



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2012-0007540
(43) 공개일자 2012년01월20일

- | | |
|--|--|
| <p>(51) Int. Cl.
C07D 473/00 (2006.01) C07D 405/04 (2006.01)
A61K 31/52 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2011-7028155</p> <p>(22) 출원일자(국제출원일자) 2010년04월27일
심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2011년11월25일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/US2010/032593</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2010/126895
국제공개일자 2010년11월04일</p> <p>(30) 우선권주장
61/173,520 2009년04월28일 미국(US)
61/258,532 2009년11월05일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인
암젠 인크
미국 캘리포니아 91320-1799, 사우전드 오크, 원
암젠 센터 드라이브</p> <p>(72) 발명자
앤드류스, 크리스틴
미국 91362 캘리포니아주 싸우즈엔드 오크스 폭스
테일 코트 3154
보, 윤신, 와이.
미국 91320 캘리포니아주 싸우즈엔드 오크스 칼레
베라크루즈 419
(뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인
양영준, 김영</p> |
|--|--|

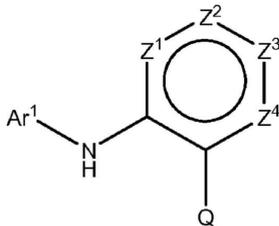
전체 청구항 수 : 총 32 항

(54) P I 3 키나제 및/또는 mTOR의 억제제

(57) 요약

본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염; 상기 화합물을 사용하여 암과 같은 질환 또는 상태를 치료하는 방법; 및 상기 화합물을 함유하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

화학식 I



위의 화학식 I에서,

변수들은 위에서 정의한 바와 같다.

(72) 발명자

부커, 손

미국 91360 캘리포니아주 싸우즈엔드 오크스 맥아
피 코트 71

시, 빅터, 제이.

미국 91362 캘리포니아주 싸우즈엔드 오크스 카펠
라 웨이 2881

당젤로, 노엘

미국 91360 캘리포니아주 싸우즈엔드 오크스 워윅
애비뉴 658

허베리치, 브래들리, 제이.

미국 91320 캘리포니아주 뉴베리 파크 라모나 드라
이브 1197

홍, 팡-차오

미국 91360 캘리포니아주 싸우즈엔드 오크스 린미
어 드라이브 822

잭슨, 클레어, 엘., 엠.

미국 91362 캘리포니아주 싸우즈엔드 오크스 디어
필드 스트리트 1922

란만, 브라이언, 에이.

미국 91377 캘리포니아주 오크 파크 디어 런 레인
넘버246 762

리아오, 홍규

미국 91362 캘리포니아주 싸우즈엔드 오크스 길링
엄 서클 2342

리우, 룡빈

미국 91360 캘리포니아주 싸우즈엔드 오크스 러칭
크릭 플레이스 753

니쉬무라, 노부코

미국 91304 캘리포니아주 웨스트 힐즈 아민타 스트
리트 24050

노만, 마크, 에이치.

미국 91360 캘리포니아주 싸우즈엔드 오크스 비너
스 스트리트 130

페투스, 리펑, 에이치.

미국 91360 캘리포니아주 싸우즈엔드 오크스 빅 클
라우드 서클 3309

리드, 안쑤니, 비.

미국 93035 캘리포니아주 옥스나드 페닌슐라 로드
넘버304 3101

스미쓰, 아드리안, 엘.

미국 93065 캘리포니아주 시미 밸리 골든 글렌 드
라이브 106

태드시, 세이푸

미국 93065 캘리포니아주 시미 밸리 마블헤드 스트
리트 130

타마요, 누리아, 에이.

미국 91320 캘리포니아주 뉴베리 파크 카미노 드
라 로사 4394

우, 빈

미국 91362 캘리포니아주 싸우즈엔드 오크스 홀리
크레스트 애비뉴 3090

우즈, 리안

미국 91320 캘리포니아주 뉴베리 파크 오키탈로 애
비뉴 53

양, 케빈

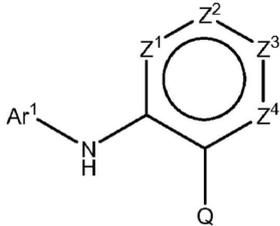
미국 91775 캘리포니아주 산 가브리엘 카미노 리얼
애비뉴 8871

특허청구의 범위

청구항 1

화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

<화학식 I>



위의 화학식 I에서,

Ar¹은 O, N 또는 S로부터 독립적으로 선택된 0개 내지 4개의 헤테로원자를 함유할 수 있는 5원 내지 10원 모노사이클릭 또는 비사이클릭 환이고, 상기 환은 치환되지 않거나 C₁₋₄할로알킬, 할로, 옥소, -OCHF₂, -CN, 니트로, -C(=O)NR^aR^a, -C(=O)R^b, -C(=O)OR^b, -C(=NR^a)NR^aR^a, -OR^a, -OC(=O)R^b, -OC(=O)NR^aR^a, -O-C₁₋₆알킬N(R^a)C(=O)OR^b, -OC(=O)N(R^a)S(=O)₂R^b, -OC₂₋₆알킬NR^aR^a, -OC₂₋₆알킬OR^a, -SR^a, -S(=O)R^b, -S(=O)₂R^b, -S(=O)₂NR^aR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)R^b, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)OR^b, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -NR^aR^a, -N(R^a)C(=O)R^b, -N(R^a)C(=O)OR^b, -N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a, -N(R^a)S(=O)₂R^b, -N(R^a)S(=O)₂NR^aR^a, -NR^aC₂₋₆알킬NR^aR^a, -NR^aC₂₋₆알킬OR^a, -C₁₋₆알킬, -C₂₋₆알케닐 또는 -C₂₋₆알키닐(여기서, -C₁₋₆알킬, -C₂₋₆알케닐 또는 -C₂₋₆알키닐은 C₁₋₄할로알킬, 할로, 시아노, 니트로, -C(=O)R^b, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^aR^a, -C(=NR^a)NR^aR^a, -OR^a, -OC(=O)R^b, -OC(=O)NR^aR^a, -OC(=O)N(R^a)S(=O)₂R^b, -OC₂₋₆알킬NR^aR^a, -OC₂₋₆알킬OR^a, -SR^a, -S(=O)R^b, -S(=O)₂R^b, -S(=O)₂NR^aR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)R^b, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)OR^b, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -NR^aR^a, -N(R^a)C(=O)R^b, -N(R^a)C(=O)OR^b, -N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a, -N(R^a)S(=O)₂R^b, -N(R^a)S(=O)₂NR^aR^a, -NR^aC₂₋₆알킬NR^aR^a, -NR^aC₂₋₆알킬OR^a, -N(R^a)(CR^aR^a)_n-Y, -(CR^aR^a)_nY, 또는 -(CR^aR^a)_nOR^a로부터 독립적으로 선택된 0개, 1개, 2개 또는 3개의 치환기에 의해 치환된다)로부터 독립적으로 선택된 그룹들로 치환될 수 있고;

Y는 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 0개, 1개, 2개, 3개 또는 4개의 헤테로원자를 함유하는 포화, 부분 포화 또는 불포화 5원, 6원 또는 7원 모노사이클릭 환 또는 6원, 7원, 8원, 9원 또는 10원 비사이클릭 환이고, 상기 환은 C₁₋₈알킬, C₂₋₆알케닐, C₂₋₆알키닐, C₁₋₄할로알킬, 할로, -CN, 니트로, -C(=O)R^b, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^aR^a, -C(=NR^a)NR^aR^a, -OR^a, -OC(=O)R^b, -OC(=O)NR^aR^a, -OC(=O)N(R^a)S(=O)₂R^b, -OC₂₋₆알킬NR^aR^a, -OC₂₋₆알킬OR^a, -SR^a, -S(=O)R^b, -S(=O)₂R^b, -S(=O)₂NR^aR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)R^b, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)OR^b, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -NR^aR^a, -N(R^a)C(=O)R^b, -N(R^a)C(=O)OR^b, -N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a, -N(R^a)S(=O)₂R^b, -N(R^a)S(=O)₂NR^aR^a, -NR^aC₂₋₆알킬NR^aR^a 또는 -NR^aC₂₋₆알킬OR^a로부터 독립적으로 선택된 0개, 1개 또는 2개의 치환기로 치환되며;

R^a는 각각 독립적으로 수소 또는 R^b이고;

R^b는 각각 독립적으로 페닐, 벤질, C₁₋₆알킬, C₄₋₈헤테로사이클로알킬, 또는 C₃₋₈사이클로알킬이고, 상기 페닐, 벤질, C₁₋₆알킬, C₄₋₈헤테로사이클로알킬 또는 C₃₋₈사이클로알킬은 할로, -OH, -S(=O)₂R^b, -OC₂₋₆알킬OR^a, C₁₋₄

알킬, C₁₋₃할로알킬, -OC₁₋₄알킬, -NH₂, -CN, 또는 -NR^aR^a로부터 독립적으로 선택된 0개, 1개, 2개 또는 3개의 치환기에 의해 치환되고;

R^c는 각각 독립적으로 수소, -OR^a, -NR^aR^a, -CF₃, C₁₋₆알킬이거나, 그룹 CR^cR^c는 C₃₋₈사이클로알킬 환을 형성할 수 있고;

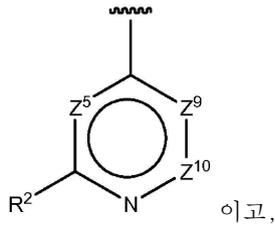
n은 각각 독립적으로 0, 1, 2 또는 3이고;

Z¹, Z², Z³ 또는 Z⁴는 각각 N, NR 또는 CR로부터 독립적으로 선택되거나; Z¹ 및 Z², Z² 및 Z³, 또는 Z³ 및 Z⁴가 NR 또는 CR인 경우, 이들은 상기 2개의 R을 이들이 결합하고 있는 탄소 또는 질소 원자와 함께 취하는 경우 5원 또는 6원 환을 형성할 수 있고, 상기 환은 O, N 또는 S로부터 독립적으로 선택된 0개 내지 3개의 헤테로 원자를 함유할 수 있고, 상기 환은 치환되지 않거나 C₁₋₄할로알킬, 할로, -CN, 니트로, -C(=O)NR^aR^a, -C(=O)R^b, -C(=O)OR^b, -C(=NR^a)NR^aR^a, -OR^a, -OC(=O)R^b, -OC(=O)NR^aR^a, -O-C₁₋₆알킬N(R^a)C(=O)OR^b, -OC(=O)N(R^a)S(=O)₂R^b, -OC₂₋₆알킬NR^aR^a, -OC₂₋₆알킬OR^a, -SR^a, -S(=O)R^b, -S(=O)₂R^b, -S(=O)₂NR^aR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)R^b, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)OR^b, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -(CR^cR^c)_nNR^aR^a, -N(R^a)C(=O)R^b, -N(R^a)C(=O)OR^b, -N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a, -N(R^a)S(=O)₂R^b, -N(R^a)S(=O)₂NR^aR^a, -NR^aC₂₋₆알킬NR^aR^a, -NR^aC₂₋₆알킬OR^a, -(CR^cR^c)_nC₄₋₈헤테로사이클로알킬, -(CR^cR^c)_nC₆₋₈아릴, -(CR^cR^c)_nC₅₋₈헤테로아릴, -(CR^cR^c)_nO(CR^cR^c)_nC₆₋₈아릴, -(CR^cR^c)_nN(R^a)(CR^cR^c)_nC₆₋₈아릴, -(CH₂)_nN(R^a)(CR^cR^c)_nC₅₋₈헤테로아릴, -(CR^cR^c)_nO(CR^cR^c)_nC₅₋₈헤테로아릴, -C₁₋₆알킬, -C₂₋₆알케닐, 또는 -C₂₋₆알키닐(여기서, 상기 C₁₋₆알킬, C₂₋₆알케닐, C₂₋₆알키닐, C₄₋₈헤테로사이클로알킬, C₆₋₈아릴 또는 C₅₋₈헤테로아릴은 C₁₋₄할로알킬, 할로, 시아노, 니트로, -C(=O)R^b, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^aR^a, -C(=NR^a)NR^aR^a, -OR^a, -OC(=O)R^b, -OC(=O)NR^aR^a, -OC(=O)N(R^a)S(=O)₂R^b, -OC₂₋₆알킬NR^aR^a, -OC₂₋₆알킬OR^a, -SR^a, -S(=O)R^b, -S(=O)₂R^b, -S(=O)₂NR^aR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)R^b, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)OR^b, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -NR^aR^a, -N(R^a)C(=O)R^b, -N(R^a)C(=O)OR^b, -N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a, -N(R^a)S(=O)₂R^b, -N(R^a)S(=O)₂NR^aR^a, -NR^aC₂₋₆알킬NR^aR^a, -NR^aC₂₋₆알킬OR^a, -NR^a(CR^aR^a)_n-Y, -(CR^aR^a)_nY, 또는 -(CR^aR^a)_nOR^a로부터 독립적으로 선택된 0개, 1개, 2개 또는 3개의 치환기에 의해 치환된다)으로부터 독립적으로 선택된 그룹들로 치환될 수 있고,

R은 각각 수소, 옥소, C₁₋₄할로알킬, 할로, -OCHF₂, -CN, 니트로, -C(=O)NR^aR^a, -C(=O)R^b, -C(=O)OR^b, -C(=NR^a)NR^aR^a, -OR^a, -OC(=O)R^b, -(CR^aR^a)_nOR^a, -OC(=O)NR^aR^a, -O-C₁₋₆알킬N(R^a)C(=O)OR^b, -OC(=O)N(R^a)S(=O)₂R^b, -OC₂₋₆알킬NR^aR^a, -OC₂₋₆알킬OR^a, -SR^a, -S(=O)R^b, -S(=O)₂R^b, -S(=O)₂NR^aR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)R^b, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)OR^b, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -(CR^cR^c)_nNR^aR^a, -N(R^a)C(=O)R^b, -N(R^a)C(=O)OR^b, -N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a, -N(R^a)S(=O)₂R^b, -N(R^a)S(=O)₂NR^aR^a, -NR^aC₂₋₆알킬NR^aR^a, -NR^aC₂₋₆알킬OR^a, -(CR^cR^c)_nC₄₋₈헤테로사이클로알킬, -(CR^cR^c)_nC₆₋₈아릴, -(CR^cR^c)_nC₅₋₈헤테로아릴, -(CR^cR^c)_nO(CR^cR^c)_nC₆₋₈아릴, -(CR^cR^c)_nC₃₋₈사이클로알킬, -(CR^cR^c)_nC₄₋₈헤테로사이클로알킬, -(CR^cR^c)_nO(CR^cR^c)_nCF₃, -(CR^cR^c)_nN(CR^cR^c)_nOR^a, -(CR^cR^c)_nN(R^a)(CR^cR^c)_nC₆₋₈아릴, -(CR^cR^c)_nN(R^a)(CR^cR^c)_nC₅₋₈헤테로아릴, -(CR^cR^c)_nO(CR^cR^c)_nC₅₋₈헤테로아릴, -C₁₋₆알킬, -C₂₋₆알케닐, 또는 -C₂₋₆알키닐로부터 독립적으로 선택되고, 상기 C₁₋₆알킬, C₂₋₆알케닐, C₂₋₆알키닐, C₆₋₈아릴, C₄₋₈헤테로사이클로알킬, C₃₋₈사이클로알킬 또는 C₅₋₈헤테로아릴은 C₁₋₄할로알킬, 할로, 옥소, C₁₋₆알킬, 시아노, 니트로, -C(=O)R^b, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^aR^a, -C(=NR^a)NR^aR^a, -OR^a, -OC(=O)R^b, -OC(=O)NR^aR^a, -OC(=O)N(R^a)S(=O)₂R^b,

$-OC_{2-6}$ 알킬NR^aR^a, $-OC_{2-6}$ 알킬OR^a, $-SR^a$, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2R^b$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^b$,
 $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^b$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^b$, $-N(R^a)C(=O)OR^b$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$,
 $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^b$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^aC_{2-6}$ 알킬NR^aR^a, $-NR^aC_{2-6}$ 알킬OR^a, $-N(R^a)(CR^aR^a)_nY$,
 $-(CR^aR^a)_nY$, $-(CR^aR^a)_nC_{3-8}$ 사이클로알킬, 또는 $-(CR^aR^a)_nOR^a$ 로부터 독립적으로 선택된 0개, 1개, 2개 또는 3개의
 치환기에 의해 치환되고;

Q는



R²는 메틸 또는 에틸이고;

Z⁵는 N 또는 CR^c이고;

Z⁹는 N, NR 또는 CR^c이고;

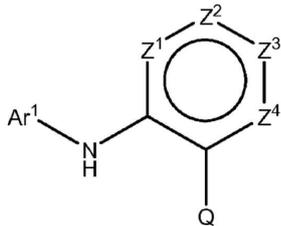
Z¹⁰은 N, NR, 또는 CR^c이거나, Z⁹ 및 Z¹⁰은 상기 2개의 R을 이들이 결합하고 있는 탄소 또는 질소 원자와 함께 취하는 경우 5원 또는 6원 환을 형성할 수 있고, 상기 환은 O, N 또는 S로부터 독립적으로 선택된 0개 내지 3개의 헤테로원자를 함유할 수 있고, 상기 환은 치환되지 않거나 C₁₋₄할로알킬, 할로, $-CN$, 니트로, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^b$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OC_{1-6}$ 알킬N(R^a)C(=O)OR^b, $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^b$, $-OC_{2-6}$ 알킬NR^aR^a, $-OC_{2-6}$ 알킬OR^a, $-SR^a$, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2R^b$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^b$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^b$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-(CR^cR^c)_nNR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^b$, $-N(R^a)C(=O)OR^b$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^b$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^aC_{2-6}$ 알킬NR^aR^a, $-NR^aC_{2-6}$ 알킬OR^a, $-(CR^cR^c)_nC_{3-8}$ 사이클로알킬, $-(CR^cR^c)_nC_{4-8}$ 헤테로사이클로알킬, $-(CR^cR^c)_nC_{6-8}$ 아릴, $-(CR^cR^c)_nC_{5-8}$ 헤테로아릴, $-(CR^cR^c)_nO(CR^cR^c)_nC_{6-8}$ 아릴, $-(CR^cR^c)_nN(R^a)(CR^cR^c)_nC_{6-8}$ 아릴, $-(CR^cR^c)_nN(R^a)(CR^cR^c)_nC_{5-8}$ 헤테로아릴, $-(CR^cR^c)_nO(CR^cR^c)_nC_{5-8}$ 헤테로아릴, C₁₋₆알킬, C₂₋₆알케닐, 또는 C₂₋₆알키닐(여기서, C₁₋₆알킬, C₂₋₆알케닐, C₂₋₆알키닐, C₃₋₈사이클로알킬, C₄₋₈헤테로사이클로알킬, C₆₋₈아릴 또는 C₅₋₈헤테로아릴은 C₁₋₄할로알킬, 할로, 시아노, 니트로, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^b$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^b$, $-OC_{2-6}$ 알킬NR^aR^a, $-OC_{2-6}$ 알킬OR^a, $-SR^a$, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2R^b$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^b$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^b$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^b$, $-N(R^a)C(=O)OR^b$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^b$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^aC_{2-6}$ 알킬NR^aR^a, $-NR^aC_{2-6}$ 알킬OR^a, $-N(R^a)(CR^aR^a)_nY$, $-(CR^aR^a)_nY$, 또는 $-(CR^aR^a)_nOR^a$ 로부터 독립적으로 선택된 0개, 1개, 2개 또는 3개의 치환기에 의해 치환된다)로부터 독립적으로 선택된 그룹들로 치환될 수 있고; 단독으로 또는 보다 큰 그룹의 일부로서의 상기 그룹 NR^aR^a는 4원 내지 6원 헤테로사이클릭 환일 수 있고, 여기서 상기 2개의 R^a는, 이들이 결합하고 있는 질소 원자와 함께, N, O 또는 S로부터 선택된 0개 내지 1개의 추가의 헤테로원자를 가질 수 있는 환을 형성하고, 상기 환은 치

환되지 않거나 옥소, 할로, -CN, 니트로, -C(=O)R^c, -C(=O)OR^c, -OR^c, -OC(=O)R^c, -SR^c, -S(=O)R^c, -S(=O)₂R^c, -S(=O)₂NR^c, -NR^c, -C₁₋₆알킬, -C₂₋₆알케닐, 또는 -C₂₋₆알키닐로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 치환기로 치환될 수 있다.

청구항 2

화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

<화학식 I>



위의 화학식 I에서,

Ar¹ 은 O, N 또는 S로부터 독립적으로 선택된 0개 내지 4개의 헤테로원자를 함유할 수 있는 5원 내지 10원 모노사이클릭 또는 비사이클릭 환이고, 상기 환은 치환되지 않거나 C₁₋₄할로알킬, 할로, -CN, 니트로, -C(=O)NR^aR^a, -C(=O)R^b, -C(=O)OR^b, -C(=NR^a)NR^aR^a, -OR^a, -OC(=O)R^b, -OC(=O)NR^aR^a, O-C₁₋₆알킬N(R^a)C(=O)OR^b, -OC(=O)N(R^a)S(=O)₂R^b, -OC₂₋₆알킬NR^aR^a, -OC₂₋₆알킬OR^a, -SR^a, -S(=O)R^b, -S(=O)₂R^b, -S(=O)₂NR^aR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)R^b, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)OR^b, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -NR^aR^a, -N(R^a)C(=O)R^b, -N(R^a)C(=O)OR^b, -N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a, -N(R^a)S(=O)₂R^b, -N(R^a)S(=O)₂NR^aR^a, -NR^aC₂₋₆알킬NR^aR^a, -NR^aC₂₋₆알킬OR^a, -C₁₋₆알킬, -C₂₋₆알케닐, 또는 -C₂₋₆알키닐(여기서, C₁₋₆알킬, C₂₋₆알케닐, 또는 C₂₋₆알키닐은 C₁₋₄할로알킬, 할로, 시아노, 니트로, -C(=O)R^b, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^aR^a, -C(=NR^a)NR^aR^a, -OR^a, -OC(=O)R^b, -OC(=O)NR^aR^a, -OC(=O)N(R^a)S(=O)₂R^b, -OC₂₋₆알킬NR^aR^a, -OC₂₋₆알킬OR^a, -SR^a, -S(=O)R^b, -S(=O)₂R^b, -S(=O)₂NR^aR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)R^b, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)OR^b, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -NR^aR^a, -N(R^a)C(=O)R^b, -N(R^a)C(=O)OR^b, -N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a, -N(R^a)S(=O)₂R^b, -N(R^a)S(=O)₂NR^aR^a, -NR^aC₂₋₆알킬NR^aR^a, -NR^aC₂₋₆알킬OR^a, -N(R^a)(CR^aR^a)_n-Y, -(CR^aR^a)_nY, 또는 -(CR^aR^a)_nOR^a로부터 독립적으로 선택된 0개, 1개, 2개 또는 3개의 치환기에 의해 치환된다)로부터 독립적으로 선택된 그룹들로 치환될 수 있고;

Y는 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 0개, 1개, 2개, 3개 또는 4개의 헤테로원자를 함유하는 포화, 부분 포화 또는 불포화 5원, 6원 또는 7원 모노사이클릭 환 또는 6원, 7원, 8원, 9원 또는 10원 비사이클릭 환이고, 상기 환은 C₁₋₈알킬, C₂₋₆알케닐, C₂₋₆알키닐, C₁₋₄할로알킬, 할로, -CN, 니트로, -C(=O)R^b, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^aR^a, -C(=NR^a)NR^aR^a, -OR^a, -OC(=O)R^b, -OC(=O)NR^aR^a, -OC(=O)N(R^a)S(=O)₂R^b, -OC₂₋₆알킬NR^aR^a, -OC₂₋₆알킬OR^a, -SR^a, -S(=O)R^b, -S(=O)₂R^b, -S(=O)₂NR^aR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)R^b, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)OR^b, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -NR^aR^a, -N(R^a)C(=O)R^b, -N(R^a)C(=O)OR^b, -N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a, -N(R^a)S(=O)₂R^b, -N(R^a)S(=O)₂NR^aR^a, -NR^aC₂₋₆알킬NR^aR^a 또는 -NR^aC₂₋₆알킬OR^a로부터 독립적으로 선택된 0개, 1개 또는 2개의 치환기로 치환되며;

R^a는 각각 독립적으로 수소 또는 R^b이고;

R^b 는 각각 독립적으로 페닐, 벤질, C_{1-6} 알킬 또는 C_{3-8} 사이클로알킬이고, 상기 페닐, 벤질, C_{1-6} 알킬 또는 C_{3-8} 사이클로알킬은 할로, C_{1-4} 알킬, C_{1-3} 할로알킬, $-OC_{1-4}$ 알킬, $-NH_2$, $-CN$, 또는 $-NR^aR^a$ 로부터 독립적으로 선택된 0개, 1개, 2개 또는 3개의 치환기에 의해 치환되고;

R^c 는 각각 독립적으로 수소 또는 C_{1-6} 알킬이고;

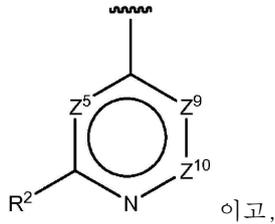
n 은 각각 독립적으로 0, 1, 2 또는 3이고;

Z^1 , Z^2 , Z^3 또는 Z^4 는 각각 N, NR 또는 CR로부터 독립적으로 선택되거나; Z^1 및 Z^2 , Z^2 및 Z^3 , 또는 Z^3 및 Z^4 가 NR 또는 CR인 경우, 이들은 상기 2개의 R을 이들이 결합하고 있는 탄소 또는 질소 원자와 함께 취하는 경우 5원 또는 6원 환을 형성할 수 있고, 상기 환은 O, N 또는 S로부터 독립적으로 선택된 0개 내지 3개의 헤테로원자를 함유할 수 있고, 상기 환은 치환되지 않거나 C_{1-4} 할로알킬, 할로, $-CN$, 니트로, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^b$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-O-C_{1-6}$ 알킬N(R^a)C(=O)OR^b, $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^b$, $-OC_{2-6}$ 알킬NR^aR^a, $-OC_{2-6}$ 알킬OR^a, $-SR^a$, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2R^b$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^b$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^b$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-(CR^cR^c)_nNR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^b$, $-N(R^a)C(=O)OR^b$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^b$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^aC_{2-6}$ 알킬NR^aR^a, $-NR^aC_{2-6}$ 알킬OR^a, $-(CR^cR^c)_nC_{3-8}$ 헤테로사이클로알킬, $-(CR^cR^c)_nC_{6-8}$ 아릴, $-(CR^cR^c)_nC_{5-8}$ 헤테로아릴, $-(CR^cR^c)_nO(CR^cR^c)_nC_{6-8}$ 아릴, $-(CR^cR^c)_nN(R^a)(CR^cR^c)_nC_{6-8}$ 아릴, $-(CH_2)_nN(R^a)(CR^cR^c)_nC_{5-8}$ 헤테로아릴, $-(CR^cR^c)_nO(CR^cR^c)_nC_{5-8}$ 헤테로아릴, $-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{2-6}$ 알케닐, 또는 $-C_{2-6}$ 알키닐(여기서, 상기 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-8} 헤테로사이클로알킬, C_{6-8} 아릴 또는 C_{5-8} 헤테로아릴은 C_{1-4} 할로알킬, 할로, 시아노, 니트로, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^b$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^b$, $-OC_{2-6}$ 알킬NR^aR^a, $-OC_{2-6}$ 알킬OR^a, $-SR^a$, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2R^b$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^b$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^b$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^b$, $-N(R^a)C(=O)OR^b$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^b$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^aC_{2-6}$ 알킬NR^aR^a, $-NR^aC_{2-6}$ 알킬OR^a, $-N(R^a)(CR^aR^a)_nY$, $-(CR^aR^a)_nY$, 또는 $-(CR^aR^a)_nO$ 로부터 독립적으로 선택된 0개, 1개, 2개 또는 3개의 치환기에 의해 치환된다)으로부터 독립적으로 선택된 그룹들로 치환될 수 있고,

R은 각각 수소 C_{1-4} 할로알킬, 할로, $-CN$, 니트로, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^b$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-O-C_{1-6}$ 알킬N(R^a)C(=O)OR^b, $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^b$, $-OC_{2-6}$ 알킬NR^aR^a, $-OC_{2-6}$ 알킬OR^a, $-SR^a$, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2R^b$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^b$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^b$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-(CR^cR^c)_nNR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^b$, $-N(R^a)C(=O)OR^b$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^b$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^aC_{2-6}$ 알킬NR^aR^a, $-NR^aC_{2-6}$ 알킬OR^a, $-NR^aC_{2-6}$ 알킬OR^a, $-(CR^cR^c)_nC_{3-8}$ 헤테로사이클로알킬, $-(CR^cR^c)_nC_{6-8}$ 아릴, $-(CR^cR^c)_nC_{5-8}$ 헤테로아릴, $-(CR^cR^c)_nO(CR^cR^c)_nC_{6-8}$ 아릴, $-(CR^cR^c)_nN(R^a)(CR^cR^c)_nC_{6-8}$ 아릴, $-(CR^cR^c)_nN(R^a)(CR^cR^c)_nC_{5-8}$ 헤테로아릴, $-(CR^cR^c)_nO(CR^cR^c)_nC_{5-8}$ 헤테로아릴, $-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{2-6}$ 알케닐, 또는 $-C_{2-6}$ 알키닐로부터 독립적으로 선택되고, 상기 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-8} 헤테로사이클로알킬, C_{6-8} 아릴 또는 C_{5-8} 헤테로아릴은 C_{1-4} 할로알킬, 할로, 시아노, 니트로, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^b$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^b$, $-OC_{2-6}$ 알킬NR^aR^a, $-OC_{2-6}$ 알킬OR^a, $-SR^a$, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2R^b$, $-S(=O)_2NR^aR^a$,

$-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^b$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^b$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^b$, $-N(R^a)C(=O)OR^b$,
 $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^b$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^aC_{2-6}$ 알킬 NR^aR^a , $-NR^aC_{2-6}$ 알킬 OR^a ,
 $-N(R^a)(CR^aR^a)_n-Y$, $-(CR^aR^a)_nY$, 또는 $-(CR^aR^a)_nOR^a$ 로부터 독립적으로 선택된 0개, 1개, 2개 또는 3개의 치환기에 의해 치환되고;

Q는



R^2 는 메틸 또는 에틸이고;

Z^5 는 N 또는 CR^c 이고;

Z^9 는 N, NR 또는 CR이고;

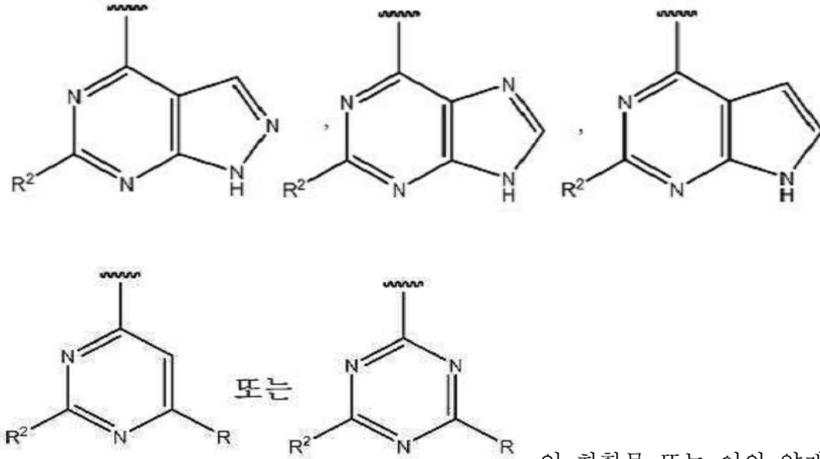
Z^{10} 은 N, NR, 또는 CR이거나, Z^9 및 Z^{10} 은 상기 2개의 R을 이들이 결합하고 있는 탄소 또는 질소 원자와 함께 취하는 경우 5원 또는 6원 환을 형성할 수 있고, 상기 환은 O, N 또는 S로부터 독립적으로 선택된 0개 내지 3개의 헤테로원자를 함유할 수 있고, 상기 환은 치환되지 않거나 C_{1-4} 할로알킬, 할로, $-CN$, 니트로, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^b$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-O-C_{1-6}$ 알킬 $N(R^a)C(=O)OR^b$, $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^b$, $-OC_{2-6}$ 알킬 NR^aR^a , $-OC_{2-6}$ 알킬 OR^a , $-SR^a$, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2R^b$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^b$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^b$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-(CR^cR^c)_nNR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^b$, $-N(R^a)C(=O)OR^b$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^b$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^aC_{2-6}$ 알킬 NR^aR^a , $-NR^aC_{2-6}$ 알킬 OR^a , $-(CR^cR^c)_nC_{3-8}$ 헤테로사이클로알킬, $-(CR^cR^c)_nC_{6-8}$ 아릴, $-(CR^cR^c)_nC_{5-8}$ 헤테로아릴, $-(CR^cR^c)_nO(CR^cR^c)_nC_{6-8}$ 아릴, $-(CR^cR^c)_nN(R^a)(CR^cR^c)_nC_{6-8}$ 아릴, $-(CR^cR^c)_nN(R^a)(CR^cR^c)_nC_{5-8}$ 헤테로아릴, $-(CR^cR^c)_nO(CR^cR^c)_nC_{5-8}$ 헤테로아릴, $-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{2-6}$ 알케닐, 또는 $-C_{2-6}$ 알키닐(여기서, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-8} 헤테로사이클로알킬, C_{6-8} 아릴 또는 C_{5-8} 헤테로아릴은 C_{1-4} 할로알킬, 할로, 시아노, 니트로, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^b$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^b$, $-OC_{2-6}$ 알킬 NR^aR^a , $-OC_{2-6}$ 알킬 OR^a , $-SR^a$, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2R^b$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^b$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^b$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^b$, $-N(R^a)C(=O)OR^b$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^b$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^aC_{2-6}$ 알킬 NR^aR^a , $-NR^aC_{2-6}$ 알킬 OR^a , $-N(R^a)(CR^aR^a)_n-Y$, $-(CR^aR^a)_nY$, 또는 $-(CR^aR^a)_nOR^a$ 로부터 독립적으로 선택된 0개, 1개, 2개 또는 3개의 치환기에 의해 치환된다)로부터 독립적으로 선택된 그룹들로 치환될 수 있고;

단독으로 또는 보다 큰 그룹의 일부로서의 상기 그룹 NR^aR^a 는 4원 내지 6원 헤테로사이클릭 환일 수 있고, 여기서 상기 2개의 R^a 는, 이들이 결합하고 있는 질소 원자와 함께, N, O 또는 S로부터 선택된 0개 내지 1개의 추가의 헤테로원자를 가질 수 있는 환을 형성하고, 상기 환은 치환되지 않거나 옥소, 할로, $-CN$, 니트로, $-C(=O)R^c$,

$-C(=O)OR^c$, $-OR^c$, $-OC(=O)R^c$, $-SR^c$, $-S(=O)R^c$, $-S(=O)_2R^c$, $-S(=O)_2NR^cR^c$, $-NR^cR^c$, $-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{2-6}$ 알케닐, 또는 $-C_{2-6}$ 알키닐로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 치환기로 치환될 수 있다.

