹은 -NH-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH이면; 고리 B는 옥사다이아졸, 이미다졸, 티아졸 혹은 옥사졸 이외의 것이되, 이들의 각각은 -C(O)NHR<sup>b</sup>로 치환되며, 여기서 R<sup>b</sup>는 아이소프로필, 사이클로프로필 또는 2-클로로-6-메틸페닐이고;
- [0127] j. 고리 A가 SO<sub>2</sub>OH 또는 SO<sub>2</sub>Na로 치환된 페닐이고, 고리 B가 페닐이면; -NHC(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>)(R<sup>3</sup>)으로 표시되는 화합물의 부분은 -NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH 또는 -NH(CH<sub>2</sub>)CH(OH)CH<sub>3</sub>가 아니며;
- [0128] k. 상기 화합물은,
- [0129] (E)-3-(4-((4-((3-(다이에틸아미노)프로필)아미노)-6-페닐-1,3,5-트리아진-2-일)아미노)-2-메톡시페닐)-2-페닐아크릴로나이트릴, 4-((4-((퓨란-2-일메틸)아미노)-6-(피리딘-4-일)-1,3,5-트리아진-2-일)아미노)페놀, 3-(4-((5-아미노펜틸)아미노)-6-((3-플루오로페닐)아미노)-1,3,5-트리아진-2-일)페놀, N<sup>2</sup>,6-비스(3-플루오로페닐)-N<sup>4</sup>-(피페리딘-3-일)-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민, N<sup>2</sup>-뷰틸-6-페닐-N<sup>4</sup>-(p-톨릴)-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민, N<sup>2</sup>-사이클로헥실-N<sup>4</sup>,6-다이페닐-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민, 및 (R)-3-((4-(3-클로로페닐)-6-(피롤리딘-3-일)아미노)-1,3,5-트리아진-2-일)아미노)-4-메틸벤즈아마이드 이외의 것이다.

- [0130] 몇몇 실시형태에 있어서,  $R^1$ 은 수소,  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$ ,  $-CH_2OH$ , CN으로부터 독립적으로 선택되거나 또는  $R^1$ 과  $R^3$ 은 함께 합쳐져서 =O를 형성한다.
- [0131] 몇몇 실시형태에 있어서,  $R^1$ 과  $R^2$ 는 함께 합쳐져서 카보사이클릴 또는 헤테로사이클릴을 형성하되, 이들의 어느 한쪽은 할로,  $C_1-C_4$  알킬,  $C_1-C_4$  할로알킬,  $C_1-C_4$  알콕시,  $-CN$ , =O,  $-OH$  및  $-C(O)C_1-C_4$  알킬로부터 독립적으로 선택된 3개까지의 치환체로 선택적으로 치환된다.
- [0132] 몇몇 실시형태에 있어서,  $R^2$ 는 플루오로 혹은  $-OH$ 로 선택적으로 치환된  $-(C_1-C_4$  알킬);  $-(C_0-C_4$  알킬렌)- $O-(C_1-C_4$  알킬),  $-(C_0-C_2$  알킬렌)- $N(R^6)-(C_1-C_6$  알킬),  $-(C_0-C_2$  알킬렌)- $Q$  및  $-O-(C_0-C_2$  알킬렌)- $Q$ 로부터 선택되되, 여기서,  $Q$ 는  $C_1-C_4$  알킬,  $C_1-C_4$  할로알킬,  $C_1-C_4$  알콕시, =O,  $-C(O)-C_1-C_4$  알킬,  $-CN$  및 할로로부터 독립적으로 선택된 3개까지의 치환체로 선택적으로 치환된다. 이들 실시형태의 일 양상에 있어서,  $Q$ 는 피리디닐, 테트라하이드로피라닐, 사이클로부틸, 사이클로프로필, 페닐, 피라졸릴, 몰폴리닐 및 옥세타닐로부터 선택되되, 여기서  $Q$ 는  $C_1-C_4$  알킬,  $C_1-C_4$  할로알킬, =O, 플루오로, 클로로 및 브로모로부터 독립적으로 선택된 2개까지의 치환체로 선택적으로 치환된다. 이들 실시형태의 다른 양상에 있어서,  $Q$ 는 피리디닐, 테트라하이드로피라닐, 사이클로부틸, 사이클로프로필, 페닐, 피라졸릴, 몰폴리닐 및 옥세타닐로부터 선택되되, 여기서  $Q$ 는  $-CH_3$  및 =O로부터 독립적으로 선택된 2개까지의 치환체로 선택적으로 치환된다.
- [0133] 몇몇 실시형태에 있어서,  $R^1$ 과  $R^2$ 는 함께 합쳐져서 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로피라닐, 옥세타닐, 바이사이클로[2.2.1]헵타닐, 옥소바이사이클로[3.1.0]헥사닐, 아제티닐, 페닐 및 피리디닐을 형성하되, 이들 중 어느 것인가는  $C_1-C_4$  알킬,  $C_1-C_4$  알콕시,  $C_3-C_6$  사이클로알킬,  $-OH$ ,  $-C(O)CH_3$ , 플루오로 및 클로로로부터 독립적으로 선택된 2개까지의 치환체로 선택적으로 치환된다.
- [0134] 몇몇 실시형태에 있어서, 고리 A는 선택적으로 치환된 6-원의 단환식 아릴이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 고리 A는 선택적으로 치환된 5 내지 6원 헤테로아릴이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 고리 A는 선택적으로 치환된 6원 헤테로아릴이다.
- [0135] 몇몇 실시형태에 있어서, 고리 A는 페닐, 피라졸릴, 옥사졸릴, 아이소옥사졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐 및 티아졸릴로부터 선택되되, 여기서 고리 A는 할로,  $-C_1-C_4$  알킬,  $-C_1-C_4$  할로알킬,  $-C_1-C_4$  하이드록시알킬,  $-NH-S(O)_2-(C_1-C_4$  알킬),  $-S(O)_2NH(C_1-C_4$  알킬),  $-CN$ ,  $-S(O)_2-(C_1-C_4$  알킬),  $C_1-C_4$  알콕시,  $-NH(C_1-C_4$  알킬),  $-OH$ ,  $-OCF_3$ ,  $-CN$ ,  $-NH_2$ ,  $-C(O)NH_2$ ,  $-C(O)NH(C_1-C_4$  알킬),  $-C(O)-N(C_1-C_4$  알킬) $_2$ , 및  $OH$ 로 선택적으로 치환된 사이클로프로필로부터 독립적으로 선택된 2개까지의 치환체로 선택적으로 치환된다.
- [0136] 몇몇 실시형태에 있어서, 고리 A는 페닐, 피라졸릴, 옥사졸릴, 아이소옥사졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐 및 티아졸릴로부터 선택되되, 여기서 고리 A는 할로,  $-C_1-C_4$  알킬,  $-C_1-C_4$  할로알킬,  $-C_1-C_4$  하이드록시알킬,  $-NH-S(O)_2-(C_1-C_4$  알킬),  $-S(O)_2NH(C_1-C_4$  알킬),  $-CN$ ,  $-S(O)_2-(C_1-C_4$  알킬),  $C_1-C_4$  알콕시,  $-NH(C_1-C_4$  알킬),  $-OH$ ,  $-CN$  및  $-NH_2$ 로부터 독립적으로 선택된 2개까지의 치환체로 선택적으로 치환된다.
- [0137] 몇몇 실시형태에 있어서, 고리 B는 페닐, 피라졸릴, 옥사졸릴, 아이소옥사졸릴, 티아졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피리다지닐 및 피라지닐로부터 선택되되, 여기서 고리 B는 할로,  $-C_1-C_4$  알킬,  $-C_2-C_4$  알킬닐,  $-C_1-C_4$  할로알킬,  $-C_1-C_4$  하이드록시알킬,  $C_3-C_6$  사이클로알킬,  $-(C_0-C_2$  알킬렌)- $O-C_1-C_4$  알킬,  $-O-(C_1-C_4$  알킬렌)- $C_3-C_6$  사이클로알킬,  $-NH-S(O)_2-(C_1-C_4$  알킬),  $-S(O)_2NH(C_1-C_4$  알킬),  $-S(O)_2-NH-(C_3-C_6$  사이클로알킬),  $-S(O)_2-($ 포화 헤테로사이클릴),  $-CN$ ,  $-S(O)_2-(C_1-C_4$  알킬),  $-NH(C_1-C_4$  알킬),  $-N(C_1-C_4$  알킬) $_2$ ,  $-OH$ ,  $C(O)-O-(C_1-C_4$  알킬), 포화 헤테로사이클릴 및  $-NH_2$ 로부터 독립적으로 선택된 2개까지의 치환체로 선택적으로 치환된다.
- [0138] 다른 실시형태에 있어서, 상기 화합물은 하기 구조 화학식 II를 지니는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다:



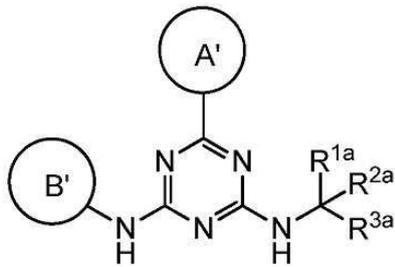
(II), 식 중,

- [0139]
- [0140] 고리 A'는 페닐 및 피리딘-2-일로부터 선택되되, 여기서 고리 A'는 클로로, 플루오로, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(CH<sub>3</sub>) 및 -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>로부터 독립적으로 선택된 1개 혹은 2개의 치환체로 선택적으로 치환되고;
- [0141] 고리 B'는 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 아이소옥사졸리-4-일, 아이소옥사졸-3-일, 티아졸-5-일, 피리미딘-5-일 및 피라졸-4-일로부터 선택되되, 여기서 고리 B'는 할로; -CN; -OH; 할로, CN 혹은 -OH로 선택적으로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬; -S(O)<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬; -S(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬; -S(O)<sub>2</sub>-NH-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬; -S(O)<sub>2</sub>-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬)<sub>2</sub>; -S(O)<sub>2</sub>-아제티딘-1-일; -O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬; -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>, 몰폴린-4-일, 사이클로프로필, -S(O)<sub>2</sub>-NH-사이클로프로필; -C(O)-O-CH<sub>3</sub>로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 2개의 치환체로 선택적으로 치환되며;
- [0142] -C(R<sup>1a</sup>)(R<sup>2a</sup>)(R<sup>3a</sup>)는 할로 혹은 -OH로 선택적으로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬; -(C<sub>0</sub>-C<sub>1</sub> 알킬렌)-사이클로알킬(여기서 알킬렌은 메틸로 선택적으로 치환되고, 사이클로알킬은 -OCH<sub>3</sub> 혹은 메틸로 선택적으로 치환됨); 할로 혹은 메틸로 선택적으로 치환된 포화 헤테로사이클릴; -C(O)-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬; -C(O)-(C<sub>0</sub>-C<sub>1</sub> 알킬렌)-사이클로프로필; 및 C(O)-벤질로부터 선택된다.
- [0143] 화학식 II의 소정의 실시형태에 있어서, 고리 A'는 2-클로로페닐, 2-플루오로페닐, 2-메톡시페닐, 3-하이드록시페닐, 6-아미노피리딘-2-일, 6-클로로피리딘-2-일, 6-트라이플루오로메틸피리딘-2-일 및 페닐로부터 선택된다.
- [0144] 화학식 II의 소정의 실시형태에 있어서, 고리 B'는 2-(몰폴린-4-일)피리딘-4-일, 2-다이메틸아미노피리딘-4-일, 3-(2-메틸옥시에틸)페닐, 3,5-다이플루오로페닐, 3-클로로페닐, 3-사이아노메틸페닐, 3-사이아노페닐, 3-사이클로프로필아미노설포닐페닐, 3-다이메틸아미노설포닐페닐, 3-에틸설포닐페닐, 3-플루오로페닐, 3-메틸설포닐페닐, 4-플루오로페닐, 5-클로로피리딘-3-일, 5-사이아노피리딘-3-일, 5-사이아노피리딘-3-일, 5-사이아노피리딘-4-일, 5-플루오로피리딘-3-일, 5-트라이플루오로메틸피리딘-3-일, 6-클로로피리딘-4-일, 6-사이아노피리딘-4-일, 6-사이클로프로필피리딘-4-일, 6-에톡시피리딘-4-일, 6-플루오로피리딘-3-일, 6-플루오로피리딘-4-일, 6-메틸피리딘-4-일, 6-트라이플루오로메틸피리딘-4-일, 아이소옥사졸-4-일, 페닐, 피리딘-4-일 및 티아졸-5-일로부터 선택된다.
- [0145] 화학식 II의 소정의 실시형태에 있어서, C(R<sup>1a</sup>)(R<sup>2a</sup>)(R<sup>3a</sup>)로 표시되는 모이어티는 2-하이드록시사이클로헥실, 3-하이드록시사이클로헥실, 1-메틸사이클로프로필, 2-메틸사이클로프로필, 3,3-다이플루오로사이클로부틸, 바이사이클로헥타닐, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -C(O)-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -C(O)-OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -C(O)CH<sub>2</sub>OH, -C(O)-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)-1-하이드록시사이클로프로필, -C(O)-2-피롤리디논-5-일, -C(O)-2-피롤릴, -C(O)CH<sub>2</sub>OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)-사이클로프로필, -C(O)-CH<sub>2</sub>-사이클로프로필, -C(O)-OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -C(O)CH(CH<sub>3</sub>)OH, -C(O)-1H-피라졸-5-일, -C(O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -C(O)-OCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-OCH<sub>3</sub>, -C(O)-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(O)-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)OH, -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>2</sub>OH)CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)OH, -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CH(C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-OH, CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CHC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OH, -CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>-옥세탄-2-일, -CH<sub>2</sub>-옥세탄-3-일, -CH<sub>2</sub>-사이클로프로필, -CH<sub>2</sub>-사이클로부틸, -CH(CH<sub>3</sub>)-사이클로프로필, -C(O)-1-메틸사이클로프로필, -C(O)-테트라하이드로퓨란-2-일, -CH<sub>2</sub>-테트라하이드로퓨란-2-일, -C(O)-테트라하이드로퓨란-3-일, -CH<sub>2</sub>-몰폴린-2-일, -CH<sub>2</sub>-1-메틸테트라하이드로퓨란-2-일, 사이클로부틸, 3-메톡시사이클로부틸, 3-사이클로부타논, 사이클로헥실, 4-하이드록시사이클로헥실,

사이클로펜틸, 3-하이드록시사이클로펜틸, 2-하이드록시사이클로펜틸, 사이클로프로필, 에틸, 아이소프로필, 아이소부틸, n-프로필, n-부틸, 옥세탄-3-일, 옥소바이사이클로헥사닐, 테트라하이드로피란-4-일, 3-옥세타닐, 2-옥세타닐, 테트라하이드로피란-3-일, 4,4-다이플루오로사이클로헥실, 4-하이드록시사이클로헥실, 3-하이드록시사이클로헥실, 2-하이드록시사이클로헥실, 3-테트라하이드로푸라닐, 1-사이아노사이클로부틸, 1-사이아노사이클로프로필, 4-메톡시사이클로부틸, 3-메틸-옥세탄-3-일, 바이사이클로[2.2.1]헵타닐, 3-옥사바이사이클로[3.1.0]헥사닐 및 3-사이클로헥스-2-에노닐로부터 선택된다.

[0146] 화학식 II의 소정의 실시형태에 있어서, C(R<sup>1a</sup>)(R<sup>2a</sup>)(R<sup>3a</sup>)로 표시되는 모이어티는 2-하이드록시사이클로펜틸, 2-메틸사이클로프로필, 3,3-다이플루오로사이클로부틸, 바이사이클로헵타닐, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -C(O)-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -C(O)-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)-사이클로프로필, -C(O)-OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -C(O)-OCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로헥실, 사이클로펜틸, 사이클로프로필, 아이소프로필, 옥세탄-3-일, 옥소바이사이클로헥사닐, 테트라하이드로피란-4-일 및 테트라하이드로피란-3-일로부터 선택된다.

[0147] 다른 실시형태에 있어서, 상기 화합물은 하기 구조 화학식 II를 지니는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이다:



[0148] 고리 A'는 페닐, 피리미딘-2-일, 피리미딘-4-일, 피리미딘-5-일, 옥사졸-4-일, 아이소옥사졸-3-일, 티아졸-2-일, 피리딘-3-일 및 피리딘-2-일로부터 선택되며, 여기서 고리 A'는 1-프로페닐, -사이클로프로필-OH, 클로로, 플루오로, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -S(O)CH<sub>3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -CH(OH)CH<sub>3</sub>, -CH(OH)CF<sub>3</sub>, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(O)-NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(CH<sub>3</sub>), -CN 및 -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>로부터 독립적으로 선택된 1개 혹은 2개의 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0150] 고리 B'는 페닐, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일, 피리다진-4-일, 아이소옥사졸-4-일, 아이소옥사졸-3-일, 티아졸-5-일, 피리미딘-5-일 및 피라졸-4-일로부터 선택되며, 여기서 고리 B'는 할로; -CN; -OH; 할로, CN 혹은 -OH로 선택적으로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬; -S(O)<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬; -S(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬; -S(O)<sub>2</sub>-NH-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬; -S(O)<sub>2</sub>-NH-CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>; -S(O)<sub>2</sub>-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬)<sub>2</sub>; -S(O)<sub>2</sub>-아제티딘-1-일; -O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬; -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>, 몰폴린-4-일, 사이클로프로필, 사이클로프로필-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬, 사이클로프로필-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알콕시, 사이클로프로필-CN, -S(O)<sub>2</sub>-NH-사이클로프로필; -S(O)<sub>2</sub>-NH-CH<sub>2</sub>-사이클로프로필; -C(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬, -C(O)-O-CH<sub>3</sub>로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 치환체로 선택적으로 치환되며;

[0151] -C(R<sup>1a</sup>)(R<sup>2a</sup>)(R<sup>3a</sup>)는 할로, -OCH<sub>3</sub>, -P(O)<sub>3</sub><sup>2-</sup> 혹은 -OH로 선택적으로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬; -(C<sub>0</sub>-C<sub>1</sub> 알킬렌)-사이클로알킬(여기서 알킬렌은 메틸로 선택적으로 치환되고, 사이클로알킬은 -OH, -CH<sub>2</sub>OH, 할로, -OCH<sub>3</sub> 혹은 메틸로 선택적으로 치환됨); 포화된 혹은 부분 포화된 -(C<sub>0</sub>-C<sub>1</sub> 알킬렌)-헤테로사이클릴(여기서 헤테로사이클릴은 할로, -S(O)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, -S(O)<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, -C(O)-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, -C(O)-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> 혹은 메틸로 선택적으로 치환됨); -C(O)-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬; -C(O)-(C<sub>0</sub>-C<sub>1</sub> 알킬렌)-사이클로프로필; 및 C(O)-벤질로부터 선택된다.

[0152] 화학식 II의 소정의 실시형태에 있어서, 고리 A'는 2-클로로페닐, 2-플루오로페닐, 2-메톡시페닐, 3-하이드록시페닐, 3-아마이드페닐, 3-메틸설피닐페닐, 3-메틸설포닐페닐, 3-(1-메탄올)페닐, 3-메탄아민페닐, 3-메톡시-2-플루오로페닐, 5-메톡시-2-플루오로페닐, 3-하이드록시-2-플루오로페닐, 5-하이드록시-2-플루오로페닐, 5-하이드록시-3-플루오로페닐, 3-메탄올페닐, 3,5-다이하이드록시페닐, 3-트라이플루오로메틸-5-클로로페닐, 3-

(1-하이드록시-2,2,2-트라이플루오로에틸)페닐, 3-(1-하이드록시에틸)페닐, 3-(1-하이드록시사이클로프로필)페닐, 3-하이드록시메틸-5-페놀, 피리딘-2-일, 3-플루오로피리딘-2-일, 3-시아노피리딘-2-일, 3,6-다이플루오로피리딘-2-일, 3-플루오로-6-메톡시피리딘-2-일, 3-플루오로-6-하이드록시피리딘-2-일, 3-플루오로-6-아미노피리딘-2-일, 4-플루오로-6-아미노피리딘-2-일, 6-프로펜-1-일피리딘-2-일, 6-프로프-1-일피리딘-2-일, 6-메틸아미노피리딘-2-일, 3-플루오로-6-트라이플루오로메틸피리딘-2-일, 4-클로로-6-아미노피리딘-2-일, 4-플루오로-6-아미노피리딘-2-일, 4-클로로-6-메톡시피리딘-2-일, 6-아미노피리딘-3-일, 2-메톡시피리딘-3-일, 6-아미노피리딘-2-일, 6-클로로피리딘-2-일, 6-트라이플루오로메틸피리딘-2-일, 6-다이플루오로메틸피리딘-2-일, 4-(CH<sub>2</sub>OH)-6-트라이플루오로메틸-피리딘-2-일, 4-(CH<sub>2</sub>OH)-6-클로로-피리딘-2-일, 6-(1,1-다이플루오로에틸)-4-플루오로피리딘-2-일, 4-트라이플루오로메틸피리미딘-2-일, 4-아미노피리미딘-2-일, 6-트라이플루오로메틸-4-아미노피리미딘-2-일, 4-트라이플루오로메틸-6-아미노피리미딘-2-일, 4-아미노피리미딘-2-일, 2-아미노피리미딘-4-일, 2-아미노피리미딘-5-일, 4,6-다이클로로피리딘-2-일, 3,5-다이클로로페닐, 2,6-다이플루오로페닐, 2-메틸옥사졸-4-일, 3-메틸아이소옥사졸-5-일, 4-트라이플루오로메틸-티아졸-2-일, 4-메틸티아졸-2-일 및 페닐로부터 선택된다.

[0153] 화학식 II의 소정의 실시형태에 있어서, 고리 B'는 2-(몰폴린-4-일)피리딘-4-일, 2-다이메틸아미노피리딘-4-일, 3-(2-메틸옥시에틸)페닐, 3,5-다이플루오로페닐, 3-클로로페닐, 3-시아노메틸페닐, 3-시아노페닐, 3-(사이클로프로필메틸)페닐, 3-사이클로프로필아미노설포닐페닐, 3-다이메틸아미노설포닐페닐, 3-에틸설포닐페닐, 3-플루오로페닐, 3-메틸설포닐페닐, 4-플루오로페닐, 3-(1-하이드록시아이소프로필)페닐, 3-메틸설포닐-5-클로로페닐, 3-메틸설포닐-5-플루오로페닐, 3-(N-2,2,2-트라이플루오로에틸아미노설포닐)페닐, 3-(N-사이클로프로필)벤즈아마이드, 5-클로로피리딘-3-일, 5-시아노피리딘-3-일, 5-시아노피리딘-3-일, 5-시아노피리딘-4-일, 5-플루오로피리딘-3-일, 2-(1-하이드록시아이소프로필)피리딘-4-일, 5-트라이플루오로메틸피리딘-3-일, 2-트라이플루오로메틸피리딘-4-일, 2-다이플루오로메틸피리딘-4-일, 2-클로로피리딘-4-일, 6-클로로피리딘-4-일, 6-시아노피리딘-4-일, 2-시아노피리딘-4-일, 6-사이클로프로필피리딘-4-일, 6-에톡시피리딘-4-일, 6-플루오로피리딘-3-일, 2-플루오로피리딘-4-일, 5,6-다이플루오로피리딘-3-일, 6-플루오로피리딘-4-일, 6-메틸피리딘-4-일, 2-다이플루오로메틸피리딘-4-일, 6-트라이플루오로메틸피리딘-4-일, 2-(1-메톡시사이클로프로필)피리딘-4-일, 2-사이클로프로필피리딘-4-일, 2-(프로판-1-온)피리딘-4-일, 2-(1-메틸사이클로프로필)피리딘-4-일, 2-(1-시아노사이클로프로필)피리딘-4-일, 2-(1-시아노아이소프로필)피리딘-4-일, 아이소옥사졸-4-일, 페닐, 피리딘-4-일, 피콜리나트-2-일, 피리미딘-5-일, 1-프로필피라졸-4-일, 6-메틸-피리다진-4-일 및 티아졸-5-일로부터 선택된다

[0154] 화학식 II의 소정의 실시형태에 있어서, C(R<sup>1a</sup>)(R<sup>2a</sup>)(R<sup>3a</sup>)로 표시되는 모이어티는 2-하이드록시사이클로펜틸, 3-하이드록시사이클로펜틸, 1-메틸사이클로프로필, 2-메틸사이클로프로필, 3,3-다이플루오로사이클로뷰틸, 바이사이클로헥타닐, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -C(O)-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -C(O)-OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -C(O)CH<sub>2</sub>OH, -C(O)-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)-1-하이드록시사이클로프로필, -C(O)-2-피롤리디논-5-일, -C(O)-2-피롤릴, -C(O)CH<sub>2</sub>OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)-사이클로프로필, -C(O)-CH<sub>2</sub>-사이클로프로필, -C(O)-OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -C(O)CH(CH<sub>3</sub>)OH, -C(O)-1H-피라졸-5-일, -C(O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -C(O)-OCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-OCH<sub>3</sub>, -C(O)-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(O)-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)OH, -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>2</sub>OH)CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)OH, -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)OCH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)OH, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>OH, -CH(C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>OH, CH(CH<sub>3</sub>)C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-OH, CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH(C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>OH, -CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>-옥세탄-2-일, -CH<sub>2</sub>-옥세탄-3-일, -CH<sub>2</sub>-1-메틸-옥세탄-3-일, -CH<sub>2</sub>-사이클로프로필, -CH<sub>2</sub>-1-하이드록시사이클로프로필, -CH<sub>2</sub>-사이클로뷰틸, -CH(CH<sub>3</sub>)-사이클로프로필, -C(O)-1-메틸사이클로프로필, -C(O)-테트라하이드로퓨란-2-일, -CH<sub>2</sub>-테트라하이드로퓨란-2-일, -CH<sub>2</sub>-테트라하이드로퓨란-3-일, -C(O)-테트라하이드로퓨란-3-일, -CH<sub>2</sub>-몰폴린-2-일, -CH<sub>2</sub>-1-메틸테트라하이드로퓨란-2-일, 사이클로뷰틸, 3-메톡시사이클로뷰틸, 3-사이클로뷰타논, 사이클로헥실, 4-하이드록시사이클로헥실, 사이클로펜틸, 3-하이드록시사이클로펜틸, 2-하이드록시사이클로펜틸, 사이클로프로필, 에틸, 아이소프로필, 아이소뷰틸, n-프로필, n-뷰틸, t-뷰틸, 옥세탄-3-일, 옥소바이사이클로헥사닐, 테트라하이드로피란-4-일, 3-옥세타닐, 2-옥세타

닐, 테트라하이드로피란-3-일, 4,4-다이플루오로사이클로헥실, 4-하이드록시사이클로헥실, 3-하이드록시사이클로헥실, 2-하이드록시사이클로헥실, 3-테트라하이드로푸라닐, 1-사이아노사이클로뷰틸, 1-사이아노사이클로프로필, 1-메틸사이클로프로필, 1-(하이드록시메틸)사이클로프로필, 2-메틸사이클로프로필, 2-하이드록시사이클로프로필, 4-메톡시사이클로뷰틸, 3-메틸-옥세탄-3-일, 바이사이클로[2.2.1]헵타닐, 3-옥사바이사이클로[3.1.0]헥스-6-일, 1-(t-뷰틸카복실레이트)피페리딘-4-일, 피페리딘-4-일, 1-(메틸카복실레이트)피페리딘-4-일, 1-(1-에타논)피페리딘-4-일, 1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일, 1-메틸피라졸-4-일, 1-메틸피라졸-5-일, 티아졸-5-일, 7-옥사-바이사이클로[2.2.1]헵트-2-일, 테트라하이드로피란-4-일 및 3-사이클로헥스-2-에노닐로부터 선택된다.

[0155] 화학식 II의 소정의 실시형태에 있어서, C(R<sup>1a</sup>)(R<sup>2a</sup>)(R<sup>3a</sup>)로 표시되는 모이어티는 2-하이드록시사이클로펜틸, 2-메틸사이클로프로필, 3,3-다이플루오로사이클로뷰틸, 바이사이클로헵타닐, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -C(O)-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -C(O)-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)-사이클로프로필, -C(O)-OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -C(O)-OCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>C(OH)(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-사이클로프로필, 사이클로뷰틸, 사이클로헥실, 사이클로펜틸, 사이클로프로필, 아이소프로필, t-뷰틸, 옥세탄-3-일, 옥사바이사이클로헥사닐, 테트라하이드로피란-4-일 및 테트라하이드로피란-3-일로부터 선택된다.

[0156] 화학식 II의 소정의 실시형태에 있어서, C(R<sup>1a</sup>)(R<sup>2a</sup>)(R<sup>3a</sup>)로 표시되는 모이어티는 2-메틸사이클로프로필, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>C(OH)(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-사이클로프로필, 아이소프로필 및 t-뷰틸로부터 선택된다.

[0157] 본 명세서에서 제공되는 추가의 실시형태는 위에서 기술된 특정 실시형태들 중 하나 이상의 조합을 포함한다.

[0158] 다른 실시형태에 있어서, 화합물은 이하의 표 1에 기재된 화합물들 중 어느 하나로부터 선택된다.

표 1

대표적인 화합물

화합물 번호	구조	화합물 번호	구조
100		112	
103		113	
108		114	
109		115	
110		116	
111			

[0159]

화합물 번호	구조	화합물 번호	구조
117		123	
118		126	
119		128	
120		129	
121		130	
122		132	

[0160]

화합물 번호	구조	화합물 번호	구조
133		143	
135		145	
137		146	
139		147	
140		148	
141		149	

[0161]

화합물 번호	구조	화합물 번호	구조
150		159	
151		160	
154		162	
155		165	
156		167	
158		168	

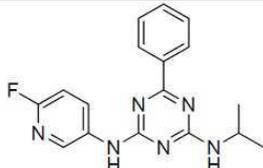
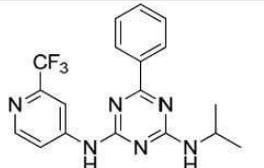
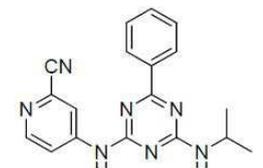
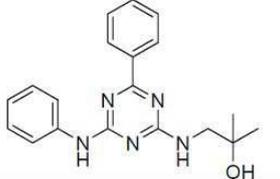
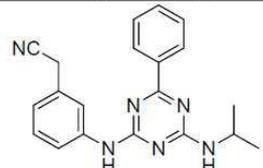
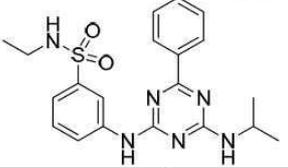
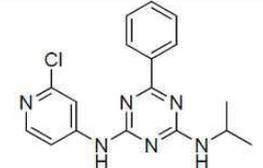
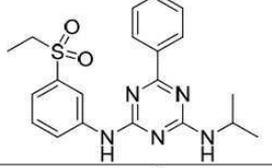
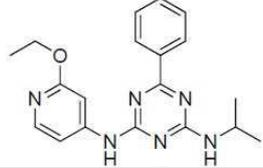
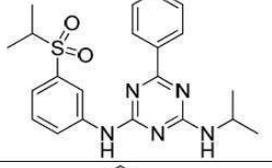
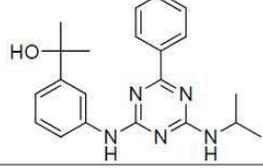
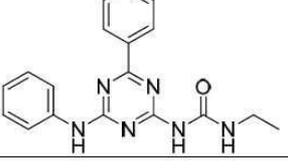
[0162]

화합물 번호	구조	화합물 번호	구조
169		176	
170		177	
172		178	
173		179	
174		181	
175		182	

[0163]

화합물 번호	구조	화합물 번호	구조
183		189	
184		190	
185		191	
186		193	
187		194	
188		195	

[0164]

화합물 번호	구조	화합물 번호	구조
196		202	
197		203	
198		204	
199		205	
200		206	
201		207	

[0165]

화합물 번호	구조	화합물 번호	구조
208		214	
209		215	
210		216	
211		217	
212		218	
213		219	

[0166]

화합물 번호	구조	화합물 번호	구조
220		226	
221		227	
222		228	
223		229	
224		230	
225		231	

[0167]

화합물 번호	구조	화합물 번호	구조
232		238	
233		239	
234		240	
235		241	
236		242	
237		243	

[0168]

화합물 번호	구조	화합물 번호	구조
244		250	
245		251	
246		252	
247		253	
248		254	
249		255	

[0169]

화합물 번호	구조	화합물 번호	구조
256		262	
257		263	
258		264	
259		265	
260		266	
261		267	

[0170]

화합물 번호	구조	화합물 번호	구조
268		274	
269		275	
270		276	
271		277	
272		278	
273		279	

[0171]

화합물 번호	구조	화합물 번호	구조
280		286	
281		287	
282		288	
283		289	
284		290	
285		291	

[0172]

화합물 번호	구조	화합물 번호	구조
292		298	
293		299	
294		300	
295		301	
296		302	
297		303	

[0173]

화합물 번호	구조	화합물 번호	구조
304		311	
305		312	
306		313	
308		314	
309		315	
310		316	

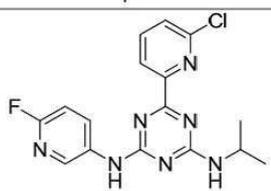
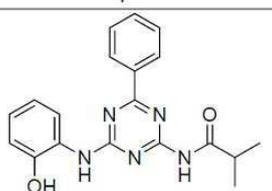
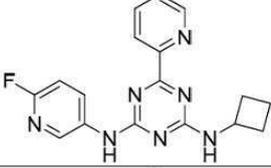
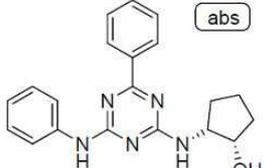
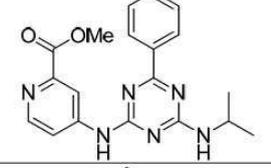
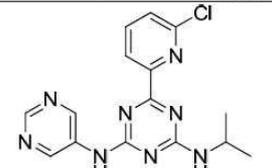
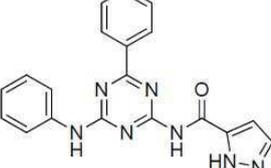
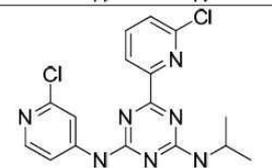
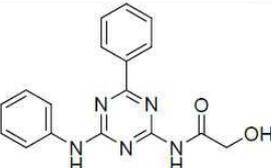
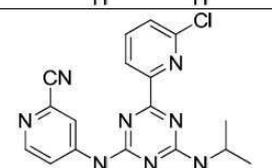
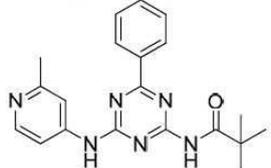
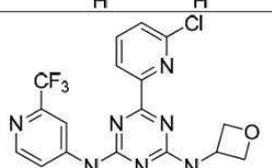
[0174]

화합물 번호	구조	화합물 번호	구조
317		323	
318		324	
319		325	
320		326	
321		327	
322		328	

[0175]

화합물 번호	구조	화합물 번호	구조
329		336	
330		337	
331		340	
332		341	
334		342	
335		343	

[0176]

화합물 번호	구조	화합물 번호	구조
344		351	
345		352	 (abs)
346		353	
347		354	
348		355	
350		356	

[0177]

화합물 번호	구조	화합물 번호	구조
357		363	
358		364	
359		365	
360		366	
361		367	
362			

[0178]

화합물 번호	구조	화합물 번호	구조
368		376	
369		377	
370		378	
371		379	
372		380	
374		381	

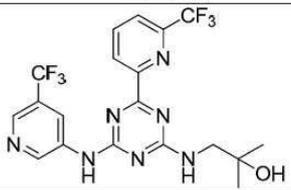
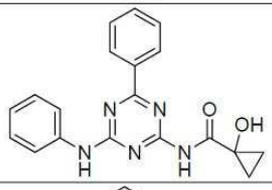
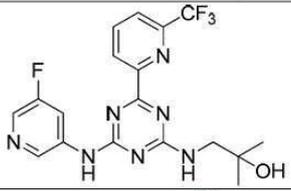
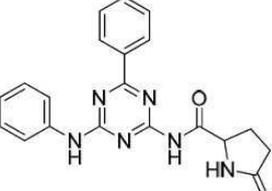
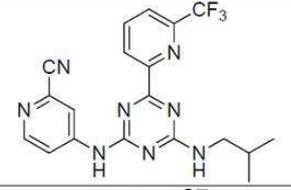
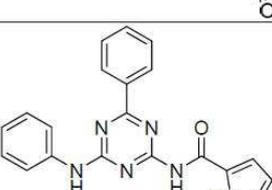
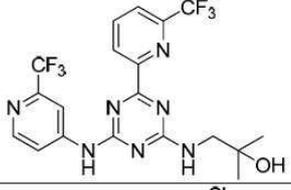
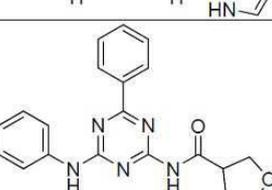
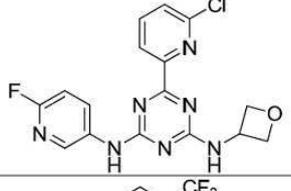
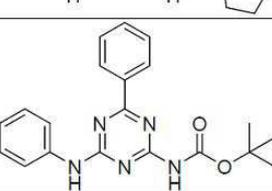
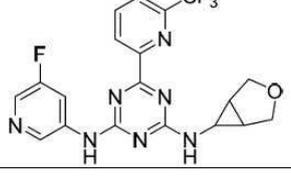
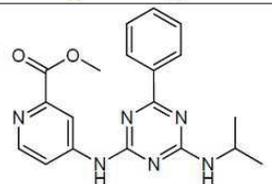
[0179]

화합물 번호	구조	화합물 번호	구조
382		388	
383		389	
384		390	
385		391	
386		392	
387		393	

[0180]

화합물 번호	구조	화합물 번호	구조
394		400	
395		401	
396		402	
397		403	
398		404	
399		405	

[0181]

화합물 번호	구조	화합물 번호	구조
406		412	
407		413	
408		414	
409		415	
410		416	
411		450	

[0182]

화합물 번호	구조	화합물 번호	구조
451		459	
452		460	
454		461	
455		462	
456		463	
458			

[0183]

화합물 번호	구조	화합물 번호	구조
464		469	
465		470	
466		471	
467		472	
468		473	
		474	

[0184]

화합물 번호	구조	화합물 번호	구조
475		480	
476		481	
477		482	
478		483	
479		484	

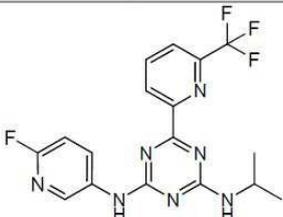
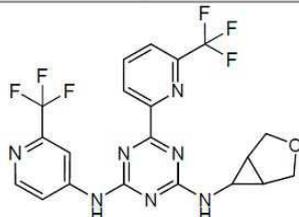
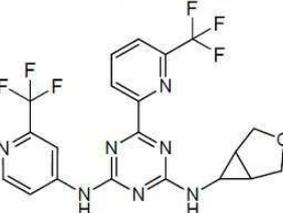
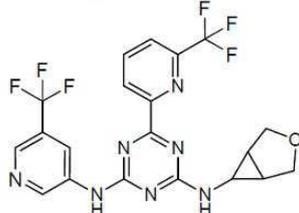
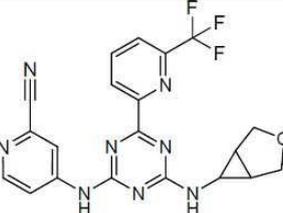
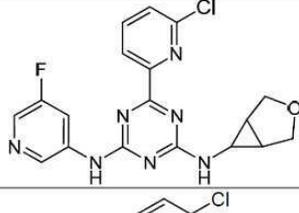
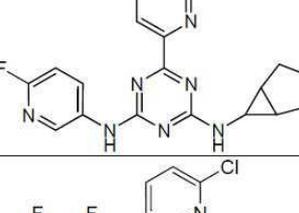
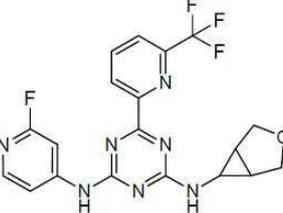
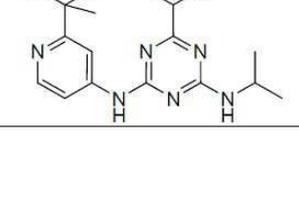
[0185]

화합물 번호	구조	화합물 번호	구조
485		490	
486		491	
487		492	
488		493	
489		494	

[0186]

화합물 번호	구조	화합물 번호	구조
495		500	
496		501	
497		502	
498		503	
499		504	

[0187]

화합물 번호	구조	화합물 번호	구조
505		510	
506		511	
507		512	
508		513	
509		514	

[0188]

화합물 번호	구조	화합물 번호	구조
515		521	
516		522	
517		523	
518		524	
519		526	

[0189]

화합물 번호	구조	화합물 번호	구조
527		532	
528		533	
529		534	
530		535	
531		536	

[0190]

화합물 번호	구조	화합물 번호	구조
537		543	
538		544	
540		545	
541		546	
542		547	

[0191]

화합물 번호	구조	화합물 번호	구조
548		554	
549		555	
550		556	
551		557	
552		558	

[0192]

화합물 번호	구조	화합물 번호	구조
559		564	
560		565	
561		566	
562		567	
563		568	

[0193]

화합물 번호	구조	화합물 번호	구조
569		574	
570		576	
571		577	
572		578	
573		580	

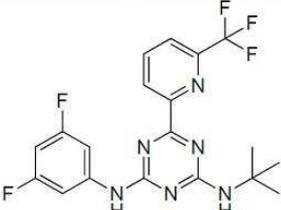
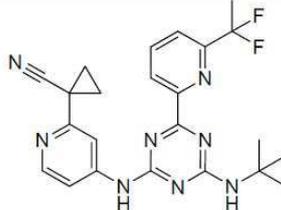
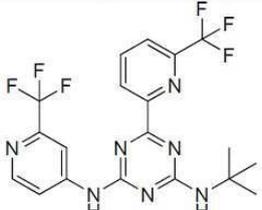
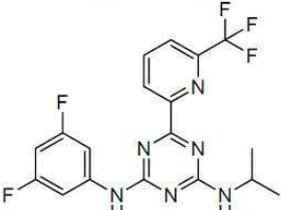
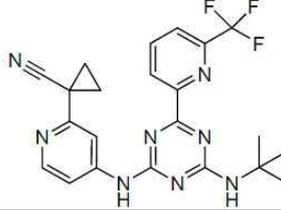
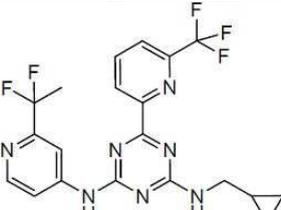
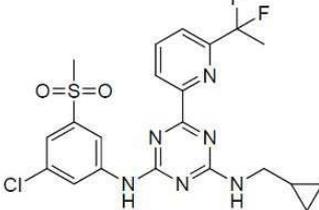
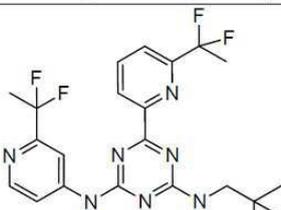
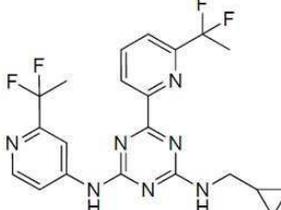
[0194]

화합물 번호	구조	화합물 번호	구조
581		586	
582		587	
583		588	
584		589	
585		590	

[0195]

화합물 번호	구조	화합물 번호	구조
591		596	
592		597	
593		598	
594		599	
595		600	

[0196]

화합물 번호	구조	화합물 번호	구조
601		606	
602		607	
603		608	
604		609	
605		610	

[0197]

화합물 번호	구조	화합물 번호	구조
611		616	
612		617	
613		618	
614		619	
615		621	

[0198]

화합물 번호	구조	화합물 번호	구조
622		627	
623		628	
624		629	
625		630	
626		631	
		632	

[0199]

화합물 번호	구조	화합물 번호	구조
633		639	
634		640	
635		641	
636		642	
637		644	
638			

[0200]

화합물 번호	구조	화합물 번호	구조
645		650	
646		651	
647		652	
648		653	
649		654	

[0201]

화합물 번호	구조	화합물 번호	구조
655		663	
657		664	
658		665	
660		667	
662		669	

[0202]

화합물 번호	구조	화합물 번호	구조
670		675	
671		676	
672		677	
673		678	
674		679	

[0203]

화합물 번호	구조	화합물 번호	구조
680		685	
681		686	
682		687	
683		689	
684		690	
		691	

[0204]

화합물 번호	구조	화합물 번호	구조
692		696	
693		697	
694		698	
695		699	

[0205]

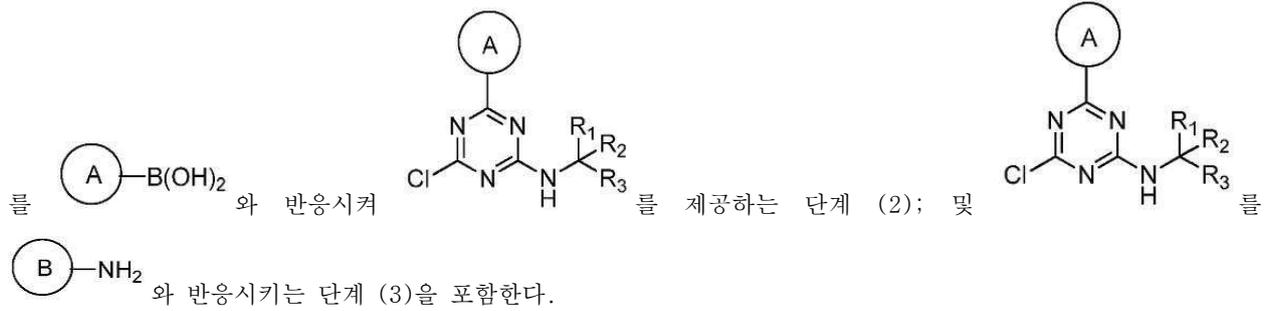
[0206]

본 명세서에는, 또한 를 와 반응시키는 단계를 포함하는, 화학식 I의 화합물 또는 본 명세서에 기재된 실시형태들 중 어느 하나의 화합물을 제조하는 방법이 또한 포함된다. 몇몇 실시형태

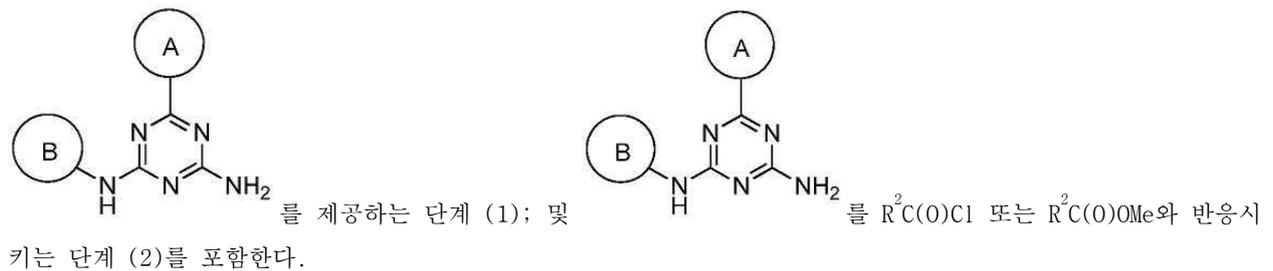
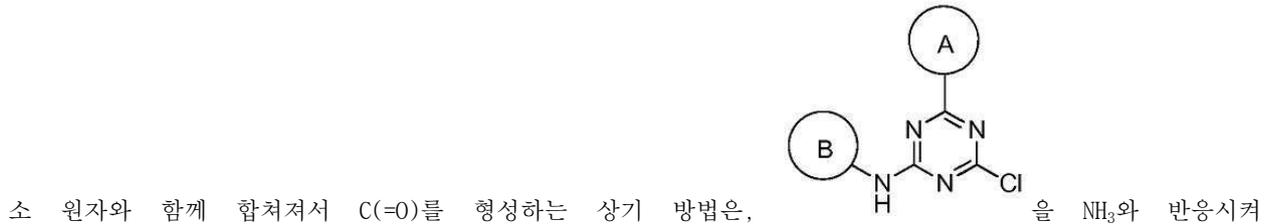
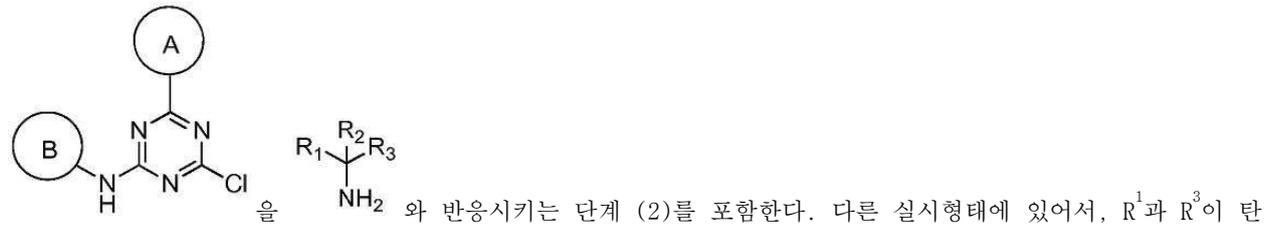
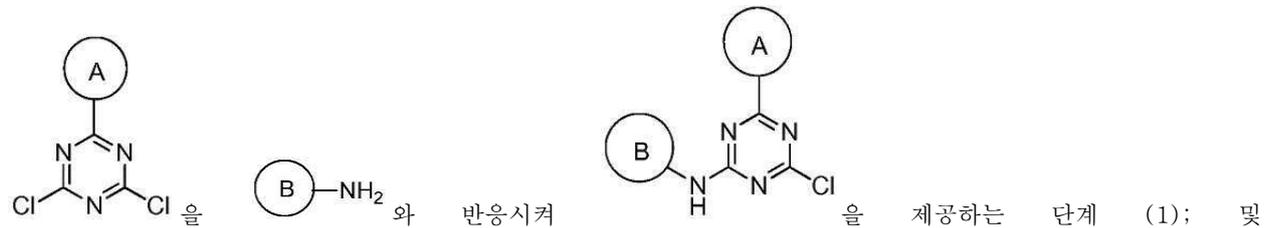
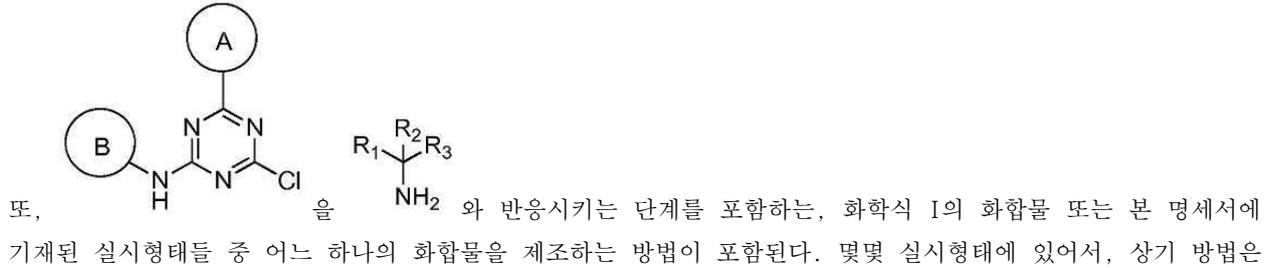
에 있어서, 상기 방법은 을 와 반응시켜 를 제공하는 단계 (1); 및

을 와 반응시키는 단계 (2)를 포함한다. 다른 실시형태들에 있어서, 상기 방법

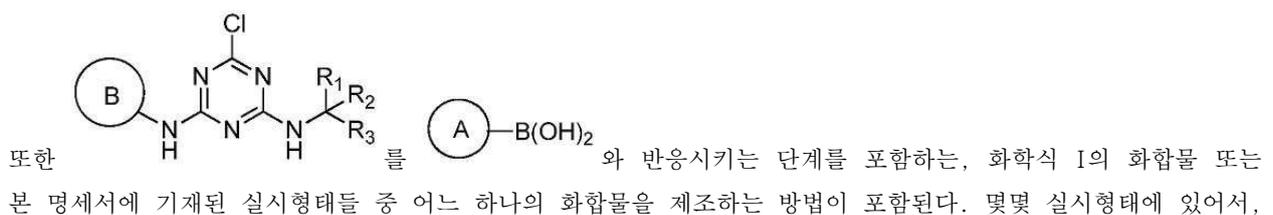
은 을 와 반응시켜 를 제공하는 단계 (1);

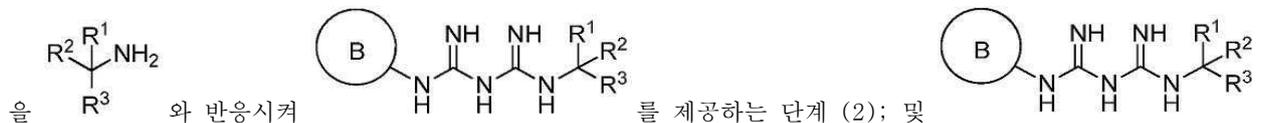
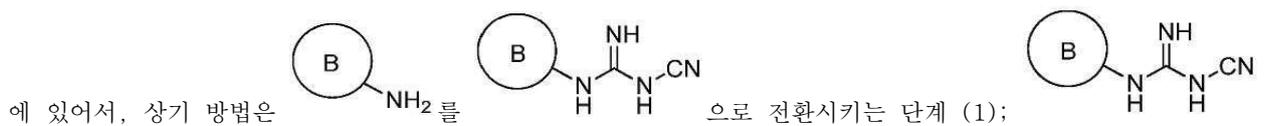
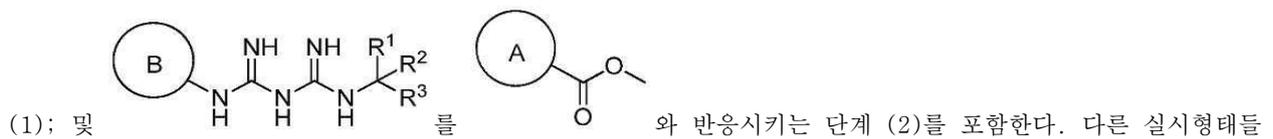
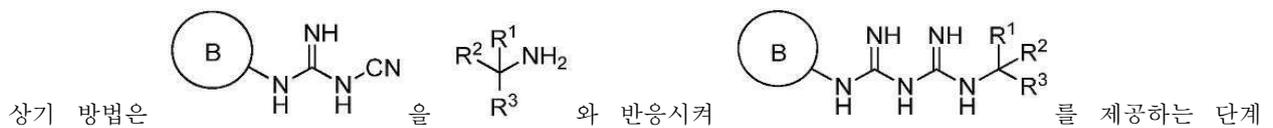
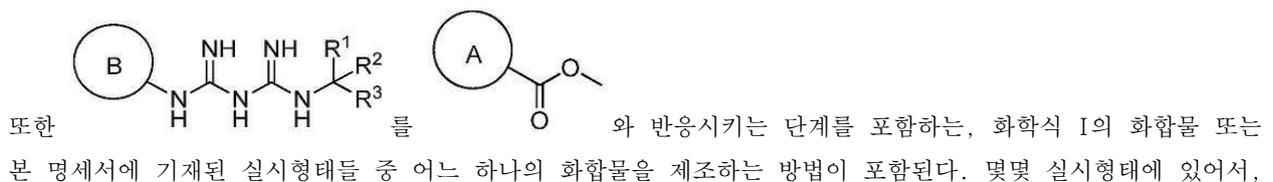
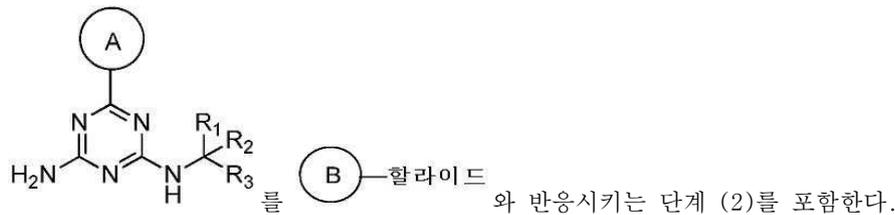
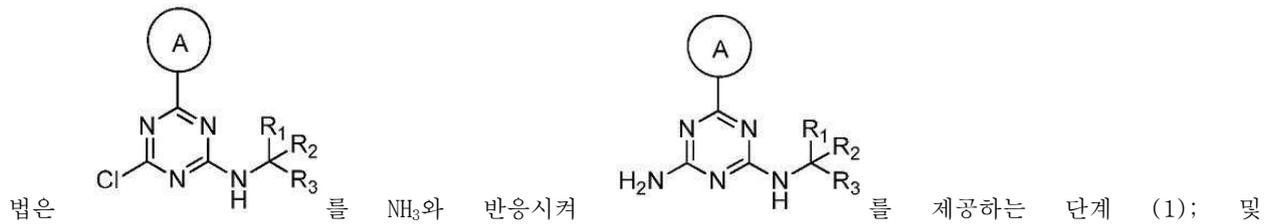
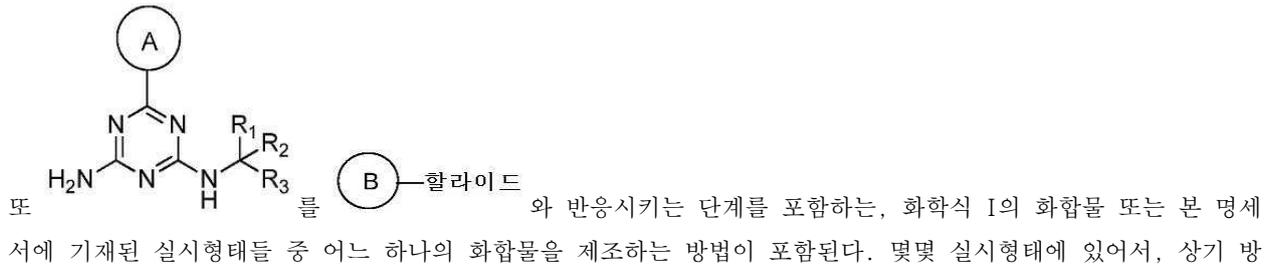
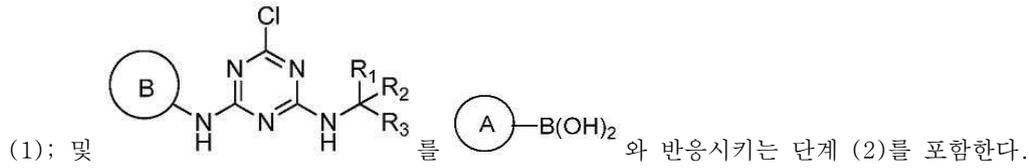
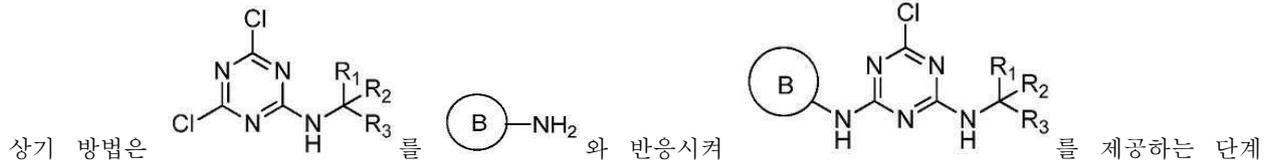


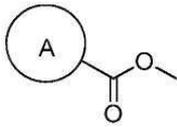
[0207]



[0208]







를 와 반응시키는 단계 (3)을 포함한다.

- [0211] 본 발명이 일 양상의 화합물은 1개 이상의 비대칭 중심을 포함할 수 있고, 따라서 라세미체, 라세미 혼합물, 스칼레믹 혼합물(scalemic mixture) 및 부분입체이성질체 혼합물뿐만 아니라 단일의 거울상이성질체 또는 다른 가능한 거울상이성질체 혹은 입체이성질체가 실질적으로 없는 개별의 입체이성질체로서 존재할 수 있다. 본 명세서에서 이용되는 바와 같이 "다른 입체이성질체가 실질적으로 없는"이란 용어는, 적어도 약 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 혹은 99%만큼 1개 이상의 선택된 입체중심에서 선택된 입체화학을 지니는 화합물에 풍부한 제제를 의미한다. "풍부한"이란 용어는, 적어도 제제의 지정된 퍼센트가 1개 이상의 선택된 입체중심에서 선택된 입체화학을 지니는 화합물인 풍부한 제제를 의미한다. 주어진 화합물에 대한 개별적인 거울상이성질체 혹은 입체이성질체를 얻거나 합성하는 방법은 당업계에 공지되어 있고, 실시가능한 바와 같이 최종 화합물에 또는 출발 물질 혹은 중간생성물에 적용될 수 있다.
- [0212] 소정의 실시형태에 있어서, 화학식 I 또는 II의 화합물은 1개 이상의 탄소 원자에서 선택된 입체 화학을 지니는 구조 혹은 구조들에 대해서 풍부하다. 예를 들어, 화합물은 적어도 약 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 혹은 99%만큼 특정 입체이성질체가 풍부하다.
- [0213] 화학식 I 또는 II의 화합물은 또한 1개 이상의 동위원소 치환을 포함할 수 있다. 예를 들어, H는  $^1\text{H}$ ,  $^2\text{H}$ (D 또는 중수소) 및  $^3\text{H}$ (T 또는 삼중수소)를 포함하는 임의의 동위원소 형태일 수 있고; C는  $^{12}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$  및  $^{14}\text{C}$ 를 포함하는 임의의 동위원소 형태일 수 있으며; O는  $^{16}\text{O}$  및  $^{18}\text{O}$ 를 포함하는 임의의 동위원소 형태일 수 있는 등등이다. 예를 들어, 화합물은 적어도 약 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%만큼 H, C 및/또는 O의 특정 동위원소 형태가 풍부하다.
- [0214] 달리 표시되지 않는 한, 개시된 화합물이 입체화학을 특정하는 일 없이 하나의 구조에 의해 묘사되거나 지칭되고 1개 이상의 카이럴 중심을 지닌 경우, 화합물의 모든 가능한 입체이성질체를 나타낸다는 것이 이해된다.
- [0215] 본 발명의 일 양상의 화합물은 또한 다수의 호변이성질체 형태로 나타내질 수 있고, 이러한 경우에, 본 발명의 일 양상은, 오직 단일의 호변이성질체 형태로 나타낼 수 있을 지라도, 본 명세서에 기재된 화합물의 모든 호변이성질체 형태를 명확히 포함한다(예를 들어, 고리계의 알킬화는 다수의 자리에 알킬화를 일으킬 수 있으며, 본 발명의 일 양상은 이러한 반응 생성물들; 및 케토-에놀 호변이성질체들 모두를 명확하게 포함한다). 이러한 화합물의 모든 이러한 이성질체 형태가 본 명세서에 명확히 포함된다.
- [0216] 활성 화합물의 대응하는 염, 예를 들어, 약제학적으로 허용가능한 염을 제조, 정제 및/또는 취급하는 것인 편리하거나 바람직할 수 있다. 약제학적으로 허용가능한 염의 예는 문헌[Berge *et al.*, 1977, "Pharmaceutically Acceptable Salts." J. Pharm. Sci. Vol. 66, pp. 1-19]에 논의되어 있다.
- [0217] 예를 들어, 화합물이 음이온성이거나 또는 음이온성일 수 있는 작용기(예컨대,  $-\text{COOH}$ 는  $-\text{COO}^-$ 일 수 있음)를 지닐 경우, 염은 적절한 양이온으로 형성될 수 있다. 적절한 무기 양이온의 예는,  $\text{Na}^+$  및  $\text{K}^+$  등과 같은 알칼리 금속 이온,  $\text{Ca}^{2+}$  및  $\text{Mg}^{2+}$  등과 같은 알칼리 토류 양이온 및  $\text{Al}^{3+}$  등과 같은 기타 양이온을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니다. 적절한 유기 양이온의 예는, 암모늄 이온(즉,  $\text{NH}_4^+$ ) 및 치환된 암모늄 이온(예컨대,  $\text{NH}_2\text{R}^+$ ,  $\text{NH}_2\text{R}^{2+}$ ,  $\text{NHR}^+$ ,  $\text{NR}^{4+}$ )을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니다. 몇몇 적절한 치환된 암모늄 이온의 예는 에틸아민, 다이에틸아민, 디사이클로헥실아민, 트라이에틸아민, 뷰틸아민, 에틸렌다이아민, 에탄올아민, 다이에탄올아민, 피페라진, 벤질아민, 페닐벤질아민, 콜린, 메글루민 및 트로메타민뿐만 아니라, 라이신 및 아르기닌 등과 같은 아미노산으로부터 유래된 것이다. 통상적인 4급 암모늄 이온의 예는  $\text{N}(\text{CH}_3)_4^+$ 이다.
- [0218] 화합물이 양이온이거나 또는 양이온일 수 있는 작용기(예컨대,  $-\text{NH}_2$ 는  $-\text{NH}_3^+$ 일 수 있음)를 지닌다면, 염은 적절한 음이온으로 형성될 수 있다. 적절한 무기 음이온의 예는, 이하의 무기산들: 염산, 브로민화수소산, 요오드화수소산, 황산, 아황산, 질산, 아질산, 인산 및 아인산으로부터 유래된 것들을 포함하지만 이들로 제한되는 것은

아니다.

[0219] 적절한 유기 음이온의 예는 이하의 유기산들: 2-아세틸옥시벤조산, 아세트산, 아스코르브산, 아스파르트산, 벤조산, 캄페실론산, 신남산, 시트르산, 에디트산, 에탄다이설피온산, 에탄설피온산, 푸마르산, 글루코헵톤산, 글루콘산, 글루탐산, 글라이콜산, 하이드록시말레산, 하이드록시나프탈렌 카복실산, 이세티온산, 락트산, 락토바이온산, 라우르산, 말레산, 말산, 메탄설피온산, 점액산, 올레산, 옥살산, 팔미트산, 파모산, 판토텐산, 페닐아세트산, 페닐설피온산, 프로피온산, 피루브산, 살리실산, 스테아르산, 숙신산, 설파닐산, 타르타르산, 톨루엔설피온산 및 발레르산으로부터 유래된 것들을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니다. 표 1의 각 화합물의 메실레이트는 본 명세서에 명확히 포함된다. 적절한 중합체성 유기 음이온의 예는 이하의 중합체성 산: 타닌산, 카복시메틸 셀룰로스로부터 유래된 것들을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니다.

[0220] 따라서 본 명세서에서 제공된 화합물은 화합물 자체뿐만 아니라, 적용가능한 경우, 그들의 염, 수화물 및 그들의 프로드럭(prodrug)을 포함한다. 본 명세서에서 제공된 화합물은, 선택된 생물학적 특성을 증대시키기 위하여 적절한 기능을 덧붙임으로써, 예컨대, 특정 조직에 대해서 표적화함으로써 프로드럭으로 변형 및 전환될 수 있다. 이러한 변형(즉, 프로드럭)은 당업계에 공지되어 있고, 주어진 생물학적 구획(예컨대, 혈액, 림프계, 중추신경계) 내로의 생물학적 침투를 증가시키고, 경구 이용가능성을 증가시키며, 주사에 의한 투여를 허용하도록 용해도를 증대시키고, 대사를 변경하며, 배설률을 변경하는 것들을 포함한다. 프로드럭의 예는, 대상체에게 투여 시, 활성 화합물을 제공할 수 있는, 에스터(예컨대, 포스페이트, 아미노산(예컨대, 발린) 에스터), 카바메이트 및 기타 약제학적으로 허용가능한 유도체를 포함한다. 표 1에 있어서의 각 화합물의 인산칼슘 및 인산나트륨은, 적용가능하다면, 본 명세서에 명확히 포함된다. 표 1에 있어서의 각 화합물의 아미노산(예컨대, 발린) 에스터는, 적용가능하다면, 본 명세서에 명확히 포함된다.

[0221] **조성물 및 투여 경로**

[0222] 본 명세서에 기재된 방법에 이용되는 화합물은 대상체에게 투여되기 전에 약제학적으로 허용가능한 조성물 내로 약제학적으로 허용가능한 담체 혹은 애주번트와 함께 조제될 수 있다. 다른 실시형태에 있어서, 이러한 약제학적으로 허용가능한 조성물은 본 명세서에 기재된 것을 비롯하여 질환 혹은 질환 후증군의 조절을 달성하는데 유효한 양으로 추가의 치료제를 더 포함한다.

[0223] "약제학적으로 허용가능한 담체 혹은 애주번트"란 용어는, 본 발명의 일 양상의 화합물과 함께 대상체에게 투여될 수 있고 이의 약리학적 활성을 파괴하지 않고 치료량의 화합물을 전달하기에 충분한 용량으로 투여될 경우 비독성인 담체 혹은 애주번트를 지칭한다.

[0224] 본 발명의 일 양상의 약제학적 조성물에 이용될 수 있는 약제학적으로 허용가능한 담체, 애주번트 및 비히클은, 이온교환체, 알루미나, 스테아르산알루미늄, 레시틴, 자가-유화 약물 전달 시스템(self-emulsifying drug delivery system: SEDDS), 예컨대, d- $\alpha$ -토코페롤 폴리에틸렌글라이콜 1000 숙시네이트, 약제학적 투약 형태에 이용되는 계면활성제, 예컨대, 트윈(Tween) 혹은 기타 유사한 중합체성 전달 기질, 혈청 단백질, 예컨대, 인간 혈청 알부민, 완충제 물질, 예컨대, 포스페이트, 글라이신, 솔브산, 솔브산칼륨, 포화 식물성 지방산들의 부분 글라이세라이드 혼합물, 물, 염 혹은 전해질, 예컨대, 프로타민 설피드, 인산수소 이나트륨, 인산수소칼륨, 염화나트륨, 아연염, 콜로이드성 실리카, 마그네슘 트라이실리케이트, 폴리비닐 피롤리돈, 셀룰로오스계 물질, 폴리에틸렌 글라이콜, 소듐 카복시메틸셀룰로스, 폴리아크릴레이트, 왁스, 폴리에틸렌-폴리옥시프로필렌-블록 중합체, 폴리에틸렌 글라이콜 및 양모지를 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 사이클로덱스트린, 예컨대,  $\alpha$ -,  $\beta$ - 및  $\gamma$ -사이클로덱스트린, 또는 화학적으로 변형된 유도체, 예컨대, 하이드록시알킬사이클로덱스트린, 예를 들어, 2- 및 3-하이드록시프로필- $\beta$ -사이클로덱스트린, 또는 기타 가용화 유도체가 또한 본 명세서에 기재된 화학식의 화합물의 전달을 증대시키기 위하여 유리하게 이용될 수 있다.