청구항 3

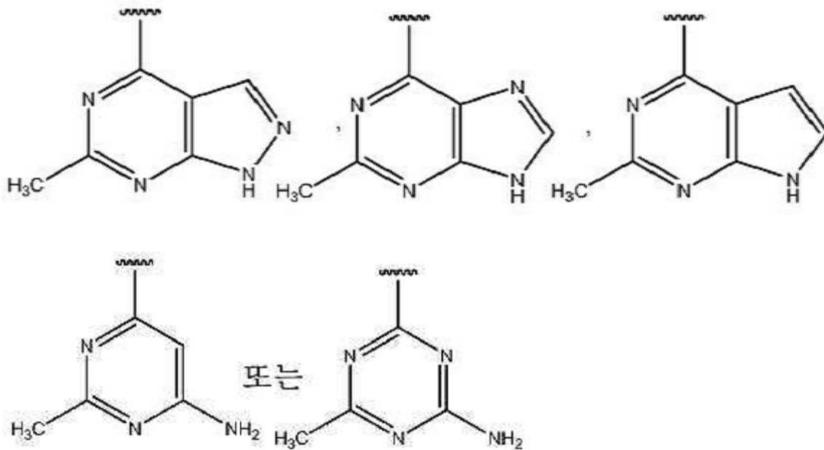
제1항 또는 제2항에 있어서, Q가



인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, Q가



인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

Z^1 이 N이고;

Z^2 , Z^3 및 Z^4 가 CR인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 6

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

Z^1 이 N이고;

Z^2 , Z^3 및 Z^4 가 CH인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 7

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

Z^1 , Z^2 및 Z^4 가 CR이고;

Z^3 이 N인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 8

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

Z^1 이 N이고;

Z^2 및 Z^3 이 CR이고;

Z^4 가 N인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 9

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

Z^1 이 N이고;

Z^2 및 Z^4 가 CH이고;

Z^3 이 CR인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 10

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

Z^1 이 N이고;

Z^2 및 Z^4 가 CH이고;

Z^3 이 CR이고;

R이 수소, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 치환된 알킬, 할로, C_{1-4} 할로알킬, $-(CR^cR^c)_nC_{4-8}$ 헤테로사이클로알킬, $-(CR^cR^c)_nO(CR^cR^c)_nC_{6-8}$ 아릴, $-(CR^cR^c)_nN(R^a)(CR^cR^c)_nC_{6-8}$ 아릴, $-(CR^cR^c)_nN(R^a)(CR^cR^c)_nC_{5-8}$ 헤테로아릴, $-(CR^cR^c)_n$ 치환된 C_{4-8} 헤테로사이클로알킬, $-(CR^cR^c)_nO(CR^cR^c)_n$ 치환된 C_{6-8} 아릴, $-(CR^cR^c)_nN(R^a)(CR^cR^c)_n$ 치환된 C_{6-8} 아릴, $-(CR^cR^c)_nN(R^a)(CR^cR^c)_n$ 치환된 C_{5-8} 헤테로아릴, C_{2-6} 알케닐, 또는 $-(CR^cR^c)_nNR^aR^a$ 로부터 선택되는 것인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, Ar^1 이 치환되지 않거나 치환될 수 있는 피라졸릴, 인돌릴, 페닐, 피리딜, 피리미디닐, 벤족사졸릴 또는 인다졸릴로부터 선택되는 것인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

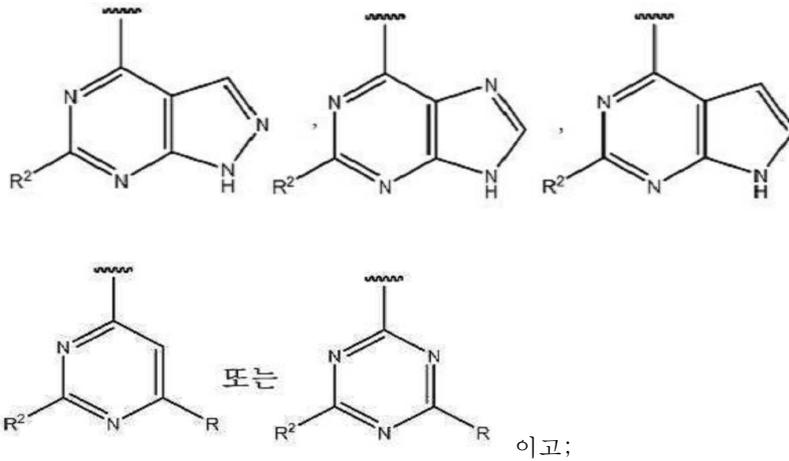
청구항 12

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, Ar^1 이 치환되지 않거나 $-OR^a$, 할로, $-NR^aR^a$, C_{1-4} 할로알킬, $-N(R^a)C(=O)R^b$, 또는 $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ 로부터 선택된 그룹으로 치환될 수 있는 피라졸릴, 인돌릴, 페닐, 피리딜, 피리미디닐, 벤족사졸릴 또는 인다졸릴로부터 선택되는 것인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 13

제1항 또는 제2항에 있어서,

Q가



Z^1 이 N이고;

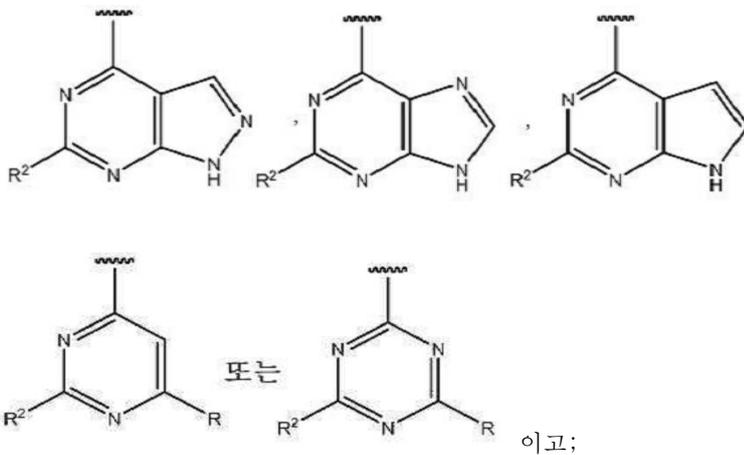
Z^2 , Z^3 및 Z^4 가 CR이고;

Ar^1 이 치환되지 않거나 치환될 수 있는 피라졸릴, 인돌릴, 페닐, 피리딜, 피리미디닐, 벤족사졸릴 또는 인다졸릴로부터 선택되는 것인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 14

제1항 또는 제2항에 있어서,

Q가



Z^1 이 N이고;

Z^2 , Z^3 및 Z^4 가 CH이고;

Ar^1 이 치환되지 않거나 치환될 수 있는 피라졸릴, 인돌릴, 페닐, 피리딜, 피리미디닐, 벤족사졸릴 또는 인다졸릴로부터 선택되는 것인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 15

제1항, 제2항 또는 제5항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 가 메틸인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 16

제1항, 제2항 또는 제5항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, Q가

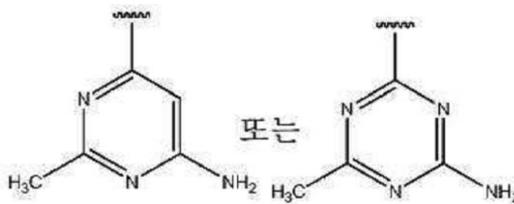


인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 17

제1항 또는 제2항에 있어서,

Q가



이고;

Z^1 이 N이고;

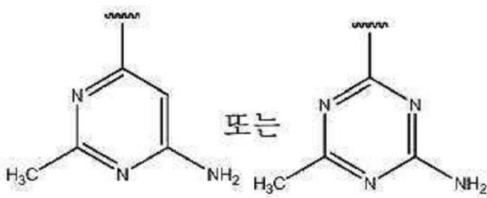
Z^2 , Z^3 및 Z^4 가 CR이고;

Ar^1 이 치환되지 않거나 치환될 수 있는 피라졸릴, 인돌릴, 페닐, 피리딜, 피리미디닐, 벤조사졸릴 또는 인다졸릴로부터 선택되는 것인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 18

제1항 또는 제2항에 있어서,

Q가



이고;

Z^1 이 N이고;

Z^2 및 Z^4 가 CH이고;

Ar^1 이 치환된 피리딜이고;

Z^3 이 CR인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 19

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, Ar^1 이 치환되지 않거나 치환될 수 있는 피라졸릴, 인돌릴, 페닐, 피리딜, 피리미디닐, 벤조사졸릴, 인다졸릴, 벤조티아졸릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 벤즈이미다졸릴, 또는 벤조티아디아졸릴로부터 선택되는 것인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

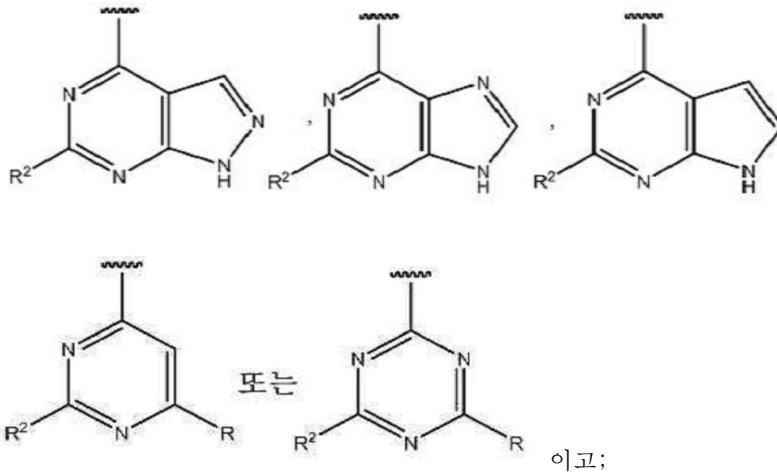
청구항 20

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, Ar¹이 치환되지 않거나 -OR^a, 할로, -NR^aR^a, C₁₋₄할로알킬, -N(R^a)C(=O)R^b, -N(R^a)S(=O)₂R^b, -N(R^a)S(=O)₂NR^aR^a 또는 -N(R^a)C(=O)NR^aR^a로부터 선택된 그룹들로 치환될 수 있는 피라졸릴, 인돌릴, 페닐, 피리딜, 피리미디닐, 벤족사졸릴, 인다졸릴, 벤조티아졸릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 벤즈이미다졸릴, 또는 벤조티아디아졸릴로부터 선택되는 것인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 21

제1항 또는 제2항에 있어서,

Q가



Z¹이 N이고;

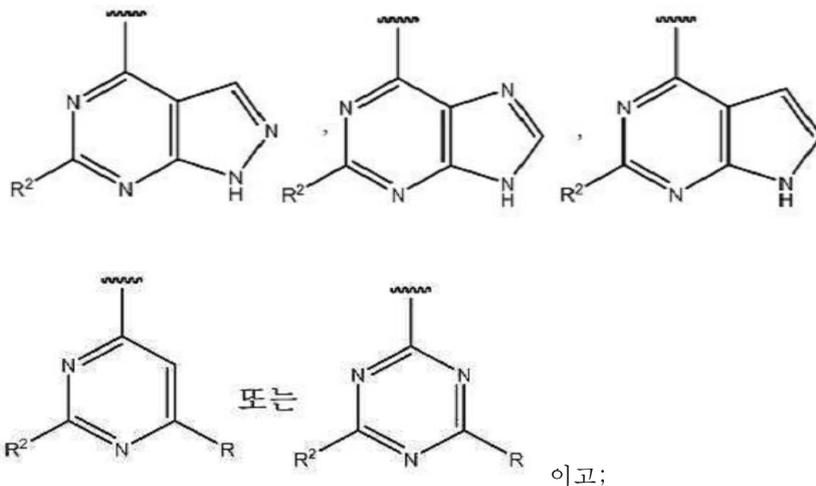
Z², Z³ 및 Z⁴가 CR이고;

Ar¹이 피라졸릴, 인돌릴, 페닐, 피리딜, 피리미디닐, 벤족사졸릴, 인다졸릴, 벤조티아졸릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 벤즈이미다졸릴, 또는 벤조티아디아졸릴로부터 선택되는 것인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 22

제1항 또는 제2항에 있어서,

Q가



Z¹이 N이고;

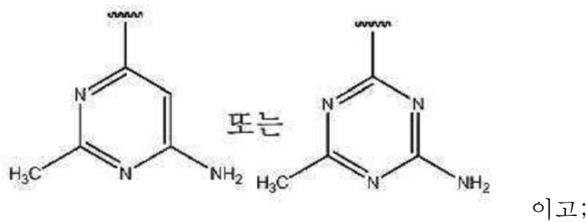
Z², Z³ 및 Z⁴가 CH이고;

Ar¹이 피라졸릴, 인돌릴, 페닐, 피리딜, 피리미디닐, 벤족사졸릴, 인다졸릴, 벤조티아졸릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 벤즈이미다졸릴, 또는 벤조티아디아졸릴로부터 선택되는 것인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 23

제1항 또는 제2항에 있어서,

Q가



Z¹이 N이고;

Z², Z³ 및 Z⁴가 CR이고;

Ar¹이 치환되지 않거나 치환될 수 있는 피라졸릴, 인돌릴, 페닐, 피리딜, 피리미디닐, 벤족사졸릴, 인다졸릴, 벤조티아졸릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 벤즈이미다졸릴, 또는 벤조티아디아졸릴로부터 선택되는 것인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 24

하기 화합물들로부터 선택된 화합물 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염:

N-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)피리딘-2-일)-1H-인돌-4-아민;

3-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)피리딘-2-일아미노)페놀;

N-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)피리딘-2-일)-1H-인다졸-4-아민;

4-(2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;

3-(3-(6-아미노-2-메틸피리미딘-4-일)피리딘-2-일아미노)페놀;

N-(3-(6-아미노-2-메틸피리미딘-4-일)피리딘-2-일)-1H-인다졸-4-아민;

N-(3-(6-아미노-5-플루오로-2-메틸피리미딘-4-일)피리딘-2-일)-1H-인다졸-4-아민;

3-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-((4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메틸)피리딘-2-일아미노)페놀;

4-(2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-메틸피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;

메틸-6-(5-메틸-2-(피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-1,3,5-트리아진-2-아민;

4-(5-메톡시-2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;

N-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(4-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-((4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메틸)피리딘-2-아민;

4-(2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-((4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;

N-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-((4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메틸)피리딘-2-일)-1H-인다졸-

4-아민;

4-메틸-6-(5-((4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메틸)-2-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-1,3,5-트리아진-2-아민;

4-메틸-6-(5-((4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메틸)-2-(피리미딘-5-일아미노)피리딘-3-일)-1,3,5-트리아진-2-아민;

N-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-((4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메틸)피리딘-2-일)벤조[d]옥사졸-6-아민;

4-(2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-((4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;

4-(2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(피페라진-1-일메틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;

4-(2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(모르폴리노메틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;

N-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-메틸피리딘-2-일)-1H-인돌-4-아민;

N-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-메틸피리딘-2-일)-1H-인다졸-4-아민;

4-(5-브로모-2-(4-메톡시페닐아미노)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;

4-(2-(6-에톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;

N5-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)피리딘-2-일)피리딘-2,5-디아민;

4-(2-(6-클로로피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;

N-(3-(6-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)피리딘-2-일)-1H-인다졸-4-아민;

N-(3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)피리딘-2-일)-1H-인돌-4-아민;

N-(3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)피리딘-2-일)-1H-인다졸-4-아민;

N-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)피리딘-2-아민;

N-(5-클로로-3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)피리딘-2-일)-1H-인다졸-4-아민;

N-(5-브로모-3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)피리딘-2-일)-1H-인다졸-4-아민;

N-(3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-1H-인다졸-4-아민;

2-메톡시-N-(3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)피리딘-2-일)피리미딘-5-아민;

N-(5-((4-메톡시벤질옥시)메틸)-3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)피리딘-2-일)-1H-인돌-4-아민;

(6-(1H-인다졸-4-일아미노)-5-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)피리딘-3-일)메탄올;

N-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)-5-비닐피리딘-2-아민;

5-에틸-N-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)피리딘-2-아민;

2-(6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)피리딘-3-일)에탄올;

(6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)피리딘-3-일)메탄올;

5-((4-메톡시페닐아미노)메틸)-N-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)피리딘-2-아민;

5-((3-메톡시페닐아미노)메틸)-N-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)피리딘-2-아민;

N-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)-5-((피리딘-3-일아미노)메틸)피리딘-2-아민;

N-((6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)피리딘-3-일)메틸)피리다진-3-아민;

N-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)-5-((피리딘-4-일아미노)메틸)피리딘-2-아민;

N-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)-5-((피리딘-2-일아미노)메틸)피리딘-2-아민;

N-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)-5-((페닐아미노)메틸)피리딘-2-아민;
 N-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)-5-(피페라진-1-일메틸)피리딘-2-아민;
 N-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)-5-((4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메틸)피리딘-2-아민;
 메틸 4-((6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)피리딘-3-일)메틸)피페라진-1-카복실레이트;
 4-((6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)피리딘-3-일)메틸)-N,N-디메틸피페라진-1-카복스아미드;
 4-((6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)피리딘-3-일)메틸)-N,N-디메틸피페라진-1-설포아미드;
 1-(4-((6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)피리딘-3-일)메틸)피페라진-1-일)에타논;
 N5-(4-메톡시페닐)-N2-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)피리딘-2,5-디아민;
 N5-벤질-N2-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)피리딘-2,5-디아민;
 N2-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)-N5-페닐피리딘-2,5-디아민;
 N5-(2-메톡시에틸)-N2-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)피리딘-2,5-디아민;
 N5-에틸-N2-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)피리딘-2,5-디아민;
 N5-(4-메톡시벤질)-N2-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)피리딘-2,5-디아민;
 N5-(3-메톡시페닐)-N2-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)피리딘-2,5-디아민;
 N-(3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)-5-모르폴리노피리딘-2-일)-1H-인다졸-4-아민;
 1-(6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)피리딘-3-일)피롤리딘-3-올;
 N-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)-5-(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)피리딘-2-아민;
 ((2S)-1-(6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)피리딘-3-일)피롤리딘-2-일)메탄올;
 ((2R)-1-(6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)피리딘-3-일)피롤리딘-2-일)메탄올;
 N-(4-(3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)피리딘-2-일아미노)페닐)아세트아미드;
 N-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)-5-(4-(메틸설포닐)벤질)피리딘-2-아민;
 N-(3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)-5-(4-(메틸설포닐)벤질)피리딘-2-일)-1H-인다졸-4-아민;
 N-(5-(3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)-5-(4-(메틸설포닐)벤질)피리딘-2-일아미노)피리딘-2-일)아세트아미드;
 N5-(3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)-5-(4-(메틸설포닐)벤질)피리딘-2-일)피리딘-2,5-디아민;
 N-(3-(6-아미노-2-메틸피리미딘-4-일)피리딘-4-일)-1H-인다졸-4-아민;
 N-(6-(4-(1H-인돌-4-일아미노)피리딘-3-일)-2-메틸피리미딘-4-일)아세트아미드;
 N-(3-(6-아미노-2-메틸피리미딘-4-일)피리딘-4-일)-1H-인돌-4-아민;
 N-(3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)피리딘-4-일)-1H-인다졸-4-아민;
 6-메톡시-N-(3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)피리딘-4-일)피리딘-3-아민;
 N-(3-(6-아미노-2-메틸피리미딘-4-일)피라진-2-일)-1H-인다졸-4-아민; 또는
 N-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)퀴놀린-2-아민.

청구항 25

하기 화합물들로부터 선택된 화합물 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염:

4-(3-((6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-2-피라지닐)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;

- 4-(3-((6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-4-피리디닐)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;
 6-(3-((6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-2-피라지닐)-2-메틸-4-피리미딘아민;
 4-(4-((6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-5-피리미디닐)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;
 5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-N4-(6-메톡시-3-피리디닐)-2,4-피리미딘디아민;
 4-(2-메톡시-4-((6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-5-피리미디닐)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;
 4-(4-((6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-2-(4-모르폴리닐)-5-피리미디닐)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;
 5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-N4-(6-메톡시-3-피리디닐)-N2,N2-디메틸-2,4-피리미딘디아민;
 4-(4-((6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-2-(1-피롤리디닐)-5-피리미디닐)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;
 4-(4-((6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-2-(1-피페리디닐)-5-피리미디닐)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;
 4-(4-((6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-2-(4-피리디닐)-5-피리미디닐)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;
 4-(2-(4-플루오로페닐)-4-((6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-5-피리미디닐)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;
 5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-N2-사이클로헥센-N4-(6-메톡시-3-피리디닐)-2,4-피리미딘디아민;
 5-클로로-N-(6-메톡시-3-피리디닐)-3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)-2-피리딘아민;
 N-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-((4-(메틸설포닐)-1-피페라지닐)메틸)-2-피리디닐)-1,3-벤조사졸-5-아민;
 N-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-(4-모르폴리닐메틸)-2-피리디닐)-1,3-벤조티아졸-5-아민;
 4-(2-((5-플루오로-6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-5-(4-모르폴리닐메틸)-3-피리디닐)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;
 1-(6-((6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-5-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)-3-피리디닐)-2,2-디메틸-1-프로판올;
 (1S)-1-(6-((6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-5-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)-3-피리디닐)-2,2-디메틸-1-프로판올;
 (1R)-1-(6-((6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-5-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)-3-피리디닐)-2,2-디메틸-1-프로판올;
 5-((3급-부틸아미노)메틸)-N-(6-메톡시-3-피리디닐)-3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)-2-피리딘아민;
 N-(6-메톡시-3-피리디닐)-5-((1-메틸에틸)아미노)메틸)-3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)-2-피리딘아민;
 N-(6-메톡시-3-피리디닐)-3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)-5-((2-피리디닐메틸)아미노)메틸)-2-피리딘아민;
 N-(6-메톡시-3-피리디닐)-3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)-5-(((4-피리디닐메틸)아미노)메틸)-2-피리딘아민;
 N-(6-메톡시-3-피리디닐)-3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)-5-(((3-피리디닐메틸)아미노)메틸)-2-피리딘아민;
 (6-((6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-5-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)-3-피리디닐)(4-(메틸설포닐)페닐)메탄올;
 N-(6-메톡시-3-피리디닐)-3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)-5-(1-(4-(메틸설포닐)-1-피페라지닐)에틸)-2-피리딘아민;
 4-(2-((6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-5-(4-(메틸설포닐)벤질)-3-피리디닐)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;
 4-(2-((5-플루오로-6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-5-(4-(메틸설포닐)벤질)-3-피리디닐)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;
 4-(2-((5-플루오로-6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-5-(1-(4-(메틸설포닐)-1-피페라지닐)에틸)-3-피리디닐)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;
 4-(2-((6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-5-(1-(4-(메틸설포닐)-1-피페라지닐)에틸)-3-피리디닐)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;
 4-(2-((6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-5-((1S)-1-(4-(메틸설포닐)-1-피페라지닐)에틸)-3-피리디닐)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;
 4-(2-((6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-5-((1R)-1-(4-(메틸설포닐)-1-피페라지닐)에틸)-3-피리디닐)-6-메틸-

1,3,5-트리아진-2-아민;

4-(2-((5-플루오로-6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-5-((1S)-1-(4-(메틸설포닐)-1-피페라지닐)에틸)-3-피리디닐)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;

4-(2-((5-플루오로-6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-5-((1R)-1-(4-(메틸설포닐)-1-피페라지닐)에틸)-3-피리디닐)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;

4-(2-((6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-5-(1-(4-(메틸설포닐)페닐)에틸)-3-피리디닐)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;

4-(2-((5-플루오로-6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-5-(1-(4-(메틸설포닐)페닐)에틸)-3-피리디닐)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;

4-(2-((6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-5-(4-모르폴리닐카보닐)-3-피리디닐)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;

4-(2-((5-플루오로-6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-5-((4-(메틸설포닐)-1-피페라지닐)카보닐)-3-피리디닐)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;

5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-N-(2-메톡시에틸)-6-((6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-3-피리딘카복스아미드;

4-((5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-((6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-3-피리디닐)메틸)-3-모르폴리논;

4-(2-((6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-5-((1-(메틸설포닐)-4-피페라지닐)메틸)-3-피리디닐)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;

4-(5-벤질-2-((6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-3-피리디닐)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;

4-(2-((6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-5-((4-메틸-1-피페라지닐)메틸)-3-피리디닐)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;

4-(2-((6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-5-(((2R)-2-메틸-4-(메틸설포닐)-1-피페라지닐)메틸)-3-피리디닐)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;

4-((5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-((5-플루오로-6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-3-피리디닐)메틸)-N,N-디메틸-1-피페라진카복스아미드;

4-((5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-((5-플루오로-6-하이드록시-3-피리디닐)아미노)-3-피리디닐)메틸)-N,N-디메틸-1-피페라진카복스아미드;

5-((3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-((4-(메틸설포닐)-1-피페라지닐)메틸)-2-피리디닐)아미노)-3-플루오로-2-피리딘올;

4-(2-((5-메톡시-3-피리디닐)아미노)-5-((4-(메틸설포닐)-1-피페라지닐)메틸)-3-피리디닐)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;

4-(2-((6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-5-((4-(메틸설포닐)-1-피페라지닐)메틸)-3-피리디닐)-N,6-디메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;

4-(2-((3-(디플루오로메톡시)페닐)아미노)-3-피리디닐)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;

N-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-2-피리디닐)-2-메틸-1,3-벤조사졸-5-아민;

4-(2-((3-플루오로-4-메톡시페닐)아미노)-3-피리디닐)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;

4-(2-((4-플루오로-3-메톡시페닐)아미노)-3-피리디닐)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;

4-(2-((2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)아미노)-3-피리디닐)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;

5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6'-메톡시-N-(6-메톡시-3-피리디닐)-3,3'-비피리딘-6-아민;

4-(2-((3,4-디메톡시페닐)아미노)-3-피리디닐)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;

- N-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-2-피리디닐)-2-메틸-6-퀴놀린아민;
- 5'-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-N-(6-메톡시-3-피리디닐)-2,3'-비피리딘-6'-아민;
- 4-(2-((5-클로로-6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-3-피리디닐)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;
- 4-메틸-6-(2-((5-메틸-3-피리디닐)아미노)-3-피리디닐)-1,3,5-트리아진-2-아민;
- 5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-N-(5-플루오로-6-메톡시-3-피리디닐)-2,4'-비피리딘-6-아민;
- 1-((5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-((5-플루오로-6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-3-피리디닐)카보닐)-4-피페리디놀;
- 6-(2-((6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-5-((4-(메틸설포닐)-1-피페라지닐)메틸)-3-피리디닐)-2-메틸-4-피리미딘아민;
- (5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-((6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-3-피리디닐)메탄올;
- 3-(6-아미노-2-메틸-4-피리미디닐)-N-1H-인다졸-4-일-2-퀴녹살린아민;
- N-(2-클로로-4-((3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)-2-피리디닐)아미노)페닐)아세트아미드;
- N-(4-((3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)-2-피리디닐)아미노)페닐)사이클로프로판카복스아미드;
- N-(5-메톡시-3-피리디닐)-3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)-2-피리딘아민;
- 4-(5-클로로-2-((6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-3-피리디닐)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;
- 4-(5-플루오로-2-((5-플루오로-6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-3-피리디닐)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;
- 4-(5-플루오로-2-((5-플루오로-3-피리디닐)아미노)-3-피리디닐)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;
- 5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-((5-플루오로-6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-3-피리딘카발데히드;
- 4-(5-클로로-2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)-3-피리디닐)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;
- 4-(5-클로로-2-((5-플루오로-6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-3-피리디닐)-N-(2-메톡시에틸)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;
- 1-(5-((3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-2-피리디닐)아미노)-2-피리디닐)-3-페닐우레아;
- 1-(5-((3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-2-피리디닐)아미노)-2-피리디닐)-3-(3-플루오로페닐)우레아;
- 1-(5-((3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-2-피리디닐)아미노)-2-피리디닐)-3-(1-메틸에틸)우레아;
- N-(5-((3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로-2-피리디닐)아미노)-2-피리디닐)아세트아미드;
- 메틸(5-((3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로-2-피리디닐)아미노)-2-피리디닐)카바메이트;
- 1-(5-((3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로-2-피리디닐)아미노)-2-피리디닐)-3-(4-(2-메톡시에톡시)페닐)우레아;
- N-(5-((3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-((4-(메틸설포닐)-1-피페라지닐)메틸)-2-피리디닐)아미노)-2-피리디닐)아세트아미드;
- 4-(2-((5-플루오로-6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-6-메틸-3-피리디닐)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;
- 4-(2-((5-플루오로-6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-6-(4-모르폴리닐메틸)-3-피리디닐)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;
- 4-(2-((5-플루오로-6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-6-((2,2,2-트리플루오로에톡시)메틸)-3-피리디닐)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;
- 4-(2-((5-플루오로-3-피리디닐)아미노)-6-메틸-3-피리디닐)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;
- 4-(2-((6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-5-(4-티오모르폴리닐메틸)-3-피리디닐)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;
- 4-(2-((6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-5-((1-옥사이드-4-티오모르폴리닐)메틸)-3-피리디닐)-6-메틸-1,3,5-트리

아진-2-아민;

N-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-((4-(메틸설포닐)-1-피페라지닐)메틸)-2-피리디닐)-3-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-아민;

((3S)-1-(6-((6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-5-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)-3-피리디닐)-3-피롤리디닐)메탄올;

(3S)-1-(6-((6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-5-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)-3-피리디닐)-3-피롤리디놀;

(3R)-1-(6-((6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-5-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)-3-피리디닐)-3-피롤리디놀;

4-(2-((2-메톡시-5-피리미디닐)아미노)-5-((4-(메틸설포닐)-1-피페라지닐)메틸)-3-피리디닐)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;

4-((5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-((6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-3-피리디닐)메틸)-N,N-디메틸-1-피페라진설포나미드;

1-((5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-((6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-3-피리디닐)메틸)-4-피페리디놀;

((3R)-1-((5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-((6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-3-피리디닐)메틸)-3-피롤리디닐)메탄올;

4-(2-((6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-5-((3S)-3-메틸-4-모르폴리닐)메틸)-3-피리디닐)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;

4-(5-(1-아제티디닐)메틸)-2-((6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-3-피리디닐)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;

4-(2-((6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-5-(1-피롤리디닐)메틸)-3-피리디닐)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;

4-(2-((6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-5-(1-피페리디닐)메틸)-3-피리디닐)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;

4-(2-((6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-5-((3-(메틸설포닐)-1-아제티디닐)메틸)-3-피리디닐)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;

4-(2-((6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-5-((4-(메틸설포닐)-1-피페리디닐)메틸)-3-피리디닐)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;

2-((5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-((6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-3-피리디닐)메틸)아미노)에탄올;

(2R)-2-((5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-((6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-3-피리디닐)메틸)아미노)-1-프로판올;

4-(5-((2-메톡시에틸)아미노)메틸)-2-((6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-3-피리디닐)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;

4-(2-((6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-5-(((3R,S)-3-(메틸설포닐)-1-피롤리디닐)메틸)-3-피리디닐)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;

1-((5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-((6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-3-피리디닐)메틸)-3-아제티디놀;

2-((5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-((6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-3-피리디닐)메틸)-2,5,7-트리아자스피로[3.4]옥탄-6,8-디온;

4-(5-((3-아미노-1-아제티디닐)메틸)-2-((6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-3-피리디닐)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;

N-(1-((5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-((6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-3-피리디닐)메틸)-3-아제티디닐)메탄설포나미드;

4-(5-(5,6-디하이드로[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피라진-7(8H)-일)메틸)-2-((6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-3-피리디닐)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;

- 2-((5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-((6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-3-피리디닐)(하이드록시)메틸)-4-브로모-N,N-디메틸벤젠설포나미드;
- 4-((5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-((6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-3-피리디닐)(하이드록시)메틸)-N,N-디메틸벤젠설포나미드;
- 4-(아미노(5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-((6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-3-피리디닐)메틸)-N,N-디메틸벤젠설포나미드;
- 3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-N-(6-메톡시-3-피리디닐)-2-퀴놀린아민;
- 4-(2-((6-메톡시-3-피리디닐)아미노)페닐)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;
- N-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-((4-(메틸설포닐)-1-피페라지닐)메틸)-2-피리디닐)-1,3-벤조티아졸-5-아민;
- N-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-((4-(메틸설포닐)-1-피페라지닐)메틸)-2-피리디닐)-1,3-벤조티아졸-6-아민;
- 4-(2-((5-플루오로-3-피리디닐)아미노)-5-((4-(메틸설포닐)-1-피페라지닐)메틸)-3-피리디닐)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;
- 4-메틸-6-(5-((4-(메틸설포닐)-1-피페라지닐)메틸)-2-(1H-피라졸-4-일아미노)-3-피리디닐)-1,3,5-트리아진-2-아민;
- 4-메틸-6-(5-((4-(메틸설포닐)-1-피페라지닐)메틸)-2-(1H-피라졸-3-일아미노)-3-피리디닐)-1,3,5-트리아진-2-아민;
- N-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-((4-(메틸설포닐)-1-피페라지닐)메틸)-2-피리디닐)-6-플루오로-1H-인다졸-4-아민;
- 4-(2-((5-플루오로-6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-3-피리디닐)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;
- 4-(2-((6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-3-피리디닐)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;
- 4-(2-((3,4-디플루오로페닐)아미노)-3-피리디닐)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;
- 5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-N-(6-메톡시-3-피리디닐)-1',2',3',6'-테트라하이드로-3,4'-비피리딘-6-아민;
- 4-(2-((6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-5-(1H-피라졸-4-일)-3-피리디닐)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;
- 5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-N-(6-메톡시-3-피리디닐)-6'-메틸-3,3'-비피리딘-6-아민;
- 4-(2-((6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-5-(4-피리다지닐)-3-피리디닐)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;
- 5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5'-플루오로-N-(6-메톡시-3-피리디닐)-3,3'-비피리딘-6-아민;
- 5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-N-(6-메톡시-3-피리디닐)-2,3'-비피리딘-6-아민;
- 5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-N-(5-플루오로-6-메톡시-3-피리디닐)-2,3'-비피리딘-6-아민;
- 4-(5-(3,6-디하이드로-2H-피란-4-일)-2-((6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-3-피리디닐)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;
- 4-(5-클로로-2-((5-플루오로-3-피리디닐)아미노)-3-피리디닐)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;
- 4-(2-((5-플루오로-3-피리디닐)아미노)-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-3-피리디닐)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;
- 4-(2-((5-플루오로-6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-6-(2-메톡시에톡시)-3-피리디닐)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;
- N-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-((4-(메틸설포닐)-1-피페라지닐)메틸)-2-피리디닐)-1H-벤즈이미다졸-5-아민;

N-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-(1-피페라지닐메틸)-2-피리디닐)-1H-벤즈이미다졸-5-아민;
 4-(5-(디플루오로메톡시)-2-((6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-3-피리디닐)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;
 4-((3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-2-피리디닐)아미노)-2(1H)-피리디논;
 N-(5-((3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-2-피리디닐)아미노)-2-클로로-3-피리디닐)-4-플루오로벤젠설포나미드;
 N5-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-2-피리디닐)-2-클로로-3,5-피리딘디아민;
 N-(4-((3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로-2-피리디닐)아미노)-2-플루오로페닐)아세트아미드;
 N-(4-((3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-((4-(메틸설포닐)-1-피페라지닐)메틸)-2-피리디닐)아미노)-2-플루오로페닐)아세트아미드;
 N-(4-((3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-((4-(메틸설포닐)-1-피페라지닐)메틸)-2-피리디닐)아미노)페닐)아세트아미드;
 (1R,S)-1-(5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-((6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-3-피리디닐)-2,2,2-트리플루오로에탄올;
 4-(2-((5-플루오로-6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-5-(((2S)-2-메틸-4-(메틸설포닐)-1-피페라지닐)메틸)-3-피리디닐)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;
 4-(2-((5-플루오로-6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-5-((1R)-1-((2S)-2-메틸-4-(메틸설포닐)-1-피페라지닐)에틸)-3-피리디닐)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;
 4-(2-((5-플루오로-6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-5-((1S)-1-((2S)-2-메틸-4-(메틸설포닐)-1-피페라지닐)에틸)-3-피리디닐)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;
 2-(5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-((5-플루오로-6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-3-피리디닐)-2-프로판올;
 6-(2-((5-플루오로-6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-5-((1S)-1-(4-모르폴리닐)에틸)-3-피리디닐)-2-메틸-4-피리미딘아민;
 6-(2-((5-플루오로-6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-5-((1R)-1-(4-모르폴리닐)에틸)-3-피리디닐)-2-메틸-4-피리미딘아민;
 4-(5-(1-아미노-1-메틸에틸)-2-((6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-3-피리디닐)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;
 4-(5-(1-아미노-1-메틸에틸)-2-((5-플루오로-6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-3-피리디닐)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;
 4-(2-((6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-5-(1-메틸-1-(4-(메틸설포닐)-1-피페라지닐)에틸)-3-피리디닐)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;
 4-(2-((5-플루오로-6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-5-(1-메틸-1-(4-(메틸설포닐)-1-피페라지닐)에틸)-3-피리디닐)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;
 4-(2-((5-플루오로-6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-5-(1-메틸-1-(4-모르폴리닐)에틸)-3-피리디닐)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;
 4-(2-((6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-5-(1-(4-(메틸설포닐)-1-피페라지닐)사이클로프로필)-3-피리디닐)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;
 4-(2-(6-메톡시피리딘-3-일)아미노)-5-(1-(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)에틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;
 (S)-4-(2-(6-메톡시피리딘-3-일)아미노)-5-(1-(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)에틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;
 (R)-4-(2-(6-메톡시피리딘-3-일)아미노)-5-(1-(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)에틸)피리딘-3-일)-6-메틸-

1,3,5-트리아진-2-아민;

4-(2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(1-(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)에틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;

(S)-4-(2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(1-(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)에틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;

(R)-4-(2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(1-(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)에틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;

(S)-4-(2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-((2-메틸-4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민; 또는

4-(2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-((R)-1-((S)-2-메틸-4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)에틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민.