[0225] 본 발명의 일 양상의 약제학적 조성물은 경구로, 비경구적으로, 흡입 스프레이에 의해, 국소적으로, 직장으로, 비강으로, 구강으로(buccally), 질내로(vaginally) 또는 이식된 저장포(implanted reservoir)를 통해, 바람직하게는 경구 투여 또는 주사에 의한 투여에 의해 투여될 수 있다. 본 발명의 일 양상의 약제학적 조성물은 어떤 종래의 무독성의 약제학적으로 허용가능한 담체, 애주번트 또는 비히클을 함유할 수 있다. 몇몇 경우에서, 제형의 pH는 조제된 화합물 또는 이의 전달 형태의 안정성을 증대시키기 위해 약제학적으로 허용가능한 산, 염기 또는 완충제로 조절될 수 있다. 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 비경구적이란 용어는 피하, 피부내, 정맥내, 근육내, 관절내, 동맥내, 활액내(intrasynovial), 흉골내, 척추강내, 병변내 및 두개내 주사 또는 주입 기술을 포함한다.

- [0226] 약제학적 조성물은, 예를 들어, 멸균된 주사 가능한 수성 또는 유성 현탁액과 같은 멸균된 주사 가능한 제제의 형태일 수 있다. 이 현탁액은 적합한 분산제 또는 습윤제(예를 들어, 트윈(Tween) 80 등) 및 현탁제를 이용하여 당업계에 자명한 기술에 따라서 조제될 수 있다. 또한, 멸균된 주사 가능한 제제는 무독성의 비경구적으로 허용 가능한 희석액 혹은 용제 중의 멸균된 주사가능한 용액 또는 현탁액, 예를 들어, 1,3-부탄다이올 용액일 수 있다. 허용가능한 비히클 및 용제 중에서, 이용될 수 있는 것은 만니톨, 물, 링거액 및 등장성 염화나트륨 수용액이다. 또한, 멸균된 고정유(fixed oil)는 종래 용제 또는 현탁 매질로서 사용되고 있다. 이 목적을 위하여, 임의의 완하성 지방유(bland fixed oil)는 합성된 모노- 또는 다이글라이세라이드를 포함하여 사용될 수 있다. 올레산 및 이의 글라이세라이드 유도체와 같은 지방산은, 올리브유 또는 피마자유, 특히, 그들의 폴리옥시에틸화된 버전과 같은 천연의 제약제학적으로-허용가능한 오일이기 때문에, 주사 가능한 제제에 유용하다. 이들 오일 용액 혹은 현탁액은 또한 에멀전 혹은 현탁액과 같은 약제학적으로 허용가능한 투약 형태의 제형에 통상적으로 이용되는 장쇄 알코올 희석액 혹은 분산제, 또는 카복시메틸 셀룰로스 혹은 유사 분산제를 포함한다. 다른 통상적으로 이용되는 트윈(Tween) 또는 스펀(Span)과 같은 계면활성제 및/또는 다른 유사 에멀전 약제 또는 약제학적으로 허용가능한 고체, 액체, 또는 다른 투약 형태의 제조에 통상적으로 이용되는 생물학적 이용 가능한 증강제 또한 제형의 목적을 위해 이용될 수 있다.
- [0227] 본 발명의 일 양상의 약제학적 조성물은, 캡슐, 정제, 에멀전 및 수성 현탁액, 분산제 및 용액을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아닌 어떠한 경구적으로 허용가능한 투약 형태로도 경구적으로 투여될 수 있다. 경구 용도의 정제의 경우에, 통상적으로 이용되는 담체는 락토스 및 옥수수 전분을 포함한다. 스테아르산 마그네슘 등과 같은 윤활제가 또한 전형적으로 첨가된다. 캡슐 형태의 경구 투여를 위하여, 유용한 희석제는 락토스 및 건조 옥수수 전분을 포함한다. 수성 현탁액 및/또는 에멀전이 경구적으로 투여될 경우, 활성 성분은 유효제 및/또는 현탁제와 배합하여 오일 상에 현탁되거나 용해될 수 있다. 필요한 경우 소정의 감미 및/또는 향미 및/또는 착색제가 첨가될 수 있다.
- [0228] 본 발명의 일 양상의 약제학적 조성물은 또한 직장 투여를 위해 좌약의 형태로 투여될 수 있다. 이들 조성물은 본 발명의 일 양상의 화합물을 상온에서 고체이지만 직장에서 액체이므로 유효 성분을 방출하기 위해 직장 내에서 녹게 될 것인 적절한 비자극 부형제를 혼합함으로써 제조될 수 있다. 이러한 물질은 코코아 버터, 밀랍 및 폴리에틸렌 글라이콜을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니다.
- [0229] 본 발명의 일 양상의 약제학적 조성물의 국소 투여는 원하는 치료가 국소 적용에 의해 용이하게 접근 가능한 영역 또는 기관에 관련될 때 유용하다. 피부에 국소 적용을 위하여, 상기 약제학적 조성물은 담체에 현탁되거나 용해된 활성 성분을 함유하는 적절한 연고로 제형화되어야 한다. 본 발명의 일 양상의 화합물의 국소 투여를 위한 담체는 미네랄 오일, 액화 석유, 백색 석유, 폴리에틸렌 글라이콜, 폴리옥시에틸렌 폴리옥시프로필렌 화합물, 에멀전화 왁스 및 물을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니다. 대안적으로, 상기 약제학적 조성물은 적절한 유효제와 함께 담체에 현탁되거나 용해된 활성 성분을 함유하는 적절한 로션 또는 크림으로 제형화될 수 있다. 적절한 담체는 미네랄 오일, 솔비탄 모노스테아레이트, 폴리솔베이트 60, 세틸 에스터 왁스, 세테아릴 알코올, 2-옥틸도데칸올, 벤질 알코올 및 물을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니다. 또한, 본 발명의 일 양상의 약제학적 조성물은 하부 장관 국부에 좌약 제형에 의해 또는 적절한 관장 제형으로 국소 적용될 수 있다. 국소-경피 패치 또한 본 발명의 일 양상에 포함된다.
- [0230] 본 발명의 일 양상의 약제학적 조성물은 비강 에어로졸 혹은 흡입에 의해 투여될 수 있다. 이러한 조성물은 약제학적 제형의 분야에서 잘 알려진 기술에 따라서 제조되며, 벤질 알코올 또는 다른 적합한 보존제, 생물 이용 가능성을 증대시키기 위한 흡수 촉진제, 플루오로카본, 및/또는 당업계에서 알려진 다른 가용화 혹은 분산제를 사용하여, 식염수 중에 용액으로서 제조될 것이다. 본 발명의 일 양상의 조성물이 본 명세서에 기재된 화학식의 화합물과 1종 이상의 추가의 치료제 혹은 예방제의 조합을 포함할 경우, 상기 화합물과 상기 추가의 제제는 단일치료 요법에서 통상 투여되는 용량의 약 1 내지 100%, 더 바람직하게는 약 5 내지 95%의 용량 수준에서 존재해야만 한다. 상기 추가의 제제는 본 발명의 일 양상의 화합물로부터, 다회 용량 요법의 일부로서 개별적으로 투여될 수 있다. 대안적으로, 이들 제제는, 단일 조성물에서 본 발명의 일 양상의 화합물과 함께 혼합된 단일 투약 형태의 일부일 수 있다.
- [0231] 본 명세서에 기재된 화합물은, 예를 들어, 정맥내로, 동맥내로, 피부 밑으로(subdermally), 복강내로, 근육내로, 또는 피하로(subcutaneously) 주사에 의해; 또는 경구적으로, 구강으로, 비강으로, 경점막으로, 국소로, 안과용 제형으로, 또는 흡입에 의해, 체중의 약 0.5 내지 약 100 mg/kg 범위의 용량, 대안적으로 1 mg/용량 내지 1000 mg/용량의 용량으로 매 4 내지 120시간마다, 또는 특정 약물의 요건에 따라 투여될 수 있다. 본 명세서의 방법은, 목적으로 하는 혹은 기술된 효과를 달성하기 위하여 유효량의 화합물 혹은 화합물 조성물의 투여

를 상정한다. 전형적으로, 본 발명의 일 양상의 약제학적 조성물은 1일당 약 1 내지 약 6회 또는 대안적으로 연속 주입으로서 투여될 것이다. 이러한 투여는 만성 혹은 급성 요법으로서 이용될 수 있다. 단일 용량 형태를 제조하기 위하여 담체 물질과 배합될 수 있는 활성 성분의 양은 치료되는 숙주 및 특정 투여모드에 따라 좌우될 것이다. 전형적인 제제는 약 5% 내지 약 95%의 활성 화합물(w/w)을 함유할 것이다. 대안적으로, 이러한 제제는 약 20% 내지 약 80%의 활성 화합물을 함유한다.

[0232] 상기 나열된 것보다 더 낮은 또는 더 높은 용량이 요구될 수 있다. 임의의 특정 환자를 위한 특정 용량 및 치료 요법은 사용된 특정 화합물의 활성, 연령, 체중, 일반적인 건강 상태, 성별, 식이, 투여 횟수, 배출물, 약물 병용, 질환, 병태 또는 증상의 중증도 및 과정, 질환, 병태 또는 증상에 대한 환자의 성향, 및 치료하는 의사의 판단을 포함한 다양한 인자에 좌우될 것이다.

[0233] 환자의 병태의 개선 시, 필요하다면, 본 발명의 일 양상의 화합물, 조성물 또는 병용물의 유지 용량이 투여될 수 있다. 이어서, 투여의 용량 혹은 빈도, 또는 이들 둘 다는, 원하는 수준까지 증상이 개선되었을 때 개선된 병태가 유지되는 정도까지 증상의 함수로서 감소될 수 있다. 그러나, 대상체들은 질환 증상의 어떠한 재발에 대한 장기적인 기준에서 간헐적인 치료를 요구할 수도 있다.

[0234] 구조 화학식 I 혹은 II의 화합물 또는 본 명세서의 실시형태들 중 어느 하나에 기재된 화합물을 포함하는 위에서 기재된 약제학적 조성물은 암을 치료하는데 유용한 또 다른 치료제를 더 포함할 수 있다.

[0235] **이용 방법**

[0236] IDH2 돌연변이체(예컨대, IDH2R140Q 및 IDH2R172K)에 대한 본 명세서에서 제공되는 화합물의 저해 활성은 실시 예 12에 기재된 방법 또는 유사한 방법에 의해 테스트될 수 있다.

[0237] 돌연변이체 활성의 저해를 필요로 하는 대상체를 구조 화학식 I 혹은 II의 화합물, 본 명세서의 실시형태들 중 어느 하나에 기재된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염과 접촉시키는 단계를 포함하는, 돌연변이체 IDH2 활성을 저해하는 방법이 제공된다. 일 실시형태에 있어서, 치료될 암은 IDH2의 돌연변이체 대립유전자를 특징으로 하며, 여기서 IDH2 돌연변이는 대상체에서  $\alpha$ -케토글루타레이트의 R(-)-2-하이드록시글루타레이트로의 NADPH-의존적 환원을 촉매하는 효소의 새로운 능력을 유발한다. 본 실시형태의 일 양상에 있어서, 돌연변이체 IDH2는 R140X 돌연변이를 지닌다. 본 실시형태의 다른 양상에 있어서, R140X 돌연변이는 R140Q 돌연변이이다. 본 실시형태의 다른 양상에 있어서, R140X 돌연변이는 R140W 돌연변이이다. 본 실시형태의 다른 양상에 있어서, R140X 돌연변이는 R140L 돌연변이이다. 본 실시형태의 다른 양상에 있어서, 돌연변이체 IDH2는 R172X 돌연변이를 지닌다. 본 실시형태의 다른 양상에 있어서, R172X 돌연변이는 R172K 돌연변이이다. 본 실시형태의 다른 양상에 있어서, R172X 돌연변이는 R172G 돌연변이이다.

[0238] 또한, (a) 구조 화학식 I 혹은 II의 화합물, 본 명세서의 실시형태들 중 어느 하나에 기재된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 (b) (a) 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 이 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, IDH2의 돌연변이체 대립유전자의 존재를 특징으로 하는 암을 치료하는 방법이 제공된다.

[0239] 일 실시형태에 있어서, 치료될 암은 IDH2의 돌연변이체 대립유전자를 특징으로 하며, 여기서 IDH2 돌연변이는 환자에서  $\alpha$ -케토글루타레이트의 R(-)-2-하이드록시글루타레이트로의 NADPH-의존적 환원을 촉매하는 효소의 새로운 능력을 유발한다. 본 실시형태의 일 양상에 있어서, 돌연변이체 IDH2는 R140X 돌연변이를 지닌다. 본 실시형태의 다른 양상에 있어서, R140X 돌연변이는 R140Q 돌연변이이다. 본 실시형태의 다른 양상에 있어서, R140X 돌연변이는 R140W 돌연변이이다. 본 실시형태의 다른 양상에 있어서, R140X 돌연변이는 R140L 돌연변이이다. 본 실시형태의 다른 양상에 있어서, 돌연변이체 IDH2는 R172X 돌연변이를 지닌다. 본 실시형태의 다른 양상에 있어서, R172X 돌연변이는 R172K 돌연변이이다. 본 실시형태의 다른 양상에 있어서, R172X 돌연변이는 R172G 돌연변이이다. 암은 IDH2의 아미노산 140 및/또는 172에서 돌연변이(예컨대, 이에 존재하는 변화된 아미노산)의 존재 및 특정 속성을 결정하기 위하여 세포 샘플을 서열결정함으로써 분석될 수 있다.

[0240] 이론에 의해 엮매이길 원치 않지만, 출원인은, IDH2의 돌연변이체 대립유전자(여기서 IDH2 돌연변이는  $\alpha$ -케토글루타레이트의 R(-)-2-하이드록시글루타레이트로의 NADPH-의존적 환원을 촉매하는 효소의 새로운 능력을 유발함), 특히 IDH2의 R140Q 및/또는 R172K 돌연변이는, 신체 내에서 그들의 세포 속성 혹은 위치에 관련되는 일 없이 모든 유형의 암의 서브세트를 특징으로 하는 것으로 생각한다. 따라서, 본 발명의 일 양상의 화합물 및 방법은 그러한 활성을 부여하는 IDH2의 돌연변이체 대립유전자, 특히 IDH2 R140Q 및/또는 R172K 돌연변이의 존재를 특징으로 하는 임의의 유형의 암을 치료하는데 유용하다.

[0241] 본 실시형태의 일 양상에 있어서, 암 치료의 효능은 대상체에서 2HG의 수준을 측정함으로써 모니터링된다. 전형적으로 2HG의 수준은 치료 전에 측정되며, 여기서, 상승된 수준이 암을 치료하기 위한 화학식 I 혹은 II의 화합물 또는 본 명세서에 기재된 실시형태들 중 어느 하나에 기재된 화합물의 용도를 나타낸다. 일단 상승된 수준이 확립되면, 2HG의 수준은 효능을 확립시키기 위하여 치료 과정 및/또는 그 후의 종료 동안 결정된다. 소정의 실시형태에 있어서, 2HG의 수준은 단지 치료 과정 및/또는 그 후의 종료 동안 결정된다. 치료 과정 및 그 후의 치료 동안 2HG의 감소는 효능을 나타낸다. 마찬가지로, 2HG 수준이 치료 과정 혹은 그 후의 치료 동안 상승되지 않는다는 관정도 또한 효능을 나타낸다. 전형적으로, 이들 2HG 측정치는, 암 치료의 효능, 예컨대, 종양 및/또는 기타 염-관련 병변의 개수 및 크기의 저감의 기타 잘 알려진 관정, 대상체의 일반적인 건강의 향상, 그리고 암 치료 효능과 관련된 기타 바이오마커의 변경과 함께 이용될 것이다.

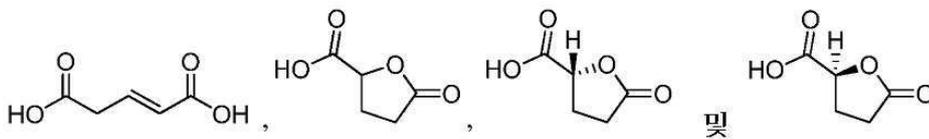
[0242] 2HG는 LC/MS에 의해 샘플에서 검출될 수 있다. 샘플은 메탄올과 80:20으로 혼합되고, 섭씨 4도에서 20분 동안 3,000 rpm에서 원심분리된다. 얻어진 상층액은 2-하이드록시글루타레이트 수준을 평가하기 위하여 LC-MS/MS 전에 수집되어 섭씨 -80도에서 보존될 수 있다. 각종 상이한 액체 크로마토그래피(LC) 분리법이 이용될 수 있다. 각 방법은 다중 반응 모니터링(multiple reaction monitoring: MRM) 모드에서 동작하는 3중-4중극 질량 분광기에 음성 전기분무 이온화(ESI, -3.0 kV)에 의해 결합될 수 있으며, 이때 MS 파라미터는 주입된 대사산물 표준 용액에 대해 최적화된다. 대사산물은, 이전에 보고된 방법의 변화에 따라서, 수성 이동상에서 이온 쌍화제(ion pairing Agent)로서 10mM 트라이뷰틸-아민을 이용해서 역상 크로마토그래피에 의해 분리될 수 있다(Luo *et al. J Chromatogr A* 1147, 153-64, 2007). 하나의 방법은 TCA 대사산물의 분해를 허용한다: t = 0, 50% B; t = 5, 95% B; t = 7, 95% B; t = 8, 0% B, 여기서 B는 100% 메탄올이 유기 이동상을 지칭한다. 다른 방법은, 5분에 걸쳐서 50%-95% B(위에서 정의된 바와 같은 완충제)의 신속한 직선 구배를 움직이는, 2-하이드록시글루타레이트에 대해서 특이적이다. 시너지 하이드로-RP(Synergi Hydro-RP), 100mm × 2mm, 2.1 $\mu$ m 입자 크기(Phenomenex)가 위에서 기재된 바와 같이 칼럼으로서 이용될 수 있다. 대사산물은 공지된 농도에서 순수한 대사산물 표준과 피크 면적을 비교함으로써 정량화될 수 있다. <sup>13</sup>C-글루타민으로부터의 대사산물 플럭스 연구는, 예컨대, 문헌[Munger *et al. Nat Biotechnol* 26, 1179-86, 2008]에 기재된 바와 같이 수행될 수 있다.

[0243] 일 실시형태에 있어서, 2HG는 직접 평가된다.

[0244] 다른 실시형태에 있어서, 분석 방법을 수행하는 과정에서 형성된 2HG의 유도체가 평가된다. 예로서, 이러한 유도체는 MS 분석에서 형성된 유도체일 수 있다. 유도체는 염 부가체, 예컨대, Na 부가체, 수소화 변이체, 또는 예컨대, 염 부가체이기도 한 수소화 변이체, 예컨대, MS 분석에서 형성된 바와 같은 Na 부가체를 포함할 수 있다.

[0245] 다른 실시형태에 있어서, 2HG의 대사 유도체가 평가된다. 그 예로는, 2HG, 예컨대, R-2HG와 상관이 있게 될 글루타레이트 또는 글루타메이트 등과 같은 2HG의 존재의 결과로서 측정되거나, 상승되거나, 혹은 감소되는 종들을 포함한다.

[0246] 예시적인 2HG 유도체는 이하에 제공된 화합물 또는 이의 염 등과 같은 탈수소화 유도체를 포함한다:



[0247]

[0248] 일 실시형태에 있어서, 암은, 종양 세포의 적어도 30, 40, 50, 60, 70, 80 또는 90%가, 진단 혹은 치료 시에, IDH2 돌연변이, 특히 IDH2 R140Q, R140W, 또는 R140L 및/또는 R172K 또는 R172G 돌연변이를 동반하는 종양이다.

[0249] 다른 실시형태에 있어서, 본 발명의 일 양상은 화학식 I 혹은 화학식 II의 화합물을 암을 치료하는데 유효한 양으로 환자에게 투여함으로써 환자에서 교모세포종(신경교종), 골수이형성 증후군(myelodysplastic syndrome: MDS), 골수증식성 신생물(myeloproliferative neoplasm: MPN), 급성 골수성 백혈병(acute myelogenous leukemia: AML), 육종, 흑색종, 비소세포 폐암, 연골육종, 쓸개관암종 또는 혈관면역모세포성 림프종으로부터 선택된 암을 치료하는 방법을 제공한다. 더욱 구체적인 실시형태에 있어서, 치료될 암은 신경교종, 골수이형성 증후군(MDS), 골수증식성 신생물(MPN), 급성 골수성 백혈병(AML), 흑색종, 연골육종 또는 혈관면역모세포성 비호지킨 림프종(non-Hodgkin's lymphoma: NHL)이다.

- [0250] 2HG는 유전적인 대사 장애인 2-하이드록시글루타르 산노증에서 축적되는 것으로 알려져 있다. 이 질환은 2HG를 α-KG로 전환하는 효소인 2-하이드록시글루타레이트 데하이드로게나제의 결핍에 의해 초래된다(Struys, E. A. et al. Am J Hum Genet 76, 358-60 (2005)). 2-하이드록시글루타레이트 데하이드로게나제 결핍을 지닌 환자는 MRI 및 CSF 분석에 의해 평가된 바와 같이 뇌에 2HG를 축적하고, 백색질뇌증(leukoencephalopathy)을 발병하며, 증가된 뇌 종양의 발병 위험을 지닌다(Aghili, M., Zahedi, F. & Rafiee, J Neurooncol 91, 233-6 (2009); Kolker, S., Mayatepek, E. & Hoffmann, G. F. Neuropediatrics 33, 225-31 (2002); Wajner, M., Latini, A., Wyse, A. T. & Dutra-Filho, C. S. J Inherit Metab Dis 27, 427-48 (2004)). 또한, 2HG의 상승된 뇌 수준은 ROS 수준 증가를 초래하며(Kolker, S. et al. Eur J Neurosci 16, 21-8 (2002); Latini, A. et al. Eur J Neurosci 17, 2017-22 (2003)), 이는 암의 증가된 위험에 잠재적으로 기여한다. NMDA 수용체 작용제로서 작용하는 2HG의 능력은 이 효과에 기여할 수 있다(Kolker, S. et al. Eur J Neurosci 16, 21-8 (2002)). 2HG는 또한 글루타메이트 및/또는 αKG 활용 효소를 경쟁적으로 저해함으로써 세포에 대해 독성이 될 수도 있다. 이들은 아미노 및 핵산 생합성용의 글루타메이트 질소의 활용을 허용하는 트랜스아미나제, 및 αKG-의존적 프롤릴 하이드록실라제, 예컨대, Hif1-알파 수준을 조절하는 것들을 포함한다.
- [0251] 이와 같이 해서, 다른 실시형태에 따르면, 본 발명의 일 양상은, 구조 화학식 I 혹은 II의 화합물 또는 본 명세서에 기재된 실시형태들 중 어느 하나에 기재된 화합물을 환자에게 투여함으로써, 환자에서 2-하이드록시글루타르 산노증, 특히 D-2-하이드록시글루타르 산노증을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0252] 본 명세서에 기재된 치료 방법은 구조 화학식 I 혹은 II의 화합물 또는 본 명세서에 기재된 실시형태들 중 어느 하나에 기재된 화합물에 의한 후속 치료 전 및/또는 후에 각종 평가 단계를 추가로 포함할 수 있다.
- [0253] 일 실시형태에 있어서, 구조 화학식 I 혹은 II의 화합물 또는 본 명세서에 기재된 실시형태들 중 어느 하나에 기재된 화합물의 처리 전 및/또는 후에, 상기 방법은 암의 성장, 크기, 중량, 침습, 병상(stage) 및/또는 기타 표현형을 평가하는 단계를 더 포함한다.
- [0254] 일 실시형태에 있어서, 화학식 I 혹은 II의 화합물 또는 본 명세서에 기재된 실시형태들 중 어느 하나에 기재된 화합물의 처리 전 및/또는 후에, 상기 방법은 암의 IDH2 표현형을 평가하는 단계를 더 포함한다. 이것은, DNA 서열결정, 면역 분석, 및/또는 2HG의 존재, 분포 혹은 수준의 평가 등과 같이, 당업자에 의해 달성될 수 있다.
- [0255] 일 실시형태에 있어서, 화학식 I 혹은 II의 화합물 또는 본 명세서에 기재된 실시형태들 중 어느 하나에 기재된 화합물의 처리 전 및/또는 후에, 상기 방법은 대상체 내의 2HG 수준을 결정하는 단계를 더 포함한다. 이것은 분광 분석, 예컨대, 자기 공명-기반 분석, 예컨대, MRI 및/또는 MRS 측정, 체액의 샘플 분석, 예컨대, 혈청 혹은 척수액 분석에 의해, 또는 수술 자료의 분석에 의해, 예컨대, 질량 분광법에 의해 달성될 수 있다.
- [0256] **병용 요법**
- [0257] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 기재된 방법은, 치료를 필요로 하는 대상체에게 제2 요법, 예를 들어, 추가의 암 치료제 혹은 추가의 암 치료를 공동-투여하는 추가의 단계를 포함한다. 예시적인 추가의 암 치료제는, 예를 들어, 화학요법, 표적화 요법, 항체 요법, 면역 요법 및 호르몬 요법을 포함한다. 추가의 암 치료는, 예를 들어, 수술 및 방사선 요법을 포함한다. 이들 치료의 각각의 예는 이하에 제공된다.
- [0258] 추가의 암 치료제에 관하여 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 "공동-투여하는"이란 용어는, 추가의 암 치료제가 단일 투약 형태의 일부(본 발명의 일 양상의 화합물과 위에서 기재된 바와 같은 제2 치료제를 포함하는 본 발명의 일 양상의 조성물 등)로서 또는 개별의 다회 용량 형태로서 본 발명의 일 양상의 화합물과 함께 투여될 수 있다. 대안적으로, 추가의 암 치료제는 본 발명의 일 양상의 화합물의 투여 전에, 이의 투여와 연속하여 혹은 이의 투여 후에 투여될 수 있다. 이러한 병용 요법 치료에 있어서, 본 발명의 일 양상의 화합물과 제2 치료제(들)는 둘 모두 종래의 방법에 의해 투여된다. 본 발명의 일 양상의 화합물 및 제2 치료제를 둘 모두 포함하는 본 발명의 일 양상의 조성물의 대상체에게 투여는 동일한 치료제, 임의의 다른 제2 치료제 혹은 본 발명의 일 양상의 다른 화합물을 상기 대상체에게 치료의 과정 동안 다른 시각에 개별의 투여를 배제하는 것은 아니다. 추가의 암 치료에 관하여 본 명세서에서 이용되는 바와 같은, "공동-투여하는"이란 용어는, 추가의 암 치료는 본 발명의 일 양상의 화합물의 투여 전, 이의 투여에 연속하여, 혹은 그 투여 후에 일어날 수 있는 것을 의미한다.
- [0259] 몇몇 실시형태에 있어서, 추가의 암 치료제는 화학요법제이다. 암 요법에 이용되는 화학치료제의 예는, 예를 들어, 항대사성물질(antimetabolite)(예를 들어, 엽산(folic acid), 퓨린(purine), 및 피리미딘 유도체) 및 알킬 화제(예를 들어, 질소 머스타드(nitrogen mustard), 니트로소요소(nitrosourea), 백금, 알킬 설포네이트, 하이

드라진, 트리아젠, 아지리딘, 방추체 저해제(spindle poison), 세포독성제, 토포아이소머라제 저해제(topoisomerase inhibitor) 등) 및 하이포메틸화제(hypomethylating agent)(예컨대, 데시타빈(decitabine)(5-아자-데옥시시티딘), 제불라린(zebularine), 아이소티오사이아네이트, 아자시티딘(5-아자시티딘), 5-플루오로-2'-데옥시시티딘, 5,6-다이하이드로-5-아자시티딘 등)을 포함한다. 예시적인 약제는 아클라루비신(Aclarubicin), 액티노마이신(Actinomycin), 알리트레티논(Alitretinon), 알트레타민(Altretamine), 아미노프테린(aminopterin), 아미노레불린산(aminolevulinic acid), 암루비신(Amrubicin), 암사크린(Amsacrine), 아그렐라이드(Anagrelide), 삼산화비소(Arsenic trioxide), 아스파라기나제(Asparaginase), 아트라센탄(Atrasentan), 벨로테칸(Belotecan), 벅사로텐(Bexarotene), 벤다무스틴(bendamustine), 블레오마이신(Bleomycin), 보르테조미브(Bortezomib), 부설판(Busulfan), 캄프토테신(Camptothecin), 카페시타빈(Capecitabine), 카보플라틴(Carboplatin), 카보퀸(Carboquone), 카모퍼르(Carmofur), 카무스틴(Carmustine), 셀레콕시브(Celecoxib), 클로람부실(Chlorambucil), 클로르메틴(Chlormethine), 시스플라틴(Cisplatin), 클라드리빈(Cladribine), 클로파라빈(Clofarabine), 크리산타스파제(Crisantaspase), 사이클로포스파마이드(Cyclophosphamide), 시타라빈(Cytarabine), 다카바진(Dacarbazine), 닥티노마이신(Dactinomycin), 다우노루비신(Daunorubicin), 데시타빈(Decitabine), 데메콜신(Demecolcine), 도세탁셀(Docetaxel), 독소루비신(Doxorubicin), 에파프록시랄(Efaproxiral), 엘레클로몰(Elesclomol), 엘사미트루신(Elsamitrucin), 에노시타빈(Enocitabine), 에피루비신(Epirubicin), 에스트라무스틴(Estramustine), 에토글루시드(Etoglucid), 에토포사이드(Etoposide), 플록스유리딘(Floxuridine), 플루다라빈(Fludarabine), 플루오르유라실(flourouracil, 5FU), 포테무스틴(Fotemustine), 겐시타빈(Gemcitabine), 글리아델 임플란트(Gliadel implants), 하이드록시카바마이드(Hydroxycarbamide), 하이드록시우레아(Hydroxyurea), 이다루비신(Idarubicin), 이포스파마이드(Ifosfamide), 이리노테칸(Irinotecan), 이로풀벤(Irofulven), 익사베필론(Ixabepilone), 라로탁셀(Larotaxel), 류코보린(Leucovorin), 리포조말 독소루비신(Liposomal doxorubicin), 리포조말 다우노루비신(Liposomal daunorubicin), 로니다민(Lonidamine), 로무스틴(Lomustine), 루칸톤(Lucanthone), 마노설판(Mannosulfan), 마소프로콜(Masoprocol), 멜팔란(Melphalan), 머캅토 퓨린(mercaptapurine), 메스나(Mesna), 메토티렉세이트(Methotrexate), 메틸 아미노레불리네이트(Methyl aminolevulinate), 미토브로니톨(Mitobronitol), 미토구아존(Mitoguazone), 미토테인(Mitotane), 미토마이신(Mitomycin), 미톡산트론(Mitoxantrone), 네다플라틴(Nedaplatin), 니무스틴(Nimustine), 오블리메르센(Oblimersen), 오마세탁신(Omacetaxine), 오르타탁셀(Ortaxel), 옥살리플라틴(Oxaliplatin), 파클리탁셀(Paclitaxel), 페가스파르게이즈(Pegaspargase), 페메트렉스트(Pemetrexed), 펜토스타틴(Pentostatin), 피라루비신(Pirarubicin), 픽산트론(Pixantrone), 플리카마이신(Plicamycin), 포르피머 나트륨(Porfimer sodium), 프레드니무스틴(Prednimustine), 프로카바진(Procarbazine), 랄티트렉스트(Raltitrexed), 라니무스틴(Ranimustine), 루비테칸(Rubitecan), 사파시타빈(Sapacitabine), 세무스틴(Semustine), 시티마젠 세라테노벡(Sitimagine ceradenovec), 사트라플라틴(Satraplatin), 스트렙토조신(Streptozocin), 타라포르핀(Talaporfin), 테가피-유라실(Tegafur-uracil), 테모포르핀(Temoporfin), 테모졸로마이드(Temozolomide), 테니포사이드(Teniposide), 테세탁셀(Tesetaxel), 테스트락톤(Testolactone), 테트라나이트레이트(Tetranitrate), 티오테파(Thiotepa), 티아조퓨린(Tiazofurin), 티오구아닌(Tioguanine), 티피파르닙(Tipifarnib), 토포테칸(Topotecan), 트라벡테딘(Trabectedin), 트리아아지퀸(Triaziquone), 트라이에틸렌멜라민(Triethylenemelamine), 트라이플라틴(Triplatin), 트레티노인(Tretinoin), 트레오설판(Treosulfan), 트로포스파마이드(Trofosfamide), 우라무스틴(Uramustine), 발루비신(Valrubicin), 베르테포르핀(Verteporfin), 빈블라스틴(Vinblastine), 빈크리스틴(Vincristine), 빈데신(Vindesine), 빈플루닌(Vinflunine), 비노렐빈(Vinorelbine), 보리노스탯(Vorinostat), 조루비신(Zorubicin) 및 본 명세서에 기재된 기타 세포 분열 억제제 또는 세포 독성제를 포함한다.

[0260] 몇몇 약물은 단독보다는 함께 더 양호하게 작용하기 때문에, 2종 이상의 약물이 종종 동시에 제공된다. 종종, 2종 이상의 화학요법제가 병용 화학요법으로서 이용된다.

[0261] 몇몇 실시형태에 있어서, 추가의 암 치료제는 분화제이다. 이러한 분화제는 레티노이드(예컨대, 모든-트랜스-레티논산(ATRA), 9-시스 레티논산, 13-시스-레티논산(13-cRA) 및 4-하이드록시-헨레틴아마이드(4-HPR)); 삼산화비소; 히스톤 데아세틸라제 저해제 HDAC(예컨대, 아자사이티딘(비다자(Vidaza) 및 뷰티레이트(예컨대, 페닐뷰티르산 나트륨)); 혼성 극성 화합물(예컨대, 핵사메틸렌 비스아세트아마이드(HMBA)); 비타민 D; 및 사이토카인(예컨대, G-CSF 및 GM-CSF, 그리고 인터페론을 포함하는 집락-자극 인자)을 포함한다.

[0262] 몇몇 실시형태에 있어서, 추가의 암 치료제는 표적화 요법제이다. 표적화 요법은 암 세포의 탈조절된(deregulated) 단백질에 대해서 특이적인 제제의 용도를 구성한다. 소분자 표적화 요법 약물은 일반적으로 돌연변이된, 과발현된 효소 도메인, 또는 그렇지 않으면 암세포 내에서의 필수 단백질의 저해제이다. 유명한 예는



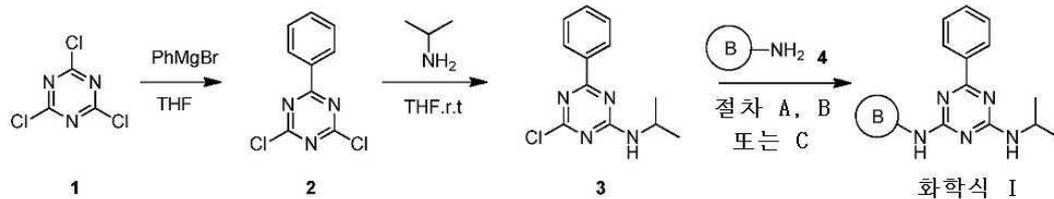


었다.

[0308] 이 부문에 개시된 예시적인 화합물에 대해서, 입체이성질체(예컨대, (R) 혹은 (S) 입체이성질체)의 사양은, 화합물이 적어도 약 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%만큼 특정된 입체중심에서 풍부하도록 그 화학식의 제조를 나타낸다. 이하에 나타낸 예시적인 화합물의 각각의 화학 명칭은 켐드로 소프트웨어(ChemDraw software)에 의해 생성된 것이다.

[0309] 실시예 1. 고리 A가 페닐이고,  $-C(R^1)(R^2)(R^3)$ 가 아이소프로필인 화학식 I의 화합물의 제조. 이 실시예의 화합물은 이하에 기술된 일반적인 반응식 1에 의해 제조하였다.

[0310] 반응식 1



[0311]

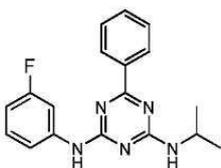
[0312] 실시예 1, 단계 1: 2,4-다이클로로-6-페닐-1,3,5-트리아진(2)의 제조. 무수 THF(1200ml) 중 2,4,6-트라이클로로-[1,3,5]트리아진(1, 120g, 0.652mol)의 용액에 페닐마그네슘 브로마이드(217ml, 0.651mol, 에터 중 3M)를 -10 내지 -0°C에서 N<sub>2</sub> 보호 하에 적가방식으로 첨가하였다. 첨가 후, 이 혼합물을 실온까지 가온시키고, 2시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 0°C로 냉각시키고, 포화 NH<sub>4</sub>Cl(200ml)의 첨가에 의해 반응중지시키고(quenched) 나서, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 건조시키고, 농축시키고 나서, 칼럼 크로마토그래피(석유 에터로 용리)를 통해 정제시켜 2,4-다이클로로-6-페닐-1,3,5-트리아진을 백색 고체로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.51-7.55 (m, 2H), 7.64-7.67 (m, 1H), 8.49-8.63 (m, 2H).

[0313] 실시예 1, 단계 2: 4-클로로-N-아이소프로필-6-페닐-1,3,5-트리아진-2-아민(3)의 제조. 무수 THF(150ml) 중 2,4-다이클로로-6-페닐-1,3,5-트리아진(2; 20g, 0.089mol)의 용액에 THF(10ml) 중 아이소프로필아민(5.25g, 0.089mol)의 용액을 실온에서 N<sub>2</sub> 하에 주사기를 통해서 적가방식으로 첨가하였다. 첨가 후, 이 혼합물을 실온에서 N<sub>2</sub> 하에 16시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 물(150ml)에 반응중지시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 건조시키고, 농축시키고 나서, SiO<sub>2</sub> 크로마토그래피를 통해서 정제시켜 4-클로로-N-아이소프로필-6-페닐-1,3,5-트리아진-2-아민(3)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0314] <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.17-1.24 (m, 6H), 4.16-4.35 (m, 1H), 5.46-5.54 (m, 1H), 7.18-7.50 (m, 3H), 8.31 (dd, J<sub>1</sub> = 8.4 Hz, J<sub>2</sub> = 34.4 Hz, 2H).

[0315] 실시예 1, 단계 3 (절차 A). 화합물 178 - N-(3-플루오로-페닐)-N'-아이소프로필-6-페닐-[1,3,5]트리아진-2,4-다이아민의 제조. 무수 THF 중 (4-클로로-6-페닐-[1,3,5]트리아진-2-일)-아이소프로필-아민(3; 200mg, 0.806 mmol) 및 3-플루오로-페닐아민(135mg, 1.215 mmol)의 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 물로 반응중지시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 나서, 농축 후, 표준 방법에 의해 정제시켜 N-(3-플루오로-페닐)-N'-아이소프로필-6-페닐-[1,3,5]트리아진-2,4-다이아민을 수득하였다.

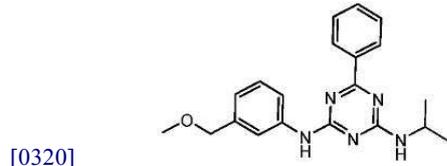
[0316]



[0317] <sup>1</sup>H NMR (메탄올-d<sub>4</sub>) δ 8.37-8.33 (m, 2H), 7.87-7.84 (m, 1H), 7.52-7.48 (m, 5H), 7.27-7.25 (m, 1H), 6.73-6.69 (m, 1H), 4.24 (m, 1H), 1.16 (d, J = 6.4 Hz, 6H). LC-MS: m/z 323.9 (M+H)<sup>+</sup>.

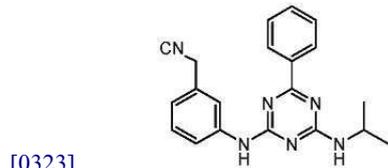
[0318] 적절한 시약 4를 이용해서 이 실시예의 단계 3의 절차 A에 의해 제조된 기타 화합물들은 이하에 기술된다.

[0319] **화합물 195 - N<sup>2</sup>-아이소프로필-N<sup>1</sup>-(3-(메톡시메틸)페닐)-6-페닐-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민**



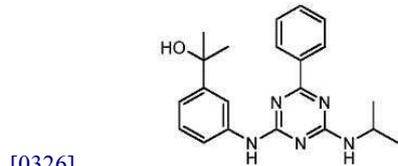
[0321] <sup>1</sup>H NMR (메탄올-d<sub>4</sub>) 8.40-8.34 (m, 2H) 7.99-7.83 (m, 1H), 7.62-7.60 (m, 1H), 7.53-7.44 (m, 3H), 7.31-7.27 (m, 1H), 7.00-6.99 (m, 1H), 4.48 (s, 2H) 4.29-4.27 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 1.16 (d, J = 6.8 Hz, 6H). LC-MS: m/z 350.3 (M+H)<sup>+</sup>.

[0322] **화합물 198 - 2-(3-(4-(아이소프로필아미노)-6-페닐-1,3,5-트리아진-2-일아미노)페닐)아세트나이트릴**



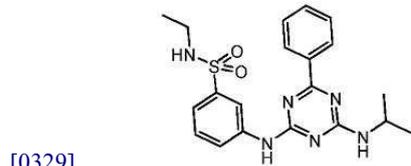
[0324] <sup>1</sup>H NMR (메탄올-d<sub>4</sub>) 8.42-8.38 (m, 2H) 8.18-8.11 (m, 1H), 7.61-7.60 (m, 1H), 7.52-7.45 (m, 3H), 7.35-7.31 (m, 1H), 7.02-7.00 (m, 1H), 4.34 (m, 1H), 3.92 (s, 2H), 1.16 (d, J = 6.8 Hz, 6H). LC-MS: m/z 345.2 (M+H)<sup>+</sup>.

[0325] **화합물 201 - 2-(3-(4-(아이소프로필아미노)-6-페닐-1,3,5-트리아진-2-일아미노)페닐)프로판-2-올**



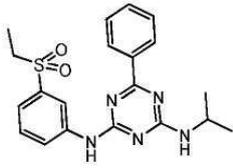
[0327] <sup>1</sup>H NMR (메탄올-d<sub>4</sub>) 8.36-8.35 (m, 2H), 8.06-8.01 (m, 1H), 7.55-7.44 (m, 4H), 7.29-7.25 (m, 1H), 7.20-7.18 (m, 1H), 4.46-4.41 (m, 1H), 1.58 (s, 6H), 1.16 (d, J = 6.8 Hz, 6H). LC-MS: m/z 364.1 (M+H)<sup>+</sup>.

[0328] **화합물 204 - N-에틸-3-(4-(아이소프로필아미노)-6-페닐-1,3,5-트리아진-2-일아미노)벤젠설포나마이드**



[0330] <sup>1</sup>H NMR (메탄올-d<sub>4</sub>) δ 8.86-8.64 (m, 1H), 8.44-8.38 (m, 2H), 7.82-7.72 (m, 1H), 7.53-7.44 (m, 5H), 4.37-4.35 (m, 1H), 2.97-2.92 (m, 2H), 1.299-1.282 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.09-1.05 (t, 3H). LC-MS: m/z 413.1 (M+H)<sup>+</sup>.

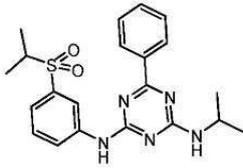
[0331] **화합물 205** - *N*<sup>2</sup>-(3-(에틸설포닐)페닐)-*N*<sup>4</sup>-아이소프로필-6-페닐-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민



[0332]

[0333] <sup>1</sup>H NMR (메탄올-d<sub>4</sub>) δ 8.81-8.79 (m, 1H), 8.28-8.26 (m, 2H), 7.82-7.63 (m, 6H), 4.45-4.42 (m, 1H), 3.26-3.23 (m, 2H), 1.386-1.369 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.27-1.24(t, 3H). LC-MS: m/z 398.0 (M+H)<sup>+</sup>.

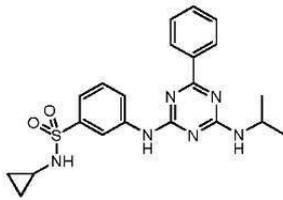
[0334] **화합물 206** - *N*<sup>2</sup>-아이소프로필-*N*<sup>4</sup>-(3-(아이소프로필설포닐)페닐)-6-페닐-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민



[0335]

[0336] <sup>1</sup>H NMR (메탄올-d<sub>4</sub>) δ 9.00-8.97 (m, 1H) 8.45-8.39 (m, 2H), 7.78-7.76 (m, 1H), 7.58-7.44 (m, 5H), 4.36-4.31 (m, 1H), 3.32-3.31 (m, 1H), 1.31-1.29 (m, 6H). LC-MS: m/z 412.0 (M+H)<sup>+</sup>.

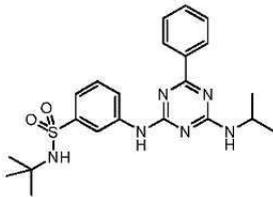
[0337] **화합물 341** - *N*-사이클로프로필-3-(4-(아이소프로필아미노)-6-페닐-1,3,5-트리아진-2-일아미노)벤젠설포나마이드



[0338]

[0339] <sup>1</sup>H NMR (메탄올-d<sub>4</sub>) δ 8.77-8.72 (m, 1H), 8.24-8.22(m, 2H), 7.67-7.62 (m, 6H), 4.48-4.45 (m, 1H), 2.24-2.16 (m, 1H), 1.378-1.362 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 0.53-0.51(m, 4H). LC-MS: m/z 425.3 (M+H)<sup>+</sup>.

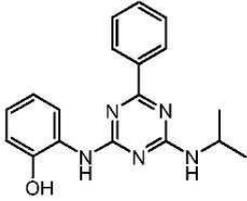
[0340] **화합물 342** - *N*-tert-부틸-3-(4-(아이소프로필아미노)-6-페닐-1,3,5-트리아진-2-일아미노)벤젠설포나마이드



[0341]

[0342] <sup>1</sup>H NMR (메탄올-d<sub>4</sub>) δ 8.88-8.69 (m, 1H), 8.45-8.49 (m, 2H), 7.77-7.70 (m, 1H), 7.53-7.44 (m, 5H), 4.40-4.37(m, 1H), 1.304-1.288 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 1.21(s, 9H). LC-MS: m/z 441.3 (M+H)<sup>+</sup>.

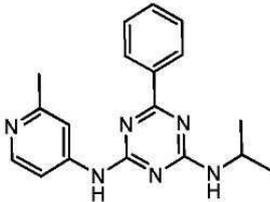
[0343] **화합물 351 - 2-(4-(아이소프로필아미노)-6-페닐-1,3,5-트리아진-2-일아미노)페놀**



[0344]

[0345]  $^1\text{H NMR}$  (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.40-8.32 (m, 2H), 8.00-7.99 (m, 1H), 7.57-7.47 (m, 3H), 6.97-6.87 (m, 3H), 4.45-4.21 (m, 1H), 1.31 (d,  $J = 6.8$  Hz, 6H). LC-MS:  $m/z$  321.9 (M+H).

[0346] **실시예 1, 단계 3(절차 B). 화합물 288 -  $N^2$ -아이소프로필- $N^4$ -(2-메틸피리딘-4-일)-6-페닐-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민의 제조.** DMSO(2ml) 중 (4-클로로-6-페닐-[1,3,5]트리아진-2-일)-아이소프로필-아민(**3**; 150mg, 0.6 mmol)의 용액에 2-메틸피리딘-4-아민(78.4mg, 0.73 mmol), CsF(310mg, 1.21 mmol) 및 DIPEA(230mg, 1.81 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 80°C에서 2시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 실온까지 냉각시키고 여과시켜 고체를 제거하였다. 여과액을 표준 방법에 의해 정제시켜  $N^2$ -아이소프로필- $N^4$ -(2-메틸피리딘-4-일)-6-페닐-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민(110mg, 57.9%)을 수득하였다.

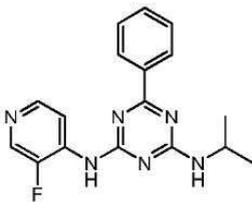


[0347]

[0348]  $^1\text{H NMR}$  (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.19-8.40 (m, 5H), 7.53-7.58 (m, 3H), 4.30-4.43 (m, 1H), 2.66-2.77 (m, 3H), 1.33 (d,  $J = 4.4$  Hz, 6H). LC-MS:  $m/z$  321.1 (M+H) $^+$ .

[0349] 화학식 I의 추가의 화합물들은 적절한 시약 **4**를 이용해서 단계 3의 절차 B에 따라서 제조하였다.

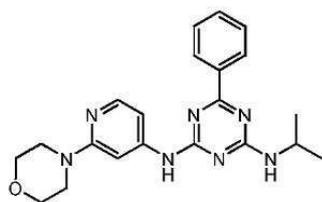
[0350] **화합물 292 -  $N^2$ -(3-플루오로피리딘-4-일)- $N^4$ -아이소프로필-6-페닐-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민**



[0351]

[0352]  $^1\text{H NMR}$  (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  1.34-1.39 (m, 6H), 4.43-4.51 (m, 1H), 7.19-7.25 (m, 1H), 7.53-7.65 (m, 3H), 8.53-8.58 (m, 2H), 9.40-9.45 (m, 1H), 9.56-9.60 (m, 1H). LC-MS:  $m/z$  325.0 (M+H) $^+$ .

[0353] **화합물 298 -  $N^2$ -아이소프로필- $N^4$ -(2-몰폴리노피리딘-4-일)-6-페닐-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민**



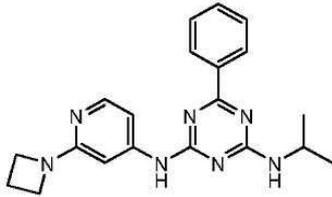
[0354]

[0355]  $^1\text{H NMR}$  (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.35-8.37 (m, 2H), 7.76-7.90 (m, 2H), 7.51-7.52 (m, 3H), 7.45-7.47 (m, 1H), 4.23-

4.49 (m, 1H), 3.82-3.085 (m, 4H), 3.50-3.51 (m, 4H), 1.30 (d, J = 6.4 Hz, 6H). LC-MS: m/z 392.1 (M+H)<sup>+</sup>.

[0356] **화합물 299** - N<sup>2</sup>-(2-(아세티딘-1-일)피리딘-4-일)-N<sup>4</sup>-아이소프로필-6-페닐-1,3,5-트리아진-2,4-디아민

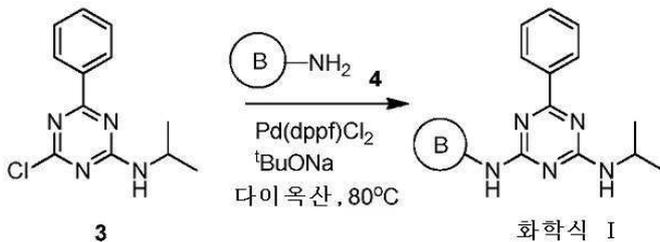
[0357]



[0358] <sup>1</sup>H NMR (메탄올-d<sub>4</sub>) δ 8.38-8.43 (m, 2H), 7.46-7.74 (m, 5H), 6.88-6.90 (m, 1H), 4.21-4.25(m, 4H), 2.53-2.56 (m, 2H), 1.30 (d, J = 6.4 Hz, 6H). LC-MS: m/z 362.0 (M+H)<sup>+</sup>.

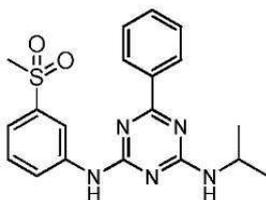
[0359] **실시예 1, 단계 3(절차 C). 화합물 146** - N-(6-플루오로-피리딘-3-일)-N'-아이소프로필-6-페닐-[1,3,5]트리아진-2,4-디아민의 제조

[0360]



[0361] (4-클로로-6-페닐-[1,3,5]트리아진-2-일)-아이소프로필-아민(3; 400mg, 1.61 mmol), 6-플루오로-피리딘-3-일아민(272mg, 2.43 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(120mg, 0.164 mmol) 및 t-BuONa(310mg, 3.23 mmol)의 혼합물을 80°C에서 N<sub>2</sub> 하에 2시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 물로 반응중지시키고 나서 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 나서, 농축 후 표준 방법에 의해 정제시켜 N-(6-플루오로-피리딘-3-일)-N'-아이소프로필-6-페닐-[1,3,5]트리아진-2,4-디아민을 수득하였다.

[0362]

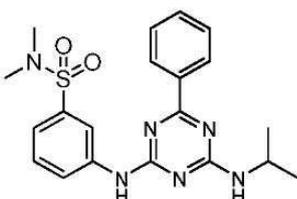


[0363] <sup>1</sup>H NMR (메탄올-d<sub>4</sub>) δ 8.41-8.39 (m, 2H), 7.91-7.88 (m, 5H), 7.62-7.45 (m, 3H), 5.55-5.20 (m, 1H), 4.44-4.20 (m, 1H), 3.05 (s, 1H), 1.31 (dd, J = 4, 400 MHz, 6H). LC-MS: m/z 384.2 (M+H)<sup>+</sup>

[0364] 적절한 시약 4를 이용해서 실시예 1, 단계 3, 절차 C에 따라서 제조한 실시예의 화학식 1의 추가의 화합물들은 이하에 기술되어 있다.

[0365] **화합물 177** - 3-(4-(아이소프로필아미노)-6-페닐-1,3,5-트리아진-2-일아미노)-N,N-다이메틸벤젠설포나마이드

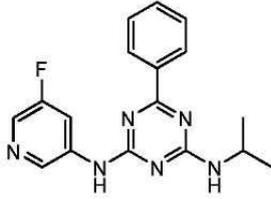
[0366]



[0367] <sup>1</sup>H NMR (메탄올-d<sub>4</sub>) δ 8.99-8.78 (m, 1H), 8.39-8.37 (m, 2H), 7.99-7.97 (m, 1H), 7.91-7.65 (m, 1H), 7.54-7.38 (m, 5H), 4.41-4.38 (m, 1H), 2.71 (s, 6H), 1.293-1.277 (d, J = 6.4 Hz, 6H). LC-MS: m/z 413.1

(M+H)<sup>+</sup>.

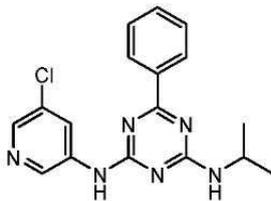
[0368] **화합물 193 - N<sup>2</sup>-(5-플루오로피리딘-3-일)-N<sup>4</sup>-아이소프로필-6-페닐-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민**



[0369]

[0370] <sup>1</sup>H NMR (메탄올-d<sub>4</sub>) δ 8.47-8.15 (m, 5H), 7.52-7.44 (m, 3H), 7.24-7.17 (m, 1H), 5.37-5.16 (m, 1H), 4.44-4.19 (m, 1H), 3.05 (s, 1H), 1.16 (dd, J = 4, 400 MHz, 6H). LC-MS: m/z 325.1 (M+H)<sup>+</sup>

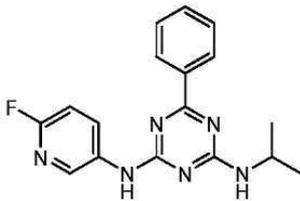
[0371] **화합물 194 - N<sup>2</sup>-(5-클로로피리딘-3-일)-N<sup>4</sup>-아이소프로필-6-페닐-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민**



[0372]

[0373] <sup>1</sup>H NMR (메탄올-d<sub>4</sub>) δ 8.59-8.25 (m, 5H), 7.52-7.45 (m, 3H), 7.39-7.26 (m, 1H), 5.44-5.23 (m, 1H), 4.45-4.20 (m, 1H), 3.05 (s, 1H), 1.31 (dd, J = 4, 400 MHz, 6H). LC-MS: m/z 340.9 (M+H)<sup>+</sup>

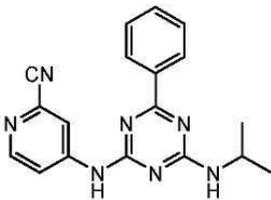
[0374] **화합물 196 - N<sup>2</sup>-(6-플루오로피리딘-3-일)-N<sup>4</sup>-아이소프로필-6-페닐-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민**



[0375]

[0376] <sup>1</sup>H NMR (메탄올-d<sub>4</sub>) δ 8.63-8.57 (m, 1H), 8.38-8.35 (m, 3H), 7.51-7.45 (m, 3H), 7.05-7.01 (m, 1H), 4.40-4.23 (m, 1H), 1.286-1.273 (d, J = 5.2 Hz, 6H). LC-MS: m/z 325.2 (M+H)<sup>+</sup>.

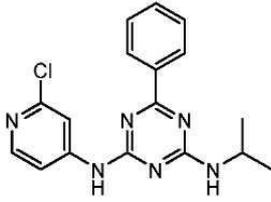
[0377] **화합물 197 - 4-(4-(아이소프로필아미노)-6-페닐-1,3,5-트리아진-2-일아미노)피콜리노나이트릴**



[0378]

[0379] <sup>1</sup>H NMR (메탄올-d<sub>4</sub>) δ 8.56-8.32 (m, 4H), 8.03-8.02 (m, 1H), 7.67-7.57 (m, 3H), 4.42-4.33 (m, 1H), 1.36-1.28 (br, 6H). LC-MS: m/z 332.1 (M+H)<sup>+</sup>.

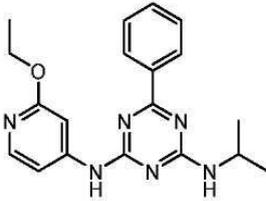
[0380] **화합물 199** - *N*<sup>2</sup>-(2-클로로피리딘-4-일)-*N*<sup>4</sup>-아이소프로필-6-페닐-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민



[0381]

[0382] <sup>1</sup>H NMR (메탄올-d<sub>4</sub>) δ 8.43-8.37 (m, 2H), 8.23-8.10 (m, 2H), 7.67-7.66 (m, 1H), 7.55-7.45 (m, 3H), 4.27-4.24 (m, 1H), 1.327-1.311 (d, J = 6.4 Hz, 6H). LC-MS: m/z 341.2 (M+H)<sup>+</sup>.

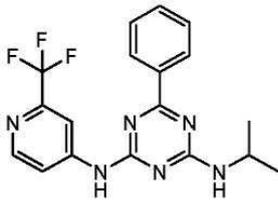
[0383] **화합물 200** - *N*<sup>2</sup>-(2-에톡시피리딘-4-일)-*N*<sup>4</sup>-아이소프로필-6-페닐-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민



[0384]

[0385] <sup>1</sup>H NMR (메탄올-d<sub>4</sub>) δ 8.41-8.36 (m, 2H), 7.91-7.88 (m, 1H), 7.52-7.45 (m, 4H), 7.30-7.29 (m, 1H), 4.30-4.25 (m, 1H), 1.42-1.38 (t, 3H), 1.308-1.292 (d, J = 6.4 Hz, 6H). LC-MS: m/z 351.2 (M+H)<sup>+</sup>.

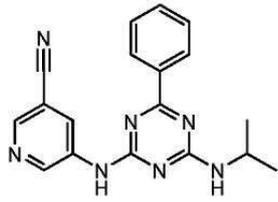
[0386] **화합물 202** - *N*<sup>2</sup>-아이소프로필-6-페닐-*N*<sup>4</sup>-(2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일)-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민



[0387]

[0388] <sup>1</sup>H NMR (메탄올-d<sub>4</sub>) δ 10.45-10.27 (m, 1H), 8.68-8.28 (m, 4H), 7.99-7.51 (m, 5H), 4.17-4.16 (m, 1H), 3.25 (s, 6H), 1.24 (dd, J = 4, 400 MHz, 6H). LC-MS: m/z 375.1 (M+H)<sup>+</sup>.

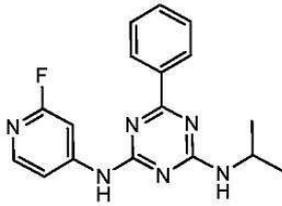
[0389] **화합물 210** - 5-(4-(아이소프로필아미노)-6-페닐-1,3,5-트리아진-2-일아미노)니코티노나이트릴



[0390]

[0391] <sup>1</sup>H NMR (메탄올-d<sub>4</sub>) δ 8.75-9.25 (m, 2H), 8.34-8.48 (m, 3H), 7.76-7.51 (m, 3H), 4.0-4.58 (m, 1H), 1.30 (d, J = 6.8 Hz, 6H). LC-MS: m/z 331.9 (M+H)<sup>+</sup>.

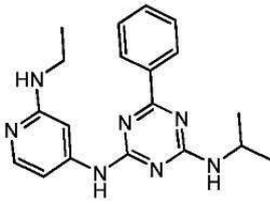
[0392] **화합물 223 - N<sup>2</sup>-(2-플루오로피리딘-4-일)-N<sup>4</sup>-아이소프로필-6-페닐-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민**



[0393]

[0394] <sup>1</sup>H NMR (메탄올-d<sub>4</sub>) δ 8.43-8.37 (m, 2H), 7.99-7.97 (m, 1H), 7.86-7.80 (m, 1H), 7.65-7.45 (m, 4H), 4.28-4.22 (m, 1H), 1.315-1.299 (d, J = 6.4 Hz, 6H). LC-MS: m/z 325.1 (M+H)<sup>+</sup>.

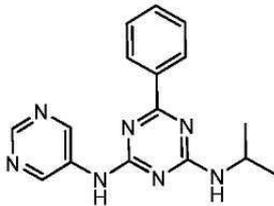
[0395] **화합물 224 - N<sup>2</sup>-(2-(에틸아미노)피리딘-4-일)-N<sup>4</sup>-아이소프로필-6-페닐-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민**



[0396]

[0397] <sup>1</sup>H NMR (메탄올-d<sub>4</sub>) δ 8.53-8.49 (m, 1H), 8.42-8.36 (m, 2H), 7.74-7.72 (m, 2H), 7.53-7.46 (m, 3H), 7.03-.6.99 (m, 1H), 4.42-4.24 (m, 1H), 3.36-3.31 (m, 2H), 1.34-1.16 (m, 9H). LC-MS: m/z 350.0 (M+H)<sup>+</sup>.

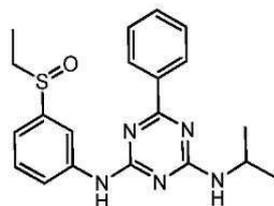
[0398] **화합물 266 - N<sup>2</sup>-아이소프로필-6-페닐-N<sup>4</sup>-(피리미딘-5-일)-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민**



[0399]

[0400] <sup>1</sup>H NMR (메탄올-d<sub>4</sub>) δ 9.25-9.30 (m, 2H), 8.78-8.79 (m, 1H), 8.36-8.43 (m, 2H), 7.45-7.53 (m, 3H), 4.25-4.62 (m, 1H), 1.31 (d, J = 6.4 Hz, 6H). LC-MS: m/z 308.2 (M+H)<sup>+</sup>.

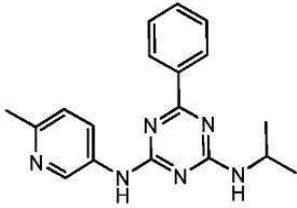
[0401] **화합물 277 - N<sup>2</sup>-(3-(에틸설피닐)페닐)-N<sup>4</sup>-아이소프로필-6-페닐-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민**



[0402]

[0403] <sup>1</sup>H NMR (메탄올-d<sub>4</sub>) δ 8.51-8.32 (m, 3H), 7.76-7.52 (m, 4H), 7.35-7.27 (m, 1H), 4.50-4.32 (m, 1H), 3.14-3.03 (m, 1H), 2.94-2.89 (m, 1H), 1.33 (d, J=6.0 Hz, 6H), 1.23 (t, J=7.2 Hz, 3H). LC-MS: m/z 382.1 (M+H)<sup>+</sup>.

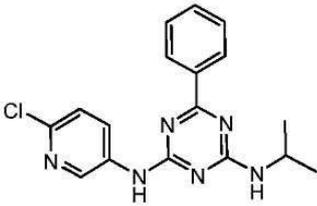
[0404] **화합물 281** - *N*<sup>2</sup>-아이소프로필-*N*<sup>4</sup>-(6-메틸피리딘-3-일)-6-페닐-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민



[0405]

[0406] <sup>1</sup>H NMR (메탄올-*d*<sub>4</sub>) δ 8.99-8.83 (m, 1H), 8.40-8.35 (m, 2H), 8.32-8.13 (m, 1H), 7.55-7.45 (m, 3H), 7.30-7.28 (m, 1H), 4.46-4.22 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 1.30 (d, *J*=6.8 Hz, 6H). LC-MS: *m/z* 321.2 (M+H)<sup>+</sup>.

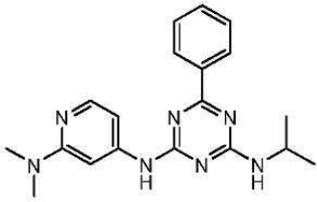
[0407] **화합물 289** - *N*<sup>2</sup>-(6-클로로피리딘-3-일)-*N*<sup>4</sup>-아이소프로필-6-페닐-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민



[0408]

[0409] <sup>1</sup>H NMR (메탄올-*d*<sub>4</sub>) δ 8.79-8.86 (m, 1H), 8.25-8.40 (m, 3H), 7.37-7.53 (m, 4H), 4.40-4.61 (m, 1H), 1.30 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H). LC-MS: *m/z* 340.9 (M+H)<sup>+</sup>.

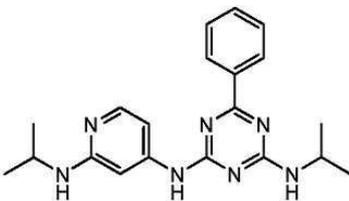
[0410] **화합물 293** - *N*<sup>2</sup>-(2-(다이메틸아미노)피리딘-4-일)-*N*<sup>4</sup>-아이소프로필-6-페닐-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민



[0411]

[0412] <sup>1</sup>H NMR (메탄올-*d*<sub>4</sub>) δ 8.44-8.38 (m, 2H), 7.86-7.79 (m, 2H), 7.54-7.45 (m, 3H), 7.02-7.00 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 3.25 (s, 6H), 1.30 (dd, *J* = 8, 400 MHz, 6H). LC-MS: *m/z* 350.1 (M+H)<sup>+</sup>.

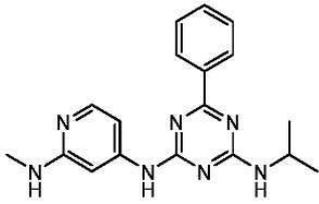
[0413] **화합물 301** - *N*<sup>2</sup>-아이소프로필-*N*<sup>4</sup>-(2-(아이소프로필아미노)피리딘-4-일)-6-페닐-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민



[0414]

[0415] <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1.03-1.09 (m, 12H), 3.57-3.74 (m, 1H), 3.99-4.18 (m, 1H), 7.00 (br, 1H), 7.34-8.35 (m, 9H), 10.7 (d, 1H). LC-MS: *m/z* 364 (M+H)<sup>+</sup>.

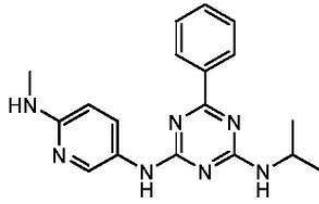
[0416] **화합물 302** - *N*<sup>2</sup>-아이소프로필-*N*<sup>4</sup>-(2-(메틸아미노)피리딘-4-일)-6-페닐-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민



[0417]

[0418] <sup>1</sup>H NMR (메탄올-*d*<sub>4</sub>) δ 8.42-8.35 (m, 2H), 7.79-7.54 (m, 5H), 7.12-7.10 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 3.03 (s, 3H), 1.30 (dd, J = 16, 400 MHz, 6H). LC-MS: m/z 336.2 (M+H)<sup>+</sup>.

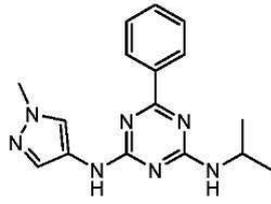
[0419] **화합물 303** - *N*<sup>2</sup>-아이소프로필-*N*<sup>4</sup>-(6-(메틸아미노)피리딘-3-일)-6-페닐-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민



[0420]

[0421] <sup>1</sup>H NMR (메탄올-*d*<sub>4</sub>) δ 8.50 (m, 1H), 8.25-8.24 (m, 2H), 8.07-8.05 (m, 1H), 7.75-7.63 (m, 3H), 7.14-7.11 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 3.07 (s, 3H), 1.35 (dd, J = 8, 400 MHz, 6H). LC-MS: m/z 336.2 (M+H)<sup>+</sup>.

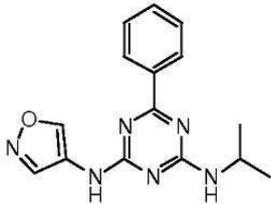
[0422] **화합물 308** - *N*<sup>2</sup>-아이소프로필-*N*<sup>4</sup>-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-페닐-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민



[0423]

[0424] <sup>1</sup>H NMR (메탄올-*d*<sub>4</sub>) δ 8.49-8.20 (m, 2H), 8.21-8.15 (m, 1H), 7.70-7.50 (m, 4H), 4.49-4.25 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 1.33 (d, J=6.8 Hz, 6H). LC-MS: m/z 310.2 (M+H).

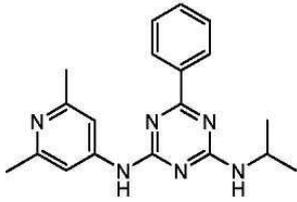
[0425] **화합물 309** - *N*<sup>2</sup>-아이소프로필-*N*<sup>4</sup>-(아이소옥사졸-4-일)-6-페닐-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민



[0426]

[0427] <sup>1</sup>H NMR (메탄올-*d*<sub>4</sub>) δ 9.30-9.12 (m, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.39-8.34 (m, 2H), 7.53-7.47 (m, 3H), 4.41-4.25 (m, 1H), 1.31 (d, J = 5.2 Hz, 6H). LC-MS: m/z 297.2 (M+H).

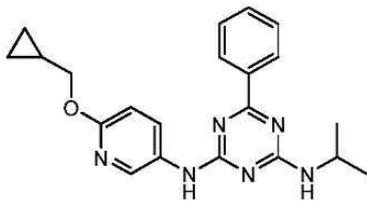
[0428] **화합물 310** - *N*<sup>2</sup>-(2,6-다이메틸피리딘-4-일)-*N*<sup>4</sup>-아이소프로필-6-페닐-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민



[0429]

[0430] <sup>1</sup>H NMR (메탄올-d<sub>4</sub>) δ 8.46-8.40 (m, 2H), 8.08-8.06 (m, 2H), 7.57-7.48 (m, 3H), 4.47-4.20 (m, 1H), 2.66 (s, 6H), 1.34 (d, J = 6.4 Hz, 6H). LC-MS: m/z 335.3 (M+H)<sup>+</sup>.

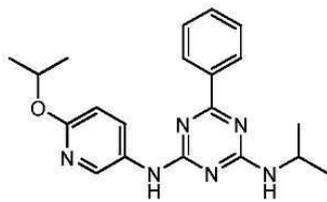
[0431] **화합물 311** - *N*<sup>2</sup>-(6-(사이클로프로필메톡시)피리딘-3-일)-*N*<sup>4</sup>-아이소프로필-6-페닐-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민



[0432]

[0433] <sup>1</sup>H NMR (메탄올-d<sub>4</sub>) δ 8.56-8.34 (m, 3H), 8.09-8.07 (m, 1H), 7.53-7.45 (m, 3H), 6.84-6.81 (m, 1H), 4.41-4.25 (m, 1H), 4.10 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 1.30 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 1.21-1.20 (m, 1H), 0.65-0.61 (m, 2H), 0.39-0.36 (m, 2H). LC-MS: m/z 377.3 (M+H)<sup>+</sup>.

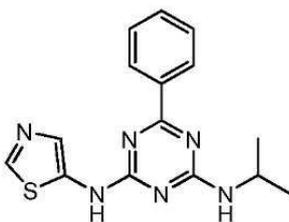
[0434] **화합물 312** - *N*<sup>2</sup>-(6-아이소프로폭시피리딘-3-일)-*N*<sup>4</sup>-아이소프로필-6-페닐-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민



[0435]

[0436] <sup>1</sup>H NMR (메탄올-d<sub>4</sub>) δ 8.59-8.42 (m, 3H), 8.07-8.04 (m, 1H), 7.53-7.45 (m, 3H), 6.77-6.75 (m, 1H), 5.19-5.16 (m, 1H), 4.43-4.21 (m, 1H), 1.35 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 1.29 (d, J = 6.4 Hz, 6H). LC-MS: m/z 365.2 (M+H)<sup>+</sup>.

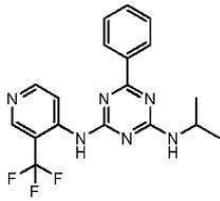
[0437] **화합물 313** - *N*<sup>2</sup>-아이소프로필-6-페닐-*N*<sup>4</sup>-(티아졸-5-일)-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민



[0438]

[0439] <sup>1</sup>H NMR (메탄올-d<sub>4</sub>) δ 8.59-8.38 (m, 3H), 7.69-7.48 (m, 4H), 4.45-4.23 (m, 1H), 1.22 (d, J = 6.8 Hz, 6H). LC-MS: m/z 313.1 (M+H)<sup>+</sup>.

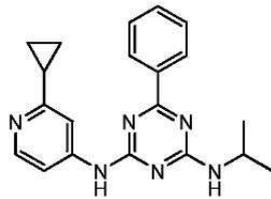
[0440] **화합물 314** - *N*<sup>2</sup>-아이소프로필-6-페닐-*N*<sup>4</sup>-(3-(트라이플루오로메틸)피리딘-4-일)-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민



[0441]

[0442] <sup>1</sup>H NMR (메탄올-d<sub>4</sub>) δ 9.58 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.45-8.40 (m, 2H), 7.56-7.42 (m, 3H), 7.11 (s, 1H), 4.28-4.25 (m, 1H), 1.25 (d, J = 6.4 Hz, 6H). LC-MS: m/z 375.2 (M+H)<sup>+</sup>.

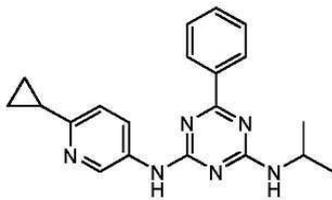
[0443] **화합물 315** - *N*<sup>2</sup>-(2-사이클로프로필피리딘-4-일)-*N*<sup>4</sup>-아이소프로필-6-페닐-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민



[0444]

[0445] <sup>1</sup>H NMR (메탄올-d<sub>4</sub>) δ 8.43-8.34 (m, 2H), 8.21-8.18 (m, 1H), 7.93-7.16 (m, 2H), 7.54-7.45 (m, 3H), 4.29-4.26 (m, 1H), 2.15-2.12 (m, 1H), 1.319-1.303 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 1.19-1.18 (m, 2H), 1.03-1.02 (m, 2H). LC-MS: m/z 347.3 (M+H)<sup>+</sup>.

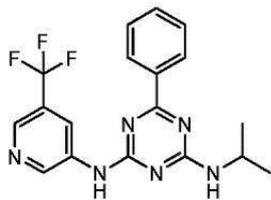
[0446] **화합물 316** - *N*<sup>2</sup>-(6-사이클로프로필피리딘-3-일)-*N*<sup>4</sup>-아이소프로필-6-페닐-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민



[0447]

[0448] <sup>1</sup>H NMR (메탄올-d<sub>4</sub>) δ 9.01-8.98 (m, 1H), 8.40-8.34 (m, 2H), 8.16-8.13 (m, 1H), 7.54-7.44 (m, 3H), 7.27-7.25 (m, 1H), 4.27-4.24 (m, 1H), 1.299-1.282 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.11-1.06 (m, 2H), 0.97-0.96 (m, 2H). LC-MS: m/z 347.3 (M+H)<sup>+</sup>.

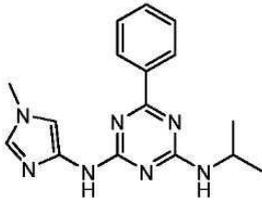
[0449] **화합물 329** - *N*<sup>2</sup>-아이소프로필-6-페닐-*N*<sup>4</sup>-(5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일)-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민



[0450]

[0451] <sup>1</sup>H NMR (메탄올-d<sub>4</sub>) δ 8.99-9.03 (m, 2H), 8.36-8.47 (m, 3H), 7.45-7.52 (m, 3H), 4.18-4.57 (m, 1H), 1.30 (d, J = 6.4 Hz, 6H). LC-MS: m/z 375.2 (M+H)<sup>+</sup>.

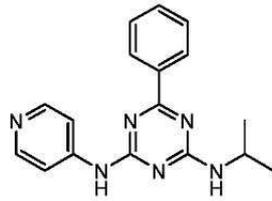
[0452] **화합물 332** - *N*<sup>2</sup>-아이소프로필-*N*<sup>4</sup>-(1-메틸-1*H*-이미다졸-4-일)-6-페닐-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민



[0453]

[0454] <sup>1</sup>H NMR (메탄올-d<sub>4</sub>) δ 8.51-8.22 (m, 3H), 7.48-7.38 (m, 3H), 7.28 (s, 1H), 4.38-4.12 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 1.18 (d, J = 6.4 Hz, 6H). LC-MS: m/z 309.9 (M+H).

[0455] **화합물 129** - *N*<sup>2</sup>-아이소프로필-6-페닐-*N*<sup>4</sup>-(피리딘-4-일)-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민



[0456]

[0457] <sup>1</sup>H NMR (메탄올-d<sub>4</sub>) δ 14.92 (br. s., 1H), 11.2-11.13 (m, 1H), 8.68-8.63 (m, 2H), 8.41-8.36 (m, 4H), 8.24-8.10 (m, 1H), 7.63-7.53 (m, 3H), 4.34-4.17 (m, 1H), 1.17 (dd, J = 4, 400 MHz, 6H). LC-MS: m/z 307.2 (M+H)<sup>+</sup>.

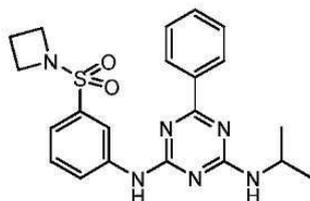
[0458] **화합물 343** - *N*<sup>2</sup>-아이소프로필-*N*<sup>4</sup>-(2-메틸피리미딘-5-일)-6-페닐-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민



[0459]

[0460] <sup>1</sup>H NMR (메탄올-d<sub>4</sub>) 9.17-9.11 (m, 2H), 8.42-8.35 (m, 2H), 7.55-7.44 (m, 3H), 4.26-4.23 (m, 1H), 2.66 (s, 3H), 1.308-1.292 (d, J = 6.4 Hz, 6H). LC-MS: m/z 322.2 (M+H)<sup>+</sup>.

[0461] **화합물 376** - *N*<sup>2</sup>-(3-(아제티딘-1-일설포닐)페닐)-*N*<sup>4</sup>-아이소프로필-6-페닐-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민

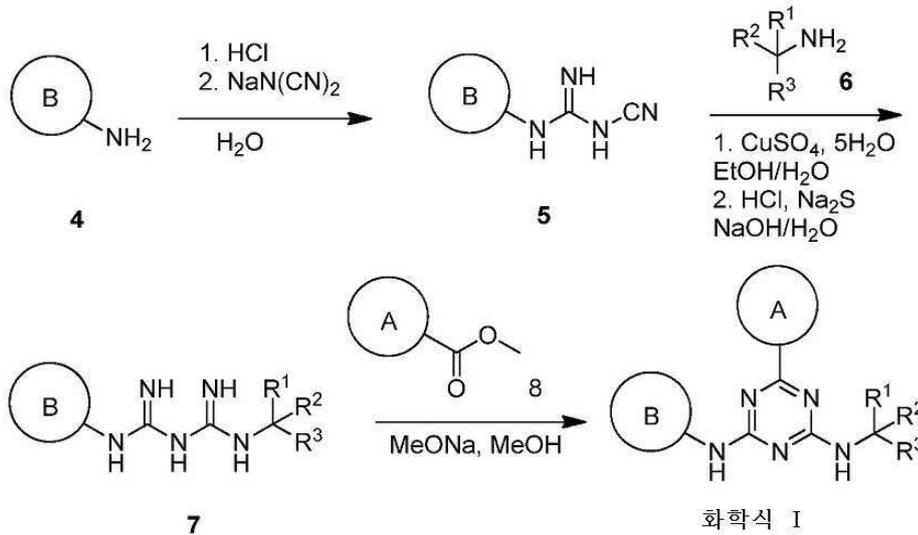


[0462]

[0463] <sup>1</sup>H NMR (메탄올-d<sub>4</sub>) 8.99-8.86 (m, 1H), 8.44-8.38 (m, 2H), 7.77-7.75 (m, 1H), 7.60-7.44 (m, 5H), 4.35-4.32 (m, 1H), 3.82-3.78 (m, 4H), 2.10-2.02 (m, 2H), 1.300-1.284 (d, J = 6.4 Hz, 6H). LC-MS: m/z 425.2 (M+H)<sup>+</sup>.

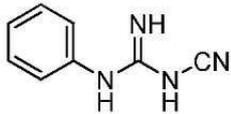
[0464] **실시예 2.** 고리 A가 선택적으로 치환된 피리딘-2-일 혹은 피리미딘-2-일인 화학식 I의 화합물의 제조. 이 실시예의 화합물은 이하에 기술된 일반적인 반응식 2에 의해 제조하였다.

[0465] 반응식 2



[0466]

[0467] **실시예 2, 단계 1: 1-페닐-2-시아노구아니딘(5)의 제조.** 80℃에서 물(430ml) 중 NaN(CN)<sub>2</sub>(50g, 0.5618mol)의 용액에 물 및 농HCl(132ml/23.5ml) 중의 아닐린(26.2g, 0.28mol)의 용액을 첨가하였다. 이 혼합물을 16시간 동안 90℃로 가열하였다. 이 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 포화 중탄산나트륨(317ml)을 첨가함으로써 반응중지시켰다. 이 혼합물을 여과시키고, 여과 케이크를 진공을 통해서 건조시켜 1-페닐-2-시아노구아니딘을 백색 고체로서 수득하였다.

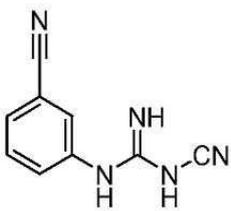


[0468]

[0469] <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>4</sub>) δ 6.95 (s, 2H), 7.02-7.06 (m, 1H), 7.26-7.32 (m, 4H), 9.00 (s, 1H).

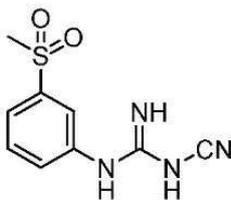
[0470] **실시예 2, 단계 1**에 기술된 절차를 이용해서 적절한 출발 물질 4를 이용해서 이하의 중간생성물(5)을 제조하였다.

[0471] 갈색 고체로서의 1-(3-시아노페닐)-2-시아노구아니딘.



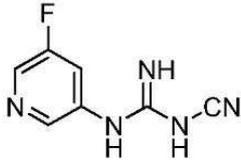
[0472] . LC-MS: m/z 185.9 (M+H)<sup>+</sup>.

[0473] 연회색 고체로서의 1-메탄설포닐-벤제닐-2-시아노구아니딘.



[0474] . LC-MS: m/z 238.8 (M+H)<sup>+</sup>.

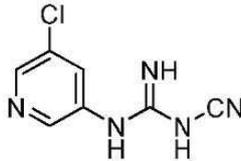
[0475] 옅은 고체로서의 1-3-플루오로-피리딘-2-사이아노구아니딘.



[0476]

[0477]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO-d<sub>4</sub>)  $\delta$  7.42 (s, 2H), 7.85-8.01 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.38 (s, 1H).

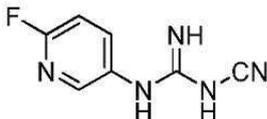
[0478] 연회색 고체로서의 1-3-클로로-피리딘-2-사이아노구아니딘.



[0479]

[0480]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO-d<sub>4</sub>)  $\delta$  8.06 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.47 (s, 1H).

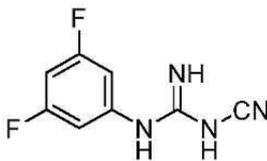
[0481] 갈색 고체로서의 1-2-플루오로-피리딘-2-사이아노구아니딘.



[0482]

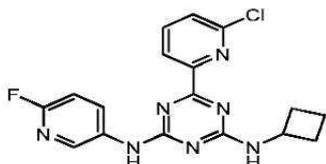
[0483]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO-d<sub>4</sub>)  $\delta$  7.10-7.20 (m, 1H), 7.95-7.99 (m, 1H), 8.15 (s, 1H).

[0484] 백색 고체로서의 1-3,5-다이플루오로-페닐-2-사이아노-구아니딘, 이것은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 그대로 사용하였다.



[0485] . LC-MS: m/z 196.8 (M+H)<sup>+</sup>.

[0486] **실시예 2, 단계 2: 1-페닐-2-아이소프로필아민-다이구아니딘(7)의 제조.** 에탄올/물(46ml/18.4ml) 중 1-페닐-2-사이아노구아니딘(5.0g, 0.031mol)의 혼합물에 CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O(3.91g, 0.01563mol)에 이어서, 아이소프로필 아민(5.53g, .03975mol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 16시간 동안 가열 환류시켰다. 이 혼합물에 물(137ml) 및 수성 HCl(물 93ml 중 15.5ml)을 25 내지 30°C에서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 30분(min) 동안 교반하였다. 이어서 Na<sub>2</sub>S(물 62ml 중 12.4g)를 첨가하고 더욱 30분 동안 교반하였다. 불용성 CuS를 여과 제거하였다. 여과액을 10°C까지 냉각시키고 수성 NaOH(물 50ml 중 7g NaOH)를 적가방식으로 첨가하였다. 이 혼합물을 다이클로로메탄(100ml×3)으로 추출하였다. 유기 층을 합하여, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 농축시켜 1-페닐-2-아이소프로필아민-다이구아니딘을 갈색 고체로서 수득하였다.

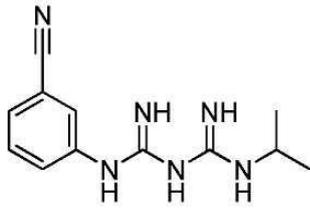


[0487]

[0488]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO-d<sub>4</sub>)  $\delta$  1.25 (d, J = 4.8 Hz, 6H), 4.91-4.97 (m, 1H), 7.17-7.39 (m, 5H).

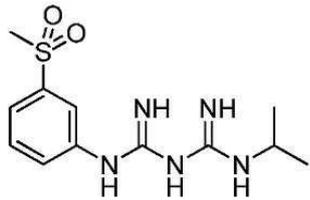
[0489] 실시예 2, 단계 2에 기술된 절차를 이용해서 적절한 중간생성물 5 및 적절한 아민 6을 이용해서 이하의 중간생성물(7)을 제조하였다.

[0490] 갈색 고체로서의 1-3-사이아노페닐-2-아이소프로필아민-다이구아니딘.



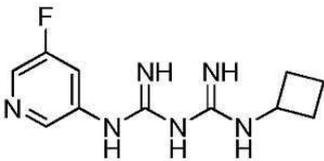
[0491] . LC-MS: m/z 245 (M+H)<sup>+</sup>.

[0492] 옅은 고체로서의 1-메탄설포닐-2-아이소프로필-다이구아니딘.



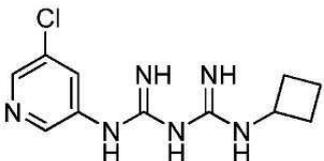
[0493] . LC-MS: m/z 298 (M+H)<sup>+</sup>.

[0494] 적색 고체로서의 1-3-플루오로-피리딘-2-사이클로뷰틸-다이구아니딘.



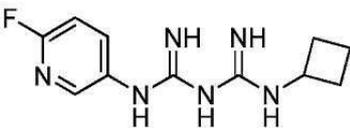
[0495] . LC-MS: m/z 251 (M+H)<sup>+</sup>.

[0496] 적색 고체로서의 1-3-클로로-피리딘-2-사이클로뷰틸-다이구아니딘.



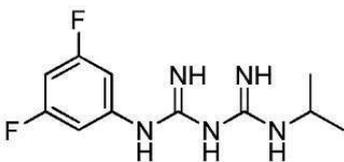
[0497] . LC-MS: m/z 267 (M+H)<sup>+</sup>.

[0498] 적색 고체로서의 1-2-플루오로-피리딘-2-사이클로뷰틸-다이구아니딘.



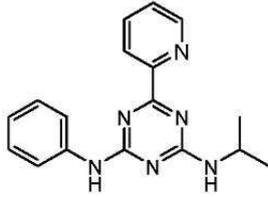
[0499] . LC-MS: m/z 250.8 (M+H)<sup>+</sup>.

[0500] 갈색 고체로서의 1-3,5-다이플루오로페닐-2-아이소프로필-다이구아니딘, 이것을 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.



[0501] . LC-MS: m/z 256 (M+H)<sup>+</sup>.

[0502] 실시예 2, 단계 3: 화합물 214 - N-아이소프로필-N'-페닐-6-피리딘-2-일-[1,3,5]트리아진-2,4-다이아민의 제조 메탄올(7ml) 중 N-아이소프로필-N'-페닐-6-피리딘-2-일-[1,3,5]트리아진-2,4-다이아민(0.5g, 2.28 mmol) 및 피리딘-2-카복실산 메틸 에스터(0.312g, 2.28 mmol)의 혼합물에 NaOMe(0.25g, 4.56 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 물에 붓고 에틸 아세테이트(50ml)로 추출하고 나서, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 농축 후, 표준 방법에 의해 정제시켜 N-아이소프로필-N'-페닐-6-피리딘-2-일-[1,3,5]트리아진-2,4-다이아민을 수득하였다.



[0503]

[0504]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.72-8.73 (d, 1H), 8.47-8.49 (d, 1H), 7.97-8.01 (t, 1H), 7.77-7.79 (d, 2H), 7.56-7.59 (t, 1H), 7.31-7.35 (t, 2H), 7.04-7.07 (t, 1H), 4.40-4.45 (m, 1H), 1.30-1.31 (d, 6H). LC-MS: m/z 307.0 (M+H) $^+$ .

[0505] 이하에 기술된 화학식 I의 추가의 화합물들은 반응식 2에 따라서 적절한 중간생성물 및 시약을 이용해서 마찬가지로 제조하였다.

[0506] **화합물 228 - 6-(4-클로로피리딘-2-일)- $N^2$ -아이소프로필- $N^4$ -페닐-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민**



[0507]

[0508]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.63-8.64 (d, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.73-7.75 (d, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.29-7.31 (t, 2H), 7.05-7.10 (t, 1H), 4.21-4.24 (m, 1H), 1.27-1.29 (d, 6H). LC-MS: m/z 341.0 (M+H) $^+$ .

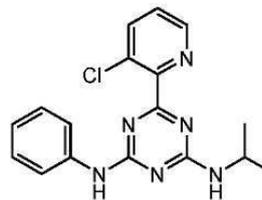
[0509] **화합물 229 - 6-(6-클로로피리딘-2-일)- $N^2$ -아이소프로필- $N^4$ -페닐-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민**



[0510]

[0511]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.37-8.39 (d, 1H), 7.91-7.95 (t, 1H), 7.72-7.74 (d, 2H), 7.56-7.58 (d, 1H), 7.29-7.32 (t, 2H), 7.02-7.04 (t, 1H), 4.23-4.29 (m, 1H), 1.27-1.28 (d, 6H). LC-MS: m/z 341.0 (M+H) $^+$ .

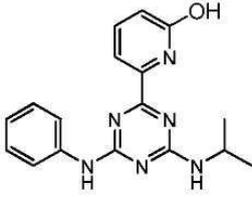
[0512] **화합물 230 - 6-(3-클로로피리딘-2-일)- $N^2$ -아이소프로필- $N^4$ -페닐-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민**



[0513]

[0514]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.54-8.55 (d, 1H), 8.01-8.03 (d, 1H), 7.70-7.72 (d, 1H), 7.50-7.53 (m, 1H), 7.27-7.31 (t, 2H), 7.04 (s, 1H), 4.32-4.40 (m, 1H), 1.21-1.30 (m, 6H). LC-MS: m/z 340.9 (M+H) $^+$ .

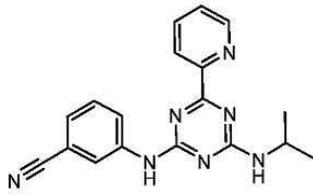
[0515] **화합물 231 - 6-(4-(아이소프로필아미노)-6-(페닐아미노)-1,3,5-트리아진-2-일)피리딘-2-올**



[0516]

[0517]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  7.70-7.75 (m, 3H), 7.43-7.47 (d, 1H), 7.28-7.33 (t, 2H), 7.02-7.07 (t, 1H), 6.68-6.72 (m, 1H), 4.28-4.39 (m, 1H), 1.33-1.35 (d, 6H). LC-MS:  $m/z$  323.0 (M+H) $^+$ .

[0518] **화합물 246 - 3-(4-(아이소프로필아미노)-6-(피리딘-2-일)-1,3,5-트리아진-2-일아미노)벤조나이트릴**



[0519]

[0520]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.71-8.72 (d, 1H), 8.41-8.51 (m, 2H), 7.90-8.00 (m, 2H), 7.44-7.58 (m, 2H), 7.33-7.37 (t, 1H), 4.22-4.27 (m, 1H), 1.27-1.33 (m, 6H). LC-MS:  $m/z$  332.0 (M+H) $^+$ .

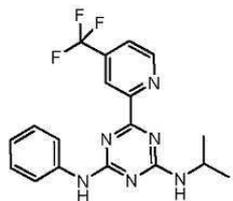
[0521] **화합물 247 -  $N^2$ -아이소프로필- $N^4$ -페닐-6-(6-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민**



[0522]

[0523]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.64-8.66 (m, 1H), 8.19 (m, 1H), 7.94 (m, 1H), 7.77 (m, 2H), 7.27-7.34 (m, 2H), 7.05 (m, 1H), 4.24-4.49 (m, 1H), 1.30 (d, 6H). LC-MS:  $m/z$  375.0 (M+H) $^+$ .

[0524] **화합물 270 -  $N^2$ -아이소프로필- $N^4$ -페닐-6-(4-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민**



[0525]

[0526]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.99 (d, 1H), 8.76 (m, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.79 (m, 2H), 7.29-7.39 (m, 2H), 7.05 (m, 1H), 4.21-4.52 (m, 1H), 1.29-1.33 (m, 6H). LC-MS:  $m/z$  375 (M+H) $^+$ .

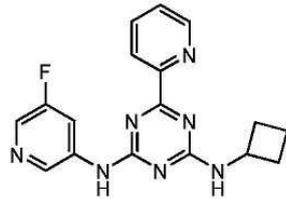
[0527] **화합물 290** - 6-(6-아미노피리딘-2-일)-*N*<sup>2</sup>-아이소프로필-*N*<sup>4</sup>-페닐-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민



[0528]

[0529] <sup>1</sup>H NMR (메탄올-d<sub>4</sub>) δ 7.92-8.03 (m, 1H), 7.72-7.83 (m, 1H), 7.69 (m, 2H), 7.29-7.33 (m, 2H), 7.14 (m, 1H), 7.06 (m, 1H), 4.15-4.51 (m, 1H), 1.25 (d, 6H). LC-MS: m/z 322.1 (M+H)<sup>+</sup>.

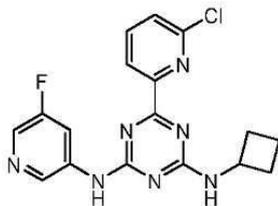
[0530] **화합물 322** - *N*<sup>2</sup>-사이클로뷰틸-*N*<sup>4</sup>-(5-플루오로피리딘-3-일)-6-(피리딘-2-일)-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민



[0531]

[0532] <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.3 (s, 1H), 8.69-8.85 (m, 2H), 8.34-8.59 (m, 2H), 8.17-8.29 (m, 2H), 7.99 (m, 1H), 7.55 (m, 1H), 4.35-4.70 (m, 1H), 2.31 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 1.72 (m, 2H). LC-MS: m/z 337.9 (M+H)<sup>+</sup>.

[0533] **화합물 323** - 6-(6-클로로피리딘-2-일)-*N*<sup>2</sup>-사이클로뷰틸-*N*<sup>4</sup>-(5-플루오로피리딘-3-일)-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민



[0534]

[0535] <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.4 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.52-8.62 (m, 1H), 8.27-8.42 (m, 2H), 8.22 (m, 1H), 8.09 (m, 1H), 7.70 (m, 1H), 4.35-4.69 (m, 1H), 2.31 (m, 2H), 2.09 (m, 2H), 1.72 (m, 2H). LC-MS: m/z 372.2 (M+H)<sup>+</sup>.

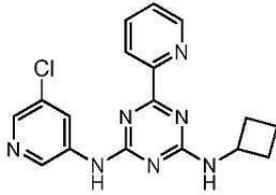
[0536] **화합물 325** - 6-(6-클로로피리딘-2-일)-*N*<sup>2</sup>-사이클로뷰틸-*N*<sup>4</sup>-(6-플루오로피리딘-3-일)-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민



[0537]

[0538] <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.22 (s, 1H), 8.59-8.69 (d, 1H), 8.12-8.51 (m, 3H), 8.07 (m, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.11-7.24 (m, 1H), 4.32-4.66 (m, 1H), 2.33 (m, 2H), 2.06 (m, 2H), 1.72 (m, 2H). LC-MS: m/z 371.9 (M+H)<sup>+</sup>.

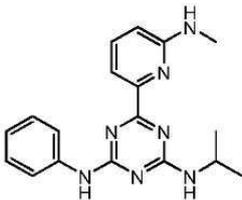
[0539] 화합물 330 - *N*<sup>2</sup>-(5-클로로피리딘-3-일)-*N*<sup>4</sup>-사이클로뷰틸-6-(피리딘-2-일)-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민



[0540]

[0541] <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.33 (s, 1H), 8.83-9.98 (m, 1H), 8.76 (m, 1H), 8.55-8.69 (m, 1H), 8.31-8.52 (m, 1H), 8.18-8.29 (m, 2H), 8.01 (m, 1H), 7.57 (m, 1H), 4.35-4.69 (m, 1H), 2.33 (m, 2H), 2.06 (m, 2H), 1.72 (m, 2H). LC-MS: m/z 354.2 (M+H)<sup>+</sup>.

[0542] 화합물 331 - *N*<sup>2</sup>-아이소프로필-6-(6-(메틸아미노)피리딘-2-일)-*N*<sup>4</sup>-페닐-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민



[0543]

[0544] <sup>1</sup>H NMR (메탄올-d<sub>4</sub>) δ 7.76 (m, 2H), 7.60 (m, 2H), 7.31 (m, 2H), 7.04 (m, 1H), 6.64 (m, 1H), 4.19-4.48 (m, 1H), 2.96 (s, 3H), 1.27 (m, 6H). LC-MS: m/z 336.2 (M+H)<sup>+</sup>.

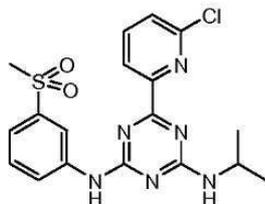
[0545] 화합물 344 - 6-(6-클로로피리딘-2-일)-*N*<sup>2</sup>-(6-플루오로피리딘-3-일)-*N*<sup>4</sup>-아이소프로필-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민



[0546]

[0547] <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.21-10.81 (d, 1H), 8.61-8.79 (d, 1H), 8.04-8.51 (m, 4H), 7.69-7.81 (m, 1H), 7.12-7.24 (m, 1H), 4.05-4.32 (m, 1H), 1.22 (d, 6H). LC-MS: m/z 359.9 (M+H)<sup>+</sup>. 381.9 (M+Na)<sup>+</sup>.

[0548] 화합물 326 - 6-(6-클로로피리딘-2-일)-*N*<sup>2</sup>-아이소프로필-*N*<sup>4</sup>-(3-(메틸설포닐)페닐)-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민

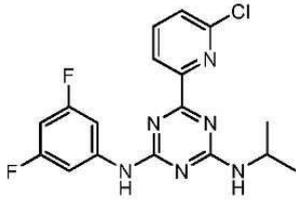


[0549]

[0550] <sup>1</sup>H NMR (메탄올-d<sub>4</sub>) δ 8.99 (s, 1H), 8.46-8.47 (d, 1H), 7.96-7.99 (m, 1H), 7.74-7.77 (m, 1H), 7.55-7.62 (m, 3H), 4.32-4.50 (m, 1H), 3.18 (s, 3H), 1.28-1.32 (d, 6H). LC-MS: m/z 418.9 (M+H)<sup>+</sup>.

[0551] 화합물 340 - 6-(6-클로로피리딘-2-일)-*N*<sup>2</sup>-(3,5-다이플루오로페닐)-*N*<sup>4</sup>-아이소프로필-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민

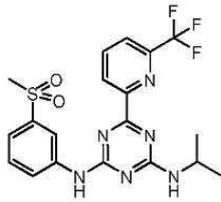
아민



[0552]

[0553]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $\text{d}_4$ )  $\delta$  8.41-8.45 (t, 1H), 8.00-8.04 (t, 1H), 7.63-7.69 (m, 1H), 6.64-6.69 (t, 1H), 4.22-4.27 (m, 1H), 1.29-1.35 (d, 6H). LC-MS:  $m/z$  377.2 (M+H) $^+$ .

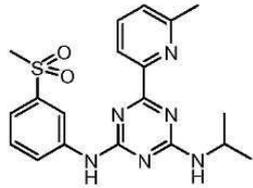
[0554] **화합물 358** -  $N^2$ -아이소프로필- $N^4$ -(3-(메틸설포닐)페닐)-6-(6-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민



[0555]

[0556]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $\text{d}_4$ )  $\delta$  8.99 (s, 1H), 8.60-8.72 (m, 1H), 8.19 (t, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.77-7.78 (m, 1H), 7.55-7.62 (m, 2H), 4.35-4.47 (m, 1H), 3.11-3.18 (m, 3H), 1.33 (d, 6H). LC-MS:  $m/z$  453.2 (M+H) $^+$ .

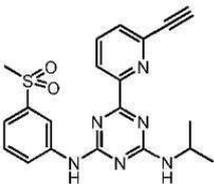
[0557] **화합물 359** -  $N^2$ -아이소프로필-6-(6-메틸피리딘-2-일)- $N^4$ -(3-(메틸설포닐)페닐)-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민



[0558]

[0559]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $\text{d}_4$ )  $\delta$  8.60-9.03 (m, 1H), 8.31 (m, 1H), 7.70-8.05 (m, 2H), 7.81 (d, 1H), 7.57-7.63 (m, 2H), 7.45-7.47 (m, 1H), 4.39 (m, 1H), 3.12-3.19 (m, 3H), 2.67 (s, 3H), 1.34 (d, 6H). LC-MS:  $m/z$  399.2 (M+H) $^+$ .

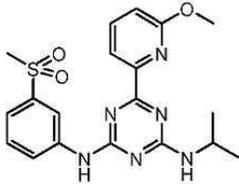
[0560] **화합물 360** - 6-(6-에틸닐피리딘-2-일)- $N^2$ -아이소프로필- $N^4$ -(3-(메틸설포닐)페닐)-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민



[0561]

[0562]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $\text{d}_4$ )  $\delta$  8.89 (s, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.15-8.19 (m, 1H), 7.71-7.95 (m, 4H), 4.45 (br., 1H), 4.03 (s, 1H), 3.18 (s, 3H), 1.39 (d, 6H). LC-MS:  $m/z$  409.2 (M+H) $^+$ .

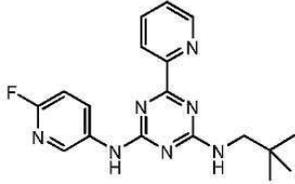
[0563] **화합물 361** -  $N^2$ -아이소프로필-6-(6-메톡시피리딘-2-일)- $N^4$ -(3-(메틸설포닐)페닐)-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민



[0564]

[0565]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.55-8.99 (m, 1H), 7.82-8.13 (m, 3H), 7.57-7.64 (m, 2H), 6.98 (d, 1H), 4.37-4.41 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 1.34 (d, 6H). LC-MS:  $m/z$  414.9 (M+H) $^+$ , 436.9 (M+Na) $^+$ .

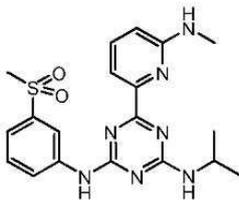
[0566] **화합물 363** -  $N^2$ -(6-플루오로피리딘-3-일)- $N^4$ -네오펜틸-6-(피리딘-2-일)-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민



[0567]

[0568]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.82 (d, 1H), 8.47-8.54 (m, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.14-8.17 (m, 1H), 7.83-7.88 (m, 1H), 7.45-7.52 (m, 1H), 7.10-7.20 (m, 1H), 6.93-6.99 (m, 1H), 5.40-5.77 (m, 1H), 3.31-3.49 (m, 2H), 1.00 (s, 9H). LC-MS:  $m/z$  354.2 (M+H) $^+$ .

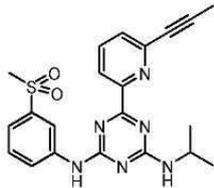
[0569] **화합물 364** -  $N^2$ -아이소프로필-6-(6-(메틸아미노)피리딘-2-일)- $N^4$ -(3-(메틸설포닐)페닐)-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민



[0570]

[0571]  $^1\text{H}$  NMR (CDC13)  $\delta$  10.00-10.31 (br., 1H), 8.61-8.82 (m, 1H), 7.53-8.82 (m, 5H), 6.95-7.02 (m, 1H), 4.34 (m, 1H), 3.07 (d, 6H), 1.31-1.37 (m, 6H). LC-MS:  $m/z$  414.2 (M+H) $^+$ .

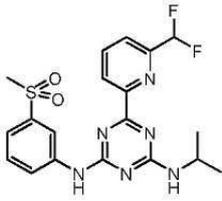
[0572] **화합물 365** -  $N^2$ -아이소프로필- $N^4$ -(3-(메틸설포닐)페닐)-6-(6-(프로프-1-이닐)피리딘-2-일)-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민



[0573]

[0574]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.89 (s, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.11 (t, 1H), 7.80-7.86 (m, 3H), 7.71-7.75 (m, 1H), 4.45 (m, 1H), 3.19 (s, 3H), 2.17 (d, 3H), 1.40 (d, 6H). LC-MS:  $m/z$  423.0 (M+H) $^+$ .

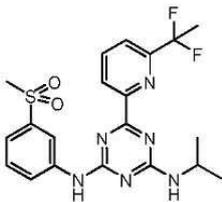
[0575] **화합물 366** - 6-(6-(다이플루오로메틸)피리딘-2-일)- $N^2$ -아이소프로필- $N^4$ -(3-(메틸설포닐)페닐)-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민



[0576]

[0577]  $^1\text{H NMR}$  (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.88 (s, 1H), 8.78 (m, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.10 (m, 1H), 7.82 (t, 2H), 7.71 (t, 1H), 6.70-7.10 (m, 1H), 4.30-4.50 (m, 1H), 3.17 (s, 3H), 1.39 (d, 6H). LC-MS:  $m/z$  434.9 (M+H) $^+$ .

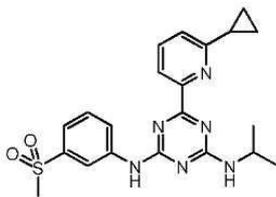
[0578] **화합물 395 - 6-(6-(1,1-다이플루오로에틸)피리딘-2-일)- $N^2$ -아이소프로필- $N^4$ -(3-(메틸설포닐)페닐)-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민**



[0579]

[0580]  $^1\text{H NMR}$  (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.98 (s, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.09 (t, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.55-7.62 (m, 1H), 4.36-4.39 (m, 1H), 3.14-3.17 (m, 3H), 2.11 (t, 3H), 1.32 (d, 6H). LC-MS:  $m/z$  449.3 (M+H) $^+$ , 471.3 (M+Na) $^+$ .

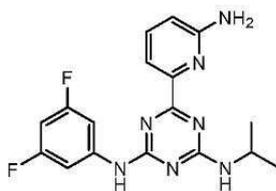
[0581] **화합물 397 - 6-(6-사이클로프로필피리딘-2-일)- $N^2$ -아이소프로필- $N^4$ -(3-(메틸설포닐)페닐)-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민**



[0582]

[0583]  $^1\text{H NMR}$  (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.97 (s, 1H), 8.21-8.2 (d, 1H), 7.76-7.80 (t, 2H), 7.55-7.61 (m, 2H), 7.25-7.27 (d, 1H), 4.35-4.38 (m, 1H), 3.13 (s, 3H), 2.23-2.28 (m, 1H), 1.31-1.32 (d, 6H), 1.02-1.12 (m, 4H). LC-MS:  $m/z$  425.3 (M+H) $^+$ .

[0584] **화합물 398 - 6-(6-아미노피리딘-2-일)- $N^2$ -(3,5-다이플루오로페닐)- $N^4$ -아이소프로필-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민**

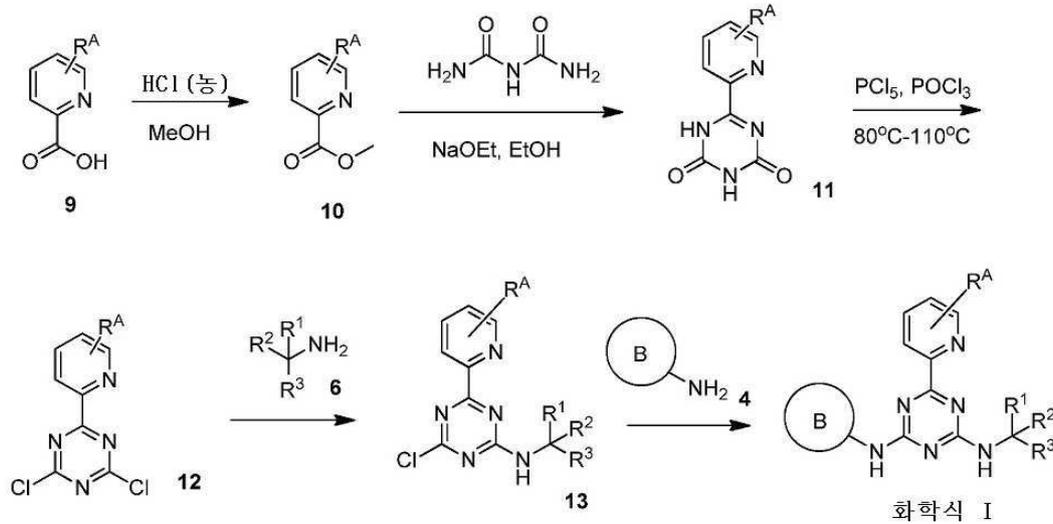


[0585]

[0586]  $^1\text{H NMR}$  (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  7.66-7.70 (t, 1H), 7.56-7.60 (t, 1H), 7.49-7.51 (d, 2H), 6.70-6.73 (d, 1H), 6.53-6.57 (t, 1H), 4.21-4.24 (m, 1H), 1.18-1.31 (m, 6H). LC-MS:  $m/z$  358.3 (M+H) $^+$ .

[0587] **실시예 3. 고리 A가 치환된 피리딘-2-일인 화학식 I의 추가의 화합물의 제조.** 이 실시예의 화합물은 이하에 기술된 일반적인 반응식 3에 의해 제조하였다.

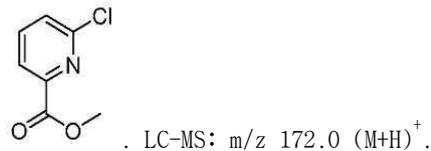
[0588] 반응식 3



[0589]

[0590] 실시예 3, 단계 1: 6-클로로-피리딘-2-카복실산 메틸 에스터(10)의 제조. 메탄올(770ml) 중 6-클로로-피리딘-2-카복실산(48g, 0.31mol)의 용액에 농HCl(6ml)을 첨가하였다. 이 혼합물을 80°C에서 48시간 동안 교반하고 농축시켜 휘발물을 제거하였다. 조질의 생성물을 에틸 아세테이트로 희석시키고, 포화 NaHCO<sub>3</sub> 용액으로 세척하였다. 유기 층을 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고 농축시켜 6-클로로-피리딘-2-카복실산 메틸 에스터를 백색 고체로서 수득하였다.

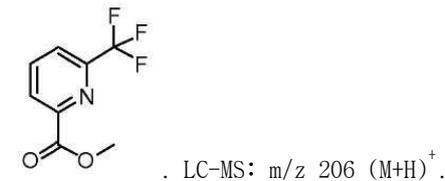
[0591]



[0592] 실시예 3, 단계 1 에 기술된 절차를 이용해서 적절한 출발 물질 9를 이용하여 이하의 중간생성물(10)을 제조하였다.

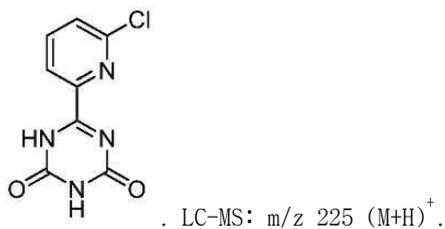
[0593] 6-트라이플루오로메틸-피리딘-2-카복실산 메틸 에스터.

[0594]



[0595] 실시예 3, 단계 2: 6-(6-클로로피리딘-2-일)-1,3,5-트리아진-2,4-다이온의 제조. 에탄올(500ml) 중 Na(32g, 0.16mol)의 용액에 메틸 6-클로로피리딘-2-카복실레이트(32g, 0.16mol) 및 뷰렛(5.3g, 0.052mol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 1시간 동안 가열 환류시켰다. 이어서 농축시켜 잔사를 얻었으며, 이것을 물에 붓고, 포화 NaHCO<sub>3</sub> 용액을 첨가하여 pH 7로 조정하였으며, 석출된 고체를 여과에 의해 회수하고 건조시켜 6-(6-클로로피리딘-2-일)-1,3,5-트리아진-2,4-다이온을 백색 고체로서 수득하였다.

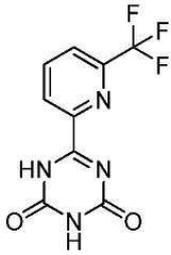
[0596]



[0597] 실시예 3, 단계 2에 기술된 절차를 이용해서 적절한 중간생성물 10에서 출발하여 이하의 중간생성물(11)을 제조

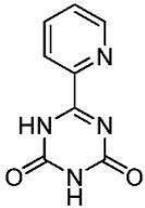
하였다.

[0598] 옅은 백색 고체로서의 6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-2-일)-1H-1,3,5-트리아진-2,4-다이온.



[0599] . LC-MS: m/z 259 (M+H)<sup>+</sup>.

[0600] 6-피리딘-2-일-1H-1,3,5-트리아진-2,4-다이온.

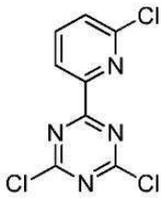


[0601]

[0602] <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>4</sub>): δ 11.9-12.5 (s, 1H), 11.3-11.6 (s, 1H), 8.7-8.9 (m, 1H), 8.2-8.4 (m, 1H), 8.0-8.2 (m, 1H), 7.6-7.8 (m, 1H).

[0603] 실시예 3, 단계 3: 2,4-다이클로로-6-(6-클로로피리딘-2-일)-1,3,5-트리아진의 제조

[0604] POCl<sub>3</sub>(48ml) 중 6-(피리딘-2-일)-1,3,5-트리아진-2,4(1H,3H)-다이온(3.0g, 0.13mol)의 용액에 PCl<sub>5</sub>(23g, 0.1 mol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 교반한 후 농축시켜 휘발물을 제거하였다. 잔사를 에틸 아세테이트로 희석시키고 포화 NaHCO<sub>3</sub> 용액으로 세척하였다. 유기 층을 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 농축시켜 2,4-다이클로로-6-(6-클로로피리딘-2-일)-1,3,5-트리아진을 갈색 고체로서 수득하였다.



[0605] . LC-MS: m/z 260.9 (M+H)<sup>+</sup>.

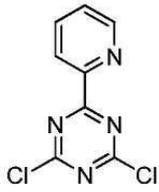
[0606] 적절한 출발 중간생성물 11과 함께 실시예 3, 단계 3에 기술된 절차를 이용해서 이하의 중간생성물(12)을 제조 하였다.

[0607] 밝은 황색 고체로서의 2,4-다이클로로-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-2-일)-1,3,5-트리아진.



[0608] . LC-MS: m/z 294.9 (M+H)<sup>+</sup>.

[0609] 갈색 고체로서의 2,4-다이클로로-6-피리딘-2-일-[1,3,5]트리아진(1.0g, 80%).



[0610] LC-MS: m/z 227.0 (M+H)<sup>+</sup>.

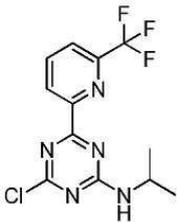
[0611] **실시예 3, 단계 4: 4-클로로-6-(6-클로로피리딘-2-일)-N-아이소프로필-1, 3, 5-트리아진-2-아민의 제조.** 무수 THF(20ml) 중 2,4-다이클로로-6-(피리딘-2-일)-1,3,5-트리아진(2.0g, 0.0077mol)의 용액에 아이소프로필 아민 (0.45g, 0.0077mol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 물로 반응중지시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 농축시켜 4-클로로-6-(6-클로로 피리딘-2-일)-N-아이소프로필-1,3,5-트리아진-2-아민을 수득하였으며, 이것은 다음 단계에서 그대로 사용하였다.



[0612] LC-MS: m/z 221.1 (M+H)<sup>+</sup>.

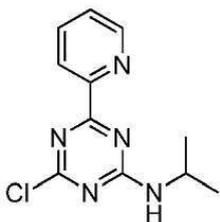
[0613] 적절한 중간생성물 12 및 아민 6을 이용해서 단계 4에 기술된 절차를 이용해서 이하의 중간생성물(13)을 제조하였다.

[0614] **4-클로로-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-2-일)-1,3,5-트리아진-2-일-아이소프로필-아민.**



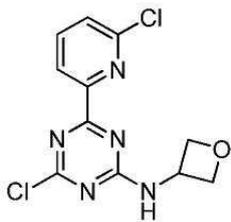
[0615] LC-MS: m/z 318.1 (M+H)<sup>+</sup>.

[0616] **(4-클로로-6-피리딘-2-일-[1,3,5]트리아진-2-일)-아이소프로필-아민.**



[0617] LC-MS: m/z 249.9 (M+H)<sup>+</sup>.

[0618] **4-클로로-6-(6-클로로피리딘-2-일)-N-(옥세탄-3-일)-1,3,5-트리아진-2-아민,** 이것은 다음 단계에서 그대로 사용하였다.



[0619] LC-MS: m/z 298.2 (M+H)<sup>+</sup>.

[0620] **4-클로로-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-2-일)-1,3,5-트리아진-2-일-옥세탄-3-일-아민,** 이것은 다음 단계에서 그대로 사용하였다.



[0621] . LC-MS: m/z 332.1 (M+H)<sup>+</sup>.

[0622] 4-클로로-N-((테트라하이드로퓨란-2-일)-메틸)-6-(6-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)-1,3,5-트리아진-2-아민, 이것은 다음 단계에서 그대로 사용하였다.



[0623] . LC-MS: 360.1 (M+H)<sup>+</sup>.

[0624] [4-클로로-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-2-일)-[1,3,5]트리아진-2-일]-[3-옥사-바이사이클로[3.1.0]헥스-6-일]-아민, 이것은 다음 단계에서 그대로 사용하였다.



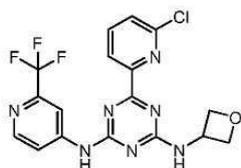
[0625] . LC-MS: m/z 358.1 (M+H)<sup>+</sup>.

[0626] 1-[4-클로로-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-2-일)-[1,3,5]트리아진-2-일아미노]-2-메틸-프로판-2-올.



[0627] . LC-MS: 348.0 (M+H)<sup>+</sup>.

[0628] 실시예 3, 단계 5: 6-(6-클로로-피리딘-2-일)-N-옥세탄-3-일-N'-(2-트라이플루오로메틸-피리딘-4-일)-[1,3,5]트리아진-2,4-다이아민 화합물 356의 제조. 무수 다이옥산(3ml) 중 4-클로로-6-(6-클로로피리딘-2-일)-N-(옥세탄-3-일)-1,3,5-트리아진-2-아민(0.23g, 0.78 mmol)의 용액에 2-트라이플루오로메틸-피리딘-4-일아민(0.13g, 0.78 mmol), t-BuONa(0.15g, 1.56 mmol) 및 Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(0.057g, 0.078 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 80°C에서 N<sub>2</sub> 하에 1시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 물로 반응중지시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 농축시킨 후 표준 방법에 의해 정제시켜 6-(6-클로로-피리딘-2-일)-N-옥세탄-3-일-N'-(2-트라이플루오로메틸-피리딘-4-일)-[1,3,5]트리아진-2,4-다이아민을 수득하였다.

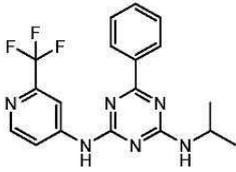


[0629]

[0630] <sup>1</sup>H NMR (메탄올-d<sub>4</sub>): δ 8.5 (m, 2H), 8.4 (m, 1H), 8.3-8.1 (m, 0.5H), 7.96 (m, 1H), 7.85 (m, 0.6H), 7.6 (m, 1H), 5.1-5.5 (m, 1H), 5.0 (m, 2H), 4.7(m, 2H). LC-MS: m/z 424.2 (M+H)<sup>+</sup>.

[0631] 이하에 기술된 화학식 I의 추가의 화합물들은 반응식 3에 따라서 적절한 중간생성물 및 시약을 이용해서 마찬가지로 제조하였다.

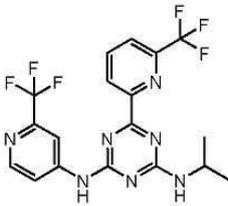
[0632] **화합물 334** - *N*<sup>2</sup>-아이소프로필-6-페닐-*N*<sup>4</sup>-(2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일)-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민



[0633]

[0634] <sup>1</sup>H NMR (메탄올-d<sub>4</sub>): δ 8.65-8.75 (m, 2H), 8.5 (m, 2H), 8.15-8.3 (m, 0.5H), 8.0 (m, 1H), 7.82 (m, 0.6H), 4.2-4.6 (m, 1H), 1.3 (d, J = 6.4 Hz, 6H). LC-MS: m/z 375.0 (M+H)<sup>+</sup>.

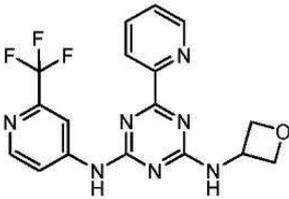
[0635] **화합물 335** - *N*<sup>2</sup>-아이소프로필-6-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-*N*<sup>4</sup>-(2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일)-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민



[0636]

[0637] <sup>1</sup>H NMR (메탄올-d<sub>4</sub>): δ 8.6 (m, 2H), 8.5 (m, 1H), 8.1-8.2 (m, 1H), 7.78 (m, 0.7H), 4.24-4.27 (m, 1H), 1.3 (d, J = 6.8 Hz, 6H). LC-MS: m/z 444.3 (M+H)<sup>+</sup>.

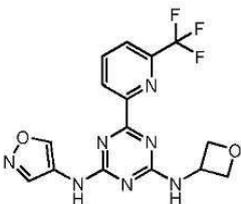
[0638] **화합물 336** - *N*<sup>2</sup>-(옥세탄-3-일)-6-(피리딘-2-일)-*N*<sup>4</sup>-(2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일)-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민



[0639]

[0640] <sup>1</sup>H NMR (메탄올-d<sub>4</sub>): δ 8.7 (m, 1H), 8.46-8.52 (m, 3H), 7.89-8.23 (m, 2H), 7.6 (m, 1H), 5.15-5.55 (m, 1H), 5.0 (m, 2H), 4.7 (m, 2H). LC-MS: m/z 390.2 (M+H)<sup>+</sup>.

[0641] **화합물 337** - *N*<sup>2</sup>-(아이소옥사졸-4-일)-*N*<sup>4</sup>-(옥세탄-3-일)-6-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민



[0642]

[0643] <sup>1</sup>H NMR (메탄올-d<sub>4</sub>): δ 9.35-9.05 (m, 1H), 8.6-8.7 (m, 2H), 8.2 (m, 1H), 8.0 (m, 1H), 5.2-5.4 (m, 1H), 5.0 (m, 2H), 4.7-4.8 (d, J = 6.4 Hz, 6H). LC-MS: m/z 343.2 (M+H)<sup>+</sup>.

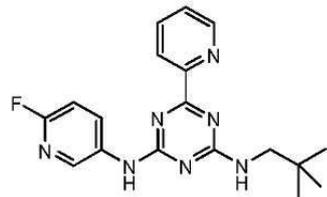
[0644] **화합물 345** - *N*<sup>2</sup>-사이클로뷰틸-*N*<sup>4</sup>-(6-플루오로피리딘-3-일)-6-(피리딘-2-일)-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민



[0645]

[0646] <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.11 (br. s., 1H), 8.75-8.69 (m, 2H), 8.38-8.32 (m, 2H), 8.26-8.06 (m, 1H), 7.98-7.94 (m, 1H), 7.56-7.52 (m, 1H), 7.19-7.11 (m, 1H), 4.65-4.39 (m, 1H), 2.31-2.27 (m, 2H), 2.09-2.02 (m, 2H), 1.70-1.67 (m, 2H). LC-MS: *m/z* 338.2 (M+H)<sup>+</sup>.

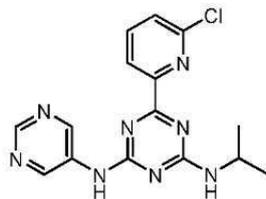
[0647] **화합물 363** - *N*<sup>2</sup>-(6-플루오로피리딘-3-일)-*N*<sup>4</sup>-네오펜틸-6-(피리딘-2-일)-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민



[0648]

[0649] <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8.82 (s., 1H), 8.53-8.41 (m, 1H), 8.41-8.39 (m, 1H), 8.17-8.09 (m, 1H), 7.88-7.83 (m, 1H), 7.49-7.42 (m, 1H), 7.25-7.15 (m, 1H), 6.99-6.92 (m, 1H), 5.76-4.90 (m, 1H), 3.48-3.31 (m, 2H), 1.01 (s, 9H). LC-MS: *m/z* 354.2 (M+H)<sup>+</sup>.

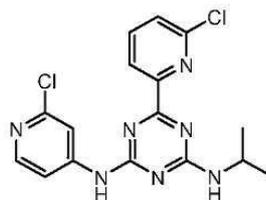
[0650] **화합물 353** - 6-(6-클로로피리딘-2-일)-*N*<sup>2</sup>-아이소프로필-*N*<sup>4</sup>-(피리미딘-5-일)-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민



[0651]

[0652] <sup>1</sup>H NMR (메탄올-*d*<sub>4</sub>): δ 9.37 (m, 1H), 8.8 (m, 1H), 8.4 (m, 1H), 7.97 (m, 1H), 7.6 (m, 1H), 4.2-4.5 (m, 2H), 1.3 (m, 2H). LC-MS: *m/z* 390.2 (M+H)<sup>+</sup>.

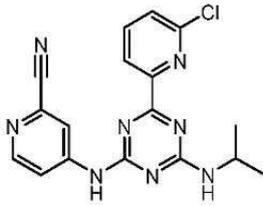
[0653] **화합물 354** - 6-(6-클로로피리딘-2-일)-*N*<sup>2</sup>-(2-클로로피리딘-4-일)-*N*<sup>4</sup>-아이소프로필-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민



[0654]

[0655] <sup>1</sup>H NMR (메탄올-*d*<sub>4</sub>): δ 8.41-8.44 (m, 1H), 8.17-8.22 (m, 2H), 7.96-8.0 (m, 1H), 7.62-7.66 (m, 2H), 4.2-4.6 (m, 1H), 1.35 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H). LC-MS: *m/z* 376.2 (M+H)<sup>+</sup>.

[0656] **화합물 355** - 4-(4-(6-클로로피리딘-2-일)-6-(아이소프로필아미노)-1,3,5-트리아진-2-일아미노)피콜리노나이트릴



[0657]

[0658]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ ):  $\delta$  8.55-8.7 (m, 3H), 8.0 (m, 2H), 7.65 (m, 1H), 4.6-4.25 (m, 1H), 1.35 (d,  $J = 6.4$  Hz, 6H). LC-MS:  $m/z$  367.2 (M+H) $^+$ .

[0659] **화합물 357** -  $N^2$ -(옥세탄-3-일)- $N^4$ -(티아졸-5-일)-6-(6-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민

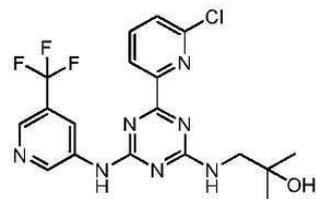
[0660]



[0661]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ ):  $\delta$  9.19-8.79 (m, 2H), 8.50-8.40 (m, 1H), 8.25-8.19 (m, 1H), 7.93-7.81 (m, 1H), 5.21-5.06 (m, 1H), 5.02-4.90 (m, 1H), 4.44-4.38 (m, 1H), 3.83-3.72 (m, 2H). LC-MS:  $m/z$  396.1 (M+H) $^+$ .

[0662] **화합물 367** - 1-(4-(6-클로로피리딘-2-일)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일아미노)-1,3,5-트리아진-2-일아미노)-2-메틸프로판-2-올

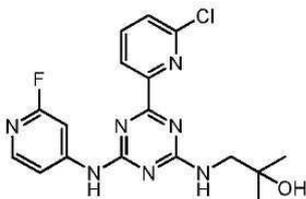
[0663]



[0664]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.98 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.41-8.39 (m, 1H), 7.98-7.94 (s, 1H), 7.62-7.60 (m, 1H), 3.53 (s, 2H), 1.26 (s., 6H). LC-MS:  $m/z$  440.2 (M+H)

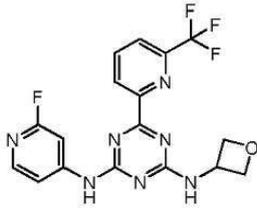
[0665] **화합물 368** - 1-(4-(6-클로로피리딘-2-일)-6-(2-플루오로피리딘-4-일아미노)-1,3,5-트리아진-2-일아미노)-2-메틸프로판-2-올

[0666]



[0667]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.37-8.33 (m, 1H), 7.94-7.90 (m, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.54-7.42 (m, 2H), 3.46 (s, 2H), 1.19 (s., 6H). LC-MS:  $m/z$  390.2 (M+H)

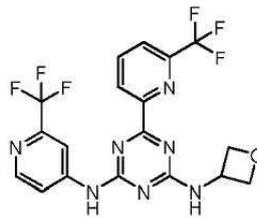
[0668] **화합물 377** -  $N^2$ -(2-플루오로피리딘-4-일)- $N^4$ -(옥세탄-3-일)-6-(6-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민



[0669]

[0670]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ ):  $\delta$  8.67 (m, 1H), 8.2 (m, 1H), 7.8-8.05 (m, 3H), 7.5 (m, 1H), 5.15-5.4 (m, 1H), 5.0 (m, 2H), 4.75 (m, 2H). LC-MS: m/z 408 (M+H) $^+$ .

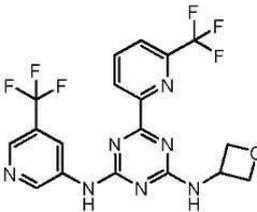
[0671] **화합물 378** -  $N^2$ -(옥세탄-3-일)-6-(6-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)- $N^4$ -(2-(트라이플루오로메틸)피리딘-4-일)-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민



[0672]

[0673]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ ):  $\delta$  8.7 (m, 1H), 8.6-8.35 (m, 2H), 8.1-8.3 (m, 1.4H), 7.85-8.0 (m, 1.7H), 5.4-5.15 (m, 1H), 5.02 (m, 2H), 4.75(m, 2H). LC-MS: m/z 458.2 (M+H) $^+$ .

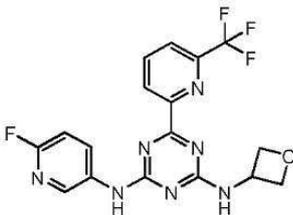
[0674] **화합물 379** -  $N^2$ -(옥세탄-3-일)-6-(6-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)- $N^4$ -(5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일)-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민



[0675]

[0676]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.2-10.8 (m, 1H), 9.0-9.4 (m, 2H), 8.5-8.9 (m, 3H), 8.3 (m, 1H), 8.1 (m, 1H), 5.0-5.2 (m, 1H), 4.7(m, 2H), 4.6(m, 2H). LC-MS: m/z 458.2 (M+H) $^+$ .

[0677] **화합물 380** -  $N^2$ -(6-플루오로피리딘-3-일)- $N^4$ -(옥세탄-3-일)-6-(6-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민

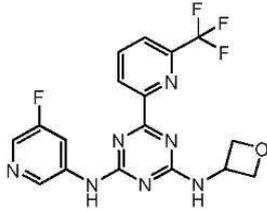


[0678]

[0679]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ ):  $\delta$  8.5-8.7 (m, 2H), 8.3-8.55 (m, 2H), 8.2 (m, 1H), 7.97 (m, 1H), 7.0-7.15 (m, 1H), 5.1-5.4 (m, 1H), 5.0 (m, 2H), 4.7 (m, 2H). LC-MS: m/z 407 (M+H) $^+$ .

[0680] **화합물 381** -  $N^2$ -(5-플루오로피리딘-3-일)- $N^4$ -(옥세탄-3-일)-6-(6-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민

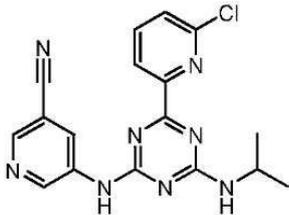
라이아진-2,4-다이아민



[0681]

[0682]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ ):  $\delta$  8.6-8.7 (m, 3H), 8.1-8.22 (m, 2H), 7.95 (m, 1H), 5.1-5.4 (m, 1H), 5.0 (m, 2H), 4.72 (m, 2H). LC-MS:  $m/z$  407 (M+H) $^+$ .

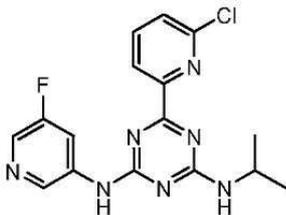
[0683] **화합물 382** - 5-(4-(6-클로로피리딘-2-일)-6-(아이소프로필아미노)-1,3,5-트라이아진-2-일아미노)니코티노나이트릴



[0684]

[0685]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  9.12 (s, 1H), 8.95-8.77 (m, 2H), 8.71-8.67 (m, 1H), 8.56-8.51 (m, 1H), 8.19-8.15 (m, 1H), 7.88-7.86 (m, 1H), 4.60-4.29 (m, 1H), 1.40 (d, J = 6.4 Hz, 6H) LC-MS:  $m/z$  367.2 (M+H) $^+$ .

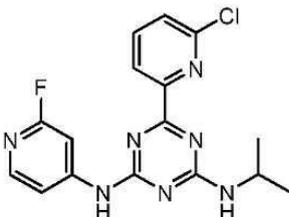
[0686] **화합물 383** - 6-(6-클로로피리딘-2-일)- $N^2$ -(5-플루오로피리딘-3-일)- $N^4$ -아이소프로필-1,3,5-트라이아진-2,4-다이아민



[0687]

[0688]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.88 (s, 1H), 8.52-8.49 (m, 2H), 8.32-8.30 (m, 1H), 8.20-8.16 (m, 1H), 7.89-7.87 (m, 1H), 4.35-4.31 (m, 1H), 1.40 (d, J = 6.4 Hz, 6H). LC-MS:  $m/z$  360.1 (M+H) $^+$ .

[0689] **화합물 384** - 6-(6-클로로피리딘-2-일)- $N^2$ -(2-플루오로피리딘-4-일)- $N^4$ -아이소프로필-1,3,5-트라이아진-2,4-다이아민

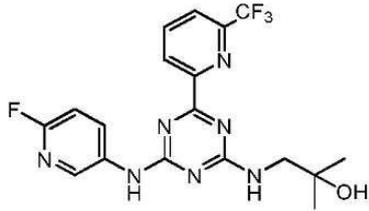


[0690]

[0691]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.45-8.41 (m, 1H), 8.02-7.96 (m, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.63-7.61 (m, 1H), 7.54-7.49 (m, 1H), 4.47-4.24 (m, 1H), 1.32 (d, J = 6.4 Hz, 6H). LC-MS:  $m/z$  360.1 (M+H) $^+$ .

[0692] **화합물 385** - 1-(4-(6-플루오로피리딘-3-일아미노)-6-(6-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)-1,3,5-트라이아진-

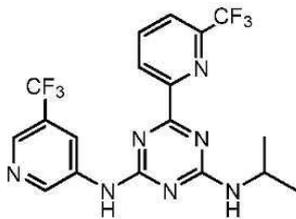
2-일아미노)-2-메틸프로판-2-올



[0693]

[0694]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.63-8.75 (m, 2H), 8.42-8.56 (m, 1H), 8.26-8.30 (q,  $J = 8$ , 1H), 8.04-8.06 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.16-7.19 (m, 1H), 3.60-3.68 (d,  $J = 32.4$  Hz, 2H), 1.35 (s., 6H). LC-MS:  $m/z$  424.2 (M+H) $^+$ .

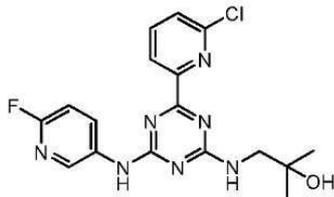
[0695] **화합물 386** -  $N^2$ -아이소프로필-6-(6-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)- $N^4$ -(5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일)-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민



[0696]

[0697]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  9.04-8.96 (m, 2H), 8.68-8.64 (m, 1H), 8.49-8.47 (m, 1H), 8.20-8.16 (m, 1H), 7.96-7.94 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 4.60-4.20 (m, 1H), 1.31 (d,  $J = 6.4$  Hz, 6H). LC-MS:  $m/z$  444.2 (M+H) $^+$ .

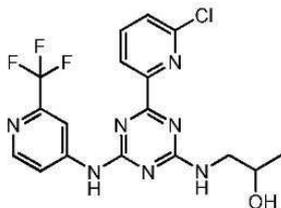
[0698] **화합물 388** - 1-(4-(6-클로로피리딘-2-일)-6-(6-플루오로피리딘-3-일아미노)-1,3,5-트리아진-2-일아미노)-2-메틸프로판-2-올



[0699]

[0700]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.58 (s, 1H), 8.42-8.31 (m, 2H), 8.00-7.98 (m, 1H), 7.63-7.61 (m, 1H), 7.09-7.08 (m, 1H), 3.52 (s., 2H), 1.27 (s., 6H). LC-MS:  $m/z$  390.2 (M+H)

[0701] **화합물 389** - 1-(4-(6-클로로피리딘-2-일)-6-(2-(트라이플루오로메틸)피리딘-4-일아미노)-1,3,5-트리아진-2-일아미노)프로판-2-올

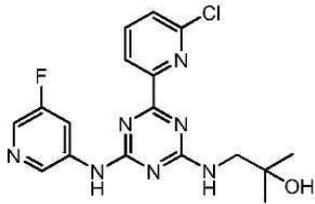


[0702]

[0703]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.46-7.92 (m, 3H), 7.91-7.52 (m, 3H), 3.98-3.88 (m, 1H), 3.52-3.33 (m, 2H), 1.16 (t,  $J = 8.0$  Hz, 6H). LC-MS:  $m/z$  426.2 (M+H).