청구항 26

하기 화합물들로부터 선택된 화합물 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염:

6-(3-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)-6-(1-(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)에틸)피라진-2-일)-2-메틸피리미딘-4-아민;

2-(6-(6-아미노-2-메틸피리미딘-4-일)-5-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피라진-2-일)프로판-2-올;

1-(6-(6-아미노-2-메틸피리미딘-4-일)-5-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피라진-2-일)에탄논;

6-(3-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-6-(1-(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)에틸)피라진-2-일)-2-메틸피리미딘-4-아민;

(R)-N-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-(1-(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)에틸)피리딘-2-일)-5-플루오로퀴놀린-7-아민;

N-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-(1-모르폴리노에틸)피리딘-2-일)벤조[d]티아졸-5-아민;

4-(1-(5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(벤조[d]티아졸-5-일아미노)피리딘-3-일)에틸)-N,N-디메틸피페라진-1-카복사미드;

N-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-(1-(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)에틸)피리딘-2-일)벤조[d]티아졸-5-아민;

(R)-4-(2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(1-모르폴리노에틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;

(S)-4-(2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(1-모르폴리노에틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;

N-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-((R)-1-((S)-2-메틸-4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)에틸)피리딘-2-일)벤조[d]티아졸-5-아민;

4-(1-(5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)에틸)-N,N-디메틸피페라진-1-카복사미드 ;

N-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일)-5-((R)-1-((S)-2-메틸-4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)에틸)-3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)피리딘-2-아민;

N-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일)-5-((S)-1-((S)-2-메틸-4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)에틸)-3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)피리딘-2-아민;

(R)-N-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일)-3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)-5-(1-(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)에틸)피리딘-2-아민;

1-(5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)사이클로

프로판올;

4-(2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(1-(이소프로필아미노)에틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;

4-(5-(1-아미노사이클로프로필)-2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;

4-(5-(3-아미노펜탄-3-일)-2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;

(R)-4-(2-(5-이소프로필-6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(1-(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)에틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;

4-(5-(에틸설포닐)-2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;

N-(5-((3-(6-아미노-2-메틸-4-피리미디닐)-2-피리디닐)아미노)-2-클로로-3-피리디닐)메탄설포나미드;

6-(2-((5-플루오로-6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-5-((1R)-1-(4-(메틸설포닐)-1-피페라지닐)에틸)-3-피리디닐)-2-메틸-4-피리미딘아민;

6-(2-((5-플루오로-6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-5-((1R)-1-((2S)-2-메틸-4-(메틸설포닐)-1-피페라지닐)에틸)-3-피리디닐)-2-메틸-4-피리미딘아민;

N-(5-((3-(6-아미노-2-메틸-4-피리미디닐)-2-피라지닐)아미노)-2-클로로-3-피리디닐)메탄설포나미드;

4-(2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(1-(3-(메틸설포닐)아제티딘-1-일)에틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;

(R)-4-(2-(6-클로로피리딘-3-일아미노)-5-(1-(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)에틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;

(R)-N-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-(1-(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)에틸)피리딘-2-일)퀴놀린-7-아민 2,2,2-트리플루오로아세트레이트;

2-(5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-2-메틸프로판-1-올;

2-(5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)프로판-1-올;

4-(2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-((4-(메틸설포닐)-2-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)메틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;

1-(5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-2,2,2-트리플루오로에탄올;

(S)-4-(2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-((3-메틸모르폴리노)메틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;

(R)-4-(2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-((2-메틸-4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;

(S)-4-(2-(6-클로로-5-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-((2-메틸-4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;

(S)-4-(2-(6-클로로피리딘-3-일아미노)-5-((2-메틸-4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;

(S)-4-(2-(2-메톡시피리미딘-5-일아미노)-5-((2-메틸-4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;

2-(5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-1,1,1-트리플루오로

프로판-2-올;

4-(2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)에틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;

(R)-1-(5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-2,2,2-트리플루오로에탄올;

(S)-1-(5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-2,2,2-트리플루오로에탄올;

4-(5-(1-아미노-2,2,2-트리플루오로에틸)-2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;

4-(2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)에틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;

N-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-((4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메틸)피리딘-2-일)이소퀴놀린-7-아민;

4-(5-(1-아미노에틸)-2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;

N-(5-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)피리딘-2-일아미노)-2-클로로피리딘-3-일)메탄설포나미드;

N-(5-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로피리딘-2-일아미노)-2-메톡시피리딘-3-일)메탄설포나미드;

N-(5-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-메톡시피리딘-2-일아미노)-2-클로로피리딘-3-일)메탄설포나미드;

N'-(5-((3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-메톡시-2-피리디닐)아미노)-2-클로로-3-피리디닐)-N,N-디메틸설파미드;

N-(5-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-(모르폴리노메틸)피리딘-2-일아미노)-2-클로로피리딘-3-일)메탄설포나미드;

N'-(5-((3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-(4-모르폴리닐메틸)-2-피리디닐)아미노)-2-클로로-3-피리디닐)-N,N-디메틸설파미드;

N-(5-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-메톡시피리딘-2-일아미노)-2-클로로피리딘-3-일)모르폴린-4-설포나미드;

N-(5-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-(2-메톡시에톡시)피리딘-2-일아미노)-2-클로로피리딘-3-일)메탄설포나미드;

N-(5-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-(2-메톡시에톡시)피리딘-2-일아미노)-2-메톡시피리딘-3-일)메탄설포나미드;

N-(5-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-(모르폴리노메틸)피리딘-2-일아미노)-2-메톡시피리딘-3-일)메탄설포나미드;

N-(2-클로로-5-(3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)피리딘-2-일아미노)피리딘-3-일)메탄설포나미드;

N-(2-클로로-5-(3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)-5-(1-모르폴리노에틸)피리딘-2-일아미노)피리딘-3-일)메탄설포나미드;

N'-(2-클로로-5-((3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)-5-(1-(4-모르폴리닐)에틸)-2-피리디닐)아미노)-3-피리디닐)-N,N-디메틸설파미드;

(R)-4-(2-(6-클로로-5-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(1-(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)에틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;

2-(5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(6-클로로-5-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)프로판-2-

을;

4-(5-(3,6-디하이드로-2H-피란-4-일)-2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;

4-(2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;

2-(5-(6-아미노-2-메틸피리미딘-4-일)-6-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)프로판-2-올;

2-(5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-2-메틸프로판산;

1-(5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-2-메틸프로판-1,2-디올;

2-(5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(6-메톡시-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)프로판-2-올;

1-(5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)에탄올;

2-(5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(5,6-디메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)프로판-2-올;

1-(5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-2-하이드록시-2-메틸프로필 3-클로로벤조에이트;

2-(5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(5-플루오로피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)프로판-2-올;

2-(5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(5-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)프로판-2-올;

2-(5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(6-메톡시-5-메틸피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)프로판-2-올;

2-(5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(5-(메틸설포닐)피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)프로판-2-올;

2-(5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(5-(페닐설포닐)피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)프로판-2-올;

4-((5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)메틸)-N-이소프로필-N-메틸피페라진-1-카복사미드;

4-((5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)메틸)-N-메틸-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페라진-1-카복사미드;

4-((5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)메틸)-N-사이클로프로필-N-메틸피페라진-1-카복사미드;

4-(2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-((R)-1-((R)-2-메틸-4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)에틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;

4-(2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-((S)-1-((R)-2-메틸-4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)에틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;

4-(2-(2-메톡시피리미딘-5-일아미노)-5-((R)-1-((S)-2-메틸-4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)에틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;

4-(2-(6-클로로피리딘-3-일아미노)-5-((R)-1-((S)-2-메틸-4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)에틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;

(R)-4-(2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-((3-메틸-4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;

N-(5-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)피리딘-2-일아미노)-2-클로로피리딘-3-일)사이클로프로판설편아미드;

N-(5-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)피리딘-2-일아미노)-2-클로로피리딘-3-일)모르폴린-4-설편아미드;

드;

N-(5-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)피리딘-2-일아미노)-2-클로로피리딘-3-일)-N-이소프로필-N-메틸아미노설파미드;

N-(5-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-메톡시피리딘-2-일)-2-클로로피리딘-3,5-디아민);

N-(5-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-(1-모르폴리노에틸)피리딘-2-일아미노)-2-클로로피리딘-3-일)메탄설폰아미드;

N-(5-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-(1-모르폴리노에틸)피리딘-2-일아미노)-2-클로로피리딘-3-일)-N,N-디메틸아미노설파미드;

(R)-N-(5-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-(1-모르폴리노에틸)피리딘-2-일아미노)-2-클로로피리딘-3-일)메탄설폰아미드;

(S)-N-(5-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-(1-모르폴리노에틸)피리딘-2-일아미노)-2-클로로피리딘-3-일)메탄설폰아미드;

(R)-N-(5-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-(1-모르폴리노에틸)피리딘-2-일아미노)-2-클로로피리딘-3-일)-N,N-디메틸아미노설파미드;

(S)-N-(5-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-(1-모르폴리노에틸)피리딘-2-일아미노)-2-클로로피리딘-3-일)-N,N-디메틸아미노설파미드;

N-(5-(3-(6-아미노-2-메틸피리미딘-4-일)피리딘-2-일아미노)-2-클로로피리딘-3-일)-N,N-디메틸아미노설파미드;

N-(5-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-(2-메톡시에톡시)피리딘-2-일아미노)-2-메틸피리딘-3-일)메탄설폰아미드;

N-(5-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)피리딘-2-일아미노)-2-메틸피리딘-3-일)메탄설폰아미드;

N-(5-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로피리딘-2-일아미노)-2-메틸피리딘-3-일)메탄설폰아미드;

N-(2-클로로-5-(3-(6-아미노-2-메틸피리미딘-4-일)-5-(1-모르폴리노에틸)피리딘-2-일아미노)피리딘-3-일)-N,N-디메틸아미노설파미드;

N-(5-(3-(6-아미노-2-메틸피리미딘-4-일)-5-비닐피리딘-2-일아미노)-2-클로로피리딘-3-일)메탄설폰아미드;

(R)-N-(2-클로로-5-(3-(6-아미노-2-메틸피리미딘-4-일)-5-(1-모르폴리노에틸)피리딘-2-일아미노)피리딘-3-일)-N,N-디메틸아미노설파미드;

(S)-N-(2-클로로-5-(3-(6-아미노-2-메틸피리미딘-4-일)-5-(1-모르폴리노에틸)피리딘-2-일아미노)피리딘-3-일)-N,N-디메틸아미노설파미드;

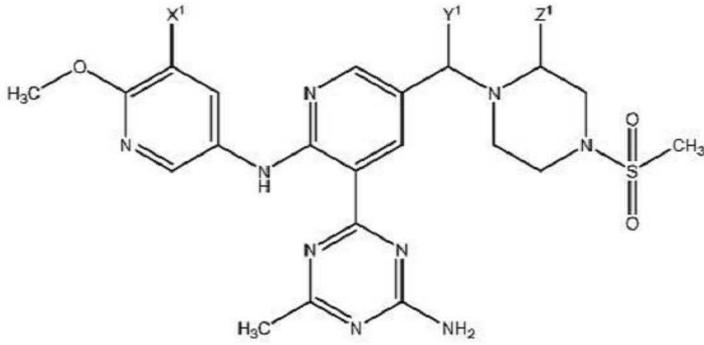
4-(5-((1,1-디옥사이도헥사하이드로-5H-이소티아졸로[2,3-a]피라진-5-일)메틸)-2-((5-플루오로-6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-3-피리디닐)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민; 또는

N'-(5-((3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로-2-피리디닐)아미노)-2-클로로-3-피리디닐)-N,N-디메틸설파미드.

청구항 27

화학식 II의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

<화학식 II>



위의 화학식 II 에서,

X¹은 불소 또는 수소이고;

Y¹은 수소 또는 메틸이고;

Z¹은 수소 또는 메틸이다.

청구항 28

제27항에 있어서,

X¹이 불소이고;

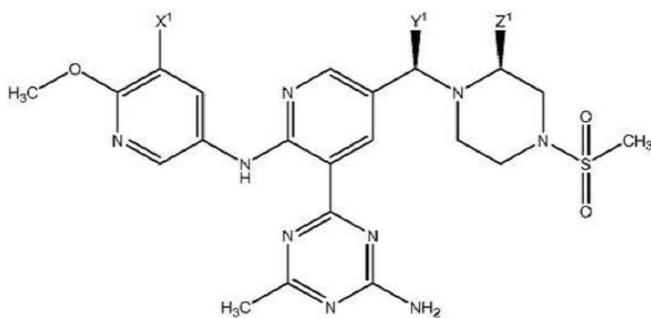
Y¹이 수소 또는 메틸이고;

Z¹이 수소 또는 메틸인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 29

화학식 IIa의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

<화학식 IIa>



위의 화학식 IIa에서,

X¹은 불소 또는 수소이고;

Y¹은 수소 또는 메틸이고;

Z¹은 수소 또는 메틸이다.

청구항 30

제29항에 있어서,

X^1 이 불소이고;

Y^1 이 수소 또는 메틸이고;

Z^1 이 수소 또는 메틸인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 31

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 따르는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 32

흑색종, 난소암, 자궁경부암, 유방암, 결장암, 직장암, 자궁내막암, 췌장암, 폐암, 위암, 교아종, 간암, 전립선암, 급성 골수성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 갑상선암의 치료를 요하는 환자에게 치료학적 유효량의 제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 따르는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 투여함을 포함하는, 상기 질환의 치료방법

명세서

기술분야

- [0001] 관련 출원에 대한 상호 참조
- [0002] 본 출원은 각각 본원에 참조로 인용되는 2009년 4월 28일자로 출원된 미국 가특허원 제61/173,520호 및 2009년 11월 5일자로 출원된 미국 가특허원 제 61/258,532호의 유익을 청구한다.
- [0003] 발명의 분야
- [0004] 본 발명은 포스포이노시타이드 3-키나제 (PI3K) 및/또는 라파마이신의 포유류 표적 (mTOR)를 억제하는 화합물; 상기 화합물을 사용하여 암과 같은 질환 또는 상태를 치료하는 방법; 및 상기 화합물을 함유하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

배경기술

- [0005] PI3 키나제는, 증식, 생존, 탄수화물 대사 및 운동을 포함한 다수의 세포성 과정을 조절하는데 있어 중요한 역할을 하는 것으로 밝혀진 지질 키나제 계열이다. PI3K는 세포내 신호전달에 있어 중요한 역할을 갖는 것으로 간주된다. 특히, PI3K는 암에서 중요한 역할을 하는 신호를 생성하고 이를 전달한다. PI3K는 편재적으로 발현되고, 특히 타이로신 키나제에 연결된 고비율의 세포 표면 수용체에 의해 활성화되어 다양한 세포 기능 및 현상에 영향을 끼친다. 몇몇 PI3K 활성화는 세포 건강을 위해 필수적인 것으로 보이지만, PI3K는 기능적 특화의 증거가 증가하고 있는 가변적 효소군이다. 이러한 사실은, 암을 치료하는데 사용될 수 있는 이소형(isoform)-선택적 억제제의 개발 가능성을 열게 되었다.
- [0006] PI3K의 주된 효소적 활성화는, 이노시톨 헤드그룹의 3-위치에서 이노시톨 지질(포스포이노시타이드)의 인산화이다. PI3 키나제는 이노시톨 지질의 이노시톨 환의 3'-OH 위치로의 인산염 부가를 촉매하여 포스파티딜 이노시톨 모노포스페이트, 포스파티딜 이노시톨 디포스페이트 및 포스파티딜 이노시톨 트리포스페이트를 생성시킨다.
- [0007] 포유류 PI3K는 총 8가지가 있으며, 이들은 서열 상동성, 시험관내 기질 선호성, 및 활성화 및 조절 방법을 기초로 하여 3가지 주요 계열로 분리되어 있다. 제1 계열의 효소 (제 I 계열)는 광범위한 기질 특이성을 가지며 포스파티딜이노시톨 (PtdIns), PtdIns(4)P 및 PtdIns(4,5)P₂를 인산화한다. 제 I 계열 PI3 키나제에는 포유류 p110 α , p110 β , p110 δ 및 p110 γ 가 포함된다. PI3-키나제 계열의 상이한 구성원들은 상이한 지질 산물을 생성한다. 현재까지, 4가지 3-인산화 이노시톨 지질이 생체내에서 확인된 바 있다. 이들 지질은, 적절한 지질 인지 모듈을 함유하고 이펙터로서 작용하거나 내부적으로 PI3K 신호를 전달하는 단백질에 의해 결합된다. 가장 친숙한 형태의 PI3K는, 현재 p110 α 로 공지된 110 kDa 촉매성 서브유닛과 85 kDa 조절성/어댑터 서브유닛 p85 α 로 이루어진 이종이량체 복합체이다.

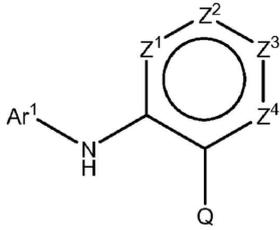
- [0008] 이중 특이성 지질 및 단백질 키나제인 포스파티딜이노시톨 3-키나제-알파(PI3K α)는 85 kDa 조절성 서브유닛과 110 kDa 촉매성 서브유닛으로 구성된다. 상기 단백질은, PtdIns, PtdIns(4)P 및 PtdIns(4,5)P₂를 인산화시키는데 ATP를 사용하는 촉매성 서브유닛을 포함한다. 종양 억제인자 PTEN은, PI3 키나제 제I 계열의 주요 산물인 포스파티딜이노시톨 (3,4,5)-트리포스페이트 (PIP3)을 탈인산화시킬 수 있다. PIP3은 다시, 단백질 키나제 B (AKT1, PKB)가 세포막으로 전위되는데 요구되며, 여기서 업스트림 키나제에 의해 인산화되고 활성화된다. 세포 사멸에 대한 PTEN의 효과는 PI3K α/AKT1 경로를 통해 매개된다.
- [0009] PI3K α는 세포골격 재구성, 세포사멸(apoptosis), 세포성 트래피킹 및 증식 및 분화 과정의 조절에 연루되어 있다. p110 α 유전자 (PIK3CA)의 증가된 카피수 및 발현은 난소암, 자궁경부암, 유방암, 결장암, 직장암, 자궁내막암, 위장암, 간암, 폐암, 갑상선암, 급성 골수성 백혈병(AML), 만성 골수성 백혈병 (CML), 및 교모세포종과 같은 다수의 암과 관련된다. 생물학적 과정 및 질환 상태에 있어 PI3K α의 중요한 역할의 측면에서, 상기 단백질 키나제의 억제제가 요망된다. 본 발명은, PI3K α-매개된 질환 및 상태를 치료하는데 유용한, PI3K 억제제, 특히 PI3K α 억제제를 제공한다.
- [0010] 라파마이신의 포유류 표적(mTOR)은 대략 289 kDa 크기의 세린/트레오닌 키나제로서, 진화적으로 보존된 진핵생 TOR 키나제의 구성원이다. mTOR 단백질은 PI3 키나제 및 다른 계열의 구성원, 예컨대 DNA 의존성 단백질 키나제 (DNA-PKcs), 변이된 모세혈관 확장성 운동실조증 (ATM)과의 C-말단 상동성(촉매성 도메인)으로 인해 PI3 키나제 유사 키나제 (PIKK) 단백질 계열의 구성원이다.
- [0011] mTOR 키나제가, 해독, 세포 주기 조절, 세포골격 재구성, 세포사멸 및 자가포식(autophagy)을 포함한 다수의 중요한 세포 기능을 매개함으로써 세포 성장 및 생존의 중심적 조절인자인 것이 입증되었다. mTOR은 효모로부터 사람에게 이르기까지 보존되어 있는 두 개의 생화학적 및 기능적으로 구분되는 복합체에 존재한다. 라파마이신 민감성 mTOR-랩터 복합체(mTORC1)는, mTOR 신호전달의 가장 잘 기술된 생리학적 기능인, 인산화를 통한 eIF4E 결합 단백질 4EBP1의 억제 및 p70S6 키나제의 활성화에 의해 해독을 조절한다. mTORC1 활성화는 PI3K/AKT 경로를 통한 세포의 신호 (성장 인자 및 호르몬)에 의해, 및 LKB1과 AMPK와 같은 조절인자를 통한 세포내 에너지 상태와 산소, 영양소 이용성에 의해 조절된다. 라파마이신 및 이의 유사체는 mTOR 및 랩터(raptor) 사이의 상호작용을 파괴함으로써 mTORC1 활성을 억제한다. 라파마이신-비민감성 복합체 mTORC2는 최근에서야 발견되었다. 랩터를 함유하는 mTORC1 과는 달리, mTORC2 복합체는 릭터(Rictor) 및 mSin1를 포함한 다른 단백질을 함유한다. mTORC2는 소수성 Ser473 부위에서 AKT를 인산화하여, AKT 활성화에 필수적인 것으로 보인다. mTORC2의 다른 기질에는 PKC α 및 SGK1이 포함된다. mTORC2 활성이 어떤 식으로 조절되는지는 명확히 이해되지 않는다.
- [0012] mTORC1 경로는 상승된 PI3K/AKT 신호전달 또는 종양 억제 유전자 PTEN 또는 TSC2에서의 돌연변이에 의해 활성화되어, 단백질 합성을 촉진함으로써 세포에 성장 이점을 제공할 수 있다. mTORC1 억제제 라파마이신으로 처리된 암세포는 성장 억제를 나타내고, 일부의 경우 세포사멸을 나타내게 된다. 세 가지 라파마이신 유사체, CCI-779 (공급원: Wyeth), RAD001 (공급원: Novartis) 및 AP23573 (공급원: Ariad)는 암 치료용으로 임상 실험 중이다. 하지만 반응율은, 교모세포종 및 유방암 환자에서 10% 미만으로 낮은 것부터 외투세포 림프종 환자에서의 약 40% 정도로 높은 것까지 암유형에 따라 다양하다. 최근의 연구에 따르면, 라파마이신이 mTORC1의 다운스트림 이펙터중의 하나인 p70S6K 에 의해 매개되는 수용체 타이로신 키나제에 대한 피드백 억제를 약화시킴으로써 실제로 종양에서 강력한 AKT 인산화를 유도할 수 있는 것으로 입증되었다. 예를 들면, RAD001의 I상 임상실험에서, 투약후 pAKT의 증가가 관측되었다(초기값의 +22.2 내지 63.1%). mTORC1 억제 - 유도된 포스포-AKT가 증가된 암세포 생존 및 추가 병소 획득을 초래한다면, 이것은 라파마이신 유사체에 의한 성장 억제 효과에 역작용할 수 있으며 가변적인 반응율을 설명할 수 있다. 따라서, mTOR의 촉매 활성을 표적하는 (mTORC1 및 mTORC2 둘 다를 억제) 소분자를 확인하고 개발하는 것이, 라파마이신 및 이의 유사체와 같은 mTORC1 특이적 억제제에 의해 유발되는 AKT 활성화를 방지함으로써 암환자를 치료하기 위한 보다 효과적인 치료제를 초래하게 될 것이다. mTOR 활성의 조절불능은, 유방암, 폐암, 신장암, 뇌암, 난소암, 결장암, 자궁경부암, 자궁내막암, 전립선암, 폐암, 갑상선암, GI관암, 혈액암 및 림프종과 같은 다양한 인간 암 및 기타 질환, 즉, 과오종 증후군, 류마티스 관절염, 다발성 경색증과 관련되는 것으로 나타났다. 생물학적 과정 및 질환 상태에서 mTOR의 중요한 역할의 측면에서, 이같은 단백질 키나제의 촉매적 억제제가 바람직할 수 있다. 본 발명은 키나제, 특정하게는 PIK 키나제, 보다 특정하게는 mTOR에 의해 매개되는 질환을 치료하는데 유용한, 키나제 억제제, 특정하게는 PIK 키나제 억제제, 보다 특정하게는 mTOR 억제제를 제공한다.

발명의 내용

[0013] 발명의 요약

[0014] 양태 1에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다.

[0015] 화학식 I



[0016]

[0017] 위의 화학식 I에서,

[0018] Ar¹은 O, N 또는 S로부터 독립적으로 선택된 0개 내지 4개의 헤테로원자를 함유할 수 있는 5원 내지 10원 모노사이클릭 또는 비사이클릭 환이고, 상기 환은 치환되지 않거나 C₁₋₄할로알킬, 할로, 옥소, -OCHF₂, -CN, 니트로, -C(=O)NR^aR^a, -C(=O)R^b, -C(=O)OR^b, -C(=NR^a)NR^aR^a, -OR^a, -OC(=O)R^b, -OC(=O)NR^aR^a, -O-C₁₋₆알킬N(R^a)C(=O)OR^b, -OC(=O)N(R^a)S(=O)₂R^b, -OC₂₋₆알킬NR^aR^a, -OC₂₋₆알킬OR^a, -SR^a, -S(=O)R^b, -S(=O)₂R^b, -S(=O)₂NR^aR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)R^b, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)OR^b, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -NR^aR^a, -N(R^a)C(=O)R^b, -N(R^a)C(=O)OR^b, -N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a, -N(R^a)S(=O)₂R^b, -N(R^a)S(=O)₂NR^aR^a, -NR^aC₂₋₆알킬NR^aR^a, -NR^aC₂₋₆알킬OR^a, -C₁₋₆알킬, -C₂₋₆알케닐 또는 -C₂₋₆알키닐(여기서, -C₁₋₆알킬, -C₂₋₆알케닐 또는 -C₂₋₆알키닐은 C₁₋₄할로알킬, 할로, 시아노, 니트로, -C(=O)R^b, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^aR^a, -C(=NR^a)NR^aR^a, -OR^a, -OC(=O)R^b, -OC(=O)NR^aR^a, -OC(=O)N(R^a)S(=O)₂R^b, -OC₂₋₆알킬NR^aR^a, -OC₂₋₆알킬OR^a, -SR^a, -S(=O)R^b, -S(=O)₂R^b, -S(=O)₂NR^aR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)R^b, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)OR^b, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -NR^aR^a, -N(R^a)C(=O)R^b, -N(R^a)C(=O)OR^b, -N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a, -N(R^a)S(=O)₂R^b, -N(R^a)S(=O)₂NR^aR^a, -NR^aC₂₋₆알킬NR^aR^a, -NR^aC₂₋₆알킬OR^a, -N(R^a)(CR^aR^a)_n-Y, -(CR^aR^a)_nY, 또는 -(CR^aR^a)_nOR^a로부터 독립적으로 선택된 0개, 1개, 2개 또는 3개의 치환기에 의해 치환된다)로부터 독립적으로 선택된 그룹들로 치환될 수 있고;

[0019] Y는 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 0개, 1개, 2개, 3개 또는 4개의 헤테로원자를 함유하는 포화, 부분 포화 또는 불포화 5원, 6원 또는 7원 모노사이클릭 환 또는 6원, 7원, 8원, 9원 또는 10원 비사이클릭 환이고, 상기 환은 C₁₋₈알킬, C₂₋₆알케닐, C₂₋₆알키닐, C₁₋₄할로알킬, 할로, -CN, 니트로, -C(=O)R^b, -C(=O)OR^b,

[0020] -C(=O)NR^aR^a, -C(=NR^a)NR^aR^a, -OR^a, -OC(=O)R^b, -OC(=O)NR^aR^a, -OC(=O)N(R^a)S(=O)₂R^b, -OC₂₋₆알킬NR^aR^a, -OC₂₋₆알킬OR^a, -SR^a, -S(=O)R^b, -S(=O)₂R^b, -S(=O)₂NR^aR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)R^b, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)OR^b, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -NR^aR^a, -N(R^a)C(=O)R^b, -N(R^a)C(=O)OR^b, -N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a, -N(R^a)S(=O)₂R^b, -N(R^a)S(=O)₂NR^aR^a, -NR^aC₂₋₆알킬NR^aR^a 또는 -NR^aC₂₋₆알킬OR^a로부터 독립적으로 선택된 0개, 1개 또는 2개의 치환기로 치환되며;

[0021] R^a는 각각 독립적으로 수소 또는 R^b이고;

[0022] R^b는 각각 독립적으로 페닐, 벤질, C₁₋₆알킬, C₄₋₈헤테로사이클로알킬, 또는 C₃₋₈사이클로알킬이고, 상기 페닐, 벤질, C₁₋₆알킬, C₄₋₈헤테로사이클로알킬 또는 C₃₋₈사이클로알킬은 할로, -OH, -S(=O)₂R^b, -OC₂₋₆알킬OR^a, C₁₋₄알킬, C₁₋

3할로알킬, -OC₁₋₄알킬, -NH₂, -CN, 또는 -NR^aR^a로부터 독립적으로 선택된 0개, 1개, 2개 또는 3개의 치환기에 의해 치환되고;

[0023] R^c는 각각 독립적으로 수소, -OR^a, -NR^aR^a, C₁₋₆알킬이거나, 그룹 CR^cR^c는 C₃₋₈사이클로알킬 환을 형성할 수 있고;

[0024] n은 각각 독립적으로 0, 1, 2 또는 3이고;

[0025] Z¹, Z², Z³ 또는 Z⁴는 각각 N, NR 또는 CR로부터 독립적으로 선택되거나; Z¹ 및 Z², Z² 및 Z³, 또는 Z³ 및 Z⁴가 NR 또는 CR인 경우, 이들은 상기 2개의 R을 이들이 결합하고 있는 탄소 또는 질소 원자와 함께 취하는 경우 5원 또는 6원 환을 형성할 수 있고, 상기 환은 O, N 또는 S로부터 독립적으로 선택된 0개 내지 3개의 헤테로원자를 함유할 수 있고, 상기 환은 치환되지 않거나 C₁₋₄할로알킬, 할로, -CN, 니트로, -C(=O)NR^aR^a,

[0026] -C(=O)R^b, -C(=O)OR^b, -C(=NR^a)NR^aR^a, -OR^a, -OC(=O)R^b, -OC(=O)NR^aR^a, -O-C₁₋₆알킬N(R^a)C(=O)OR^b, -OC(=O)N(R^a)S(=O)₂R^b, -OC₂₋₆알킬NR^aR^a, -OC₂₋₆알킬OR^a, -SR^a,

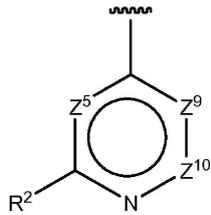
[0027] -S(=O)R^b, -S(=O)₂R^b, -S(=O)₂NR^aR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)R^b, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)OR^b, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -(CR^cR^c)_nNR^aR^a, -N(R^a)C(=O)R^b, -N(R^a)C(=O)OR^b, -N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a, -N(R^a)S(=O)₂R^b, -N(R^a)S(=O)₂NR^aR^a, -NR^aC₂₋₆알킬NR^aR^a, -NR^aC₂₋₆알킬OR^a, -(CR^cR^c)_nC₄₋₈헤테로사이클로알킬, -(CR^cR^c)_nC₆₋₈아릴,

[0028] -(CR^cR^c)_nC₅₋₈헤테로아릴, -(CR^cR^c)_nO(CR^cR^c)_nC₆₋₈아릴, -(CR^cR^c)_nN(R^a)(CR^cR^c)_nC₆₋₈아릴, -(CH₂)_nN(R^a)(CR^cR^c)_nC₅₋₈헤테로아릴, -(CR^cR^c)_nO(CR^cR^c)_nC₅₋₈헤테로아릴, -C₁₋₆알킬, -C₂₋₆알케닐, 또는 -C₂₋₆알키닐(여기서, 상기 C₁₋₆알킬, C₂₋₆알케닐, C₂₋₆알키닐, C₄₋₈헤테로사이클로알킬, C₆₋₈아릴 또는 C₅₋₈헤테로아릴은 C₁₋₄할로알킬, 할로, 시아노, 니트로, -C(=O)R^b, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^aR^a, -C(=NR^a)NR^aR^a, -OR^a, -OC(=O)R^b, -OC(=O)NR^aR^a, -OC(=O)N(R^a)S(=O)₂R^b, -OC₂₋₆알킬NR^aR^a, -OC₂₋₆알킬OR^a, -SR^a, -S(=O)R^b, -S(=O)₂R^b, -S(=O)₂NR^aR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)R^b, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)OR^b, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -NR^aR^a, -N(R^a)C(=O)R^b, -N(R^a)C(=O)OR^b, -N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a, -N(R^a)S(=O)₂R^b, -N(R^a)S(=O)₂NR^aR^a, -NR^aC₂₋₆알킬NR^aR^a, -NR^aC₂₋₆알킬OR^a, -N(R^a)(CR^aR^a)_n-Y, -(CR^aR^a)_nY, 또는 -(CR^aR^a)_nOR^a로부터 독립적으로 선택된 0개, 1개, 2개 또는 3개의 치환기에 의해 치환된다)로부터 독립적으로 선택된 그룹들로 치환될 수 있고,

[0029] R은 각각 수소, 옥소, C₁₋₄할로알킬, 할로, -OCHF₂, -CN, 니트로, -C(=O)NR^aR^a, -C(=O)R^b, -C(=O)OR^b, -C(=NR^a)NR^aR^a, -OR^a, -OC(=O)R^b, -OC(=O)NR^aR^a, -O-C₁₋₆알킬N(R^a)C(=O)OR^b, -OC(=O)N(R^a)S(=O)₂R^b, -OC₂₋₆알킬NR^aR^a, -OC₂₋₆알킬OR^a, -SR^a, -S(=O)R^b, -S(=O)₂R^b, -S(=O)₂NR^aR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)R^b, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)OR^b, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -(CR^cR^c)_nNR^aR^a, -N(R^a)C(=O)R^b, -N(R^a)C(=O)OR^b, -N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a, -N(R^a)S(=O)₂R^b, -N(R^a)S(=O)₂NR^aR^a, -NR^aC₂₋₆알킬NR^aR^a, -NR^aC₂₋₆알킬OR^a, -(CR^cR^c)_nC₄₋₈헤테로사이클로알킬, -(CR^cR^c)_nC₆₋₈아릴, -(CR^cR^c)_nC₅₋₈헤테로아릴, -(CR^cR^c)_nO(CR^cR^c)_nC₆₋₈아릴, -(CR^cR^c)_nC₃₋₈사이클로알킬, -(CR^cR^c)_nC₄₋₈헤테로사이클로알킬, -(CR^cR^c)_nO(CR^cR^c)_nCF₃, -(CR^cR^c)_nN(CR^cR^c)_nOR^a, -(CR^cR^c)_nN(R^a)(CR^cR^c)_nC₆₋₈아릴, -(CR^cR^c)_nN(R^a)(CR^cR^c)_nC₅₋₈헤테로아릴, -(CR^cR^c)_nO(CR^cR^c)_nC₅₋₈헤테로아릴, -C₁₋₆알킬, -C₂₋₆알케닐, 또는 -C₂₋₆알키닐로부터 독립적으로 선택되고, 상기 C₁₋₆알킬, C₂₋₆알케닐, C₂₋₆알키닐, C₆₋₈아릴, C₄₋₈헤테로사이클로알킬, C₃₋₈사이클로알킬 또는 C₅₋₈헤테로아릴은 C₁₋₄할로알킬, 할로, 옥소, C₁₋₆알킬, 시아노, 니트로, -C(=O)R^b, -C(=O)OR^b,

$-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^b$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^b$, $-OC_{2-6}$ 알킬 NR^aR^a , $-OC_{2-6}$ 알킬 OR^a , $-SR^a$, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2R^b$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^b$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^b$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^b$, $-N(R^a)C(=O)OR^b$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^b$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^aC_{2-6}$ 알킬 NR^aR^a , $-NR^aC_{2-6}$ 알킬 OR^a , $-N(R^a)(CR^aR^a)_nY$, $-(CR^aR^a)_nY$, $-(CR^aR^a)_nC_{3-8}$ 사이클로알킬, 또는 $-(CR^aR^a)_nOR^a$ 로부터 독립적으로 선택된 0개, 1개, 2개 또는 3개의 치환기에 의해 치환되고;

[0030] Q는



[0031] 이고,

[0032] R^2 는 메틸 또는 에틸이고;

[0033] Z^5 는 N 또는 CR^c 이고;

[0034] Z^9 는 N, NR 또는 CR^c 이고;

[0035] Z^{10} 은 N, NR, 또는 CR^c 이거나, Z^9 및 Z^{10} 은 상기 2개의 R을 이들이 결합하고 있는 탄소 또는 질소 원자와 함께 취하는 경우 5원 또는 6원 환을 형성할 수 있고, 상기 환은 O, N 또는 S로부터 독립적으로 선택된 0개 내지 3개의 헤테로원자를 함유할 수 있고, 상기 환은 치환되지 않거나 C_{1-4} 할로알킬, 할로, $-CN$, 니트로, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=O)R^b$,

[0036] $-C(=O)OR^b$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^b$, $-OC(=O)NR^aR^a$,

[0037] $-OC_{1-6}$ 알킬 $N(R^a)C(=O)OR^b$, $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^b$, $-OC_{2-6}$ 알킬 NR^aR^a ,

[0038] $-OC_{2-6}$ 알킬 OR^a , $-SR^a$, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2R^b$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^b$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^b$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-(CR^cR^c)_nNR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^b$, $-N(R^a)C(=O)OR^b$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^b$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^aC_{2-6}$ 알킬 NR^aR^a , $-NR^aC_{2-6}$ 알킬 OR^a , $-(CR^cR^c)_nC_{4-8}$ 헤테로사이클로알킬, $-(CR^cR^c)_nC_{6-8}$ 아릴, $-(CR^cR^c)_nC_{5-8}$ 헤테로아릴, $-(CR^cR^c)_nO(CR^cR^c)_nC_{6-8}$ 아릴, $-(CR^cR^c)_nN(R^a)(CR^cR^c)_nC_{5-8}$ 헤테로아릴, $-(CR^cR^c)_nO(CR^cR^c)_nC_{5-8}$ 헤테로아릴, $-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{2-6}$ 알케닐, 또는 $-C_{2-6}$ 알키닐 (여기서, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{4-8} 헤테로사이클로알킬, C_{6-8} 아릴 또는 C_{5-8} 헤테로아릴은 C_{1-4} 할로알킬, 할로, 시아노, 니트로, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^b$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^b$, $-OC_{2-6}$ 알킬 NR^aR^a , $-OC_{2-6}$ 알킬 OR^a , $-SR^a$, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2R^b$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^b$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^b$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^b$, $-N(R^a)C(=O)OR^b$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^b$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^aC_{2-6}$ 알킬 NR^aR^a , $-NR^aC_{2-6}$ 알킬 OR^a ,

[0039] $-N(R^a)(CR^aR^a)_nY$, $-(CR^aR^a)_nY$, 또는 $-(CR^aR^a)_nOR^a$ 로부터 독립적으로 선택된 0개, 1개, 2개 또는 3개의 치환기에

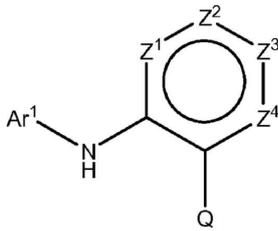
의해 치환된다)로부터 독립적으로 선택된 그룹들로 치환될 수 있고;

[0040] 단독으로 또는 보다 큰 그룹의 일부로서의 상기 그룹 NR^aR^a 는 4원 내지 6원 헤테로사이클릭 환일 수 있고, 여기서 상기 2개의 R^a 는, 이들이 결합하고 있는 질소 원자와 함께, N, O 또는 S로부터 선택된 0개 내지 1개의 추가의 헤테로원자를 가질 수 있는 환을 형성하고, 상기 환은 치환되지 않거나 옥소, 할로, $-\text{CN}$, 니트로, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^c$,

[0041] $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^c$, $-\text{OR}^c$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^c$, $-\text{SR}^c$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^c$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^c$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^c$, $-\text{NR}^c\text{R}^c$, $-\text{C}_{1-6}$ 알킬, $-\text{C}_{2-6}$ 알케닐, 또는 $-\text{C}_{2-6}$ 알킬닐로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 치환기로 치환될 수 있다.

[0042] 양태 1a에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다.