[0704] **화합물 390** - 1-(4-(6-클로로피리딘-2-일)-6-(5-플루오로피리딘-3-일아미노)-1,3,5-트리아진-2-일아미노)-

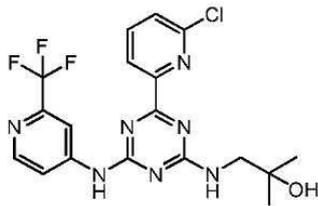
2-메틸프로판-2-올



[0705]

[0706]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.72 (s, 1H), 8.63-8.43 (m, 2H), 8.16-8.16 (m, 1H), 8.03-7.99 (m, 1H), 7.65-7.64 (m, 1H), 3.57 (s, 2H), 1.30 (s, 6H). LC-MS: m/z 390.2 (M+H).

[0707] **화합물 391** - 1-(4-(6-클로로피리딘-2-일)-6-(2-(2-(트라이플루오로메틸)피리딘-4-일)아미노)-1,3,5-트리아진-2-일)아미노)-2-메틸프로판-2-올



[0708]

[0709]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.62-8.17 (m, 3H), 8.00-7.95 (m, 1H), 7.84-7.83 (m, 1H), 7.63-7.61 (m, 1H), 3.56 (s, 2H), 1.28 (s, 6H). LC-MS: m/z 440.3 (M+H).

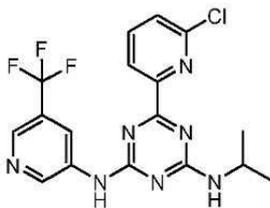
[0710] **화합물 393** - 6-(6-클로로피리딘-2-일)- $N^2$ -(2-플루오로피리딘-4-일)- $N^4$ -(옥세탄-3-일)-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민



[0711]

[0712]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.6-10.8 (m, 2H), 8.8-9.2 (m, 1H), 8.3-8.5 (m, 1H), 7.9-8.2 (m, 2.4H), 7.6-7.8 (m, 2.5H), 5.0-5.2 (m, 1H), 4.75(m, 2H), 4.6(m, 2H). LC-MS: m/z 373 (M+H) $^+$ .

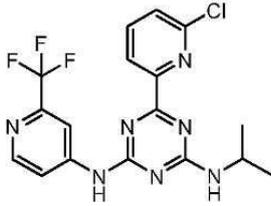
[0713] **화합물 394** - 6-(6-클로로피리딘-2-일)- $N^2$ -아이소프로필- $N^4$ -(5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일)-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민



[0714]

[0715]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  9.15-8.70 (s, 2H), 8.49 (s, 1H), 8.43-8.38 (m, 1H), 7.98-7.93 (m, 1H), 7.60-7.58 (m, 1H), 4.50-4.18 (m, 1H), 1.30 (d, J = 8 Hz, 6H). LC-MS: m/z 410.2 (M+H) $^+$ .

[0716] **화합물 396** - 6-(6-클로로피리딘-2-일)- $N^2$ -아이소프로필- $N^4$ -(2-(트라이플루오로메틸)피리딘-4-일)-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민



[0717]

[0718]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.86-8.67 (br. s, 1H), 8.48-8.42 (m, 2H), 8.23-7.61 (m, 3H), 4.53-4.13 (m, 1H), 1.32 (s, 6H). LC-MS:  $m/z$  410.2 (M+H) $^+$ .

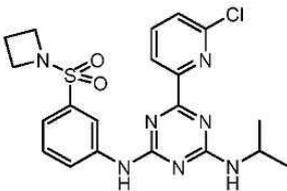
[0719] **화합물 399** - 6-(6-클로로피리딘-2-일)- $N^2$ -(5-플루오로피리딘-3-일)- $N^4$ -아이소부틸-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민



[0720]

[0721]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.67-8.41 (m, 3H), 8.13-8.10 (m, 1H), 8.00-7.97 (m, 1H), 7.96-7.62 (m, 1H), 3.42-3.31 (m, 2H), 2.04-2.01 (m, 1H), 1.00 (dd,  $J = 4$ , 400 MHz, 6H). LC-MS:  $m/z$  374.2 (M+H) $^+$ .

[0722] **화합물 400** -  $N^2$ -(3-(아제티딘-1-일설포닐)페닐)-6-(6-클로로피리딘-2-일)- $N^4$ -아이소프로필-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민

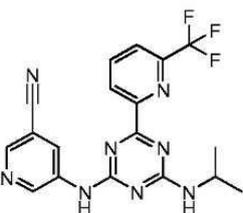


[0723]

[0724]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.93 (s, 1H), 8.47-8.45 (m, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.63-7.61 (m, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.50-7.48 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 3.82-3.78 (m, 4H), 2.1-2.06 (m, 2H), 1.32-1.30 (d,  $J = 8$  Hz, 6H). LC-MS:  $m/z$  459.9 (M+H) $^+$ .

[0725]

**화합물 401** - 5-(4-(아이소프로필아미노)-6-(6-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)-1,3,5-트리아진-2-일아미노)니코티노나이트릴

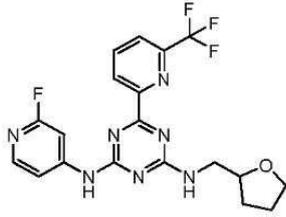


[0726]

[0727]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  : 8.96-8.84 (m, 2H), 8.59-8.54 (m, 1H), 8.42-8.397 (m, 1H), 8.11-8.07(m, 1H), 7.87-7.85 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 4.47-4.12 (m, 1H), 1.21 (d,  $J = 6.8$  Hz, 6H). LC-MS:  $m/z$  401.2 (M+H) $^+$ .

[0728] **화합물 402** -  $N^2$ -(2-플루오로피리딘-4-일)- $N^4$ -((테트라하이드로퓨란-2-일)메틸)-6-(6-(트라이플루오로메틸)피리

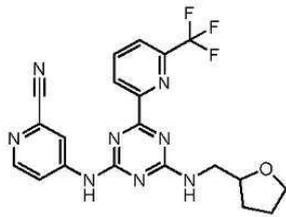
**딘-2-일)-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민**



[0729]

[0730]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$ : 8.69 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 8.22 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 8.04-7.98 (m, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.53 (dd, J = 10.8 Hz, 5.2 Hz, 1H), 4.23-4.19 (m, 1H), 3.99-3.96 (m, 1H), 3.83-3.78 (m, 1H), 3.70-3.63 (m, 2H), 2.12-2.08 (m, 1H), 2.04-1.95 (m, 2H), 1.79-1.72 (m, 1H). LC-MS: m/z 436.2 (M+H) $^+$ .

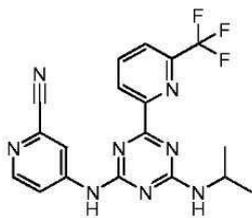
[0731] **화합물 403 - 4-(4-((테트라하이드로퓨란-2-일)메틸아미노)-6-(6-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)-1,3,5-트리아진-2-일아미노)피콜리노나이트릴**



[0732]

[0733]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$ : 8.68 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 8.46 (dd, J = 14.0 Hz, 5.8 Hz, 2H), 8.21 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.99-7.95 (m, 2H), 4.23-4.20 (m, 1H), 3.99-3.93 (m, 1H), 3.84-3.78 (m, 1H), 3.69-3.62 (m, 2H), 2.13-2.09 (m, 1H), 2.05-1.98 (m, 2H), 1.79-1.73 (m, 1H). LC-MS: m/z 443.3 (M+H) $^+$ .

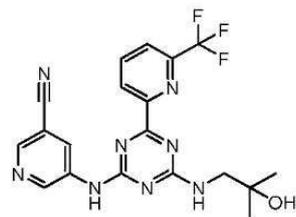
[0734] **화합물 404 - 4-(4-(아이소프로필아미노)-6-(6-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)-1,3,5-트리아진-2-일아미노)피콜리노나이트릴**



[0735]

[0736]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$ : 8.72-8.65 (m, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.48 (dd, J = 10.4 Hz, 6.0 Hz, 1H), 8.22 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.99-7.94 (m, 2H), 4.49-4.25 (m, 1H), 1.31 (d, J = 7.6 Hz, 6H). LC-MS: m/z 401.2 (M+H) $^+$ .

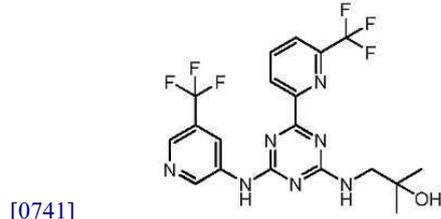
[0737] **화합물 405 - 5-(4-(2-하이드록시-2-메틸프로필아미노)-6-(6-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)-1,3,5-트리아진-2-일아미노)니코티노나이트릴**



[0738]

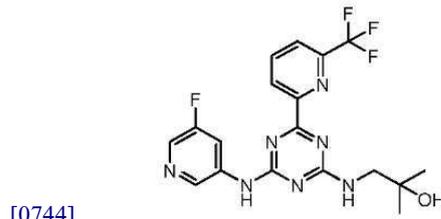
[0739]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  9.03-9.12 (m, 1H), 8.70-8.78 (m, 3H), 8.37-8.45 (m, 1H), 8.18-8.25 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.62 (s, 2H), 1.35 (s, 6H). LC-MS: m/z 431.1 (M+H) $^+$ .

[0740] **화합물 406** - 2-메틸-1-(4-(6-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일아미노)-1,3,5-트리아진-2-일아미노)프로판-2-올



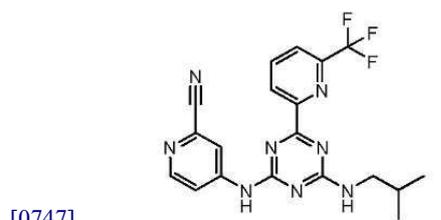
[0742]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  9.00-9.18 (m, 2H), 8.69-8.71 (m, 1H), 8.51-8.54 (m, 1H), 8.20-8.22 (m, 1H), 7.98-8.00 (m, 1H), 3.57-3.65 (d, J = 30.8 Hz, 2H), 1.30 (s, 6H). LC-MS: m/z 474.2 (M+H) $^+$ .

[0743] **화합물 407** - 1-(4-(5-플루오로피리딘-3-일아미노)-6-(6-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)-1,3,5-트리아진-2-일아미노)-2-메틸프로판-2-올



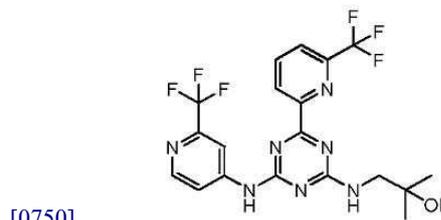
[0745]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.92 (s, 1H), 8.81-8.83 (m, 1H), 8.53-8.58 (m, 3H), 8.26-8.28 (m, 1H), 3.64 (s, 2H), 1.35 (s, 6H). LC-MS: m/z 424.2 (M+H) $^+$ .

[0746] **화합물 408** - 4-(4-(아이소부틸아미노)-6-(6-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)-1,3,5-트리아진-2-일아미노)피콜리노나이트릴



[0748]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.7 (s, 1H), 8.52-8.70 (m, 4H), 8.30-8.34 (m, 1H), 8.11-8.13 (m, 1H), 7.93-8.05 (m, 1H), 3.21-3.24 (q, J = 6.4 Hz, 2H), 1.95-2.00 (m, 1H), 0.96-0.98 (q, J = 3.6 Hz, 6H). LC-MS: m/z 415.3 (M+H) $^+$ .

[0749] **화합물 409** - 2-메틸-1-(4-(6-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-(2-(트라이플루오로메틸)피리딘-4-일아미노)-1,3,5-트리아진-2-일아미노)프로판-2-올



[0751]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.62-8.68 (m, 2H), 8.47-8.50 (m, 1H), 8.18-8.21 (m, 1H), 7.96-7.98 (m, 1H), 7.82-7.84 (m, 1H), 3.56-3.63 (d,  $J = 28$  Hz, 2H), 1.30 (s, 6H). LC-MS:  $m/z$  474.3 (M+H) $^+$ .

[0752] **화합물 410** - 6-(6-클로로피리딘-2-일)- $N^2$ -(6-플루오로피리딘-3-일)- $N^4$ -(옥세탄-3-일)-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민



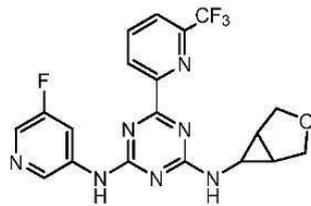
[0753]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.50-8.31 (m, 3H), 7.89-7.86 (m, 1H), 7.53-7.51 (m, 1H), 7.02-7.00 (m, 1H), 5.02-4.90 (m, 1H), 4.88-4.84 (m, 2H), 4.61-4.59 (m, 2H)

[0755] LC-MS:  $m/z$  374.2 (M+H) $^+$ .

[0756] **화합물**

411

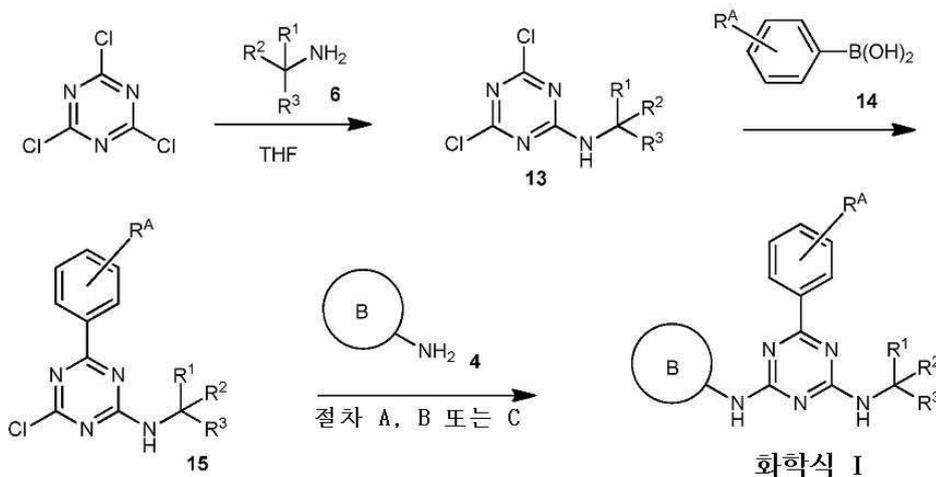
$N^2$ -(3-옥사바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)- $N^4$ -(5-플루오로피리딘-3-일)-6-(6-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민



[0757]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.04-10.06 (m, 1H), 8.69-8.91 (m, 1H), 8.47-8.58 (m, 2H), 8.32 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 8.19-8.24 (m, 1H), 8.10-8.12 (m, 1H), 3.98 (d.,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 3.69 (d.,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 2.57-2.61 (m, 1H), 1.97 (s, 2H). LC-MS:  $m/z$  434.2 (M+H) $^+$ .

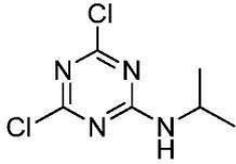
[0759] **실시예 4. 고리 A가 치환된 페닐인 화학식 I의 화합물의 제조.** 이 실시예의 화합물은 이하에 기술된 일반적인 반응식 4에 의해 제조한다.

[0760] **반응식 4**



[0761] **실시예 4, 단계 1: 4,6-다이클로로-N-아이소프로필-1,3,5-트리아진-2-아민의 제조.** THF(25ml) 중 2,4,6-트라이클로로-1,3,5-트리아진(4.0g, 0.0217mol)의 용액에 아이소프로필 아민(1.27g, 0.0217 mmol)을 0°C에서 첨가하

였다. 이 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 수성 NaHCO<sub>3</sub>에 의해 pH 7로 조정하고, 에틸 아세테이트(100ml\*2)로 추출하였다. 유기 층을 합하여 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 농축 후, 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 4,6-다이클로로-N-아이소프로필-1,3,5-트리아진-2-아민을 무색 오일로서 수득하였다.

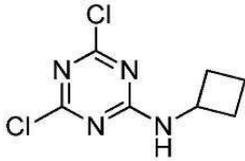


[0763]

[0764] <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.24-1.27 (m, 6H), 4.21-4.26 (m, 1H), 5.68 (br s, 1H).

[0765] 이하의 중간생성물(13)은 적절한 아민 6을 이용해서 단계 1의 절차에 따라서 제조하였다.

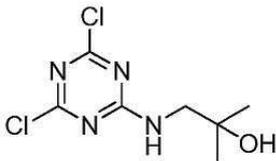
[0766] 4,6-다이클로로-N-(옥세탄-3-일)-1,3,5-트리아진-2-아민, 이것은 다음 단계에서 그대로 사용하였다.



[0767]

[0768] <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.71-1.83 (m, 2H), 1.90-2.04 (m, 2H), 2.37-2.46 (m, 2H), 4.46-4.56 (m, 1H), 6.04 (br. 1H).

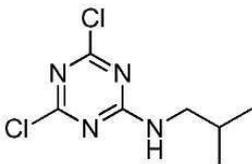
[0769] 1-(4,6-다이클로로-[1,3,5]트리아진-2-일아미노)-2-메틸-프로판-2-올, 이것은 다음 단계에서 그대로 사용하였다.



[0770]

[0771] LCMS: m/z 237.0 (M+H)<sup>+</sup>.

[0772] 4,6-다이클로로-N-아이소뷰틸-1,3,5-트리아진-2-아민, 이것은 다음 단계에서 그대로 사용하였다.



[0773]

[0774] <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 0.85 (d, J = 8.6 Hz, 6H), 1.75-1.94 (m, 1H), 3.30-3.33 (m, 2H), 6.29 (br, 1H).

[0775] 실시예 4, 단계 2: 1-[4-클로로-6-(2-플루오로-페닐)-[1,3,5] 트리아진-2-일아미노]-2-메틸-프로판-2-올의 제조. 다이옥산/물(12ml/2.4ml) 중 4,6-다이클로로-N-아이소프로필-1,3,5-트리아진-2-아민(1.0g, 4.83 mmol), 3-플루오로페닐보론산(0.671g, 0.00483mol) 및 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(3.15g, 0.00966mol)의 혼합물에 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.56g, 483 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 2시간 동안 80℃로 가열하였다. 이 혼합물을 농축시키고 SiO<sub>2</sub> 크로마토그래피에 의해 정제시켜 1-[4-클로로-6-(2-플루오로-페닐)-[1,3,5] 트리아진-2-일아미노]-2-메틸-프로판-2-올을 백색 고체로서 수득하였다.



[0776]

[0777] LCMS:  $m/z$  297.1 (M+H)<sup>+</sup>.

[0778] 추가의 중간생성물 15는 적절한 보론산 14 및 적절한 출발 중간생성물 13을 이용해서 실시예 4, 단계 2의 방법에 의해 제조하였다

[0779] *[4-클로로-6-(3-클로로-페닐)-[1,3,5]트리아진-2-일]-아이소프로필-아민*



[0780]

[0781] LCMS:  $m/z$  282.9 (M+H)<sup>+</sup>.

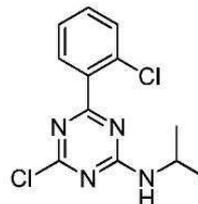
[0782] *4-클로로-6-(2-플루오로페닐)-N-아이소프로필-1,3,5-트리아진-2-아민*



[0783]

[0784] LCMS:  $m/z$  266.8 (M+H)<sup>+</sup>.

[0785] *4-클로로-6-(2-클로로페닐)-N-아이소프로필-1,3,5-트리아진-2-아민*



[0786]

[0787] LCMS:  $m/z$  282.8 (M+H)<sup>+</sup>.

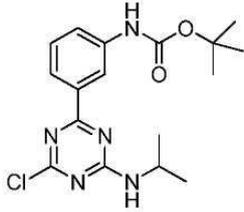
[0788] *4-클로로-6-(3-플루오로페닐)-N-아이소프로필-1,3,5-트리아진-2-아민*



[0789]

[0790] LCMS:  $m/z$  266.9 (M+H)<sup>+</sup>.

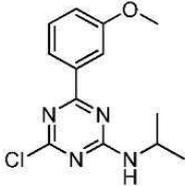
[0791] *[3-(4-클로로-6-아이소프로필아미노-[1,3,5] 트리아진-2-일)-페닐]-카바산 tert-부틸 에스터*



[0792]

[0793] LCMS: m/z 364.2 (M+H)<sup>+</sup>.

[0794] *[4-클로로-6-(3-메톡시-페닐)-[1,3,5]트리아진-2-일]-아이소프로필-아민*

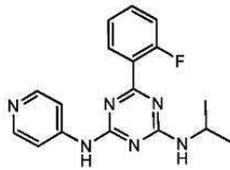


[0795]

[0796] LCMS: m/z 279.1 (M+H)<sup>+</sup>.

[0797] **실시예 4, 단계 3(절차 A): 화합물 227 - 6-(2-플루오로페닐)-N<sup>2</sup>-아이소프로필-N<sup>4</sup>-(피리딘-4-일)-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민의 제조.**

[0798] DMSO(4ml) 중 4-클로로-6-(2-플루오로페닐)-N-아이소프로필-1,3,5-트리아진-2-아민(290mg, 1.1 mmol), 피리딘-4-아민(103mg, 1.1 mmol), CsF(554mg, 2.2 mmol) 및 DIPEA(0.425g, 3.3 mmol)의 혼합물을 2시간 동안 80°C로 가열하였다. 이 혼합물을 여과시키고 표준 방법에 의해 정제시켜 6-(2-플루오로페닐)-N<sup>2</sup>-아이소프로필-N<sup>4</sup>-(피리딘-4-일)-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민을 수득하였다.

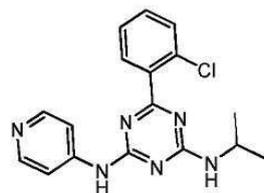


[0799]

[0800] <sup>1</sup>H NMR (메탄올-d<sub>4</sub>) δ: 8.32 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 8.12-8.03 (m, 1H), 7.89 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 7.54-7.49 (m, 1H), 7.27 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.23-7.18 (m, 1H), 4.35-4.23 (m, 1H), 1.30-1.26 (m, 6H). LC-MS: m/z 325.0 (M+H)<sup>+</sup>.

[0801] 이하의 화합물은 또한 단계 3의 절차 및 적절한 아민 4를 이용해서 제조하였다.

[0802] **화합물 226 - 6-(2-클로로페닐)-N<sup>2</sup>-아이소프로필-N<sup>4</sup>-(피리딘-4-일)-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민**



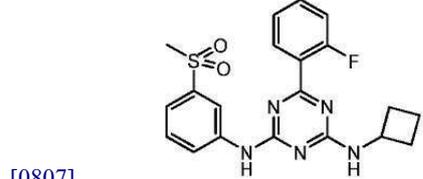
[0803]

[0804] <sup>1</sup>H NMR (메탄올-d<sub>4</sub>) δ: 8.31 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 7.87 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 7.74-7.65 (m, 1H), 7.50-7.37 (m, 3H), 4.31-4.26 (m, 1H), 1.30-1.24 (m, 6H). LC-MS: m/z 341.0 (M+H)<sup>+</sup>.

[0805] **실시예 4, 단계 3(절차 B): 화합물 317 - N<sup>2</sup>-사이클로부틸-6-(2-플루오로페닐)-N<sup>4</sup>-(3-(메틸설포닐)페닐)-1,3,5-**

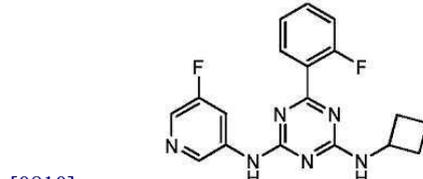
**트라이아진-2,4-다이아민**

[0806] 무수 THF(10ml) 중 [4-클로로-6-(2-플루오로-페닐)-[1,3,5]트라이아진-2-일]-사이클로부틸-아민(150mg, 0.538 mmol) 및 3-메탄설포닐-페닐아민(111mg, 0.648 mmol)의 혼합물을 80°C에서 8시간 동안 교반하였다. TLC(석유 에터 /에틸 아세테이트 10/1)는, 반응이 완결된 것으로 나타내었고, 물을 첨가하였다. 이 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 층을 염수로 세척하고 나서, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여과액을 진공 중 농축시켜, 조질의 N-사이클로부틸-6-(2-플루오로-페닐)-N'-(3-메탄-설포닐-페닐)-[1,3,5]트라이아진-2,4-다이아민을 얻었으며, 이것을 표준 방법으로 정제시켜 순수한 N-사이클로부틸-6-(2-플루오로-페닐)-N'-(3-메탄설포닐-페닐)-[1,3,5]트라이아진-2,4-다이아민을 얻었다.



[0808] <sup>1</sup>H NMR (메탄올-d<sub>4</sub>) δ : 9.00-8.61 (m, 1H), 8.16-7.76 (m, 1H), 7.62-7.52 (m, 3H), 7.30-7.18 (m, 2H), 4.67-4.61 (m, 1H), 3.16 (s, 3H), 2.52-2.38 (m, 2H), 2.10-2.01 (m, 2H), 1.88-1.76 (m, 2H). LC-MS: m/z 414.3 (M+H)<sup>+</sup>.

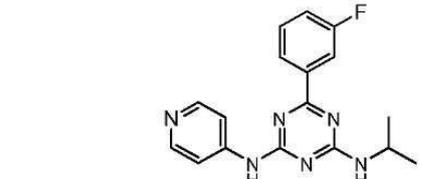
[0809] **실시예 4, 단계 3(절차 C): 화합물 318 - N-사이클로부틸-6-(2-플루오로-페닐)-N'-(5-플루오로-피리딘-3-일)-[1,3,5]트라이아진-2,4-다이아민의 합성.** 다이옥산(15ml) 중 [4-클로로-6-(2-플루오로-페닐)-[1,3,5]트라이아진-2-일]-사이클로부틸-아민(300mg, 1.08 mmol), 5-플루오로-피리딘-3-일아민(145mg, 1.29 mmol) Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(80mg, 0.11mmol) 및 t-BuONa(208mg, 2.17 mmol)의 혼합물을 80°C에서 N<sub>2</sub> 하에 2시간 동안 교반하였다. 실온까지 냉각시키고 물을 첨가하였다. 에틸 아세테이트로 추출 후, 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고 나서, 여과시켰다. 여과액을 진공 중 농축시키고, 잔사를 표준 방법에 의해 정제시켜 N-사이클로부틸-6-(2-플루오로-페닐)-N'-(5-플루오로-피리딘-3-일)-[1,3,5]트라이아진-2,4-다이아민을 수득하였다.



[0811] <sup>1</sup>H NMR (메탄올-d<sub>4</sub>) δ : 8.73-8.44 (m, 2H), 8.08 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 7.53 (br.s., 1H), 7.28-7.19 (m, 2H), 4.58-4.51 (m, 1H), 2.42 (br.s., 2H), 2.09 (t, J = 9.6 Hz, 2H), 1.80 (br.s., 2H). LC-MS: m/z 355.2 (M+H)<sup>+</sup>.

[0812] 이하의 화합물은 적절한 중간생성물 15 및 적절한 아민 4를 이용해서 실시예 4의 단계 3(절차 C)에 따라서 유사하게 제조하였다.

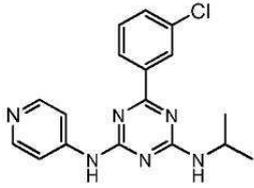
[0813] **화합물 184 - 6-(3-플루오로페닐)-N<sup>2</sup>-아이소프로필-N<sup>4</sup>-(피리딘-4-일)-1,3,5-트라이아진-2,4-다이아민**



[0815] <sup>1</sup>H NMR (메탄올-d<sub>4</sub>) δ : 8.35-8.31 (m, 2H), 8.26-8.20 (m, 1H), 8.10 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.90 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 7.55-7.47 (m, 1H), 7.30-7.24 (m, 1H), 4.43-4.24 (m, 1H), 1.30 (d, J = 6.9 Hz, 6H). LC-MS: m/z

325.0 (M+H)<sup>+</sup>.

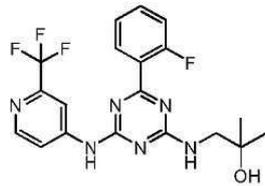
[0816] **화합물 185 - 6-(3-클로로페닐)-N<sup>2</sup>-아이소프로필-N<sup>4</sup>-(피리딘-4-일)-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민**



[0817]

[0818] <sup>1</sup>H NMR (메탄올-d<sub>4</sub>) δ : 8.38-8.30 (m, 4H), 7.91-7.87 (m, 2H), 7.53-7.43 (m, 2H), 4.41-4.23 (m, 1H), 1.30 (d, J = 6.2 Hz, 6H). LC-MS: m/z 340.9 (M+H)<sup>+</sup>.

[0819] **화합물 319 - 1-(4-(2-플루오로페닐)-6-(2-(트라이플루오로메틸)피리딘-4-일아미노)-1,3,5-트리아진-2-일아미노)-2-메틸프로판-2-올**



[0820]

[0821] <sup>1</sup>H NMR (메탄올-d<sub>4</sub>) δ : 8.65 (s, 1H), 8.49-8.38 (m, 1H), 8.19-7.85 (m, 2H), 7.62-7.52 (m, 1H), 7.32-7.22 (m, 2H), 3.58-3.56 (m, 2H), 1.29-1.27 (m, 6H). LC-MS: m/z 423.3 (M+H)<sup>+</sup>.

[0822] **화합물 392 - 1-(4-(2-플루오로페닐)-6-(5-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일아미노)-1,3,5-트리아진-2-일아미노)-2-메틸프로판-2-올**



[0823]

[0824] <sup>1</sup>H NMR (메탄올-d<sub>4</sub>): δ 8.8-9.1 (m, 2H), 8.48 (m, 1H), 8.1 (m, 1H), 7.5 (m, 1H), 7.2-7.3 (m, 2H), 3.5 (m, 2H), 1.25(m, 6H). LC-MS: m/z 428.3 (M+H)<sup>+</sup>.

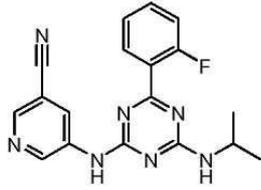
[0825] **화합물 320 - 6-(2-플루오로페닐)-N<sup>2</sup>-(5-플루오로피리딘-3-일)-N<sup>4</sup>-아이소뷰틸-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민**



[0826]

[0827] <sup>1</sup>H NMR (메탄올-d<sub>4</sub>) δ : 8.64-8.48 (m, 2H), 8.10-8.04 (m, 2H), 7.55-7.51 (m, 1H), 7.29 (t, J = 7.6, 1H), 7.29 (t, J = 11.0, 1H), 3.32 (br.s., 2H), 2.03-1.96 (m, 1H), 1.03-0.96 (m, 6H). LC-MS: m/z 357.2 (M+H)<sup>+</sup>.

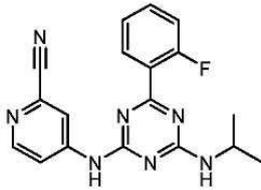
[0828] **화합물 321 - 5-(4-(2-플루오로페닐)-6-(아이소프로필아미노)-1,3,5-트리아진-2-일아미노)니코티노나이트릴**



[0829]

[0830]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 10.25-10.14 (m, 1H), 9.14 (t, J = 2.40, 1H), 8.89-8.79 (m, 1H), 8.62-8.61 (m, 1H), 8.04-7.97 (m, 2H), 7.59-7.56 (m, 1H), 7.36-7.31 (m, 1H), 4.25-4.13 (m, 1H), 1.24-1.21 (m, 6H). LC-MS: m/z 350.2 (M+H) $^+$ .

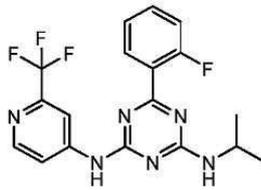
[0831] **화합물 369 - 4-(4-(2-플루오로페닐)-6-(아이소프로필아미노)-1,3,5-트리아진-2-일아미노)피콜리노나이트릴**



[0832]

[0833]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.61-8.59 (m, 1H), 8.48-8.44 (m, 1H), 8.16-8.13 (m, 1H), 7.98-7.96 (m, 1H), 7.57-7.54 (m, 1H), 7.32-7.23 (m, 2H), 4.29-4.27 (m, 2H), 3.05 (s., 1H), 1.16 (dd, J = 4, 400 MHz, 6H). LC-MS: m/z 350.2 (M+H) $^+$ .

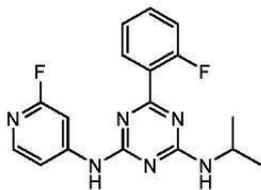
[0834] **화합물 370 - 6-(2-플루오로페닐)- $N^2$ -아이소프로필- $N^4$ -(2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일)-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민**



[0835]

[0836]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.65-8.64 (m, 2H), 8.22-8.18 (m, 1H), 7.90-7.89 (m, 1H), 7.72 (m, 2H), 7.45-7.35 (m, 2H), 4.38-4.35 (m, 1H), 1.39 (dd, J = 4, 400 MHz, 6H). LC-MS: m/z 393.0 (M+H) $^+$ .

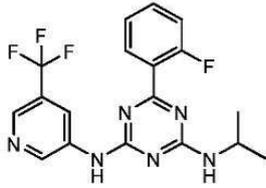
[0837] **화합물 371 - 6-(2-플루오로페닐)- $N^2$ -(2-플루오로피리딘-4-일)- $N^4$ -아이소프로필-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민**



[0838]

[0839]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.20-8.15 (m, 2H), 7.75-7.59 (m, 2H), 7.45-7.38 (m, 3H), 4.37-4.35 (m, 1H), 1.37 (dd, J = 4, 400 MHz, 6H). LC-MS: m/z 342.9 (M+H) $^+$ .

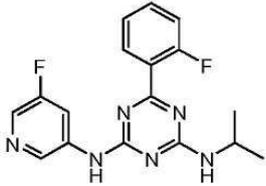
[0840] **화합물 372 - 6-(2-플루오로페닐)- $N^2$ -아이소프로필- $N^4$ -(5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민**



[0841]

[0842] <sup>1</sup>H NMR (메탄올-d<sub>4</sub>) δ 9.31-8.77 (m, 3H), 8.21 (m, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.47-7.41 (m, 2H), 4.33-4.32 (m, 1H), 1.37 (dd, J = 4, 400 MHz, 6H). LC-MS: m/z 393.0 (M+H)<sup>+</sup>.

[0843] **화합물 374 - 6-(2-(2-플루오로페닐)-N<sup>2</sup>-(5-플루오로피리딘-3-일)-N<sup>4</sup>-아이소프로필-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민**



[0844]

[0845] <sup>1</sup>H NMR (메탄올-d<sub>4</sub>) δ 8.69-8.61 (m, 2H), 8.12-8.05 (m, 2H), 7.57-7.52 (m, 1H), 7.31-7.21 (m, 2H), 4.28-4.25 (m, 1H), 1.31 (dd, J = 4, 400 MHz, 6H). LC-MS: m/z 343.2 (M+H)<sup>+</sup>.

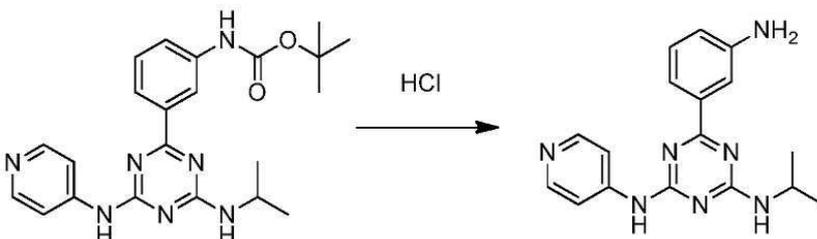
[0846] **화합물 387 - 6-(2-(2-플루오로페닐)-N²-(6-플루오로피리딘-3-일)-N⁴-아이소프로필-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민**



[0847]

[0848] <sup>1</sup>H NMR (메탄올-d<sub>4</sub>) δ 8.61-8.57 (m, 1H), 8.42-8.37 (m, 1H), 8.04-8.00 (m, 1H), 7.55-7.51 (m, 1H), 7.30-7.05 (m, 3H), 4.26-4.23 (m, 1H), 1.29 (dd, J = 4, 400 MHz, 6H). LC-MS: m/z 342.9 (M+H)<sup>+</sup>.

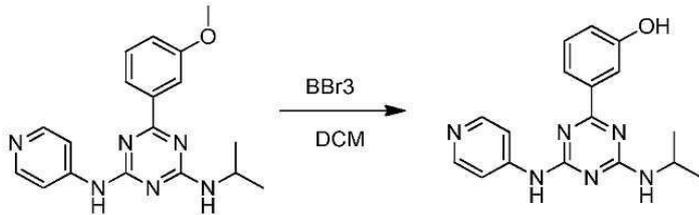
[0849] **1-[4-(3-아미노-페닐)-6-(피리딘-4-일아미노)-[1,3,5]트리아진-2-일-아미노]-2-메틸-프로판-2-올 화합물 327의 제조-**



[0850]

[0851] 에틸 아세테이트(1ml) 중 1-[4-(3-N-(BOC-아미노)-페닐)-6-(피리딘-4-일아미노)-[1,3,5]트리아진-2-일아미노]-2-메틸-프로판-2-올(100.2mg, 0.24 mmol)의 혼합물에 HCl/에틸 아세테이트(4ml)를 0°C에서 N<sub>2</sub> 하에 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. TLC(석유 에터/에틸 아세테이트=3:1)는 반응이 완결된 것을 나타내었다. 이 혼합물을 농축시켜 잔사를 얻었으며, 이것을 표준 방법에 의해 정제시켜 1-[4-(3-아미노-페닐)-6-(피리딘-4-일아미노)-[1,3,5]트리아진-2-일아미노]-2-메틸-프로판-2-올을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (메탄올-d<sub>4</sub>) δ: 8.44-8.40 (m, 2H), 8.17-8.12 (m, 2H), 7.83-7.72 (m, 2H), 7.22 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 6.92 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 4.45-4.26 (m, 1H), 1.31 (d, J = 6.5 Hz, 6H). LC-MS: m/z 322.2 (M+H)<sup>+</sup>.

[0852] 3-[4-아이소프로필아미노-6-(피리딘-4-일아미노)-[1,3,5]트리아진-2-일]-페놀 화합물 328의 제조-



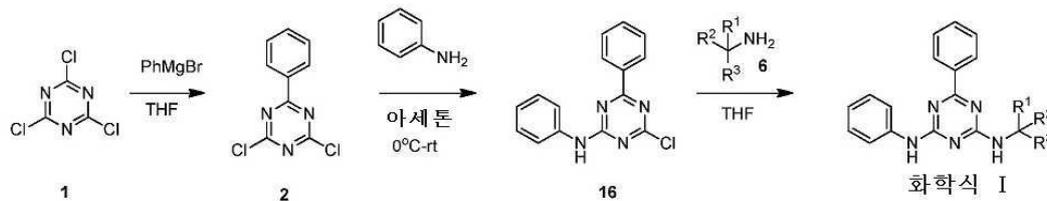
[0853]

[0854] DCM(10ml) 중 N-아이소프로필-6-(3-메톡시-페닐)-N'-피리딘-4-일-[1,3,5]트리아진-2,4-다이아민(200mg, 0.6 mmol)의 혼합물에 BBr<sub>3</sub>(60mg, 0.6mol)를 N<sub>2</sub> 하에 -78℃에서 첨가하였다. 이 혼합물을 실온까지 가온시키고 90분 동안 교반 후 물(2ml)에 부었다. 20분 동안 교반 후, 이 혼합물에 NaHCO<sub>3</sub>를 pH 7로 조정하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 잔사를 얻었으며, 이것을 표준 방법에 의해 정제시켜 3-[4-아이소프로필아미노-6-(피리딘-4-일아미노)-[1,3,5]트리아진-2-일]-페놀을 수득하였다.

[0855] <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 11.12-11.05 (m, 1H), 9.72 (br. s., 1H), 8.67-8.60 (m, 2H), 8.38-8.31 (m, 2H), 8.15-8.00 (m, 1H), 7.82-7.74 (m, 2H), 7.32 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.433-4.17 (m, 1H), 1.26-1.22 (m, 6H). LC-MS: m/z 323.2 (M+H)<sup>+</sup>.

[0856] 실시예 5. 고리 A 및 고리 B가 페닐인 화학식 I의 화합물의 제조. 이 실시예의 화합물은 이하에 기술된 일반적인 반응식 5에 의해 제조한다.

[0857] 반응식 5

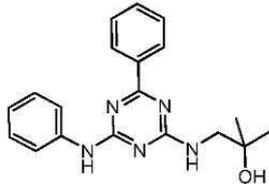


[0858]

[0859] 실시예 5 단계 2: 4-클로로-N,6-다이페닐-1,3,5-트리아진-2-아민의 제조. 아세톤(10ml) 중 2,4-다이클로로-6-페닐-1,3,5-트리아진(1g, 4.4mol)의 용액에 아세톤(2ml) 중 아닐린(0.41g, 4.4mol)의 용액을 0℃에서 N<sub>2</sub> 하에 주사기를 통해서 적가방식으로 첨가하였다. 첨가 후, 이 혼합물을 0℃에서 N<sub>2</sub> 하에 4시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 포화 NaHCO<sub>3</sub>를 이용해서 pH 7로 조정하였다. 케이크를 에틸 아세테이트(500ml) 중에 용해시키고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 나서, 농축 후, 실리카겔 크로마토그래피를 통해서 정제시켜 4-클로로-N,6-다이페닐-1,3,5-트리아진-2-아민을 백색 고체로서 수득하였다.

[0860] <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 8.42 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.57-7.43 (m, 3H), 5.57-5.49 (m, 1H), 4.42-4.24 (m, 1H), 1.31-1.23 (m, 6H).

[0861] 실시예 단계 3: 2,6-다이페닐-N-(테트라하이드로퓨란-3-일)-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민 테트라하이드로퓨란-3-아민의 제조. 화합물 203 - 무수 THF(5ml) 중 (4-클로로-6-페닐-[1,3,5]트리아진-2-일)-페닐-아민(150 mg, 0.532 mmol)의 용액에 THF(2ml) 중 1-아미노-2-메틸-프로판-2-올(71mg, 0.796 mmol)의 용액을 주사기를 통해서 실온에서 첨가하고, 얻어진 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 물(15ml)로 반응중지시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 농축 후, 표준 방법에 의해 정제시켜 순수한 2-메틸-1-(4-페닐-6-페닐아미노-[1,3,5]트리아진-2-일-아미노)-프로판-2-올을 수득하였다.

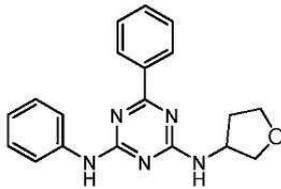


[0862]

[0863]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$ : 8.35 (t,  $J$  = 9.6 Hz, 2H), 7.74 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2H), 7.53-7.43 (m, 3H), 7.31 (t,  $J$  = 5.5 Hz, 2H), 7.03 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 3.56-3.47 (m, 2H), 1.26 (s, 6H). LC-MS:  $m/z$  336.2 (M+H) $^+$ .

[0864] 다른 화합물들은 적절한 아민 6을 이용해서 실시예 5의 단계 3에 따라서 제조하였다.

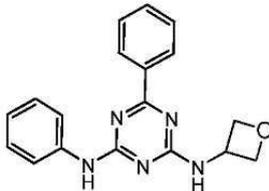
[0865] **화합물 174 -  $N^2$ ,6-다이페닐- $N^4$ -(테트라하이드로퓨란-3-일)-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민**



[0866]

[0867]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$ : 8.39 (br.s., 1H), 8.35 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 1H), 7.75 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 3H), 7.52-7.43 (m, 3H), 7.31 (br.s., 2H), 7.02 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 4.60 (br.s., 1H), 4.05-3.95 (m, 2H), 3.89-3.83 (m, 1H), 3.76 (dd,  $J$  = 8.9, 3.4 Hz, 1H), 2.34-2.29 (m, 1H), 2.04-1.97 (m, 1H). LC-MS:  $m/z$  333.9 (M+H) $^+$ .

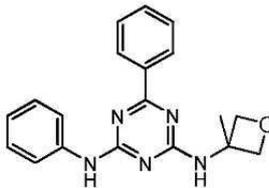
[0868] **화합물 175 -  $N^2$ -(옥세탄-3-일)- $N^4$ ,6-다이페닐-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민**



[0869]

[0870]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$ : 8.35 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 7.71 (br.s., 2H), 7.51-7.41 (m, 3H), 7.30 (br.s., 2H), 7.02 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 5.25-5.10 (m, 1H), 4.93 (br.s., 2H), 4.69 (br.s., 2H). LC-MS:  $m/z$  320.0 (M+H) $^+$ .

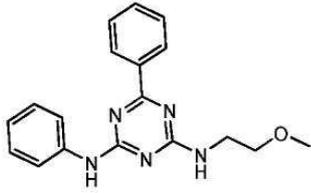
[0871] **화합물 176 -  $N^2$ -(3-메틸옥세탄-3-일)- $N^4$ ,6-다이페닐-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민**



[0872]

[0873]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$ : 8.35 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 7.70 (br, 2H), 7.52-7.42 (m, 3H), 7.31 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 7.06 (br.s., 1H), 4.88 (br.s., 2H), 4.52-4.88 (br.s., 2H), 1.77 (s, 3H). LC-MS:  $m/z$  334.0 (M+H) $^+$ .

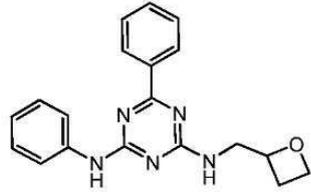
[0874] **화합물 225 - N<sup>2</sup>-(2-메톡시에틸)-N<sup>4</sup>,6-다이페닐-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민**



[0875]

[0876] <sup>1</sup>H NMR (메탄올-d<sub>4</sub>) δ : 8.42-8.34 (m, 2H), 7.75 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.54-7.44 (m, 3H), 7.32 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.04 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 3.7-3.58 (m, 4H), 3.41 (s, 3H). LC-MS: m/z 322.0 (M+H)<sup>+</sup>.

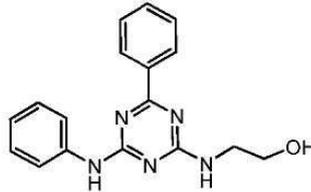
[0877] **화합물 237 - N<sup>2</sup>-(옥세탄-2-일메틸)-N<sup>4</sup>,6-다이페닐-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민**



[0878]

[0879] <sup>1</sup>H NMR (메탄올-d<sub>4</sub>) δ : 8.40-8.33 (m, 2H), 7.74 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.52-7.43 (m, 3H), 7.31 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 7.02 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 5.1-5.04 (m, 1H), 4.72-4.66 (m, 1H), 4.62-4.57 (m, 2H), 3.89-3.68 (m, 2H), 2.71-2.67 (m, 1H), 2.61-2.52 (m, 1H). LC-MS: m/z 333.9 (M+H)<sup>+</sup>.

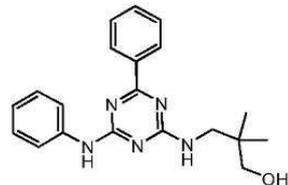
[0880] **화합물 238 - 2-(4-페닐-6-(페닐아미노)-1,3,5-트리아진-2-일아미노)에탄올**



[0881]

[0882] <sup>1</sup>H NMR (메탄올-d<sub>4</sub>) δ : 8.39-8.31 (m, 2H), 7.75 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.52-7.43 (m, 3H), 7.31 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.02 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 3.76 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.65-3.59 (m, 2H). LC-MS: m/z 308.0 (M+H)<sup>+</sup>.

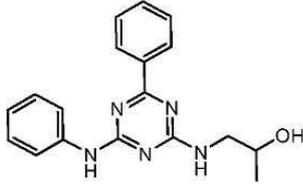
[0883] **화합물 239 - 2,2-다이메틸-3-(4-페닐-6-(페닐아미노)-1,3,5-트리아진-2-일아미노)프로판-1-올**



[0884]

[0885] <sup>1</sup>H NMR (메탄올-d<sub>4</sub>) δ : 8.35-8.29 (m, 2H), 7.74 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 7.54-7.44 (m, 3H), 7.32 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 7.06-7.01 (m, 1H), 3.39 (d, J = 9.5 Hz, 2H), 3.22 (s, 2H), 0.94 (s, 6H). LC-MS: m/z 350.1 (M+H)<sup>+</sup>.

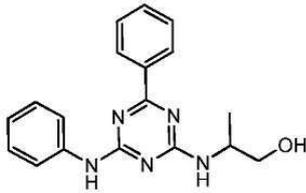
[0886] **화합물 240 - 1-(4-페닐-6-(페닐아미노)-1,3,5-트리아진-2-일아미노)프로판-2-올**



[0887]

[0888]  $^1\text{H NMR}$  (메탄올- $d_4$ )  $\delta$ : 8.39-8.32 (m, 2H), 7.74 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 7.52-7.43 (m, 3H), 7.31 (t,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 7.02 (t,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 4.06-3.98 (m, 1H), 3.56-3.33 (m, 2H), 1.22 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H). LC-MS:  $m/z$  321.9 (M+H) $^+$ .

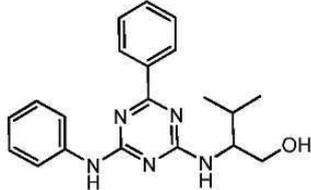
[0889] **화합물 241 - 2-(4-페닐-6-(페닐아미노)-1,3,5-트리아진-2-일아미노)프로판-1-올**



[0890]

[0891]  $^1\text{H NMR}$  (메탄올- $d_4$ )  $\delta$ : 8.39-8.32 (m, 2H), 7.74 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.52-7.42 (m, 3H), 7.30 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.02 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 4.37-4.25 (m, 1H), 3.65-3.58 (m, 2H), 1.27 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H). LC-MS:  $m/z$  322.0 (M+H) $^+$ .

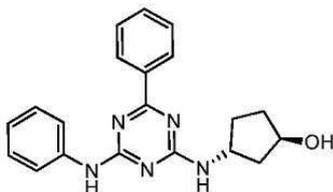
[0892] **화합물 242 - 3-메틸-2-(4-페닐-6-(페닐아미노)-1,3,5-트리아진-2-일아미노)뷰탄-1-올**



[0893]

[0894]  $^1\text{H NMR}$  (메탄올- $d_4$ )  $\delta$ : 8.41-8.33 (m, 2H), 7.75 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.52-7.44 (m, 3H), 7.31 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.03 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 4.25-4.05 (m, 1H), 3.73 (d,  $J = 4.8$  Hz, 2H), 2.12-2.02 (m, 1H), 1.04-1.00 (m, 3H). LC-MS:  $m/z$  350.1 (M+H) $^+$ .

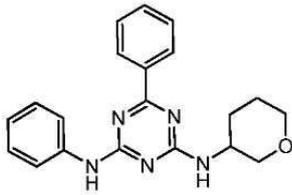
[0895] **화합물 267 - (1R,3R)-3-(4-페닐-6-(페닐아미노)-1,3,5-트리아진-2-일아미노)사이클로펜탄올**



[0896]

[0897]  $^1\text{H NMR}$  (메탄올- $d_4$ )  $\delta$ : 8.42-8.32 (m, 2H), 7.80-7.75 (m, 2H), 7.52-7.42 (m, 3H), 7.33-7.29 (m, 2H), 7.01 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 4.63-4.58 (m, 1H), 4.39-4.36 (m, 1H), 2.32-2.25 (m, 1H), 2.10-2.03 (m, 2H), 1.84-1.78 (m, 1H), 1.69-1.52 (m, 2H). LC-MS:  $m/z$  348.1 (M+H) $^+$ .

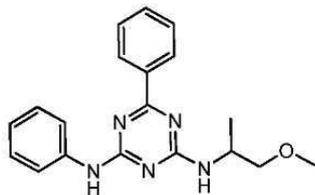
[0898] 화합물 268 - *N*<sup>2</sup>,6-다이페닐-*N*<sup>4</sup>-(테트라하이드로-2H-피란-3-일)-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민



[0899]

[0900] <sup>1</sup>H NMR (메탄올-d<sub>4</sub>) δ : 8.43-8.36 (m, 2H), 7.77 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.55-7.45 (m, 3H), 7.34 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.05 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.26-4.05 (m, 2H), 3.86-3.83 (m, 1H), 3.55-3.50 (m, 1H), 3.40-3.33 (m, 1H), 2.15-2.06 (m, 1H), 1.87-1.66 (m, 3H). LC-MS: m/z 348.1 (M+H)<sup>+</sup>.

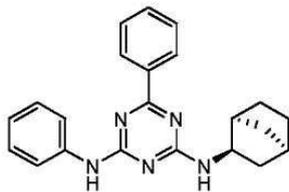
[0901] 화합물 269 - *N*<sup>2</sup>-(1-메톡시프로판-2-일)-*N*<sup>4</sup>,6-다이페닐-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민



[0902]

[0903] <sup>1</sup>H NMR (메탄올-d<sub>4</sub>) δ : 8.41-8.35 (m, 2H), 7.78 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.55-7.45 (m, 3H), 7.33 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.05 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.54-4.37 (m, 1H), 3.58-3.55 (m, 1H), 3.46-3.41 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 1.30 (d, J = 6.9 Hz, 3H). LC-MS: m/z 336.1 (M+H)<sup>+</sup>.

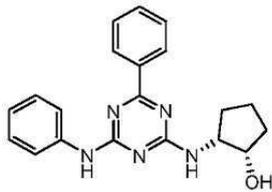
[0904] 화합물 296 - *N*<sup>2</sup>-((1S,2R,4R)-바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)-*N*<sup>4</sup>,6-다이페닐-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민



[0905]

[0906] <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 9.60-9.47 (m, 1H), 8.36-8.30 (m, 2H), 7.89-7.84 (m, 2H), 7.80-7.61 (m, 1H), 7.56-7.50 (m, 3H), 7.31 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 6.70 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 4.30-4.15 (m, 1H), 2.32-2.25 (m, 1H), 2.07-1.90 (m, 1H), 1.65-1.1 (m, 8H). LC-MS: m/z 358.1 (M+H)<sup>+</sup>.

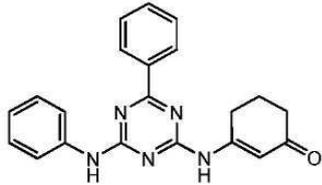
[0907] 화합물 352 - (1S,2R)-2-(4-페닐-6-(페닐아미노))-1,3,5-트리아진-2-일아미노)사이클로펜탄올



[0908]

[0909] <sup>1</sup>H NMR (메탄올-d<sub>4</sub>) δ : 8.42-8.32 (m, 2H), 7.77 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 7.56-7.46 (m, 3H), 7.34 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.05 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.42-4.23 (m, 2H), 2.17-2.10 (m, 1H), 1.99-1.87 (m, 2H), 1.80-1.70 (m, 3H). LC-MS: m/z 348.2 (M+H)<sup>+</sup>.

[0910] **화합물 362 - 3-(4-페닐-6-(페닐아미노)-1,3,5-트리아진-2-일아미노)사이클로헥스-2-엔온**

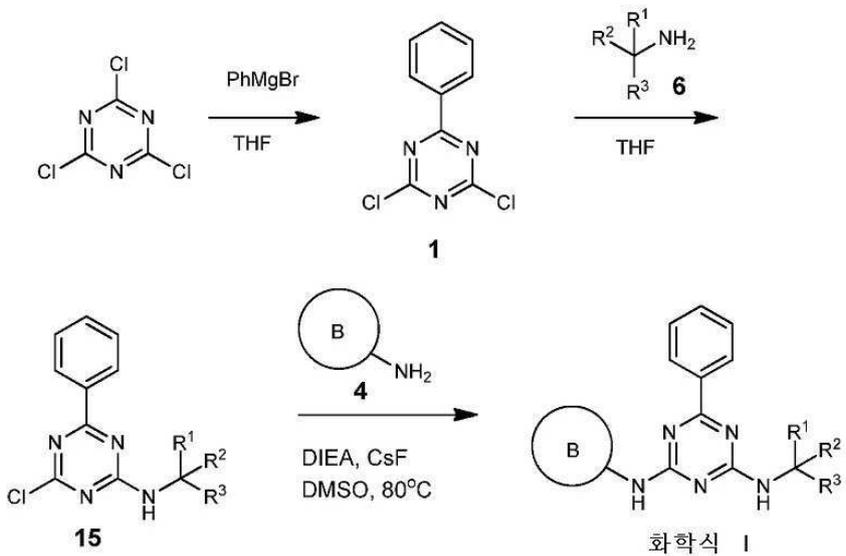


[0911]

[0912] <sup>1</sup>H NMR (메탄올-d<sub>4</sub>) δ: 8.47 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.78 (br.s., 2H), 7.60-7.50 (m, 3H), 7.39 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 7.23 (br.s., 1H), 7.12 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 2.75 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.43 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.12-2.03 (m, 2H). LC-MS: m/z 358.2 (M+H)<sup>+</sup>.

[0913] **실시예 6. 고리 A가 페닐인 화학식 I의 추가의 화합물의 제조.** 이 실시예의 화합물은 이하에 기술된 일반적인 반응식 6에 의해 제조한다.

[0914] **반응식 6**



[0915]

[0916] **실시예 6, 단계 2: tert-부틸-(4-클로로-6-페닐-[1,3,5]트리아진-2-일)-아민의 제조**

[0917] 무수 THF(4ml) 중 2,4-다이클로로-6-페닐-1,3,5-트리아진(500mg, 2.212 mmol)의 용액에 THF(1ml) 중 tert-부틸아민(194.1mg, 2.654mmol)의 용액을 실온에서 N<sub>2</sub> 하에 주사기를 통해서 적가방식으로 첨가하였다. 첨가 후, 이 혼합물을 실온에서 N<sub>2</sub> 하에 2시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 물(5ml)로 반응중지시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 건조 후 농축시켜 tert-부틸-(4-클로로-6-페닐-[1,3 및 5]-트리아진-2-일)-아민을 백색 고체로서 얻었으며, 이것은 정제 없이 다음 단계에서 그대로 사용하였다.

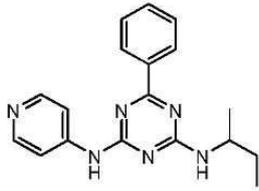
[0918] 다른 아민 6은 또한 위에 기재된 표준 절차를 이용해서 목적으로 하는 중간생성물을 얻었으며, 이것은 또한 추가의 정제 없이 그대로 다음 단계에서 사용하였다.

[0919] **실시예 6, 단계 3: 화합물 227 6-(2-플루오로페닐)-N<sup>2</sup>-아이소프로필-N<sup>4</sup>-(피리딘-4-일)-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민의 제조.** DMSO(4ml) 중 tert-부틸-(4-클로로-6-페닐-[1, 3 및 5] 트리아진-2-일)-아민(186.1mg, 0.71 mmol), 피리딘-4-아민(80mg, 0.85 mmol), CsF(107.85mg, 0.71 mmol) 및 DIEA(275.30mg, 2.13 mmol)의 혼합물을 2시간 동안 80°C로 가열하였다. 이 혼합물을 여과시키고 표준 방법에 의해 정제시켜 6-(2-플루오로페닐)-N<sup>2</sup>-아이소프로필-N<sup>4</sup>-(피리딘-4-일)-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민을 얻었다. 이 화합물은 또한 실시예 4의 단계 3의 절차 A에 의해 제조되었다.

[0920] 본 발명의 일 양상의 추가의 화합물들은 적절한 아민 6 및 적절한 아민 4를 이용해서 반응식 6 및 이 실시예에

기재된 방법에 따라서 제조한다.

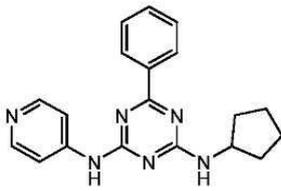
[0921] **화합물 186** - *N*<sup>2</sup>-*sec*-부틸-6-페닐-*N*<sup>4</sup>-(피리딘-4-일)-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민



[0922]

[0923] <sup>1</sup>H NMR (메탄올-d<sub>4</sub>) δ : 8.44-8.33 (m, 4H), 7.92 (m, 2H), 7.54 (t, J = 7.14 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 7.14 Hz, 2H), 4.30-4.09 (m, 1H), 1.66 (m, 2H), 1.28 (d, J = 6.56 Hz, 3H), 1.02 (t, J = 7.29 Hz, 3H). LC-MS: m/z 321.1 (M+H)<sup>+</sup>.

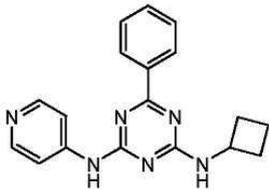
[0924] **화합물 287** - *N*<sup>2</sup>-사이클로펜틸-6-페닐-*N*<sup>4</sup>-(피리딘-4-일)-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민



[0925]

[0926] <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 8.43-8.37 (m, 4H), 8.06-8.02 (m, 2H), 7.52-7.46 (m, 3H), 4.52-4.36 (m, 1H), 2.08 (m, 2H), 1.80-1.62 (m, 6H). LC-MS: m/z 333.1 (M+H)<sup>+</sup>.

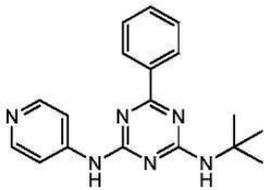
[0927] **화합물 188** - *N*<sup>2</sup>-사이클로부틸-6-페닐-*N*<sup>4</sup>-(피리딘-4-일)-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민



[0928]

[0929] <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 8.50-8.30 (m, 4H), 8.00-7.90 (m, 2H), 7.60-7.40 (m, 3H), 4.55 (m, 1H), 2.45 (m, 2H), 2.10 (m, 2H), 1.80 (m, 2H). LC-MS: m/z 319.1 (M+H)<sup>+</sup>.

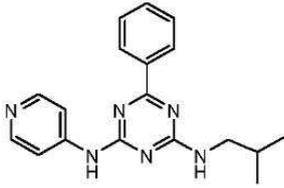
[0930] **화합물 189** - *N*<sup>2</sup>-*tert*-부틸-6-페닐-*N*<sup>4</sup>-(피리딘-4-일)-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민



[0931]

[0932] <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 8.50-8.30 (m, 4H), 8.00-7.90 (m, 2H), 7.60-7.40 (m, 3H), 1.56 (m, 9H). LC-MS: m/z 321.1 (M+H)<sup>+</sup>.

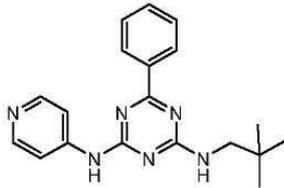
[0933] **화합물 190 - N<sup>2</sup>-아이소부틸-6-페닐-N<sup>4</sup>-(피리딘-4-일)-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민**



[0934]

[0935] <sup>1</sup>H NMR (메탄올-d<sub>4</sub>) δ : 8.35-8.21 (m, 4H), 7.84-7.78 (m, 2H), 7.48-7.34 (m, 3H), 3.30 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 1.96-1.87 (m, 1H), 0.92 (d, J = 6.8 Hz, 6H). LC-MS: m/z 321.0 (M+H)<sup>+</sup>.

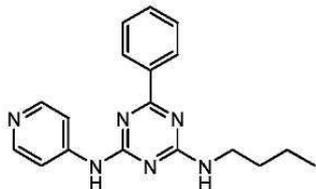
[0936] **화합물 191 - N<sup>2</sup>-테오펜틸-6-페닐-N<sup>4</sup>-(피리딘-4-일)-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민**



[0937]

[0938] <sup>1</sup>H NMR (메탄올-d<sub>4</sub>) δ : 8.57-8.52 (m, 1H), 8.43-8.28 (m, 4H), 7.60-7.37 (m, 3H), 3.36 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 0.94 (d, J = 9.6 Hz, 9H). LC-MS: m/z 335.1 (M+H)<sup>+</sup>.

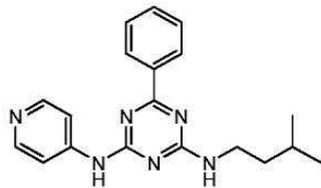
[0939] **화합물 211 - N<sup>2</sup>-부틸-6-페닐-N<sup>4</sup>-(피리딘-4-일)-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민**



[0940]

[0941] <sup>1</sup>H NMR (메탄올-d<sub>4</sub>) δ : 8.37-8.25 (m, 4H), 7.84 (d, J = 6.41 Hz, 2H), 7.46 (t, J = 7.12 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 7.12 Hz, 2H), 3.50-3.41 (m, 2H), 1.61 (m, 2H), 1.40 (m, 2H), 0.93 (t, J = 7.23 Hz, 3H). LC-MS: m/z 321.0 (M+H)<sup>+</sup>.

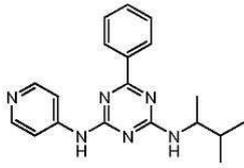
[0942] **화합물 212 - N<sup>2</sup>-아이소펜틸-6-페닐-N<sup>4</sup>-(피리딘-4-일)-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민**



[0943]

[0944] <sup>1</sup>H NMR (메탄올-d<sub>4</sub>) δ : 8.30-8.18 (m, 4H), 7.77 (d, J = 5.98 Hz, 2H), 7.41-7.31 (m, 3H), 3.45-3.36 (m, 2H), 1.60 (m, 1H), 1.45 (m, 2H), 0.86 (d, J = 6.52 Hz, 3H). LC-MS: m/z 335.1 (M+H)<sup>+</sup>.

[0945] **화합물 213** - *N*<sup>2</sup>-(3-메틸뷰탄-2-일)-6-페닐-*N*<sup>4</sup>-(피리딘-4-일)-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민



[0946]

[0947] <sup>1</sup>H NMR (메탄올-d<sub>4</sub>) δ : 8.33-8.23 (m, 4H), 7.85-7.80 (m, 2H), 7.44 (t, J = 7.03 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 7.03 Hz, 2H), 4.14-3.97 (m, 1H), 1.83 (m, 1H), 1.14 (d, J = 6.69 Hz, 3H), 0.94-0.90 (m, 6H). LC-MS: m/z 335.1 (M+H)<sup>+</sup>.

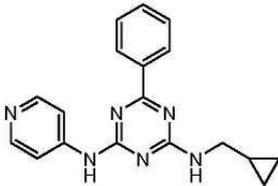
[0948] **화합물 215** - 6-페닐-*N*<sup>2</sup>-(피리딘-4-일)-*N*<sup>4</sup>-(2,2,2-트라이플루오로에틸)-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민



[0949]

[0950] <sup>1</sup>H NMR (메탄올-d<sub>4</sub>) δ : 8.44 (m, 2H), 8.36 (m, 2H), 7.90 (m, 2H), 7.55 (t, J = 7.32 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 7.32 Hz, 2H), 4.35-4.20 (m, 2H). LC-MS: m/z 346.9 (M+H)<sup>+</sup>.

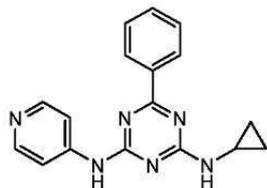
[0951] **화합물 216** - *N*<sup>2</sup>-(사이클로프로필메틸)-6-페닐-*N*<sup>4</sup>-(피리딘-4-일)-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민



[0952]

[0953] <sup>1</sup>H NMR (메탄올-d<sub>4</sub>) δ : 8.43-8.32 (m, 4H), 7.91 (m, 2H), 7.53 (t, J = 7.21 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 7.21 Hz, 2H), 3.43-3.36 (m, 2H), 1.18 (m, 1H), 0.54 (m, 2H), 0.32 (m, 2H). LC-MS: m/z 319.0 (M+H)<sup>+</sup>.

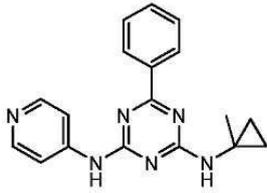
[0954] **화합물 217** - *N*<sup>2</sup>-사이클로프로필-6-페닐-*N*<sup>4</sup>-(피리딘-4-일)-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민



[0955]

[0956] <sup>1</sup>H NMR (메탄올-d<sub>4</sub>) δ : 8.46-8.33 (m, 4H), 8.01-7.91 (m, 2H), 7.54-7.44 (m, 3H), 2.88-2.99 (m, 1H), 0.87 (m, 2H), 0.64 (m, 2H). LC-MS: m/z 305.0 (M+H)<sup>+</sup>.

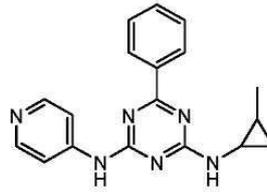
[0957] **화합물 218** - *N*<sup>2</sup>-(1-메틸사이클로프로필)-6-페닐-*N*<sup>4</sup>-(피리딘-4-일)-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민



[0958]

[0959] <sup>1</sup>H NMR (메탄올-d<sub>4</sub>) δ : 8.51-8.33 (m, 4H), 8.05-7.90 (m, 2H), 7.54-7.44 (m, 3H), 1.54 (s, 3H), 0.91-0.77 (m, 4H). LC-MS: m/z 319.0 (M+H)<sup>+</sup>.

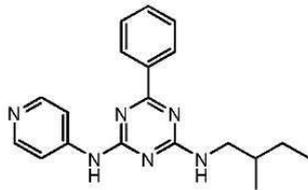
[0960] **화합물 219** - *N*<sup>2</sup>-(2-메틸사이클로프로필)-6-페닐-*N*<sup>4</sup>-(피리딘-4-일)-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민



[0961]

[0962] <sup>1</sup>H NMR (메탄올-d<sub>4</sub>) δ : 8.57-8.40 (m, 4H), 7.98-8.09 (m, 2H), 7.59 (t, J = 7.23 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 7.23 Hz, 2H), 2.66 (m, 1H), 1.29 (d, J = 5.43 Hz, 3H), 1.05 (m, 1H), 0.91 (m, 1H), 0.70 (m, 1H). LC-MS: m/z 319.2 (M+H)<sup>+</sup>.

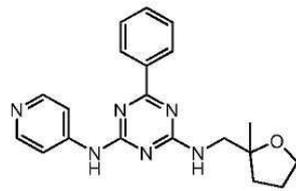
[0963] **화합물 220** - *N*<sup>2</sup>-(2-메틸뷰틸)-6-페닐-*N*<sup>4</sup>-(피리딘-4-일)-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민



[0964]

[0965] <sup>1</sup>H NMR (메탄올-d<sub>4</sub>) δ : 8.47 (m, 2H), 8.39 (d, J = 5.80 Hz, 2H), 7.97 (m, 2H), 7.59 (t, J = 6.44 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 6.44 Hz, 2H), 3.58-3.29 (m, 2H), 1.85 (m, 1H), 1.60 (m, 1H), 1.32 (m, 1H), 1.06-1.02 (m, 6H). LC-MS: m/z 335.2 (M+H)<sup>+</sup>.

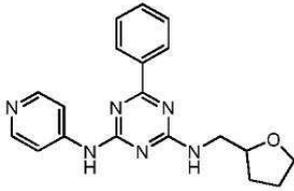
[0966] **화합물 221** - *N*<sup>2</sup>-((2-메틸테트라하이드로퓨란-2-일)메틸)-6-페닐-*N*<sup>4</sup>-(피리딘-4-일)-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민



[0967]

[0968] <sup>1</sup>H NMR (메탄올-d<sub>4</sub>) δ : 8.51-8.41 (m, 4H), 7.99 (m, 2H), 7.61 (t, J = 7.22 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 7.22 Hz, 2H), 3.98 (m, 2H), 3.78-3.65 (m, 2H), 2.10-1.80 (m, 4H), 1.36 (s, 3H). LC-MS: m/z 363.1 (M+H)<sup>+</sup>.

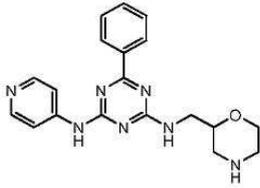
[0969] **화합물 222 - 6-페닐- $N^2$ -(피리딘-4-일)- $N^4$ -((테트라하이드로퓨란-2-일)메틸)-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민**



[0970]

[0971]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$ : 8.53-8.42 (m, 4H), 8.02 (m, 2H), 7.62 (t,  $J$  = 7.21 Hz, 1H), 7.56 (t,  $J$  = 7.21 Hz, 2H), 4.27 (m, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.86 (q,  $J$  = 7.23 Hz, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 2.17-1.83 (m, 4H). LC-MS:  $m/z$  349.2 (M+H) $^+$ .

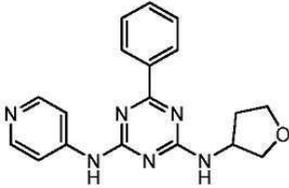
[0972] **화합물 234 -  $N^2$ -(몰폴린-2-일메틸)-6-페닐- $N^4$ -(피리딘-4-일)-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민**



[0973]

[0974]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.42 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 8.39-8.32 (m, 3H), 7.89 (d,  $J$  = 4.8 Hz, 2H), 7.51 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 1H), 7.48-7.44 (m, 2H), 3.90-3.87 (m, 1H), 3.76-3.74 (m, 1H), 3.63-3.52 (m, 3H), 2.99-2.96 (m, 1H), 2.81-2.78 (m, 2H), 2.62-2.53 (m, 1H). LC-MS:  $m/z$  364.0 (M+H) $^+$ .

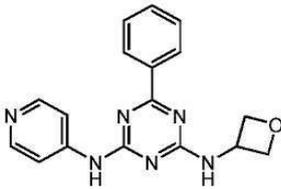
[0975] **화합물 235 - 6-페닐- $N^2$ -(피리딘-4-일)- $N^4$ -((테트라하이드로퓨란-3-일)-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민**



[0976]

[0977]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 9.8-10.0 (m, 1H), 8.1-8.4 (m, 4H), 7.9-8.1 (m, 1H), 7.6-7.8 (m, 2H), 7.3-7.5 (m, 3H), 4.3-4.6 (m, 1H), 3.75-3.85 (m, 1H), 3.7-3.75 (m, 1H), 3.55-3.65 (m, 1H), 3.45-3.55 (m, 1H), 2.0-2.15 (m, 1H),  $\delta$  1.75-1.85 (m, 1H). LC-MS:  $m/z$  335.1 (M+H) $^+$ .

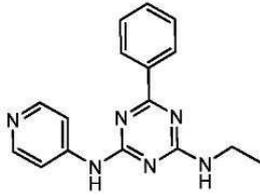
[0978] **화합물 236 -  $N^2$ -(옥세탄-3-일)-6-페닐- $N^4$ -(피리딘-4-일)-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민**



[0979]

[0980]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$ : 8.3-8.5 (m, 4H), 7.8-8.0 (m, 2H), 7.45-7.6 (m, 3H), 5.15-5.4 (m, 1H), 5.03 (t,  $J$  = 6.8 Hz, 2H), 4.76 (t,  $J$  = 6.4 Hz, 2H). LC-MS:  $m/z$  320.9 (M+H) $^+$ .

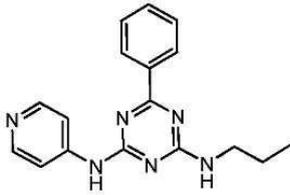
[0981] **화합물 248 - N<sup>2</sup>-에틸-6-페닐-N<sup>4</sup>-(피리딘-4-일)-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민**



[0982]

[0983] <sup>1</sup>H NMR (CDC13) δ : 8.50 (m, 2H), 8.43-8.32 (m, 2H), 7.65 (m, 2H), 7.55-7.46 (m, 3H), 7.20-7.08 (m, 1H), 5.45-5.29 (m, 1H), 3.66-3.54 (m, 2H), 1.32 (t, J = 7.25 Hz, 3H). LC-MS: m/z 292.9 (M+H)<sup>+</sup>.

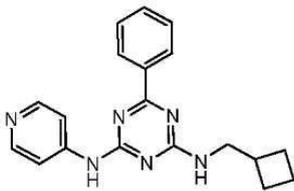
[0984] **화합물 249 - 6-페닐-N<sup>2</sup>-프로필-N<sup>4</sup>-(피리딘-4-일)-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민**



[0985]

[0986] <sup>1</sup>H NMR (메탄올-d<sub>4</sub>) δ : 8.46-8.35 (m, 4H), 7.96 (m, 2H), 7.55 (t, J = 7.25 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 7.25 Hz, 2H), 3.56-3.45 (m, 2H), 1.73 (m, 2H), 1.05 (t, J = 7.35 Hz, 3H). LC-MS: m/z 307.0 (M+H)<sup>+</sup>.

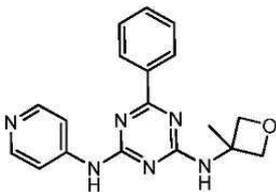
[0987] **화합물 250 - N<sup>2</sup>-(사이클로뷰틸메틸)-6-페닐-N<sup>4</sup>-(피리딘-4-일)-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민**



[0988]

[0989] <sup>1</sup>H NMR (메탄올-d<sub>4</sub>) δ : 8.29-8.48 (m, 4H), 7.88-7.95 (m, 2H), 7.49-7.51 (m, 3H), 3.48-3.61 (m, 2H), 2.60-2.75 (m, 1H), 2.08-2.18 (m, 2H), 1.75-2.00 (m, 4H). LC-MS: m/z 332.4 (M+H)<sup>+</sup>.

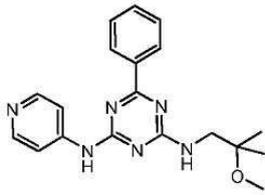
[0990] **화합물 251 - N<sup>2</sup>-(3-메틸옥세탄-3-일)-6-페닐-N<sup>4</sup>-(피리딘-4-일)-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민**



[0991]

[0992] <sup>1</sup>H NMR (메탄올-d<sub>4</sub>) δ : 8.3-8.5 (m, 4H), 7.8-8.0 (m, 2H), 7.4-7.6 (m, 3H), 4.96 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 4.60 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 1.81 (s, 3H). LC-MS: m/z 334.9 (M+H)<sup>+</sup>.

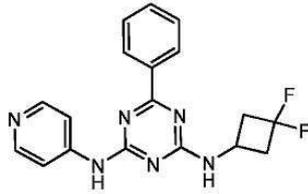
[0993] **화합물 252** - *N*<sup>2</sup>-(2-메톡시-2-메틸프로필)-6-페닐-*N*<sup>4</sup>-(피리딘-4-일)-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민



[0994]

[0995] <sup>1</sup>H NMR (메탄올-d<sub>4</sub>) δ : 8.30-8.49 (m, 4H), 7.88-7.98 (m, 2H), 7.46-7.51 (m, 3H), 3.62 (s, 1H), 3.70 (s, 2H), 3.30 (s, 3H), 1.25 (s, 6H). LC-MS: m/z 350.43 (M+H)<sup>+</sup>.

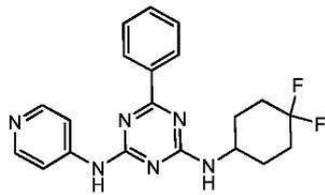
[0996] **화합물 253** - *N*<sup>2</sup>-(3,3-다이플루오로사이클로뷰틸)-6-페닐-*N*<sup>4</sup>-(피리딘-4-일)-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민



[0997]

[0998] <sup>1</sup>H NMR (메탄올-d<sub>4</sub>) δ : 8.27-8.18 (m, 4H), 7.73 (m, 2H), 7.37 (t, J = 6.92 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 6.92 Hz, 2H), 4.34-4.26 (m, 1H), 2.89 (m, 2H), 2.53 (m, 2H). LC-MS: m/z 354.9 (M+H)<sup>+</sup>.

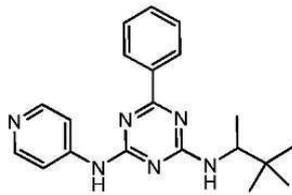
[0999] **화합물 254** - *N*<sup>2</sup>-(4,4-다이플루오로사이클로헥실)-6-페닐-*N*<sup>4</sup>-(피리딘-4-일)-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민



[1000]

[1001] <sup>1</sup>H NMR (메탄올-d<sub>4</sub>) δ : 8.47-8.35 (m, 4H), 7.93 (m, 2H), 7.56 (t, J = 7.19 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 7.19 Hz, 2H), 4.28-4.12 (m, 1H), 1.76-2.18 (m, 8H). LC-MS: m/z 383.1 (M+H)<sup>+</sup>.

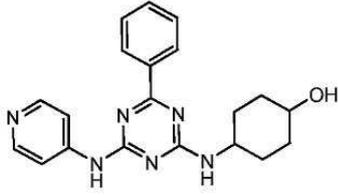
[1002] **화합물 255** - *N*<sup>2</sup>-(3,3-다이메틸뷰탄-2-일)-6-페닐-*N*<sup>4</sup>-(피리딘-4-일)-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민



[1003]

[1004] <sup>1</sup>H NMR (메탄올-d<sub>4</sub>) δ : 8.33-8.42 (m, 4H), 7.91-7.96 (m, 2H), 7.46-7.53 (m, 3H), 1.36 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 1.21 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.01 (s, 9H). LC-MS: m/z 349.1 (M+H)<sup>+</sup>.

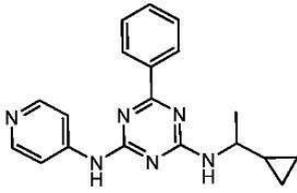
[1005] **화합물 256 - 4-(4-페닐-6-(피리딘-4-일아미노)-1,3,5-트리아진-2-일아미노)사이클로헥산올**



[1006]

[1007]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$ : 8.56-8.30 (m, 4H), 7.90 (d,  $J$  = 5.5 Hz, 2H), 7.53-7.44 (m, 3H), 3.85-4.1 (m, 1H), 3.62 (s, 1H), 2.15 (s, 2H), 2.03 (s, 2H), 1.46-1.35 (m, 4H). LC-MS:  $m/z$  363.2 (M+H) $^+$ .

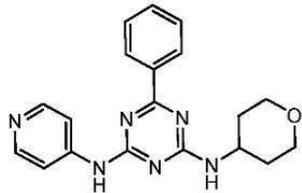
[1008] **화합물 257 -  $N^2$ -(1-사이클로프로필에틸)-6-페닐- $N^4$ -(피리딘-4-일)-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민**



[1009]

[1010]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$ : 8.40-8.34 (m, 4H), 7.94-7.90 (d,  $J$  = 16 Hz, 3H), 7.53-7.45 (m, 3H), 4.59 (br.s., 1H), 3.75-3.68 (m, 1H), 1.36-1.35 (d,  $J$  = 4 Hz, 1H), 1.05 (br.s., 1H), 0.59-0.47 (m, 3H), 0.3 (br.s., 1H). LC-MS:  $m/z$  333.2 (M+H) $^+$ .

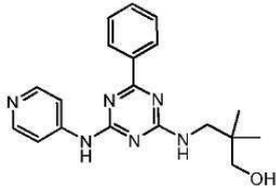
[1011] **화합물 258 - 6-페닐- $N^2$ -(피리딘-4-일)- $N^4$ -(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민**



[1012]

[1013]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$ : 9.38 (m, 2H), 8.54 (m, 2H), 7.65-7.53 (m, 3H), 7.03 (m, 2H), 4.39-4.30 (m, 1H), 4.05 (m, 2H), 3.64 (m, 2H), 2.06 (m, 2H), 1.73 (m, 2H). LC-MS:  $m/z$  349.2 (M+H) $^+$ .

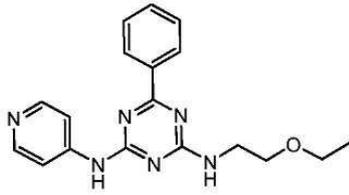
[1014] **화합물 259 - 2,2-다이메틸-3-(4-페닐-6-(피리딘-4-일아미노)-1,3,5-트리아진-2-일아미노)프로판-1-올**



[1015]

[1016]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$ : 9.38 (m, 2H), 8.54 (m, 2H), 7.65-7.53 (m, 3H), 7.03 (m, 2H), 4.39-4.30 (m, 1H), 4.05 (m, 2H), 3.64 (m, 2H), 2.06 (m, 2H), 1.73 (m, 2H). LC-MS:  $m/z$  349.2 (M+H) $^+$ .

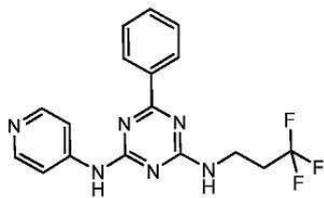
[1017] **화합물 262 - N<sup>2</sup>-(2-에톡시에틸)-6-페닐-N<sup>4</sup>-(피리딘-4-일)-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민**



[1018]

[1019] <sup>1</sup>H NMR (메탄올-d<sub>4</sub>) δ : 8.46-8.35 (m, 4H), 7.93-7.91 (d, J = 6 Hz, 2H), 7.55-7.47 (m, 3H), 4.93-4.63 (m, 3H), 4.63 (br.s., 1H), 3.77-3.70 (m, 4H), 3.62-3.57 (m, 2H), 1.23 (t, J = 6.8 Hz, 3H). LC-MS: m/z 336.9 (M+H)<sup>+</sup>.

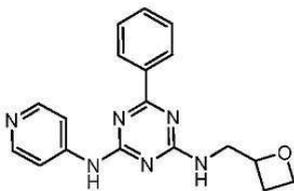
[1020] **화합물 263 - 6-페닐-N<sup>2</sup>-(피리딘-4-일)-N<sup>4</sup>-(3,3,3-트라이플루오로프로필)-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민**



[1021]

[1022] <sup>1</sup>H NMR (메탄올-d<sub>4</sub>) δ : 8.35-8.47 (m, 4H), 7.90-7.93 (m, 2H), 7.46-7.56 (m, 3H), 3.75-3.82 (m, 2H), 2.57-2.65 (m, 2H). LC-MS: m/z 361.0 (M+H)<sup>+</sup>.

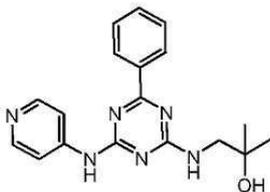
[1023] **화합물 264 - N<sup>2</sup>-(옥세탄-2-일메틸)-6-페닐-N<sup>4</sup>-(피리딘-4-일)-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민**



[1024]

[1025] <sup>1</sup>H NMR (CDC13) δ : 8.47 (d, J = 5.41 Hz, 2H), 8.36 (m, 2H), 7.63 (m, 2H), 7.52 (t, J = 6.84 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 6.84 Hz, 2H), 7.18 (m, 1H), 6.25-5.92 (m, 1H), 5.09 (m, 1H), 4.65 (m, 2H), 3.87-3.67 (m, 2H), 2.62 (m, 2H). LC-MS: m/z 335.2 (M+H)<sup>+</sup>.

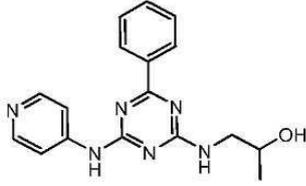
[1026] **화합물 265 - 2-메틸-1-(4-페닐-6-(피리딘-4-일아미노)-1,3,5-트리아진-2-일아미노)프로판-2-올**



[1027]

[1028] <sup>1</sup>H NMR (CDC13) δ : 8.51 (m, 2H), 8.36 (d, J = 7.70 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 4.74 Hz, 2H), 7.55 (t, J = 7.70 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 7.70 Hz, 2H), 7.21 (m, 1H), 5.86 (m, 1H), 3.59 (m, 2H), 1.33 (s, 6H). LC-MS: m/z 337.3 (M+H)<sup>+</sup>.

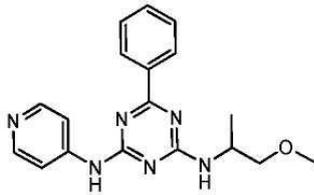
[1029] **화합물 271 - 1-(4-페닐-6-(피리딘-4-일아미노)-1,3,5-트리아진-2-일아미노)프로판-2-올**



[1030]

[1031]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$ : 9.38-9.44 (m, 2H), 8.54-8.59 (m, 2H), 7.55-7.64 (m, 3H), 7.01-7.05 (m, 2H), 4.00-4.06 (m, 1H), 3.59-3.67 (m, 2H), 1.29-1.30 (d, J = 6.4 Hz, 3H). LC-MS: m/z 323.1 (M+H) $^+$ .

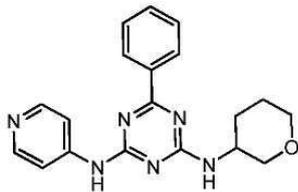
[1032] **화합물 272 - N<sup>2</sup>-(1-메톡시프로판-2-일)-6-페닐-N<sup>4</sup>-(피리딘-4-일)-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민**



[1033]

[1034]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$ : 8.39-8.45 (m, 4H), 7.97-8.01 (m, 2H), 7.48-7.50 (m, 3H), 4.35-4.62 (m, 1H), 3.57-3.61 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 1.32-1.33 (d, J = 4.0 Hz, 3H). LC-MS: m/z 337.1 (M+H) $^+$ .

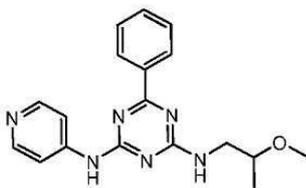
[1035] **화합물 273 - 6-페닐-N<sup>2</sup>-(피리딘-4-일)-N<sup>4</sup>-(테트라하이드로-2H-피란-3-일)-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민**



[1036]

[1037]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$ : 9.36-9.41 (m, 2H), 8.53-8.57 (m, 2H), 7.53-7.66 (m, 3H), 7.01-7.05 (m, 2H), 4.17-4.39 (m, 1H), 4.02-4.11 (m, 1H), 3.83-3.91 (m, 1H), 2.10-2.20 (m, 1H), 1.77-1.80 (m, 3H). LC-MS: m/z 349.2 (M+H) $^+$ .

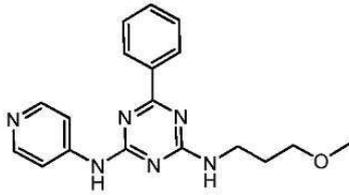
[1038] **화합물 274 - N<sup>2</sup>-(2-메톡시프로필)-6-페닐-N<sup>4</sup>-(피리딘-4-일)-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민**



[1039]

[1040]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$ : 9.29-9.33 (m, 2H), 8.48-8.52 (m, 2H), 7.52-7.61 (m, 3H), 6.98-7.01 (m, 2H), 3.55-3.78 (m, 3H), 3.44 (s, 3H), 1.26-1.27 (d, J = 4.0 Hz, 3H). LC-MS: m/z 337.2 (M+H) $^+$ .

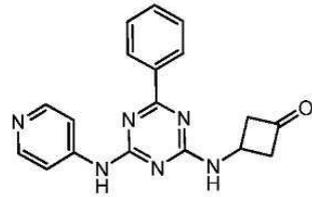
[1041] **화합물 275 - N<sup>2</sup>-(3-메톡시프로필)-6-페닐-N<sup>4</sup>-(피리딘-4-일)-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민**



[1042]

[1043] <sup>1</sup>H NMR (메탄올-d<sub>4</sub>) δ : 8.36-8.41 (m, 4H), 7.93-7.95 (m, 2H), 7.49-7.51 (m, 3H), 3.54-3.60 (m, 4H), 3.38 (s, 3H), 1.95-1.98 (m, 2H). LC-MS: m/z 337.1 (M+H)<sup>+</sup>.

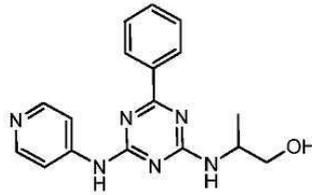
[1044] **화합물 276 - 3-(4-페닐-6-(피리딘-4-일아미노)-1,3,5-트리아진-2-일아미노)사이클로뷰타논**



[1045]

[1046] <sup>1</sup>H NMR (메탄올-d<sub>4</sub>) δ : 8.39-8.44 (m, 4H), 7.97 (s, 2H), 7.48-7.56 (m, 3H), 4.70-4.80 (m, 1H), 3.51-3.58 (m, 2H), 3.20-3.30 (m, 2H). LC-MS: m/z 333.0 (M+H)<sup>+</sup>.

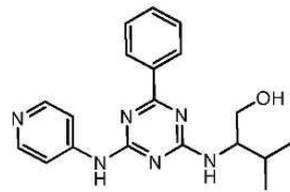
[1047] **화합물 278 - 2-(4-페닐-6-(피리딘-4-일아미노)-1,3,5-트리아진-2-일아미노)프로판-1-올**



[1048]

[1049] <sup>1</sup>H NMR (메탄올-d<sub>4</sub>) δ : 9.28-9.33 (m, 2H), 8.46-8.51 (m, 2H), 7.49-7.54 (m, 3H), 6.95-6.99 (m, 2H), 4.30-4.55 (m, 1H), 3.68-3.72 (m, 2H), 1.34 (t, J = 6.8Hz, 1H). LC-MS: m/z 323.0 (M+H)<sup>+</sup>.

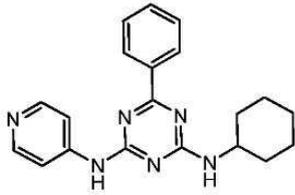
[1050] **화합물 279 - 3-메틸-2-(4-페닐-6-(피리딘-4-일아미노)-1,3,5-트리아진-2-일아미노)뷰탄-1-올**



[1051]

[1052] <sup>1</sup>H NMR (메탄올-d<sub>4</sub>) δ : 9.23-9.26 (m, 2H), 8.4 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.41-7.5 (m, 3H), 6.89 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 4.1-4.3 (m, 1H), 3.6-3.8 (m, 1H), 1.9-2.1 (m, 1H), 0.9-1.1 (m, 6H). LC-MS: m/z 351.1 (M+H)<sup>+</sup>.

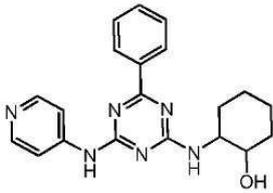
[1053] **화합물 280 - N<sup>2</sup>-사이클로헥실-6-페닐-N<sup>4</sup>-(피리딘-4-일)-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민**



[1054]

[1055] <sup>1</sup>H NMR (메탄올-d<sub>4</sub>) δ : 9.34 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 8.51 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.50-7.63 (m, 3H), 6.98-7.03 (m, 2H), 4.0-4.2 (m, 1H), 2.08 (t, J = 12 Hz, 2H), 1.85-1.87 (m, 2H), 1.52-1.53 (m, 1H), 1.28-1.51 (m, 5H). LC-MS: m/z 347.1 (M+H)<sup>+</sup>.

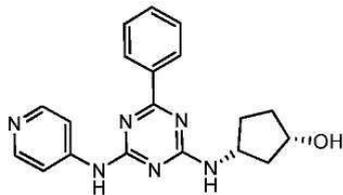
[1056] **화합물 282 - 2-(4-페닐-6-(피리딘-4-일아미노)-1,3,5-트리아진-2-일아미노)사이클로헥산올**



[1057]

[1058] <sup>1</sup>H NMR (메탄올-d<sub>4</sub>) δ : 9.18 (m 2H), 8.32 (m, 3H), 7.46-7.32 (m, 3H), 6.82 (m, 2H), 4.13-4.02 (m, 1H), 3.96-3.90 (m, 1H), 1.71-1.30 (m, 8H). LC-MS: m/z 363.0 (M+H)<sup>+</sup>.

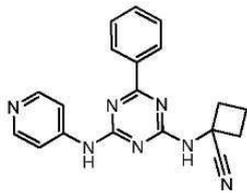
[1059] **화합물 283 - (1S,3R)-3-(4-페닐-6-(피리딘-4-일아미노)-1,3,5-트리아진-2-일아미노)사이클로펜탄올**



[1060]

[1061] <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 9.37-9.22 (m, 2H), 9.18 (m, 2H), 8.88-8.69 (m, 1H), 8.54-8.44 (m, 2H), 7.71-7.57 (m, 3H), 7.04 (d, J = 7.85 Hz, 2H), 4.44 (m, 1H), 4.18 (m, 1H), 2.33-1.54 (m, 6H). LC-MS: m/z 49.1 (M+H)<sup>+</sup>.

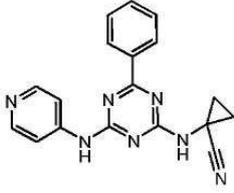
[1062] **화합물 284 - 1-(4-페닐-6-(피리딘-4-일아미노)-1,3,5-트리아진-2-일아미노)사이클로뷰탄카보나이트릴**



[1063]

[1064] <sup>1</sup>H NMR (메탄올-d<sub>4</sub>) δ : 8.47 (m, 2H), 8.38 (m, 2H), 7.95 (m, 2H), 7.57 (t, J = 6.74 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 6.74 Hz, 2H), 2.88 (m, 2H), 2.57 (m, 2H), 2.22 (m, 2H). LC-MS: m/z 344.0 (M+H)<sup>+</sup>.

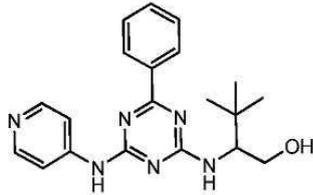
[1065] **화합물 285 - 1-(4-페닐-6-(피리딘-4-일아미노)-1,3,5-트리아진-2-일아미노)사이클로프로판카보나이트릴**



[1066]

[1067]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올-d<sub>4</sub>)  $\delta$ : 9.46-9.35 (m, 2H), 8.71-8.55 (m, 2H), 7.70-7.54 (m, 3H), 7.09-7.01 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.46 (m, 2H). LC-MS: m/z 330.0 (M+H)<sup>+</sup>.

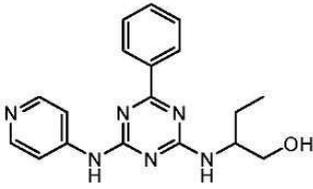
[1068] **화합물 286 - 3,3-다이메틸-2-(4-페닐-6-(피리딘-4-일아미노)-1,3,5-트리아진-2-일아미노)뷰탄-1-올**



[1069]

[1070]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올-d<sub>4</sub>)  $\delta$ : 9.43 (m, 2H), 8.59 (m, 2H), 7.67-7.55 (m, 3H), 7.05 (m, 2H), 4.53-4.30 (m, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 1.09 (s, 9H). LC-MS: m/z 365.1 (M+H)<sup>+</sup>.

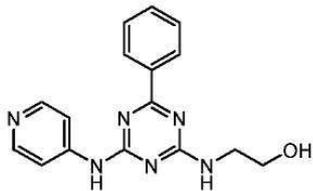
[1071] **화합물 291 - 2-(4-페닐-6-(피리딘-4-일아미노)-1,3,5-트리아진-2-일아미노)뷰탄-1-올**



[1072]

[1073]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올-d<sub>4</sub>)  $\delta$ : 9.38 (m, 2H), 8.54 (m, 2H), 7.65-7.51 (m, 3H), 7.01 (m, 2H), 4.37-4.22 (m, 1H), 3.71 (m, 2H), 1.73 (m, 2H), 1.04 (m, 3H). LC-MS: m/z 337.1 (M+H)<sup>+</sup>.

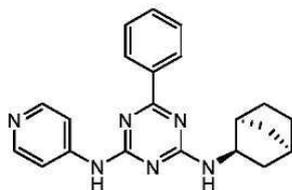
[1074] **화합물 294 - 2-(4-페닐-6-(피리딘-4-일아미노)-1,3,5-트리아진-2-일아미노)에탄올**



[1075]

[1076]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올-d<sub>4</sub>)  $\delta$ : 9.40 (m, 2H), 8.56 (m, 2H), 7.65-7.53 (m, 3H), 7.03 (m, 2H), 3.84-3.72 (m, 4H). LC-MS: m/z 309.0 (M+H)<sup>+</sup>.

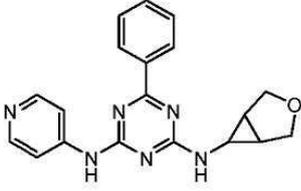
[1077] **화합물 295 - N<sup>2</sup>-((1S,2R,4R)-바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-일)-6-페닐-N<sup>1</sup>-(피리딘-4-일)-1,3,5-트리아진-2,4-디아민**



[1078]

[1079]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 10.03 (br. s., 1H), 8.41-8.31 (m, 4H), 8.03-7.85 (m, 3H), 7.59-7.52 (m, 3H), 4.30-4.10 (m, 1H), 2.33-2.09 (m, 1H), 2.05-1.90 (m, 1H), 1.66-1.19 (m, 8H). LC-MS:  $m/z$  359.2 (M+H) $^+$ .

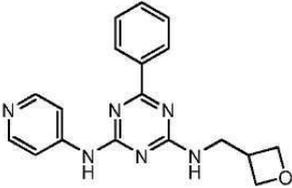
[1080] **화합물 297** -  $N^2$ -(3-옥사바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)-6-페닐- $N^4$ -(피리딘-4-일)-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민



[1081]

[1082]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 10.10 (br. s., 1H), 8.41-8.38 (m, 4H), 8.32-8.00 (m, 1H), 7.95-7.85 (m, 2H), 7.58-7.53 (m, 3H), 3.97 (m, 2H), 3.73 (m, 2H), 2.70-2.55(m, 1H), 1.96 (m, 2H). LC-MS:  $m/z$  347.0 (M+H) $^+$ .

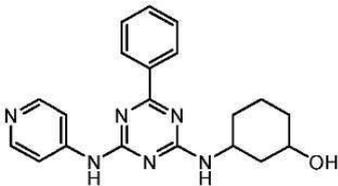
[1083] **화합물 300** -  $N^2$ -(옥세탄-3-일메틸)-6-페닐- $N^4$ -(피리딘-4-일)-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민



[1084]

[1085]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$ : 8.38-8.30 (m, 4H), 7.89 (m, 2H), 7.53-7.44 (m, 3H), 4.83 (m, 2H), 4.56 (m, 2H), 3.83 (m, 2H), 3.35(m, 1H). LC-MS:  $m/z$  335.0 (M+H) $^+$ .

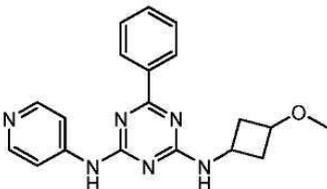
[1086] **화합물 304** - 3-(4-페닐-6-(피리딘-4-일아미노)-1,3,5-트리아진-2-일아미노)사이클로헥산올



[1087]

[1088]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$ : 8.33-8.44 (m, 4H), 7.90-7.93 (m, 2H), 7.46-7.54 (m, 3H), 3.9-4.2 (m, 1H), 3.6-3.8 (m, 1H), 2.35-2.38 (m, 1H), 1.87-2.06 (m, 3H), 1.26-1.36 (m, 4H). LC-MS:  $m/z$  363.2 (M+H) $^+$ .

[1089] **화합물 305** -  $N^2$ -(3-메톡시사이클로뷰틸)-6-페닐- $N^4$ -(피리딘-4-일)-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민



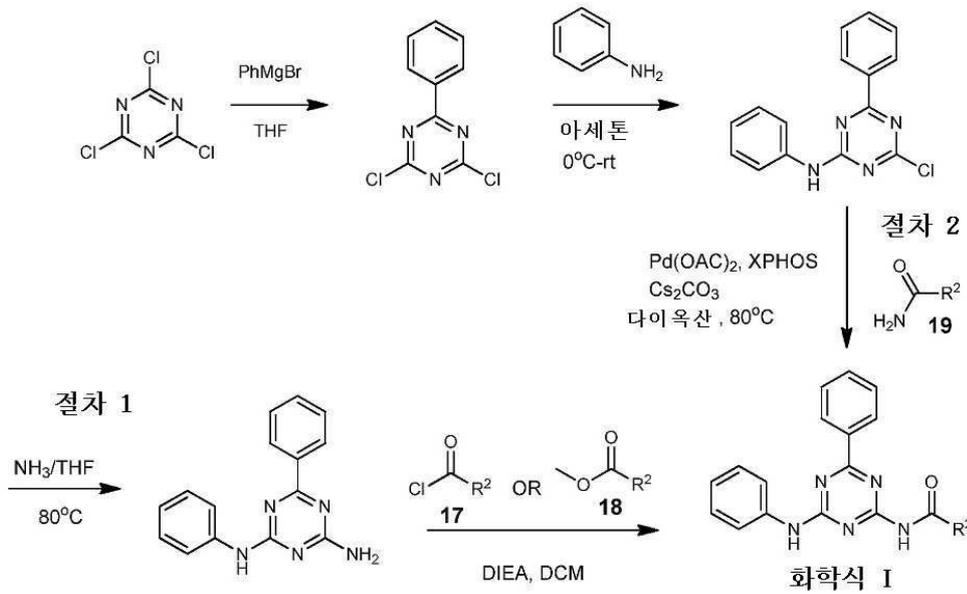
[1090]

[1091]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$ : 9.32-9.38 (m, 2H), 8.49-8.54 (m, 2H), 7.49-7.62 (m, 3H), 6.98-7.01 (m, 2H), 4.2-4.6 (m, 1H), 3.7-4.1 (m, 1H), 3.3 (br. s., 1H), 2.83-2.84 (m, 1H), 2.47-2.50 (m, 1H), 2.36-2.38 (m, 1H), 2.0-2.04 (m, 1H). LC-MS:  $m/z$  349.2 (M+H) $^+$ .

[1092] 실시예 7. R<sup>1</sup>과 R<sup>3</sup>이 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 합쳐져서 C(=O)를 형성하는 화학식 I의 화합물의 제조.

이 실시예의 화합물은 이하에 기술된 바와 같은 일반적인 반응식 7의 절차 1 또는 2에 의해 제조하였다.

[1093] 반응식 7



[1094]

[1095] 실시예 7, 단계 3(절차 1): N<sup>2</sup>,6-다이페닐-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민의 제조. THF(12ml) 중 4-클로로-N,6-다이페닐-1,3,5-트리아진-2-아민(4.0g, 0.14mol) 및 NH<sub>3</sub>.H<sub>2</sub>O(40ml)의 혼합물을 밀봉관에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 80°C에서 16시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 에틸 아세테이트(50ml×3)로 추출하였다. 유기 층을 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 농축시켜 N<sup>2</sup>,6-다이페닐-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민을 백색 고체로서 수득하였으며, 이것은 추가의 정제 없이 그대로 다음 단계에서 사용하였다.

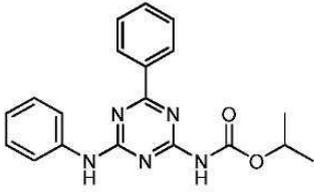
[1096] 화합물 179 - 아이소부틸 4-페닐-6-(페닐-아미노)-1,3,5-트리아진-2-일카바메이트(절차 1, 단계 4, 시약 17)의 제조. 피리딘(60mg, 0.76 mmol)을 DCM(4ml) 중 N<sup>2</sup>,6-다이페닐-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민(100mg, 0.38 mmol)의 용액에 병용 냉각 하에 적가방식으로 첨가하였다. 이어서, 이 혼합물을 0°C에서 15분 동안 교반하고 나서, 아이소부틸 카보노클로리데이트(63mg, 0.46 mmol)를 적가방식으로 첨가하고, 얻어진 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 농축시키고 표준 방법에 의해 정제시켜 아이소부틸 4-페닐-6-(페닐-아미노)-1,3,5-트리아진-2-일카바메이트를 수득하였다.

[1097]

[1098] <sup>1</sup>H NMR (메탄올-d<sub>4</sub>) δ : 8.48 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.82 (br. s., 2H), 7.55-7.46 (m, 3H), 7.36 (br. s., 2H), 7.07 (br. s., 1H), 4.01 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.06-2.00 (m, 1H), 1.01 (d, J = 6.8 Hz, 6H). LC-MS: m/z 364.0 (M+H)<sup>+</sup>

[1099] 본 발명의 일 양상의 기타 화합물들은 실시예 7, 절차 1, 이 실시예의 단계 4 및 적절한 클로리데이트 17을 이용하여 마찬가지로 제조하였다.

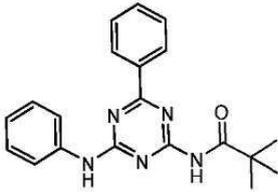
[1100] **화합물 160 - 아이소프로필 4-페닐-6-(페닐아미노)-1,3,5-트리아진-2-일카바메이트**



[1101]

[1102]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 10.48 (br.s., 1H), 10.12 (br.s., 1H), 8.38 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 8.02 (br.s., 2H), 7.61-7.53 (m, 3H), 7.33 (br.s., 2H), 7.04 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 4.98 (t,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 1.30 (d,  $J = 6.0$  Hz, 6H). LC-MS:  $m/z$  350.1 (M+H) $^+$

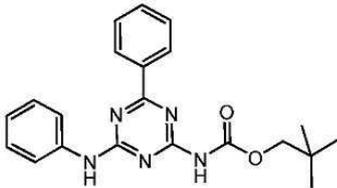
[1103] **화합물 183 - N-(4-페닐-6-(페닐아미노)-1,3,5-트리아진-2-일)피발아마이드**



[1104]

[1105]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 10.14 (br.s., 1H), 9.95 (br.s., 1H), 8.40 (d,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 8.02 (br.s., 2H), 7.60-7.55 (m, 3H), 7.33 (br.s., 2H), 7.03 (br.s., 1H), 1.27 (s, 9H). LC-MS:  $m/z$  348.0 (M+H) $^+$

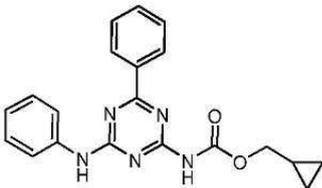
[1106] **화합물 208 - 네오펜틸 4-페닐-6-(페닐아미노)-1,3,5-트리아진-2-일카바메이트**



[1107]

[1108]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 10.57 (br.s., 1H), 10.12 (br.s., 1H), 8.38 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 8.02 (br.s., 2H), 7.62-7.52 (m, 3H), 7.32 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 7.03 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 3.85 (s, 2H), 0.96 (s, 9H). LC-MS:  $m/z$  378.0 (M+H) $^+$

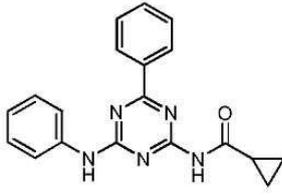
[1109] **화합물 232 - 사이클로프로필메틸 4-페닐-6-(페닐아미노)-1,3,5-트리아진-2-일카바메이트**



[1110]

[1111]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 10.46. (br.s., 1H), 10.12 (br.s., 1H), 8.38 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 8.02 (br.s., 2H), 7.70-7.54 (m, 3H), 7.31 (br.s., 2H), 7.02 (br.s., 1H), 4.00 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 0.88-0.85 (m, 1H), 0.56 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 0.35 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H). LC-MS:  $m/z$  362.0 (M+H) $^+$

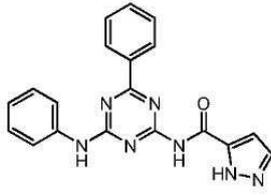
[1112] **화합물 233 - N-(4-페닐-6-(페닐아미노)-1,3,5-트리아진-2-일)사이클로프로판카복사아마이드**



[1113]

[1114]  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 10.89. (br.s., 1H), 10.13 (br.s., 1H), 8.37 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.97 (br.s., 2H), 7.62-7.53 (m, 3H), 7.32 (br.s., 2H), 7.04 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 2.32 (br.s., 1H), 0.90-0.84 (m, 4H). LC-MS: m/z 332.1 (M+H) $^+$

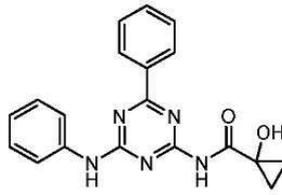
[1115] **화합물 347 - N-(4-페닐-6-(페닐아미노)-1,3,5-트리아진-2-일)-1H-피라졸-5-카복사아마이드**



[1116]

[1117]  $^1\text{H NMR}$  (메탄올- $d_4$ )  $\delta$ : 8.37 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.75 (br.s., 2H), 7.72 (s, 1H), 7.51-7.42 (m, 3H), 7.31 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.03 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H). LC-MS: m/z 358.1 (M+H) $^+$

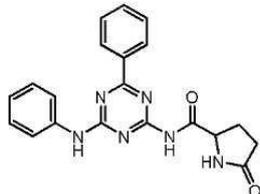
[1118] **화합물 412 - 1-하이드록시-N-(4-페닐-6-(페닐아미노)-1,3,5-트리아진-2-일)사이클로프로판카복사아마이드**



[1119]

[1120]  $^1\text{H NMR}$  (메탄올- $d_4$ )  $\delta$ : 8.36 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.60-7.89 (m, 2H), 7.48-7.39 (m, 3H), 7.29 (br.s., 2H), 7.25 (br.s., 2H), 1.29 (q, J = 4.8 Hz, 2H), 1.06 (q, J = 4.4 Hz, 2H). LC-MS: m/z 347.9 (M+H) $^+$

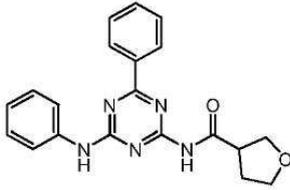
[1121] **화합물 413 - 5-옥소-N-(4-페닐-6-(페닐아미노)-1,3,5-트리아진-2-일)피롤리딘-2-카복사아마이드**



[1122]

[1123]  $^1\text{H NMR}$  (메탄올- $d_4$ )  $\delta$ : 8.33 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.53-7.43 (m, 3H), 7.31 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.03 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 4.12-4.08 (m, 1H), 2.44-2.25 (m, 3H), 2.18-2.10 (m, 1H). LC-MS: m/z 375.2 (M+H) $^+$

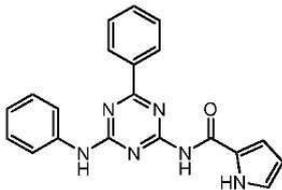
[1124] **화합물 415 - N-(4-페닐-6-(페닐아미노)-1,3,5-트리아진-2-일)테트라하이드로퓨란-3-카복사마이드**



[1125]

[1126]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$ : 8.24 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.55-7.37 (m, 6H), 7.25 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 4.13-4.06 (m, 3H), 3.96 (q,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 3.36 (q,  $J = 7.26$  Hz, 1H), 2.40-2.20 (m, 2H). LC-MS:  $m/z$  362.2 (M+H) $^+$

[1127] **화합물 414 -1H-피롤-2-카복실산 (4-페닐-6-페닐아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-아마이드(절차 1, 단계 4 시약 18)의 제조.** DCE(4ml) 중 (4-아미노-6-페닐-[1,3,5]-트리아진-2-일)-페닐-아민(210.6mg, 0.8 mmol)의 용액에  $\text{Me}_3\text{Al}$ (1ml, 2.0 mmol)을 0°C에서 첨가하였다. 이 혼합물을 50분 동안 교반하고, 실온까지 가온시키고 나서, 1H-피롤-2-카복실산 메틸 에스터(50mg, 0.4 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 80°C에서 48시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을  $\text{H}_2\text{O}$ (5ml)로 희석시키고, EtOAc(5ml×3)로 추출하였다. 유기 층을 합해서  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 농축시켜 조질의 잔사를 얻었으며, 이것을 표준 방법에 의해 정제시켜 1H-피롤-2-카복실산 (4-페닐-6-페닐-아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-아마이드를 수득하였다.

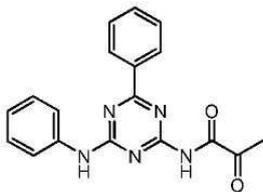


[1128]

[1129]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$ : 8.39 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.75 (br.s., 2H), 7.48-7.40 (m, 3H), 7.29 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 7.07 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 6.99 (s, 2H), 6.18 (t,  $J = 3.6$  Hz, 1H). LC-MS:  $m/z$  357.0 (M+H) $^+$

[1130] 본 발명의 일 양상의 다른 화합물들은 실시예 7, 절차 1, 이 실시예의 단계 4, 트라이메틸알루미늄, 및 적절한 에스터 18을 이용해서 마찬가지로 제조하였다

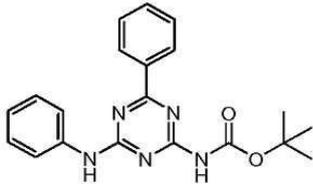
[1131] **2-옥소-N-(4-페닐-6-(페닐아미노)-1,3,5-트리아진-2-일)프로판아마이드**



[1132]

[1133]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 11.30 (s, 1H), 10.34 (s, 1H), 8.24 (d,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 7.82 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.65-7.50 (m, 3H), 7.38 (br.s., 2H), 7.11 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 2.39 (br.s., 3H). LC-MS:  $m/z$  334.2 (M+H) $^+$ .

[1134] **화합물 416 - tert-부틸 4-페닐-6-(페닐아미노)-1,3,5-트리아진-2-일카바메이트의 제조 실시예 7, (절차 2).** 다이옥산(5ml) 중 4-클로로-N,6-다이페닐-1,3,5-트리아진-2-아민(141mg, 0.5 mmol), tert-부틸 카바메이트(69.6mg, 0.6mmol),  $\text{Pd}(\text{AcO})_2$ (24mg, 0.05 mmol), X-phos(67.3mg, 0.1 mmol) 및  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ (326mg, 1 mmol)의 혼합물을  $\text{N}_2$ 로 5분 동안 퍼지시켰다. 이어서, 이 혼합물을 2시간 동안 80°C로 가열하였다. 이 반응 혼합물을 여과시켰다. 여과액을 농축시키고, 표준 방법에 의해 정제시켜 tert-부틸 4-페닐-6-(페닐아미노)-1,3,5-트리아진-2-일카바메이트를 수득하였다.

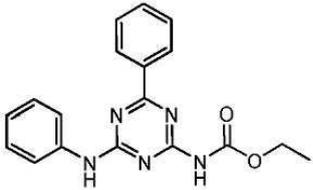


[1135]

[1136]  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 10.24. (br.s., 1H), 10.07 (br.s., 1H), 8.38 (d,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 7.99 (br.s., 2H), 7.62-7.53 (m, 3H), 7.31 (br.s., 2H), 7.04 (t,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 1.51 (s, 9H). LC-MS:  $m/z$  364.2 (M+H) $^+$ .

[1137] 본 발명의 일 양상의 기타 화합물들은 실시예 7, 이 실시예의 절차 2, 및 적절한 아민 19를 이용해서 마찬가지로 제조하였다.

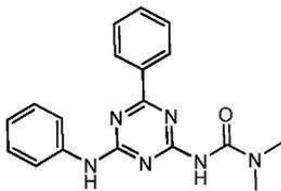
[1138] **화합물 181 - 에틸 4-페닐-6-(페닐아미노)-1,3,5-트리아진-2-일카바메이트**



[1139]

[1140]  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 10.58. (br.s., 1H), 10.12 (br.s., 1H), 8.37 (d,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 8.05. (br.s., 2H), 7.60-7.52 (m, 3H), 7.32 (br.s., 2H), 7.04 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 4.20 (q,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 1.27 (t,  $J = 6.8$  Hz, 1H). LC-MS:  $m/z$  336.2 (M+H) $^+$ .

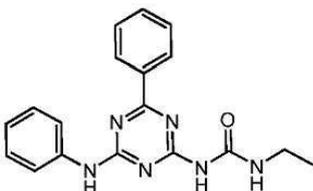
[1141] **화합물 182 - 1,1-다이메틸-3-(4-페닐-6-(페닐아미노)-1,3,5-트리아진-2-일)우레아**



[1142]

[1143]  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 9.59. (br.s., 1H), 9.35 (br.s., 1H), 8.34 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 7.86 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.58-7.51 (m, 3H), 7.31 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 7.02 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 2.97 (s, 6H). LC-MS:  $m/z$  335.0 (M+H) $^+$

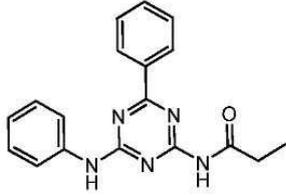
[1144] **화합물 207 - 1-에틸-3-(4-페닐-6-(페닐아미노)-1,3,5-트리아진-2-일)우레아**



[1145]

[1146]  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 10.10. (br.s., 1H), 9.84 (br.s., 1H), 8.30 (d,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 7.73 (br.s., 2H), 7.63-7.53 (m, 3H), 7.38 (br.s., 2H), 7.11 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 3.33 (br.s., 2H), 1.11 (br.s., 3H). LC-MS:  $m/z$  335.2 (M+H) $^+$

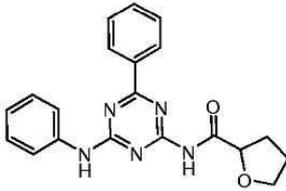
[1147] **화합물 209 - N-(4-페닐-6-(페닐아미노)-1,3,5-트리아진-2-일)프로피온아마이드**



[1148]

[1149]  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 10.53. (br.s., 1H), 10.10 (br.s., 1H), 8.36 (d,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 7.96 (br.s., 2H), 7.62-7.53 (m, 3H), 7.33 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 7.04 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 2.66-2.62 (m, 2H), 1.08 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H). LC-MS:  $m/z$  320.2 (M+H) $^+$

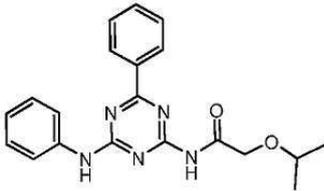
[1150] **화합물 243 - N-(4-페닐-6-(페닐아미노)-1,3,5-트리아진-2-일)테트라하이드로퓨란-2-카복사아마이드**



[1151]

[1152]  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 10.21. (br.s., 2H), 8.38 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 8.00 (br.s., 2H), 7.63-7.53 (m, 3H), 7.34 (br.s., 2H), 7.06 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 4.69 (br.s., 1H), 3.95-3.82 (m, 1H), 4.01-3.97 (m, 1H), 2.32-2.19 (m, 1H), 2.03-1.85 (m, 3H). LC-MS:  $m/z$  362.0 (M+H) $^+$

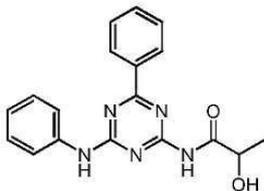
[1153] **화합물 244 - 2-아이소프로폭시-N-(4-페닐-6-(페닐아미노)-1,3,5-트리아진-2-일)아세트아마이드**



[1154]

[1155]  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 10.35. (br.s., 1H), 10.20 (br.s., 1H), 8.37 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 7.92 (br.s., 2H), 7.62-7.54 (m, 3H), 7.35 (br.s., 2H), 7.08 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.70-3.67 (m, 1H), 1.15 (d,  $J = 6.0$  Hz, 6H). LC-MS:  $m/z$  364.0 (M+H) $^+$

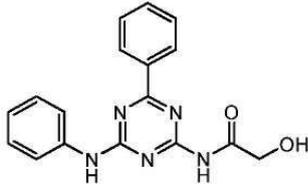
[1156] **화합물 324 - 2-하이드록시-N-(4-페닐-6-(페닐아미노)-1,3,5-트리아진-2-일)프로판아마이드**



[1157]

[1158]  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 10.28. (br.s., 1H), 10.05. (br.s., 1H), 8.39 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 8.09 (br.s., 2H), 7.63-7.55 (m, 3H), 7.36 (br.s., 2H), 7.05 (br.s., 1H), 5.88 (br.s., 1H), 4.38-4.35 (m, 1H), 1.35 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H). LC-MS:  $m/z$  335.9 (M+H) $^+$

[1159] **화합물 348 - 2-하이드록시-N-(4-페닐-6-(페닐아미노)-1,3,5-트리아진-2-일)아세트아마이드**

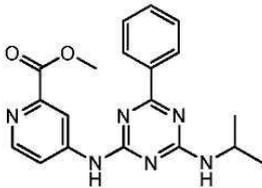


[1160]

[1161]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$ : 8.44 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 7.74 (br. s., 2H), 7.60-7.49 (m, 3H), 7.38 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 7.12 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 4.94 (s, 2H). LC-MS:  $m/z$  322.1 (M+H) $^+$

[1162] 실시예 1, 단계 3, 절차 C에 따라서 적절한 시약 4를 이용해서 제조된 화학식 I의 추가의 화합물들은 다음과 같다:

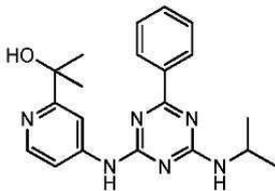
[1163] **화합물 450 - 메틸 4-((4-(아이소프로필아미노)-6-페닐-1,3,5-트리아진-2-일)아미노)피콜리네이트**



[1164]

[1165]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  9.08-8.74 (d, 1H), 8.49-8.43 (m, 3H), 8.13-7.83 (m, 1H), 7.56-7.48 (m, 3H), 4.37-4.34 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 1.35-1.30 (m, 6H). LC-MS:  $m/z$  365.2 (M+H) $^+$

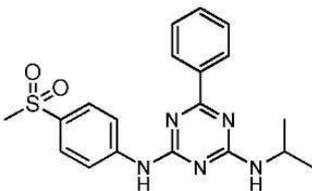
[1166] **화합물 451 - 2-(4-((4-(아이소프로필아미노)-6-페닐-1,3,5-트리아진-2-일)아미노)피리딘-2-일)프로판-2-올**



[1167]

[1168]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.48-8.23 (m, 4H), 7.72-7.63 (m, 1H), 7.56-7.44 (m, 3H), 4.48-4.28 (m, 1H), 1.57 (s, 6H), 1.30 (d, 6H). LC-MS:  $m/z$  365.2 (M+H) $^+$

[1169] **화합물 452 - N2-아이소프로필-N4-(4-(메틸설포닐)페닐)-6-페닐-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민**

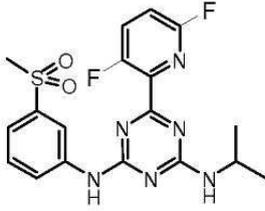


[1170]

[1171]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.41-8.31 (m, 2H), 7.91-7.88 (m, 4H), 7.63-7.45 (m, 4H), 5.51-5.08 (m, 1H), 4.48-4.19 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 1.30 (d, 6H). LC-MS:  $m/z$  384.2 (M+H) $^+$

[1172] 반응식 2에 따라서 적절한 시약을 이용해서 제조된 화학식 I의 추가의 화합물들은 다음과 같다:

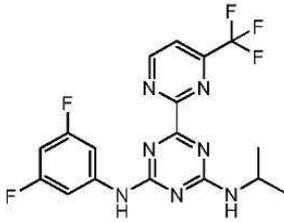
[1173] **화합물 453 - 6-(3,6-다이플루오로-피리딘-2-일)-N-아이소프로필-N'-(3-메탄설포닐-페닐)-[1,3,5]트리아진-2,4-다이아민**



[1174]

[1175]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.90-8.40 (m, 1H), 8.13-8.11 (m, 1H), 7.82-7.80 (m, 2H), 7.71-7.67 (m, 1H), 7.59-7.57 (m, 1H), 4.42 (m, 1H), 3.16 (s, 1H), 1.37-1.36 (d,  $J=6.8$  Hz, 6H). LC-MS:  $m/z$  421.2 (M+H) $^+$ .

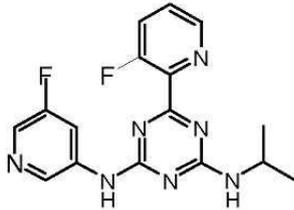
[1176] **화합물 455** - *N*-(3,5-다이플루오로-페닐)-*N'*-아이소프로필-6-(4-트라이플루오로메틸-피리미딘-2-일)-[1,3,5]트라이아진-2,4-다이아민



[1177]

[1178]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.39-10.42 (m, 1H), 9.36-9.38 (m, 1H), 8.19-8.34 (m, 2H), 7.68-7.71 (m, 2H), 6.79-6.84 (m, 1H), 4.10-4.15 (m, 1H), 1.18-1.23 (m, 6H). LC-MS:  $m/z$  412.3 (M+H) $^+$ .

[1179] **화합물 456** - *N*-(5-플루오로-피리딘-3-일)-6-(3-플루오로-피리딘-2-일)-*N'*-아이소프로필-[1,3,5]트라이아진-2,4-다이아민



[1180]

[1181]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.70 (s, 1H), 8.61-8.40 (m, 1H), 8.15-8.10 (m, 2H), 7.87-7.83 (m, 1H), 7.71-7.67 (m, 1H), 4.31-4.27 (m, 1H), 1.35-1.27 (m, 6H). LC-MS:  $m/z$  344.2 (M+H) $^+$ .

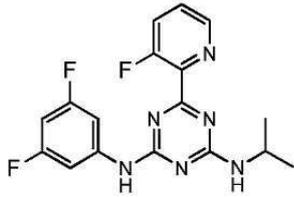
[1182] **화합물 458** - 6-(4-아미노-피리미딘-2-일)-*N*-(3,5-다이플루오로-페닐)-*N'*-아이소프로필-[1,3,5]트라이아진-2,4-다이아민



[1183]

[1184]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  (s, 1H), 7.50-7.52 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 6.58-6.67 (m, 2H), 4.23-4.55 (m, 1H), 1.25-1.34 (m, 6H). LC-MS:  $m/z$  359.0 (M+H) $^+$ .

[1185] **화합물 459** - *N*-(3,5-다이플루오로-페닐)-6-(3-플루오로-피리딘-2-일)-*N'*-아이소프로필-[1,3,5]트라이아진-2,4-다이아민



[1186]

[1187]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.54-8.53 (d, 1H), 7.82-7.78 (m, 1H), 7.66-7.61 (m, 1H), 7.55-7.50 (m, 2H), 6.60-6.53 (m, 1H), 4.39-4.24 (m, 1H), 1.34-1.23 (m, 6H). LC-MS:  $m/z$  361.2 (M+H) $^+$ .

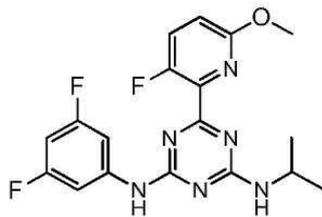
[1188] **화합물 460** - *N*-(3,5-다이플루오로-페닐)-6-(3,6-다이플루오로-피리딘-2-일)-*N'*-아이소프로필-[1,3,5]트리아진-2,4-다이아민



[1189]

[1190]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.03-7.97 (m, 1H), 7.51-7.49 (m, 2H), 7.41-7.30 (m, 1H), 6.68-6.64 (m, 1H), 4.31-4.24 (m, 1H), 1.35-1.27 (m, 6H). LC-MS:  $m/z$  379.1 (M+H) $^+$ .

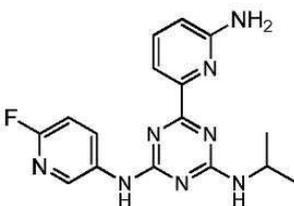
[1191] **화합물 461** - *N*-(3,5-다이플루오로-페닐)-6-(3-플루오로-6-메톡시-피리딘-2-일)-*N'*-아이소프로필-[1,3,5]트리아진-2,4-다이아민



[1192]

[1193]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  7.83-7.79 (m, 1H), 7.54-7.51 (m, 2H), 7.22-7.19 (m, 1H), 6.78 (m, 1H), 4.35-4.31 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 1.39-1.31 (m, 6H). LC-MS:  $m/z$  391.3 (M+H) $^+$ .

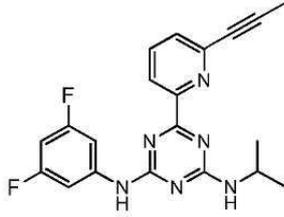
[1194] **화합물 462** - 6-(6-아미노-피리딘-2-일)-*N*-(6-플루오로-피리딘-3-일)-*N'*-아이소프로필-[1,3,5]트리아진-2,4-다이아민



[1195]

[1196]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.65-8.58 (m, 1H), 8.50-8.30 (m, 1H), 8.20-7.61 (m, 2H), 7.20-6.90 (m, 2H), 4.60-4.20 (m, 1H), 1.30 (d, 6H). LC-MS:  $m/z$  340.9 (M+H) $^+$ .

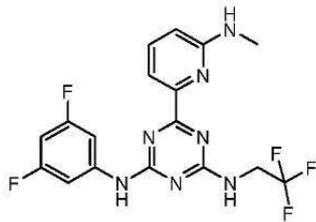
[1197] **화합물 463** - *N*-(3,5-다이플루오로-피리딘-4-일)-*N'*-아이소프로필-6-(6-프로프-1-이닐-피리딘-2-일)-[1,3,5]트리아진-2,4-다이아민



[1198]

[1199]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.39-8.34 (m, 1H), 7.94-7.90 (t, 1H), 7.60-7.52 (m, 3H), 6.62-6.57 (m, 1H), 4.50-4.24 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.34-1.29 (m, 6H). LC-MS:  $m/z$  380.9 (M+H) $^+$ .

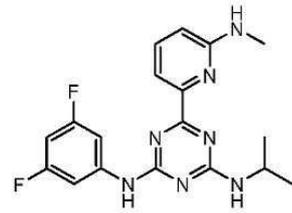
[1200] **화합물 464** - *N*-(3,5-다이플루오로-페닐)-*N'*-(4-에틸알키노-피리딘-2-일)-[1,3,5]트라이아진-2,4-다이아민



[1201]

[1202]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  7.72-7.67 (m, 1H), 7.63-7.52 (m, 3H), 6.68-6.65 (d, 1H), 6.60-6.56 (m, 1H), 4.36-4.16 (m, 2H), 2.98 (s, 3H). LC-MS:  $m/z$  441.9 (M+H) $^+$ .

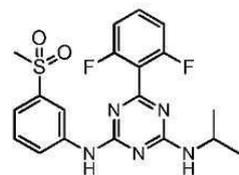
[1203] **화합물 465** - *N*-(3,5-다이플루오로-페닐)-6-(6-메틸아미노-피리딘-2-일)-*N'*-(2,2,2-트라이플루오로-에틸)-[1,3,5]트라이아진-2,4-다이아민



[1204]

[1205]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.00-7.85 (m, 1H), 7.84-7.78 (m, 1H), 7.50-7.45 (m, 1H), 7.19-7.17 (m, 1H), 6.68-6.60 (m, 1H), 4.26-4.23 (m, 1H), 3.14-3.12(d, 3H), 1.33-1.28 (m, 6H). LC-MS:  $m/z$  372.3 (M+H) $^+$ .

[1206] **화합물 466** - 6-(2,6-다이플루오로페닐)-*N*2-아이소프로필-*N*4-(3-(메틸설포닐)페닐)-1,3,5-트라이아진-2,4-다이아민

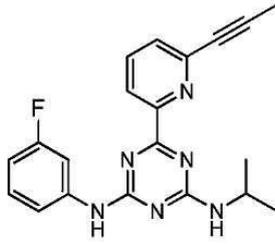


[1207]

[1208]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ ):  $\delta$  9.0-8.4 (m, 1.0H), 8.05-7.75 (m, 1H), 7.75-7.4 (m, 3H), 7.15-7.05 (m, 2H), 4.45-4.1 (m, 1H), 3.15 (s, 3H), 1.3 (d, J=6.4, 6H).

[1209] LC-MS:  $m/z$  419.8 (M+H) $^+$ .

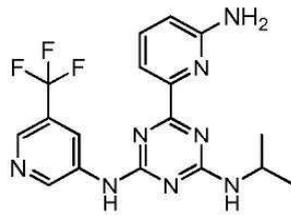
[1210] **화합물 467** - *N*-(3-플루오로-페닐)-*N'*-(4-아이소프로필-6-(6-프로프-1-이닐-피리딘-2-일)-[1,3,5]트라이아진-2,4-다이아민



[1211]

[1212]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.33-8.31 (m, 1H), 7.92-7.82 (m, 2H), 7.58-7.56 (m, 1H), 7.40-7.30 (m, 2H), 6.78-6.76 (m, 1H), 4.25-4.22 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.33-1.28 (m, 6H). LC-MS:  $m/z$  363.2 (M+H) $^+$ .

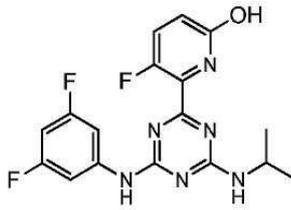
[1213] **화합물 468 - 6-(6-아미노-피리딘-2-일)-N-아이소프로필-N'-(5-트라이플루오로메틸-피리딘-3-일)-[1,3,5]트리아진-2,4-다이아민**



[1214]

[1215]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  9.21 (s, 2H), 8.48 (s, 1H), 7.70-7.58 (m, 2H), 6.74-6.72 (m, 1H), 4.22 (m, 1H), 1.31-1.29 (d,  $J=8.0$  Hz, 6H). LC-MS:  $m/z$  391.3 (M+H) $^+$ .

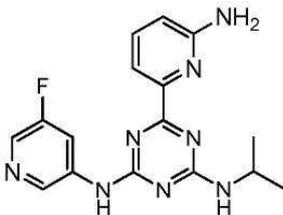
[1216] **화합물 469 - 6-[4-(3,5-다이플루오로-페닐아미노)-6-아이소프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일]-5-플루오로-피리딘-2-올**



[1217]

[1218]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  7.71-7.65 (m, 2H), 7.49-7.47 (m, 2H), 6.77-6.72 (m, 1H), 6.55-6.53(m, 1H), 4.40-4.18 (m, 1H), 1.30-1.25 (m, 6H). LC-MS:  $m/z$  377.2 (M+H) $^+$ .

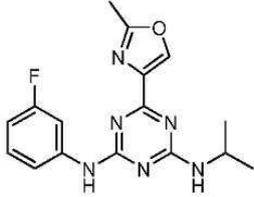
[1219] **화합물 470 - 6-(6-아미노-피리딘-2-일)-N-(5-플루오로-피리딘-3-일)-N'-아이소프로필-[1,3,5]트리아진-2,4-다이아민**



[1220]

[1221]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  9.38-9.35 (m, 1H), 8.77-8.63 (m, 2H), 8.09-7.86 (m, 2H), 7.25-7.22 (m, 1H), 4.28-4.25 (m, 1H), 1.34 (dd, 6H). LC-MS:  $m/z$  341.1 (M+H) $^+$ .

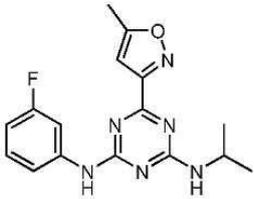
[1222] **화합물 471** - *N*-(3-플루오로-페닐)-*N'*-아이소프로필-6-(2-메틸-옥사졸-4-일)-[1,3,5]트리아진-2,4-다이아민



[1223]

[1224]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.46-8.43 (m, 1H), 7.85-7.82 (m, 1H), 7.40-7.27 (m, 2H), 6.78-6.74 (m, 1H), 4.25-4.22 (m, 1H), 2.57 (s, H), 1.29 (dd,  $J$  = 13.2 Hz, 6.4 Hz, 6H). LC-MS:  $m/z$  329.2 (M+H) $^+$ .

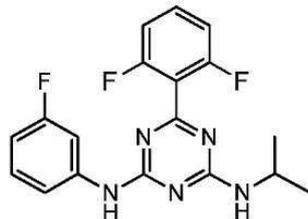
[1225] **화합물 472** - *N*-(3-플루오로-페닐)-*N'*-아이소프로필-6-(5-메틸-아이소옥사졸-3-일)-[1,3,5]트리아진-2,4-다이아민



[1226]

[1227]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  7.87-7.82 (m, 1H), 7.41-7.38 (m, 1H), 7.34-7.26 (m, 1H), 6.77-6.68 (m, 2H), 4.38-4.21 (m, 1H), 2.53 (s, H), 1.29 (dd,  $J$  = 10.8 Hz, 6.8 Hz, 6H). LC-MS:  $m/z$  329.3 (M+H) $^+$ .

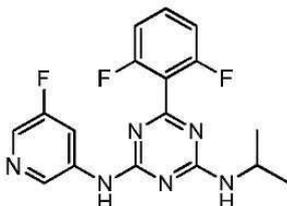
[1228] **화합물 473** - 6-(2,6-다이플루오로-페닐)-*N*-(3-플루오로-페닐)-*N'*-아이소프로필-[1,3,5]트리아진-2,4-다이아민



[1229]

[1230]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  6.98-6.97 (m, 1H), 6.69-6.54 (m, 3H), 6.28-6.23 (m, 2H), 5.92 (m, 1H), 3.47-3.44 (m, 1H), 0.49 (d, 6H). LC-MS:  $m/z$  359 (M+H) $^+$ .

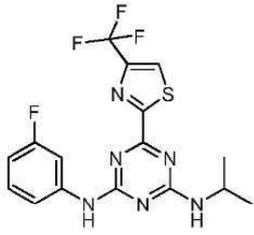
[1231] **화합물 474** - 6-(2,6-다이플루오로-페닐)-*N*-(5-플루오로-피리딘-3-일)-*N'*-아이소프로필-[1,3,5]트리아진-2,4-다이아민



[1232]

[1233]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  9.23-9.01 (m, 1H), 8.78-8.43 (m, 2H), 7.63-7.61 (m, 1H), 7.20-7.16 (m, 2H), 4.31-4.20 (m, 1H), 1.33 (d, 6H). LC-MS:  $m/z$  361.1 (M+H) $^+$ .