[0043] 화학식 I



[0044]

[0045] 위의 화학식 I에서,

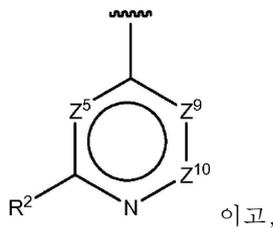
[0046] Ar^1 은 O, N 또는 S로부터 독립적으로 선택된 0개 내지 4개의 헤테로원자를 함유할 수 있는 5원 내지 10원 모노사이클릭 또는 비사이클릭 환이고, 상기 환은 치환되지 않거나 C_{1-4} 할로알킬, 할로, 옥소, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CN}$, 니트로, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{C}(=\text{NR}^a)\text{NR}^a\text{R}^a$, $-\text{OR}^a$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^b$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$, $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 알킬 $\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^b$, $-\text{OC}_{2-6}$ 알킬 NR^aR^a , $-\text{OC}_{2-6}$ 알킬 OR^a , $-\text{SR}^a$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^b$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^b$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^a$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$, $-\text{NR}^a\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{NR}^a)\text{NR}^a\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^b$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^a$, $-\text{NR}^a\text{C}_{2-6}$ 알킬 NR^aR^a , $-\text{NR}^a\text{C}_{2-6}$ 알킬 OR^a , $-\text{C}_{1-6}$ 알킬, $-\text{C}_{2-6}$ 알케닐, 또는 $-\text{C}_{2-6}$ 알킬닐(여기서, $-\text{C}_{1-6}$ 알킬, $-\text{C}_{2-6}$ 알케닐, 또는 $-\text{C}_{2-6}$ 알킬닐은 C_{1-4} 할로알킬, 할로, 시아노, 니트로, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{NR}^a)\text{NR}^a\text{R}^a$, $-\text{OR}^a$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^b$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^b$, $-\text{OC}_{2-6}$ 알킬 NR^aR^a , $-\text{OC}_{2-6}$ 알킬 OR^a , $-\text{SR}^a$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^b$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^b$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^a$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$, $-\text{NR}^a\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{NR}^a)\text{NR}^a\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^b$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^a$, $-\text{NR}^a\text{C}_{2-6}$ 알킬 NR^aR^a , $-\text{NR}^a\text{C}_{2-6}$ 알킬 OR^a , $-\text{N}(\text{R}^a)(\text{CR}^a\text{R}^a)_n\text{-Y}$, $-(\text{CR}^a\text{R}^a)_n\text{Y}$, 또는 $-(\text{CR}^a\text{R}^a)_n\text{OR}^a$ 로부터 독립적으로 선택된 0개, 1개, 2개 또는 3개의 치환기에 의해 치환된다)로부터 독립적으로 선택된 그룹들로 치환될 수 있고;

[0047] Y는 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 0개, 1개, 2개, 3개 또는 4개의 헤테로원자를 함유하는 포화, 부분 포화 또는 불포화 5원, 6원 또는 7원 모노사이클릭 환 또는 6원, 7원, 8원, 9원 또는 10원 비사이클릭 환이고, 상기 환은 C_{1-8} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알킬닐, C_{1-4} 할로알킬, 할로, $-\text{CN}$, 니트로, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{NR}^a)\text{NR}^a\text{R}^a$, $-\text{OR}^a$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^b$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^b$, $-\text{OC}_{2-6}$ 알킬 NR^aR^a , $-\text{OC}_{2-6}$ 알킬 OR^a , $-\text{SR}^a$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^b$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^b$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^a$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$, $-\text{NR}^a\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{NR}^a)\text{NR}^a\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^b$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^a$, $-\text{NR}^a\text{C}_{2-6}$ 알킬 NR^aR^a 또는 $-\text{NR}^a\text{C}_{2-6}$ 알킬 OR^a 로부터 독립적으로 선택된 0개, 1개 또는 2개의 치환기로 치환되며;

- [0048] R^a 는 각각 독립적으로 수소 또는 R^b 이고;
- [0049] R^b 는 각각 독립적으로 페닐, 벤질, C_{1-6} 알킬, C_{4-8} 헤테로사이클로알킬, 또는 C_{3-8} 사이클로알킬이고, 상기 페닐, 벤질, C_{1-6} 알킬, C_{4-8} 헤테로사이클로알킬 또는 C_{3-8} 사이클로알킬은 할로, $-OH$, $-S(=O)_2R^b$, $-OC_{2-6}$ 알킬 OR^a , C_{1-4} 알킬, C_{1-3} 할로알킬, $-OC_{1-4}$ 알킬, $-NH_2$, $-CN$, 또는 $-NR^aR^a$ 로부터 독립적으로 선택된 0개, 1개, 2개 또는 3개의 치환기에 의해 치환되고;
- [0050] R^c 는 각각 독립적으로 수소, $-OR^a$, $-NR^aR^a$, $-CF_3$, C_{1-6} 알킬이거나, 그룹 CR^cR^c 는 C_{3-8} 사이클로알킬 환을 형성할 수 있고;
- [0051] n 은 각각 독립적으로 0, 1, 2 또는 3이고;
- [0052] Z^1 , Z^2 , Z^3 또는 Z^4 는 각각 N, NR 또는 CR로부터 독립적으로 선택되거나; Z^1 및 Z^2 , Z^2 및 Z^3 , 또는 Z^3 및 Z^4 가 NR 또는 CR인 경우, 이들은 상기 2개의 R을 이들이 결합하고 있는 탄소 또는 질소 원자와 함께 취하는 경우 5원 또는 6원 환을 형성할 수 있고, 상기 환은 O, N 또는 S로부터 독립적으로 선택된 0개 내지 3개의 헤테로원자를 함유할 수 있고, 상기 환은 치환되지 않거나 C_{1-4} 할로알킬, 할로, $-CN$, 니트로, $-C(=O)NR^aR^a$,
- [0053] $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^b$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-O-C_{1-6}$ 알킬 $N(R^a)C(=O)OR^b$, $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^b$, $-OC_{2-6}$ 알킬 NR^aR^a , $-OC_{2-6}$ 알킬 OR^a , $-SR^a$, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2R^b$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^b$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^b$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-(CR^cR^c)_nNR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^b$, $-N(R^a)C(=O)OR^b$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^b$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^aC_{2-6}$ 알킬 NR^aR^a , $-NR^aC_{2-6}$ 알킬 OR^a , $-(CR^cR^c)_nC_{4-8}$ 헤테로사이클로알킬, $-(CR^cR^c)_nC_{6-8}$ 아릴, $-(CR^cR^c)_nC_{5-8}$ 헤테로아릴, $-(CR^cR^c)_nO(CR^cR^c)_nC_{6-8}$ 아릴, $-(CR^cR^c)_nN(R^a)(CR^cR^c)_nC_{6-8}$ 아릴, $-(CH_2)_nN(R^a)(CR^cR^c)_nC_{5-8}$ 헤테로아릴, $-(CR^cR^c)_nO(CR^cR^c)_nC_{5-8}$ 헤테로아릴, $-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{2-6}$ 알케닐, 또는 $-C_{2-6}$ 알키닐(여기서, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{4-8} 헤테로사이클로알킬, C_{6-8} 아릴 또는 C_{5-8} 헤테로아릴은 C_{1-4} 할로알킬, 할로, 시아노, 니트로, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^b$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^b$, $-OC_{2-6}$ 알킬 NR^aR^a , $-OC_{2-6}$ 알킬 OR^a , $-SR^a$, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2R^b$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^b$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^b$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^b$, $-N(R^a)C(=O)OR^b$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^b$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^aC_{2-6}$ 알킬 NR^aR^a , $-NR^aC_{2-6}$ 알킬 OR^a ,
- [0054] $-N(R^a)(CR^aR^a)_nY$, $-(CR^aR^a)_nY$, 또는 $-(CR^aR^a)_nOR^a$ 로부터 독립적으로 선택된 0개, 1개, 2개 또는 3개의 치환기에 의해 치환된다)으로부터 독립적으로 선택된 그룹들로 치환될 수 있고;
- [0055] R은 각각 수소, 옥소, C_{1-4} 할로알킬, 할로, $-OCHF_2$, $-CN$, 니트로, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^b$, $-(CR^aR^a)_nOR^a$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-O-C_{1-6}$ 알킬 $N(R^a)C(=O)OR^b$, $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^b$, $-OC_{2-6}$ 알킬 NR^aR^a , $-OC_{2-6}$ 알킬 OR^a , $-SR^a$, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2R^b$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^b$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^b$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-(CR^cR^c)_nNR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^b$, $-N(R^a)C(=O)OR^b$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^b$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^aC_{2-6}$ 알킬 NR^aR^a , $-NR^aC_{2-6}$ 알킬 OR^a , $-(CR^cR^c)_nC_{4-8}$ 헤테로사이클로알킬, $-(CR^cR^c)_nC_{6-8}$ 아릴, $-(CR^cR^c)_nC_{5-8}$ 헤테로아릴, $-(CR^cR^c)_nO(CR^cR^c)_nC_{6-8}$ 아릴,

$-(\text{CR}^c\text{R}^c)_n\text{C}_{3-8}$ 사이클로알킬, $-(\text{CR}^c\text{R}^c)_n\text{C}_{4-8}$ 헤테로사이클로알킬, $-(\text{CR}^c\text{CR}^c)_n\text{O}(\text{CR}^c\text{CR}^c)_n\text{CF}_3$, $-(\text{CR}^c\text{CR}^c)_n\text{N}(\text{CR}^c\text{R}^c)_n\text{OR}^a$,
 $-(\text{CR}^c\text{R}^c)_n\text{N}(\text{R}^a)(\text{CR}^c\text{R}^c)_n\text{C}_{6-8}$ 아릴, $-(\text{CR}^c\text{R}^c)_n\text{N}(\text{R}^a)(\text{CR}^c\text{R}^c)_n\text{C}_{5-8}$ 헤테로아릴, $-(\text{CR}^c\text{R}^c)_n\text{O}(\text{CR}^c\text{R}^c)_n\text{C}_{5-8}$ 헤테로아릴, $-\text{C}_{1-6}$ 알킬,
 $-\text{C}_{2-6}$ 알케닐, 또는 $-\text{C}_{2-6}$ 알킬닐로부터 독립적으로 선택되고, 상기 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알킬닐, C_{6-8} 아릴, C_{4-8} 헤테로사이클로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬 또는 C_{5-8} 헤테로아릴은 C_{1-4} 할로알킬, 할로, 옥소, C_{1-6} 알킬, 시아노, 니트로,
 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{NR}^a)\text{NR}^a\text{R}^a$, $-\text{OR}^a$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^b$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^b$, $-\text{OC}_{2-6}$
알킬 NR^aR^a , $-\text{OC}_{2-6}$ 알킬 OR^a , $-\text{SR}^a$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^b$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^b$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^a$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$,
 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$, $-\text{NR}^a\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{NR}^a)\text{NR}^a\text{R}^a$,
 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^b$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^a$, $-\text{NR}^a\text{C}_{2-6}$ 알킬 NR^aR^a , $-\text{NR}^a\text{C}_{2-6}$ 알킬 OR^a , $-\text{N}(\text{R}^a)(\text{CR}^a\text{R}^a)_n\text{Y}$, $-(\text{CR}^a\text{R}^a)_n\text{Y}$,
 $-(\text{CR}^a\text{R}^a)_n\text{C}_{3-8}$ 사이클로알킬, 또는 $-(\text{CR}^a\text{R}^a)_n\text{OR}^a$ 로부터 독립적으로 선택된 0개, 1개, 2개 또는 3개의 치환기에 의
해 치환되고;

[0056] Q는



[0057] 이고,

[0058] R^2 는 메틸 또는 에틸이고;

[0059] Z^5 는 N 또는 CR^c 이고;

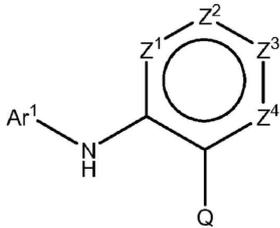
[0060] Z^9 는 N, NR 또는 CR이고;

[0061] Z^{10} 은 N, NR, 또는 CR이거나, Z^9 및 Z^{10} 은 상기 2개의 R을 이들이 결합하고 있는 탄소 또는 질소 원자와 함께 취하는 경우 5원 또는 6원 환을 형성할 수 있고, 상기 환은 O, N 또는 S로부터 독립적으로 선택된 0개 내지 3개의 헤테로원자를 함유할 수 있고, 상기 환은 치환되지 않거나 C_{1-4} 할로알킬, 할로, $-\text{CN}$, 니트로, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{C}(=\text{NR}^a)\text{NR}^a\text{R}^a$, $-\text{OR}^a$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^b$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$, $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 알킬 $\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^b$, $-\text{OC}_{2-6}$ 알킬 NR^aR^a , $-\text{OC}_{2-6}$ 알킬 OR^a , $-\text{SR}^a$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^b$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^b$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^a$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$, $-(\text{CR}^c\text{R}^c)_n\text{NR}^a\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{NR}^a)\text{NR}^a\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^b$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^a$, $-\text{NR}^a\text{C}_{2-6}$ 알킬 NR^aR^a , $-\text{NR}^a\text{C}_{2-6}$ 알킬 OR^a , $-(\text{CR}^c\text{R}^c)_n\text{C}_{4-8}$ 헤테로사이클로알킬, $-(\text{CR}^c\text{R}^c)_n\text{C}_{6-8}$ 아릴, $-(\text{CR}^c\text{R}^c)_n\text{C}_{5-8}$ 헤테로아릴, $-(\text{CR}^c\text{R}^c)_n\text{O}(\text{CR}^c\text{R}^c)_n\text{C}_{6-8}$ 아릴, $-(\text{CR}^c\text{R}^c)_n\text{N}(\text{R}^a)(\text{CR}^c\text{R}^c)_n\text{C}_{6-8}$ 아릴, $-(\text{CR}^c\text{R}^c)_n\text{N}(\text{R}^a)(\text{CR}^c\text{R}^c)_n\text{C}_{5-8}$ 헤테로아릴, $-(\text{CR}^c\text{R}^c)_n\text{O}(\text{CR}^c\text{R}^c)_n\text{C}_{5-8}$ 헤테로아릴, $-\text{C}_{1-6}$ 알킬, $-\text{C}_{2-6}$ 알케닐, 또는 $-\text{C}_{2-6}$ 알킬닐(여기서, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알킬닐, C_{4-8} 헤테로사이클로알킬, C_{6-8} 아릴 또는 C_{5-8} 헤테로아릴은 C_{1-4} 할로알킬, 할로, 시아노, 니트로, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{NR}^a)\text{NR}^a\text{R}^a$, $-\text{OR}^a$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^b$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^b$, $-\text{OC}_{2-6}$ 알킬 NR^aR^a , $-\text{OC}_{2-6}$ 알킬 OR^a , $-\text{SR}^a$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^b$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^b$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^a$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$, $-\text{NR}^a\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{R}^b$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{NR}^a)\text{NR}^a\text{R}^a$,

$-N(R^a)S(=O)_2R^b$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^aC_{2-6}$ 알킬 NR^aR^a , $-NR^aC_{2-6}$ 알킬 OR^a , $-N(R^a)(CR^aR^a)_n-Y$, $-(CR^aR^a)_nY$, 또는 $-(CR^aR^a)_nOR^a$ 로부터 독립적으로 선택된 0개, 1개, 2개 또는 3개의 치환기에 의해 치환된다)로부터 독립적으로 선택된 그룹으로 치환될 수 있고; 단독으로 또는 보다 큰 그룹의 일부로서의 상기 그룹 NR^aR^a 는 4원 내지 6원 헤테로사이클릭 환일 수 있고, 여기서 상기 2개의 R^a 는, 이들이 결합하고 있는 질소 원자와 함께, N, O 또는 S로부터 선택된 0개 내지 1개의 추가의 헤테로원자를 가질 수 있는 환을 형성하고, 상기 환은 치환되지 않거나 옥소, 할로, $-CN$, 니트로, $-C(=O)R^c$, $-C(=O)OR^c$, $-OR^c$, $-OC(=O)R^c$, $-SR^c$, $-S(=O)R^c$, $-S(=O)_2R^c$, $-S(=O)_2NR^cR^c$, $-NR^cR^c$, $-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{2-6}$ 알케닐, 또는 $-C_{2-6}$ 알키닐로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 치환기로 치환될 수 있다.

[0062] 양태 2에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다.

[0063] 화학식 I



[0064]

[0065] 위의 화학식 I에서,

[0066] Ar^1 은 O, N 또는 S로부터 독립적으로 선택된 0개 내지 4개의 헤테로원자를 함유할 수 있는 5원 내지 10원 모노사이클릭 또는 비사이클릭 환이고, 상기 환은 치환되지 않거나 C_{1-4} 할로알킬, 할로, $-CN$, 니트로, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^b$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $O-C_{1-6}$ 알킬 $N(R^a)C(=O)OR^b$, $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^b$, $-OC_{2-6}$ 알킬 NR^aR^a , $-OC_{2-6}$ 알킬 OR^a , $-SR^a$, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2R^b$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^b$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^b$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^b$, $-N(R^a)C(=O)OR^b$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^b$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^aC_{2-6}$ 알킬 NR^aR^a , $-NR^aC_{2-6}$ 알킬 OR^a , $-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{2-6}$ 알케닐, 또는 $-C_{2-6}$ 알키닐(여기서, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, 또는 C_{2-6} 알키닐 은 C_{1-4} 할로알킬, 할로, 시아노, 니트로, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^b$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^b$, $-OC_{2-6}$ 알킬 NR^aR^a , $-OC_{2-6}$ 알킬 OR^a , $-SR^a$, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2R^b$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^b$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^b$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^b$, $-N(R^a)C(=O)OR^b$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^b$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^aC_{2-6}$ 알킬 NR^aR^a , $-NR^aC_{2-6}$ 알킬 OR^a , $-N(R^a)(CR^aR^a)_n-Y$, $-(CR^aR^a)_nY$, 또는 $-(CR^aR^a)_nOR^a$ 로부터 독립적으로 선택된 0개, 1개, 2개 또는 3개의 치환기에 의해 치환된다)로부터 독립적으로 선택된 그룹들로 치환될 수 있고;

[0067] Y는 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 0개, 1개, 2개, 3개 또는 4개의 헤테로원자를 함유하는 포화, 부분 포화 또는 불포화 5원, 6원 또는 7원 모노사이클릭 환 또는 6원, 7원, 8원, 9원 또는 10원 비사이클릭 환이고, 상기 환은 C_{1-8} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-4} 할로알킬, 할로, $-CN$, 니트로, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^b$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^b$, $-OC_{2-6}$ 알킬 NR^aR^a , $-OC_{2-6}$ 알킬 OR^a , $-SR^a$, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2R^b$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^b$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^b$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^b$, $-N(R^a)C(=O)OR^b$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^b$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$,

$-NR^aC_{2-6}$ 알킬 NR^aR^a 또는 $-NR^aC_{2-6}$ 알킬 OR^a 로부터 독립적으로 선택된 0개, 1개 또는 2개의 치환기로 치환되며;

[0068] R^a 는 각각 독립적으로 수소 또는 R^b 이고;

[0069] R^b 는 각각 독립적으로 페닐, 벤질, C_{1-6} 알킬 또는 C_{3-8} 사이클로알킬이고, 상기 페닐, 벤질, C_{1-6} 알킬 또는 C_{3-8} 사이클로알킬은 할로, C_{1-4} 알킬, C_{1-3} 할로알킬, $-OC_{1-4}$ 알킬, $-NH_2$, $-CN$, 또는 $-NR^aR^a$ 로부터 독립적으로 선택된 0개, 1개, 2개 또는 3개의 치환기에 의해 치환되고;

[0070] R^c 는 각각 독립적으로 수소 또는 C_{1-6} 알킬이고;

[0071] n 은 각각 독립적으로 0, 1, 2 또는 3이고;

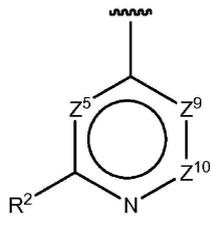
[0072] Z^1 , Z^2 , Z^3 또는 Z^4 는 각각 N, NR 또는 CR로부터 독립적으로 선택되거나; Z^1 및 Z^2 , Z^2 및 Z^3 , 또는 Z^3 및 Z^4 가 NR 또는 CR인 경우, 이들은 상기 2개의 R을 이들이 결합하고 있는 탄소 또는 질소 원자와 함께 취하는 경우 5원 또는 6원 환을 형성할 수 있고, 상기 환은 O, N 또는 S로부터 독립적으로 선택된 0개 내지 3개의 헤테로원자를 함유할 수 있고, 상기 환은 치환되지 않거나 C_{1-4} 할로알킬, 할로, $-CN$, 니트로, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^b$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-O-C_{1-6}$ 알킬 $N(R^a)C(=O)OR^b$, $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^b$, $-OC_{2-6}$ 알킬 NR^aR^a , $-OC_{2-6}$ 알킬 OR^a , $-SR^a$, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2R^b$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^b$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^b$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-(CR^cR^c)_nNR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^b$, $-N(R^a)C(=O)OR^b$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^b$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^aC_{2-6}$ 알킬 NR^aR^a , $-NR^aC_{2-6}$ 알킬 OR^a , $-(CR^cR^c)_nC_{3-8}$ 헤테로사이클로알킬, $-(CR^cR^c)_nC_{6-8}$ 아릴, $-(CR^cR^c)_nC_{5-8}$ 헤테로아릴, $-(CR^cR^c)_nO(CR^cR^c)_nC_{6-8}$ 아릴, $-(CR^cR^c)_nN(R^a)(CR^cR^c)_nC_{6-8}$ 아릴, $-(CH_2)_nN(R^a)(CR^cR^c)_nC_{5-8}$ 헤테로아릴, $-(CR^cR^c)_nO(CR^cR^c)_nC_{5-8}$ 헤테로아릴, $-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{2-6}$ 알케닐, 또는 $-C_{2-6}$ 알키닐(여기서, 상기 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-8} 헤테로사이클로알킬, C_{6-8} 아릴 또는 C_{5-8} 헤테로아릴은 C_{1-4} 할로알킬, 할로, 시아노, 니트로, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^b$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^b$, $-OC_{2-6}$ 알킬 NR^aR^a , $-OC_{2-6}$ 알킬 OR^a , $-SR^a$, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2R^b$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^b$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^b$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^b$, $-N(R^a)C(=O)OR^b$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^b$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^aC_{2-6}$ 알킬 NR^aR^a , $-NR^aC_{2-6}$ 알킬 OR^a ,

[0073] $-N(R^a)(CR^aR^a)_n-Y$, $-(CR^aR^a)_nY$, 또는 $-(CR^aR^a)_nOR^a$ 로부터 독립적으로 선택된 0개, 1개, 2개 또는 3개의 치환기에 의해 치환된다)으로부터 독립적으로 선택된 그룹들로 치환될 수 있고,

[0074] R은 각각 수소 C_{1-4} 할로알킬, 할로, $-CN$, 니트로, $-C(=O)NR^aR^a$, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^b$, $-OC(=O)NR^aR^a$, $-O-C_{1-6}$ 알킬 $N(R^a)C(=O)OR^b$, $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^b$, $-OC_{2-6}$ 알킬 NR^aR^a , $-OC_{2-6}$ 알킬 OR^a , $-SR^a$, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2R^b$, $-S(=O)_2NR^aR^a$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^b$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^b$, $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-(CR^cR^c)_nNR^aR^a$, $-N(R^a)C(=O)R^b$, $-N(R^a)C(=O)OR^b$, $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$, $-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a$, $-N(R^a)S(=O)_2R^b$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$, $-NR^aC_{2-6}$ 알킬 NR^aR^a , $-NR^aC_{2-6}$ 알킬 OR^a , $-(CR^cR^c)_nC_{3-8}$ 헤테로사이클로알킬, $-(CR^cR^c)_nC_{6-8}$ 아릴, $-(CR^cR^c)_nC_{5-8}$ 헤테로아릴, $-(CR^cR^c)_nO(CR^cR^c)_nC_{6-8}$ 아릴, $-(CR^cR^c)_nN(R^a)(CR^cR^c)_nC_{6-8}$ 아릴, $-(CR^cR^c)_nN(R^a)(CR^cR^c)_nC_{5-8}$ 헤테로아릴, $-(CR^cR^c)_nO(CR^cR^c)_nC_{5-8}$ 헤테로아릴, $-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{2-6}$ 알케닐, 또는 $-C_{2-6}$ 알키닐로부터 독립적으로

선택되고, 상기 C₁₋₆알킬, C₂₋₆알케닐, C₂₋₆알키닐, C₃₋₈헤테로사이클로알킬, C₆₋₈아릴 또는 C₅₋₈헤테로아릴은 C₁₋₄할로알킬, 할로, 시아노, 니트로, -C(=O)R^b, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^aR^a, -C(=NR^a)NR^aR^a, -OR^a, -OC(=O)R^b, -OC(=O)NR^aR^a, -OC(=O)N(R^a)S(=O)₂R^b, -OC₂₋₆알킬NR^aR^a, -OC₂₋₆알킬OR^a, -SR^a, -S(=O)R^b, -S(=O)₂R^b, -S(=O)₂NR^aR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)R^b, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)OR^b, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -NR^aR^a, -N(R^a)C(=O)R^b, -N(R^a)C(=O)OR^b, -N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a, -N(R^a)S(=O)₂R^b, -N(R^a)S(=O)₂NR^aR^a, -NR^aC₂₋₆알킬NR^aR^a, -NR^aC₂₋₆알킬OR^a, -N(R^a)(CR^aR^a)_n-Y, -(CR^aR^a)_nY, 또는 -(CR^aR^a)_nOR^a로부터 독립적으로 선택된 0개, 1개, 2개 또는 3개의 치환기에 의해 치환되고;

[0075] Q는



[0076] 이고,

[0077] R²는 메틸 또는 에틸이고;

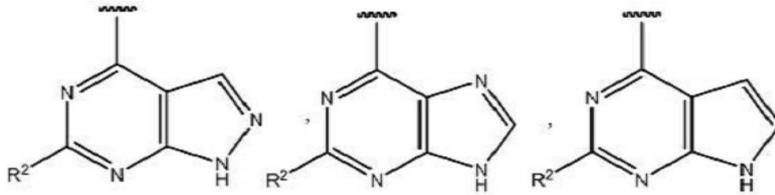
[0078] Z⁵는 N 또는 CR^c이고;

[0079] Z⁹는 N, NR 또는 CR^c이고;

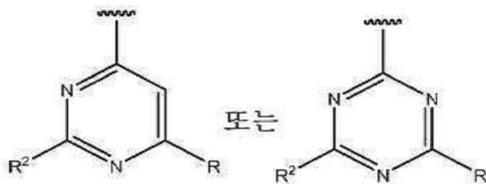
[0080] Z¹⁰은 N, NR, 또는 CR^c이거나, Z⁹ 및 Z¹⁰은 상기 2개의 R을 이들이 결합하고 있는 탄소 또는 질소 원자와 함께 취하는 경우 5원 또는 6원 환을 형성할 수 있고, 상기 환은 O, N 또는 S로부터 독립적으로 선택된 0개 내지 3개의 헤테로원자를 함유할 수 있고, 상기 환은 치환되지 않거나 C₁₋₄할로알킬, 할로, -CN, 니트로, -C(=O)NR^aR^a, -C(=O)R^b, -C(=O)OR^b, -C(=NR^a)NR^aR^a, -OR^a, -OC(=O)R^b, -OC(=O)NR^aR^a, -OC₁₋₆알킬N(R^a)C(=O)OR^b, -OC(=O)N(R^a)S(=O)₂R^b, -OC₂₋₆알킬NR^aR^a, -OC₂₋₆알킬OR^a, -SR^a, -S(=O)R^b, -S(=O)₂R^b, -S(=O)₂NR^aR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)R^b, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)OR^b, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -(CR^cR^c)_nNR^aR^a, -N(R^a)C(=O)R^b, -N(R^a)C(=O)OR^b, -N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a, -N(R^a)S(=O)₂R^b, -N(R^a)S(=O)₂NR^aR^a, -NR^aC₂₋₆알킬NR^aR^a, -NR^aC₂₋₆알킬OR^a, -(CR^cR^c)_nC₃₋₈사이클로알킬, -(CR^cR^c)_nC₃₋₈헤테로사이클로알킬, -(CR^cR^c)_nC₆₋₈아릴, -(CR^cR^c)_nC₅₋₈헤테로아릴, -(CR^cR^c)_nO(CR^cR^c)_nC₆₋₈아릴, -(CR^cR^c)_nN(R^a)(CR^cR^c)_nC₆₋₈아릴, -(CR^cR^c)_nN(R^a)(CR^cR^c)_nC₅₋₈헤테로아릴, -(CR^cR^c)_nO(CR^cR^c)_nC₅₋₈헤테로아릴, -C₁₋₆알킬, -C₂₋₆알케닐, 또는 -C₂₋₆알키닐(여기서, C₁₋₆알킬, C₂₋₆알케닐, C₂₋₆알키닐, C₃₋₈사이클로알킬, C₃₋₈헤테로사이클로알킬, C₆₋₈아릴 또는 C₅₋₈헤테로아릴은 C₁₋₄할로알킬, 할로, 시아노, 니트로, -C(=O)R^b, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^aR^a, -C(=NR^a)NR^aR^a, -OR^a, -OC(=O)R^b, -OC(=O)NR^aR^a, -OC(=O)N(R^a)S(=O)₂R^b, -OC₂₋₆알킬NR^aR^a, -OC₂₋₆알킬OR^a, -SR^a, -S(=O)R^b, -S(=O)₂R^b, -S(=O)₂NR^aR^a, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)R^b, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)OR^b, -S(=O)₂N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -NR^aR^a, -N(R^a)C(=O)R^b, -N(R^a)C(=O)OR^b, -N(R^a)C(=O)NR^aR^a, -N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a, -N(R^a)S(=O)₂R^b, -N(R^a)S(=O)₂NR^aR^a, -NR^aC₂₋₆알킬NR^aR^a, -NR^aC₂₋₆알킬OR^a, -N(R^a)(CR^aR^a)_n-Y, -(CR^aR^a)_nY, 또는 -(CR^aR^a)_nOR^a로부터 독립적으로 선택된 0개, 1개, 2개 또는 3개의 치환기에 의해 치환된다)로부터 독립적으로 선택된 그룹들로 치환될 수 있고;

[0081] 단독으로 또는 보다 큰 그룹의 일부로서의 상기 그룹 NR^aR^b 는 4원 내지 6원 헤테로사이클릭 환일 수 있고, 여기서 상기 2개의 R^a 는, 이들이 결합하고 있는 질소 원자와 함께, N, O 또는 S로부터 선택된 0개 내지 1개의 추가의 헤테로원자를 가질 수 있는 환을 형성하고, 상기 환은 치환되지 않거나 옥소, 할로, $-CN$, 니트로, $-C(=O)R^c$, $-C(=O)OR^c$, $-OR^c$, $-OC(=O)R^c$, $-SR^c$, $-S(=O)R^c$, $-S(=O)_2R^c$, $-S(=O)_2NR^cR^c$, $-NR^cR^c$, $-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{2-6}$ 알케닐, 또는 $-C_{2-6}$ 알키닐로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 치환기로 치환될 수 있다.

[0082] 양태 3에서, 본 발명은, Q가

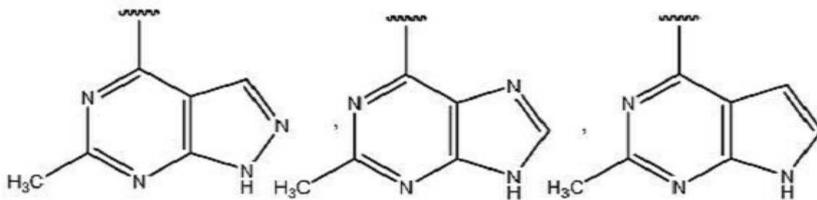


[0083]

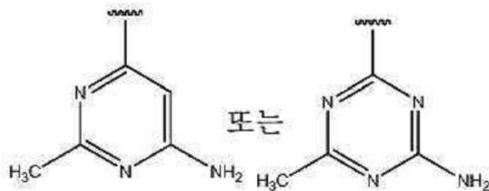


[0084] 인 양태 1 또는 2에 따르는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다.

[0085] 양태 4에서, 본 발명은 Q가



[0086]



[0087] 인 양태 1 또는 2에 따르는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다.

[0088] 양태 5에서, 본 발명은 Z^1 이 N이고; Z^2 , Z^3 및 Z^4 가 CR인 양태 1 내지 4 중의 어느 한 양태에 따르는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다.

[0089] 양태 6에서, 본 발명은 Z^1 이 N이고; Z^2 , Z^3 및 Z^4 가 CH인 양태 1 내지 4 중의 어느 한 양태에 따르는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다.

[0090] 양태 7에서, 본 발명은 Z^1 , Z^2 및 Z^4 가 CR이고; Z^3 이 N인 양태 1 내지 4 중의 어느 한 양태에 따르는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다.

[0091] 양태 8에서, 본 발명은 Z^1 이 N이고; Z^2 및 Z^3 이 CR이고; Z^4 가 N인 양태 1 내지 4 중의 어느 한 양태에 따르는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다.

[0092] 양태 9에서, 본 발명은 Z^1 이 N이고; Z^2 및 Z^4 가 CH이고; Z^3 이 CR인 양태 1 내지 4 중의 어느 한 양태에 따르는

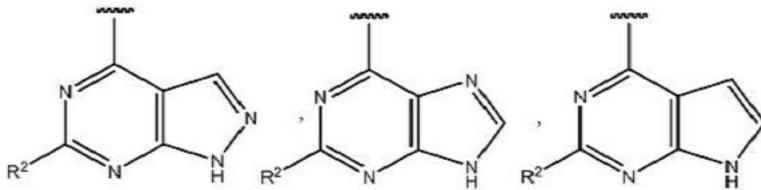
화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다.

[0093] 양태 10에서, 본 발명은 Z^1 이 N이고; Z^2 및 Z^4 가 CH이고; Z^3 이 CR이고; R이 수소, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 치환된 알킬, 할로, C_{1-4} 할로알킬, $-(CR^cR^c)_nC_{4-8}$ 헤테로사이클로알킬, $-(CR^cR^c)_nO(CR^cR^c)_nC_{6-8}$ 아릴, $-(CR^cR^c)_nN(R^a)(CR^cR^c)_nC_{6-8}$ 아릴, $-(CR^cR^c)_nN(R^a)(CR^cR^c)_nC_{5-8}$ 헤테로아릴, $-(CR^cR^c)_n$ 치환된 C_{4-8} 헤테로사이클로알킬, $-(CR^cR^c)_nO(CR^cR^c)_n$ 치환된 C_{6-8} 아릴, $-(CR^cR^c)_nN(R^a)(CR^cR^c)_n$ 치환된 C_{6-8} 아릴, $-(CR^cR^c)_nN(R^a)(CR^cR^c)_n$ 치환된 C_{5-8} 헤테로아릴, C_{2-6} 알케닐, 또는 $-(CR^cR^c)_nNR^aR^a$ 로부터 선택되는 양태 1 내지 4 중의 어느 한 양태에 따르는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다. 양태 10의 특정 예에서, Z^3 은 CR이고, R은 $-OR^a$ 로 치환된 C_{1-6} 알킬이다.

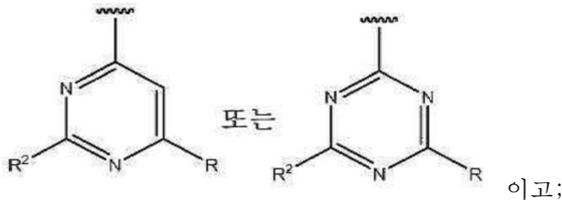
[0094] 양태 11에서, 본 발명은 Ar^1 이 치환되지 않거나 치환될 수 있는 피라졸릴, 인돌릴, 페닐, 피리딜, 피리미디닐, 벤족사졸릴 또는 인다졸릴로부터 선택되는 양태 1 내지 10 중의 어느 한 양태에 따르는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다.

[0095] 양태 12에서, 본 발명은 Ar^1 이 치환되지 않거나 $-OR^a$, 할로, $-NR^aR^a$, C_{1-4} 할로알킬, $-N(R^a)C(=O)R^b$, 또는 $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ 로부터 선택된 그룹으로 치환될 수 있는 피라졸릴, 인돌릴, 페닐, 피리딜, 피리미디닐, 벤족사졸릴 또는 인다졸릴로부터 선택되는 양태 1 내지 10 중의 어느 한 양태에 따르는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다.

[0096] 양태 13에서, 본 발명은 Q가



[0097]

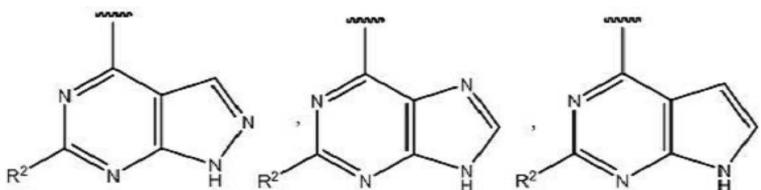


[0098]

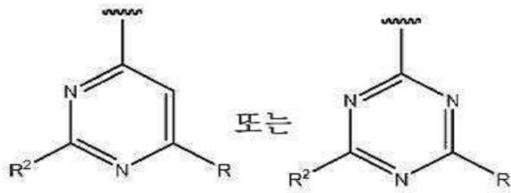
[0099] Z^1 이 N이고; Z^2 , Z^3 및 Z^4 가 CR이고;

[0100] Ar^1 이 치환되지 않거나 치환될 수 있는 피라졸릴, 인돌릴, 페닐, 피리딜, 피리미디닐, 벤족사졸릴 또는 인다졸릴로부터 선택되는 양태 1 또는 2에 따르는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다.

[0101] 양태 14에서, 본 발명은 Q가



[0102]



[0103] 이고;

[0104] Z^1 이 N이고; Z^2 , Z^3 및 Z^4 가 CH이고;

[0105] Ar^1 이 치환되지 않거나 치환될 수 있는 피라졸릴, 인돌릴, 페닐, 피리딜, 피리미디닐, 벤족사졸릴 또는 인다졸릴로부터 선택되는 양태 1 또는 2에 따르는 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다.

[0106] 양태 15에서, 본 발명은 R^2 가 메틸인 양태 1, 2 또는 5 내지 12 중의 어느 한 양태에 따르는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다.

[0107] 양태 16에서, 본 발명은 Q가



[0108] 인 양태 1, 2 또는 5 내지 12 중의 어느 한 양태에 따르는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다.

[0109] 양태 17에서, 본 발명은

[0110] Q가



[0111] 이고;

[0112] Z^1 이 N이고; Z^2 , Z^3 및 Z^4 가 CR이고;

[0113] Ar^1 이 치환되지 않거나 치환될 수 있는 피라졸릴, 인돌릴, 페닐, 피리딜, 피리미디닐, 벤족사졸릴 또는 인다졸릴로부터 선택되는 양태 1 또는 2에 따르는 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다.

[0114] 양태 18에서, 본 발명은

[0115] Q가



[0116] 이고;

[0117] Z^1 이 N이고;

[0118] Z^2 및 Z^4 가 CH이고;

[0119] Ar^1 이 치환된 피리딜이고;

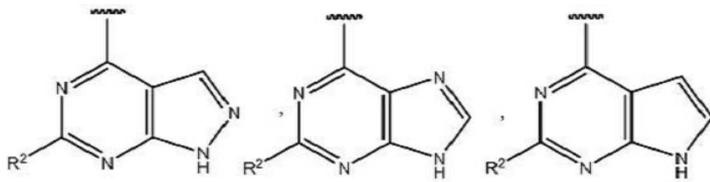
[0120] Z^3 이 CR인 양태 1 또는 2 에 따르는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다.