[1234] **화합물 475** - *N*-(3-플루오로-페닐)-*N'*-아이소프로필-6-(4-트라이플루오로메틸-티아졸-2-일)-[1,3,5]트리아진-2,4-다이아민



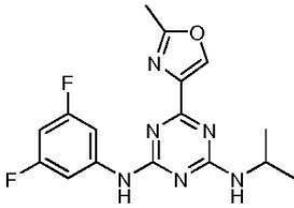
[1235]

[1236]

<sup>1</sup>H NMR (메탄올-d<sub>4</sub>) δ 8.71 (s, 1H), 8.24 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.00-7.86 (m, 1H), 7.52-7.50 (m, 1H), 7.36-7.27 (m, 1H), 4.25-4.08 (m, 1H), 1.21 (d, J = 6.4 Hz, 6H). LC-MS: m/z 399.0 (M+H)<sup>+</sup>.

[1237]

**화합물 476 - N-(3,5-다이플루오로-페닐)-N'-아이소프로필-6-(2-메틸-옥사졸-4-일)-[1,3,5]트리아진-2,4-다이아민**



[1238]

[1239]

<sup>1</sup>H NMR (메탄올-d<sub>4</sub>) δ 8.67 (br, 1H), 7.42 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 6.77-6.72 (m, 1H), 4.28-4.23 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 1.28 (d, J = 9.6 Hz, 6H). LC-MS: m/z 347.1(M+H)<sup>+</sup>.

[1240]

**화합물 477 - 6-(6-아미노-3-플루오로피리딘-2-일)-N2-(3,5-다이플루오로페닐)-N4-아이소프로필-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민**



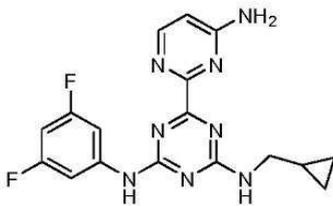
[1241]

[1242]

<sup>1</sup>H NMR (메탄올-d<sub>4</sub>) δ 7.55-7.45 (m, 2H), 7.45-7.35 (m, 1H), 7.0-6.9 (m, 1H), 6.65-6.5 (m, 1H), 4.4-4.15 (m, 1H), 1.4-1.25 (m, 6H). LC-MS: m/z 376.2 (M+H)<sup>+</sup>.

[1243]

**화합물 478 - 6-(4-아미노-피리미딘-2-일)-N-사이클로프로필메틸-N'-(3,5-다이플루오로-페닐)-[1,3,5]트리아진-2,4-다이아민**



[1244]

[1245]

<sup>1</sup>H NMR (메탄올-d<sub>4</sub>) δ 8.26-8.25 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.532-7.490 (m, 2H), 6.66-6.57 (m, 2H), 3.43-3.23 (m, 2H), 1.16-1.18 (m, 1H), 0.58-0.51 (m, 2H), 0.34-0.29 (m, 2H). LC-MS: m/z 371.2 (M+H)<sup>+</sup>.

[1246]

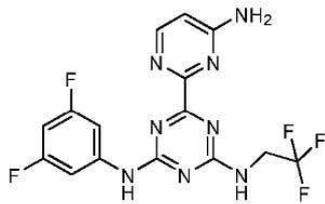
**화합물 479 - 6-(4-아미노-피리미딘-2-일)-N-tert-부틸-N'-(3,5-다이플루오로-페닐)-[1,3,5]트리아진-2,4-다이아민**



[1247]

[1248]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.28-8.26 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 7.49-7.47 (d,  $J = 8$  Hz, 2H), 6.66-6.60 (m, 2H), 1.54 (s, 9H). LC-MS:  $m/z$  373.2 (M+H) $^+$ .

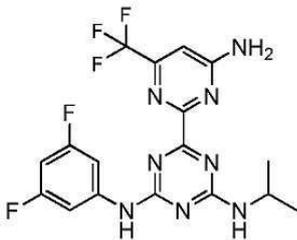
[1249] **화합물 480** - 6-(4-아미노-피리미딘-2-일)-N-(3,5-다이플루오로-페닐)-N'-(2,2,2-트라이플루오로-에틸)-[1,3,5]트리아진-2,4-다이아민



[1250]

[1251]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.29-8.26 (m, 1H), 7.55-7.44 (m, 2H), 6.67-6.59 (m, 2H), 4.44-4.20 (m, 2H). LC-MS:  $m/z$  399.2 (M+H) $^+$ .

[1252] **화합물 481** - 6-(4-아미노-6-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)-N2-(3,5-다이플루오로페닐)-N4-아이소프로필-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민



[1253]

[1254]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  7.53 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 6.98 (s, 1H), 6.63-6.55 (m, 1H), 4.50-4.23 (m, 1H), 1.34 (d,  $J = 6.2$  Hz, 6H). LC-MS:  $m/z$  427.1 (M+H) $^+$ .

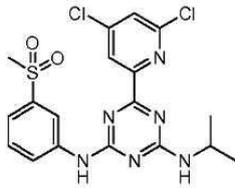
[1255] **화합물 482** - 6-(2-아미노-피리미딘-4-일)-N-(3,5-다이플루오로-페닐)-N'-아이소프로필-[1,3,5]트리아진-2,4-다이아민



[1256]

[1257]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.47-8.46 (m, 1H), 7.60-7.48 (m, 3H), 4.26-4.22 (m, 1H), 1.33-1.26 (m, 6H). LC-MS:  $m/z$  372.3 (M+H) $^+$ .

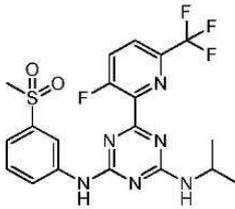
[1258] **화합물 483** - 6-(4,6-다이클로로피리미딘-2-일)-N2-아이소프로필-N4-(3-(메틸설포닐)페닐)-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민



[1259]

[1260]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.40 (br, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.34-8.18 (m, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.81-7.79 (m, 1H), 7.56-7.53 (m, 2H), 4.23 (br, 1H), 3.18 (m, 3H), 1.20 (s, 6H). LC-MS:  $m/z$  475.0 (M+H) $^+$ .

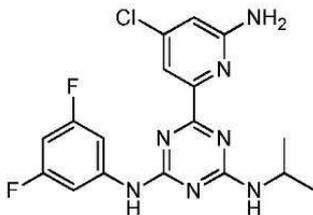
[1261] **화합물 484** - 6-(3-플루오로-6-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)-N2-아이소프로필-N4-(3-(메틸설포닐)페닐)-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민



[1262]

[1263]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.52 (s, 1H), 8.03-7.95 (m, 2H), 7.79 (br, 1H), 7.61-7.53 (m, 2H), 4.36-4.28 (m, 1H), 3.11 (d, 3H), 1.31-1.21 (m, 6H). LC-MS:  $m/z$  471.1 (M+H) $^+$ .

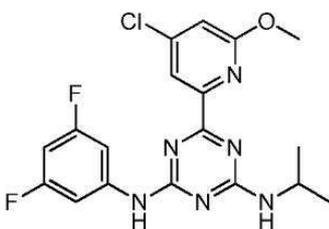
[1264] **화합물 485** - 6-(6-아미노-4-클로로피리딘-2-일)-N $^2$ -(3,5-다이플루오로페닐)-N $^4$ -아이소프로필-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민



[1265]

[1266]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  7.66 (s, 1H), 7.49-7.47 (d, 2H), 6.73 (s, 1H), 6.57-6.50 (m, 1H), 4.47-4.09 (m, 1H), 1.35-1.26 (m, 6H). LC-MS:  $m/z$  392.1 (M+H) $^+$ .

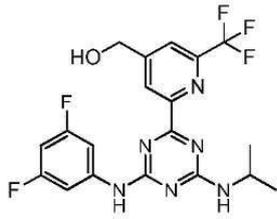
[1267] **화합물 486** - 6-(4-클로로-6-메톡시피리딘-2-일)-N $^2$ -(3,5-다이플루오로페닐)-N $^4$ -아이소프로필-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민



[1268]

[1269]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.05 (s, 1H), 7.52 (br, 2H), 7.00 (s, 1H), 6.58-6.52 (m, 1H), 4.40-4.21 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 1.31-1.29 (d, 6H). LC-MS:  $m/z$  407.1 (M+H) $^+$ .

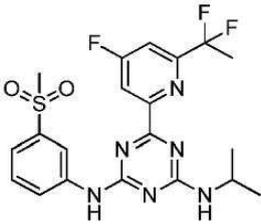
[1270] **화합물 487** - (2-(4-((3,5-다이플루오로페닐)아미노)-6-(아이소프로필아미노)-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(트라이플루오로메틸)피리딘-4-일)메탄올



[1271]

[1272]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.66 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.54-7.52 (d,  $J$  = 8 Hz, 2H), 6.60-6.54 (m, 1H), 4.83 (s, 2H), 4.47-4.22 (m, 1H), 1.33-1.31 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 6H). LC-MS:  $m/z$  441.1 (M+H) $^+$ .

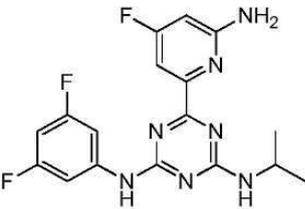
[1273] **화합물 488** - 6-(6-(1,1-다이플루오로에틸)-4-플루오로피리딘-2-일)- $N^2$ -아이소프로필- $N^4$ -(3-(메틸설포닐)페닐)-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민



[1274]

[1275]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.95 (m, 1H), 8.3(m, 1H), 7.75(m, 1H), 7.6-7.5 (m, 3H), 4.4 (m, 1H), 3.15 (s, 3H), 2.2-2.0 (m, 3H), 1.4-1.3 (m, 6H).

[1276] **화합물 489** - 6-(6-아미노-4-플루오로피리딘-2-일)- $N^2$ -(3,5-다이플루오로페닐)- $N^4$ -아이소프로필-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민



[1277]

[1278]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO)  $\delta$  10.15 (m, 1H), 8.0 (m, 1H), 7.7-7.5(m, 2H), 7.2 (m, 1H), 6.75 (m, 1H) 6.36 (m, 1H), 6.26 (m, 2H), 4.4-4.0 (m, 1H), 1.2 (m, 6H).

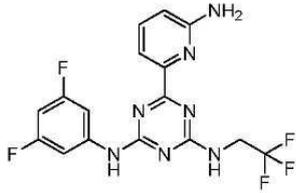
[1279] **화합물 490** - (2-클로로-6-(4-((3,5-다이플루오로페닐)아미노)-6-(아이소프로필아미노)-1,3,5-트리아진-2-일)피리딘-4-일)메탄올



[1280]

[1281]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  10.28-10.24 (m, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.16-7.88 (m, 1H), 7.71-7.54 (m, 2H), 7.54-7.53 (d, 1H), 6.80-6.72 (m, 1H), 5.63-5.60 (q, 2H), 4.63-4.61 (m, 1H), 4.33-4.05 (m, 1H), 1.21-1.19 (d, 6H). LC-MS:  $m/z$  407.1 (M+H) $^+$ .

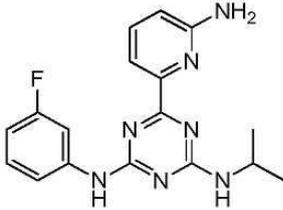
[1282] **화합물 491** - 6-(6-아미노피리딘-2-일)- $N^2$ -(3,5-다이플루오로페닐)- $N^4$ -(2,2,2-트라이플루오로에틸)-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민



[1283]

[1284]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.10-8.07 (m, 1H), 7.93-7.86 (m, 1H), 7.54-7.41 (m, 2H), 7.25-7.22 (m, 1H), 6.69-6.65 (m, 1H), 4.42-4.25 (m, 2H). LC-MS:  $m/z$  398.2 (M+H) $^+$ .

[1285] **화합물 492 - 6-(6-아미노피리딘-2-일)-N2-(3-플루오로페닐)-N4-아이소프로필-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민**



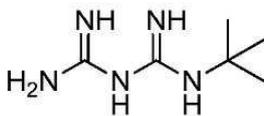
[1286]

[1287]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.04-8.00 (m, 1H), 7.83 (br, 2H), 7.40-7.37 (m, 1H), 7.33-7.28 (m, 1H), 7.18-7.16 (m, 1H), 6.79 (t, 1H), 4.51-4.25 (m, 1H), 1.29 (d, 6H). LC-MS:  $m/z$  340.2 (M+H) $^+$ .

[1288] **화합물 493 - 6-(6-아미노-3-플루오로피리딘-2-일)-N2-(tert-부틸)-N4-(2-(트라이플루오로메틸)피리딘-4-일)-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민**

[1289] 단계 1: (E)-2-(tert-부틸)-1-(다이아미노메틸렌)구아니딘의 제조. 에탄올/물(176.5ml/70.6ml) 중 1-페닐-2-시아노구아니딘(10g, 0.119mol)의 혼합물에  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (14.9g, 0.059mol)에 이어서, 2-메틸프로판-2-아민(11.3g, 0.155mol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 16시간 동안 가열 환류시켰다. 이 혼합물에 물(137ml) 및 수성 HCl(물 100ml 중 59.5ml)을 25 내지 30°C에서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 이어서,  $\text{Na}_2\text{S}$ (물 100ml 중 47.6g)를 첨가하고 더욱 30분 동안 교반하였다. 불용성  $\text{CuS}$ 를 여과 제거하였다. 여과액을 10°C로 냉각시키고, 수성 NaOH(물 100ml 중 27g NaOH)를 적가방식으로 첨가하였다. 이 혼합물을 다이클로로메탄(100ml $\times$ 3)으로 추출하였다. 수성 층을 농축시키고 잔사에 다이클로로메탄(200ml)을 첨가하고 나서, 이 혼합물을 1시간 동안 교반하고 이 혼합물을 여과시켰다. 여과액을 농축시켜 (E)-2-(tert-부틸)-1-(다이아미노메틸렌)구아니딘을 갈색 고체로서 수득하였다.

[1290]



[1291]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.32-1.37 (m, 9H).

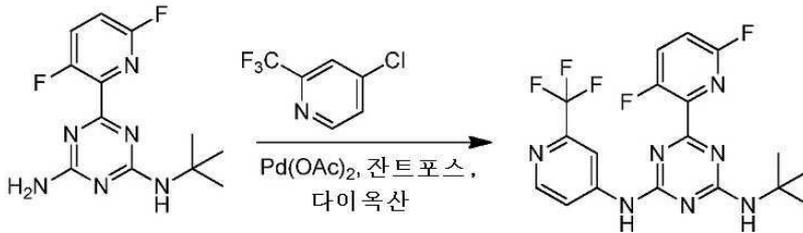
[1292] 단계 2: N2-(tert-부틸)-6-(3,6-다이플루오로피리딘-2-일)-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민의 제조. MeOH(25ml) 중 (E)-2-(tert-부틸)-1-(다이아미노메틸렌) 구아니딘(1.2g, 7.6 mmol), 메틸 3,6-다이플루오로피콜리네이트(1.3g, 7.6mol) 및 MeONa(0.9g, 15.2mol)의 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. TLC는 반응이 완결된 것을 나타내었다. 이 혼합물을 물(15ml) 속에 붓고, EA(50ml)로 3회 추출하였다. 유기 층을 합하여 건조시키고 농축시킨 후, 분취-HPLC에 의해 정제시켜 N2-(tert-부틸)-6-(3,6-다이플루오로피리딘-2-일)-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민을 백색 고체로서 수득하였다.



[1293]

[1294] <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.5 (m, 1H), 7.0 (m, 1H), 5.4 (B, 1H), 5.1-5.2 (br s, 2H), 4.4 (m, 9H).

[1295] 단계 3: N<sup>2</sup>-(tert-부틸)-6-(3,6-다이플루오로피리딘-2-일)-N<sup>4</sup>-(2-(트라이플루오로메틸) 피리딘-4-일)-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민의 제조

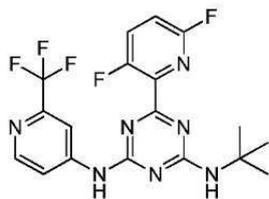


[1296]

[1297] 다이옥산(10ml) 중 N<sup>2</sup>-(tert-부틸)-6-(3,6-다이플루오로피리딘-2-일)-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민(0.4g, 1.4 mmol), 4-클로로-2-(트라이플루오로메틸)피리딘(0.31g, 1.7 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.7g, 2.1 mmol) 및 X-phos(0.048g, 0.07 mmol)의 혼합물에 Pd(OAc)<sub>2</sub>를 N2 보호 하에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 80도로 가열하고 2시간 동안 교반하였다. TLC는 반응이 완결된 것을 나타내었다. 이 반응 혼합물에 물(10ml)을 첨가하고, EA(100ml)로 3회 추출하였다. 유기 층을 합하여 건조시키고 농축시켰다. 잔사를 표준 방법에 의해 정제시켜 N<sup>2</sup>-(tert-부틸)-6-(3,6-다이플루오로피리딘-2-일)-N<sup>4</sup>-(2-(트라이플루오로메틸)피리딘-4-일)-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민을 수득하였다.

[1297]

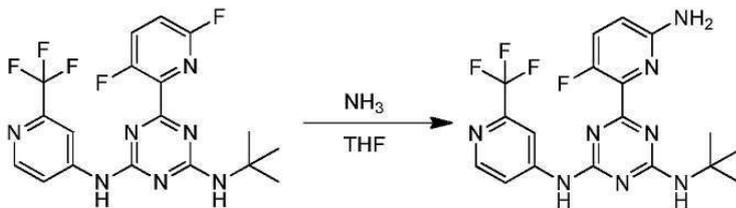
[1298]



[1299] <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8.6-8.4 (m, 2H), 7.65 (m, 1H), 7.5-7.4 (m, 2H), 7.1 (m, 1H), 5.7 (m, 1H), 1.45 (m, 9H).

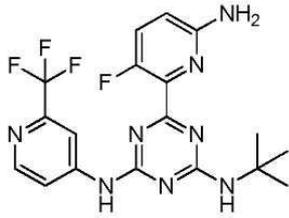
[1300] 단계 4: 6-(6-아미노-3-플루오로피리딘-2-일)-N<sup>2</sup>-(tert-부틸)-N<sup>4</sup>-(2-(트라이플루오로메틸) 피리딘-4-일)-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민 - 화합물 494의 제조

[1301]



[1302] THF(5ml) 중 N<sup>2</sup>-(tert-부틸)-6-(3,6-다이플루오로피리딘-2-일)-N<sup>4</sup>-(2-(트라이플루오로메틸)피리딘-4-일)-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민(300mg, 0.7 mmol) 및 CuI(134mg, 0.7mmol)의 용액에 포화 NH<sub>3</sub>/EtOH(15ml) 용액을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 밀봉 반응기 속에서 130도에서 10시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완결된 것을 나타내었다. 용매를 제거하고 잔사를 표준 방법에 의해 정제시켜 6-(6-아미노-3-플루오로피리딘-2-일)-N<sup>2</sup>-

(tert-부틸)-N<sup>4</sup>-(2-(트라이플루오로메틸)피리딘-4-일)-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민을 수득하였다.



[1303]

[1304] <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8.63 (m, 1H), 8.45 (m, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.5-7.4 (m, 1H), 6.75 (m, 1H), 1.5 (m, 9H).

[1305] 반응식 3의 단계 2에 요약된 일반적인 전략에 따라서, 이하의 중간생성물이 제조되었다:

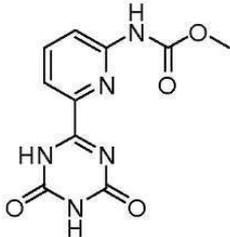
[1306] 6-(4-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)-1,3,5-트리아진-2,4(1H,3H)-다이온



[1307]

[1308] LCMS: m/z 260.1 (M+H)<sup>+</sup>.

[1309] 메틸 6-(4,6-다이옥소-1,4,5,6-테트라하이드로-1,3,5-트리아진-2-일)피리딘-2-일카바메이트



[1310]

[1311] LCMS: m/z 264.2 (M+H)<sup>+</sup>.

[1312] 6-(4-메톡시피리딘-2-일)-1,3,5-트리아진-2,4(1H,3H)-다이온

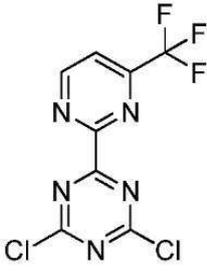


[1313]

[1314] LCMS: m/z 221.1 (M+H)<sup>+</sup>.

[1315] 반응식 3의 단계 3에 요약된 일반적인 전략에 따라서, 이하의 중간생성물이 제조되었다:

[1316] 2,4-다이클로로-6-(4-(트라이플루오로메틸)-피리딘-2-일)-1,3,5-트리아진.



[1317]

[1318] LCMS:  $m/z$  296.0 (M+H)<sup>+</sup>.

[1319] 2,4-다이클로로-6-(6-다이플루오로메틸 -피리딘-2-일)-[1,3,5]트리아진



[1320]

[1321] LCMS:  $m/z$  277.0 (M+H)<sup>+</sup>.

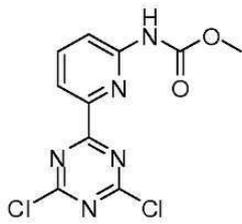
[1322] 2,4-다이클로로-6-[6-(1,1-다이플루오로에틸)-피리딘-2-일]-[1,3,5]트리아진



[1323]

[1324] LCMS:  $m/z$  290.9 (M+H)<sup>+</sup>.

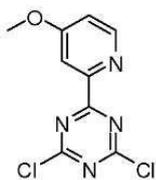
[1325] 메틸 6-(4,6-다이클로로-1,3,5-트리아진-2-일)-피리딘-2-일카바메이트



[1326]

[1327] LCMS:  $m/z$  300.1 (M+H)<sup>+</sup>.

[1328] 2,4-다이클로로-6-(4-메톡시피리딘-2-일)-1,3,5-트리아진

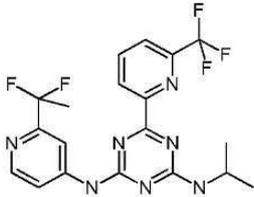


[1329]

[1330] LCMS: m/z 257.1 (M+H)<sup>+</sup>.

[1331] 반응식 3의 단계 4 내지 5에 요약된 일반적인 전략에 따라서, 이하의 화합물들은 적절한 시약 및 중간생성물을 이용해서 제조하였다:

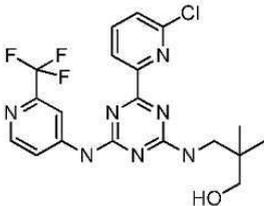
[1332] **화합물 494** - *N*-[2-(1, 1-다이플루오로-에틸)-피리딘-4-일]-*N'*-아이소프로필-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-2-일)-[1,3,5] 트리아진-2,4-다이아민



[1333]

[1334] <sup>1</sup>H NMR (메탄올-d<sub>4</sub>) δ 8.67 (s, 1H), 8.51-8.18 (m, 3H), 7.97-7.73 (m, 2H), 4.51-4.32 (m, 1H), 1.97 (t, J = 18.8 Hz, 2H), 1.32 (d, J = 6.4 Hz, 6H). LC-MS: m/z 440.3 (M+H)<sup>+</sup>.

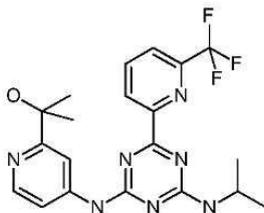
[1335] **화합물 495** - 3-[4-(6-클로로-피리딘-2-일)-6-(2-트라이플루오로메틸-피리딘-4-일아미노)-[1,3,5]트리아진-2-일아미노]-2,2-다이메틸-프로판-1-올



[1336]

[1337] <sup>1</sup>H NMR (메탄올-d<sub>4</sub>) δ 8.63-8.45 (m, 3H), 8.44-7.99 (m, 2H), 7.97-7.62 (m, 1H), 3.49 (s, 1H), 3.43 (s., 1H), 3.40 (s, 1H), 3.23 (s., 1H), 0.98 (d., J = 6.4 Hz, 6H). LC-MS: m/z 454.3 (M+H)<sup>+</sup>.

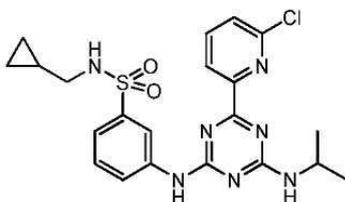
[1338] **화합물 496** - 2-{4-[4-아이소프로필아미노-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-2-일)-[1,3,5]트리아진-2-일아미노]-피리딘-2-일}-프로판-2-올



[1339]

[1340] <sup>1</sup>H NMR (메탄올-d<sub>4</sub>) δ 8.66 (s, 1H), 8.29-8.11 (m, 3H), 7.88 (s, 1H), 7.58-7.56 (m, 1H), 4.40-4.29 (m, 1H), 1.49 (s, 6H), 1.25 (d., J=6.4 Hz, 6H). LC-MS: m/z 434.3 (M+H)<sup>+</sup>.

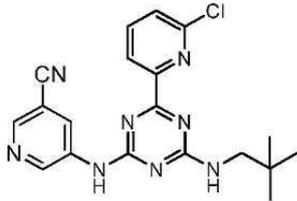
[1341] **화합물 497** - 3-[4-(6-클로로-피리딘-2-일)-6-아이소프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일아미노]-*N*-사이클로프로필메틸-벤젠설폰아마이드



[1342]

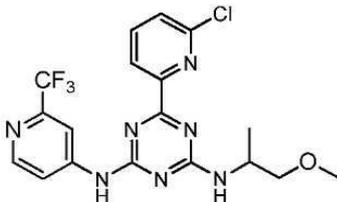
[1343]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.70 (s, 1H), 8.50 (m, 1H), 8.14-8.10 (m, 1H), 7.82-7.80 (m, 1H), 7.69-7.67 (m, 2H), 7.58 (m, 1H), 4.42 (m, 1H), 2.78-2.76 (d., J = 6.8 Hz, 2H), 1.36-1.28 (d, J = 10 Hz, 6H), 0.87-0.81 (m, 1H), 0.43-0.38 (m, 2H), 0.10-0.07 (m, 2H). LC-MS: m/z 474.3 (M+H) $^+$ .

[1344] **화합물 498** - 5-[4-(6-클로로-피리딘-2-일)-6-(2,2-다이메틸-프로필아미노)-[1,3,5]트리아진-2-일아미노]-니코티노나이트릴



[1345]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  9.01-8.94 (m, 2H), 8.53-8.41 (m, 2H), 8.00-7.96 (m, 1H), 7.62-7.60 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 1.00 (s, 9H). LC-MS: m/z 395.2 (M+H) $^+$ .

[1347] **화합물 499** - 6-(6-클로로-피리딘-2-일)-N-(2-메톡시-1-메틸-에틸)-N'-(2-트라이플루오로메틸-피리딘-4-일)-[1,3,5]트리아진-2,4-다이아민



[1348]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.62-8.43 (m, 3H), 8.25-8.61 (m, 3H), 4.40-4.36 (m, 1H), 3.56-3.48 (m, 2H), 3.47 (s, 3H), 1.32-1.26 (s, 3H). LC-MS: m/z 440.3 (M+H) $^+$ .

[1350] **화합물 500** - 1-[4-(2-플루오로-피리딘-4-일아미노)-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-2-일)-[1,3,5]트리아진-2-일아미노]-2-메틸-프로판-2-올

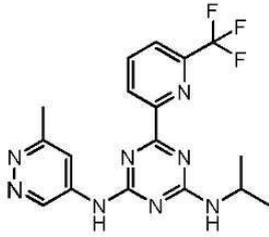
[1351] t-BuONa를  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ 로 교체한 이외에는 위에 기재된 표준 절차를 이용해서 표제의 화합물을 수득하였다.



[1352]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.79-8.81 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.37-8.43 (m, 1H), 8.20-8.24 (m, 2H), 7.56-7.72 (m, 2H), 3.65 (s, 2H), 1.36 (s, 6H). LC-MS: m/z 424.2 (M+H) $^+$ .

[1354] **화합물 501** - N-아이소프로필-N'-(6-메틸-피리다진-4-일)-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-2-일)-[1,3,5]트리아진-2,4-다이아민

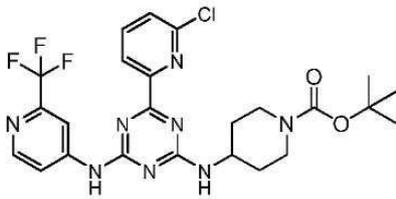
[1355] t-BuONa를 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>로 교체한 이외에는 위에 기재된 표준 절차를 이용해서 표제의 화합물을 수득하였다.



[1356]

[1357] <sup>1</sup>H NMR (메탄올-d<sub>4</sub>) δ 9.30-8.85 (m, 2H), 8.78-8.80 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.29-8.28 (m, 1H), 8.07-8.15 (m, 1H), 4.36-4.55 (m, 1H), 2.87 (s, 3H), 1.38-1.41 (m, 6H). LC-MS: m/z 391.2 (M+H)<sup>+</sup>.

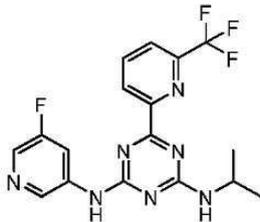
[1358] **화합물 502 - 4-[4-(6-클로로-피리딘-2-일)-6-(2-트라이플루오로메틸-피리딘-4-일아미노)-[1,3,5]트리아진-2-일아미노]-피페리딘-1-카복실산 tert-부틸 에스터**



[1359]

[1360] <sup>1</sup>H NMR (CDC13-d<sub>6</sub>) δ 8.51-8.55 (m, 2H), 8.27 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.77 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.45-7.50 (m, 2H), 7.28-7.33 (m, 1H), 5.65 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.95-4.11 (m, 3H), 2.88-2.93 (m, 2H), 2.02 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 1.41-1.51 (m, 11H). LC-MS: m/z 552.0 (M+H)<sup>+</sup>.

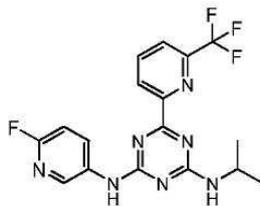
[1361] **화합물 503 - N-(5-플루오로-피리딘-3-일)-N'-아이소프로필-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-2-일)-[1,3,5]트리아진-2,4-다이아민**



[1362]

[1363] <sup>1</sup>H NMR (메탄올-d<sub>4</sub>) δ 8.66-8.62 (m, 2H), 8.54 (br, 1H), 8.17 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 8.09-8.05 (m, 1H), 7.93 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.24-4.21 (m, 1H), 1.26 (d, J = 4.2 Hz, 6H). LC-MS: m/z 394.2 (M+H)<sup>+</sup>.

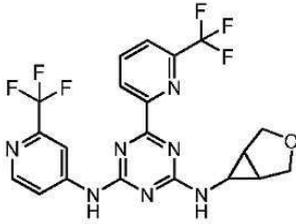
[1364] **N-(6-플루오로-피리딘-3-일)-N'-아이소프로필-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-2-일)-[1,3,5]트리아진-2,4-다이아민**



[1365]

[1366] <sup>1</sup>H NMR (메탄올-d<sub>4</sub>) δ 8.53-8.50 (m, 2H), 8.46-8.24 (m, 1H), 8.07 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.97-6.94 (m, 1H), 4.35-4.13 (m, 1H), 1.19 (d, J = 6.4 Hz, 6H). LC-MS: m/z 394.1 (M+H)<sup>+</sup>.

[1367] **화합물 504** - *N*-(3-옥사-바이사이클로[3.1.0]헥스-6-일)-*N'*-(2-트라이플루오로메틸-피리딘-4-일)-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-2-일)-[1,3,5]트리아진-2,4-다이아민

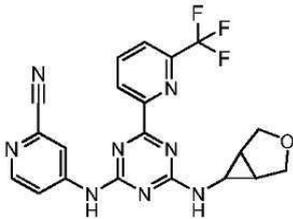


[1368]

[1369]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.60 (dd,  $J$  = 8.0 Hz, 2.0, 1H) 8.53 (dd,  $J$  = 5.6 Hz, 1.6, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.26-8.21 (m, 2H), 8.01-7.97 (m, 1H), 4.10 (d,  $J$  = 7.4 Hz, 2H), 3.80 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 2.80-2.77 (m, 1H), 2.06 (s, 2H). LC-MS:  $m/z$  484.3 (M+H) $^+$ .

[1370] **화합물 505** - 4-[4-(3-옥사-바이사이클로[3.1.0]헥스-6-일아미노)-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-2-일)-[1,3,5]트리아진-2-일아미노]-피리딘-2-카보나이트릴

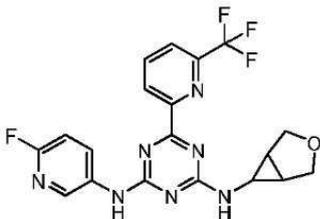
[1371] *t*-BuONa를  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ 로 교체한 이외에는 위에 기재된 표준 절차를 이용해서 표체의 화합물을 수득하였다.



[1372]

[1373]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.69-8.51 (m, 3H), 8.24-8.20 (m, 1H), 8.09-7.98 (m, 2H), 4.12 (d,  $J$  = 9.2 Hz, 2H), 3.84 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H). 2.75 (s, 1H), 2.02 (s, 2H). LC-MS:  $m/z$  441.3 (M+H) $^+$ .

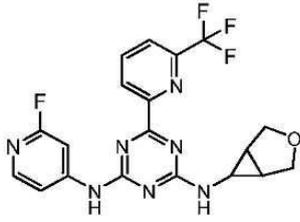
[1374] **화합물 506** - *N*-(6-플루오로-피리딘-3-일)-*N'*-(3-옥사-바이사이클로[3.1.0]헥스-6-일)-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-2-일)-[1,3,5]트리아진-2,4-다이아민



[1375]

[1376]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.69-8.61 (m, 2H), 8.38 (br, 1H), 8.16 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.92 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 7.05 (dd,  $J$  = 6.4 Hz, 2.4, 1H), 4.04 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 3.78 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 2.64 (s, 1H), 1.94 (s, 1H). LC-MS:  $m/z$  433.9 (M+H) $^+$ .

[1377] *N*-(2-플루오로-피리딘-4-일)-*N'*-(3-옥사-바이사이클로[3.1.0]헥스-6-일)-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-2-일)-[1,3,5]트리아진-2,4-다이아민



[1378]

[1379]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.68-8.66 (m, 1H), 8.24-7.97 (m, 4H), 7.50 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 1H), 4.12 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 3.83 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 2.71 (s, 1H), 2.05-1.99 (m, 2H). LC-MS:  $m/z$  433.9 (M+H) $^+$ .

[1380] **화합물 507** - *N*-(3-옥사-바이사이클로[3.1.0]헥스-6-일)-*N'*-(5-트라이플루오로메틸-피리딘-3-일)-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-2-일)-[1,3,5]트리아진-2,4-다이아민

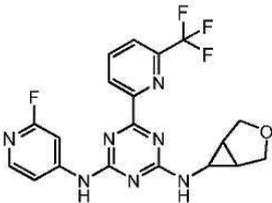


[1381]

[1382]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  9.38 (br, 1H), 8.82-8.42 (m, 4H), 8.24 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 4.05 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 3.79 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 2.81 (s, 1H), 2.15 (s, 2H). LC-MS:  $m/z$  484.3 (M+H) $^+$ .

[1383] **화합물 508** - *N*-(2-플루오로-피리딘-4-일)-*N'*-(3-옥사-바이사이클로[3.1.0]헥스-6-일)-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-2-일)-[1,3,5]트리아진-2,4-다이아민

[1384] *t*-BuONa를  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ 로 교체한 이외에는 위에 기재된 표준 절차를 이용해서 표제의 화합물을 수득하였다.

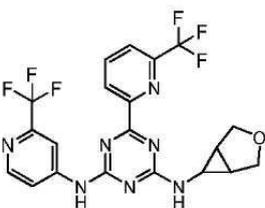


[1385]

[1386]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.48-8.50 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 7.97-8.15 (m, 3H), 7.79-7.96 (m, 1H), 7.48-7.54 (m, 1H), 4.13-4.15 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 3.83-3.85 (d,  $J$  = 8 Hz, 2H), 2.78 (s, 1H), 2.07-2.10 (d,  $J$  = 13.2 Hz, 2H). LC-MS:  $m/z$  400.1 (M+H) $^+$ .

[1387] **화합물 509** - *N*-(3-옥사-바이사이클로[3.1.0]헥스-6-일)-*N'*-(2-트라이플루오로메틸-피리딘-4-일)-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-2-일)-[1,3,5]트리아진-2,4-다이아민

[1388] *t*-BuONa를  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ 로 교체한 이외에는 위에 기재된 표준 절차를 이용해서 표제의 화합물을 수득하였다.



[1389]

[1390]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.47-8.66 (m, 2H), 8.07-8.28 (m, 3H), 7.76-7.78 (d,  $J$  = 8 Hz, 1H), 4.06-4.14 (m,

2H), 3.80-3.82 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 2.82 (s, 1H), 2.04-2.16 (m, 2H). LC-MS: m/z 450.1 (M+H)<sup>+</sup>.

[1391] **화합물 510** - N-(3-옥사-바이사이클로[3.1.0]헥스-6-일)-N'-(5-트라이플루오로메틸-피리딘-3-일)-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-2-일)-[1,3,5]트리아진-2,4-다이아민

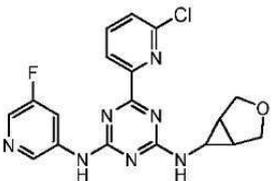
[1392] t-BuONa를 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>로 교체한 이외에는 위에 기재된 표준 절차를 이용해서 표제의 화합물을 수득하였다.



[1393]

[1394] <sup>1</sup>H NMR (메탄올-d<sub>4</sub>) δ 9.05-9.20 (m, 1H), 8.36-8.45 (m, 3H), 7.96-7.97 (m, 1H), 7.57-7.60 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.04-4.06 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.75-3.77 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 2.78 (s, 1H), 1.94 (s, 2H). LC-MS: m/z 450.1 (M+H)<sup>+</sup>.

[1395] **화합물 511** - 6-(6-클로로-피리딘-2-일)-N-(5-플루오로-피리딘-3-일)-N'-(3-옥사-바이사이클로[3.1.0]헥스-6-일)-[1,3,5]트리아진-2,4-다이아민



[1396]

[1397] <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.50-10.60 (m, 1H), 8.79-8.91 (m, 1H), 8.43-8.48 (m, 2H), 8.19-8.29 (m, 2H), 8.05-8.11 (m, 1H), 7.67-7.73 (m, 1H), 3.95-4.06 (m, 2H), 3.68-3.70 (m, 2H), 3.32-3.33 (m, 1H), 1.95 (s, 2H). LC-MS: m/z 400.2 (M+H)<sup>+</sup>.

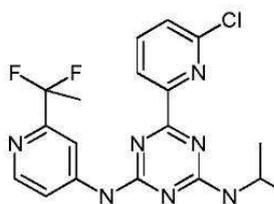
[1398] **화합물 512** - 6-(6-클로로-피리딘-2-일)-N-(6-플루오로-피리딘-3-일)-N'-(3-옥사-바이사이클로[3.1.0]헥스-6-일)-[1,3,5]트리아진-2,4-다이아민



[1399]

[1400] <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.36 (br, 1H), 8.76-8.93 (m, 1H), 8.30-8.43 (m, 3H), 8.04-8.10 (m, 1H), 7.70-7.72 (m, 1H), 7.13-7.20 (m, 1H), 3.96-3.94 (m, 2H), 3.65-3.70 (m, 2H), 3.32-3.33 (m, 1H), 2.09 (s, 2H). LC-MS: m/z 400.2 (M+H)<sup>+</sup>.

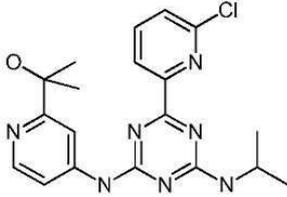
[1401] **화합물 513** - 6-(6-클로로-피리딘-2-일)-N-[2-(1,1-다이플루오로-에틸)-피리딘-4-일]-N'-아이소프로필-[1,3,5]트리아진-2,4-다이아민



[1402]

[1403]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.51-8.14 (m, 3H), 7.96-7.59 (m, 3H), 4.52-4.26 (m, 1H), 1.97 (t, J = 18.8 Hz, 2H), 1.31 (t., J = 6.4 Hz, 6H). LC-MS: m/z 406.3 (M+H) $^+$ .

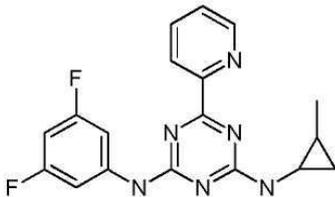
[1404] **화합물 514 - 2-(4-[4-(6-클로로-피리딘-2-일)-6-아이소프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일]아미노)-피리딘-2-일)-프로판-2-올**



[1405]

[1406]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.48-8.30 (m, 3H), 7.99-7.95(m, 1H), 7.77-7.61 (m, 2H), 4.51-4.37 (m, 1H), 1.57 (s., 6H), 1.30 (d., J = 6.4 Hz, 6H). LC-MS: m/z 400.3 (M+H) $^+$ .

[1407] **화합물 515 - N-(3,5-다이플루오로-페닐)-N'-(2-메틸-사이클로프로필)-6-피리딘-2-일-[1,3,5]트리아진-2,4-다이아민**



[1408]

[1409]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.72-8.48 (m, 2H), 8.08-7.57 (m, 4H), 6.58 (s, 1H), 2.27-2.57 (m, 1H), 1.20 (s., 3H), 0.99-0.75 (m, 2H), 0.64-0.51 (s,H). LC-MS: m/z 455.2 (M+H) $^+$ .

[1410] **화합물 516 - N-(2-메틸-사이클로프로필)-6-피리딘-2-일-N'-(2-트라이플루오로메틸-피리딘-4-일)-[1,3,5]트리아진-2,4-다이아민**



[1411]

[1412]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.73-7.98 (m, 6H), 7.61-7.58 (m, 1H), 2.79-2.54 (m, 1H), 1.20 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 0.85-0.81 (m, 1H), 0.71-0.67 (m, 2H). LC-MS: m/z 388.3 (M+H) $^+$ .

[1413] **화합물 517 - N-(2,2-다이메틸-프로필)-6-피리딘-2-일-N'-(2-트라이플루오로메틸-피리딘-4-일)-[1,3,5]트리아진-2,4-다이아민**



[1414]

[1415]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.75-8.49 (m, 4H), 8.03-7.76 (m, 1H), 7.62-7.59 (m, 2H), 3.41 (s, 2H), 0.99 (s.,

9H). LC-MS: m/z 404.3 (M+H)<sup>+</sup>.

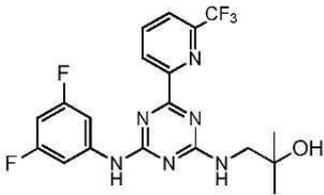
[1416] **화합물 518** - 3-[4-(6-클로로-피리딘-2-일)-6-아이소프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일아미노]-N-(2,2,2-트라이플루오로-에틸)-벤젠설포나마이드



[1417]

[1418] <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.74 (s, 1H), 8.70-8.40 (m, 1H), 8.37-8.30 (m, 1H), 8.30-8.11 (m, 1H), 8.09-8.01 (m, 1H), 7.84-7.82 (m, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.48-7.44 (m, 1H), 4.33-4.22 (m, 1H), 3.72-3.62 (m, 2H), 1.23-1.20 (d, J = 12 Hz, 6H). LC-MS: m/z 501.8 (M+H)<sup>+</sup>.

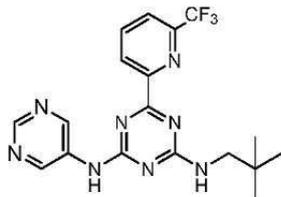
[1419] **화합물 520** - 1-[4-(3,5-다이플루오로-페닐아미노)-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-2-일)-[1,3,5]트리아진-2-일아미노]-프로판-2-올



[1420]

[1421] <sup>1</sup>H NMR (메탄올-d<sub>4</sub>) δ 8.66-8.68 (m, 1H), 8.19-8.23 (m, 1H), 7.96-7.98 (m, 1H), 7.51-7.57 (m, 2H), 6.57-6.60 (m, 1H), 3.56-3.61 (d, J = 20 Hz, 2H), 1.29 (s, 6H). LC-MS: m/z 441.2 (M+H)<sup>+</sup>.

[1422] **화합물 521** - N-(2,2-다이메틸-프로필)-N'-피리미딘-5-일-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-2-일)-[1,3,5]트리아진-2,4-다이아민

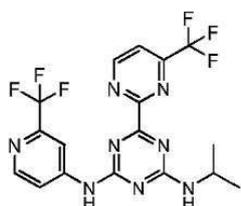


[1423]

[1424] <sup>1</sup>H NMR (메탄올-d<sub>4</sub>) δ 9.28-9.31 (m, 2H), 8.79-8.82 (m, 1H), 8.67-8.69 (m, 1H), 8.19-8.23 (m, 1H), 7.96-7.98 (m, 1H), 3.37-3.45 (m, 1H), 3.30-3.37 (m, 1H), 1.01 (s, 9H). LC-MS: m/z 405.3 (M+H)<sup>+</sup>.

[1425] **화합물 522** - N2-아이소프로필-N4-(2-(트라이플루오로메틸)피리딘-4-일)-6-(4-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민

[1426] t-BuONa를 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>로 교체한 이외에는 위에 기재된 표준 절차를 이용해서 표제의 화합물을 수득하였다.

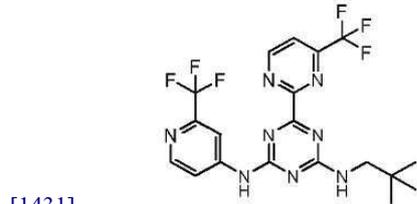


[1427]

[1428]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.63-10.81-10.95 (m, 1H), 9.36-9.39 (m, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.08-8.56 (m, 3H), 7.84-7.85 (m, 1H), 4.14-4.19 (m, 1H), 1.20-1.24 (m, 6H). LC-MS:  $m/z$  444.8 (M+H) $^+$ .

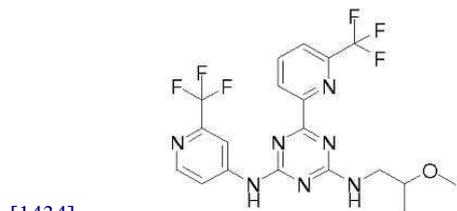
[1429] **화합물 523** - N2-테오펜틸-N4-(2-(트라이플루오로메틸)피리딘-4-일)-6-(4-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민

[1430] t-BuONa를 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>로 교체한 이외에는 위에 기재된 표준 절차를 이용해서 표제의 화합물을 수득하였다.



[1432]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.70-10.95 (m, 1H), 9.23 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.36-8.76 (m, 3H), 7.64-7.66 (m, 1H), 3.29-3.35 (m, 2H), 0.90-1.0.95 (m, 9H). LC-MS:  $m/z$  473.2 (M+H) $^+$ .

[1433] **화합물 524** - N-(2-메톡시-프로필)-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-2-일)-N'-(2-트라이플루오로메틸-피리딘-4-일)-[1,3,5]트리아진-2,4-다이아민



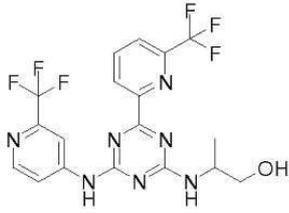
[1435]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.75-8.77 (m, 1H), 8.66-8.67 (m, 1H), 8.50-8.52 (m, 1H), 8.36-8.38 (m, 1H), 8.1.7-8.18 (m, 1H), 7.91-7.92 (m, 1H), 3.52-3.80 (m, 3H), 3.45 (s., 3H), 1.27-1.255 (d., J = 6.0 Hz, 2H). LC-MS:  $m/z$  474.2 (M+H) $^+$ .

[1436] **화합물 526** - N-(2-메톡시-1-메틸-에틸)-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-2-일)-N'-(2-트라이플루오로메틸-피리딘-4-일)-[1,3,5]트리아진-2,4-다이아민



[1438]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.69-8.67 (m, 1H), 8.61-8.29 (m, 2H), 8.22-7.87 (m, 3H), 4.62-4.37 (m, 1H), 3.57-3.46 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 1.33-1.30 (m, 3H). LC-MS:  $m/z$  473.9 (M+H) $^+$ .

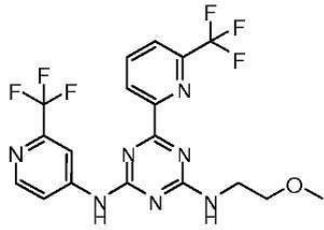
[1439] **화합물 527** - 2-[4-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-2-일)-6-(2-트라이플루오로메틸-피리딘-4-일아미노)-[1,3,5]트리아진-2-일아미노]-프로판-1-올



[1440]

[1441]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.73-8.48 (m, 3H), 8.23-7.92 (m, 3H), 4.62-4.29 (m, 1H), 3.70-3.67 (m, 2H), 1.335-1.319 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H). LC-MS:  $m/z$  459.9 (M+H) $^+$ .

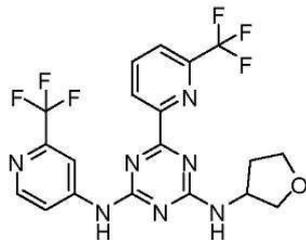
[1442] **화합물 528** - *N*-(3-메톡시-프로필)-*N'*-(2-트라이플루오로메틸-피리딘-4-일)-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-2-일)-[1,3,5]트리아진-2,4-다이아민



[1443]

[1444]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.67-8.69 (m, 1H), 8.50-8.61 (m, 2H), 8.19-8.23 (m, 1H), 7.93-7.99 (m, 2H), 3.61-3.69 (m, 2H), 3.54-3.56 (m, 2H), 3.30-3.37 (m, 1H), 1.93-1.99 (m, 2H). LC-MS:  $m/z$  474.3 (M+H) $^+$ .

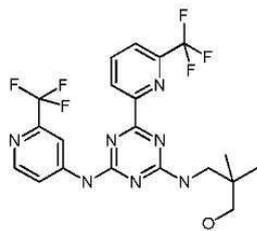
[1445] **화합물s 529** - *N*-(테트라하이드로-퓨란-3-일)-*N'*-(2-트라이플루오로메틸-피리딘-4-일)-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-2-일)-[1,3,5]트리아진-2,4-다이아민



[1446]

[1447]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.66-8.68 (m, 1H), 8.62-8.66 (m, 1H), 8.49-8.51 (m, 1H), 8.18-8.22 (m, 2H), 7.95-7.97 (m, 1H), 4.60-4.66 (m, 1H), 3.99-4.05 (m, 2H), 3.79-3.82 (m, 2H), 2.04-2.39 (m, 2H). LC-MS:  $m/z$  472.3 (M+H) $^+$ .

[1448] **화합물s 530** - 2,2-다이메틸-3-[4-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-2-일)-6-(2-트라이플루오로메틸-피리딘-4-일)아미노]-프로판-1-올

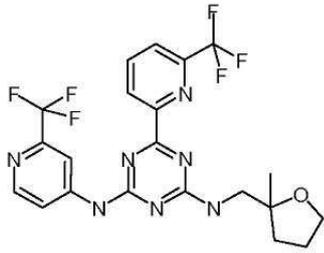


[1449]

[1450]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.74-8.70 (m, 1H), 8.67-8.52 (m, 2H), 8.29-7.90 (m, 3H), 3.51-3.41 (m, 2H), 3.34-3.33 (m, 1H), 3.23 (s, 1H), 1.03-0.92 (m, 6H). LC-MS:  $m/z$  488.3 (M+H) $^+$ .

[1451] **화합물 531** - *N*-(2-메틸-테트라하이드로-퓨란-2-일메틸)-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-2-일)-*N'*-(2-트라이플루오로메틸-피리딘-4-일)-[1,3,5]트리아진-2,4-다이아민

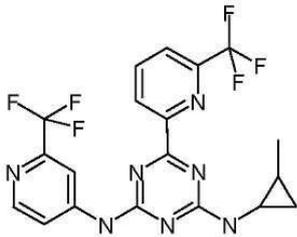
루오로메틸-피리딘-4-일)-[1,3,5]트리아진-2,4-다이아민



[1452]

[1453]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.71-8.24 (m, 3H), 8.23-7.84 (m, 3H), 3.97-3.90 (m, 2H), 3.78-3.58 (m, 2H), 2.03-1.97 (m, 2H), 1.78-1.74 (m, 1H), 1.31 (s, 3H). LC-MS: m/z 500.3 (M+H) $^+$ .

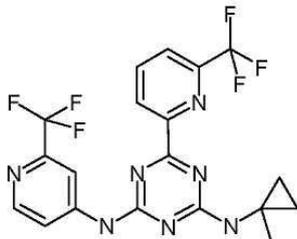
[1454] **화합물 532** - N-(2-메틸-사이클로프로필)-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-2-일)-N'-(2-트라이플루오로메틸-피리딘-4-일)-[1,3,5]트리아진-2,4-다이아민



[1455]

[1456]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.70-8.19 (m, 3H), 8.06-7.98 (m, 3H), 2.67-2.64 (m, 1H), 1.25-1.21 (m, 3H), 1.21-0.98 (m, 1H), 0.88-0.80 (m, 1H), 0.62-0.51 (m, 1H). LC-MS: m/z 456.2 (M+H) $^+$ .

[1457] **화합물 533** - N-(1-메틸-사이클로프로필)-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-2-일)-N'-(2-트라이플루오로메틸-피리딘-4-일)-[1,3,5]트리아진-2,4-다이아민

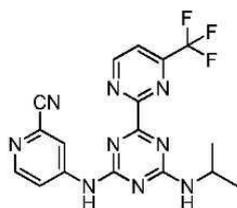


[1458]

[1459]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.85-8.65 (m, 2H), 8.48 (s, 1H), 8.20-8.16 (m, 1H), 7.96-7.82 (m, 2H), 1.55 (s, 3H), 0.93-0.90 (m, 2H), 0.85-0.82 (m, 2H). LC-MS: m/z 456.2 (M+H) $^+$ .

[1460] **화합물 534** - 4-[4-아이소프로필아미노-6-(4-트라이플루오로메틸-피리미딘-2-일)-[1,3,5]트리아진-2-일아미노]-피리딘-2-카보나이트릴

[1461] t-BuONa를 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>로 교체한 이외에는 위에 기재된 표준 절차를 이용해서 표제의 화합물을 수득하였다.



[1462]

[1463]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  9.33-9.31 (m, 1H), 8.65 (d,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 8.47 (dd,  $J = 7.2$  Hz, 5.6 Hz, 1H), 8.07 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 7.96-7.95 (m, 1H), 4.30-4.27 (m, 1H), 1.32 (dd,  $J = 12$  Hz, 6.0 Hz, 6H). LC-MS:  $m/z$  402.2 (M+H) $^+$ .

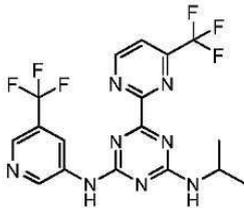
[1464] **화합물 535** - *N*-(6-플루오로-피리딘-3-일)-*N'*-아이소프로필-6-(4-트라이플루오로메틸-피리미딘-2-일)-[1,3,5]트리아진-2,4-다이아민



[1465]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  9.30 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 8.62-8.53 (m, 2H), 8.05 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 7.08-7.07 (m, 1H), 4.25-4.22 (m, 1H), 1.28 (dd,  $J = 10.8$  Hz, 6.4 Hz, 6H). LC-MS:  $m/z$  395.2 (M+H) $^+$ .

[1467] **화합물 536** - *N*-아이소프로필-*N'*-(5-트라이플루오로메틸-피리딘-3-일)-6-(4-트라이플루오로메틸-피리미딘-2-일)-[1,3,5]트리아진-2,4-다이아민

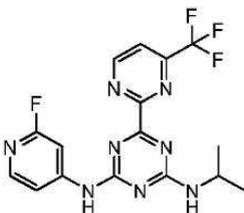
[1468] *t*-BuONa를  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ 로 교체한 이외에는 위에 기재된 표준 절차를 이용해서 표제의 화합물을 수득하였다.



[1469]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  9.31-9.33 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 8.98-9.11 (m, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.06-8.07 (d,  $J = 4$  Hz, 1H), 4.26-4.63 (m, 2H), 1.28-1.34 (m, 6H). LC-MS:  $m/z$  445.3 (M+H) $^+$ .

[1471] **화합물 537** - *N*-(2-플루오로-피리딘-4-일)-*N'*-아이소프로필-6-(4-트라이플루오로메틸-피리미딘-2-일)-[1,3,5]트리아진-2,4-다이아민

[1472] *t*-BuONa를  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ 로 교체한 이외에는 위에 기재된 표준 절차를 이용해서 표제의 화합물을 수득하였다.



[1473]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  9.41-9.42 (m, 1H), 8.14-8.20 (m, 2H), 7.59-7.82 (m, 1H), 4.35-4.38 (m, 2H), 1.32-1.41 (m, 6H). LC-MS:  $m/z$  395.2 (M+H) $^+$ .

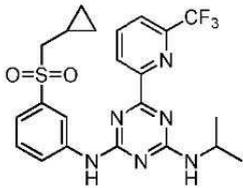
[1475] **화합물 539** - 1-(4-(5,6-다이플루오로피리딘-3-일아미노)-6-(6-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)-1,3,5-트리아진-2-일아미노)-2-메틸프로판-2-올



[1476]

[1477]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.61-8.75 (m, 1H), 8.01-8.43 (m, 4H), 3.48 (s, 2H), 1.21 (s, 6H). LC-MS: m/z 442.2 (M+H) $^+$ .

[1478] **화합물 540 - 1-[4-(6-플루오로-5-메틸-피리딘-3-일아미노)-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-2-일)-[1,3,5]트리아진-2-일아미노]-2-메틸-프로판-2-올**



[1479]

[1480]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.94 (s, 1H), 8.78 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.35 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.65-7.86 (m, 3H), 4.41-4.48 (m, 1H), 3.20 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 1.37 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 0.98-1.06 (m, 1H), 0.53-0.57 (m, 2H), 0.17-0.21 (m, 2H). LC-MS: m/z 493.1 (M+H) $^+$ .

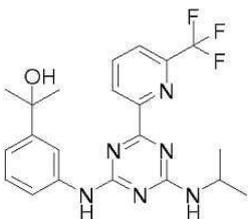
[1481] **화합물 541 - 1-[[4-(3,5-다이플루오로-페닐아미노)-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-2-일)-[1,3,5]트리아진-2-일아미노]-메틸]-사이클로프로판올**



[1482]

[1483]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.628-8.543 (m, 1H), 8.336-8.281 (m, 1H), 8.107-8.088 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.788-7.767 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 1.30 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 6.842-6.797 (m, 1H), 5.503-5.428 (d, J = 30 Hz, 1H), 3.629-3.567 (m, 2H), 0.666-0.584 (m, 2H). LC-MS: m/z 439.0 (M+H) $^+$ .

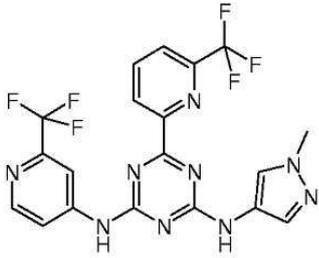
[1484] **화합물 542 - 2-{3-[4-(2-아이소프로필아미노)-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-2-일)-[1,3,5]트리아진-2-일아미노]-페닐}-프로판-2-올**



[1485]

[1486]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.82-8.79 (m, 1H), 8.77-8.75 (m, 1H), 8.48-8.42 (m, 1H), 8.23-8.20 (m, 1H), 7.63-7.57 (m, 3H), 4.43-4.26 (m, 1H), 1.656-1.573 (d, J = 33.2 Hz, 3H), 1.288-1.188 (d, J = 40 Hz, 3H). LC-MS: m/z 433.1 (M+H) $^+$ .

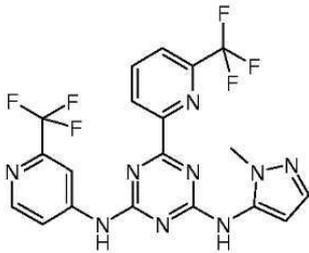
[1487] **화합물 543** - *N*-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-2-일)-*N'*-(2-트라이플루오로메틸-피리딘-4-일)-[1,3,5]트리아진-2,4-다이아민



[1488]

[1489]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.71-8.69 (m, 1H), 8.58-8.31 (m, 4H), 8.19-7.99 (m, 2H), 7.70-7.65 (m, 1H), 3.92 (s, 3H). LC-MS:  $m/z$  481.37 (M+H) $^+$ .

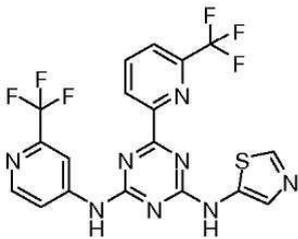
[1490] **화합물 544** - *N*-(2-메틸-2*H*-피라졸-3-일)-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-2-일)-*N'*-(2-트라이플루오로메틸-피리딘-4-일)-[1,3,5]트리아진-2,4-다이아민



[1491]

[1492]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.75-8.32 (m, 4H), 8.25-8.00 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 3.83 (s, 3H). LC-MS:  $m/z$  482.3 (M+H) $^+$ .

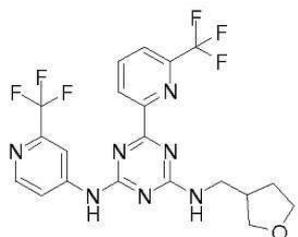
[1493] **화합물 546** - *N*2-(티아졸-5-일)-6-(6-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)-*N*4-(2-(트라이플루오로메틸)피리딘-4-일)-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민



[1494]

[1495]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.7-8.9 (m, 1H), 8.65 (m, 1H), 8.35-8.55 (m, 1H), 8.05-8.3 (m, 2H), 8.0 (m, 1H), 7.75 (m, 1H). LC-MS:  $m/z$  485.2 (M+H) $^+$ .

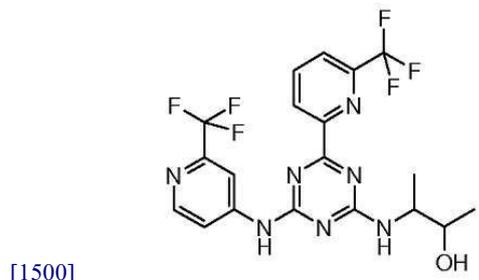
[1496] **화합물 547** - *N*-(테트라하이드로-퓨란-3-일메틸)-*N'*-(2-트라이플루오로메틸-피리딘-4-일)-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-2-일)-[1,3,5]트리아진-2,4-다이아민



[1497]

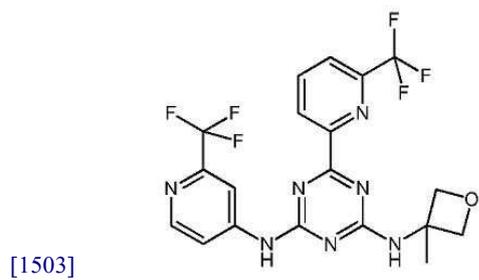
[1498]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.78-8.76 (d,  $J = 8$  Hz 1H), 8.70-8.68 (d,  $J = 5.6$  Hz 1H), 8.53-8.52 (m, 1H), 8.43-8.37 (m, 1H), 8.22-8.20 (m, 1H), 7.92-7.91 (m, 1H), 3.95-3.93 (m, 1H), 3.92-3.88 (m, 1H), 3.86-3.85 (m, 1H), 3.78-3.77 (m, 3H), 2.73-2.71 (m, 1H), 2.18-2.15 (m, 1H), 1.77-1.75 (m, 1H). LC-MS:  $m/z$  486.2 (M+H) $^+$ .

[1499] **화합물 548** - 3-[4-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-2-일)-6-(2-트라이플루오로메틸-피리딘-4-일아미노)-[1,3,5]트리아진-2-일아미노]-뷰탄-2-올



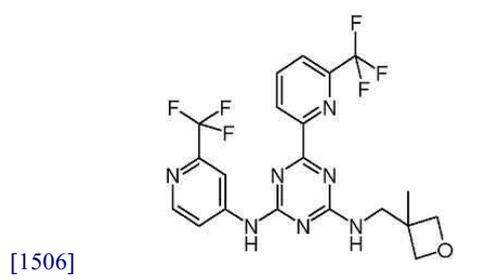
[1501]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.60-8.40 (m, 3H), 8.13-7.80 (m, 3H), 4.32-4.05 (m, 1H), 3.88-3.79 (m, 1H), 1.23-1.12 (m, 6H). LC-MS:  $m/z$  474.3 (M+H) $^+$

[1502] **화합물 549** - N-(3-메틸-옥세탄-3-일)-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-2-일)-N'-(2-트라이플루오로메틸-피리딘-4-일)-[1,3,5]트리아진-2,4-다이아민



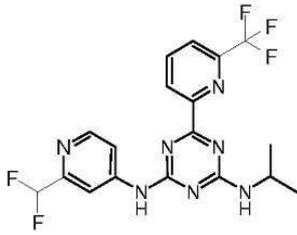
[1504]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.71-8.54 (m, 1H), 8.49-8.52 (m, 2H), 8.25-8.21 (m, 1H), 8.14-7.89 (m, 2H), 4.65-4.64 (m, 2H), 1.85 (s, 3H). LC-MS:  $m/z$  472.3 (M+H) $^+$

[1505] **화합물 550** - N-(3-메틸-옥세탄-3-일메틸)-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-2-일)-N'-(2-트라이플루오로메틸-피리딘-4-일)-[1,3,5]트리아진-2,4-다이아민



[1507]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.72-8.52 (m, 3H), 8.26-7.99 (m, 3H), 4.74-4.67 (m, 2H), 4.45-4.42 (m, 2H), 3.87-3.82 (m, 2H), 1.43 (s, 3H). LC-MS:  $m/z$  486.3 (M+H) $^+$

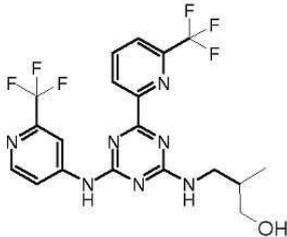
[1508] **화합물 551** - N-(2-다이플루오로메틸-피리딘-4-일)-N'-아이소프로필-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-2-일)-[1,3,5]트리아진-2,4-다이아민



[1509]

[1510]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.71-8.68 (m, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.44 (m, 1H), 8.23-7.78 (m, 3H), 6.84-6.56 (m, 1H), 4.31 (m, 1H), 1.36-1.34 (d,  $J = 8$  Hz, 6H). LC-MS:  $m/z$  426.2 (M+H) $^+$

[1511] **화합물 552 - 2-메틸-3-[4-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-2-일)-6-(2-트라이플루오로메틸-피리딘-4-일아미노)-[1,3,5]트리아진-2-일아미노]-프로판-1-올**

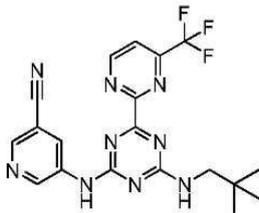


[1512]

[1513]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.72-8.69 (m, 1H), 8.56-8.49 (m, 2H), 8.28-7.96 (m, 3H), 4.64-3.29 (m, 4H), 2.07-2.03 (m, 1H), 1.04-0.998 (m, 3H). LC-MS:  $m/z$  474.2 (M+H) $^+$

[1514] **화합물 554 - 5-[4-(2,2-다이에틸-프로필아미노)-6-(4-트라이플루오로메틸-피리미딘-2-일)-[1,3,5]트리아진-2-일아미노]-니코티노나이트릴**

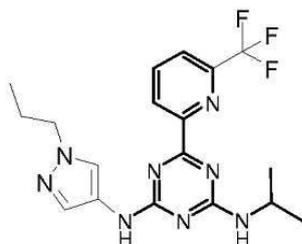
[1515] t-BuONa를  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ 로 교체한 이외에는 위에 기재된 표준 절차를 이용해서 표제의 화합물을 수득하였다.