[0121] 양태 19에서, 본 발명은 Ar^1 이 치환되지 않거나 치환될 수 있는 피라졸릴, 인돌릴, 페닐, 피리딜, 피리미디닐, 벤족사졸릴, 인다졸릴, 벤조티아졸릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 벤즈이미다졸릴, 또는 벤조티아디아졸릴로부터 선택되는 양태 1 내지 10 중의 어느 한 양태에 따르는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다.

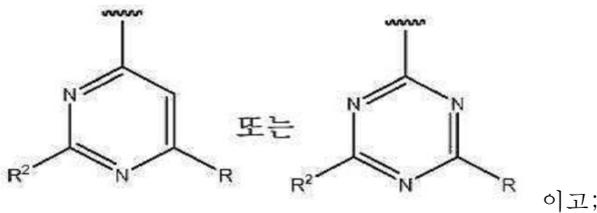
[0122] 양태 20에서, 본 발명은 Ar^1 이 치환되지 않거나 $-OR^a$, 할로, $-NR^aR^a$, C_{1-4} 할로알킬, $-N(R^a)C(=O)R^b$, $-N(R^a)S(=O)R^b$, $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$ 또는 $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ 로부터 선택된 그룹들로 치환될 수 있는 피라졸릴, 인돌릴, 페닐, 피리딜, 피리미디닐, 벤족사졸릴, 인다졸릴, 벤조티아졸릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 벤즈이미다졸릴, 또는 벤조티아디아졸릴로부터 선택되는 양태 1 내지 10 중의 어느 한 양태에 따르는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다.

[0123] 양태 21에서, 본 발명은

[0124] Q가



[0125]

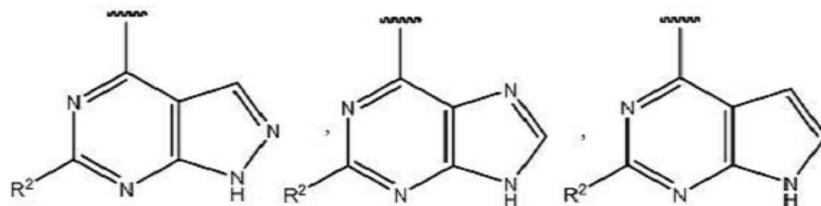


[0126]

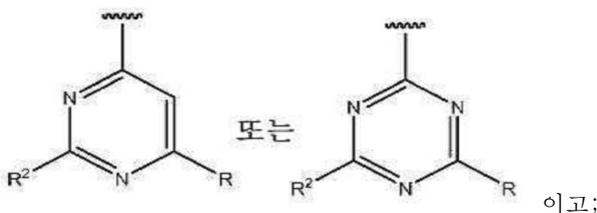
[0127] Z^1 이 N이고; Z^2 , Z^3 및 Z^4 가 CR이고;

[0128] Ar^1 이 피라졸릴, 인돌릴, 페닐, 피리딜, 피리미디닐, 벤족사졸릴, 인다졸릴, 벤조티아졸릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 벤즈이미다졸릴, 또는 벤조티아디아졸릴로부터 선택되는 양태 1 또는 2 에 따르는 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다.

[0129] 양태 22에서, 본 발명은 Q가



[0130]



[0131]

[0132] Z^1 이 N이고; Z^2 , Z^3 및 Z^4 가 CH이고;

[0133] Ar^1 이 피라졸릴, 인돌릴, 페닐, 피리딜, 피리미디닐, 벤족사졸릴, 인다졸릴, 벤조티아졸릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀

리닐, 벤즈이미다졸릴, 또는 벤조티아디아졸릴로부터 선택되는 양태 1 또는 2 에 따르는 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다.

[0134] 양태 23에서, 본 발명은

[0135] Q가



[0136] 이고;

[0137] Z^1 이 N이고; Z^2 , Z^3 및 Z^4 가 CR이고;

[0138] Ar^1 이 치환되지 않거나 치환될 수 있는 피라졸릴, 인돌릴, 페닐, 피리딜, 피리미디닐, 벤조사졸릴, 인다졸릴, 벤조티아졸릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 벤즈이미다졸릴, 또는 벤조티아디아졸릴로부터 선택되는 양태 1 또는 2 에 따르는 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다.

[0139] 양태 24에서, 본 발명은 하기 화합물들로부터 선택된 화합물 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다:

[0140] N-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)피리딘-2-일)-1H-인돌-4-아민;

[0141] 3-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)피리딘-2-일아미노)페놀;

[0142] N-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)피리딘-2-일)-1H-인다졸-4-아민;

[0143] 4-(2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;

[0144] 3-(3-(6-아미노-2-메틸피리미딘-4-일)피리딘-2-일아미노)페놀;

[0145] N-(3-(6-아미노-2-메틸피리미딘-4-일)피리딘-2-일)-1H-인다졸-4-아민;

[0146] N-(3-(6-아미노-5-플루오로-2-메틸피리미딘-4-일)피리딘-2-일)-1H-인다졸-4-아민;

[0147] 3-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-((4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메틸)피리딘-2-일아미노)페놀;

[0148] 4-(2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-메틸피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;

[0149] 메틸-6-(5-메틸-2-(피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-1,3,5-트리아진-2-아민;

[0150] 4-(5-메톡시-2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;

[0151] N-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(4-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-((4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메틸)피리딘-2-아민;

[0152] 4-(2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-((4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;

[0153] N-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-((4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메틸)피리딘-2-일)-1H-인다졸-4-아민;

[0154] 4-메틸-6-(5-((4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메틸)-2-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-1,3,5-트리아진-2-아민;

[0155] 4-메틸-6-(5-((4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메틸)-2-(피리미딘-5-일아미노)피리딘-3-일)-1,3,5-트리아진-2-아민;

[0156] N-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-((4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메틸)피리딘-2-일)벤조[d]옥사졸-6-아민;

[0157] 4-(2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-((4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메틸)피리딘-3-일)-6-메틸-

1,3,5-트리아진-2-아민;

- [0158] 4-(2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(피페라진-1-일메틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;
- [0159] 4-(2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(모르폴리노메틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;
- [0160] N-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-메틸피리딘-2-일)-1H-인돌-4-아민;
- [0161] N-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-메틸피리딘-2-일)-1H-인다졸-4-아민;
- [0162] 4-(5-브로모-2-(4-메톡시페닐아미노)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;
- [0163] 4-(2-(6-에톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;
- [0164] N5-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)피리딘-2-일)피리딘-2,5-디아민;
- [0165] 4-(2-(6-클로로피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;
- [0166] N-(3-(6-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)피리딘-2-일)-1H-인다졸-4-아민;
- [0167] N-(3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)피리딘-2-일)-1H-인돌-4-아민;
- [0168] N-(3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)피리딘-2-일)-1H-인다졸-4-아민;
- [0169] N-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)피리딘-2-아민;
- [0170] N-(5-클로로-3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)피리딘-2-일)-1H-인다졸-4-아민;
- [0171] N-(5-브로모-3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)피리딘-2-일)-1H-인다졸-4-아민;
- [0172] N-(3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-1H-인다졸-4-아민;
- [0173] 2-메톡시-N-(3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)피리딘-2-일)피리미딘-5-아민;
- [0174] N-(5-((4-메톡시벤질옥시)메틸)-3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)피리딘-2-일)-1H-인돌-4-아민;
- [0175] (6-(1H-인다졸-4-일아미노)-5-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)피리딘-3-일)메탄올;
- [0176] N-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)-5-비닐피리딘-2-아민;
- [0177] 5-에틸-N-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)피리딘-2-아민;
- [0178] 2-(6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)피리딘-3-일)에탄올;
- [0179] (6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)피리딘-3-일)메탄올;
- [0180] 5-((4-메톡시페닐아미노)메틸)-N-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)피리딘-2-아민;
- [0181] 5-((3-메톡시페닐아미노)메틸)-N-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)피리딘-2-아민;
- [0182] N-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)-5-((피리딘-3-일아미노)메틸)피리딘-2-아민;
- [0183] N-((6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)피리딘-3-일)메틸)피리다진-3-아민;
- [0184] N-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)-5-((피리딘-4-일아미노)메틸)피리딘-2-아민;
- [0185] N-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)-5-((피리딘-2-일아미노)메틸)피리딘-2-아민;
- [0186] N-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)-5-((페닐아미노)메틸)피리딘-2-아민;
- [0187] N-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)-5-(피페라진-1-일메틸)피리딘-2-아민;
- [0188] N-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)-5-((4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메틸)피리딘-2-아민;
- [0189] 메틸 4-((6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)피리딘-3-일)메틸)피페라진-1-카복실레이트;
- [0190] 4-((6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)피리딘-3-일)메틸)-N,N-디메틸피페라진-1-카복스아미드;
- [0191] 4-((6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)피리딘-3-일)메틸)-N,N-디메틸피페라진-1-설포나

미드;

- [0192] 1-(4-((6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)피리딘-3-일)메틸)피페라진-1-일)에타논;
- [0193] N5-(4-메톡시페닐)-N2-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)피리딘-2,5-디아민;
- [0194] N5-벤질-N2-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)피리딘-2,5-디아민;
- [0195] N2-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)-N5-페닐피리딘-2,5-디아민;
- [0196] N5-(2-메톡시에틸)-N2-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)피리딘-2,5-디아민;
- [0197] N5-에틸-N2-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)피리딘-2,5-디아민;
- [0198] N5-(4-메톡시벤질)-N2-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)피리딘-2,5-디아민;
- [0199] N5-(3-메톡시페닐)-N2-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)피리딘-2,5-디아민;
- [0200] N-(3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)-5-모르폴리노피리딘-2-일)-1H-인다졸-4-아민;
- [0201] 1-(6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)피리딘-3-일)피롤리딘-3-올;
- [0202] N-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)-5-(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)피리딘-2-아민;
- [0203] ((2S)-1-(6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)피리딘-3-일)피롤리딘-2-일)메탄올;
- [0204] ((2R)-1-(6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)피리딘-3-일)피롤리딘-2-일)메탄올;
- [0205] N-(4-(3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)피리딘-2-일아미노)페닐)아세트아미드;
- [0206] N-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)-5-(4-(메틸설포닐)벤질)피리딘-2-아민;
- [0207] N-(3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)-5-(4-(메틸설포닐)벤질)피리딘-2-일)-1H-인다졸-4-아민;
- [0208] N-(5-(3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)-5-(4-(메틸설포닐)벤질)피리딘-2-일아미노)피리딘-2-일)아세트아미드;
- [0209] N5-(3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)-5-(4-(메틸설포닐)벤질)피리딘-2-일)피리딘-2,5-디아민;
- [0210] N-(3-(6-아미노-2-메틸피리미딘-4-일)피리딘-4-일)-1H-인다졸-4-아민;
- [0211] N-(6-(4-(1H-인돌-4-일아미노)피리딘-3-일)-2-메틸피리미딘-4-일)아세트아미드;
- [0212] N-(3-(6-아미노-2-메틸피리미딘-4-일)피리딘-4-일)-1H-인돌-4-아민;
- [0213] N-(3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)피리딘-4-일)-1H-인다졸-4-아민;
- [0214] 6-메톡시-N-(3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)피리딘-4-일)피리딘-3-아민;
- [0215] N-(3-(6-아미노-2-메틸피리미딘-4-일)피라진-2-일)-1H-인다졸-4-아민; 또는
- [0216] N-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)퀴놀린-2-아민.
- [0217] 양태 25에서, 본 발명은 하기 화합물들로부터 선택된 화합물 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다:
- [0218] 4-(3-((6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-2-피라지닐)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;
- [0219] 4-(3-((6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-4-피리디닐)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;
- [0220] 6-(3-((6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-2-피라지닐)-2-메틸-4-피리미딘아민;
- [0221] 4-(4-((6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-5-피리미디닐)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;
- [0222] 5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-N4-(6-메톡시-3-피리디닐)-2,4-피리미딘디아민;
- [0223] 4-(2-메톡시-4-((6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-5-피리미디닐)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;
- [0224] 4-(4-((6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-2-(4-모르폴리닐)-5-피리미디닐)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;
- [0225] 5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-N4-(6-메톡시-3-피리디닐)-N2,N2-디메틸-2,4-피리미딘디아민;

- [0226] 4-(4-((6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-2-(1-피롤리디닐)-5-피리미디닐)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;
- [0227] 4-(4-((6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-2-(1-피페리디닐)-5-피리미디닐)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;
- [0228] 4-(4-((6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-2-(4-피리디닐)-5-피리미디닐)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;
- [0229] 4-(2-(4-플루오로페닐)-4-((6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-5-피리미디닐)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;
- [0230] 5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-N₂-사이클로헥틸-N₄-(6-메톡시-3-피리디닐)-2,4-피리미딘디아민;
- [0231] 5-클로로-N-(6-메톡시-3-피리디닐)-3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)-2-피리딘아민;
- [0232] N-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-((4-(메틸설포닐)-1-피페라지닐)메틸)-2-피리디닐)-1,3-벤조사졸-5-아민;
- [0233] N-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-(4-모르폴리닐메틸)-2-피리디닐)-1,3-벤조티아졸-5-아민;
- [0234] 4-(2-((5-플루오로-6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-5-(4-모르폴리닐메틸)-3-피리디닐)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;
- [0235] 1-(6-((6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-5-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)-3-피리디닐)-2,2-디메틸-1-프로판올;
- [0236] (1S)-1-(6-((6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-5-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)-3-피리디닐)-2,2-디메틸-1-프로판올;
- [0237] (1R)-1-(6-((6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-5-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)-3-피리디닐)-2,2-디메틸-1-프로판올;
- [0238] 5-((3급-부틸아미노)메틸)-N-(6-메톡시-3-피리디닐)-3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)-2-피리딘아민;
- [0239] N-(6-메톡시-3-피리디닐)-5-(((1-메틸에틸)아미노)메틸)-3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)-2-피리딘아민;
- [0240] N-(6-메톡시-3-피리디닐)-3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)-5-(((2-피리디닐메틸)아미노)메틸)-2-피리딘아민;
- [0241] N-(6-메톡시-3-피리디닐)-3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)-5-(((4-피리디닐메틸)아미노)메틸)-2-피리딘아민;
- [0242] N-(6-메톡시-3-피리디닐)-3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)-5-(((3-피리디닐메틸)아미노)메틸)-2-피리딘아민;
- [0243] (6-((6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-5-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)-3-피리디닐)(4-(메틸설포닐)페닐)메탄올;
- [0244] N-(6-메톡시-3-피리디닐)-3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)-5-(1-(4-(메틸설포닐)-1-피페라지닐)에틸)-2-피리딘아민;
- [0245] 4-(2-((6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-5-(4-(메틸설포닐)벤질)-3-피리디닐)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;
- [0246] 4-(2-((5-플루오로-6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-5-(4-(메틸설포닐)벤질)-3-피리디닐)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;
- [0247] 4-(2-((5-플루오로-6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-5-(1-(4-(메틸설포닐)-1-피페라지닐)에틸)-3-피리디닐)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;
- [0248] 4-(2-((6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-5-(1-(4-(메틸설포닐)-1-피페라지닐)에틸)-3-피리디닐)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;
- [0249] 4-(2-((6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-5-((1S)-1-(4-(메틸설포닐)-1-피페라지닐)에틸)-3-피리디닐)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;
- [0250] 4-(2-((6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-5-((1R)-1-(4-(메틸설포닐)-1-피페라지닐)에틸)-3-피리디닐)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;
- [0251] 4-(2-((5-플루오로-6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-5-((1S)-1-(4-(메틸설포닐)-1-피페라지닐)에틸)-3-피리디닐)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;
- [0252] 4-(2-((5-플루오로-6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-5-((1R)-1-(4-(메틸설포닐)-1-피페라지닐)에틸)-3-피리디닐)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;
- [0253] 4-(2-((6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-5-(1-(4-(메틸설포닐)페닐)에틸)-3-피리디닐)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;
- [0254] 4-(2-((5-플루오로-6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-5-(1-(4-(메틸설포닐)페닐)에틸)-3-피리디닐)-6-메틸-1,3,5-

트리아진-2-아민;

- [0255] 4-(2-((6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-5-(4-모르폴리닐카보닐)-3-피리디닐)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;
- [0256] 4-(2-((5-플루오로-6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-5-((4-(메틸설포닐)-1-피페라지닐)카보닐)-3-피리디닐)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;
- [0257] 5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-N-(2-메톡시에틸)-6-((6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-3-피리딘카복스아미드;
- [0258] 4-((5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-((6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-3-피리디닐)메틸)-3-모르폴리논;
- [0259] 4-(2-((6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-5-((1-(메틸설포닐)-4-피페리디닐)메틸)-3-피리디닐)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;
- [0260] 4-(5-벤질-2-((6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-3-피리디닐)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;
- [0261] 4-(2-((6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-5-((4-메틸-1-피페라지닐)메틸)-3-피리디닐)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;
- [0262] 4-(2-((6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-5-(((2R)-2-메틸-4-(메틸설포닐)-1-피페라지닐)메틸)-3-피리디닐)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;
- [0263] 4-((5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-((5-플루오로-6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-3-피리디닐)메틸)-N,N-디메틸-1-피페라진카복스아미드;
- [0264] 4-((5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-((5-플루오로-6-하이드록시-3-피리디닐)아미노)-3-피리디닐)메틸)-N,N-디메틸-1-피페라진카복스아미드;
- [0265] 5-((3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-((4-(메틸설포닐)-1-피페라지닐)메틸)-2-피리디닐)아미노)-3-플루오로-2-피리딘올;
- [0266] 4-(2-((5-메톡시-3-피리디닐)아미노)-5-((4-(메틸설포닐)-1-피페라지닐)메틸)-3-피리디닐)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;
- [0267] 4-(2-((6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-5-((4-(메틸설포닐)-1-피페라지닐)메틸)-3-피리디닐)-N,6-디메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;
- [0268] 4-(2-((3-(디플루오로메톡시)페닐)아미노)-3-피리디닐)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;
- [0269] N-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-2-피리디닐)-2-메틸-1,3-벤조사졸-5-아민;
- [0270] 4-(2-((3-플루오로-4-메톡시페닐)아미노)-3-피리디닐)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;
- [0271] 4-(2-((4-플루오로-3-메톡시페닐)아미노)-3-피리디닐)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;
- [0272] 4-(2-((2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥솔-5-일)아미노)-3-피리디닐)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;
- [0273] 5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6'-메톡시-N-(6-메톡시-3-피리디닐)-3,3'-비피리딘-6-아민;
- [0274] 4-(2-((3,4-디메톡시페닐)아미노)-3-피리디닐)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;
- [0275] N-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-2-피리디닐)-2-메틸-6-퀴놀린아민;
- [0276] 5'-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-N-(6-메톡시-3-피리디닐)-2,3'-비피리딘-6'-아민;
- [0277] 4-(2-((5-클로로-6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-3-피리디닐)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;
- [0278] 4-메틸-6-(2-((5-메틸-3-피리디닐)아미노)-3-피리디닐)-1,3,5-트리아진-2-아민;
- [0279] 5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-N-(5-플루오로-6-메톡시-3-피리디닐)-2,4'-비피리딘-6-아민;
- [0280] 1-((5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-((5-플루오로-6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-3-피리디닐)카보닐)-4-피페리디놀;

- [0281] 6-(2-((6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-5-((4-(메틸설포닐)-1-피페라지닐)메틸)-3-피리디닐)-2-메틸-4-피리미딘아민;
- [0282] (5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-((6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-3-피리디닐)메탄올;
- [0283] 3-(6-아미노-2-메틸-4-피리미디닐)-N-1H-인다졸-4-일-2-퀴녹살린아민;
- [0284] N-(2-클로로-4-((3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)-2-피리디닐)아미노)페닐)아세트아미드;
- [0285] N-(4-((3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)-2-피리디닐)아미노)페닐)사이클로프로판카복스아미드;
- [0286] N-(5-메톡시-3-피리디닐)-3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)-2-피리딘아민;
- [0287] 4-(5-클로로-2-((6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-3-피리디닐)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;
- [0288] 4-(5-플루오로-2-((5-플루오로-6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-3-피리디닐)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;
- [0289] 4-(5-플루오로-2-((5-플루오로-3-피리디닐)아미노)-3-피리디닐)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;
- [0290] 5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-((5-플루오로-6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-3-피리딘카발데히드;
- [0291] 4-(5-클로로-2-(테트라하이드로2H-피란-4-일)아미노)-3-피리디닐)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;
- [0292] 4-(5-클로로-2-((5-플루오로-6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-3-피리디닐)-N-(2-메톡시에틸)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;
- [0293] 1-(5-((3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-2-피리디닐)아미노)-2-피리디닐)-3-페닐우레아;
- [0294] 1-(5-((3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-2-피리디닐)아미노)-2-피리디닐)-3-(3-플루오로페닐)우레아;
- [0295] 1-(5-((3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-2-피리디닐)아미노)-2-피리디닐)-3-(1-메틸에틸)우레아;
- [0296] N-(5-((3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로-2-피리디닐)아미노)-2-피리디닐)아세트아미드;
- [0297] 메틸(5-((3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로-2-피리디닐)아미노)-2-피리디닐)카바메이트;
- [0298] 1-(5-((3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로-2-피리디닐)아미노)-2-피리디닐)-3-(4-(2-메톡시에톡시)페닐)우레아;
- [0299] N-(5-((3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-((4-(메틸설포닐)-1-피페라지닐)메틸)-2-피리디닐)아미노)-2-피리디닐)아세트아미드;
- [0300] 4-(2-((5-플루오로-6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-6-메틸-3-피리디닐)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;
- [0301] 4-(2-((5-플루오로-6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-6-(4-모르폴리닐메틸)-3-피리디닐)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;
- [0302] 4-(2-((5-플루오로-6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-6-((2,2,2-트리플루오로에톡시)메틸)-3-피리디닐)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;
- [0303] 4-(2-((5-플루오로-3-피리디닐)아미노)-6-메틸-3-피리디닐)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;
- [0304] 4-(2-((6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-5-(4-티오모르폴리닐메틸)-3-피리디닐)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;
- [0305] 4-(2-((6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-5-((1-옥사이드-4-티오모르폴리닐)메틸)-3-피리디닐)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;
- [0306] N-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-((4-(메틸설포닐)-1-피페라지닐)메틸)-2-피리디닐)-3-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-아민;
- [0307] ((3S)-1-(6-((6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-5-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)-3-피리디닐)-3-피롤리디닐)메탄올;
- [0308] (3S)-1-(6-((6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-5-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)-3-피리디닐)-3-피롤리디놀;
- [0309] (3R)-1-(6-((6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-5-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)-3-피리디닐)-3-피롤리디놀;
- [0310] 4-(2-((2-메톡시-5-피리미디닐)아미노)-5-((4-(메틸설포닐)-1-피페라지닐)메틸)-3-피리디닐)-6-메틸-1,3,5-트

리아진-2-아민;

- [0311] 4-((5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-((6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-3-피리디닐)메틸)-N,N-디메틸-1-피페라진설폰아미드;
- [0312] 1-((5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-((6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-3-피리디닐)메틸)-4-피페리디놀;
- [0313] ((3R)-1-((5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-((6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-3-피리디닐)메틸)-3-피롤리디닐)메탄올;
- [0314] 4-(2-((6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-5-(((3S)-3-메틸-4-모르폴리닐)메틸)-3-피리디닐)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;
- [0315] 4-(5-(1-아제티디닐)메틸)-2-((6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-3-피리디닐)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;
- [0316] 4-(2-((6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-5-(1-피롤리디닐)메틸)-3-피리디닐)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;
- [0317] 4-(2-((6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-5-(1-피페리디닐)메틸)-3-피리디닐)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;
- [0318] 4-(2-((6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-5-((3-(메틸설폰닐)-1-아제티디닐)메틸)-3-피리디닐)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;
- [0319] 4-(2-((6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-5-((4-(메틸설폰닐)-1-피페리디닐)메틸)-3-피리디닐)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;
- [0320] 2-(((5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-((6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-3-피리디닐)메틸)아미노)에탄올;
- [0321] (2R)-2-(((5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-((6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-3-피리디닐)메틸)아미노)-1-프로판올;
- [0322] 4-(5-(((2-메톡시에틸)아미노)메틸)-2-((6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-3-피리디닐)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;
- [0323] 4-(2-((6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-5-(((3R,S)-3-(메틸설폰닐)-1-피롤리디닐)메틸)-3-피리디닐)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;
- [0324] 1-((5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-((6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-3-피리디닐)메틸)-3-아제티디놀;
- [0325] 2-((5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-((6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-3-피리디닐)메틸)-2,5,7-트리아자스피로[3.4]옥탄-6,8-디온;
- [0326] 4-(5-((3-아미노-1-아제티디닐)메틸)-2-((6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-3-피리디닐)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;
- [0327] N-(1-((5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-((6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-3-피리디닐)메틸)-3-아제티디닐)메탄설폰아미드;
- [0328] 4-(5-(5,6-디하이드로[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피라진-7(8H)-일)메틸)-2-((6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-3-피리디닐)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;
- [0329] 2-((5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-((6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-3-피리디닐)(하이드록시)메틸)-4-브로모-N,N-디메틸벤젠설폰아미드;
- [0330] 4-((5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-((6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-3-피리디닐)(하이드록시)메틸)-N,N-디메틸벤젠설폰아미드;
- [0331] 4-(아미노(5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-((6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-3-피리디닐)메틸)-N,N-디메틸벤젠설폰아미드;
- [0332] 3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-N-(6-메톡시-3-피리디닐)-2-퀴놀린아민;

- [0333] 4-(2-((6-메톡시-3-피리디닐)아미노)페닐)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;
- [0334] N-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-((4-(메틸설포닐)-1-피페라지닐)메틸)-2-피리디닐)-1,3-벤조티아졸-5-아민;
- [0335] N-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-((4-(메틸설포닐)-1-피페라지닐)메틸)-2-피리디닐)-1,3-벤조티아졸-6-아민;
- [0336] 4-(2-((5-플루오로-3-피리디닐)아미노)-5-((4-(메틸설포닐)-1-피페라지닐)메틸)-3-피리디닐)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;
- [0337] 4-메틸-6-(5-((4-(메틸설포닐)-1-피페라지닐)메틸)-2-(1H-피라졸-4-일아미노)-3-피리디닐)-1,3,5-트리아진-2-아민;
- [0338] 4-메틸-6-(5-((4-(메틸설포닐)-1-피페라지닐)메틸)-2-(1H-피라졸-3-일아미노)-3-피리디닐)-1,3,5-트리아진-2-아민;
- [0339] N-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-((4-(메틸설포닐)-1-피페라지닐)메틸)-2-피리디닐)-6-플루오로-1H-인다졸-4-아민;
- [0340] 4-(2-((5-플루오로-6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-3-피리디닐)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;
- [0341] 4-(2-((6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-3-피리디닐)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;
- [0342] 4-(2-((3,4-디플루오로페닐)아미노)-3-피리디닐)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;
- [0343] 5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-N-(6-메톡시-3-피리디닐)-1',2',3',6'-테트라하이드로3,4'-비피리딘-6-아민;
- [0344] 4-(2-((6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-5-(1H-피라졸-4-일)-3-피리디닐)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;
- [0345] 5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-N-(6-메톡시-3-피리디닐)-6'-메틸-3,3'-비피리딘-6-아민;
- [0346] 4-(2-((6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-5-(4-피리다지닐)-3-피리디닐)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;
- [0347] 5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5'-플루오로-N-(6-메톡시-3-피리디닐)-3,3'-비피리딘-6-아민;
- [0348] 5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-N-(6-메톡시-3-피리디닐)-2,3'-비피리딘-6-아민;
- [0349] 5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-N-(5-플루오로-6-메톡시-3-피리디닐)-2,3'-비피리딘-6-아민;
- [0350] 4-(5-(3,6-디하이드로-2H-피란-4-일)-2-((6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-3-피리디닐)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;
- [0351] 4-(5-클로로-2-((5-플루오로-3-피리디닐)아미노)-3-피리디닐)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;
- [0352] 4-(2-((5-플루오로-3-피리디닐)아미노)-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-3-피리디닐)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;
- [0353] 4-(2-((5-플루오로-6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-6-(2-메톡시메톡시)-3-피리디닐)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;
- [0354] N-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-((4-(메틸설포닐)-1-피페라지닐)메틸)-2-피리디닐)-1H-벤즈이미다졸-5-아민;
- [0355] N-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-(1-피페라지닐메틸)-2-피리디닐)-1H-벤즈이미다졸-5-아민;
- [0356] 4-(5-(디플루오로메톡시)-2-((6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-3-피리디닐)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;
- [0357] 4-((3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-2-피리디닐)아미노)-2(1H)-피리디논;
- [0358] N-(5-((3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-2-피리디닐)아미노)-2-클로로-3-피리디닐)-4-플루오로벤젠설포나미드;
- [0359] N5-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-2-피리디닐)-2-클로로-3,5-피리딘디아민;

- [0360] N-(4-((3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로-2-피리디닐)아미노)-2-플루오로페닐)아세트아미드;
- [0361] N-(4-((3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-((4-(메틸설포닐)-1-피페라지닐)메틸)-2-피리디닐)아미노)-2-플루오로페닐)아세트아미드;
- [0362] N-(4-((3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-((4-(메틸설포닐)-1-피페라지닐)메틸)-2-피리디닐)아미노)페닐)아세트아미드;
- [0363] (1R,S)-1-(5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-((6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-3-피리디닐)-2,2,2-트리플루오로에탄올;
- [0364] 4-(2-((5-플루오로-6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-5-(((2S)-2-메틸-4-(메틸설포닐)-1-피페라지닐)메틸)-3-피리디닐)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;
- [0365] 4-(2-((5-플루오로-6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-5-((1R)-1-((2S)-2-메틸-4-(메틸설포닐)-1-피페라지닐)에틸)-3-피리디닐)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;
- [0366] 4-(2-((5-플루오로-6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-5-((1S)-1-((2S)-2-메틸-4-(메틸설포닐)-1-피페라지닐)에틸)-3-피리디닐)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;
- [0367] 2-(5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-((5-플루오로-6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-3-피리디닐)-2-프로판올;
- [0368] 6-(2-((5-플루오로-6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-5-((1S)-1-(4-모르폴리닐)에틸)-3-피리디닐)-2-메틸-4-피리미딘아민;
- [0369] 6-(2-((5-플루오로-6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-5-((1R)-1-(4-모르폴리닐)에틸)-3-피리디닐)-2-메틸-4-피리미딘아민;
- [0370] 4-(5-(1-아미노-1-메틸에틸)-2-((6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-3-피리디닐)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;
- [0371] 4-(5-(1-아미노-1-메틸에틸)-2-((5-플루오로-6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-3-피리디닐)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;
- [0372] 4-(2-((6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-5-(1-메틸-1-(4-(메틸설포닐)-1-피페라지닐)에틸)-3-피리디닐)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;
- [0373] 4-(2-((5-플루오로-6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-5-(1-메틸-1-(4-(메틸설포닐)-1-피페라지닐)에틸)-3-피리디닐)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;
- [0374] 4-(2-((5-플루오로-6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-5-(1-메틸-1-(4-모르폴리닐)에틸)-3-피리디닐)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;
- [0375] 4-(2-((6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-5-(1-(4-(메틸설포닐)-1-피페라지닐)사이클로프로필)-3-피리디닐)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;
- [0376] 4-(2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(1-(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)에틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;
- [0377] (S)-4-(2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(1-(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)에틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;
- [0378] (R)-4-(2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(1-(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)에틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;
- [0379] 4-(2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(1-(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)에틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;
(s)-4-(2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(1-(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)에틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;
- [0380] (R)-4-(2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(1-(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)에틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;

- [0381] (S)-4-(2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-((2-메틸-4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민; 또는
- [0382] 4-(2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-((R)-1-((S)-2-메틸-4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)에틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민.
- [0383] 양태 26에서, 본 발명은 하기 화합물들로부터 선택된 화합물 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다:
- [0384] 6-(3-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)-6-(1-(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)에틸)피라진-2-일)-2-메틸피리미딘-4-아민;
- [0385] 2-(6-(6-아미노-2-메틸피리미딘-4-일)-5-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피라진-2-일)프로판-2-올;
- [0386] 1-(6-(6-아미노-2-메틸피리미딘-4-일)-5-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피라진-2-일)에탄올;
- [0387] 6-(3-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-6-(1-(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)에틸)피라진-2-일)-2-메틸피리미딘-4-아민;
- [0388] (R)-N-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-(1-(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)에틸)피리딘-2-일)-5-플루오로퀴놀린-7-아민;
- [0389] N-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-(1-모르폴리노에틸)피리딘-2-일)벤조[d]티아졸-5-아민;
- [0390] 4-(1-(5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(벤조[d]티아졸-5-일아미노)피리딘-3-일)에틸)-N,N-디메틸피페라진-1-카복사미드;
- [0391] N-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-(1-(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)에틸)피리딘-2-일)벤조[d]티아졸-5-아민;
- [0392] (R)-4-(2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(1-모르폴리노에틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;
- [0393] (S)-4-(2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(1-모르폴리노에틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;
- [0394] N-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-((R)-1-((S)-2-메틸-4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)에틸)피리딘-2-일)벤조[d]티아졸-5-아민;
- [0395] 4-(1-(5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)에틸)-N,N-디메틸피페라진-1-카복사미드 ;
- [0396] N-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일)-5-((R)-1-((S)-2-메틸-4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)에틸)-3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)피리딘-2-아민;
- [0397] N-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일)-5-((S)-1-((S)-2-메틸-4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)에틸)-3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)피리딘-2-아민;
- [0398] (R)-N-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일)-3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)-5-(1-(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)에틸)피리딘-2-아민;
- [0399] 1-(5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)사이클로프로판올;
- [0400] 4-(2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(1-(이소프로필아미노)에틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;
- [0401] 4-(5-(1-아미노사이클로프로필)-2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;
- [0402] 4-(5-(3-아미노펜탄-3-일)-2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;

- [0403] (R)-4-(2-(5-이소프로필-6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(1-(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)에틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;
- [0404] 4-(5-(에틸설포닐)-2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;
- [0405] N-(5-((3-(6-아미노-2-메틸-4-피리미디닐)-2-피리디닐)아미노)-2-클로로-3-피리디닐)메탄설포나미드;
- [0406] 6-(2-((5-플루오로-6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-5-((1R)-1-(4-(메틸설포닐)-1-피페라지닐)에틸)-3-피리디닐)-2-메틸-4-피리미딘아민;
- [0407] 6-(2-((5-플루오로-6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-5-((1R)-1-((2S)-2-메틸-4-(메틸설포닐)-1-피페라지닐)에틸)-3-피리디닐)-2-메틸-4-피리미딘아민;
- [0408] N-(5-((3-(6-아미노-2-메틸-4-피리미디닐)-2-피라지닐)아미노)-2-클로로-3-피리디닐)메탄설포나미드;
- [0409] 4-(2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(1-(3-(메틸설포닐)아제티딘-1-일)에틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;
- [0410] (R)-4-(2-(6-클로로피리딘-3-일아미노)-5-(1-(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)에틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;
- [0411] (R)-N-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-(1-(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)에틸)피리딘-2-일)퀴놀린-7-아민 2,2,2-트리플루오로아세트레이트;
- [0412] 2-(5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-2-메틸프로판-1-올;
- [0413] 2-(5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)프로판-1-올;
- [0414] 4-(2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-((4-(메틸설포닐)-2-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)메틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;
- [0415] 1-(5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-2,2,2-트리플루오로에탄올;
- [0416] (S)-4-(2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-((3-메틸모르폴리노)메틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;
- [0417] (R)-4-(2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-((2-메틸-4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;
- [0418] (S)-4-(2-(6-클로로-5-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-((2-메틸-4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;
- [0419] (S)-4-(2-(6-클로로피리딘-3-일아미노)-5-((2-메틸-4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;
- [0420] (S)-4-(2-(2-메톡시피리미딘-5-일아미노)-5-((2-메틸-4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;
- [0421] 2-(5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-올;
- [0422] 4-(2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)에틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;
- [0423] (R)-1-(5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-2,2,2-트리플루오로에탄올;
- [0424] (S)-1-(5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-2,2,2-트리플루오로에탄올;

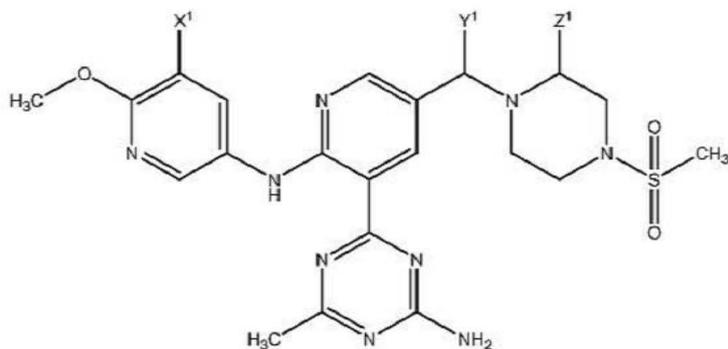
- [0425] 4-(5-(1-아미노-2,2,2-트리플루오로에틸)-2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;
- [0426] 4-(2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)에틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;
- [0427] N-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-((4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메틸)피리딘-2-일)이소퀴놀린-7-아민;
- [0428] 4-(5-(1-아미노에틸)-2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;
- [0429] N-(5-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-(테트라하이드로2H-피란-4-일)피리딘-2-일아미노)-2-클로로피리딘-3-일)메탄설포아미드;
- [0430] N-(5-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로피리딘-2-일아미노)-2-메톡시피리딘-3-일)메탄설포아미드;
- [0431] N-(5-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-메톡시피리딘-2-일아미노)-2-클로로피리딘-3-일)메탄설포아미드;
- [0432] N'-(5-(((3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-메톡시-2-피리디닐)아미노)-2-클로로-3-피리디닐)-N,N-디메틸설포아미드;
- [0433] N-(5-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-(모르폴리노메틸)피리딘-2-일아미노)-2-클로로피리딘-3-일)메탄설포아미드;
- [0434] N'-(5-(((3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-(4-모르폴리닐메틸)-2-피리디닐)아미노)-2-클로로-3-피리디닐)-N,N-디메틸설포아미드;
- [0435] N-(5-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-메톡시피리딘-2-일아미노)-2-클로로피리딘-3-일)모르폴린-4-설포아미드;
- [0436] N-(5-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-(2-메톡시에톡시)피리딘-2-일아미노)-2-클로로피리딘-3-일)메탄설포아미드;
- [0437] N-(5-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-(2-메톡시에톡시)피리딘-2-일아미노)-2-메톡시피리딘-3-일)메탄설포아미드;
- [0438] N-(5-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-(모르폴리노메틸)피리딘-2-일아미노)-2-메톡시피리딘-3-일)메탄설포아미드;
- [0439] N-(2-클로로-5-(3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)피리딘-2-일아미노)피리딘-3-일)메탄설포아미드;
- [0440] N-(2-클로로-5-(3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)-5-(1-모르폴리노에틸)피리딘-2-일아미노)피리딘-3-일)메탄설포아미드;
- [0441] N'-(2-클로로-5-(((3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)-5-(1-(4-모르폴리닐)에틸)-2-피리디닐)아미노)-3-피리디닐)-n,n-디메틸설포아미드;
- [0442] (R)-4-(2-(6-클로로-5-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(1-(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)에틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;
- [0443] 2-(5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(6-클로로-5-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)프로판-2-올;
- [0444] 4-(5-(3,6-디하이드로-2H-피란-4-일)-2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;
- [0445] 4-(2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(테트라하이드로2H-피란-4-일)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;
- [0446] 2-(5-(6-아미노-2-메틸피리미딘-4-일)-6-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)프로판-2-올;
- [0447] 2-(5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-2-메틸

프로판산;

- [0448] 1-(5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-2-메틸프로판-1,2-디올;
- [0449] 2-(5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(6-메톡시-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)프로판-2-올;
- [0450] 1-(5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)에탄올;
- [0451] 2-(5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(5,6-디메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)프로판-2-올;
- [0452] 1-(5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-2-하이드록시-2-메틸프로필 3-클로로벤조에이트;
- [0453] 2-(5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(5-플루오로피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)프로판-2-올;
- [0454] 2-(5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(5-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)프로판-2-올;
- [0455] 2-(5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(6-메톡시-5-메틸피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)프로판-2-올;
- [0456] 2-(5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(5-(메틸설포닐)피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)프로판-2-올;
- [0457] 2-(5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(5-(페닐설포닐)피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)프로판-2-올;
- [0458] 4-((5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)메틸)-N-이소프로필-N-메틸피페라진-1-카복사미드;
- [0459] 4-((5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)메틸)-N-메틸-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페라진-1-카복사미드;
- [0460] 4-((5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)메틸)-N-사이클로프로필-N-메틸피페라진-1-카복사미드;
- [0461] 4-(2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-((R)-1-((R)-2-메틸-4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)에틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;
- [0462] 4-(2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-((S)-1-((R)-2-메틸-4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)에틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;
- [0463] 4-(2-(2-메톡시피리미딘-5-일아미노)-5-((R)-1-((S)-2-메틸-4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)에틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;
- [0464] 4-(2-(6-클로로피리딘-3-일아미노)-5-((R)-1-((S)-2-메틸-4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)에틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;
- [0465] (R)-4-(2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-((3-메틸-4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민;
- [0466] N-(5-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)피리딘-2-일아미노)-2-클로로피리딘-3-일)사이클로프로판설포나미드;
- [0467] N-(5-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)피리딘-2-일아미노)-2-클로로피리딘-3-일)모르폴린-4-설포나미드;
- [0468] N-(5-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)피리딘-2-일아미노)-2-클로로피리딘-3-일)-N-이소프로필-N-메틸아미노설포나미드;
- [0469] N-(5-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-메톡시피리딘-2-일)-2-클로로피리딘-3,5-디아민);
- [0470] N-(5-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-(1-모르폴리노에틸)피리딘-2-일아미노)-2-클로로피리딘-3-일)메탄설포나미드;
- [0471] N-(5-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-(1-모르폴리노에틸)피리딘-2-일아미노)-2-클로로피리딘-3-

일)-N,N-디메틸아미노설파미드;

- [0472] (R)-N-(5-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-(1-모르폴리노에틸)피리딘-2-일아미노)-2-클로로피리딘-3-일)메탄설파미드;
- [0473] (S)-N-(5-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-(1-모르폴리노에틸)피리딘-2-일아미노)-2-클로로피리딘-3-일)메탄설파미드;
- [0474] (R)-N-(5-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-(1-모르폴리노에틸)피리딘-2-일아미노)-2-클로로피리딘-3-일)-N,N-디메틸아미노설파미드;
- [0475] (S)-N-(5-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-(1-모르폴리노에틸)피리딘-2-일아미노)-2-클로로피리딘-3-일)-N,N-디메틸아미노설파미드;
- [0476] N-(5-(3-(6-아미노-2-메틸피리미딘-4-일)피리딘-2-일아미노)-2-클로로피리딘-3-일)-N,N-디메틸아미노설파미드;
- [0477] N-(5-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-(2-메톡시에톡시)피리딘-2-일아미노)-2-메틸피리딘-3-일)메탄설파미드;
- [0478] N-(5-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)피리딘-2-일아미노)-2-메틸피리딘-3-일)메탄설파미드;
- [0479] N-(5-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로피리딘-2-일아미노)-2-메틸피리딘-3-일)메탄설파미드;
- [0480] N-(2-클로로-5-(3-(6-아미노-2-메틸피리미딘-4-일)-5-(1-모르폴리노에틸)피리딘-2-일아미노)피리딘-3-일)-N,N-디메틸아미노설파미드;
- [0481] N-(5-(3-(6-아미노-2-메틸피리미딘-4-일)-5-비닐피리딘-2-일아미노)-2-클로로피리딘-3-일)메탄설파미드;
- [0482] (R)-N-(2-클로로-5-(3-(6-아미노-2-메틸피리미딘-4-일)-5-(1-모르폴리노에틸)피리딘-2-일아미노)피리딘-3-일)-N,N-디메틸아미노설파미드;
- [0483] (S)-N-(2-클로로-5-(3-(6-아미노-2-메틸피리미딘-4-일)-5-(1-모르폴리노에틸)피리딘-2-일아미노)피리딘-3-일)-N,N-디메틸아미노설파미드;
- [0484] 4-(5-((1,1-디옥사이도헥사하이드로-5H-이소티아졸로[2,3-a]피라진-5-일)메틸)-2-((5-플루오로-6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-3-피리디닐)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민; 또는
- [0485] N'-(5-((3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로-2-피리디닐)아미노)-2-클로로-3-피리디닐)-N,N-디메틸설파미드.
- [0486] 양태 27에서, 본 발명은 화학식 II 의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다.
- [0487] 화학식 II



- [0488]
- [0489] 위의 화학식 II 에서,
- [0490] X¹은 불소 또는 수소이고;

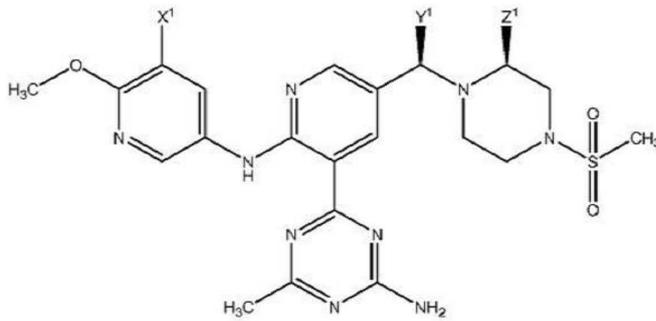
[0491] Y¹은 수소 또는 메틸이고;

[0492] Z¹은 수소 또는 메틸이다.

[0493] 양태 28에서, 본 발명은 X¹이 불소이고; Y¹이 수소 또는 메틸이고; Z¹이 수소 또는 메틸인 양태 27에 따르는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다.

[0494] 양태 29에서, 본 발명은 화학식 IIa 의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다.

[0495] 화학식 IIa



[0496]

[0497] 위의 화학식 IIa에서,

[0498] X¹은 불소 또는 수소이고;

[0499] Y¹은 수소 또는 메틸이고;

[0500] Z¹은 수소 또는 메틸이다.

[0501] 양태 30에서, 본 발명은 X¹이 불소이고; Y¹이 수소 또는 메틸이고; Z¹이 수소 또는 메틸인 양태 29에 따르는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다.

[0502] 양태 31에서, 본 발명은, 양태 1 내지 30 중의 어느 한 양태에 따르는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0503] 양태 32에서, 본 발명은, 흑색종, 난소암, 자궁경부암, 유방암, 결장암, 직장암, 자궁내막암, 췌장암, 폐암, 위암, 교아종, 간암, 전립선암, 급성 골수성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 갑상선암의 치료를 요하는 환자에게 치료학적 유효량의 양태 1 내지 30 중의 어느 한 양태에 따르는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 투여함을 포함하는, 상기 질환의 치료방법을 제공한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0504] 발명의 상세한 설명

[0505] 본 발명은 상기 정의한 바와 같은 화학식 I 의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다. 본 발명은 또한 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 약제학적 조성물, 및 화학식 I 의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 사용하여 암과 같은 질환 또는 상태를 치료하는 방법을 제공한다.

[0506] 용어 "알킬"은 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소를 의미한다. 알킬 그룹의 대표적인 예는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 3급-부틸, 2급-부틸, 펜틸 및 헥실을 포함한다. 전형적인 알킬 그룹은 탄소수 1 내지 8의 알킬 그룹이며, 상기 그룹은 통상 C₁₋₈알킬로서 나타낸다.

[0507] 용어 "알콕시"는 산소 원자에 결합된 알킬 그룹을 의미한다. 알콕시 그룹의 대표적인 예는 메톡시, 에톡시, 3급-부톡시, 프로톡시 및 이소부톡시를 포함한다. 일반적인 알콕시 그룹은 C₁₋₈알콕시이다.

[0508] 용어 "할로젠" 또는 "할로"는 염소, 불소, 브롬 또는 요오드이다.

- [0509] 용어 "알케닐"은 하나 이상의 탄소-탄소 이중결합을 갖는 분지쇄 또는 직쇄 탄화수소이다. 알케닐 그룹의 대표적인 예는 에테닐, 프로페닐, 알릴, 부테닐 및 4-메틸부테닐을 포함한다. 일반적인 알케닐 그룹은 C₂₋₈알케닐이다.
- [0510] 용어 "알키닐"은 하나 이상의 탄소-탄소 삼중결합을 갖는 분지쇄 또는 직쇄 탄화수소이다. 알키닐 그룹의 대표적인 예는 에티닐, 프로피닐(프로파길) 및 부티닐을 포함한다. 일반적인 알키닐 그룹은 C₂₋₈알키닐이다.
- [0511] 용어 "사이클로알킬"은 사이클릭 지방족 탄화수소이다. 사이클로알킬 그룹의 예는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실 및 사이클로헵틸을 포함한다. 사이클로알킬 그룹은 하나 이상의 이중결합을 함유할 수 있다. 이중결합을 함유하는 사이클로알킬 그룹의 예는 사이클로펜테닐, 사이클로헥세닐, 사이클로헥사디에닐 및 사이클로부타디에닐을 포함한다. 일반적인 사이클로알킬 그룹은 C₃₋₈ 사이클로알킬 그룹이다.
- [0512] 용어 "퍼플루오로알킬"은 모든 수소원자가 불소원자로 대체된 알킬 그룹을 의미한다. 일반적인 퍼플루오로알킬 그룹은 C₁₋₈퍼플루오로알킬이다. 일반적인 퍼플루오로알킬 그룹의 예는 -CF₃이다.
- [0513] 용어 "아실"은 유기산으로부터 이의 하이드록시 그룹(-OH)이 제거됨으로써 유도된 그룹을 의미한다. 예를 들면, 상기 아실 그룹 CH₃C(=O)-은 CH₃C(=O)OH로부터 하이드록시 그룹을 제거함으로써 형성된다.
- [0514] 용어 "아릴"은 사이클릭 방향족 탄화수소이다. 아릴 그룹의 예는 페닐 및 나프틸을 포함한다. 일반적인 아릴 그룹은 6원 내지 13원 환이다.
- [0515] 본원에서 사용되는 용어 "헤테로원자"는 산소, 질소 또는 황 원자이다.
- [0516] 용어 "헤테로아릴"은 사이클릭 방향족 탄화수소에서 아릴 그룹의 하나 이상의 탄소 원자가 헤테로원자로 대체된 것을 의미한다. 상기 헤테로아릴 그룹이 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 경우, 상기 헤테로원자는 동일하거나 상이할 수 있다. 헤테로아릴 그룹의 예는 피리디닐, 피리미디닐, 이미다졸릴, 티에닐, 푸릴, 피라지닐, 피롤릴, 인돌릴, 트리아졸릴, 피리다지닐, 인다졸릴, 푸리닐, 퀴놀리지닐, 이소퀴놀릴, 퀴놀릴, 나프티리디닐, 퀴녹살리닐, 이소티아졸릴 및 벤조[b]티에닐을 포함한다. 일반적인 헤테로아릴 그룹은 1개 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 13원 환이다. 1개 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 6원 환인 헤테로아릴 그룹이 특히 일반적이다.
- [0517] 용어 "헤테로사이클로알킬"은 사이클로알킬 그룹에서 하나 이상의 탄소 원자가 헤테로원자로 대체된 것을 의미한다. 상기 헤테로사이클로알킬 그룹이 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 경우, 상기 헤테로원자는 동일하거나 상이할 수 있다. 헤테로사이클로알킬 그룹의 예는 테트라하이드로푸릴, 모르폴리닐, 피페라지닐, 피페리디닐 및 피롤리디닐을 포함한다. 상기 헤테로사이클로알킬 그룹이 하나 이상의 이중결합을 가질 수도 있지만 방향족은 아니다. 이중결합을 함유하는 헤테로사이클로알킬 그룹의 예는 디하이드로푸란을 포함한다. 일반적인 헤테로사이클로알킬 그룹은 1개 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는 3원 내지 10원 환이다. 1개 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 내지 6원 환인 헤테로사이클로알킬이 특히 일반적이다.
- [0518] 또한, 상기 사이클릭 환 그룹, 즉 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬이 하나 이상의 환을 포함할 수 있음을 유의한다. 예를 들면, 나프틸 그룹은 융합된 비사이클릭 환 시스템이다. 또한, 본 발명은 브릿징 원자들을 갖는 환 그룹 또는 스피로 배향을 갖는 환 그룹을 포함하고자 한다.
- [0519] 임의로 1개 또는 2개의 헤테로원자들을 갖는 5원 내지 6원 방향족 환의 대표적인 예는 페닐, 푸릴, 티에닐, 피롤릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 피리디닐, 피리디아지닐, 피리미디닐 및 피라지닐이다.
- [0520] 임의로 1개 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 부분 포화, 완전 포화 또는 완전 불포화 5원 내지 8원 환의 대표적인 예는 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 사이클로옥틸 및 페닐이다. 추가의 예시되는 5원 환은 푸릴, 티에닐, 피롤릴, 2-피롤리닐, 3-피롤리닐, 피롤리디닐, 1,3-디옥솔라닐, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이미다졸릴, 2H-이미다졸릴, 2-이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 피라졸릴, 2-피라졸리닐, 피라졸리디닐, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 1,2-디티올릴, 1,3-디티올릴, 3H-1,2-옥사티올릴, 1,2,3-옥사디아졸릴, 1,2,4-옥사디아졸릴, 1,2,5-옥사디아졸릴, 1,3,4-옥사디아졸릴, 1,2,3-트리아졸릴, 1,2,4-트리아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴, 3H-1,2,3-디옥사졸릴, 1,2,4-디옥사졸릴, 1,3,2-디옥사졸릴, 1,3,4-디옥사졸릴, 5H-1,2,5-옥사티아졸릴, 및

1,3-옥사티올릴이다.

- [0521] 추가의 예시되는 6원 환은 2H-피라닐, 4H-피라닐, 피리디닐, 피페리디닐, 1,2-디옥시닐, 1,3-디옥시닐, 1,4-디옥사닐, 모르폴리닐, 1,4-디티아닐, 티오모르폴리닐, 핀다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피페라지닐, 1,3,5-트리아지닐, 1,2,4-트리아지닐, 1,2,3-트리아지닐, 1,3,5-트리티아닐, 4H-1,2-옥사지닐, 2H-1,3-옥사지닐, 6H-1,3-옥사지닐, 6H-1,2-옥사지닐, 1,4-옥사지닐, 2H-1,2-옥사지닐, 4H-1,4-옥사지닐, 1,2,5-옥사티아지닐, 1,4-옥사지닐, o-이속사지닐, p-이속사지닐, 1,2,5-옥사티아지닐, 1,2,6-(3옥사티아지닐, 및 1,4,2-옥사디아지닐이다.
- [0522] 추가의 예시되는 7원 환은 아제피닐, 옥세피닐, 티에피닐 및 1,2,4-트리아제피닐이다.
- [0523] 추가의 예시되는 8원 환은 사이클로옥틸, 사이클로옥테닐 및 사이클로옥타디에닐이다.
- [0524] 임의로 1개 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 2개의 융합된 부분 포화, 완전포화 또는 완전 불포화 5원 및/또는 6원 환으로 이루어진 예시되는 비사이클릭 환은 인돌리지닐, 인돌릴, 이소인돌릴, 인돌리닐, 사이클로펜타(b)피리디닐, 피라노(3,4-b)피롤릴, 벤조푸릴, 이소벤조 푸릴, 벤조(b)티에닐, 벤조(c)티에닐, 1H-인다졸릴, 인독사지닐, 벤족사졸릴, 안트라닐릴, 벤즈이미다졸릴, 벤즈티아졸릴, 푸리닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 신놀리닐, 프탈라지닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 1,8-나프티리디닐, 프테리디닐, 인데닐, 이소인데닐, 나프틸, 테트라리닐, 데칼리닐, 2H-1-벤조피라닐, 피리도(3,4-b)피리디닐, 피리도(3,2-b)피리디닐, 피리도(4,3-b)-피리디닐, 2H-1,3-벤족사지닐, 2H-1,4-벤족사지닐, 1H-2,3-벤족사지닐, 4H-3,1-벤족사지닐, 2H-1,2-벤족사지닐 및 4H-1,4-벤족사지닐이다.
- [0525] 사이클릭 환 그룹은 하나 이상의 방식으로 또 다른 그룹에 결합될 수 있다. 특정 결합 배열이 특정되지 않는다면, 모든 가능한 배열이 의도된다. 예를 들면, 용어 " 피리딜"은 2-, 3-, 또는 4-피리딜을 포함하고, 용어 " 티에닐"은 2-, 또는 3-티에닐을 포함한다.
- [0526] 용어 " 치환된 "은 한 분자 또는 그룹 상의 수소 원자가 그룹 또는 원자로 대체됨을 의미한다. 전형적인 치환기는 할로겐, C₁₋₈알킬, 하이드록실, C₁₋₈알콕시, -NR^xR^x, 니트로, 시아노, 할로 또는 퍼할로C₁₋₈알킬, C₂₋₈알케닐, C₂₋₈알키닐, -SR^x, -S(=O)₂R^x, -C(=O)OR^x, -C(=O)R^x를 포함하며, 각각의 R^x 는 독립적으로 수소 또는 C₁₋₈알킬이다. 치환기가 -NR^xR^x인 경우, R^x 그룹은 질소 원자와 함께 결합하여 환을 형성할 수 있음을 유의해야 한다.
- [0527] 용어 "옥소"는, 치환기로서 사용된 경우, 전형적으로 탄소 원자에 부착된 =O 그룹을 의미한다.
- [0528] 수소 원자를 대체하는 그룹 또는 원자는 치환기로도 지칭된다.
- [0529] 임의의 특정한 분자 또는 그룹은 대체될 수 있는 수소 원자의 수에 따라 하나 이상의 치환기를 가질 수 있다.
- [0530] 기호 " -"는 공유결합을 나타내며, 또 다른 그룹에 대한 부착점을 지시하도록 라디칼 그룹에서 사용될 수 있다. 화학 구조에서, 상기 기호는 분자 중의 메틸 그룹을 나타내는 데 통상 사용된다.
- [0531] 용어 " 치료학적 유효량 "은 특정 질환 또는 상태의 하나 이상의 증상을 개선, 약화 또는 제거하거나 특정 질환 또는 상태의 하나 이상의 증상의 개시를 예방 또는 지연시키는 화합물의 양을 의미한다.
- [0532] 용어 " 환자"는 개, 고양이, 소, 말, 양 및 사람과 같은 동물을 의미한다. 특정 환자는 포유동물이다. 환자라는 용어는 남성(수컷) 및 여성(암컷)을 포함한다.
- [0533] 용어 " 약제학적으로 허용되는"은 화학식 I의 화합물, 또는 화학식 I의 화합물의 염, 또는 화학식 I의 화합물을 함유하는 제형물, 또는 특정 부형제와 같은 관련 물질이 환자에게 투여하기에 적합함을 의미한다.
- [0534] 용어 "치료하는", "치료하다" 또는 "치료" 등은 방지(예: 예방) 및 완화 치료를 포함한다.
- [0535] 용어 "부형제"는 활성 약제학적 성분(API) 이외의 임의의 약제학적으로 허용되는 첨가제, 담체, 희석제, 보조제 또는 기타 성분을 의미하며, 이는 전형적으로 제형화 및/또는 환자에 대한 투여에 포함된다.
- [0536] 본 발명의 화합물은 치료학적 유효량으로 환자에게 투여된다. 상기 화합물은 단독으로 또는 약제학적으로 허용되는 조성물 또는 제형물의 일부로서 투여될 수 있다. 또한, 상기 화합물 또는 조성물은, 예를 들면, 볼루스(bolus) 주입에 의해 한꺼번에, 또는 일련의 정제들에 의해 여러 번 투여되거나, 예를 들면, 경피 전달을 사용함에 따라 일정 기간에 걸쳐서 실질적으로 균일하게 전달되었다. 상기 화합물의 투여량은 시간 경과에 따라 변

경될 수 있음에 또한 유의한다.

- [0537] 또한, 본 발명의 화합물은 단독으로, 본 발명의 기타 화합물과 배합하여, 또는 기타 약제학적 활성 화합물과 함께 투여될 수 있다. 상기 기타 약제학적 활성 화합물은 본 발명의 화합물이 치료하고자 하는 질환과 동일한 질환 또는 상태를 치료하거나 상이한 질환 또는 상태를 치료하고자 할 수 있다. 환자가 다수의 약제학적 활성 화합물을 투여받거나 투여 중인 경우, 상기 화합물은 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 예를 들면, 정제 (tablet)의 경우, 상기 활성 화합물이 하나의 정제 또는 별도의 정제들에서 발견될 수 있으며, 이들은 한꺼번에 투여되거나 임의의 순서로 순차적으로 투여될 수 있다. 또한, 상기 조성물들은 상이한 형태일 수 있는 것으로 인식되어야 한다. 예를 들면, 하나 이상의 화합물은 정제를 통해 전달될 수 있는 반면, 다른 화합물은 주입을 통해 투여되거나 시럽으로서 경구 투여된다. 모든 배합, 전달 방법 및 투여 순서가 고려된다.
- [0538] 본 발명의 한 양태가 별도로 투여될 수 있는 약제학적 활성제의 배합물을 사용한 상기 질환/상태의 치료가 고려되므로, 본 발명은 추가로 별도의 약제학적 조성물들을 키트 형태로 조합하는 것에 관한 것이다. 상기 키트는 2개의 별도의 약제학적 조성물을 포함한다: 본 발명의 화합물, 및 제2 약제학적 화합물. 상기 키트는 분할된 병 또는 분할된 호일 팩킷과 같은 별도의 조성물들을 내장하는 컨테이너를 포함한다. 컨테이너의 추가의 예는 시린지, 박스 및 백을 포함한다. 전형적으로, 상기 키트는 별도의 성분들의 사용에 대한 지침서를 포함한다. 상기 키트 형태는 상기 별도의 성분들이 바람직하게는 상이한 투여 제형으로 (예를 들면, 경구 및 비경구) 투여되거나 상이한 투여 간격으로 투여되는 경우 또는 상기 배합물의 개별 성분들의 적정이 처방 담당의 또는 수의 사에 의해 선호되는 경우 특히 유리하다.
- [0539] 이러한 키트의 예는 일명 블리스터 팩이다. 블리스터 팩은 포장 산업에서 익히 공지되어 있으며, 약제학적 단위 투여 제형(정제, 캡슐 등)의 포장용으로 널리 사용된다. 일반적으로, 블리스터 팩은 바람직하게는 투명한 플라스틱 재료의 호일로 피복된 비교적 경질 재료의 시트로 이루어진다. 상기 포장 공정 동안, 플라스틱 호일 내에 우묵한 부분이 형성된다. 상기 우묵한 부분은 포장될 정제 또는 캡슐의 크기 및 형태를 갖는다. 이어서, 상기 정제 또는 캡슐을 상기 우묵한 부분에 놓고, 비교적 경질인 재료의 시트가 상기 우묵한 부분이 형성되는 방향과 반대편인 호일면에서 상기 플라스틱 호일에 대면하여 밀봉된다. 결과적으로, 상기 정제 또는 캡슐은 상기 플라스틱 호일과 상기 시트 사이의 우묵한 부분 내에 밀봉된다. 바람직하게는, 상기 시트의 강도는 상기 우묵한 부분 상에 수동으로 압력을 인가함으로써 상기 우묵한 장소에서 상기 시트 내에 구멍이 형성되어 상기 정제 또는 캡슐이 상기 블리스터 팩으로부터 회수될 수 있도록 하는 정도이다.
- [0540] 상기 키트 상에, 예를 들면, 정제 또는 캡슐 옆의 숫자의 형태로 기억 보조장치를 제공하는 것이 바람직할 수 있는데, 이로써 상기 숫자는 상기 정제 또는 캡슐이 섭취되어야 하는 섭취 일정의 날짜에 상응하다. 이러한 기억 보조장치의 또 다른 예는, 예를 들면, "제1주, 월요일, 화요일... 등... 제2주, 월요일, 화요일..." 등과 같이 카드 상에 인쇄된 달력이다. 기억 보조장치의 다른 변형은 매우 명백할 것이다. "1일 투여량"은 소정 날짜에 섭취되어야 하는 단일 정제 또는 캡슐이거나 몇 개의 필 또는 캡슐일 수 있다. 또한, 본 발명의 화합물의 1일 투여량은 한 개의 정제 또는 캡슐로 이루어질 수 있으면서 제2 화합물의 1일 투여량은 몇 개의 정제 또는 캡슐로 이루어질 수 있고, 이와 반대일 수도 있다. 상기 기억 보조장치는 이를 반영해야 하며 상기 활성제의 올바른 투여를 도와야 한다.
- [0541] 본 발명의 또 다른 특정 양태에서, 의도하는 사용 순서대로 차례로 1일 투여량을 분배하도록 설계된 분배기가 제공된다. 바람직하게는, 상기 분배기에는 기억 보조 장치가 장착되어 섭취 일정의 준수를 추가로 용이하게 한다. 이러한 기억 보조장치의 예는 분배되는 1일 투여량의 수를 지시하는 기계적 계수기이다. 이러한 기억 보조장치의 또 다른 예는 액체 결정 판독과 커플링되는 배터리 출력 마이크로칩 메모리이거나, 예를 들면, 최종 1일 투여가 이루어지는 날짜를 판독하고/하거나 후속 투여가 이루어지는 날짜를 기억하게 하는 가청 리마인더 신호이다.
- [0542] 본 발명의 화합물 및, 필요한 경우, 기타 약제학적 활성제는 환자에게 경구, 직장, 비경구(예를 들면, 정맥내, 근육내, 또는 피하), 낭내, 질내, 복강내, 방광내, 국부(예: 분말, 연고 또는 드롭스) 투여되거나 구강 또는 비내 스프레이로서 투여될 수 있다. 약제학적 활성제를 투여하기 위해 당업자들에 의해 사용되는 모든 방법이 고려된다.
- [0543] 비경구 주입에 적합한 조성물은 생리학적으로 허용되는 멸균 수성 또는 비수용액, 분산액, 현탁액 또는 에멀전, 및 멸균 주입 가능한 용액 또는 분산액 내로 재구성하기 위한 멸균 분말을 포함할 수 있다. 적합한 수성 및 비수성 담체, 희석제, 용매 또는 비히클의 예는 물, 에탄올, 폴리올(프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌글리콜, 글리세롤 등), 이의 적합한 혼합물, 식물성 오일(예: 올리브 오일) 및 주입 가능한 유기 에스테르(예: 에틸 올리에이

트)를 포함한다. 적합한 유동성은, 예를 들면, 레시틴과 같은 피복층을 사용함으로써, 분산액의 경우 필요한 입자 크기를 유지함으로써, 및 계면활성제를 사용함으로써 유지될 수 있다.

- [0544] 이들 조성물은 또한 방부제, 습윤제, 유화제 및 분산제와 같은 보조제를 함유할 수 있다. 미생물 오염은 다양한 항박테리아제 및 항균제(예: 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 소르브산 등)를 첨가함으로써 방지될 수 있다. 이는 또한 등장제, 예를 들면, 당, 염화나트륨 등을 포함하는 것이 바람직할 수 있다. 주입 가능한 약제학적 조성물의 연장된 흡수는 흡수 지연제, 예를 들면, 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴의 사용에 의해 야기될 수 있다.
- [0545] 경구투여용 고체 투여 제형은 캡슐, 정제, 분말 및 과립을 포함한다. 이러한 고체 투여 제형에서, 상기 활성 화합물은 시트르산나트륨 또는 인산이칼슘과 같은 하나 이상의 불활성 통상적인 부형제(또는 담체) 또는 (a) 충전제 또는 증량제(예: 진분, 락토즈, 수크로즈, 만니톨 및 규산); (b) 결합제(예: 카복시메틸셀룰로즈, 알기네이트, 젤라틴, 폴리비닐피롤리돈, 수크로즈 및 아카시아); (c) 보습제(예: 글리세롤); (d) 봉해제(예: 한천, 탄산칼슘, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 특정한 착물 실리케이트, 및 탄산나트륨); (e) 용해 지연제(예: 파라핀); (f) 흡수 촉진제(예: 4급 암모늄 화합물); (g) 습윤제(예: 세틸 알콜 및 글리세롤 모노스테아레이트); (h) 흡착제(예: 카올린 및 벤토나이트); 및 (i) 윤활제(예: 활석, 칼슘 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 고체 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 라우릴 설페이트), 또는 이들의 혼합물과 혼합된다. 캡슐 및 정제의 경우, 상기 투여 제형은 또한 완충제를 포함할 수 있다.
- [0546] 유사한 형태의 고체 조성물은 락토즈 또는 유당 뿐만 아니라 고분자량 폴리에틸렌글리콜 등과 같은 부형제를 사용하는 연질 및 경질 충전된 젤라틴 캡슐에서 충전제로도 사용될 수 있다.
- [0547] 정제, 담체, 캡슐, 필 및 과립과 같은 고체 투여 형태는 장용 피복층 및 당분야에 익히 공지된 기타 피복층과 같은 피복층 및 셀로 제조될 수 있다. 이들은 또한 불투명화제를 함유할 수 있으며, 상기 활성 화합물 또는 화합물들을 내장관의 특정 부분에서 지연된 방식으로 방출하도록 하는 조성물일 수도 있다. 사용될 수 있는 삽입 조성물의 예는 중합체성 물질 및 왁스이다. 상기 활성 화합물은 또한, 필요한 경우, 하나 이상의 상술한 부형제들을 갖는 마이크로-캡슐화 형태일 수 있다.
- [0548] 경구 투여용 액체 투여 제형은 약제학적으로 허용되는 에멀전, 용액, 현탁액, 시럽 및 엘릭시르를 포함한다. 상기 액체 투여 제형은 상기 활성 화합물 이외에 당분야에 통상적으로 사용되는 불활성 희석제(예: 물 또는 기타 용매, 가용화제 및 유화제)를, 예를 들면, 에틸 알콜, 이소프로필 알콜, 에틸 카보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알콜, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸렌글리콜, 디메틸포름아미드, 오일, 특히 면실유, 땅콩유, 옥수수배아유, 올리브유, 캐스터유, 참기름, 글리세롤, 테트라하이드로푸르푸릴 알콜, 폴리에틸렌글리콜, 및 소르비탄의 지방산 에스테르, 또는 이들 물질들의 혼합물 등으로서 함유할 수 있다.
- [0549] 이러한 불활성 희석제 이외에, 상기 조성물은 또한 습윤제, 유화제 및 현탁제, 감미제, 향료, 및 방향제와 같은 보조제를 포함할 수도 있다. 현탁액은 상기 활성 화합물 이외에 현탁제를, 예를 들면, 에톡실화 이소스테아릴 알콜, 폴리옥시에틸렌 소르비톨 및 소르비탄 에스테르, 미세결정질 셀룰로스, 알루미늄 메타하이드록사이드, 벤토나이트, 한천, 및 트라가칸트, 또는 이들 물질의 혼합물 등으로서 포함할 수 있다.
- [0550] 직장 투여용 조성물은 본 발명의 화합물을 코코아 버터, 폴리에틸렌 글리콜 또는 좌제용 왁스와 같은 적합한 비자극성 부형제 또는 담체와 혼합함으로써 제조될 수 있는 바람직한 좌제이고, 이는 통상적인 실온에서는 고체이지만 체온에서는 액체이므로 직장 또는 질강 내에서 용융하여 상기 활성 성분을 방출한다.
- [0551] 본 발명의 화합물을 국소 투여하기 위한 투여 제형은 연고, 파우더, 스프레이 및 흡입제를 포함한다. 상기 활성 화합물 또는 적합한 화합물은, 멸균 조건하에, 생리학적으로 허용되는 담체, 및 필요할 수 있는 임의의 방부제, 완충제 또는 추진제와 혼합된다. 안과용 제형물, 안연고, 파우더 및 용액이 또한 본 발명의 범위 내에 속하는 것으로 고려된다.
- [0552] 본 발명의 화합물들은 1일 약 0.1 내지 약 3,000mg 범위의 투여 농도로 환자에게 투여될 수 있다. 체중이 약 70kg인 정상적인 성인의 경우, 체중 1kg당 약 0.01 내지 약 100mg 범위의 투여량이면 전형적으로 충분하다. 사용될 수 있는 특정 투여량 및 투여량 범위는 환자의 요건, 치료될 상태 또는 질환의 증세, 및 투여될 화합물의 약리학적 활성을 포함하는 다수의 인자에 달려 있다. 특정 환자에 대한 투여량 범위 및 최적의 투여량의 측정 은 당분야의 통상적인 기술 내에 속한다.
- [0553] 본 발명의 화합물들은 약제학적으로 허용되는 염, 에스테르, 아마이드 또는 프로드러그로서 투여될 수 있다. 용어 "염"은 본 발명의 화합물의 무기 염 및 유기 염을 지칭한다. 상기 염은 화합물의 최종 분리 및 정제 동안

동일계에서 제조되거나 유리 염기 또는 산 형태의 정제된 화합물을 적합한 유기 또는 무기 염기 또는 산과 별도로 반응시키고 이와 같이 형성된 염을 분리시킴으로써 제조될 수 있다. 대표적인 염은 하이드로브로마이드, 하이드로클로라이드, 설페이트, 비설페이트, 니트레이트, 아세테이트, 옥살레이트, 팔미티에이트, 스테아레이트, 라우레이트, 보레이트, 벤조에이트, 락테이트, 포스페이트, 토실레이트, 시트레이트, 말리에이트, 푸마레이트, 석시네이트, 타르트레이트, 나프틸레이트, 메실레이트, 글루코헵토네이트, 락토비오네이트, 및 라우릴설포네이트 염 등을 포함한다. 상기 염은 나트륨, 리튬, 칼륨, 칼슘, 마그네슘 등과 같은 알칼리 및 알칼리 토금속 뿐만 아니라 암모늄, 테트라메틸암모늄, 테트라에틸암모늄, 메틸아민, 디메틸아민, 트리메틸아민, 트리에틸아민, 에틸아민 등을 포함하지만 이로 제한되지는 않는 무독성 암모늄, 4급 암모늄, 및 아민 양이온 등을 기본으로 하는 양이온을 포함할 수 있다. 예를 들면, 문헌[S. M. Berge, et al., " Pharmaceutical Salts, " J Pharm Sci, 66: 1-19(1977)]을 참조한다.

[0554] 본 발명의 화합물들의 약제학적으로 허용되는 에스테르의 예는 C₁-C₈ 알킬 에스테르를 포함한다. 허용 가능한 에스테르는 또한 C₅-C₇ 사이클로알킬 에스테르 뿐만 아니라 아릴알킬 에스테르(예: 벤질)도 포함한다. C₁-C₄ 알킬 에스테르가 통상 사용된다. 본 발명의 화합물들의 에스테르는 당분야에 익히 공지된 방법들에 따라 제조될 수 있다.

[0555] 본 발명의 화합물의 약제학적으로 허용되는 아미드의 예는 암모니아, 1급 C₁-C₈ 알킬 아민, 및 2급 C₁-C₈ 디알킬 아민으로부터 유도된 아미드를 포함한다. 2급 아민의 경우, 상기 아민은 또한 하나 이상의 질소 원자를 함유하는 5원 또는 6원 헤테로사이클로알킬 그룹의 형태일 수 있다. 암모니아, C₁-C₃ 1급 알킬 아민 및 C₁-C₂ 디알킬 2급 아민으로부터 유도된 아미드가 통상 사용된다. 본 발명의 화합물의 아미드는 당업자에게 익히 공지된 방법에 따라 제조될 수 있다.

[0556] 용어 "프로드러그"는 체내에서 변형되어 본 발명의 화합물을 제공하는 화합물을 의미한다. 상기 변형은 혈중 가수분해를 통하는 기전과 같은 다양한 기전에 의해 발생할 수 있다. 프로드러그의 사용에 대한 논의는 문헌에 제공된다[참조: T. Higuchi and W. Stella, " Pro-drugs as Novel Delivery Systems, " Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, and in Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987].