[1516]

[1517]  $^1\text{H}$  NMR (MeOH- $d_4$ )  $\delta$  9.42-9.46 (m, 1H), 8.73-9.25 (m, 3H), 8.21-8.26 (m, 1H), 3.49-3.51 (m, 2H), 1.00-1.07 (m, 9H). LC-MS:  $m/z$  430.3 (M+H) $^+$

[1518] **화합물 555 - N-아이소프로필-N'-(1-프로필-1H-피라졸-4-일)-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-2-일)-[1,3,5]트리아진-2,4-다이아민**

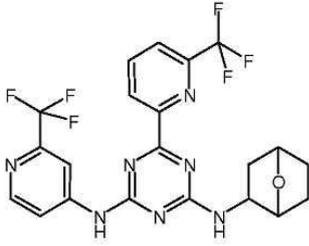


[1519]

[1520]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.67-8.65 (m, 1H), 8.30-7.98 (m, 3H), 7.70-7.60 (m, 1H), 4.50-4.20 (m, 1H), 4.13-

4.10 (m, 2H), 1.92-1.89 (m, 2H), 1.35-1.29 (m, 6H), 0.96-0.93 (t, 3H). LC-MS: m/z 407.3 (M+H)<sup>+</sup>

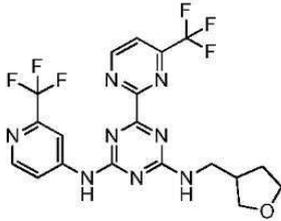
[1521] **화합물 556** - *N*-(7-옥사-바이사이클로[2.2.1]헵트-2-일)-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-2-일)-*N'*-(2-트라이플루오로메틸-피리딘-4-일)-[1,3,5]트리아진-2,4-다이아민



[1522]

[1523] <sup>1</sup>H NMR (메탄올-d<sub>4</sub>) δ 8.71-8.48 (m, 3H), 8.24-7.93 (m, 3H), 4.87-4.86 (m, 1H), 4.70-4.605 (m, 1H), 4.43-4.18 (m, 1H), 2.35-1.99 (m, 2H), 1.78-1.23 (m, 4H). LC-MS: m/z 498.2 (M+H)<sup>+</sup>

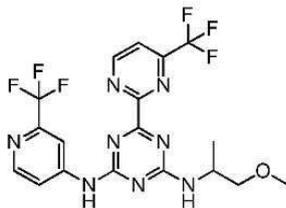
[1524] **화합물 557** - *N*'-(테트라하이드로퓨란-3-일)메틸)-*N*4-(2-(트라이플루오로메틸)피리딘-4-일)-6-(4-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민



[1525]

[1526] <sup>1</sup>H NMR (MeOH-d<sub>4</sub>) δ 9.36-9.42 (m, 1H), 8.50-8.69 (m, 2H), 8.20-8.21 (m, 1H), 7.93-8.13 (m, 1H), 3.64-3.98 (m, 6H), 2.71-2.77 (m, 1H), 2.12-2.27 (m, 1H), 1.73-1.81 (m, 1H). LC-MS: m/z 487.3 (M+H)<sup>+</sup>

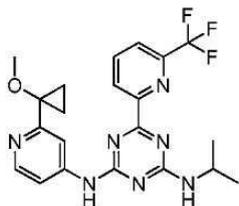
[1527] **화합물 558** - *N*'-(1-메톡시프로판-2-일)-*N*4-(2-(트라이플루오로메틸)피리딘-4-일)-6-(4-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민



[1528]

[1529] <sup>1</sup>H NMR (MeOH-d<sub>4</sub>) δ 9.31 (d, *J*= 4.8 Hz, 1H), 8.30-8.66 (m, 2H), 7.87-8.21 (m, 2H), 4.36-4.67 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 1.28-1.34 (m, 3H). LC-MS: m/z 475.3 (M+H)<sup>+</sup>

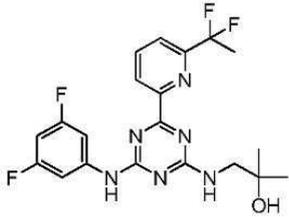
[1530] **화합물 559** - *N*-아이소프로필-*N'*-[2-(1-메톡시-사이클로프로필)-피리딘-4-일]-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-2-일)-[1,3,5]트리아진-2,4-다이아민



[1531]

[1532]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.69-8.71 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 8.18-8.31 (m, 3H), 7.93-7.98 (m, 1.3H), 7.58-7.59 (d,  $J = 3.6$  Hz, 0.7H), 4.34-4.62 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 1.33-1.34 (d,  $J = 6$  Hz, 1H), 1.23-1.28 (m, 4H). LC-MS:  $m/z$  446.2 (M+H) $^+$

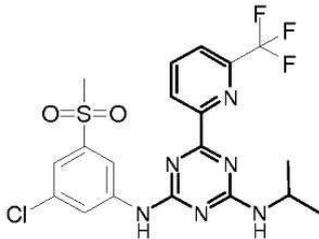
[1533] **화합물 560** - 1-[4-[6-(1,1-다이플루오로-에틸)-피리딘-2-일]-6-(3,5-다이플루오로-페닐아미노)-[1,3,5]트리아진-2-일아미노]-2-메틸-프로판-2-올



[1534]

[1535]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.65-8.88 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H) 8.30-8.35 (d,  $J = 20$  Hz, 1H), 8.10-8.12 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 7.50-7.58 (m, 2H), 6.86-6.90 (m, 1H), 3.58-3.64 (d,  $J = 24$  Hz, 1H), 2.13-2.25 (m, 3H), 1.35-1.37 (d,  $J = 6.8$  Hz, 6H). LC-MS:  $m/z$  437.1 (M+H) $^+$

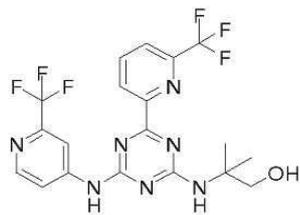
[1536] **화합물 561** - N-(3-클로로-5-메탄설포닐-페닐)-N'-아이소프로필-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-2-일)-[1,3,5]트리아진-2,4-다이아민



[1537]

[1538]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.70-8.67 (m, 2H), 8.24-8.17 (m, 1H), 8.04 (m, 1H), 7.97-7.95 (m, 1H), 7.58-7.55 (s., 1H), 4.34-4.28 (m, 1H), 3.19 (s, 3H), 1.33-1.31 (d,  $J=6.4$  Hz, 6H). LC-MS:  $m/z$  487.2 (M+H) $^+$

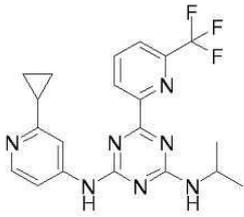
[1539] **화합물 562** - 2-메틸-2-[4-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-2-일)-6-(2-트라이플루오로메틸-피리딘-4-일아미노)-[1,3,5]트리아진-2-일아미노]-프로판-1-올



[1540]

[1541]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.70-8.68 (d,  $J = 8$  Hz 1H), 8.64-7.88 (m, 5H), 8.53-8.52 (m, 1H), 3.83(s, 3H), 1.523-1.496 (d,  $J = 10.8$  Hz 6H). LC-MS:  $m/z$  474.3 (M+H) $^+$ .

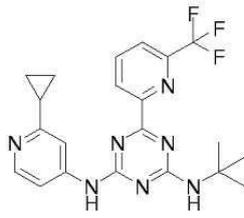
[1542] **화합물 563** - N-(2-사이클로프로필-피리딘-4-일)-N'-아이소프로필-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-2-일)-[1,3,5]트리아진-2,4-다이아민



[1543]

[1544]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.78-8.76 (m, 1H), 8.48-8.35 (m, 2H), 8.17-8.06 (m, 3H), 4.39-4.36 (m, 1H), 1.49-1.38 (m, 8H), 1.21-1.19 (m, 2H). LC-MS:  $m/z$  416.1 (M+H) $^+$ .

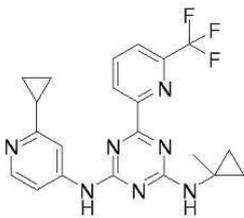
[1545] **화합물 564** - *N-tert-부틸-N'-(2-사이클로프로필-피리딘-4-일)-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-2-일)-[1,3,5]트리아진-2,4-다이아민*



[1546]

[1547]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.68-8.66 (m, 1H), 8.21-8.19 (m, 2H), 7.98-7.64(m, 3H), 2.15-2.11 (m, 1H), 1.59 (s, 9H), 1.11-1.01 (m, 4H). LC-MS:  $m/z$  430.1 (M+H) $^+$ .

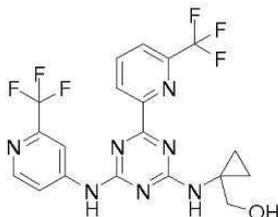
[1548] **화합물 565** - *N-(2-사이클로프로필-피리딘-4-일)-N'-(1-메틸-사이클로프로필)-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-2-일)-[1,3,5]트리아진-2,4-다이아민*



[1549]

[1550]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.69-8.67 (m, 1H), 8.25-8.19 (m, 2H), 8.01-7.86 (m, 3H), 2.15-2.11 (m, 1H), 1.57-1.56 (m, 1H), 1.17-1.12 (m, 2H), 1.08-1.02 (m, 2H), 0.94-0.90 (m, 2H), 0.87-0.85 (m, 2H). LC-MS:  $m/z$  428.1 (M+H) $^+$ .

[1551] **화합물 566** - *{1-[4-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-2-일)-6-(2-트라이플루오로메틸-피리딘-4-일)아미노]-[1,3,5]트리아진-2-일)아미노}-사이클로프로필}-메탄올*

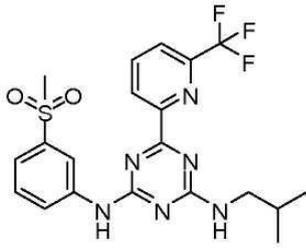


[1552]

[1553]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.74-8.69 (m, 2H), 8.52-8.48 (m, 1H), 8.25-7.58 (m, 3H), 3.79 (s, 2H), 1.02-0.95 (m, 4H). LC-MS:  $m/z$  494.2 (M+H) $^+$ .

[1554] **화합물 567** - *N-tert-부틸-N'-[2-(1,1-다이플루오로-에틸)-피리딘-4-일]-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-2-일)-[1,3,5]트리아진-2,4-다이아민*

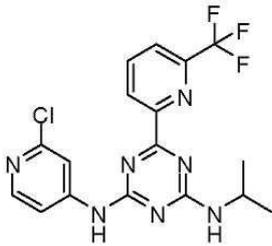




[1567]

[1568]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ ):  $\delta$  8.7-8.9 (m, 2H), 8.3-8.5 (m, 1H), 8.0-8.2 (m, 1H), 7.6-7.86 (m, 3H), 3.5 (m, 2H), 3.15 (s, 3H), 1.0-1.1 (d,  $J = 16$  Hz, 6H). LC-MS:  $m/z$  467.1 (M+H) $^+$ .

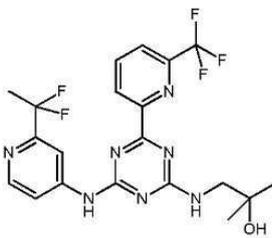
[1569] **화합물 572** - N2-(2-클로로피리딘-4-일)-N4-아이소프로필-6-(6-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민



[1570]

[1571]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.2-10.5 (m, 1.0H), 8.85-8.65 (m, 1H), 8.6 (m, 1H), 8.25-8.45 (m, 3H), 8.1 (m, 1H), 7.2 (m, 1H), 4.1-4.4 (m, 1H), 1.2 (d,  $J = 6.4$  Hz, 6H). LC-MS:  $m/z$  410.1 (M+H) $^+$ .

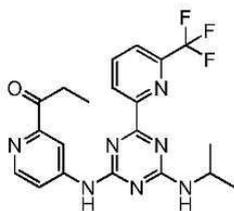
[1572] **화합물 573** - 1-[4-[2-(1,1-다이플루오로-에틸)-피리딘-4-일아미노]-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-2-일)-[1,3,5]트리아진-2-일아미노]-2-메틸-프로판-2-올



[1573]

[1574]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.72-8.42 (m, 3H), 8.24-7.74 (m, 3H), 3.64-3.60 (m, 2H), 2.05-1.94 (m, 3H), 2.34-1.91 (m, 4H), 1.30-1.29 (m, 6H). LC-MS:  $m/z$  492.1 (M+Na) $^+$ .

[1575] **화합물 574** - 1-[4-[4-아이소프로필아미노-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-2-일)-[1,3,5]트리아진-2-일아미노]-피리딘-2-일]-프로판-1-온



[1576]

[1577]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.69 (s, 0.7H), 8.63-8.64 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 8.38-8.40 (dd,  $J_1 = 5.2$  Hz,  $J_2 = 9.2$  Hz, 1H), 8.13-8.18 (q,  $J = 8$  Hz, 1H), 7.78-8.03 (m, 2H), 4.22-4.36 (m, 1H), 3.12-3.16 (m, 2H), 1.25-1.29 (m, 6H), 1.11-1.14 (m, 3H). LC-MS:  $m/z$  375.1 (M+H) $^+$ .

[1578] **화합물 576** - 6-[6-(1,1-다이플루오로-에틸)-피리딘-2-일]-N-[2-(1,1-다이플루오로-에틸)-피리딘-4-일]-N'-아이소프로필-[1,3,5]트리아진-2,4-다이아민



[1579]

[1580]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.78-8.80 (d,  $J = 6$  Hz, 1H), 8.69-8.71 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 8.26-8.53 (m, 1H), 8.05-8.19 (m, 2H), 4.39-4.60 (m, 1H), 2.10-2.24 (m, 6H), 1.40-1.46 (m, 6H). LC-MS:  $m/z$  436.3 (M+H) $^+$ .

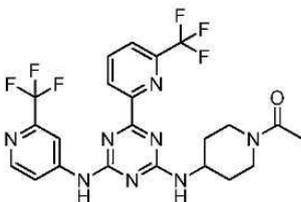
[1581] **화합물 577** - 4-[4-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-2-일)-6-(2-트라이플루오로메틸-피리딘-4-일아미노)-[1,3,5]트리아진-2-일아미노]-피페리딘-1-카복실산 메틸 에스터



[1582]

[1583]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.30-8.78 (m, 3H), 7.82-8.29 (m, 3H), 4.10-4.39 (m, 3H), 3.73 (s, 3H), 2.99-3.18 (m, 2H), 2.02-2.16 (m, 2H), 1.53-1.65 (m, 2H). LC-MS:  $m/z$  543.3 (M+H) $^+$ .

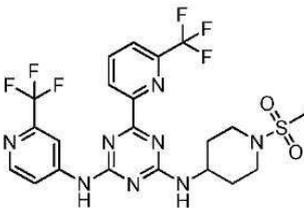
[1584] **화합물 578** - 1-{4-[4-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-2-일)-6-(2-트라이플루오로메틸-피리딘-4-일아미노)-[1,3,5]트리아진-2-일아미노]-피페리딘-1-일}-에탄논



[1585]

[1586]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.62-8.87 (m, 2H), 8.30-8.60 (m, 2H), 7.88-8.29 (m, 2H), 4.31-4.60 (m, 2H), 3.95-4.10 (m, 1H), 3.37-3.43 (m, 1H), 2.90-3.19 (m, 1H), 2.10-2.30 (m, 5H), 1.58-1.83 (m, 2H). LC-MS:  $m/z$  527.2 (M+H) $^+$ .

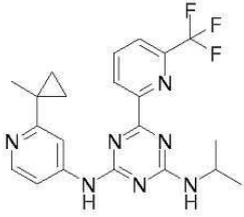
[1587] **화합물 580** - N-(1-메탄설포닐-피페리딘-4-일)-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-2-일)-N'-(2-트라이플루오로메틸-피리딘-4-일)-[1,3,5]트리아진-2,4-다이아민



[1588]

[1589]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.67-8.93 (m, 2H), 8.38-8.59 (m, 2H), 7.92-8.31 (m, 2H), 4.19-4.52 (m, 1H), 3.70-3.88 (m, 2H), 3.08 (t,  $J = 10.4$  Hz, 6H), 2.93 (s, 3H), 2.18-2.32 (m, 2H), 1.77-1.98 (m, 2H). LC-MS:  $m/z$  563.3 (M+H) $^+$ .

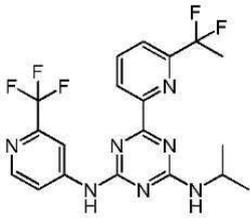
[1590] **화합물 581** - *N*-아이소프로필-*N'*-[2-(1-메틸-사이클로프로필)-피리딘-4-일]-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-2-일)-[1,3,5]트리아진-2,4-다이아민



[1591]

[1592]  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.73-8.69 (d,  $J$  = 17.6 Hz 1H), 8.26-8.16 (m, 3H), 8.06-7.97 (m, 1H), 7.63-7.62 (m, 1H), 4.38-4.34 (m, 1H), 1.54-1.52 (s, 3H), 1.35-1.26 (m, 6H), 1.18-1.16 (m, 2H), 0.90-0.97 (m, 2H). LC-MS:  $m/z$  430.1 (M+H) $^+$ .

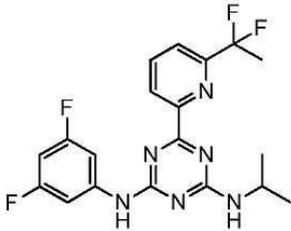
[1593] **화합물 582** - 6-[6-(1,1-다이플루오로-에틸)-피리딘-2-일]-*N*-아이소프로필-*N'*-(2-트라이플루오로메틸-피리딘-4-일)-[1,3,5]트리아진-2,4-다이아민



[1594]

[1595]  $^1\text{H NMR}$  (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.63-8.50 (m, 3H), 8.26-8.09 (m, 1H), 7.97-7.87 (m, 2H), 4.50-4.29 (m, 1H), 2.14 (t,  $J$  = 13.2 Hz, 3H), 1.35 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 6H). LC-MS:  $m/z$  440.1(M+H) $^+$ .

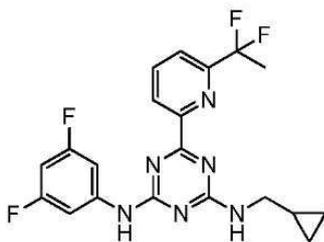
[1596] **화합물 583** - 6-(6-(1,1-다이플루오로에틸)피리딘-2-일)-*N*2-(3,5-다이플루오로페닐)-*N*4-아이소프로필-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민



[1597]

[1598]  $^1\text{H NMR}$  (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.53 (t, 1H), 8.09 (t, 1H), 7.86-7.84 (m, 1H), 7.58-7.56 (m, 1H), 6.60-6.56 (m, 1H), 4.28-4.25 (m, 1H), 2.17-2.04 (m, 3H), 1.33-1.29 (m, 6H). LC-MS:  $m/z$  407.2 (M+H) $^+$ .

[1599] **화합물 584** - *N*2-(사이클로프로필메틸)-6-(6-(1,1-다이플루오로에틸)피리딘-2-일)-*N*4-(3,5-다이플루오로페닐)-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민

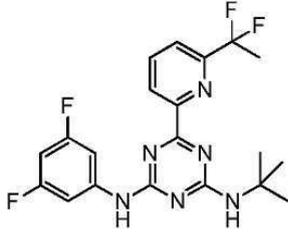


[1600]

[1601]  $^1\text{H NMR}$  (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.51 (t, 1H), 8.01 (t, 1H), 7.84 (t, 1H), 7.56-7.54 (m, 1H), 6.56 (t, 1H), 3.42-

3.36 (1H), 2.10 (t, 3H), 1.18-1.16 (m, 1H), 0.57-0.51 (m, 2H), 0.33-0.29 (m, 2H). LC-MS: m/z 419.2 (M+H)<sup>+</sup>.

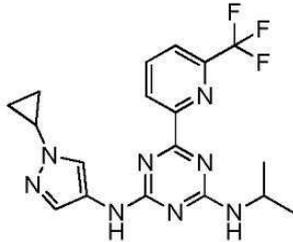
[1602] **화합물 585** - N2-(tert-부틸)-6-(6-(1,1-다이플루오로에틸)피리딘-2-일)-N4-(3,5-다이플루오로페닐)-1,3,5-트라이아진-2,4-다이아민



[1603]

[1604] <sup>1</sup>H NMR (메탄올-d<sub>4</sub>) δ 8.85-8.49 (m, 1H), 8.09-8.06 (m, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.52-7.48 (m, 2H), 6.61-6.56 (m, 1H), 2.10 (t, 3H), 1.53 (s, 9H). LC-MS: m/z 421.1 (M+H)<sup>+</sup>.

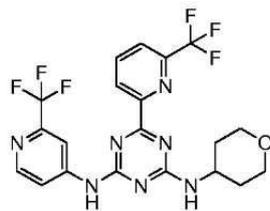
[1605] **화합물 586** - 1-(4-((4-((사이클로프로필메틸)아미노)-6-(6-(1,1-다이플루오로에틸)피리딘-2-일)-1,3,5-트라이아진-2-일)아미노)피리딘-2-일)사이클로프로판카보나이트릴



[1606]

[1607] <sup>1</sup>H NMR (메탄올-d<sub>4</sub>) δ 8.62 (d, 1H), 8.16-7.56 (m, 4H), 4.47-4.23 (m, 1H), 3.62-3.61 (m, 1H), 1.34-1.04 (m, 10H). LC-MS: m/z 405.2 (M+H)<sup>+</sup>.

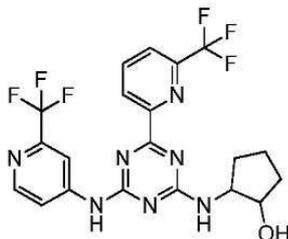
[1608] **화합물 587** - N2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-6-(6-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)-N4-(2-(트라이플루오로메틸)피리딘-4-일)-1,3,5-트라이아진-2,4-다이아민



[1609]

[1610] <sup>1</sup>H NMR (메탄올-d<sub>4</sub>) δ 8.7-8.25 (m, 3H), 8.25-7.7 (m, 3H), 4.4-4.1 (m, 1H), 4.0 (m, 2H), 3.65-3.5 (m, 2H), 2.1-2.0 (m, 2H), 1.8-1.6 (m, 2H). LC-MS: m/z 486.3 (M+H)<sup>+</sup>.

[1611] **화합물 588** - 2-((4-(6-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-((2-(트라이플루오로메틸)피리딘-4-일)아미노)-1,3,5-트라이아진-2-일)아미노)사이클로펜탄올



[1612]

[1613]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.85-8.6 (m, 2.0H), 8.5-8.0 (m, 4H), 4.4-4.15 (m, 2H), 2.4-1.6 (m, 6H). LC-MS: m/z 486.0 (M+H) $^+$ .

[1614] **3-[4-(6-클로로피리딘-2-일)-6-아이소프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일아미노]-N-사이클로프로필-벤즈아마이드**

[1615] **단계 1: 메틸 3-(4-(6-클로로피리딘-2-일)-6-(아이소프로필아미노)-1,3,5-트리아진-2-일-아미노) 벤조에이트**의 제조

[1616] 톨루엔(4ml) 중 4-클로로-6-(6-클로로피리딘-2-일)-N-아이소프로필-1,3,5-트리아진-2-아민(134mg, 0.47 mmol)의 용액에 메틸 3-아미노벤조에이트(85.6mg, 0.57 mmol),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ (306.9mg, 0.94 mmol), BINAP(29.33mg, 0.047 mmol) 및  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (43.13mg, 0.047 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 질소로 3회 퍼지시키고, M.W. 조사 하에 110°C에서 40분 동안 교반하였다. TLC (PE:EA = 1:1)는 반응이 완결된 것을 나타내었다. 이 혼합물을  $\text{H}_2\text{O}$ (150ml)와 EA(50ml) 간에 분배시켰다. 유기 층을 분액시키고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조 후, 여과시키고, 진공 중 농축시켰다. 잔사를 콤비 플래쉬에 의해 정제시켜 메틸 3-(4-(6-클로로피리딘-2-일)-6-(아이소프로필아미노)-1,3,5-트리아진-2-일-아미노)벤조에이트를 황색 고체로서 수득하였다.



[1617]

[1618] **단계 2: 3-(4-(6-클로로피리딘-2-일)-6-(아이소프로필아미노)-1,3,5-트리아진-2-일-아미노)벤조산**의 제조

[1619] MeOH(2ml) 중 메틸 3-(4-(6-클로로피리딘-2-일)-6-(아이소프로필아미노)-1,3,5-트리아진-2-일-아미노)벤조에이트(112mg, 0.28 mmol)의 용액에 NaOH(0.28ml, 3N)를 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. TLC(PE:EA = 1:1)는 반응이 완결된 것을 나타내었다. 이 혼합물을 진공 중 농축시켰다. 잔사를 1N HCl을 이용해서 pH = 6으로 산성화시키고,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (50ml \* 3)로 추출하였다. 추출물을 합해서 농축시켜 3-(4-(6-클로로피리딘-2-일)-6-(아이소프로필아미노)-1,3,5-트리아진-2-일-아미노)벤조산을 황색 고체로서 수득하였다.



[1620]

[1621] **단계3: 3-[4-(6-클로로피리딘-2-일)-6-아이소프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일-아미노]-N-사이클로프로필-벤즈아마이드**

[1622] DMF(4ml) 중 3-(4-(6-클로로피리딘-2-일)-6-(아이소프로필아미노)-1,3,5-트리아진-2-일-아미노)벤조산(104mg, 0.27 mmol)의 용액에 HATU(205mg, 0.54 mmol), NMM(81.93mg, 0.81 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 질소로 퍼지시키고 실온에서 하룻밤 교반하였다. LCMS는 반응이 완결된 것을 나타내었다. 이 혼합물을 염수(150ml)에 붓고 EA(50ml\*2)로 추출하였다. 추출물을 합하여  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 농축 후, 진공 중 농축시켰다. 잔사를 표준 방법에 의해 정제시켜 표제의 화합물을 수득하였다.



[1623]

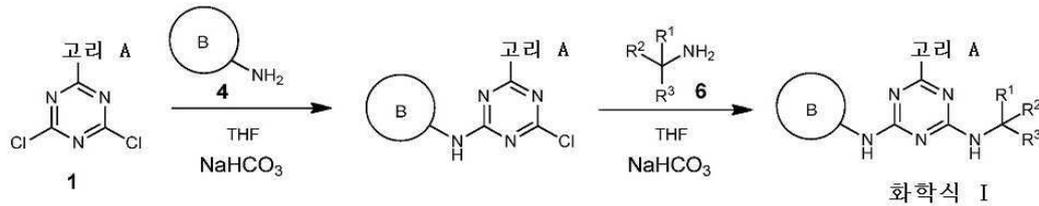
[1624]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.57-8.40 (m, 2H), 8.01 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.64 (d, J

= 8.0 Hz, 1H), 7.48-7.40 (m, 2H), 4.33-4.30 (m, 1H), 2.89-2.87 (m, 1H), 1.32 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 0.87-0.82 (m, 2H), 0.68-0.64 (m, 2H). LC-MS: m/z 424.2 (M+H)<sup>+</sup>.

[1625] 실시예 8. 고리 A가 치환된 아릴 또는 헤테로아릴인 화학식 I의 화합물의 제조

[1626] 이 실시예의 화합물은 이하에 기술된 반응식 8의 일반적인 방법에 의해 제조한다.

[1627] 반응식 8

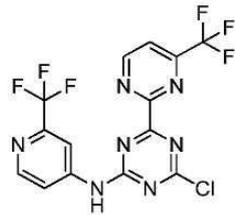


[1628]

[1629] 2-메틸-1-[4-(2-트라이플루오로메틸-피리딘-4-일아미노)-6-(4-트라이플루오로메틸-피리미딘-2-일)-[1,3,5]트리아진-2-일아미노]-프로판-2-올의 제조

[1630] 실시예 8, 단계 1: 4-클로로-6-(4-트라이플루오로메틸-피리미딘-2-일)-[1,3,5]트리아진-2-일-(2-트라이플루오로메틸-피리딘-4-일)-아민의 제조. THF(80ml) 중 2,4-다이클로로-6-(4-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)-1,3,5-트리아진(1)(981mg, 3.31 mmol)의 용액에 2-(트라이플루오로메틸)피리딘-4-아민(4)(590mg, 3.64 mmol) 및 NaHCO<sub>3</sub>(556mg, 6.6 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 18시간 동안 환류 하에 교반하였다. 이 혼합물을 농축시키고 물에 붓고 나서 에틸 아세테이트로 추출 후, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켜 잔사를 얻었으며, 이것을 SiO<sub>2</sub> 크로마토그래피에 의해 정제시켜 4-클로로-6-(4-트라이플루오로메틸-피리미딘-2-일)-[1,3,5]트리아진-2-일-(2-트라이플루오로메틸-피리딘-4-일)-아민(0.45g, 32%)을 황색 고체로서 수득하였다.

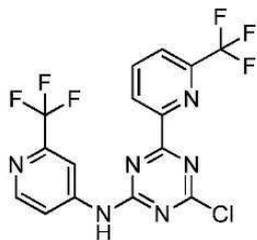
[1631]



[1632] LCMS: m/z 422.2 (M+H)<sup>+</sup>

[1633] 이하의 중간생성물은 실시예 8의 단계 1에 따라서 마찬가지로 제조하였다:

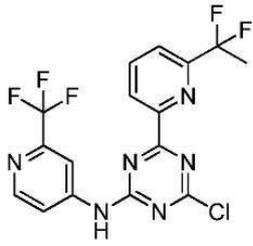
[1634] 4-클로로-6-(6-(1,1-다이플루오로에틸)피리딘-2-일)-N-(2-(트라이플루오로메틸)피리딘-4-일)-1,3,5-트리아진-2-아민



[1635]

[1636] LCMS: m/z 421.2 (M+H)<sup>+</sup>

[1637] 4-클로로-6-(6-(1,1-다이플루오로에틸)피리딘-2-일)-N-(2-(트라이플루오로메틸)피리딘-4-일)-1,3,5-트리아진-2-아민



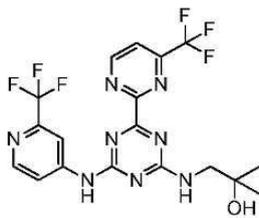
[1638]

[1639] LCMS:  $m/z$  416.3 (M+H)<sup>+</sup>

[1640] 실시예 8, 단계 2: 2-메틸-1-[4-(2-트라이플루오로메틸-피리딘-4-일아미노)-6-(4-트라이플루오로메틸-피리미딘-2-일)-[1,3,5]트리아진-2-일아미노]-프로판-2-올

[1641] 무수 THF(2mℓ) 중 [4-클로로-6-(4-트라이플루오로메틸-피리미딘-2-일)-[1,3,5]트리아진-2-일]-2-트라이플루오로메틸-피리딘-4-일-아민(90mg, 0.21 mmol)의 용액에 1-아미노-2-메틸-프로판-2-올(28.5mg, 0.32 mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 주위 온도에서 4시간 동안 교반하였다. 농축 후, 잔사를 표준 방법에 의해 정제시켜 2-메틸-1-[4-(2-트라이플루오로메틸-피리딘-4-일아미노)-6-(4-트라이플루오로메틸-피리미딘-2-일)-[1,3,5]트리아진-2-일아미노]-프로판-2-올을 수득하였다.

[1642] 화합물 589 - 2-메틸-1-((4-((2-(트라이플루오로메틸)피리딘-4-일)아미노)-6-(4-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)-1,3,5-트리아진-2-일)아미노)프로판-2-올

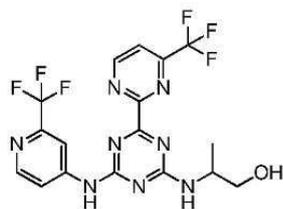


[1643]

[1644] <sup>1</sup>H NMR (MeOH-d<sub>4</sub>) δ 9.41-9.48 (m, 1H), 8.49-8.72 (m, 2H), 7.92-8.27 (m, 2H), 3.65-3.69 (m, 2H), 1.37 (s, 6H). LC-MS:  $m/z$  475.3 (M+H)<sup>+</sup>.

[1645] 이하의 화합물들은, 적절한 시약 및 합성 중간생성물을 이용해서, 반응식 8의 단계 1 및 2의 합성 수순으로 마찬가지로 제조하였다:

[1646] 화합물 590 - 2-((4-((2-(트라이플루오로메틸)피리딘-4-일)아미노)-6-(4-(트라이플루오로메틸)피리미딘-2-일)-1,3,5-트리아진-2-일)아미노)프로판-1-올



[1647]

[1648] <sup>1</sup>H NMR (MeOH-d<sub>4</sub>) δ 9.35-9.41 (m, 1H), 8.39-8.64 (m, 2H), 8.18-8.21 (m, 1H), 7.93-8.13 (m, 1H), 4.34-4.46 (m, 1H), 3.67-3.80 (m, 2H), 1.31-1.39 (m, 3H). LC-MS:  $m/z$  461.3 (M+H)<sup>+</sup>.

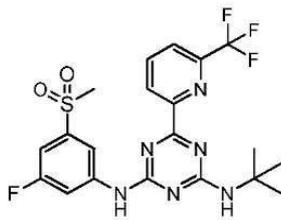
[1649] 화합물 591 - 2-메틸-3-[4-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-2-일)-6-(2-트라이플루오로메틸-피리딘-4-일아미노)-[1,3,5]트리아진-2-일아미노]-부탄-2-올



[1650]

[1651]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.71-8.66 (m, 2H), 8.25-8.61 (m, 1H), 8.24-7.84 (m, 3H), 4.24-4.22 (m, 1H), 1.31-1.28 (s, 3H). LC-MS:  $m/z$  488.0 (M+H) $^+$ .

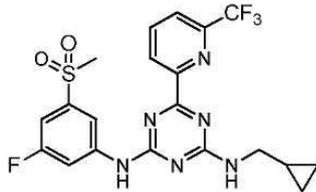
[1652] **화합물 592** - *N-tert-부틸-N'-(3-플루오로-5-메탄설포닐-페닐)-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-2-일)-[1,3,5]트리아진-2,4-다이아민*



[1653]

[1654]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.75-8.73 (m, 1H), 8.24-8.21 (m, 2H), 7.99-7.92 (m, 2H), 7.39-7.37 (m, 1H), 3.20 (s, 3H), 1.57(s, 9H). LC-MS:  $m/z$  485.1 (M+H) $^+$ .

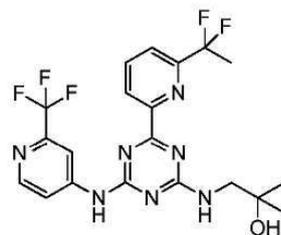
[1655] **화합물 593** - *N-사이클로프로필메틸-N'-(3-플루오로-5-메탄설포닐-페닐)-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-2-일)-[1,3,5]트리아진-2,4-다이아민*



[1656]

[1657]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.71-8.60 (m, 2H), 8.22-7.95 (m, 3H), 7.34-7.33 (m, 1H), 3.44-3.39 (m, 2H), 3.20 (s, 3H), 1.23 (m, 1H), 0.36-0.10 (m, 2H). LC-MS:  $m/z$  483.1 (M+H) $^+$ .

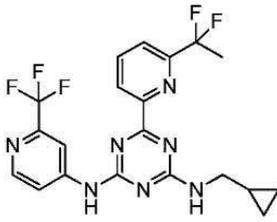
[1658] **화합물 594** - *1-((4-(6-(1,1-다이플루오로에틸)피리딘-2-일)-6-((2-(트라이플루오로메틸)피리딘-4-일)아미노)-1,3,5-트리아진-2-일)아미노)-2-메틸프로판-2-올*



[1659]

[1660]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.61-8.21 (m, 3H), 8.15-7.85 (m, 3H), 3.59 (d, 2H), 2.11 (t, 3H), 1.27 (d, 6H). LC-MS:  $m/z$  470.2 (M+H) $^+$ .

[1661] **화합물 595** - *N2-(사이클로프로필메틸)-6-(6-(1,1-다이플루오로에틸)피리딘-2-일)-N4-(2-(트라이플루오로메틸)피리딘-4-일)-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민*



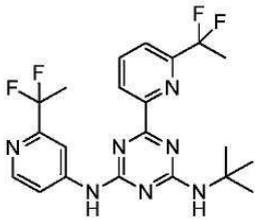
[1662]

[1663]

$^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.66-8.28 (m, 3H), 8.22-7.85 (m, 3H), 3.42 (dd, 2H), 2.11 (t, 3H), 1.21 (br, 1H), 0.59-0.55 (m, 2H), 0.36-0.31 (m, 2H). LC-MS: m/z 452.2 (M+H) $^+$ .

[1664]

**화합물 596** - N2-(tert-부틸)-6-(6-(1,1-다이플루오로에틸)피리딘-2-일)-N4-(2-(1,1-다이플루오로에틸)피리딘-4-일)-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민



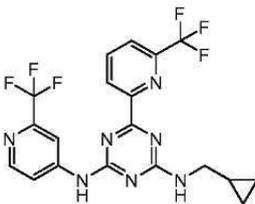
[1665]

[1666]

$^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.55-8.41 (m, 3H), 8.11-8.07 (m, 1H), 7.86-7.76 (m, 2H), 2.14-1.93 (m, 6H), 1.56 (s, 9H). LC-MS: m/z 450.2 (M+H) $^+$ .

[1667]

**화합물 597** - N2-(사이클로프로필메틸)-6-(6-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)-N4-(2-(트라이플루오로메틸)피리딘-4-일)-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민



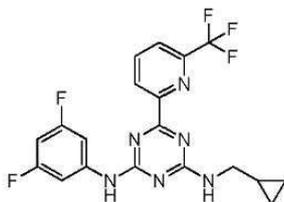
[1668]

[1669]

$^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.75-8.73 (d, 2H), 8.55-8.38 (m, 1H), 8.28-8.22 (m, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.88 (br, 1H), 3.53-3.41 (dd, 2H), 1.21 (br, 1H), 0.64-0.58 (m, 2H), 0.46-0.33 (m, 2H). LC-MS: m/z 456.2 (M+H) $^+$ .

[1670]

**화합물 598** - N2-(사이클로프로필메틸)-N4-(3,5-다이플루오로페닐)-6-(6-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민



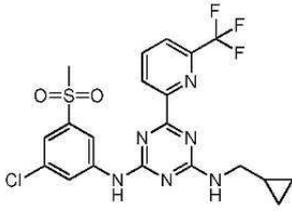
[1671]

[1672]

$^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.68-865 (m, 1H), 8.22-8.18 (m, 1H), 7.97-7.95 (m, 1H), 7.56-7.52 (m, 2H), 6.61-6.56 (m, 1H), 3.44-3.38 (m, 2H), 1.20-1.18 (m, 1H), 0.57-0.55 (m, 2H), 0.34-0.33 (m, 2H). LC-MS: m/z 423.2 (M+H) $^+$ .

[1673]

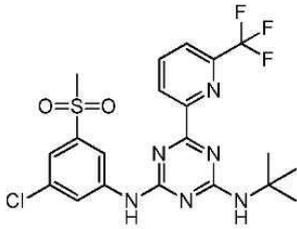
**화합물 599** - N2-(3-클로로-5-(메틸설포닐)페닐)-N4-(사이클로프로필메틸)-6-(6-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민



[1674]

[1675]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.73-8.71 (m, 2H), 8.24-8.20 (t,  $J = 8$  Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.99-7.97 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 3.49-3.43 (m, 2H), 3.19 (s, 1H), 1.23-1.19 (m, 1H), 0.58-0.55 (m, 2H), 0.39-0.35 (m, 2H). LC-MS:  $m/z$  499.2 (M+H) $^+$ .

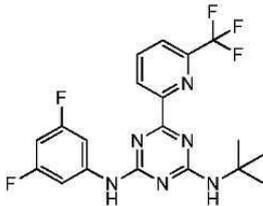
[1676] **화합물 600** - N2-(tert-부틸)-N4-(3-클로로-5-(메틸설포닐)페닐)-6-(6-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민



[1677]

[1678]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.68-8.66 (m, 2H), 8.43-8.28 (m, 1H), 8.18-8.14 (m, 2H), 7.94-7.92 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.58-7.53 (m, 1H), 3.16 (s, 3H), 1.53 (s, 9H). LC-MS:  $m/z$  501.2 (M+H) $^+$ .

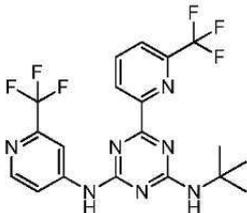
[1679] **화합물 601** - N2-(tert-부틸)-N4-(3,5-다이플루오로페닐)-6-(6-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민



[1680]

[1681]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.64-8.62 (m, 1H), 8.20-8.16 (m, 1H), 7.95-7.93 (m, 1H), 7.50-7.48 (m, 2H), 6.60-6.53 (m, 1H), 1.53 (s, 9H). LC-MS:  $m/z$  425.5 (M+H) $^+$ .

[1682] **화합물 602** - N2-(tert-부틸)-6-(6-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)-N4-(2-(트라이플루오로메틸)피리딘-4-일)-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민



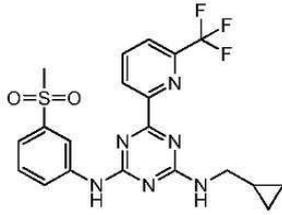
[1683]

[1684]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.67-8.64 (m, 1H), 8.49-8.48 (m, 1H), 8.21-8.17 (m, 2H), 7.96-7.94 (m, 1H), 7.81 (br.s., 1H), 1.55 (s, 9H). LC-MS:  $m/z$  458.2 (M+H) $^+$ .

[1685] **화합물 603** - N2-(3,5-다이플루오로페닐)-N4-아이소프로필-6-(6-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민



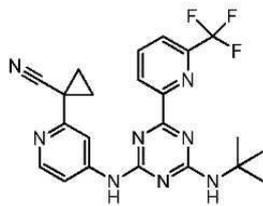
[1697] **화합물 607** - *N2-(사이클로프로필메틸)-N4-(3-(메틸설포닐)페닐)-6-(6-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민*



[1698]

[1699]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO, T=273+80K)  $\delta$  10.03 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.59-8.57 (m, 1H), 8.28-8.24 (m, 1H), 8.04-7.97 (m, 2H), 7.59-7.84 (m, 3H), 3.35 (br.s., 2H), 3.17 (s, 3H), 1.15-1.14 (m, 1H), 0.48-0.46 (m, 2H), 0.32-0.31 (m, 2H). LC-MS: m/z 465.2 (M+H) $^+$ .

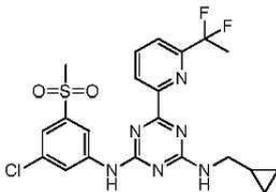
[1700] **화합물 608** - *1-(4-((4-(tert-부틸아미노)-6-(6-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)-1,3,5-트리아진-2-일)아미노)피리딘-2-일)사이클로프로판카보나이트릴*



[1701]

[1702]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.87-8.85 (m, 1H), 8.7-8.11 (m, 2H), 7.96-7.87 (m, 1H), 7.585-7.583(m,1H) 1.8-1.70 (d, 4H), 1.59-1.54(m,6H). LC-MS: m/z 455.1 (M+H) $^+$ .

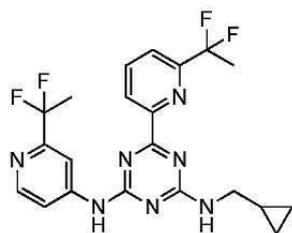
[1703] **화합물 609** - *N2-(3-클로로-5-(메틸설포닐)페닐)-N4-(사이클로프로필메틸)-6-(6-(1,1-다이플루오로에틸)피리딘-2-일)-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민*



[1704]

[1705]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.65 (s, 1H), 8.54-8.51 (m, 1H), 8.06-8.04 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.84-7.82 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.57-7.56 (m, 1H), 3.39-3.37 (m, 2H), 3.14 (s, 3H), 2.13-2.03 (t, J = 19.2 Hz, 1H), 1.18-1.13 (m, 1H), 0.54-0.50 (m, 2H), 0.32-0.31 (m, 2H). LC-MS: m/z 501.2 (M+H) $^+$ .

[1706] **화합물 610** - *N2-(사이클로프로필메틸)-6-(6-(1,1-다이플루오로에틸)피리딘-2-일)-N4-(2-(1,1-다이플루오로에틸)피리딘-4-일)-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민*



[1707]

[1708]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.56-8.13 (m, 3H), 8.11-7.77 (m, 3H), 3.45-3.40 (m, 2H), 2.15-1.94 (m, 6H), 1.22-

1.18 (m, 1H), 0.58-1.19 (m, 1H), 0.59-0.54 (m, 2H), 0.36-0.31 (m, 2H). LC-MS: m/z 448.2 (M+H)<sup>+</sup>.

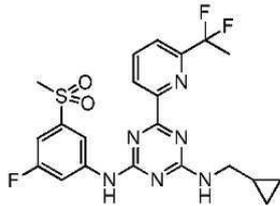
[1709] **화합물 611** - N2-(사이클로프로필메틸)-6-(6-(1,1-다이플루오로에틸)피리딘-2-일)-N4-(3-(메틸설포닐)페닐)-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민



[1710]

[1711] <sup>1</sup>H NMR (메탄올-d<sub>4</sub>) δ 8.96 (s, 1H), 8.58-8.55 (m, 1H), 8.10-7.78 (m, 3H), 7.62-7.55 (m, 2H), 3.44-3.41 (m, 2H), 3.14 (d, 3H), 2.11 (t, 3H), 1.20-1.17 (m, 1H), 0.57-0.52 (m, 2H), 0.36-0.33 (m, 2H). LC-MS: m/z 461.2 (M+H)<sup>+</sup>.

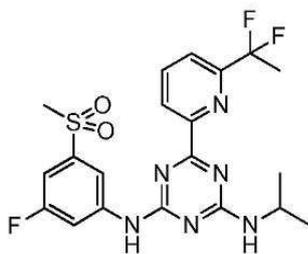
[1712] **화합물 612** - N2-(사이클로프로필메틸)-6-(6-(1,1-다이플루오로에틸)피리딘-2-일)-N4-(3-플루오로-5-(메틸설포닐)페닐)-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민



[1713]

[1714] <sup>1</sup>H NMR (메탄올-d<sub>4</sub>) δ 8.58-8.13 (m, 2H), 8.12-7.86 (m, 2H), 7.36-7.32 (m, 1H), 3.46-3.41 (m, 2H), 3.19 (d, 3H), 2.13 (t, 3H), 1.24-1.18 (m, 1H), 0.59-0.56 (m, 2H), 0.37-0.35 (m, 2H). LC-MS: m/z 479.2 (M+H)<sup>+</sup>.

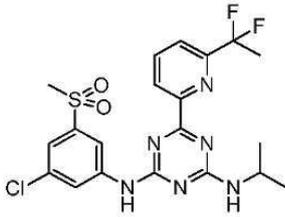
[1715] **화합물 613** - 6-(6-(1,1-다이플루오로에틸)피리딘-2-일)-N2-(3-플루오로-5-(메틸설포닐)페닐)-N4-아이소프로필-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민



[1716]

[1717] <sup>1</sup>H NMR (메탄올-d<sub>4</sub>) δ 8.57 (d, 2H), 8.13-7.86 (m, 3H), 7.37-7.32 (m, 1H), 4.37-4.34 (m, 1H), 3.19 (d, 3H), 2.18-2.06 (m, 3H), 1.35-1.32 (m, 6H). LC-MS: m/z 467.2 (M+H)<sup>+</sup>.

[1718] **화합물 614** - N2-(3-클로로-5-(메틸설포닐)페닐)-6-(6-(1,1-다이플루오로에틸)피리딘-2-일)-N4-아이소프로필-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민



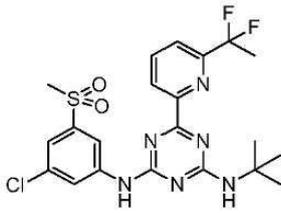
[1719]

[1720]

$^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.73-8.33 (m, 2H), 8.11 (t, 2H), 7.87 (d, 1H), 7.61 (s, 1H), 4.48-4.28 (m, 1H), 3.20 (d, 3H), 2.13 (t, 3H), 1.34 (t, 6H). LC-MS:  $m/z$  488.2 (M+H) $^+$ .

[1721]

**화합물 615** - N2-(tert-부틸)-N4-(3-클로로-5-(메틸설포닐)페닐)-6-(6-(1,1-다이플루오로에틸)피리딘-2-일)-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민



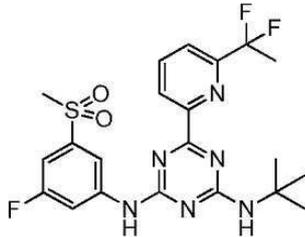
[1722]

[1723]

$^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.57-8.56 (m, 1H), 8.43-8.25 (m, 2H), 8.12-8.06 (m, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.61 (s, 1H), 3.17 (s, 3H), 2.11 (t, 3H), 1.56 (s, 9H). LC-MS:  $m/z$  497.2 (M+H) $^+$ .

[1724]

**화합물 616** - N2-(tert-부틸)-6-(6-(1,1-다이플루오로에틸)피리딘-2-일)-N4-(3-플루오로-5-(메틸설포닐)페닐)-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민



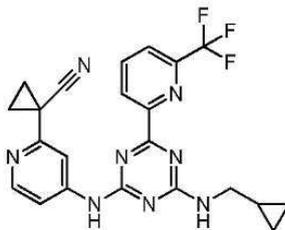
[1725]

[1726]

$^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.59-8.42, 8.13-8.05 (m, 2H), 7.87 (d, 1H), 7.39-7.34 (m, 1H), 3.19 (s, 3H), 2.18-2.06 (m, 3H), 1.57 (s, 9H). LC-MS:  $m/z$  481.2 (M+H) $^+$ .

[1727]

**화합물 617** - 1-(4-((4-((사이클로프로필메틸)아미노)-6-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-1,3,5-트리아진-2-일)아미노)피리딘-2-일)사이클로프로판카보나이트릴



[1728]

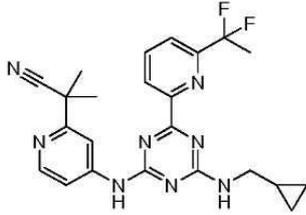
[1729]

$^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.87-8.85 (m, 1H), 8.7-8.11 (m, 2H), 7.96-7.87 (m, 1H), 7.585-7.583(m, 1H), 3.35 (br. s., 2H), 1.15-1.14 (m, 1H), 0.48-0.46 (m, 2H), 0.32-0.31 (m, 2H). LC-MS:  $m/z$  453.1 (M+H) $^+$ .

[1730]

**화합물 618** - (4-((4-((사이클로프로필메틸)아미노)-6-(6-(1,1-다이플루오로에틸)피리딘-2-일)-1,3,5-트리아진-2-일)아미노)피리딘-2-일)사이클로프로판카보나이트릴

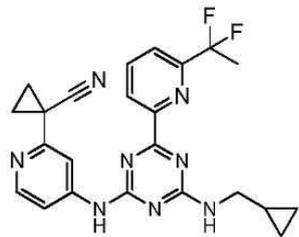
**진-2-일)아미노)피리딘-2-일)-2-메틸프로판나이트릴**



[1731]

[1732] <sup>1</sup>H NMR (메탄올-d<sub>4</sub>) δ 8.60-8.56 (m, 1H), 8.44-8.37 (m, 2H), 8.11-8.03 (m, 1H), 7.87-7.85 (m, 1H), 7.62-7.60 (m, 1H), 3.45-3.43 (d, 2H), 2.15-2.06 (t, 3H), 1.78 (s, 6H), 1.21-1.16 (m, 1H), 0.57-0.54 (m, 2H), 0.36-0.33 (m, 2H). LC-MS: m/z 451.2 (M+H)<sup>+</sup>.

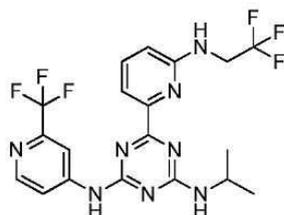
**화합물 619 - 1-(4-((4-((사이클로프로필메틸)아미노)-6-(6-(1,1-다이플루오로에틸)피리딘-2-일)-1,3,5-트리아진-2-일)아미노)피리딘-2-일)사이클로프로판카보나이트릴**



[1734]

[1735] <sup>1</sup>H NMR (메탄올-d<sub>4</sub>) δ 8.64-8.57 (t, 1H), 8.54-8.53 (d, 1H), 8.26-8.25 (d, 1H), 8.09-8.05 (m, 1H), 7.86-7.83 (m, 1H), 7.45-7.42 (m, 1H), 3.46-3.44 (d, 2H), 2.16-2.06 (q, 3H), 1.80-1.71 (m, 4H), 1.19-1.12 (m, 1H), 0.56-0.53 (m, 2H), 0.37-0.34 (m, 2H). LC-MS: m/z 449.3 (M+H)<sup>+</sup>.

**N2-아이소프로필-6-(6-(2,2,2-트라이플루오로에틸아미노)피리딘-2-일)-N4-(2-(트라이플루오로메틸)피리딘-4-일)-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민**



[1737]

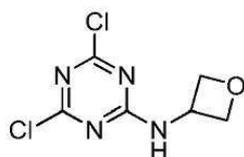
[1738] <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>4</sub>): δ 10.6-10.2 (m, 1H), 8.7-8.4 (m, 2H), 8.4-7.8 (m, 2H), 7.8-7.5 (m, 2H), 7.4-7.2 (m, 1H), 6.8 (m, 1H), 4.5-4.0 (m, 3H), 1.2 (d, J = 4.8 Hz, 1H). LC-MS: m/z 473.2 (M+H)<sup>+</sup>.

[1739] **이하의 화합물들은 반응식 4에 나타난 일반적인 절차에 따라서 제조하였다:**

[1740] 이하의 중간생성물은 적절한 시약을 이용해서 실시예 4의 단계 1에 따라서 제조하였다:

[1741] **(4,6-다이클로로-[1,3,5]트리아진-2-일)-옥세탄-3-일-아민의 제조**

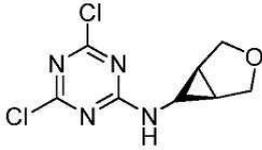
[1742] 위에 기재된 표준 절차를 이용해서 표제의 화합물을 획득하였으며, 이것은 다음 단계에서 그대로 사용하였다.



[1743]

[1744] (4,6-다이클로로-[1,3,5]트리아진-2-일)-(3-옥사-바이사이클로[3.1.0]헥스-6-일)-아민의 제조

[1745] DIPEA(1eq)를 첨가한 이외에는 위에 기재된 표준 절차를 이용해서 (4,6-다이클로로-[1,3,5]트리아진-2-일)-(3-옥사-바이사이클로[3.1.0]헥스-6-일)-아민을 백색 고체로서 수득하였다.



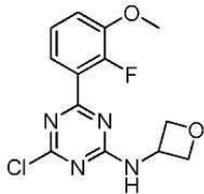
[1746]

[1747] LCMS:  $m/z$  247.1 (M+H)<sup>+</sup>.

[1748] 이하의 중간생성물들은 실시예 4의 단계 2에 따라서 제조하였다:

[1749] 4-클로로-6-(2-플루오로-3-메톡시페닐)-N-(옥세탄-3-일)-1,3,5-트리아진-2-아민의 제조

[1750] 위에 기재된 표준 절차를 이용해서 표제의 화합물을 수득하였다.



[1751]

[1752] LCMS:  $m/z$  311.0 (M+H)<sup>+</sup>.

[1753] 단계 2-9: 4-클로로-6-(2-플루오로-5-메톡시페닐)-N-(옥세탄-3-일)-1,3,5-트리아진-2-아민의 제조

[1754] 위에 기재된 표준 절차를 이용해서 표제의 화합물을 수득하였다.

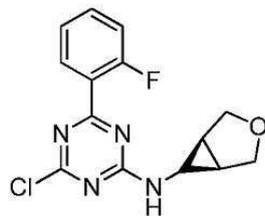


[1755]

[1756] LCMS:  $m/z$  311.1 (M+H)<sup>+</sup>.

[1757] N-((1R,5S,6r)-3-옥사바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)-4-클로로-6-(2-플루오로 페닐)-1,3,5-트리아진-2-아민  
의 제조

[1758] 위에 기재된 표준 절차를 이용해서 표제의 화합물을 수득하였다.



[1759]

[1760] LCMS:  $m/z$  306.9 (M+H)<sup>+</sup>.

[1761] 4-클로로-6-(2-플루오로페닐)-N-아이소뷰틸-1,3,5-트리아진-2-아민의 제조

[1762] 기재된 표준 절차를 이용해서 표제의 화합물을 수득하였다.



[1763]

[1764] LCMS: m/z 281.1 (M+H)<sup>+</sup>.

[1765] 4-클로로-6-(6-플루오로-5-메톡시페닐)-N-아이소프로필-1,3,5-트리아진-2-아민의 제조.

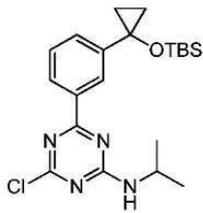
[1766] 위에 기재된 표준 절차를 이용해서 표제의 화합물을 백색 고체로서 수득하였다.



[1767]

[1768] LCMS: m/z 297.1 (M+H)<sup>+</sup>.

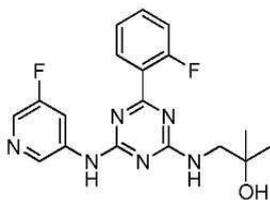
[1769] 4-(3-(1-((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)사이클로프로필)페닐)-6-클로로-N-아이소프로필-1,3,5-트리아진-2-아민의 제조. 위에 기재된 표준 절차를 이용해서 표제의 화합물을 무색 오일로서 수득하였다.



[1770]

[1771] 이하의 화합물들은 실시예 4의 단계 3(절차 C)을 이용해서 또한 적절한 중간생성물 및 시약을 이용해서 합성하였다:

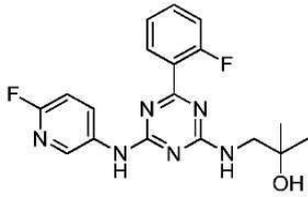
[1772] 화합물 621 - 1-(4-(2-플루오로페닐)-6-(5-플루오로피리딘-3-일아미노)-1,3,5-트리아진-2-일아미노)-2-메틸프로판-2-올



[1773]

[1774] <sup>1</sup>H NMR (메탄올-d<sub>4</sub>) δ 8.68-9.01 (m, 1H), 8.44-8.51 (m, 2H), 8.20-8.23 (m, 1H), 8.76-8.77 (m, 1H), 7.38-7.47 (m, 2H), 7.76-7.81 (m, 2H), 3.56-3.61 (m, 2H), 1.27-1.31 (m, 6H). LC-MS: m/z 373.3 (M+H)<sup>+</sup>.

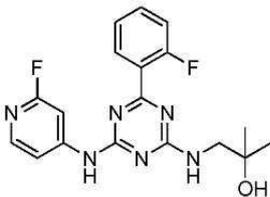
[1775] 화합물 622 - 1-(4-(2-플루오로페닐)-6-(6-플루오로피리딘-3-일아미노)-1,3,5-트리아진-2-일아미노)-2-메틸프로판-2-올



[1776]

[1777]  $^1\text{H NMR}$  (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.08-8.15 (m, 1H), 7.96-7.97 (m, 2H), 7.83-7.89 (m, 1H), 7.51-7.54 (m, 2H), 7.21-7.31 (m, 2H), 3.53-3.55 (m, 2H), 3.56-3.61 (m, 2H), 1.25-1.27 (m, 6H). LC-MS:  $m/z$  373.2 (M+H) $^+$ .

[1778] **화합물 623** - 1-(4-(2-플루오로페닐)-6-(2-플루오로피리딘-4-일아미노)-1,3,5-트리아진-2-일아미노)-2-메틸프로판-2-올



[1779]

[1780]  $^1\text{H NMR}$  (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.27-8.55 (m, 1H), 8.25-8.27 (m, 2H), 7.77-7.78 (m, 1H), 7.39-7.47 (m, 2H), 7.16-7.19 (m, 1H), 3.51-3.53 (m, 2H), 1.28 (m, 6H). LC-MS:  $m/z$  373.2 (M+H) $^+$ .

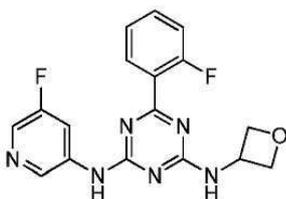
[1781] **화합물 624** - 6-(2-플루오로-3-메톡시-페닐)-N-옥세탄-3-일-N'-(2-트라이플루오로메틸-피리딘-4-일)-[1,3,5]트리아진-2,4-다이아민



[1782]

[1783]  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.53-10.43 (m, 1H), 8.89-7.92 (m, 4H), 7.55-7.48 (m, 1H), 7.39-7.34 (m, 1H), 7.25 (t,  $J$  = 8.25 Hz, 1H), 5.07-5.01 (m, 1H), 4.83-4.77 (m, 2H), 4.61 (t,  $J$  = 6.18 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H). LC-MS:  $m/z$  437.2 (M+H) $^+$ .

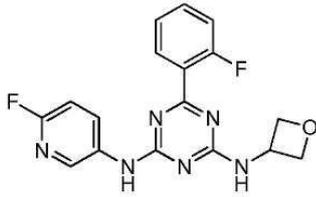
[1784] **화합물 625** - 6-(2-플루오로-페닐)-N-(5-플루오로-피리딘-3-일)-N'-(2-트라이플루오로메틸-피리딘-4-일)-[1,3,5]트리아진-2,4-다이아민



[1785]

[1786]  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.17-10.12 (m, 1H), 8.77-7.98 (m, 5H), 7.61-7.59 (m, 1H), 7.37-7.34 (m, 2H), 5.09-5.06 (m, 1H), 4.81-4.80 (m, 2H), 4.62-4.61 (m, 2H). LC-MS:  $m/z$  357.1 (M+H) $^+$ .

[1787] **화합물 626** - 6-(2-플루오로-페닐)-N-(6-플루오로-피리딘-3-일)-N'-(2-트라이플루오로메틸-피리딘-4-일)-[1,3,5]트리아진-2,4-다이아민



[1788]

[1789]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.06-9.59 (m, 1H), 8.71-8.29 (m, 3H), 8.07-7.95 (m, 1H), 7.61-7.56 (m, 1H), 7.34-7.28(m, 2H), 7.16-7.15 (m, 1H), 5.06-4.95 (m, 1H), 4.77-4.76 (m, 2H), 4.59-4.56 (m, 2H). LC-MS: m/z 357.1 (M+H) $^+$ .

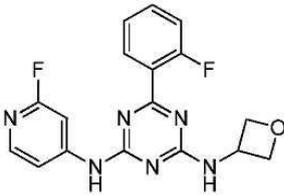
[1790] **화합물 627 - 6-(2-플루오로-페닐)-N-옥세탄-3-일-N'-(2-트라이플루오로메틸-피리딘-4-일)-[1,3,5]트리아진-2,4-다이아민**



[1791]

[1792]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.56-8.47 (m, 2H), 8.17-7.89 (m, 2H), 7.58-7.53 (m, 1H), 7.31-7.21 (m, 2H), 5.34-5.24 (m, 1H), 5.01-4.99 (m, 2H), 4.80-4.73 (m, 2H). LC-MS: m/z 407.2 (M+H) $^+$ .

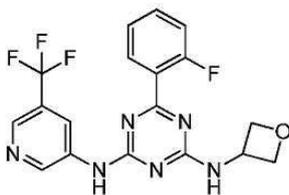
[1793] **화합물 628 - 6-(2-플루오로-페닐)-N-(2-플루오로-피리딘-4-일)-N'-옥세탄-3-일-[1,3,5]트리아진-2,4-다이아민**



[1794]

[1795]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.45-10.39 (m, 1H), 8.86-8.68 (m, 1H), 8.08-7.69 (m, 5H), 7.37-7.33 (m, 2H), 5.11-5.09 (m, 1H), 4.85-4.80 (m, 2H), 4.64-4.59 (m, 2H). LC-MS: m/z 357.1 (M+H) $^+$ .

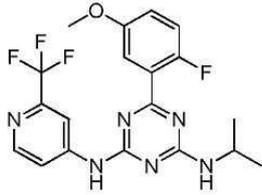
[1796] **화합물 629 - 6-(2-플루오로-페닐)-N-옥세탄-3-일-N'-(5-트라이플루오로메틸-피리딘-3-일)-[1,3,5]트리아진-2,4-다이아민**



[1797]

[1798]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.34-10.20 (m, 1H), 9.25-8.50 (m, 3H), 8.06-8.00 (m, 1H), 7.77-7.72 (m, 1H), 7.39-7.25 (m, 2H), 5.10-4.99 (m, 1H), 4.79-4.56 (m, 2H), 4.59-4.52 (m, 2H). LC-MS: m/z 407.3 (M+H) $^+$ .

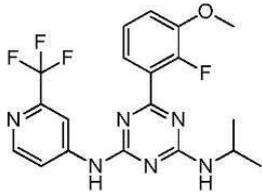
[1799] **화합물 630 - 6-(2-플루오로-5-메톡시-페닐)-N-아이소프로필-N'-(2-트라이플루오로메틸-피리딘-4-일)-[1,3,5]트리아진-2,4-다이아민**



[1800]

[1801]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.70-7.82 (m, 3H), 7.67-7.61 (m, 1H), 7.16-7.06 (m, 2H), 4.30-4.25 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 4.26-4.23 (m, 1H), 1.317-1.279 (d, J = 15.2 MHz, 3H). LC-MS: m/z 422.9 (M+H) $^+$ .

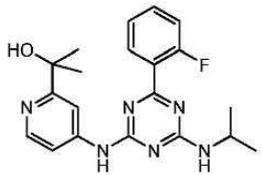
[1802] **화합물 631 - 6-(2-플루오로-3-메톡시-페닐)-N-아이소프로필-N'-(2-트라이플루오로메틸-피리딘-4-일)-[1,3,5]트리아진-2,4-다이아민**



[1803]

[1804]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.65-7.83 (m, 3H), 7.59-7.56 (m, 1H), 7.24-7.16 (m, 2H), 4.28-4.25 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 1.315-1.272 (d, J = 17.2 MHz, 3H). LC-MS: m/z 423.0 (M+H) $^+$ .

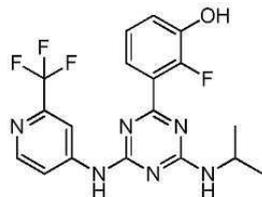
[1805] **화합물 632 - 2-(4-((4-(2-플루오로페닐)-6-(아이소프로필아미노)-1,3,5-트리아진-2-일)아미노)피리딘-2-일)프로판-2-올**



[1806]

[1807]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.30-8.08 (m, 3H), 7.70-7.51 (m, 2H), 7.29 (t, 1H), 7.24-7.19 (dd, 1H), 4.36-4.34 (m, 1H), 1.57 (s, 6H), 1.32-1.28 (m, 6H). LC-MS: m/z 383.3(M+H) $^+$ .

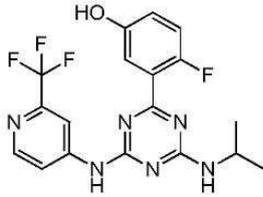
[1808] **화합물 633 - 2-플루오로-3-[4-아이소프로필아미노-6-(2-트라이플루오로메틸-피리딘-4-일아미노)-[1,3,5]트리아진-2-일]-페놀**



[1809]

[1810]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.70-8.68 (d, J = 6 Hz, 1H), 8.56-8.49 (m, 1H), 7.90-7.89 (m, 1H), 7.59-7.57 (m, 1H), 7.33-7.23 (m, 2H), 4.39-4.35 (m, 1H), 1.407-1.391 (d, J = 6.4 Hz, 3H). LC-MS: m/z 409.3 (M+H) $^+$ .

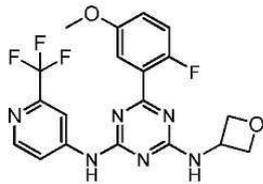
[1811] **화합물 634 - 4-플루오로-3-[4-아이소프로필아미노-6-(2-트라이플루오로메틸-피리딘-4-일아미노)-[1,3,5]트리아진-2-일]-페놀**



[1812]

[1813]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.70-8.68 (d,  $J = 5.6$  MHz, 1H), 8.56-8.53 (m, 1H), 7.91-7.89 (m, 1H), 7.58-7.55 (m, 1H), 7.27-7.15 (m, 2H), 4.40-4.35 (m, 1H), 1.40-1.39 (d,  $J = 6.4$  MHz, 3H). LC-MS:  $m/z$  409.1 (M+H) $^+$ .

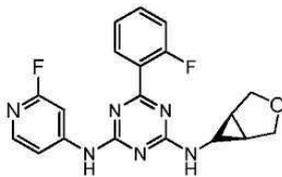
[1814] **화합물 635** - 6-(2-플루오로-5-메톡시-페닐)-N-옥세탄-3-일-N'-(2-트라이플루오로메틸-피리딘-4-일)-[1,3,5]트라이아진-2,4-다이아민



[1815]

[1816]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.73-10.63 (m, 1H), 9.11-8.11 (m, 4H), 7.82-7.69 (m, 1H), 7.47 (t,  $J = 9.62$  Hz, 1H), 7.35 (brs., 1H), 5.34-5.20 (m, 1H), 5.04-5.00 (m, 2H), 4.83-4.80 (m, 2H), 3.80 (s, 3H). LC-MS:  $m/z$  437.3(M+H) $^+$ .

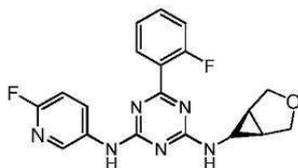
[1817] **화합물 636** - 6-(2-플루오로-페닐)-N-(2-플루오로-피리딘-4-일)-N'-(3-옥사-바이사이클로[3.1.0]헥스-6-일)-[1,3,5]트라이아진-2,4-다이아민



[1818]

[1819]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.50-10.21 (m, 1H), 8.35-7.85 (m, 4H), 7.62-7.52 (m, 2H), 7.37-7.29 (m, 2H), 3.96-3.88 (m, 2H), 3.69-3.61 (m, 2H), 2.66-2.49 (m, 1H), 1.94-1.87 (m, 2H). LC-MS:  $m/z$  383.1 (M+H) $^+$ .

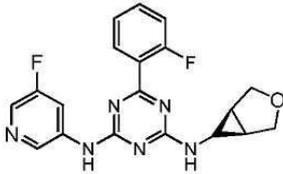
[1820] **화합물 637** - 6-(2-플루오로-페닐)-N-(6-플루오로-피리딘-3-일)-N'-(3-옥사-바이사이클로[3.1.0]헥스-6-일)-[1,3,5]트라이아진-2,4-다이아민



[1821]

[1822]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.71-8.57 (m, 1H), 8.30 (brs. 1H), 8.18 (brs. 1H), 7.81 (brs. 1H), 7.50-7.43 (m, 2H), 7.21 (brs. 1H), 4.12-4.02 (m, 2H), 3.81-3.75 (m, 2H), 2.80-2.68 (m, 1H), 2.14-2.09 (m, 2H). LC-MS:  $m/z$  383.2 (M+H) $^+$ .

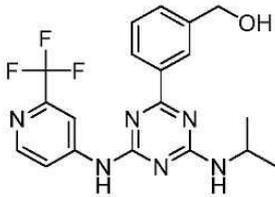
[1823] **화합물 638** - 6-(2-플루오로-페닐)-N-(5-플루오로-피리딘-3-일)-N'-(3-옥사-바이사이클로[3.1.0]헥스-6-일)-[1,3,5]트라이아진-2,4-다이아민



[1824]

[1825]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.67 (brs., 2H), 8.20-8.07 (m, 2H), 7.56 (brs., 1H), 7.32-7.21 (m, 2H), 4.14-4.05 (m, 2H), 3.83-3.78 (m, 2H), 2.71-2.68 (m, 1H), 2.00-1.96 (m, 2H). LC-MS: m/z 383.1 (M+H) $^+$ .