[0557] 설명을 위해, 본 발명의 화합물이 카복실산 관능기를 함유하는 경우, 프로드러그는 상기 산 그룹의 수소 원자를, (C₁-C₈)알킬, (C₂-C₁₂)알카노일옥시메틸, 탄소수 4 내지 9의 (알카노일옥시)에틸, 탄소수 5 내지 10의 1-메틸-1-(알카노일옥시)에틸, 탄소수 3 내지 6의 알콕시카보닐옥시메틸, 탄소수 4 내지 7의 1-(알콕시카보닐옥시)에틸, 탄소수 5 내지 8의 1-메틸-1-(알콕시카보닐옥시)에틸, 탄소수 3 내지 9의 N-(알콕시카보닐)아미노메틸, 탄소수 4 내지 10의 1-(N-(알콕시카보닐)아미노)메틸, 3-프탈리딜, 4-크로토놀락토닐, 감마-부티로락톤-4-일, 디-N,N-(C₁-C₂)알킬아미노(C₂-C₃)알킬(예: β-디메틸아미노에틸), 카바모일-(C₁-C₂)알킬, N,N-디(C₁-C₂)알킬카바모일-(C₁-C₂)알킬 및 피페리디노-, 피롤리디노- 또는 모르폴리노(C₂-₃)알킬과 같은 그룹으로 대체함으로써 형성된 에스테르를 포함할 수 있다.

[0558] 유사하게는, 본 발명의 화합물이 알콜 관능기를 포함하는 경우, 프로드러그는 알콜 그룹의 수소 원자를, (C₁-C₆)알카노일옥시메틸, 1-((C₁-C₆)알카노일옥시)에틸, 1-메틸-1-((C₁-C₆)알카노일옥시)에틸, (C₁-C₆)알콕시카보닐옥시메틸, N-(C₁-C₆)알콕시카보닐아미노메틸, 석시노일, (C₁-C₆)알카노일, α-아미노(C₁-C₄)알카노일, 아릴아실 및 α-아미노아실, 또는 α-아미노아실-α-아미노아실(여기서, 각각의 α-아미노아실 그룹은 천연 L-아미노산으로부터 독립적으로 선택된다), -P(O)(OH)₂, -P(O)(O(C₁-C₆)알킬)₂ 또는 글리코실(탄수화물의 헤미아세탈 형태의 하이드록실 그룹을 제거하여 생성시킨 라디칼)과 같은 그룹으로 대체함으로써 형성될 수 있다.

[0559] 본 발명의 화합물은 비대칭 또는 키랄 중심을 함유할 수 있으므로 상이한 입체이성체 형태로 존재한다. 상기 화합물들의 모든 입체이성체 형태 뿐만 아니라 라세믹 혼합물들을 포함하는 이들의 혼합물도 본 발명의 일부를 형성한다는 점을 고려한다. 또한, 본 발명은 모든 기하이성체 및 위치 이성체를 고려한다. 예를 들면, 상기 화합물이 이중결합을 함유하는 경우, 시스 및 트랜스 형태(각각 S 및 E로 표시됨) 뿐만 아니라 혼합물들도 고려된다.

[0560] 부분입체이성체 혼합물과 같은 입체이성체들의 혼합물은 크로마토그래피 및/또는 분별결정과 같은 공지된 방법에 의해 물리 화학적 차이를 토대로 이들의 개별적인 입체화학적 성분들로 분리될 수 있다. 에난티오머들은 또

한 상기 에난티오머 혼합물을 적합한 광학 활성 화합물(예: 알콜)과 반응시킴으로써 부분입체이성체 혼합물로 전환시키고 상기 부분입체이성체들을 분리하며 상기 개별 부분입체이성체들을 상응하는 순수한 에난티오머들로 전환(예: 가수분해)시킴으로써 분리될 수 있다. 또한, 일부 화합물들은 아트로프 이성체(예: 치환된 비아릴)일 수 있다.

- [0561] 본 발명의 화합물은 비용매화 형태로 존재할 뿐만 아니라 물(수화물), 에탄올 등과 같은 약제학적으로 허용되는 용매와의 용매화 형태로 존재할 수도 있다. 본 발명은 용매화 형태와 비용매화 형태를 둘 다 고려하고 포함한다.
- [0562] 본 발명의 화합물들은 상이한 토터머 형태로 존재할 수도 있다. 본 발명의 화합물들의 모든 토터머가 고려된다. 예를 들면, 이미다졸 잔기의 모든 토터머 형태들이 본 발명에 포함된다. 또한, 예를 들면, 상기 화합물들의 모든 케토-에놀 또는 이민-엔아민 형태가 본 발명에 포함된다.
- [0563] 당 분야의 숙련가들은 본원에 포함된 화합물 명칭 및 구조가 한 화합물의 특정한 토터머를 기본으로 할 수 있음을 인지할 것이다. 단 하나의 특정 토터머에 대한 명칭 또는 구조가 사용될 수 있지만, 달리 언급하지 않는 한 모든 토터머가 본 발명에 포함되어야 한다.
- [0564] 또한, 본 발명은 합성 화학자들에게 익히 공지된 것과 같은 실험 기술을 사용하여 시험관내에서 합성되거나 대사, 발효 및 소화 등을 통한 것과 같은 체내 기술을 사용하여 합성된 화합물들을 포함한다. 또한, 본 발명의 화합물은 시험관내 및 체내 기술을 병용하여 합성될 수 있음을 고려한다.
- [0565] 본 발명은 또한 동위원소-표지된 화합물들을 포함하는데, 이는 하나 이상의 원자들이 원자 질량 또는 질량수가 자연 상태에서 일반적으로 발견되는 원자 질량 또는 원자수와 상이한 원자로 대체된다는 사실을 제외하고는 본원에 언급된 것들과 동일하다. 본 발명의 화합물들 내로 혼입될 수 있는 동위원소의 예는 ²H, ³H, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁶O, ¹⁷O, ³¹P, ³²P, ³⁵S, ¹⁸F 및 ³⁶Cl과 같은 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 불소 및 염소의 동위원소를 포함한다.
- [0566] 상기 언급된 동위원소 및/또는 기타 원자의 동위원소를 함유하는 본 발명의 화합물들은 본 발명의 범위 내에 속한다. 본 발명의 특정한 동위원소-표지된 화합물들, 예를 들면, ³H 및 ¹⁴C와 같은 방사선활성 동위원소가 혼입된 화합물들은 약물 및/또는 기질 조직 분포 검정에서 유용하다. 삼중수소, 즉 ³H, 및 탄소-14, 즉 ¹⁴C 동위원소는 제조 및 검측의 용이성으로 인해 특히 바람직하다. 추가로, 중수소, 즉 ²H와 같은 보다 중질의 동위원소로의 치환은 대사 안정성을 더 증가시키는, 예를 들면, 체내 반감기를 증가시키거나 투여 요건을 감소시키는 특정한 치료학적 이점을 제공할 수 있으므로, 일부 상황에서 바람직할 수 있다. 본 발명의 동위원소적으로 표지된 화합물들은 비-동위원소적으로 표지된 시약을 용이하게 입수할 수 있는 동위원소적으로 표지된 시약으로 치환함으로써 통상 제조될 수 있다.
- [0567] 본 발명의 화합물은 결정질 상태 및 무정형 상태를 포함하는 다양한 고체 상태로 존재할 수 있다. 다형체로도 불리우는 상이한 결정질 상태들, 및 본 발명의 무정형 상태들은 본 발명의 일부로서 고려된다.
- [0568] 본 발명의 화합물의 합성에 있어서, 특정한 이탈 그룹을 사용하는 것이 바람직할 수 있다. 용어 "이탈 그룹"("LG")은 일반적으로 친핵성 그룹으로 대체될 수 있는 그룹을 지칭한다. 이러한 이탈 그룹은 당분야에 공지되어 있다. 이러한 이탈 그룹의 예는 할라이드(예: I, Br, F, Cl), 설포네이트(예: 메실레이트, 토실레이트), 설파이드(예: SCH₃), N-하이드록스석신이미드, N-하이드록시벤조트리아졸 등을 포함하지만 이로 제한되지는 않는다. 친핵성 그룹의 예는 아민, 티올, 알콜, 그리냐드 시약, 음이온성 중(예: 알콕사이드, 아마이드, 카바니온) 등을 포함하지만 이로 제한되지 않는다.
- [0569] 본 발명의 화합물은 PI3K 및/또는 mTOR 매개된 질환 및 질병, 예컨대 흑색종, 암종 및 기타 암을 치료하는데 유용하다. 본 발명의 하나의 양태에 있어서, 치료학적 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을, 이를 필요로 하는 환자에게 투여함을 포함하여, 상기 환자에서 PI3K 및/또는 mTOR 효소를 조절하는 방법을 제공한다. 본 발명은 또한 암과 같은 PI3K 및/또는 mTOR 매개된 질환 치료용 약제의 제조를 위한 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 용도에 관한 것이다. 또 다른 양태에 있어서, 본 발명의 화합물 하나 이상을 환자에게 투여할 수 있다. 예를 들면, PI3K 억제제 및 mTOR 억제제, 또는 PI3K 및 mTOR를 둘 다 억제하는 화합물을 포함한 이의 임의의 배합물을 투여할 수 있다.
- [0570] 용어 "이를 필요로 하는 환자"는 PI3K 및/또는 mTOR 매개된 질환 또는 상태를 갖거나 가질 위험이 있는 환자를

의미한다.

- [0571] 용어 "암"은 비조절된 세포 성장을 특징으로 하는 포유류에서의 생리적 상태를 의미한다. 일반적인 계열의 암에는 암종, 림프종, 육종 및 모세포종을 포함한다.
- [0572] 본 발명의 화합물은 암을 치료하는데 사용될 수 있다. 암을 치료하는 방법은, 이를 필요로 하는 환자에게 치료학적 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 투여함을 포함한다.
- [0573] 본 발명의 화합물을 사용하여 치료될 수 있는 암에는, 방광암, 유방암, 결장암, 직장암, 신장암, 간암, 폐암 (소세포 폐암 및 비-소세포 폐암), 식도암, 담낭암, 난소암, 췌장암, 위암, 경부암, 갑상선암, 전립선암 및 피부암 (편평세포암종 포함)과 같은 암종; 림프계의 조혈성 종양 (백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 급성 림프모세포성 백혈병, B-세포 림프종, T-세포 림프종, 호지킨 림프종, 비-호지킨 림프종, 모발세포 림프종 및 버킷 림프종 포함); 골수계의 조혈성 종양(급성 및 만성 골수성 백혈병, 골수 이형성 증후군 및 및 전골수구성 백혈병 포함); 간엽 기원 종양 (섬유육종 및 횡문근육종 및 기타 육종, 예를 들면 연조직육종 및 골육종 포함); 증추 및 말초신경계 종양 (성상세포종, 신경모세포종, 신경아교종 및 신경초종 포함); 및 기타 종양 (흑색종, 정삭피종, 기형암종, 골육종, 색소성 건피종, 각화극세포종, 염상갑상선암 및 카포시 육종 포함)을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 본 발명의 화합물로 치료될 수 있는 기타 암에는 자궁내막암, 두경부암, 신경교모세포종, 악성 복수증 및 조혈성 암을 포함한다.
- [0574] 본 발명의 화합물은 또한 갑상성 과형성증 (특히 그레이브 질환) 및 낭종 (난소 간질의 혈관과증식, 다낭성 난소 증후군 (슈타인-레벤탈 증후군)의 특징)과 같은 과증식성 질환을 치료하는데 유용할 수 있다.
- [0575] 본 발명의 화합물은 또한 다음 질환 및 상태를 치료하는데 사용될 수 있다: 천식, 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD), 폐기종, 건선, 접촉성 피부염, 결막염, 알레르기성 비염, 전신 홍반성 루푸스 (SLE), 케양성 대장염, 크론 질환, 다발성 경화증, 류마티스성 관절염, 염증성 장 질환, 알츠하이머 질환, 죽상경화증 및 헌팅턴 질환.
- [0576] 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 하나 이상의 추가의 약제학적 활성 화합물/제제와 함께 투여될 수 있다. 특정의 양태에서, 추가의 약제학적 활성제는 암 치료에 사용될 수 있는 제제이다. 예를 들면, 추가의 약제학적 활성제는 항종양성 제제, 항혈관형성제, 화학치료제 및 펩티드성 암 치료제로부터 선택될 수 있다. 또 다른 양태에 있어, 항종양성 제제는 항생제형 제제, 알킬화제, 항대사성 제제, 호르몬성 제제, 면역글로불린 제제, 인터페론형 제제, 키나제 억제제, 기타 개개의 제제 및 이들의 배합물로부터 선택된다. 추가의 약제학적 활성 화합물 /제제는 전통적인 소형 유기 화학 분자일 수 있거나, 단백질, 항체, 펩티마이드, DNA, RNA와 같은 거대분자 또는 이같은 거대분자의 단편일 수 있다.
- [0577] 암의 치료에 사용될 수 있고 본 발명의 하나 이상의 화합물과 배합하여 사용될 수 있는 특정한 약제학적 활성제의 예는 메토티렉세이트; 타목시펜; 플루오로우라실; 5-플루오로우라실; 하이드록시우레아; 머캅토피린; 시스플라틴; 카보플라틴; 다우노루비신; 독소루비신; 에토포사이드; 빈블라스틴; 빈크리스틴; 팍시탁셀; 티오구아닌; 이다루비신; 닥티노마이신; 이마티니브; 겐시타빈; 알트레타민; 아스파라기나제; 블레오마이신; 카페시타빈; 카르무스틴; 클라디브린; 사이클로포스파민; 시타라빈; 데카라진; 도세탁셀; 이다루비신; 이포스파마이드; 이리노테칸; 플루다라빈; 미토스마이신; 미톡산; 미톡산트론; 토포테칸; 비도렐빈; 아드리아마이신; 미트람; 이미퀴모드; 알렘투즈마브; 액세메스탄; 베바시주마브; 세톡시마브; 아자시티딘; 클로파라빈; 데시타빈; 데사티니브; 텍스라족산; 도세탁셀; 에피루비신; 옥살리플라틴; 에를로티니브; 탈록시펜; 폴베스트란트; 레트로졸; 게피티니브; 겐투주마브; 트라스투주마브; 게피티니브; 익사베필론; 라파티니브; 레날리도마이드; 아미노레볼린산; 테모졸로마이드; 벨라라빈; 소라페니브; 닐로티니브; 페가스파르가제; 페메트렉세드; 리톡시마브; 다사티니브; 탈리도마이드; 백사로텐; 템시롤리무스; 보르테조미브; 보리노스타트; 카페시타빈; 졸레드론산; 아나스트로졸; 수니티니브; 아프레피탄트 및 벨라라빈, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다.
- [0578] 암의 치료에 사용될 수 있고 본 발명의 하나 이상의 화합물과 배합하여 사용될 수 있는 추가의 약제학적 활성제의 예는 에포에틴 알파(Alfa); 다르베보에틴 알파; 파니투무마브; 페그필그라스티미; 팔리페르민; 필그라스티미; 데노수마브; 안세스탐; AMG 102; AMG 386; AMG 479; AMG 655; AMG 745; AMG 951; and AMG 706, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다.
- [0579] 본 발명의 화합물은 오심(nausea)을 치료하는 약제학적 활성제와 배합하여 사용될 수 있다. 오심을 치료하는데 사용될 수 있는 제제의 예는 드로나비닐; 그라니세트론; 메토클로프라마이드; 온단세트론; 및 프로클로르페라진; 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다.
- [0580] 또한, 본 발명의 화합물은 다음과 같은 암 치료에 사용될 수 있는 기타 제제와 배합하여 사용될 수 있다: 아세

만난; 아클라루비신; 알테스류킨; 알리트레티노인; 아미포스틴; 암루비신; 암사크린; 아나그렐라이드; 아르글라빈; 삼산화비소; BAM 002(공급원: Novelos); 비칼루타마이드; 브록수리딘; 셀모류킨; 세트로렐릭스; 클라드리빈; 클로트리마졸; DA 3030(공급원: Dong-A); 다클리주마브; 테니류킨 디프티톡스; 데슬로렐린; 딜라젯; 도쿄사놀; 독세르칼시페롤; 독시플루리딘; 브로모크립틴; 시타라빈; HIT 디클로페낙; 인터페론 알파; 트레티노인; 에펠포신; 에드레콜로마브; 에플로르니틴; 에미테푸르; 에피루비신; 에포에틴 베타; 에토포사이드 포스페이트; 엑시슬린드; 파드로졸; 피나스테라이드; 플루다라빈 포스페이트, 포르메스탄; 포테무스틴; 질산갈륨; 겐투주마브 조가마이신; 지메라실/오테라실/테가푸르 배합물; 글리코핀; 고세렐린; 헵타플라틴; 인간 용모성 고나도트로핀; 인간 태아 알파 페토프로테인; 이반드론산; 인터페론 알파; 천연형 인터페론 알파; 인터페론 알파-2; 인터페론 알파-2a; 인터페론 알파-2b; 인터페론 알파-N1; 인터페론 알파-n3; 인터페론 알파콘-1; 천연형 인터페론 알파; 인터페론 베타; 인터페론 베타-1a; 인터페론 베타-1b; 천연형 인터페론 감마; 인터페론 감마-1a; 인터페론 감마-1b; 인터류킨-1 베타; 요벤구안; 이르소글라딘; 란레오타이드; LC 9018(공급원: Yakult); 레플루노마이드; 레노글라스티م; 렌티난 설페이트; 레트로졸; 백혈구 알파 인터페론; 류프로렐린; 레바미솔 + 플루오로우라실; 리아로졸; 로바플라틴; 로니다민; 로바스타틴; 마소프로콜; 멜라르소프롤; 메토클로프라마이드; 미페프리스톤; 밀테포신; 미리모스틴; 불일치 이중가닥 RNA; 미토구아존; 미토락톨; 미톡산트론; 몰그라모스틴; 나파렐린; 날록손 + 펜타조신; 나르토그라스티م; 네다플라틴; 닐루타마이드; 노스카핀; 신규한 적혈구형성 자극 단백질; NSC 631570 옥트레오타이드; 오프렐베킨; 오사테론; 파클리탁셀; 파미드론산; 페그인터페론 알파-2b; 펜토산 폴리설페이트 나트륨; 펜토스타틴; 피시바닐; 피라루비신; 토끼 항흉선세포 다클론성 항체; 폴리에틸렌 글리콜 인터페론 알파-2a; 포르피머 나트륨; 랄티트렉세드; 라스부리카세; 레늄 Re 186 에티드르네이트; RII 레틴아미드; 로무르타이드; 사마륨(153 Sm) 텍시드르납; 사르그라모스틴; 시조피란; 소부족산; 소네르민; 스트로튬-89 클로라이드; 수라민; 타소네르민; 타자로텐; 테가푸르; 테모포르핀; 테니포사이드; 테트라클로로데카옥사이드; 티말파신; 티로트로핀 알파; 토레미펜; 토시투모마브-요오드 131; 트레오셀판; 트레티노인; 트리로스탄; 트리메트렉세이트; 트립토펀; 천연형 중앙 신생 인자 알파; 우베니멕스; 방광암 백신; 마루야마 백신; 흑색종 용해물 백신; 발루비신; 베르테포르핀; 비롤리진; 지노스타틴 스티말라머; 아바렐릭스; AE 941(공급원: Aeterna); 암바무스틴; 항감작 올리고뉴클레오타이드; bcl-2(공급원: Genta); APC 8015(공급원: Dendreon); 텍사미노글루테티마이드; 디아지쿠온; EL 532(공급원: Elan); EM 800(공급원: Endorecherche); 에닐우라실; 에타니다졸; 펜레티나이드; 필그라스티م SD01(공급원: Amgen); 갈로시타빈; 가스트린 17 임뮤노겐; HLA-B7 유전자 요법(공급원: Vical); 과립성백혈구 대식세포 콜로니 자극 인자; 히스타민 디하이드로클로라이드; 이브리투모마브 티옥세탄; 일로마스타트; IM 862(공급원: Cytran); 인터류킨-2; 이프록시펜; LDI 200(공급원: Milkhaus); 레리디스틴; 린투주마브; CA 125 단클론성 항체(MAb)(공급원: Biomira); 암 MAb(공급원: Japan Pharmaceutical Development); HER-2 및 Fc MAb(공급원: Medarex); 유전자형 105AD7 MAb(공급원: CRC Technology); 유전자형 CEA MAb(공급원: Trilex); LYM-1-요오드 131MAb(공급원: Techniclone); 다형성 상피 뮤신-이트림 90 MAb(공급원: Antisoma); 마리마스탯; 메노가릴; 미투모마브; 모텍사핀 가돌리늄; MX 6(공급원: Galderma); 놀라트렉세드; P 30 단백질; 페그비소만트; 포르피로마이신; 프리노마스탯; RL 0903(공급원: Shire); 루비테칸; 사트라플라틴; 나트륨 페닐아세테이트; 스파르포스산; SRL 172(공급원: SR Pharma); SU 5416(공급원: Pfizer); TA 077(공급원: Tanabe); 테트라티오몰리브데이트; 탈리블라스틴; 트롬보포이에틴; 주석 에틸 에티오프루린; 티라파자민; 암 백신(공급원: Biomira); 흑색종 백신(공급원: New York University); 흑색종 백신(공급원: Sloan Kettering Institute); 흑색종 중앙세포 용해질 백신(공급원: New York Medical College); 바이러스성 흑색종 세포 용해물 백신(공급원: Royal Newcastle Hospital); 또는 발스포다르. 상기 언급된 제제들은 필요한 경우 약제학적으로 허용되는 염으로서 투여될 수도 있음을 유의한다.

- [0581] 본 발명의 화합물은 방사선 치료, 호르몬 치료, 수술 및 면역 치료와 병용하여 사용될 수 있으며, 상기 치료들은 당업자에게 익히 공지되어 있다.
- [0582] 본원에 언급된 모든 환자 및 기타 공보는 본원에 의해 참조로 인용된다.
- [0583] 실시예
- [0584] 하기 제시한 실시예들은 본 발명의 특정 양태를 설명한다. 이들 실시예는 대표적인 것을 나타내며 어떠한 방식으로든 특허청구범위를 제한할 의도가 없다. 하기 특정 실시예에 대한 출발 물질은 별도의 언급이 없는 한 시판 공급원으로부터 통상 입수할 수 있다. 도움이 되는 경우, 시판 공급원이 특정하게 지시될 수 있다.
- [0585] 검정 방법:
- [0586] 별도의 언급이 없는 한, HPLC 분석 및 액체 크로마토그래피-질량 분광분석법(LC-MS) 과정을 하기 2개의 컬럼 및

방법 중의 하나를 사용하여 아질런트 모델(Agilent Model) 1100 시스템 상에서 수행되었다:

- [0587] (A) 조르박스(Zorbax) SB-C₈(5 μ) 역상 컬럼(4.6 x 150 mm)(공급원: Agilent Technologies)을 사용하여 약 1.50mL/min의 유속으로 30°C에서 수행되었다. 상기 이동 상은 5% 내지 100% ACN의 11분 구배로 용매 A(H₂O/0.1% TFA) 및 용매 B(ACN/0.1% TFA)를 사용했다. 상기 구배는 2분의 5% ACN복귀 및 약 2.5분의 재평형(플러쉬)으로 이어졌다.
- [0588] (B) 동일한 용매 시스템의 5 μ, 50 x 2.0 mm 컬럼, 유속 0.8mL/min으로 시너지(Synergy) MAX-RP를 사용하고, 구배는 처음 2분 동안 10% 내지 100% B에 이어서 1.8분 동안 100% B에 이어서 0.2분에 걸쳐서 10% B로 복귀했다.
- [0589] LC-MS 방법:
- [0590] 샘플들은 30°C에서 XDB-C₈(3.5 μ) 역상 컬럼(4.6 x 75 mm)(공급원: Agilent Technologies)을 갖는 아질런트 모델 -1100 LC-MSD 시스템 상에서 수행되었다. 상기 유속은 일정하며 약 0.75mL/min 내지 약 1.0mL/min의 범위였다.
- [0591] 상기 이동상은 용매 A(H₂O/0.1% HOAc) 및 용매 B(ACN/0.1% HOAc)의 혼합물을 사용하며 10% 용매 B로부터 90% 용매 B로의 구배에 대해 9분의 시간이 소요되었다. 상기 구배는 0.5분 기간의 10% 용매 B 복귀 및 2.5분의 상기 컬럼의 10% 용매 B 재평형(플러쉬)로 이어졌다.
- [0592] 제조용 HPLC 방법:
- [0593] 지시되는 경우, 관심 화합물은 하기 3개의 컬럼 및 방법 중의 하나를 사용하는 길슨(공급원: Gilson, 미국 위스콘신주 미들턴 소재) 작업소를 사용하는 역상 HPLC를 통해 정제되었다:
- [0594] (A) 50mL/min에서 50 x 100 mm 컬럼(워터스, 엑스테라, C18, 5 μ, 공급원: Waters, 미국 매사추세츠주 밀포드 소재) 사용. 상기 사용된 이동 상은 용매 A(농축 NH₄OH 로 조절된 pH 약 10에서의 H₂O/10 mM 탄산암모늄) 및 용매 B(85:15 ACN/물, 농축 NH₄OH 로 조절된 pH 약 10에서의 10 mM 탄산암모늄)의 혼합물이었다. 각각의 정제 수행은 40% 용매 B로부터 100% 용매 B까지의 10분 구배를 사용한 후 100% 용매 B의 5분 유동으로 이어졌다. 상기 구배는 2분의 40% 용매 B 복귀로 이어졌다.
- [0595] (B) 20mL/min에서 20 x 50 mm 컬럼 사용. 상기 사용된 이동 상은 용매 A(H₂O/0.1% TFA) 및 용매 B(ACN/0.1% TFA)의 혼합물이고 5% 용매 B로부터 100% 용매 B로의 10분 구배를 가졌다. 상기 구배 후 2분의 5% ACN 복귀로 이어졌다.
- [0596] (C) 100mL/min에서 100 x 50 mm 컬럼(Gemini, 10 μ, C18, 공급원: Phenomenex, 미국 캘리포니아주 토렌스 소재) 사용. 상기 사용되는 이동 상 및 용매 시스템은 방법 B에서와 동일했다. 상기 시간 구배는 28분에 걸쳐 10% 내지 100% 용매 B였고, 이후, 2분의 10% 용매 B복귀로 이어졌다.
- [0597] 양성자 NMR 스펙트럼:
- [0598] 달리 언급하지 않는 한, 모든 ¹H NMR 스펙트럼은 바리안(Varian) 계열의 머큐리(Mercury) 300 MHz 계기(공급원: Varian, 미국 캘리포니아주 팔로 알토 소재) 또는 부루커(Bruker) 계열의 400MHz 계기(공급원: Bruker, 미국 매사추세츠주 빌러리카 소재) 상에서 측정된다. 이와 같이 특성화되는 경우, 모든 관찰되는 테트라메틸실란(TMS) 또는 지시된 적합한 용매 중의 기타 내부 기준으로부터의 하장(downfield) 백만분율(ppm)로서 보고된다.
- [0599] 질량 스펙트럼(MS):
- [0600] 달리 지시되지 않는 한, 출발 물질, 중간체 및/또는 예시 화합물에 대한 모든 질량 스펙트럼은(M+H⁺) 또는(M-H⁻) 분자 이온을 갖는 질량/전하(m/z)로서 보고된다. 보고된 분자 이온은 전기분무 검측법에 의해 획득되었다. 브롬 등과 같은 동위원소 원자를 갖는 화합물은 당업자에 의해 이해되는 바와 같이 상기 검측된 동위원소 패턴에 따라 보고된다.

[0601]	하기 약어가 본원에서 사용될 수 있다:	
[0602]	~	약
[0603]	+ve 또는 pos.ion	양이온
[0604]	Δ	열
[0605]	Ac	아세틸
[0606]	Ac ₂ O	아세트산 무수물
[0607]	ACN	아세토니트릴
[0608]	A-phos, Am-Phos	(비스[4-디-3급-부틸포스피노)-N,N-디메틸아닐린] 팔라듐 디클로라이드)
[0609]	Aq	수성
[0610]	ATP	아데노신 5'-트리포스페이트
[0611]	BOC	3급-부틸옥시카보닐
[0612]	Bu	부틸
[0613]	Bz	벤질
[0614]	Calcd 또는 Calc'd	계산치
[0615]	Conc.	농축된
[0616]	DCM	디클로로메탄
[0617]	DEA	디에틸아민
[0618]	DIEA	디이소프로필에틸아민
[0619]	DMAP	4-디메틸아미노피리딘
[0620]	DME	디메톡실 에틸 에테르
[0621]	DMF	N,N-디메틸포름아미드
[0622]	DMSO	디메틸 설펡사이드
[0623]	DTT	디티오프레이틀
[0624]	ESI 또는 ES	전기분무 이온화
[0625]	Et	에틸
[0626]	Et ₂ O	디에틸 에테르
[0627]	Et ₃ N	트리에틸아민
[0628]	EtOAc	에틸 아세테이트
[0629]	EtOH	에틸 알콜
[0630]	FBS	태아 소 혈청
[0631]	g	그램
[0632]	h	시간
[0633]	HCO ₂ H	포름산
[0634]	Hex	헥산
[0635]	HOAc	아세트산

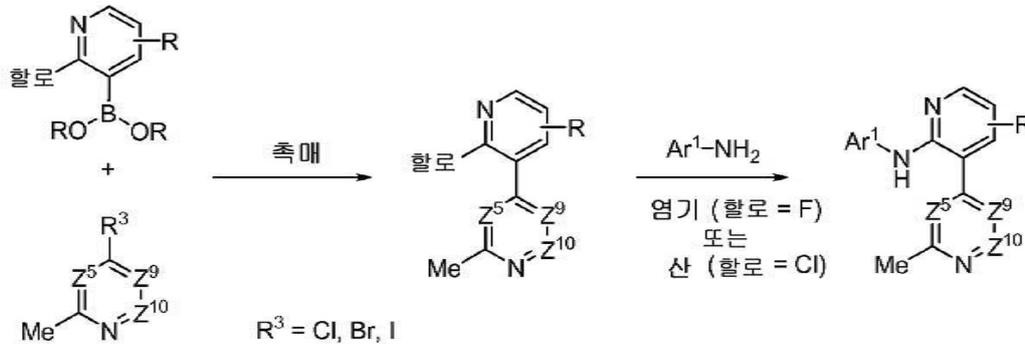
[0636]	HPLC	고압 액체 크로마토그래피
[0637]	IPA 또는 iPrOH	이소프로필 알콜
[0638]	iPr ₂ NEt	N-에틸 디이소프로필아민
[0639]	KOAc	칼륨 아세테이트
[0640]	LCMS, LC-MS 또는 LC/MS	액체 크로마토그래피 질량 분광분석법
[0641]	LDA	리튬 디이소프로필아미드
[0642]	LHMDS 또는 LiHMDS	리튬 헥사메틸디실라자이드
[0643]	LiTMP	리튬 테트라메틸피페리다이드
[0644]	m/z	전하로 나눈 질량
[0645]	mCPBA	m-클로로퍼옥시벤조산
[0646]	Me	메틸
[0647]	MeCN	아세토니트릴
[0648]	MeI	요오도메탄
[0649]	MeOH	메틸 알콜
[0650]	mg	밀리그램
[0651]	min	분
[0652]	mL	밀리리터
[0653]	MS	질량 스펙트럼
[0654]	MsCl	메실클로라이드
[0655]	NaHMDS	나트륨 헥사메틸디실라자이드
[0656]	NaOtBu	나트륨 3급-부톡사이드
[0657]	NBS	N-브로모석신이미드
[0658]	NMO	N-메틸모르폴린-N-옥사이드
[0659]	NMP	1-메틸-2-피롤리디논
[0660]	NMR	핵자기 공명
[0661]	Pd ₂ dba ₃	트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)
[0662]	PMB	파라메톡시벤질
[0663]	RT 또는 rt	실온
[0664]	Sat. 또는 sat'd 또는 satd	포화
[0665]	SFC	초임계 유체 크로마토그래피
[0666]	TFA	트리플루오로아세트산
[0667]	TPAP	테트라프로필암모늄 퍼루테네이트
[0668]	Tris	트리스(하이드록시메틸)아미노메탄
[0669]	크산트포스	(9,9-디메틸-9H-크산텐-4,5-디일)비스(디페닐포스핀)

[0670] X-Phos 2-디사이클로헥실포스포노-2',4',6'-트리이소프로필-1,1'-비페닐

[0671] 달리 언급되지 않는 한, 기술된 고체 시약의%는 총 중량에 대한 중량%이고, 용매의%는 총 용적에 대한 용적%로 기술된다.

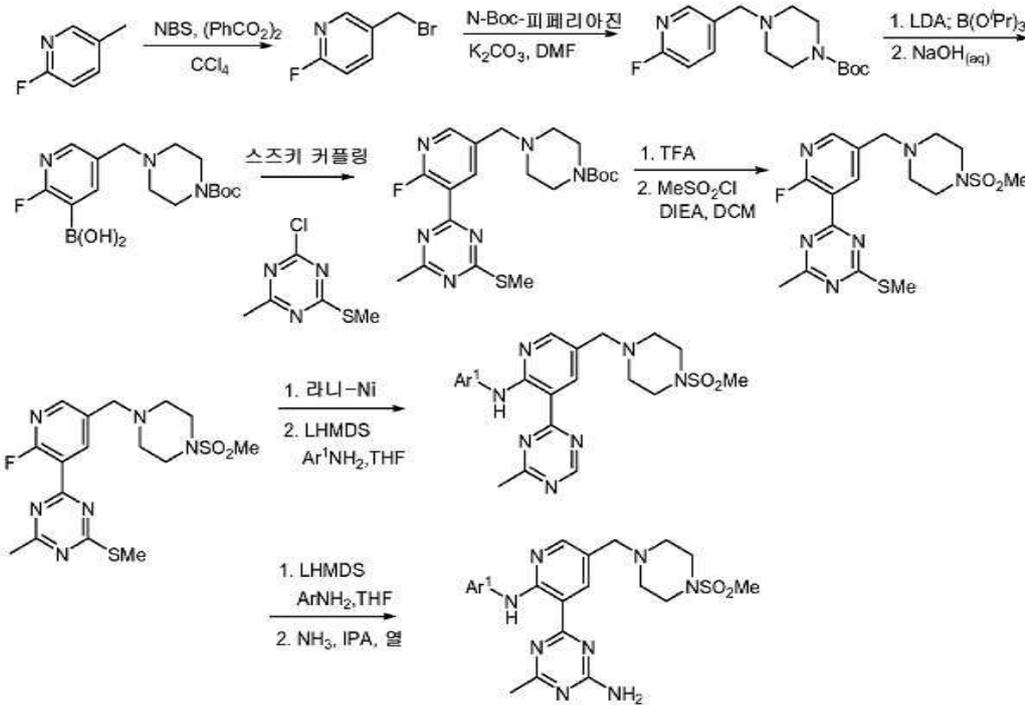
[0672] 합성 반응식

[0673] 반응식 1



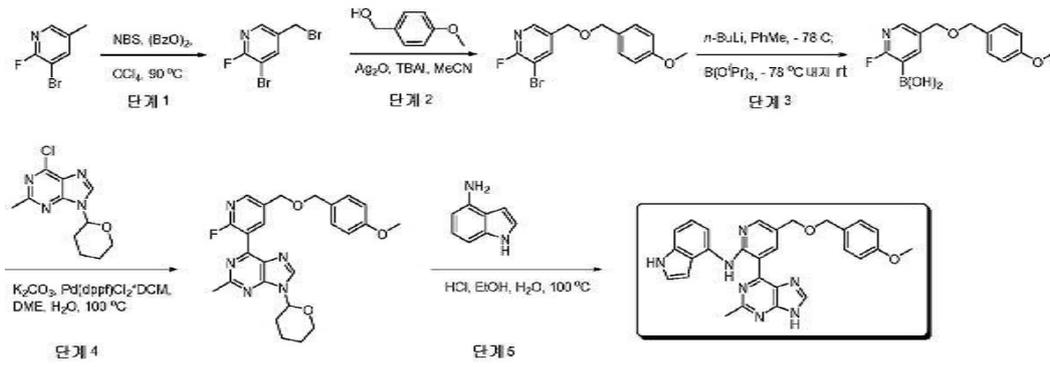
[0674]

[0675] 반응식 2



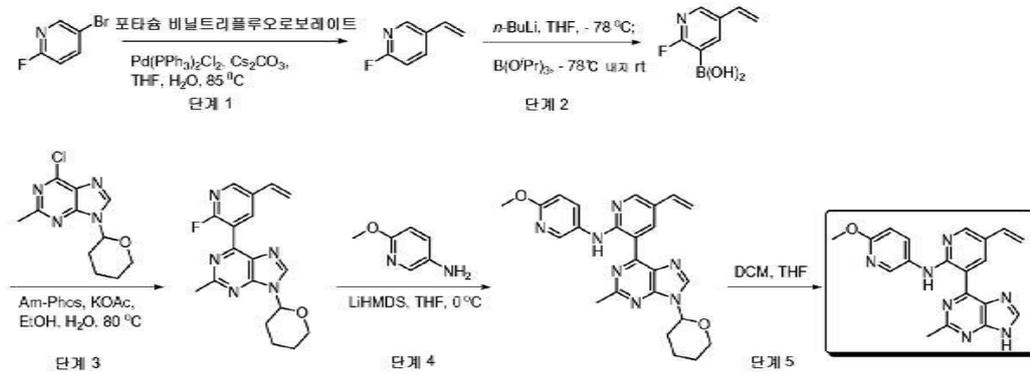
[0676]

[0677] 반응식 3



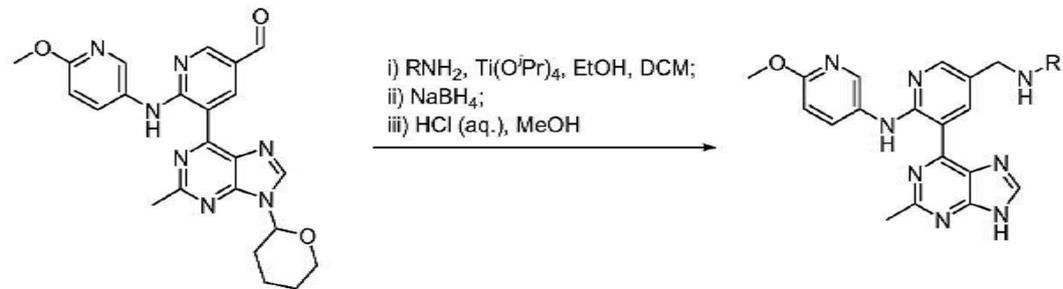
[0678]