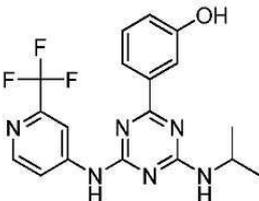
[1826] **화합물 639** - {3-[4-아이소프로필아미노-6-(2-트라이플루오로메틸-피리딘-4-일아미노)-[1,3,5]트리아진-2-일]-페닐}-메탄올



[1827]

[1828]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.37-8.41 (m, 3H), 8.31-8.28 (m, 2H), 7.53-7.53 (d, J = 6 Hz, 1H), 7.46-7.45 (m, 1H), 4.685 (s, 2H), 4.52-4.18 (m, 1H), 1.31-1.30 (d, J=6.4 Hz, 6H). LC-MS: m/z 405.1 (M+H) $^+$ .

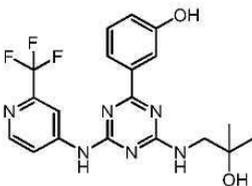
[1829] **화합물 640** - 3-[4-아이소프로필아미노-6-(2-트라이플루오로메틸-피리딘-4-일아미노)-[1,3,5]트리아진-2-일]-페놀



[1830]

[1831]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.679-8.245 (m, 2H), 7.95-7.83 (m, 2H), 7.32-7.282 (m, 1H), 7.00-6.98 (d, J = 8 Hz, 1H), 4.31-4.28 (m, 1H), 1.34-1.25 (m, 6H). LC-MS: m/z 391.2 (M+H) $^+$ .

[1832] **화합물 641** - 3-(4-((2-하이드록시-2-메틸프로필)아미노)-6-((2-트라이플루오로메틸)피리딘-4-일)아미노)-1,3,5-트리아진-2-일)페놀



[1833]

[1834]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.72-8.70 (m, 1H), 8.68-8.38 (m, 1H), 8.28-7.96 (m, 1H), 7.79-7.70 (m, 2H), 7.51-7.44 (m, 1H), 7.23-7.17 (m, 1H), 3.65 (d, 2H), 1.36 (d, 6H). LC-MS: m/z 421.2 (M+H) $^+$ .

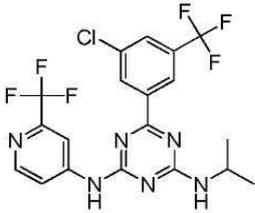
[1835] **화합물 642** - 5-(4-((3,5-다이플루오로페닐)아미노)-6-(아이소프로필아미노)-1,3,5-트리아진-2-일)벤젠-1,3-다이올



[1836]

[1837]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  7.51-7.48 (m, 2H), 7.30 (d, 2H), 6.52-6.41 (m, 2H), 4.23-4.21 (m, 1H), 1.35-1.27 (m, 6H). LC-MS:  $m/z$  374.1 (M+H) $^+$ .

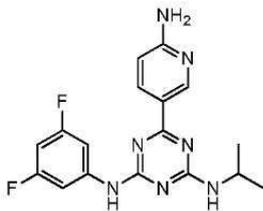
[1838] **화합물 644** - 6-(3-클로로-5-트라이플루오로메틸-페닐)-N-아이소프로필-N'-(2-트라이플루오로메틸-피리딘-4-일)-[1,3,5]트리아진-2,4-다이아민



[1839]

[1840]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.79-8.50 (m, 3H), 8.49-7.86 (m, 2H), 7.77-7.76 (m, 1H), 4.26-4.23 (m, 1H), 1.32-1.30 (d, 6H). LC-MS:  $m/z$  477.1 (M+H) $^+$ .

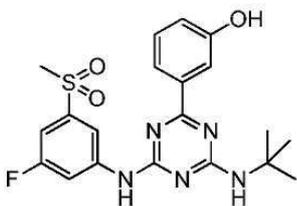
[1841] **화합물 645** - 6-(6-아미노피리딘-3-일)-N2-(3,5-다이플루오로페닐)-N4-아이소프로필-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민



[1842]

[1843]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.80 (d, 1H), 8.87 (d, 1H), 8.52-7.29 (m, 5H), 6.78-6.50 (m, 3H), 4.29-4.11 (m, 1H), 1.20 (d, 6H). LC-MS:  $m/z$  358.2 (M+H) $^+$ .

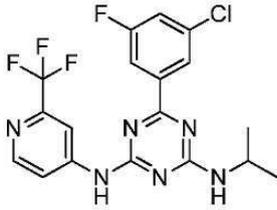
[1844] **화합물 646** - 3-(4-(tert-부틸아미노)-6-((3-플루오로-5-(메틸설포닐)페닐)아미노)-1,3,5-트리아진-2-일)페놀



[1845]

[1846]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.37-7.74 (m, 4H), 7.25 (br, 2H), 6.92 (br, 1H), 3.13 (s, 3H), 1.51 (s, 6H). LC-MS:  $m/z$  432.0 (M+H) $^+$ .

[1847] **화합물 647** - 6-(3-클로로-5-플루오로페닐)-N2-아이소프로필-N4-(2-(트라이플루오로메틸)피리딘-4-일)-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민



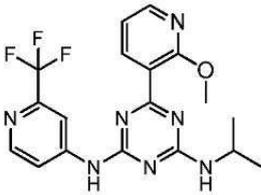
[1848]

[1849]

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.39-10.56 (m, 1H), 8.16-8.70 (m, 4H), 7.71-8.00 (m, 3H), 4.16-4.35 (m, 1H), 1.25 (dd, J = 6.4, 6H). LC-MS: m/z 427.1 (M+H)<sup>+</sup>.

[1850]

**화합물 648 - N2-아이소프로필-6-(2-메톡시피리딘-3-일)-N4-(2-(트라이플루오로메틸)피리딘-4-일)-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민**



[1851]

[1852]

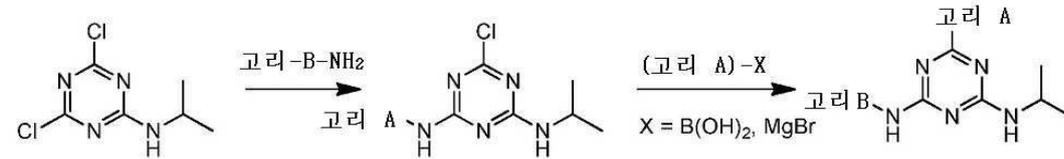
<sup>1</sup>H NMR (메탄올-d<sub>4</sub>) δ 8.61-8.27 (m, 3H), 8.23-7.88 (m, 2H), 7.09-7.06 (m, 1H), 4.28-4.25 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 1.31-1.28 (m, 6H). LC-MS: m/z 406.1 (M+H)<sup>+</sup>.

[1853]

**실시예 9. 고리 A가 치환된 아릴 혹은 헤테로아릴인 화학식 I의 화합물의 제조.** 이 실시예의 화합물은 이하에 기술된 반응식 9의 일반적인 방법에 의해 제조한다.

[1854]

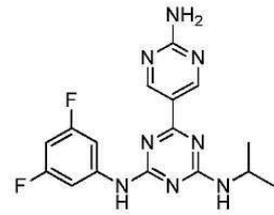
반응식 9



[1855]

[1856]

**화합물 649 - 6-(2-아미노피리미딘-5-일)-N2-(3,5-다이플루오로페닐)-N4-아이소프로필-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민**



[1857]

[1858]

실시예 9, 단계 1:

[1859]

**6-클로로-N<sup>2</sup>-(3,5-다이플루오로페닐)-N4-아이소프로필-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민의 제조**

[1860]

THF(10ml) 중 4,6-다이클로로-N-아이소프로필-1,3,5-트리아진-2-아민(1g, 4.83 mmol)의 용액에 3,5-다이플루오로 아닐린(0.62g, 4.83 mmol), <sup>t</sup>BuONa(0.93g, 9.66mol) 및 Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(0.35g, 0.48 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 80℃에서 N<sub>2</sub> 보호 하에 2시간 동안 교반하였다. 이 반응을 물에 의해 반응중지시키고 EtOAc에 의해 추출하였다. 유기 층을 건조시키고, 농축시키고 나서, 정제시켜 6-클로로-N<sup>2</sup>-(3,5-다이플루오로페닐)-N4-아이소프로필-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민을 백색 고체로서 수득하였다.

[1861]

실시예 9, 단계 2:

[1862] 다이옥산/물(0.8ml/0.16ml) 중 5-클로로-N1-(3,5-다이플루오로페닐)-N3-아이소프로필벤젠-1,3-다이아민(50mg, 0.17 mmol), 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피리미딘-2-아민(37mg, 0.17 mmol) 및 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(108 mg, 0.34 mmol)의 혼합물에 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(19mg, 0.017 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 2시간 동안 80℃로 가열하였다. 이 혼합물을 농축시키고 표준 방법에 의해 정제시켜 6-(2-아미노피리미딘-5-일)-N2-(3,5-다이플루오로-페닐)-N4-아이소프로필-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민을 수득하였다.

[1863] <sup>1</sup>H NMR (메탄올-d<sub>4</sub>): δ 9.11-9.17 (m, 2H), 7.49-7.50 (m, 2H), 6.51-6.55 (m, 1H), 4.22-4.34 (m, 1H), 1.35 (d, J = 6.8 Hz, 6H). LC-MS: m/z 359.2 (M+H)<sup>+</sup>.

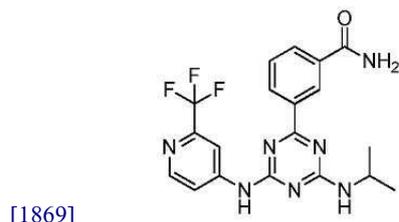
[1864] 이하의 화합물들은 적절한 중간생성물 및 시약을 이용해서 실시예 8의 방법 B에 따라서 제조하였다.

[1865] **화합물 650 - 6-(4-(아이소프로필아미노)-6-((2-(트라이플루오로메틸)피리딘-4-일)아미노)-1,3,5-트리아진-2-일)피리딘-2(1H)-온**



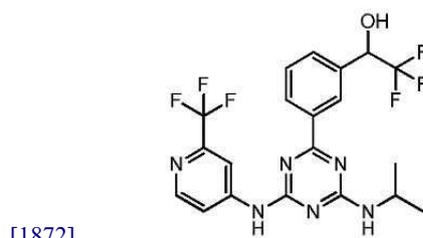
[1867] <sup>1</sup>H NMR (메탄올-d<sub>4</sub>) δ 8.70-8.25 (m, 2H), 8.15-8.06 (m, 1H), 7.81-7.50 (m, 1H), 6.89 (br, 1H), 4.31-4.23 (m, 1H), 1.34-1.29 (m, 6H). LC-MS: m/z 392.1 (M+H)<sup>+</sup>.

[1868] **화합물 651 - 6-(4-(아이소프로필아미노)-6-((2-(트라이플루오로메틸)피리딘-4-일)아미노)-1,3,5-트리아진-2-일)피콜린아마이드**



[1870] <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.56 (br, 1H), 8.87-8.85 (m, 1H), 8.68-8.04 (m, 6H), 7.92-7.96 (m, 1H), 7.63-7.59 (m, 1H), 7.58-7.48 (m, 1H), 4.20-4.15 (m, 1H), 1.25 (d, 6H). LC-MS: m/z 418.2 (M+H)<sup>+</sup>.

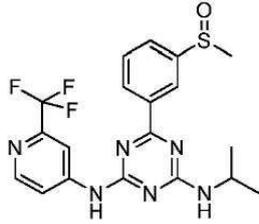
[1871] **화합물 652 - 2,2,2-트라이플루오로-1-(3-(4-(아이소프로필아미노)-6-((2-(트라이플루오로메틸)피리딘-4-일)아미노)-1,3,5-트리아진-2-일)페닐)에탄올**



[1873] <sup>1</sup>H NMR (메탄올-d<sub>4</sub>) δ 8.76-8.40 (m, 4H), 8.32-7.52 (m, 3H), 5.16-5.11 (m, 1H), 4.51-4.28 (m, 1H), 1.34 (d, 6H). LC-MS: m/z 473.2 (M+H)<sup>+</sup>.

[1874] **화합물 653 - N-아이소프로필-6-(3-메탄설폰페닐-페닐)-N'-(2-트라이플루오로메틸-피리딘-4-일)-[1,3,5]트리아진**

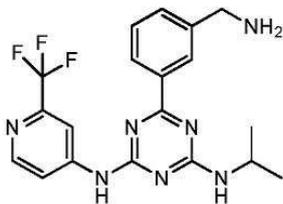
진-2,4-다이아민



[1875]

[1876]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.81-8.28 (m, 4H), 7.91-7.71 (m, 3H), 4.51-4.28 (m, 1H), 2.88 (s, 3H), 1.36-1.33 (m, 6H). LC-MS:  $m/z$  437.2 (M+H) $^+$ .

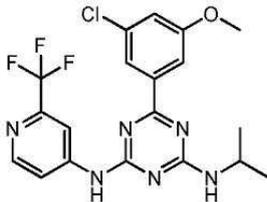
[1877] 화합물 654 - 6-(3-(아미노메틸)페닐)-N2-아이소프로필-N4-(2-(트라이플루오로메틸)피리딘-4-일)-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민



[1878]

[1879]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.66-8.40 (m, 4H), 7.96 (br, 1H), 7.77-7.67 (m, 2H), 4.52-4.31 (m, 1H), 4.24 (s, 2H), 1.34 (d, 6H). LC-MS:  $m/z$  404.2 (M+H) $^+$ .

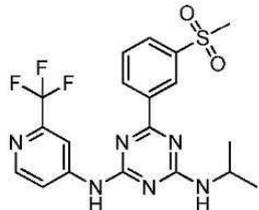
[1880] 화합물 655 - 6-(3-클로로-5-메톡시페닐)-N2-아이소프로필-N4-(2-(트라이플루오로메틸)피리딘-4-일)-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민



[1881]

[1882]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.44 (d, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.57-8.55 (m, 1H), 8.30-8.08 (m, 1H), 7.92-7.79 (m, 3H), 6.97 (s, 1H), 4.35-4.13 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 1.24 (d, 6H). LC-MS:  $m/z$  439.2 (M+H) $^+$ .

[1883] 화합물 657 - N-아이소프로필-6-(3-메탄설포닐-페닐)-N'-(2-트라이플루오로메틸-피리딘-4-일)-[1,3,5]트리아진-2,4-다이아민



[1884]

[1885]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.95 (s, 1H), 8.76-7.98 (m, 5H), 7.80-7.76 (m, 1H), 4.49-4.22 (m, 1H), 3.17 (s, 3H), 1.34-1.27 (m, 6H). LC-MS:  $m/z$  453.2 (M+H) $^+$ .

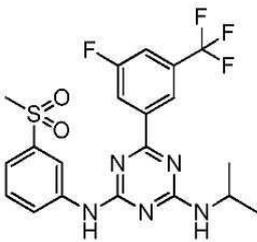
[1886] 화합물 658 - 3-플루오로-5-[4-아이소프로필아미노-6-(2-트라이플루오로메틸-피리딘-4-일아미노)-[1,3,5]트리아진-2-일]-페닐



[1887]

[1888]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.63-8.63 (m, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.56-7.49 (m, 2H), 6.80-6.78 (d,  $J$ = 8.8 Hz, 1H), 4.31 (s, 1H), 1.36-1.34 (d,  $J$ = 6 Hz, 6H). LC-MS:  $m/z$  409.1 (M+H) $^+$ .

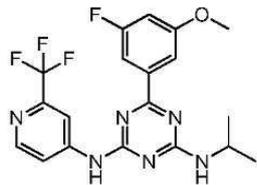
[1889] **화합물 660 - 6-(3-플루오로-5-(트라이플루오로메틸)페닐)-N2-아이소프로필-N4-(3-(메틸설포닐)페닐)-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민**



[1890]

[1891]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.98 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 7.99-7.75 (m, 1H), 7.61-7.53 (m, 3H), 4.37-4.34 (m, 1H), 3.15 (d, 3H), 1.30 (d, 6H). LC-MS:  $m/z$  470.0 (M+H) $^+$ .

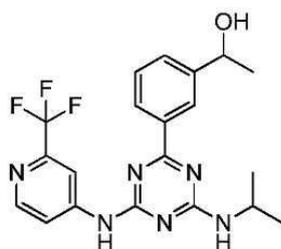
[1892] **화합물 662 - 6-(3-플루오로-5-메톡시페닐)-N2-아이소프로필-N4-(2-(트라이플루오로메틸)피리딘-4-일)-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민**



[1893]

[1894]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.30 (d, 1H), 8.67-8.04 (m, 3H), 8.04-7.58 (m, 3H), 7.08-7.03 (m, 1H), 4.35-4.10 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 1.21 (d, 3H). LC-MS:  $m/z$  423.2 (M+H) $^+$ .

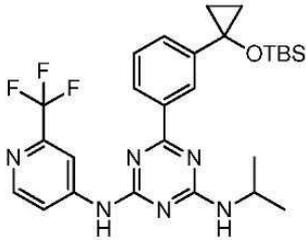
[1895] **화합물 663 - 1-(3-(4-(아이소프로필아미노)-6-((2-(트라이플루오로메틸)피리딘-4-일)아미노)-1,3,5-트리아진-2-일)페닐)에탄올**



[1896]

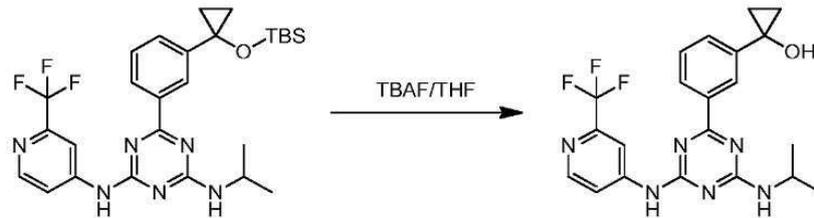
[1897]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.74-8.29 (m, 4H), 8.28-7.80 (m, 1H), 7.57-7.43 (m, 2H), 4.48-4.26 (m, 1H), 1.49 (d, 3H), 1.31 (d, 6H). LC-MS:  $m/z$  419.2 (M+H) $^+$ .

[1898] **6-(3-(1-((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)사이클로프로필)페닐)-N2-아이소프로필-N4-(2-(트라이플루오로메틸)피리딘-4-일)-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민**



[1899]

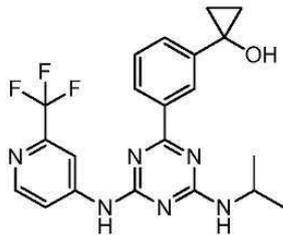
[1900] LCMS:  $m/z$  545.3 (M+H)<sup>+</sup>.



[1901]

[1902] 무수 THF(15ml) 중 6-(3-(1-((tert-부틸다이메틸실릴)옥시)사이클로프로필) 페닐)-N2-아이소프로필-N4-(2-(트라이플루오로메틸)피리딘-4-일)-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민(510mg, 0.936 mmol)의 용액에 TBAF(490mg, 1.872 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 EtOAc와 물 간에 분배시켰다. 유기 층을 염수로 세척하고 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키키고 나서 농축시켰다. 조질의 생성물을 표준 방법에 의해 정제시켜 1-(3-(4-(아이소프로필아미노)-6-((2-(트라이플루오로메틸)피리딘-4-일)아미노)-1,3,5-트리아진-2-일)페닐)사이클로프로판올을 수득하였다.

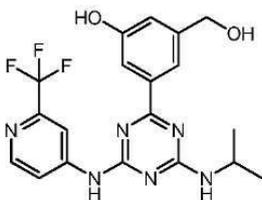
[1903] **화합물 664 - 1-(3-(4-(아이소프로필아미노)-6-((2-(트라이플루오로메틸)피리딘-4-일)아미노)-1,3,5-트리아진-2-일)페닐)사이클로프로판올**



[1904]

[1905] <sup>1</sup>H NMR (메탄올-d<sub>4</sub>) δ 8.67-8.46 (m, 2H), 8.31-8.21 (m, 2H), 7.84-7.83 (m, 1H), 7.52-7.39 (m, 2H), 4.45-4.23 (m, 1H), 1.32-1.30 (d, J = 8.0 Hz, 6H), 1.23-1.22 (m, 2H), 1.09-1.06 (m, 2H). LC-MS:  $m/z$  431.2 (M+H)<sup>+</sup>.

[1906] **화합물 665 - 3-(하이드록시메틸)-5-(4-(아이소프로필아미노)-6-((2-(트라이플루오로메틸)피리딘-4-일)아미노)-1,3,5-트리아진-2-일)페놀**

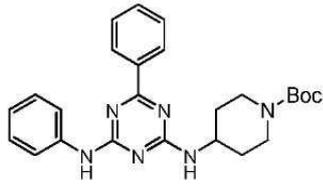


[1907]

[1908] <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 10.40-10.24 (m, 1H), 9.56 (s, 1H), 8.68-8.26 (m, 2H), 7.93-7.59 (m, 3H), 6.94 (s, 1H), 5.23-5.20 (m, 1H), 4.50-4.49 (d, J=5.6, 2H), 4.20-4.12 (m, 1H) 1.26-1.23 (m, 6H). LC-MS:  $m/z$  421.2 (M+H)<sup>+</sup>.

[1909] 이하의 화합물들은 적절한 중간생성물 및 시약을 이용해서 반응식 5에 따라서 제조하였다:

[1910] **화합물 667 - 4-(4-페닐-6-페닐아미노-[1,3,5]트리아진-2-일아미노)-피페리딘-1-카복실산 tert-부틸 에스터**

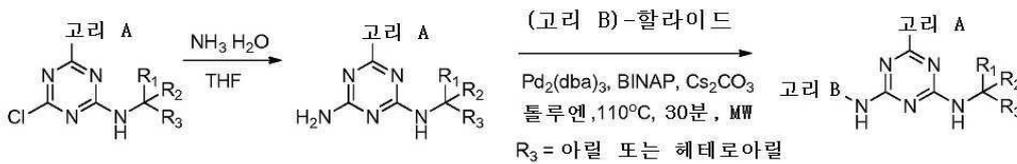


[1911]

[1912]  $^1\text{H}$  NMR (CDC13)  $\delta$ : 8.23-8.82 (m, 2H), 8.53-7.66 (m, 2H), 7.33-7.48 (m, 3H), 7.25-7.31 (m, 2H), 6.98-7.09 (m, 2H), 5.05-5.29 (m, 1H), 3.95-4.20 (m, 3H), 2.85-2.97 (m, 2H), 2.03 (d, J = 12 Hz, 2H), 1.37-1.42 (m, 11H). LC-MS: m/z 447.0 (M+H) $^+$ .

[1913] **실시예 10: 트리아진-아민 교차-결합의 N-아릴화를 통한 화학식 1의 화합물의 제조.**

[1914] **반응식 10**

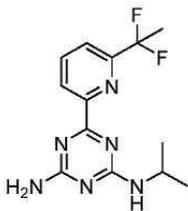


[1915]

[1916] **실시예 10, 단계 1: N2-아이소프로필-6-(6-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민의 제조.** THF(5ml) 중 4-클로로-N-아이소프로필-6-(6-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)-1,3,5-트리아진-2-아민 (300mg, 0.94 mmol)의 용액에 NH<sub>3</sub>/H<sub>2</sub>O(8ml)를 첨가하였다. 이 혼합물을 80°C에서 하룻밤 교반하였다. TLC(PE:EA = 1:1)는 반응이 완결된 것을 나타내었다. 이 혼합물을 H<sub>2</sub>O 및 에틸 아세테이트로 세척하였다. 유기 층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과 후, 농축시켜 N2-아이소프로필-6-(6-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민을 황색 고체로서 수득하였으며, 이것은 추가의 정제 없이 사용하였다. LC-MS: m/z 299.8 (M+H) $^+$ .

[1917] 이하의 중간생성물들은 실시예 10의 단계 1의 절차를 이용해서 제조하였다:

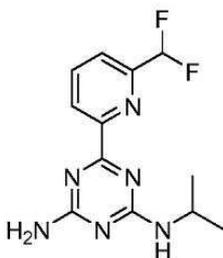
[1918] **6-[6-(1,1-다이플루오로-에틸)-피리딘-2-일]-N-아이소프로필-[1,3,5]트리아진-2,4-다이아민**



[1919]

[1920] LC-MS: m/z 295.2 (M+H) $^+$ .

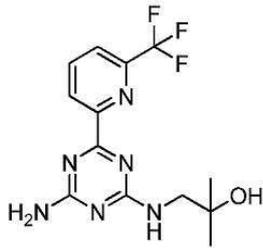
[1921] **6-(6-다이플루오로메틸-피리딘-2-일)-N-아이소프로필-[1,3,5]트리아진-2,4-다이아민**



[1922]

[1923] LC-MS: m/z 281.1 (M+H) $^+$ .

[1924] 1-(4-아미노-6-(6-(트라이플루오로메틸) 피리딘-2-일)-1,3,5-트리아진-2-일아미노)-2-메틸프로판-2-올



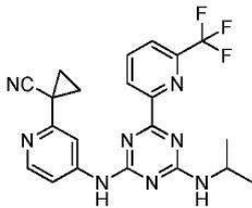
[1925]

[1926] LC-MS: m/z 329.0 (M+H)<sup>+</sup>.

[1927] 단계 2: 1-(4-(4-(아이소프로필아미노)-6-(6-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)-1,3,5-트리아진-2-일아미노)피리딘-2-일)사이클로프로판카보나이트릴의 제조. 무수 톨루엔(5ml) 중 N2-아이소프로필-6-(6-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)-1,3,5-트리아진-2,4-디아민(120mg, 0.4 mmol)의 용액에 1-(4-클로로-피리딘-2-일)사이클로프로판카보나이트릴(89mg, 0.48 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(262mg, 0.8 mmol), BINAP(24.9mg, 0.04 mmol) 및 Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(36.6 mg, 0.04 mmol)를 N<sub>2</sub> 하에 첨가하였다. 이 혼합물을 110℃에서 30분 동안 M.W. 조사 하에 교반하였다. 이 혼합물을 물로 반응중지시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 농축시킨 후, 표준 방법에 의해 정제시켜 1-(4-(4-(아이소프로필아미노)-6-(6-(트라이플루오로메틸)-피리딘-2-일)-1,3,5-트리아진-2-일아미노)피리딘-2-일)사이클로프로판카보나이트릴을 수득하였다.

[1928] 이하의 화합물들은 실시예 10의 단계 2의 절차를 이용해서 적절한 중간생성물로부터 제조하였다:

[1929] 화합물 669 - 1-{4-[4-(아이소프로필아미노)-6-(6-(트라이플루오로메틸)-피리딘-2-일)-[1,3,5]트리아진-2-일아미노]-피리딘-2-일}-사이클로프로판카보나이트릴

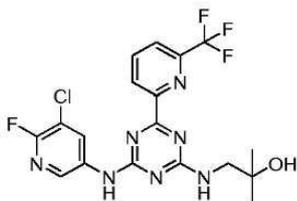


[1930]

[1931] <sup>1</sup>H NMR (메탄올-d<sub>4</sub>) δ 8.79-8.78 (m, 2H), 8.27(d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.20 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 3.6 Hz, 2.0 Hz, 1H), 4.47 (m, 1H), 1.82-1.73 (m, 4H), 1.31 (d, J = 4.0 Hz, 6H). LC-MS: m/z 441.2 (M+H)<sup>+</sup>.

[1932] 화합물 670 -1-[4-(5-클로로-6-플루오로-피리딘-3-일아미노)-6-(6-(트라이플루오로메틸)-피리딘-2-일)-[1,3,5]트리아진-2-일아미노]-2-메틸-프로판-2-올

[1933] BINAP을 X-Phos로 교체하고 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>를 t-BuONa로 교체한 것을 제외하고 기재된 표준 절차를 이용해서 670을 얻었다.

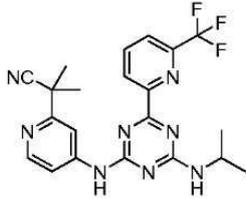


[1934]

[1935] <sup>1</sup>H NMR (메탄올-d<sub>4</sub>) δ 8.82-8.63 (m, 2H), 8.39-8.38 (m, 1H), 8.22 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.63 (s, 1H), 3.55 (s, 1H), 1.30 (d, J = 4.0 Hz, 6H). LC-MS: m/z 458.2 (M+H)<sup>+</sup>.

[1936] 화합물 671 - 2-{4-[4-(아이소프로필아미노)-6-(6-(트라이플루오로메틸)-피리딘-2-일)-[1,3,5]트리아진-2-일아미노]

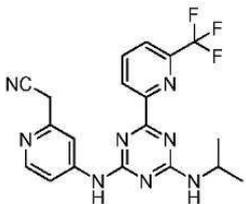
**노]-피리딘-2-일}-2-메틸-프로피오나이트릴**



[1937]

[1938]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.77-8.73 (m, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.40 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 8.23 (t,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 8.00 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.57 (dd,  $J = 3.6$  Hz, 2.0 Hz, 1H), 4.49-4.41 (m, 1H), 1.74 (s, 6H), 1.34 (d,  $J = 6.4$  Hz, 6H). LC-MS:  $m/z$  443.2 (M+H) $^+$ .

[1939] **화합물 672 - {4-[4-아이소프로필아미노-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-2-일)-[1,3,5]트리아진-2-일아미노]-피리딘-2-일}-아세트나이트릴**

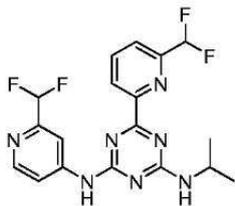


[1940]

[1941]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  10.41 (s, 1H), 8.62 (dd,  $J = 9.6$  Hz, 8.0 Hz, 1H), 8.37 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 8.29 (dd,  $J = 8.4$  Hz, 1.9 Hz, 2H), 8.28 (s, 1H), 8.11 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.97-7.67 (m, 1H), 4.35-4.28 (m, 1H), 4.17 (s, 1H), 4.13 (s, 1H), 1.25 (d,  $J = 6.8$  Hz, 6H). LC-MS:  $m/z$  415.3 (M+H) $^+$ .

[1942] **화합물 673 - 6-(6-다이플루오로메틸-피리딘-2-일)-N-(2-다이플루오로메틸-피리딘-4-일)-N'-아이소프로필-[1,3,5]트리아진-2,4-다이아민**

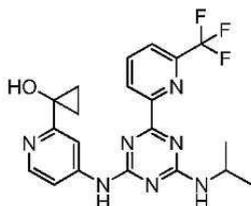
[1943]  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ 를 t-BuONa로 교체한 이외에는 실시예 10의 단계 2에 기재된 표준 절차를 이용해서 673을 수득하였다.



[1944]

[1945]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.64-7.77 (m, 6H), 6.98-6.58 (m, 2H), 4.33-4.30 (m, 1H), 1.34 (d,  $J = 6.4$  Hz, 6H). LC-MS:  $m/z$  408.2 (M+H) $^+$ .

[1946] **화합물 674 - 1-{4-[4-아이소프로필아미노-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-2-일)-[1,3,5]트리아진-2-일아미노]-피리딘-2-일}-사이클로프로판올**



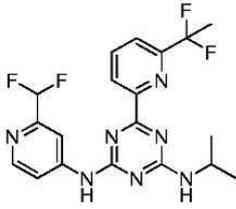
[1947]

[1948]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.61-8.64 (q,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.09-8.16 (m, 2H), 7.86-7.88 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.44-7.62 (m, 1H), 4.26-4.30 (m, 1H), 1.76-1.23 (m, 8H), 1.10-1.12 (q,  $J = 4$  Hz, 2H). LC-

MS: m/z 432.2 (M+H)<sup>+</sup>.

[1949] **화합물 675** - 6-[6-(1,1-다이플루오로-에틸)-피리딘-2-일]-N-(2-다이플루오로메틸-피리딘-4-일)-N'-아이소프로필-[1,3,5]트리아진-2,4-다이아민

[1950] Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>를 t-BuONa로 교체한 이외에는 실시예 10의 단계 2에 기재된 표준 절차를 이용해서 **675**를 수득하였다.

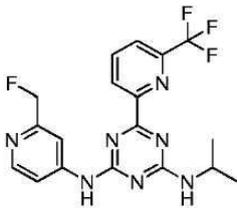


[1951]

[1952] <sup>1</sup>H NMR (메탄올-d<sub>4</sub>) δ 8.58-8.46 (m, 2H), 8.18-8.11 (m, 2H), 7.90-7.88 (m, 2H), 6.86-6.58 (m, 1H), 4.34-4.32 (m, 1H), 2.17-2.05 (m, 3H), 1.35 (d, J = 7.2 Hz, 6H). LC-MS: m/z 422.2 (M+H)<sup>+</sup>.

[1953] **화합물 676** - N-(2-플루오로메틸-피리딘-4-일)-N'-아이소프로필-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-2-일)-[1,3,5]트리아진-2,4-다이아민

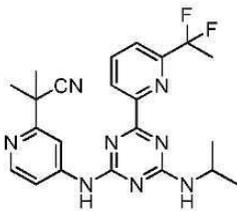
[1954] Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>를 t-BuONa로 교체한 이외에는 실시예 10의 단계 2에 기재된 표준 절차를 이용해서 **676**를 수득하였다.



[1955]

[1956] <sup>1</sup>H NMR (메탄올-d<sub>4</sub>) δ 8.72-8.70 (m, 1H), 8.40-7.98 (m, 5H), 5.55 (s, 1H), 5.43 (s, 1H), 4.52-4.33 (m, 1H), 1.34 (d, J = 8.4 Hz, 6H). LC-MS: m/z 408.1 (M+H)<sup>+</sup>.

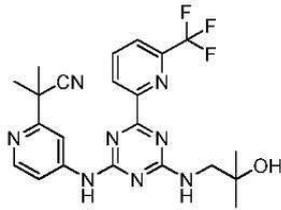
[1957] **화합물 677** - 2-(4-(4-[6-(1,1-다이플루오로-에틸)-피리딘-2-일]-6-아이소프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일아미노)-피리딘-2-일)-2-메틸-프로피오나이트릴



[1958]

[1959] <sup>1</sup>H NMR (메탄올-d<sub>4</sub>) δ 8.61 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.40 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.11 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 2.12 (t, J = 19.2 Hz, 3H), 1.13 (d, J = 6.4 Hz, 6H). LC-MS: m/z 439.2(M+H)<sup>+</sup>.

[1960] **화합물 678** - 2-(4-(4-(2-하이드록시-2-메틸-프로필아미노)-6-(6-트라이플루오로메틸-피리딘-2-일)-[1,3,5]트리아진-2-일아미노)-피리딘-2-일)-2-메틸-프로피오나이트릴

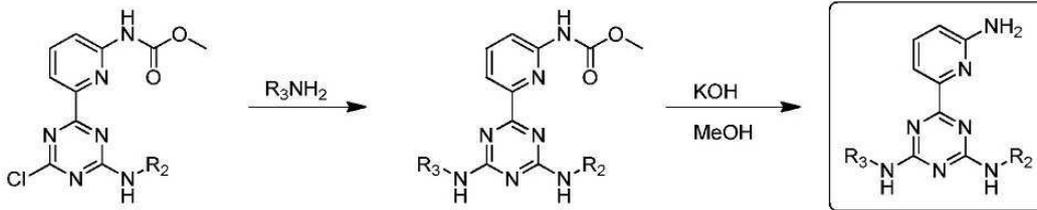


[1961]

[1962]  $^1\text{H NMR}$  (메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.80-8.78 (m, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.40 (t,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 8.22 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 8.79 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.60 (dd,  $J = 3.6$  Hz, 2.0 Hz, 1H), 3.63 (d,  $J = 11.6$  Hz, 2H), 1.80 (s, 6H), 1.31 (d,  $J = 6.0$  Hz, 6H). LC-MS:  $m/z$  473.2(M+H) $^+$ .

[1963] 실시예 11: 고리 A가 6-아미노피리딘인 화학식 I의 화합물의 제조.

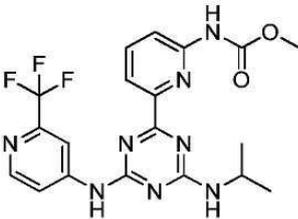
[1964] 반응식 11



[1965]

[1966] 실시예 11, 단계 1: 이하의 중간생성물의 제조는, 적절한 출발 물질과 중간생성물을 이용해서, 반응식 3의 단계 4에서와 같은 절차와 유사하다:

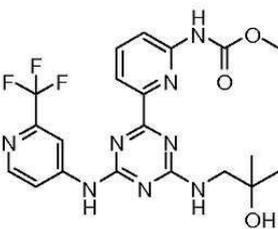
[1967] 화합물 679 - 메틸 (6-(4-(아이소프로필아미노)-6-((2-(트라이플루오로메틸)피리딘-4-일)아미노)-1,3,5-트리아진-2-일)피리딘-2-일)카바메이트



[1968]

[1969] LCMS:  $m/z$  449.3 (M+H) $^+$ .

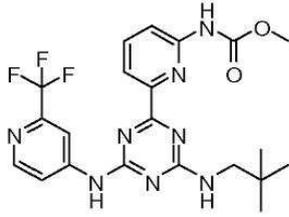
[1970] 화합물 680 - 메틸 6-(4-(2-하이드록시-2-메틸-프로필아미노)-6-(2-(트라이플루오로메틸)피리딘-4-일)아미노)-1,3,5-트리아진-2-일)피리딘-2-일-카바메이트



[1971]

[1972] LCMS:  $m/z$  479.3 (M+H) $^+$ .

[1973] 화합물 681 - 메틸 6-(4-(네오펜틸아미노)-6-(2-(트라이플루오로메틸)피리딘-4-일)아미노)-1,3,5-트리아진-2-일)피리딘-2-일-카바메이트



[1974]

[1975] LCMS: m/z 477.3 (M+H)<sup>+</sup>.

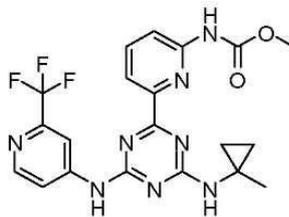
[1976] **화합물 682** - 메틸 6-(4-(3,5-다이플루오로페닐아미노)-6-(1-메틸사이클로프로필아미노)-1,3,5-트리아진-2-일)피리딘-2-일카바메이트



[1977]

[1978] LCMS: m/z 428.2 (M+H)<sup>+</sup>.

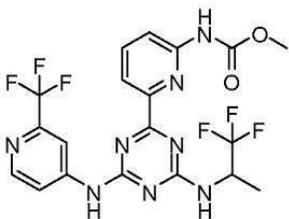
[1979] **메틸** 6-(4-(1-메틸사이클로프로필아미노)-6-(2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일아미노)-1,3,5-트리아진-2-일)피리딘-2-일카바메이트



[1980]

[1981] LCMS: m/z 461.3 (M+H)<sup>+</sup>.

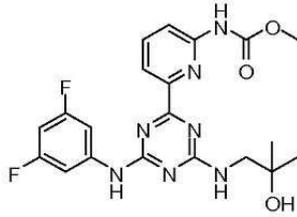
[1982] **화합물 683** - 메틸 6-(4-(2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일아미노)-6-(1,1,1-트리플루오로-프로판-2-일아미노)-1,3,5-트리아진-2-일)피리딘-2-일카바메이트



[1983]

[1984] LCMS: m/z 503.2 (M+H)<sup>+</sup>.

[1985] **화합물 684** - 메틸 6-(4-(3,5-다이플루오로페닐아미노)-6-(2-하이드록시-2-메틸프로필-아미노)-1,3,5-트리아진-2-일)피리딘-2-일카바메이트

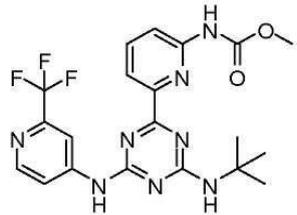


[1986]

[1987] LCMS:  $m/z$  446.1 (M+H)<sup>+</sup>.

[1988] 메틸 6-(4-(*tert*-부틸아미노)-6-(2-(트라이플루오로메틸)피리딘-4-일아미노)-1,3,5-트리아진-2-일)피리딘-2-일카바메이트의 제조

[1989] 위에 기재된 표준 절차를 이용해서 **화합물 685 - 메틸 6-(4-(*tert*-부틸아미노)-6-(2-(트라이플루오로메틸)피리딘-4-일아미노)-1,3,5-트리아진-2-일) 피리딘-2-일 카바메이트**를 수득하였다.



[1990]

[1991] LCMS:  $m/z$  463.3 (M+H)<sup>+</sup>.

[1992] **화합물 686 - 메틸 6-(4-(2-(1,1-다이플루오로에틸)피리딘-4-일아미노)-6-(아이소프로필-아미노)-1,3,5-트리아진-2-일)피리딘-2-일카바메이트**



[1993]

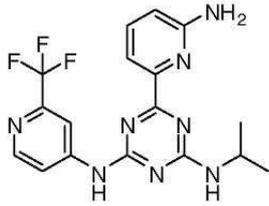
[1994] LCMS:  $m/z$  445.1 (M+H)<sup>+</sup>.

[1995] 실시예 11, 단계 2: 6-(6-아미노피리딘-2-일)-N2-아이소프로필-N4-(2-(트라이플루오로메틸)피리딘-4-일)-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민의 제조.

[1996] 메탄올(6mℓ) 중 6-(6-클로로-피리딘-2-일)-N-옥세탄-3-일-N'-(2-트라이플루오로메틸-피리딘-4-일)-[1,3,5]트리아진-2,4-다이아민(170mg, 0.38 mmol)의 용액에 5펠렛의 KOH를 첨가하였다. 이 혼합물을 12시간 동안 80℃로 가열하였다. TLC(에틸 아세테이트)는 반응이 완결된 것을 나타내었다. 이 혼합물을 pH 7로 조정하고, 여과시킨 후, 여과액을 농축시키고, 표준 방법에 의해 정제시켜 6-(6-아미노피리딘-2-일)-N2-아이소프로필-N4-(2-(트라이플루오로메틸)피리딘-4-일)-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민을 수득하였다.

[1997] 이하의 화합물들은, 적절한 출발 물질과 시약을 이용해서, 실시예 11의 단계 2에 기재된 절차에 따라서 제조되었다:

[1998] **화합물 687 - 6-(6-아미노피리딘-2-일)-N2-아이소프로필-N4-(2-(트라이플루오로메틸)피리딘-4-일)-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민**



[1999]

[2000]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ ):  $\delta$  8.5-8.65 (m, 1.5H), 7.8-8.3 (m, 3.5H), 7.2 (m, 1H), 4.2-4.6 (m, 1H), 1.25-1.4 (m, 6H). LC-MS:  $m/z$  391.3 (M+H) $^+$ .

[2001] **화합물 689 - 6-(6-아미노피리딘-2-일)-N2-네오펜틸-N4-(2-(트라이플루오로메틸)피리딘-4-일)-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민**



[2002]

[2003]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ ):  $\delta$  8.75 (m, 1H), 8.1-8.6 (m, 2H), 7.6-7.8 (m, 2H), 6.85 (m, 1H), 3.4-3.5 (m, 2H), 1.0 (s, 9H). LC-MS:  $m/z$  419.3 (M+H) $^+$ .

[2004] **화합물 690 - 6-(6-아미노피리딘-2-일)-N2-아이소부틸-N4-(2-(트라이플루오로메틸)피리딘-4-일)-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민**



[2005]

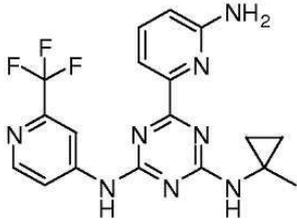
[2006] **화합물 691 - 1-(4-(6-아미노피리딘-2-일)-6-(3,5-다이플루오로페닐아미노)-1,3,5-트리아진-2-일아미노)-2-메틸프로판-2-올**



[2007]

[2008]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ ):  $\delta$  8.6-7.6 (m, 3H), 7.55-6.5 (m, 3H), 3.5-3.7 (m, 2H), 1.1-1.4 (m, 6H). LC-MS:  $m/z$  338.2 (M+H) $^+$ .

[2009] **화합물 692 - 6-(6-아미노피리딘-2-일)-N2-(1-메틸사이클로프로필)-N4-(2-(트라이플루오로메틸)피리딘-4-일)-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민**



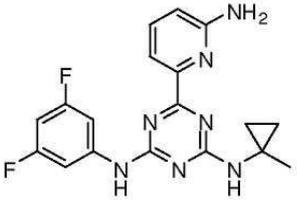
[2010]

[2011]

$^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ ):  $\delta$  8.88 (m, 1H), 8.5 (m, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.7 (m, 1H), 7.6 (m, 1H), 6.75 (m, 1H), 1.52 (s, 3H), 0.75-0.95 (m, 4H). LC-MS:  $m/z$  403.2 (M+H) $^+$ .

[2012]

**화합물 693 - 6-(6-아미노피리딘-2-일)-N2-(3,5-다이플루오로페닐)-N4-(1-메틸사이클로프로필)-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민**



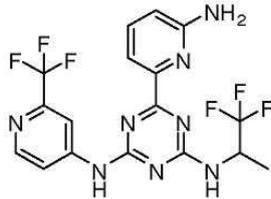
[2013]

[2014]

$^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ ):  $\delta$  7.5-7.58 (m, 4H), 6.5-6.8 (m, 2H), 1.5 (s, 3H), 0.75-0.95 (m, 4H). LC-MS:  $m/z$  370.2 (M+H) $^+$ .

[2015]

**화합물 694 - 6-(6-아미노피리딘-2-일)-N2-(2-(트라이플루오로메틸)피리딘-4-일)-N4-(1,1,1-트라이플루오로프로판-2-일)-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민**



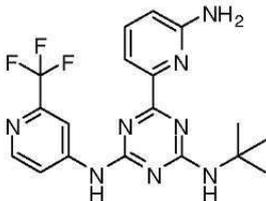
[2016]

[2017]

$^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ ):  $\delta$  78.63-7.75 (m, 4H), 7.6 (m, 1H), 6.68 (m, 1H), 5.5-5.0 (m, 1H), 1.48 (m, 3H). LC-MS:  $m/z$  445.2 (M+H) $^+$ .

[2018]

**화합물 695 - 6-(6-아미노피리딘-2-일)-N2-tert-부틸-N4-(2-(트라이플루오로메틸)피리딘-4-일)-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민**



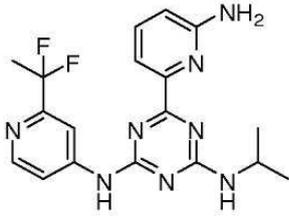
[2019]

[2020]

$^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ ):  $\delta$  8.55-8.65 (m, 2H), 7.9-8.25 (m, 2H), 7.8-7.9 (m, 1H), 7.2 (m, 1H), 1.55 (m, 9H). LC-MS:  $m/z$  405.2 (M+H) $^+$ .

[2021]

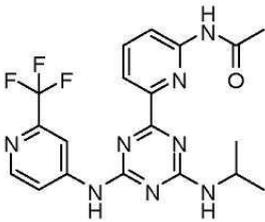
**화합물 696 - 6-(6-아미노피리딘-2-일)-N2-(2-(1,1-다이플루오로에틸)피리딘-4-일)-N4-아이소프로필-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민**



[2022]

[2023]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ ):  $\delta$  8.55-8.2 (m, 2H), 8.0-7.55 (m, 3H), 6.75 (m, 1H), 4.55-4.2 (m, 1H), 2.0 (t, 3H), 1.3 (d, J = 6.4 Hz, 3H). LC-MS: m/z 387.3 (M+H) $^+$ .

[2024] **화합물 697** - N-(6-(4-(2-((3,5-디플루오로페닐)피리딘-4-일아미노)-1,3,5-트리아진-2-일)피리딘-2-일)아세트아마이드



[2025]

[2026]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ ):  $\delta$  8.7-8.5 (m, 2H), 8.3-7.8 (m, 4H), 4.5-4.2 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.25-1.35 (m, 6H). LC-MS: m/z 433.2 (M+H) $^+$ .

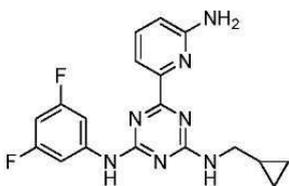
[2027] **화합물 698** - 6-(6-아미노피리딘-2-일)-N2-(tert-부틸)-N4-(3,5-다이플루오로페닐)-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민



[2028]

[2029]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ ):  $\delta$  7.68-7.48 (m, 4H), 6.73-6.55 (m, 2H), 1.58 (s, 9H). LC-MS: m/z 372.2 (M+H) $^+$ .

[2030] **화합물 699** - 6-(6-아미노피리딘-2-일)-N2-(사이클로프로필메틸)-N4-(3,5-다이플루오로페닐)-1,3,5-트리아진-2,4-다이아민



[2031]

[2032]  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $d_4$ ):  $\delta$  7.71-7.50 (m, 4H), 6.74-6.72 (m, 1H), 6.56-6.54 (m, 1H), 3.43-3.36 (m, 2H), 1.18-1.72 (m, 1H), 0.56-0.54 (m, 2H), 0.32-0.31 (m, 2H). LC-MS: m/z 370.1 (M+H) $^+$ .

[2033] **실시예 12. 효소 및 세포 검정.**

[2034] **효소 검정.** 화합물은 보조인자 결핍 검정을 통해 IDH2 R172K 저해 활성에 대해 검정된다. 화합물을 효소와 함께 사전 인큐베이션시키고 나서, 반응은 NADPH 및  $\alpha$ -KG의 첨가에 의해 개시시켜, 보조인자와 기질 둘 모두의 소비에 대한 시간에 관하여 직선으로 되는 것이 미리 입증되어 있는 조건 하에서 60분 동안 진행시킬 수 있었다. 반응은 제2 효소인 다이아포라제(diaphorase), 및 대응하는 기질인 레사주린의 첨가에 의해 종결시킨다. 다이아포

라제는 NADPH의 NADP로의 동시 산화에 의해 레사주린을 고도의 형광성 레소루핀(resorufin)으로 환원시키고, 이들 둘 모두는 이용가능한 보조인자 풀을 결핍시키고 또한 용이하게 검출된 발색단의 정량적 생산을 통해 특정 시간 기간 후에 남아 있는 보조인자의 양의 정량화를 용이하게 함으로써 IDH2 반응을 중지시킨다.

- [2035] 구체적으로, 384-웰 플레이트의 12 웰의 각각 내로, 100x 화합물 희석 계열 1 $\mu$ l를 배치하고 나서, 1.25  $\mu$ g/ml IDH2 R172K를 함유하는 완충액(50mM 인산칼륨(K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>), pH 7.5; 150mM NaCl; 10mM MgCl<sub>2</sub>, 10% 글라이세올, 0.05% 소 혈청 알부민, 2mM 베타-메카토에탄올) 40 $\mu$ l를 첨가한다. 이어서 테스트 화합물을 효소에 의해 1시간 동안 실온에서 인큐베이팅하고 나서; 위에서 기재된 완충액 내에 50  $\mu$ M NADPH 및 6.3mM  $\alpha$ -KG를 함유하는 기질 믹스 10 $\mu$ l의 첨가에 의해 IDH2 반응을 개시한다. 실온에서 더욱 1시간 인큐베이팅 후, 반응을 중지시키고, 나머지 NADPH는 스탑 믹스(Stop Mix)(36  $\mu$ g/ml 다이아포라제 효소 및 60  $\mu$ M 레사주린; 완충액 중) 25 $\mu$ l의 첨가에 의해 레사주린의 레소루핀으로의 전환을 통해서 측정한다. 1분의 인큐베이션 후, 플레이트는 Ex544/Em590에서 플레이트 리더 상에서 판독한다.
- [2036] 위에서와 유사한 검정 포맷에서 IDH2 R140Q에 대한 화합물의 저해 역가의 판정을 위하여, 최종 테스트 농도가 0.25  $\mu$ g/ml IDH2 R140Q 단백질, 4  $\mu$ M NADPH 및 1.6mM  $\alpha$ -KG인 것을 제외하고, 마찬가지로 절차를 수행한다.
- [2037] 높은 처리량의 선별 포맷에서 IDH2 R140Q에 대한 화합물의 저해 역가의 판정을 위하여, 0.25  $\mu$ g/ml IDH2 R140Q 단백질이 사전 인큐베이션 단계에서 활용되었고, 반응이 4  $\mu$ M NADPH 및 8  $\mu$ M  $\alpha$ -KG의 첨가에 의해 개시된 것을 제외하고, 마찬가지로 절차를 수행한다.
- [2038] **U87MG pLVX-IDH2 R140Q-네오 세포 기반 검정.** U87MG pLVX-IDH2 R140Q-네오 세포들은 T125 플라스크에서 10% FBS, 1x 페니실린/스트렙토마이신 및 500  $\mu$ g/ml G418을 함유하는 DMEM 중에서 성장시킨다. 이들은 트립신에 의해 수확하고, 10% FBS를 구비한 DMEM 중에서 100 $\mu$ l/웰로 5000 세포/웰의 밀도로 96 웰 백색 바닥 플레이트(bottom plate) 내로 파종한다. 1열 및 12열에는 세포를 평판배양하지 않았다. 세포들은 5% CO<sub>2</sub>에서 37°C에서 하룻밤 인큐베이팅시킨다. 다음날, 화합물은 2배 농도로 만들어, 100 $\mu$ l를 각 세포 웰에 첨가한다. DMSO의 최종 농도는 0.2%이고, DMSO 대조군 웰은 G행에 평판배양한다. 이들 플레이트를 이어서 48시간 동안 인큐베이터 속에 배치한다. 48시간째에, 각 웰로부터 배지 100 $\mu$ l를 빼내, 2-HG 농도에 대해서 LC-MS에 의해 분석한다. 세포 플레이트를 더욱 24시간 동안 인큐베이터에 도로 배치한다. 화합물 첨가 72시간 후에, 프로메가 셀 타이터 글리오시약(Promega Cell Titer Glo Reagent) 10 ml/플레이트를 해동시키고 혼합시킨다. 세포 플레이트를 인큐베이터로부터 빼내어 실온으로 평형화시킨다. 이어서, 배지의 각 웰에 시약 100 $\mu$ l를 첨가한다. 이 세포 플레이트를 이어서 회전 진탕기에 10분 동안 배치하고 나서 실온에서 20분 동안 방치시킨다. 그 후 플레이트를 500ms의 누적 시간에 발광을 판독하여 성장 저해에 대한 화합물 효과를 판정한다.
- [2039] 위에서 기재되거나 그와 유사한 바와 같은 R140Q 효소 검정, R140Q 세포-기판 검정 및 R172K 효소 검정에서 본 발명의 일 양상의 각종 화합물에 대한 데이터가 이하에 표 2에 제공되어 있다. 각 검정에 대해서, "A"로 표시된 값들은 100nM 미만의 IC50을 나타내고; "B"로 표시된 값들은 100nM 내지 1  $\mu$ M의 IC50을 나타내며; "C"로 표시된 값들은 1  $\mu$ M 초과 내지 10  $\mu$ M의 IC50을 나타내고; "D"로 표시된 값들은 10  $\mu$ M 초과 IC50을 나타내며; "부적합"으로 표시된 값들은 비활성인 것이고, 블랭크 값은 화합물이 비활성이거나 그 특정 검정에서 테스트되지 못한 것을 나타낸다.

표 2

화합물의 효소 및 세포 활성.

화합물 번호	효소 R140Q	세포 R140Q	효소 R172K	화합물 번호	효소 R140Q	세포 R140Q	효소 R172K
100	A	A	A	156	B	B	C
103	B	C	C	158	A	B	B
108	B			159	B	B	C
109	B	C	C	160	A	B	B
110	A	A	B	162	B	C	C
111	A	A	A	165	B		C
112	A	B	B	167	A	A	B
113	A	A	B	168	A	A	B
114	B	C	C	169	A	B	B
115	A	B	B	170	B	C	B
116	B		C	172	A	B	B
117	B		C	173	A	A	A
118	A	B	B	174	A	A	B
119	B	C	D	175	A	A	B
120	A	A	B	176	A	B	B
121	A	A	A	177	A	A	B
122	B	C	C	178	A	A	A
123	A	B	B	179	A	A	A
126	A	A	B	181	A	A	B
128	B	C	C	182	B		
129	A	B	C	183	A	A	B
130	A	A	B	184	A	B	C
132	A	A	B	185	A	B	B
133	B		D	186	A	A	B
135	B	C	D	187	A	A	B
137	B		C	188	A	A	B
139	A	B	C	189	A	B	C
140	A	B	C	190	A	A	B
141	A	B	B	191	A	A	B
143	A	B	B	193	A	A	B
145	B	C	D	194	A	A	A
146	A	A	B	195	A	A	B
147	B	B	C	196	A	A	B
148	B	B	C	197	A	A	B
149	A	A	A	198	A	A	B
150	B	B	C	199	A	A	A
151	B	B	B	200	A	A	B
154	A	B	C	201	A	B	C
155	B	부적합	D	202	A	A	A

[2040]

화합물 번호	효소 R140Q	세포 R140Q	효소 R172K	화합물 번호	효소 R140Q	세포 R140Q	효소 R172K
203	A	B	C	244	B	C	B
204	A	B	C	245	A	B	B
205	A	A	B	246	B	A	B
206	A	B	B	247	A	A	A
207	B			248	A	B	C
208	A	B	B	249	A	B	B
209	A	B	B	250	A	B	B
210	A	A	B	251	B		
211	A	B	B	252	B		C
212	A	A	B	253	A	A	B
213	A	A	B	254	A	B	B
214	A	B	B	255	A	A	B
215	A	B	C	256	C		
216	A	B	B	257	A	B	B
217	A		C	258	C		
218	A	B	C	259	B	B	D
219	A	A	B	260	A	A	A
220	A	A	B	261	A	A	B
221	B	B	C	262	B	B	C
222	B			263	A	B	C
223	A	A	A	264	C		
224	A	B	B	265	B	C	
225	A	B	C	266	A	B	C
226	A	B	B	267	A	B	C
227	A	A	B	268	A	B	B
228	A	B	B	269	A	A	B
229	A	A	A	270	A	B	B
230	B	B	B	271	부적합		
231	B			272	B	B	
232	A	B	B	273	D		
233	A	A	B	274	D		
234	부적합			275	B	B	
235	B	B	C	276	B		
236	B	B	C	277	A	B	
237	B	B	C	278	부적합		
238	B	B	C	279	D		
239	A	A	B	280	D		
240	A	B	C	281	A	B	
241	A	B	C	282	부적합		
242	B	B	C	283	부적합		
243	B		C				

[2041]

화합물 번호	효소 R140Q	세포 R140Q	효소 R172K	화합물 번호	효소 R140Q	세포 R140Q	효소 R172K
284	B	B		323	B	A	
285	C			324	B	C	
286	D			325	A	A	
287	B			326	B	A	
288	A	A		327	B	B	
289	A	B		328	A	A	
290	B	A		329	A	A	
291	부적합	부적합		330	B	A	
292	부적합	부적합		331	B	A	
293	A	A		332	D	부적합	
294	부적합	부적합		334	B	A	A
295	A	A		335	B	A	A
296	B	A		336	B	A	B
297	A	A		337	B	B	C
298	A	A		340	A	A	A
299	A	B		341	A	A	B
300	B	B		342	B	C	C
301	B	A		343	B	B	
302	A	B		344	B	A	A
303	C	부적합		345	B	B	B
304	C	부적합		346	A	B	
305	D	부적합		347	B		
306	B	A		348	D		
308	A	B		350	B	B	C
309	A	A		351	A	B	
310	B	A		352	A	A	
311	B	B		353	B	A	
312	B	C		354	B	A	
313	A	A		355	B	A	
314	C	부적합		356	B	A	
315	A	A		358	B	A	B
316	B	B		359	B	B	
317	A	A		360	B	B	
318	A	A		361	B	B	
319	B	A		362	B	B	
320	A	A		363	B	A	
321	A	A		364	C	B	
322	B	A		365	C		
				366	B	A	
				367	B	A	
				368	C	A	

[2042]

화합물 번호	호소 R140Q	세포 R140Q	호소 R172K	화합물 번호	호소 R140Q	세포 R140Q	호소 R172K
369	A	A		413	D		
370	A	A		414	B	B	
371	A	A		415	D		
372	A	A	A	416	A	A	B
374	A	A	A	450	B	A	
376	B	A		451	B	A	
377	B	A		452	B	C	D
378	B	A		454	B	B	C
379	B	A		455	B	A	A
380	B	B		456	B	A	B
381	B	A		458	B	A	B
382	B	A		459	A	A	A
383	B	A		460	A	A	A
384	B	A		461	A	A	A
385	C	B		462	B	B	B
386	B	A	A	463	B	A	A
387	A	A		464	B	A	A
388	C	B		465	B	A	A
389	C	A		466	B	A	B
390	C	B		467	B	B	B
391	B	A		468	B	A	A
392	B	A		469	A	A	A
393	B	A		470	B	A	B
394	A	A		471	B	A	B
395	B	A		472	A	A	B
396	B	A		473	A	A	A
397	B	B		474	B	A	A
398	A	A		475	A	A	A
399	B	A		476	A	A	B
400	B	A		477	B	A	A
401	B	A		478	B	A	A
402	B	A		479	B	A	B
403	B	A		480	B	A	B
404	B	A		481	B	A	A
405	C	B		482	B	A	A
406	B	A		483	B	B	C
407	B	B		484	B	A	B
408	B	A		485	B	A	B
409	B	A	B	486		B	B
410	D	B		491	B	A	A
411	C	A		492	B	A	A
412	C			493		A	A

[2043]

화합물 번호	호소 R140Q	세포 R140Q	호소 R172K	화합물 번호	호소 R140Q	세포 R140Q	호소 R172K
495	B	A	A	543	B	A	B
496	B	A	A	544	B	A	B
497	B	A	B	545	B	A	B
498	B	B	C	546	B	A	B
499	B	A	A	547	B	A	A
500	B	A	A	548	B	A	B
501	B	B	C	549	B	A	A
502	B	B	C	550	B	A	A
503	C	A	A	551	B	A	A
504	B	A	A	552	B	A	B
505	B	A	B	554	B	A	B
508	B	A	B	555	B	A	C
509	B	A	B	556	B	A	A
510	B	A	A	559	B	A	A
511	B	A	B	560	B	A	A
512	B	A	B	561	B	A	A
513	C	A	B	562	B	A	A
514	B	A	A	563	B	A	A
516	B	A	A	564	B	A	A
517	B	A	A	565	B	A	A
518	B	A	A	567	B	A	A
519	B	A	B	568	B	A	B
521	B	A	A	569	B	B	B
522	B	A	B	570	B	A	A
523	B	A	A	571	B	A	B
524	B	A	A	572	B	A	B
526	B	A	A	574	B	A	A
527	B	A	A	576	B	A	B
528	B	A	B	577	C	A	B
529	B	A	A	581	B	A	A
530	B	A	B	582	B	A	A
531	B	A	A	583	B	A	A
532	B	A	A	584	B	A	A
533	B	A	A	585	B	A	A
534	B	A	A	587	B	A	A
535	B	A	B	588	B	A	B
536	C	A	B	592	B	A	B
537	B	A	A	593	B	A	A
538	C	A	B	594	B	A	B
540	B	A	B	595	B	A	A
541	B	A	B	596	B	A	A
542	B	A	A	597	B	A	A

[2044]

화합물 번호	효소 R140Q	세포 R140Q	효소 R172K	화합물 번호	효소 R140Q	세포 R140Q	효소 R172K
598	B	A	A	641	B	A	A
599	B	A	A	642	B	A	A
600	B	A	A	644	B		C
601	B	A	A	645	B	A	B
602	B	A	A	646	B	A	A
603	B	A	A	647	B	A	B
604	B	A	A	648	B	A	B
605	B	A	B	649	A	B	B
606	B	A	A	650	B	B	C
607	B	A	B	651	B	A	B
608	B	A	A	652	B	B	B
609	B	A	A	653	B	A	B
610	B	A	A	654	B	A	D
611	B	A	B	655	B	B	B
612	B	A	A	657	B	A	B
613	B	A	A	658	B	A	A
614	B	A	A	660	B	C	
615	B	A	B	662		B	C
616	B	A	A	663		A	A
617	B	A	A	665		A	A
618	B	A	A	667	B	B	B
619	B	A	A	669	B	A	A
621	B	B	C	670	B	A	B
622	B	B	B	671	B	A	A
623	B	B	C	672	B	A	B
624	B	A	B	673	B	A	A
625	A	A	B	674	B	A	B
626	B	B	C	675	B	A	A
627	A	A	A	676	B	A	A
628	A	A	B	677	B	A	A
629	A	A	A	678	C	A	B
630	A	A	A	679	B	B	D
631	A	A	A	687	B	A	A
632	B	A	B	689	B	A	A
633	B	A	A	690	B	A	A
634	B	A	A	691	B	A	B
635	B	B	B	692	B	A	A
636	A	A	B	693	B	A	A
637	B	A	B	694	B	A	A
638	B	A	B	695	B	A	A
639	B	A	A	696	B	A	B
640	A	A	A	697	B	B	C

[2045]

698	B	A	A
699	B	A	A

[2046]

[2047]

몇몇 실시형태에 있어서, 본 발명의 일 양상은 화합물 번호 100, 110, 111, 112, 113, 115, 118, 120, 121, 123, 126, 129, 130, 132, 139, 140, 141, 143, 146, 149, 154, 158, 160, 167, 168, 169, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 181, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 232, 233, 239, 240, 241, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 253, 254, 255, 257, 260, 261, 263, 266, 267, 268, 269, 270, 277, 281, 288, 289, 290, 293, 295, 296, 297, 298, 299, 301, 302, 306, 308, 309, 310, 313, 315, 317, 318, 319, 320, 321, 322, 323, 325, 326, 328, 329, 330, 331, 334, 335, 336, 340, 341, 344, 346, 351, 352, 353, 354, 355, 356, 358, 363, 366, 367, 369, 370, 371, 372, 374, 376, 377, 378, 379, 381, 382, 383, 384, 386, 387, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 406, 408, 409, 416, 450, 455, 456, 458, 459, 460, 461, 463, 464, 465, 466, 468, 469, 470, 471, 472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 484, 485, 491, 492, 493, 495, 496, 497, 499, 500, 504, 505, 508, 509, 510, 511, 512, 514, 516, 517, 518,

519, 521, 522, 523, 524, 526, 527, 528, 529, 530, 531, 532, 533, 534, 535, 537, 540, 541, 542, 543, 544, 545, 546, 547, 548, 549, 550, 551, 552, 554, 555, 556, 559, 560, 561, 562, 563, 564, 565, 567, 568, 570, 571, 572, 574, 576, 581, 582, 583, 584, 585, 587, 588, 592, 593, 594, 595, 596, 597, 598, 599, 600, 601, 602, 603, 604, 605, 606, 607, 608, 609, 610, 611, 612, 613, 614, 615, 616, 617, 618, 619, 624, 625, 627, 628, 629, 630, 631, 632, 633, 634, 636, 637, 638, 639, 640, 641, 642, 645, 646, 647, 648, 649, 651, 653, 654, 657, 658, 663, 665, 669, 670, 671, 672, 673, 674, 675, 676, 677, 687, 689, 690, 691, 692, 693, 694, 695, 696, 698 및 699 중 어느 하나로부터 선택된 화합물을 제공한다. 본 실시형태의 더욱 구체적인 양상에 있어서, 본 발명은 화합물 번호 100, 110, 111, 113, 120, 121, 126, 130, 132, 146, 149, 167, 168, 173, 174, 175, 177, 178, 179, 181, 183, 186, 187, 188, 190, 191, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 202, 205, 210, 212, 213, 219, 220, 223, 227, 229, 233, 239, 246, 247, 253, 255, 260, 261, 269, 288, 290, 293, 295, 297, 298, 301, 306, 309, 310, 313, 315, 317, 318, 319, 320, 321, 323, 325, 326, 328, 329, 330, 331, 336, 340, 341, 352, 353, 354, 355, 356, 358, 363, 366, 367, 369, 370, 371, 372, 374, 376, 377, 378, 379, 381, 382, 383, 384, 387, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 406, 408, 409, 416, 450, 451, 456, 458, 459, 460, 461, 466, 469, 470, 471, 472, 473, 475, 476, 479, 480, 484, 485, 493, 497, 505, 508, 509, 511, 512, 519, 522, 528, 530, 535, 540, 541, 543, 544, 545, 546, 548, 552, 554, 555, 568, 571, 572, 576, 588, 592, 594, 605, 607, 611, 615, 624, 625, 627, 628, 629, 630, 631, 632, 636, 637, 638, 640, 645, 647, 648, 651, 653, 654, 657, 663, 665, 670, 672, 674, 691 및 696 중 어느 하나로부터 선택된 화합물을 제공한다.

[2048] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 발명의 일 양상은 화합물 번호 100, 110, 111, 112, 113, 115, 118, 120, 121, 123, 126, 129, 130, 132, 139, 140, 141, 143, 146, 149, 154, 158, 160, 167, 168, 169, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 181, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 232, 233, 239, 240, 241, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 253, 254, 255, 257, 260, 261, 263, 266, 267, 268, 269, 270, 277, 281, 288, 289, 290, 293, 295, 296, 297, 298, 299, 301, 302, 306, 308, 309, 310, 313, 315, 317, 318, 319, 320, 321, 322, 323, 325, 326, 328, 329, 330, 331, 334, 335, 336, 340, 341, 344, 346, 351, 352, 353, 354, 355, 356, 358, 363, 366, 367, 369, 370, 371, 372, 374, 376, 377, 378, 379, 381, 382, 383, 384, 386, 387, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 406, 408, 409 및 416 중 어느 하나로부터 선택된 화합물을 제공한다. 본 실시형태의 더욱 구체적인 양상에 있어서, 본 발명은 화합물 번호 100, 110, 111, 113, 120, 121, 126, 130, 132, 146, 149, 167, 168, 173, 174, 175, 177, 178, 179, 181, 183, 186, 187, 188, 190, 191, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 202, 205, 210, 212, 213, 219, 220, 223, 227, 229, 233, 239, 247, 253, 255, 260, 261, 269, 288, 293, 295, 297, 298, 309, 313, 315, 317, 318, 320, 321, 325, 328, 329, 340, 341, 352, 369, 370, 371, 372, 374, 387, 394, 398 및 416 중 어느 하나로부터 선택된 화합물을 제공한다.

[2049] 이와 같이 해서 수개의 실시형태의 수개의 양상이 기재되어 있지만, 각종 변형, 수정 및 개량이 당업자에게 용이하게 떠오를 것이라는 것이 이해될 것이다. 이러한 변형, 수정 및 개량은 본 개시내용의 일부인 것으로 의도되며, 본 발명의 정신과 범위 내인 것으로 의도된다. 따라서, 전술한 설명 및 도면은 단지 예에 불과하다.