[0679] 반응식 4



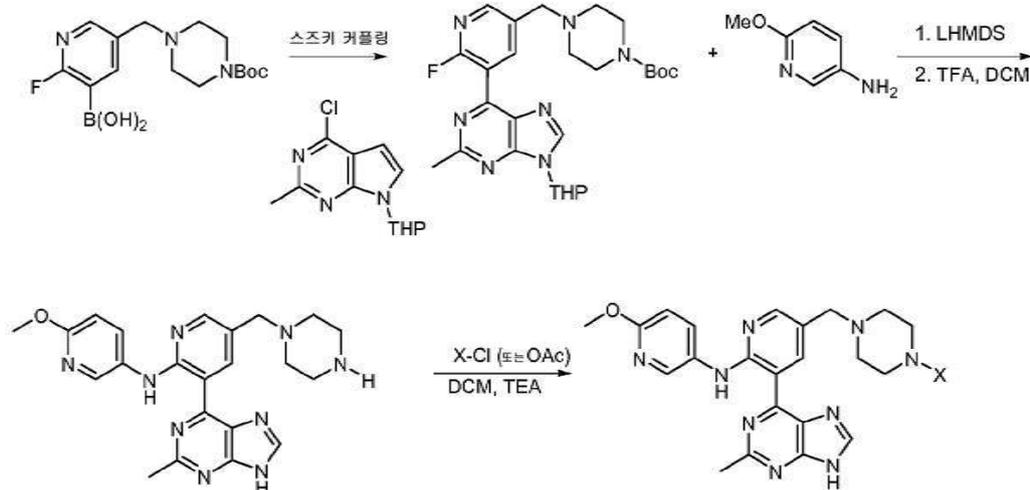
[0680]

[0681] 반응식 5



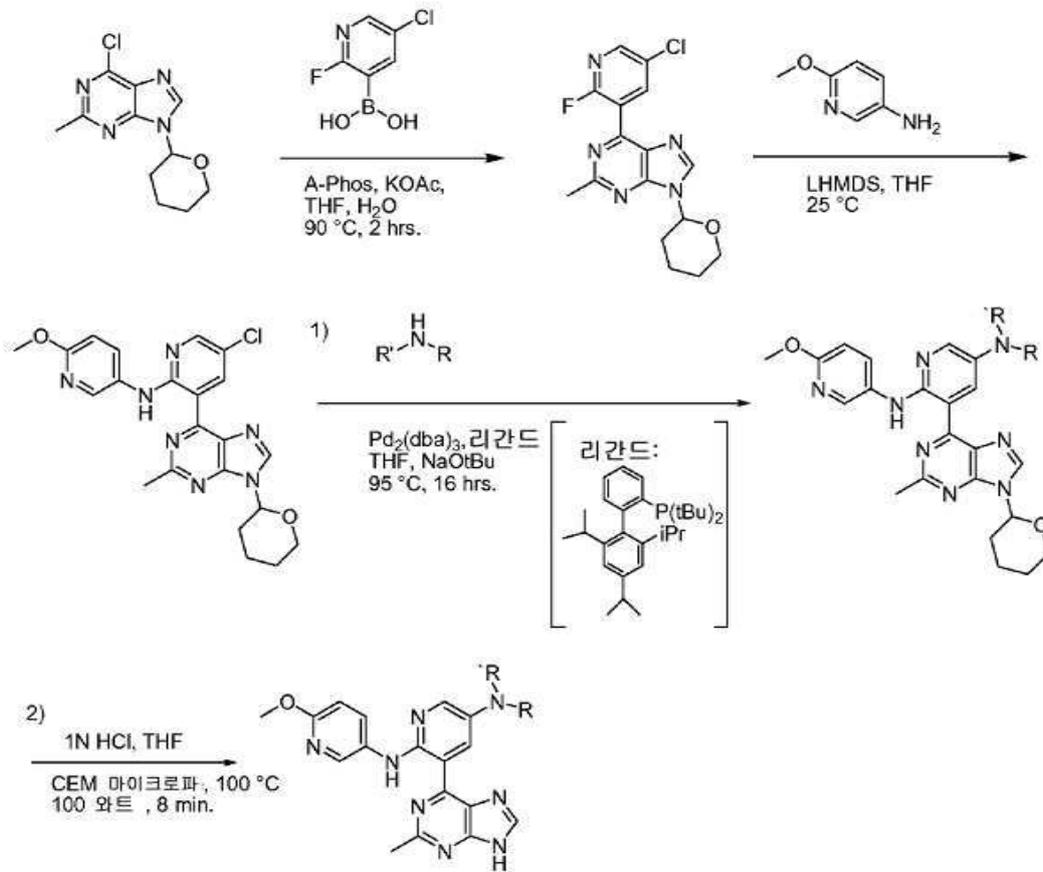
[0682]

[0683] 반응식 6



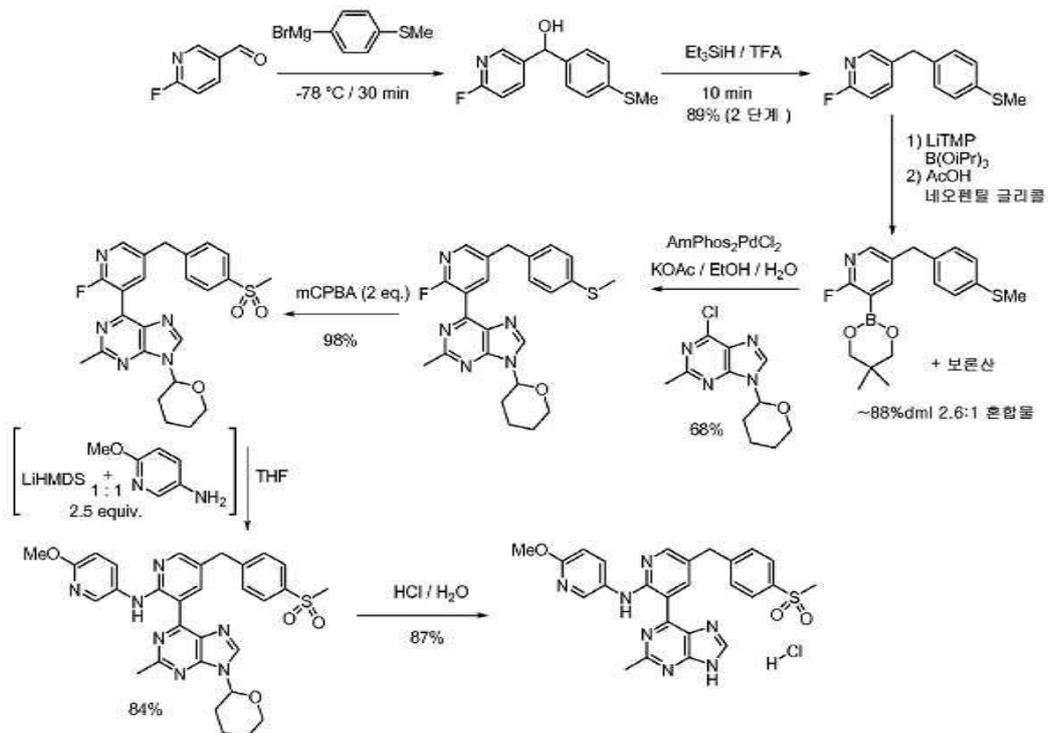
[0684]

[0685] 반응식 7



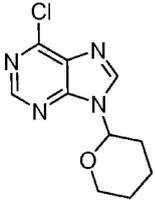
[0686]

[0687] 반응식 8



[0688]

[0689] 실시예 1. 6-클로로-9-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-9H-퓨린

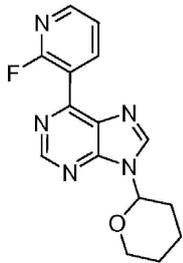


[0690]

[0691] EtOAc(250mL) 중의 6-클로로-9H-퓨린(25.36g, 164mmol)(공급원: Alfa Aesar, 미국 매사추세츠주 와드 힐 소재) 및 4-메틸벤젠설포산(0.565g, 3.28mmol)의 현탁액은 3,4-디하이드로-2H-피란(44.9mL, 492mmol)으로 처리하였다. 상기 혼합물을 90℃에서 가열하고, 상기 고체를 1시간에 걸쳐서 서서히 용해시켰다. 상기 플라스크를 상기 오일욕으로부터 회수하고, 상기 탁한 황색 용액을 여과하고 진공에서 농축시켰다.

[0692] 상기 담황색 잔류물을 DCM 중에 용해시키고 플래쉬 크로마토그래피(50% EtOAc/헥산)(1 L 실리카/4 L 용매)에 의해 정제하여 6-클로로-9-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-9H-퓨린(38.90g, 99% 수율)을 무색 오일로서 수득하고 이를 서서히 결정화시켰다. ¹H NMR(400 MHz, d6-DMSO) δ 8.91(s, 1 H), 8.82(s, 1 H), 5.80(d, 1 H), 4.04(m, 1 H), 3.75(m, 1 H), 2.35(m, 1 H), 2.01(m, 2 H), 1.76(m, 1 H), 1.62(m, 2 H).

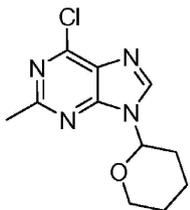
[0693] 실시예 2. 6-(2-플루오로피리딘-3-일)-9-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-9H-퓨린



[0694]

[0695] 디옥산(54mL) 중의 6-클로로-9-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-9H-퓨린(1)(6.00g, 25.1mmol)의 용액을 순차적으로 물(7.2mL), 2-플루오로피리딘-3-일보르산(공급원: Asymchem Laboratories, Inc., 미국 노스캐롤라이나주 모리스빌 소재)(5.31g, 37.7mmol), 탄산나트륨 1수화물(9.35g, 75.4mmol) 및 PdCl₂(dppf)(공급원: Strem Chemicals, Inc., 미국 매사추세츠주 뉴베리포트 소재)(0.616g, 0.754mmol)로 처리하였다. 상기 교반된 혼합물을 탈기시키고(진공/질소 교대 적용) 질소하에 100℃에서 10시간 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 냉각시키고 물(400mL)로부터 EtOAc(500mL) 내로 추출하였다. 상기 수성층을 EtOAc(200mL)로 추출하고 상기 조합된 유기 추출물을 건조시키고(MgSO₄) 셀라이트(Celite)® (규조토)를 통해 여과하고 농축시켰다. 상기 미정제 생성물을 작은 부피의 DCM에 용해시키고 플래쉬 크로마토그래피(50% 내지75% 내지100% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 6-(2-플루오로피리딘-3-일)-9-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-9H-퓨린(3.96g, 53% 수율)을 희백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, d6-DMSO) δ 9.11(s, 1 H), 8.91(s, 1 H), 8.58(m, 1 H), 8.49(s, 1 H), 7.62(m, 1 H), 5.85(d, 1 H), 4.05(m, 1 H), 3.75(m, 1 H), 2.38(m, 1 H), 2.05(m, 2 H), 1.79(m, 1 H), 1.61(m, 2 H).

[0696] 실시예 3. 6-클로로-2-메틸-9-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-9H-퓨린



[0697]

[0698] 단계 1. 6-클로로-2-메틸피리미딘-4,5-디아민

[0699] 2-메틸-4,6-디클로로-5-아미노피리미딘(공급원: Aldrich, 1.05g) 및 수산화암모늄(3.0mL, 공급원: J.T. Baker, 미국 뉴저지주 필립스부르크 소재, 28.0% - 30.0%)을 마이크로파 바이알에 넣었다. 상기 바이알을 밀봉하고 CEM

마이크로파 반응기(공급원: CEM Corporation, 미국 노스캐롤라이나주 매튜스 소재) 속에서 120℃ 및 40와트에 서 25분 동안 가열하였다. 상기 반응물을 실온으로 냉각시켰다. 이러한 과정을 동일한 반응 조건하에 하기 양의 2-메틸-4,6-디클로로-5-아미노피리미딘을 사용하여 총 9회 반복하였다:

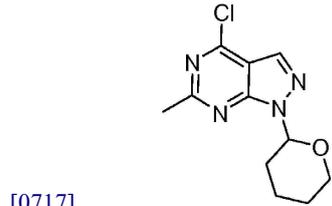
- [0700] 수행 2: 1.027 g, 2.5mL의 수산화암모늄.
- [0701] 수행 3: 1.034g, 2.5mL의 수산화암모늄.
- [0702] 수행 4: 1.118g, 2.6mL의 수산화암모늄.
- [0703] 수행 5: 1.117g, 2.5mL의 수산화암모늄.
- [0704] 수행 6: 1.149g, 2.7mL의 수산화암모늄.
- [0705] 수행 7: 1.264g, 2.6mL의 수산화암모늄.
- [0706] 수행 8: 1.106g, 2.6mL의 수산화암모늄.
- [0707] 수행 9: 1.075g, 2.7mL의 수산화암모늄.
- [0708] 모든 수행물을 합하고 농축시켜 단계 2로 보냈다. MS(ESI 양이온) m/z: 159. C₅H₇CIN₄에 대한 정확한 질량 계산치: 158.
- [0709] 단계 2. 6-클로로-2-메틸-9H-퓨린
- [0710] 6-클로로-2-메틸피리미딘-4,5-디아민(8.89g, 56.1mmol, 단계 1로부터의 물질)을 환류 응축기가 장착된 플라스크 속에서 에틸 오르토포르메이트(100mL, 601mmol) 중에 현탁시키고 예열된 오일욕(100℃) 속에 넣고 75분 동안 교반하였다. 이어서, 상기 반응물을 실온으로 냉각시키고 핵산으로 처리하며 여과시켰다. 상기 고체를 핵산으로 세척하고 수집하며 단계 3으로 보냈다. MS(ESI 양이온) m/z: 169. C₆H₅CIN₄에 대한 정확한 질량 계산치: 168.
- [0711] 단계 3. 6-클로로-2-메틸-9-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-9H-퓨린
- [0712] 6-클로로-2-메틸-9H-퓨린(9.45g, 56mmol, 단계 2로부터의 물질)을 DCM(100mL) 중에 현탁시키고, p-톨루엔설폰산(공급원: Acros Organics, 벨기에 지일 소재, 아세트산 중의 12%, 0.90mL, 5.6mmol) 및 2,3-디하이드로피란(6.6mL, 73mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 플라스크에 환류 응축기를 장착하고 예열된 오일욕(50℃)에 넣고 질소하에 30분 동안 교반하였다. 이어서, 상기 반응물을 실온으로 냉각시키고 밤새 교반하였다. 밤새 교반한 후, 상기 반응물을 DCM으로 희석시키고 포화 중탄산나트륨(75mL)으로 처리하였다. 상기 층들을 분리시키고, 상기 수성 상을 DCM으로 추출하였다. 상기 유기 추출물을 합하고 황산나트륨 상에서 건조시키며 여과하며 농축시키고, 45℃(수욕중에서)에 이어서 실온에서, 이후 60℃에서, 최종적으로 다시 실온에서 고진공하에 건조시켜 6-클로로-2-메틸-9-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-9H-퓨린(13.73g, 3단계에 걸쳐서 97%)을 수득하였다. MS(ESI 양이온) m/z: 253. C₁₁H₁₃CIN₄O에 대한 정확한 질량 계산치: 252. ¹H NMR(CDC₁₃, 400 MHz) δ 8.26(s, 1H), 5.78(d, J = 10.56 Hz, 1H), 4.19(d, J = 11.93 Hz, 1H), 3.84 - 3.76(m, 1H), 2.80(s, 3H), 2.20 - 1.96(m, 3H), 1.89 - 1.64(m, 3H).
- [0713] 실시예 4. 6-(2-플루오로피리딘-3-일)-2-메틸-9-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-9H-퓨린



- [0714]
- [0715] N₂ 대기 하에 6-클로로-2-메틸-9-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-9H-퓨린(3)(531.6mg, 2104 μmol), 2-플루오로피리딘-3-일보론산(공급원: Asymchem Laboratories, Inc., 미국 노스캐롤라이나주 모리스빌)(596mg, 4230 μmol), 칼륨 아세테이트(629mg, 6409 μmol) 및 비스(디-3급-부틸(4-디메틸아미노페닐)포스핀)디클로로팔라듐(II)(공급원: Aldrich, 미국 미주리주 세인트 루이스 소재)(37.2mg, 52.6 μmol)의 혼합물을 EtOH(5.0mL) 및 H₂O(1.0mL)에

현탁시키고 탈기시키며 온화한 환류에서 2시간 동안 가열하였다. LCMS가 반응이 종결되었음을 지시하였다. 상기 혼합물을 포화 수성 NaHCO_3 에 붓고 EtOAc 내로 추출하였다. 상기 EtOAc 추출물을 건조시키고(MgSO_4) 농축시켜 플래쉬 크로마토그래피(EtOAc)에 의해 정제하여 6-(2-플루오로피리딘-3-일)-2-메틸-9-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-9H-퓨린(519mg, 78.7% 수율)을 담황색 오일로서 수득하고 결정화하여 Et_2O 로 트리테이션(trituration)시 백색 고체를 수득하였다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 8.79(s, 1 H); 8.46 - 8.53(m, 1 H); 8.43 - 8.46(m, 1 H); 7.55 - 7.62(m, 1 H); 5.78 - 5.85(m, 1 H); 4.00 - 4.08(m, 1 H); 3.70 - 3.80(m, 1 H); 2.78(s, 3 H); 2.26 - 2.40(m, 1 H); 1.95 - 2.06(m, 2 H); 1.72 - 1.87(m, 1 H); 1.56 - 1.67(m, 2 H). m/z (ESI, 양이온) 314.0(M+H)⁺.

[0716] 실시예 5. 4-클로로-6-메틸-1-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘



[0717]

[0718] LDA는 헥산(공급원: Aldrich, 미국 미주리주 세인트 루이스 소재)(14.7mL, 36.8mmol) 중의 n-부틸리튬, 2.5 M 용액을 빙욕 중에 냉각된 THF(40mL) 중의 N,N-디이소프로필아민(5.42mL, 38.4mmol)에 한 방울씩 첨가함으로써 제조하였다. 상기 LDA 용액은 -78°C로 냉각시키고, THF(50mL) 중의 4,6-디클로로-2-메틸피리미딘(공급원: Aldrich, 미국 미주리주 세인트 루이스 소재)(5.448g, 33.4mmol)의 용액을 1시간에 걸쳐서 첨가하였다. 암색 용액이 수득되었다. THF(20mL) 중의 N-메틸-N-(2-피리딜)포름아미드(공급원: TCI Tokyo Kasei Kogyo Co., Ltd.)(4.80mL, 40.1mmol)의 용액을 -78°C에서 20분에 걸쳐서 상기 용액에 한 방울씩 첨가하였다. 상기 생성된 용액을 30분 동안 교반한 다음, -78°C에서 10분에 걸쳐서 한 방울씩 첨가된 THF(20mL) 중의 아세트산(2.10mL, 36.8mmol)의 용액으로 퀴칭시켰다. 상기 용액을 -78°C에서 30분 동안 교반하였다.

[0719] 상기 생성된 4,6-디클로로-2-메틸피리미딘-5-카발데히드를 -78°C에서 무수 하이드라진(1101 μ l, 35071 μ mol)의 용액으로 한 방울씩 첨가하여 처리하였다. 상기 혼합물을 15분 동안 교반한 다음, 상기 냉각욕을 제거하고, 상기 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 농축시키고 물(110mL) 및 EtOAc(110mL)에 분배하였다. 상기 유기층은 포화 수성 NaHCO_3 (100mL)으로 세척하고 분리하며 건조시키고(MgSO_4) 활성탄으로 처리하며, EtOAc로 세척하면서 실리카의 플러그를 통해 여과하였다. 상기 여과물을 농축시키고 5% 아세톤/DCM 내지 25% EtOAc/헥산으로 용출시키면서 실리카 상에서 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 상기 잔류물을 DCM(3mL) 중에 현탁시키고 냉동기 속에서 냉각시키고 여과하여 4-클로로-6-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘(330mg, 5.86% 수율)을 황갈색 고체로서 수득하였다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 14.25(bs, 1 H); 8.35(s, 1 H); 2.68(s, 3 H).

[0720] EtOAc(3mL) 중의 상기 4-클로로-6-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘(325mg, 1928 μ mol)의 현탁액을 3,4-디하이드로-2H-피란(528 μ l, 5783 μ mol) 및 MP-TsOH 수지(공급원: Biotage)(72mg, 4.3mmol/g, 0.15당량)로 처리하고, 상기 생성된 현탁액을 90°C에서 3시간 동안 가열하면, 이후 LCMS가 필수적으로 완전한 전환이 이루어짐을 지시하였다. 상기 용액을 여과하고 EtOAc로 세척하며 농축시켜 담황색 오일을 수득하였다. 플래쉬 크로마토그래피(EtOAc/헥산; 5% 내지 20%)에 의해 정제하여 4-클로로-6-메틸-1-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘(482mg, 98.9% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 8.44(s, 1 H); 5.91 - 6.02(m, 1 H); 3.91 - 3.99(m, 1 H); 3.67 - 3.77(m, 1 H); 2.72(s, 3 H); 2.36 - 2.48(m, 1 H); 1.96 - 2.08(m, 1 H); 1.87 - 1.95(m, 1 H); 1.32 - 1.84(m, 3 H).

[0721] 실시예 6. 4-(2-플루오로피리딘-3-일)-6-메틸-1-(테트라하이드로피란-2-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘

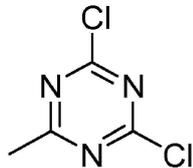


[0722]

[0723] EtOH(1.25mL) 및 물(0.25mL) 중의 4-클로로-6-메틸-1-(테트라하이드로피란-2-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘(5)(107.8mg, 427 μmol), 2-플루오로피리딘-3-일보론산(120mg, 853 μmol)(공급원: Asymchem Laboratories, Inc., 미국 노스캐롤라이나주 모리스빌 소재) 및 칼륨 아세테이트(105mg, 1066 μmol)의 혼합물을 진공하에 5분 동안 놓은 다음, 질소로 5분 동안 플라싱하고, 비스(디-3급-부틸(4-디메틸아미노페닐)포스핀)디클로로팔라듐(II)(8.0mg, 11 μmol)(공급원: Aldrich, 미국 미주리주 세인트 루이스 소재)로 처리하였다. 이어서, 상용액을 80°C로 가열하였다. 반응은 60분 후 LCMS 분석에 의해 종결하였다.

[0724] 상기 반응 혼합물을 EtOAc/포화 수성 NaHCO₃ 내로 붓고 추출하였다. 상기 유기 추출물을 건조시키고(MgSO₄) 여과하며 농축시켰다. 상기 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피(25% 내지 50% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 4-(2-플루오로피리딘-3-일)-6-메틸-1-(테트라하이드로피란-2-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘(105mg, 79% 수율)을 담황색 오일로서 수득하며, 이는 정치시 서서히 결정화하였다. ¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO) δ 8.46 - 8.57(m, 2 H); 8.41(d, J=3.51 Hz, 1 H); 7.64(s, 1 H); 6.04(d, J=8.03 Hz, 1 H); 3.92 - 4.02(m, 1 H); 3.68 - 3.79(m, 1 H); 2.82(s, 3 H); 2.41 - 2.48(m, 1 H); 2.00 - 2.10(m, 1 H); 1.88 - 1.99(m, 1 H); 1.72 - 1.87(m, 1 H); 1.59(d, J=3.51 Hz, 2 H).

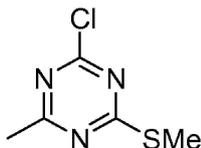
[0725] 실시예 7. 2,4-디클로로-6-메틸-1,3,5-트리아진



[0726]

[0727] 메틸마그네슘 브로마이드, 에테르 중의 3M(공급원: Aldrich, 미국 미주리주 세인트 루이스 소재)(10.0mL, 30mmol)을 0°C에서 DCM(25.0mL, 389mmol) 중의 2,4,6-트리클로로-1,3,5-트리아진(공급원: Aldrich, 미국 미주리주 세인트 루이스 소재)(3.68g, 20mmol)의 백색 현탁액에 서서히 첨가하고, 상기 생성된 황색 현탁액을 실온으로 가온하고, 출발 물질(TLC, KMnO₄ 착색제, 3시간)이 사라질 때까지 계속 교반하였다. 상기 반응물을 0°C에서 NH₄Cl(수성)로 조심스럽게 퀀칭한 다음, 물 및 DCM(25.0mL)으로 희석하였다. 상기 분리된 유기층을 건조시키고 여과하며 농축시켜 2,4-디클로로-6-메틸-1,3,5-트리아진을 황색 고체(2.94g, 90%) 로서 수득하고, 이를 정제 없이 추가의 반응에서 사용하였다. ¹H-NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ 2.74(s, 3 H).

[0728] 실시예 8. 2-클로로-4-메틸-6-(메틸티오)-1,3,5-트리아진

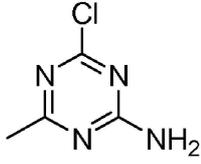


[0729]

[0730] 나트륨 메탄티올레이트(0.49g, 7.0mmol)를 0°C에서 15분에 걸쳐서 톨루엔(10mL, 94mmol) 중의 2,4-디클로로-6-메틸-1,3,5-트리아진(7)(1.04g, 6.3mmol)의 교반된 탁한 용액에 몇 분획으로 나누어 첨가하였다. 첨가 후, 상기 담황색 혼합물을 또 다른 1시간 동안 동일한 온도에서 교반하고, 물(10mL)을 첨가하였다. 상기 분리된 수성층을 EtOAc(2x20mL)로 추출하고, 상기 조합된 유기층을 염수로 세척하며 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 농축시켜 미정제 잔류물을 수득하고, 이를 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(헥산 내지 헥산 중의 70% DCM)로 정제하여 2-클로로

-4-메틸-6-(메틸티오)-1,3,5-트리아진(0.87g, 78% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. MS(API-ES) m/z 176(M+H)⁺; ¹H NMR(d6-DMSO, 400 MHz) δ 2.55(s, 3 H) 2.51(br. s., 3 H).

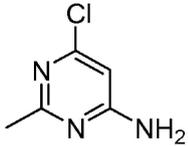
[0731] 실시예 9. 4-클로로-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민



[0732]

[0733] 메틸 알코올 중의 암모니아의 2.0M 용액(공급원: Aldrich, 미국 미주리주 세인트 루이스 소재)(36.0mL, 72mmol)을 실온에서(약한 발열) 1.5시간에 걸쳐서 톨루엔(20.0mL, 188mmol) 중의 2,4-디클로로-6-메틸-1,3,5-트리아진(실시예 7로부터 수득)(2.94g, 18mmol)의 교반된 황색 현탁액에 한 방울씩 첨가하였다. 상기 생성된 혼합물을 추가로 2.5시간 동안 교반하고 농축시키며 정제(ISCO, DCM 내지 DCM 중의 10% MeOH) 하여 상기 목적하는 생성물 4-클로로-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(1.88g, 73%)을 황색 고체로서 수득하였다. MS(API-ES) m/z 145(M+H)⁺; ¹H NMR(CD₃OD, 300 MHz) δ 2.32(s, 3H).

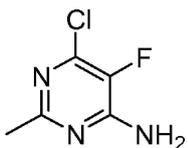
[0734] 실시예 10. 6-클로로-2-메틸피리미딘-4-아민



[0735]

[0736] 암모니아, 메틸 알코올 중의 2.0 M(6.0mL, 12mmol)을 실온에서 1,4디옥산(10.0mL) 중의 4,6-디클로로-2-메틸피리미딘(공급원: Aldrich)(0.487g, 3mmol)의 교반된 황색 현탁액에 첨가하였다. 상기 생성된 혼합물을 밀봉하고 70°C에서 밤새 교반하였다. 냉각시킨 후, 상기 반응 혼합물을 농축시키고, 상기 미정제 잔류물을 DCM/MeOH에 용해시키고 SiO₂와 혼합하였다. 상기 용매를 증발시키고, 상기 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(순수한 DCM 내지 DCM 중의 10% MeOH)에 의해 정제하여 6-클로로-2-메틸피리미딘-4-아민(0.25g, 58%)을 백색 고체로서 수득하였다. MS(API-ES) m/z 144(M+H)⁺.

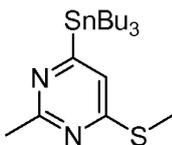
[0737] 실시예 11. 6-클로로-5-플루오로-2-메틸피리미딘-4-아민



[0738]

[0739] 수성 수산화암모늄(10.00mL, 90mmol) 및 MeOH(1.00mL, 25mmol) 중의 4,6-디클로로-5-플루오로-2-메틸피리미딘(1.55g, 8.6mmol)의 혼합물을 70°C에서 2시간 동안 가열하였다(밀봉관). 냉각시킨 후, 10mL의 물을 첨가하고 30분 동안 교반하였다. 상기 고체를 분리하고 물로 세척하며 건조시켜 상기 목적하는 생성물 6-클로로-5-플루오로-2-메틸피리미딘-4-아민(0.9244g, 67%)을 백색 고체로서 수득하였다. MS(API-ES) m/z 163(M+H)⁺.

[0740] 실시예 12. 2-메틸-4-(메틸티오)-6-(트리부틸스탄닐)피리미딘



[0741]

[0742] 단계 1. 4-클로로-2-메틸-6-(트리부틸스탄닐)피리미딘

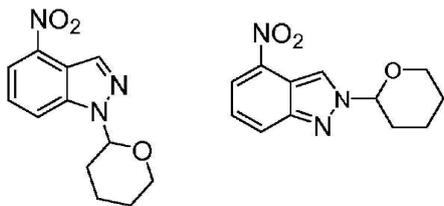
[0743] n-부틸리튬 용액, 헥산 중의 1.6 M(0.184mL, 2.200mmol, 공급원: Aldrich, 미국 미주리주 세인트 루이스 소재)을 0°C에서 THF(5mL) 중의 디이소프로필아민(0.314mL, 2.200mmol)의 용액에 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을

0℃에서 15분 동안 교반하였다. 수소화트리부틸주석(0.527mL, 2.000mmol, 공급원: Aldrich, 미국 미주리주 세인트 루이스 소재)을 한 방울씩 첨가하였다. 상기 용액을 0℃에서 15분 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 -78℃로 냉각시킨 다음, THF(2mL) 중의 4,6-디클로로-2-메틸피리미딘(326mg, 2.000mmol, 공급원: Aldrich, 미국 미주리주 세인트 루이스 소재)을 첨가하고, 상기 혼합물을 -78℃에서 8시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 포화 수성 KF(4mL)에 의해 퀀칭하고 EtOAc(30mL)로 추출하였다. 상기 유기 추출물은 포화 NaCl(5mL)로 세척하고 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 상기 용액을 여과하고 진공에서 농축시켜 4-클로로-2-메틸-6-(트리부틸스탄닐)피리미딘을 담황색 오일로서 수득하였다. 상기 미정제 물질을 정제 없이 후속 단계에서 바로 사용하였다.

[0744] 단계 2. 2-메틸-4-(메틸티오)-6-(트리부틸스탄닐)피리미딘

[0745] 나트륨 티오메톡사이드(140mg, 2mmol)는 테트라하이드로푸란(10mL) 중의 4-클로로-2-메틸-6-(트리부틸스탄닐)피리미딘(835mg, 2mmol)에 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 48시간 동안 실온에서 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 물(20mL)로 희석하고 EtOAc(2x30mL)로 추출하였다. 상기 유기 추출물을 포화 NaCl(5mL)로 세척하고 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 상기 용액을 여과하고 진공에서 농축시켜 상기 미정제 물질을 오렌지색 오일로서 수득하였다. 상기 미정제 생성물을 5% EtOAc/헥산으로 용출시키면서 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 2-메틸-4-(메틸티오)-6-(트리부틸스탄닐)피리미딘(256mg, 30% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 7.07(s, 1 H); 2.62(s, 3 H); 2.51(s, 3 H); 1.44 - 1.70(m, 6 H); 1.21 - 1.42(m, 6 H); 0.98 - 1.21(m, 6 H); 0.91(t, 9 H).

[0746] 실시예 13. 4-니트로-1-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-1H-인다졸(13a) 및 4-니트로-2-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-2H-인다졸(13b)



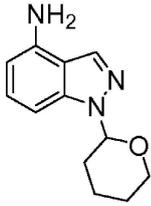
[0747]

[0748] EtOAc(50mL) 중의 4-니트로-1H-인다졸(공급원: Bionet Research, 영국 콘월 소재)(4.07g, 24.9mmol)의 현탁액을 3,4-디하이드로-2H-피란(6.83mL, 74.8mmol) 및 MP-TsOH 수지(공급원: Biotage, 스웨덴 업살라 소재)(380mg, 4.3mmol/g, 0.06당량)로 처리하고 온화한 환류에서 2시간 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 여과하고 농축시키며 실리카 상에서 플래쉬 크로마토그래피(5% EtOAc/헥산 내지 10% EtOAc/10% DCM/헥산)에 의해 정제하여 4-니트로-1-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-1H-인다졸(3.040g, 49.3% 수율)을 담황색 결정질 고체(EtOAc/헥산으로부터 재결정화됨)로서 수득한 다음, 4-니트로-2-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-2H-인다졸(2.336g, 37.9% 수율)을 담황색 오일로서 수득하였다. 구조적 배정은 NOESY(방향족 양성자에 대한 N-CH-O)에 의해 확인되었다.

[0749] 4-니트로-1-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-1H-인다졸(13a) : ¹H NMR(400 MHz, d6-DMSO) δ 8.57(s, 1 H); 8.32(d, J=8.53 Hz, 1 H); 8.21(d, J=7.53 Hz, 1 H); 7.69(t, J=8.03 Hz, 1 H); 6.04(dd, J=9.54, 2.01 Hz, 1 H); 3.84 - 3.93(m, 1 H); 3.74 - 3.83(m, 1 H); 2.36 - 2.46(m, 1 H); 1.98 - 2.12(m, 2 H); 1.70 - 1.84(m, 1 H); 1.56 - 1.67(m, 2 H). m/z(ESI, 양이온) 실측치 270.0(M+Na)⁺.

[0750] 4-니트로-2-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-2H-인다졸(13b) : ¹H NMR(400 MHz, d6-DMSO) δ 8.92(s, 1 H); 8.22 - 8.26(m, 2 H); 7.54(t, J=8.03 Hz, 1 H); 5.93(dd, J=9.54, 2.51 Hz, 1 H); 4.01(m., 1 H); 3.71 - 3.83(m, 1 H); 2.18 - 2.30(m, 1 H); 2.15 - 1.34(m, 5 H). m/z(ESI, 양이온) 실측치 270.0(M+Na)⁺.

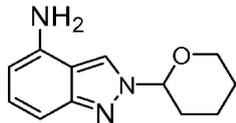
[0751] 실시예 14. 1-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-1H-인다졸-4-아민



[0752]

[0753] EtOAc(100mL) 중의 4-니트로-1-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-1H-인다졸(1.05g, 4247 μ mol)의 용액을 10% Pd/C(60mg)로 처리하고 H₂의 대기하에 교반하였다. 상기 반응물을 LCMS에 의해 모니터하면 22시간 후 종결된 것으로 밝혀졌다. 상기 반응물을 여과하고 농축시켰다(주의: 발포/범프 형성 경향). 상기 잔류물을 Et₂O로 트리터레이션하여 1-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-1H-인다졸-4-아민(892mg, 96.7% 수율)을 희백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO) δ 8.11(s, 1 H); 7.03(t, J=7.82 Hz, 1 H); 6.74(d, J=8.22 Hz, 1 H); 6.18(d, J=7.43 Hz, 1 H); 5.78(s, 2 H); 5.59 - 5.67(m, 1 H); 3.82 - 3.92(m, 1 H); 3.63 - 3.74(m, 1 H); 2.30 - 2.45(m, 1 H); 1.96 - 2.08(m, 1 H); 1.84 - 1.94(m, 1 H); 1.65 - 1.80(m, 1 H); 1.55(br. s., 2 H). m/z(ESI, 양이온) 실측치218(M+H)⁺.

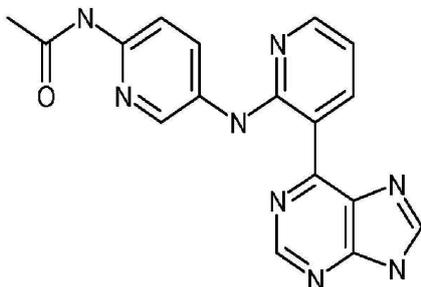
[0754] 실시예 15. 2-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-2H-인다졸-4-아민



[0755]

[0756] 4-니트로-2-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-2H-인다졸(2.336g, 9448 μ mol)의 용액을 EtOAc(100mL)에 용해시키고 10% Pd/C(100mg)로 처리하였다. 상기 생성된 현탁액을 H₂의 대기하에 16시간 동안 교반한 다음, 환원을 종결시켰다. 상기 반응 혼합물을 여과하고 농축시키며 실리카 상에서 플래쉬 크로마토그래피(50% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 2-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-2H-인다졸-4-아민(584mg, 28.5% 수율)을 무수 오렌지색 발포체로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO) δ 8.47(s, 1 H); 6.92(t, J=7.82 Hz, 1 H); 6.72(d, J=8.61 Hz, 1 H); 5.99(d, J=7.04 Hz, 1 H); 5.54 - 5.69(m, 3 H); 3.98(d, J=11.74 Hz, 1 H); 3.63 - 3.78(m, 1 H); 2.02 - 2.13(m, 2 H); 1.87 - 2.00(m, 1 H); 1.65 - 1.80(m, 1 H); 1.59(br. s., 2 H). m/z(ESI, 양이온) 실측치 218.1(M+H)⁺.

[0757] 실시예 16. N-(5-(3-(9H-퓨린-6-일)피리딘-2-일아미노)피리딘-2-일)아세트아미드



[0758]

[0759] 단계 1. N-(5-(3-(9-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-일)피리딘-2-일아미노)피리딘-2-일)아세트아미드

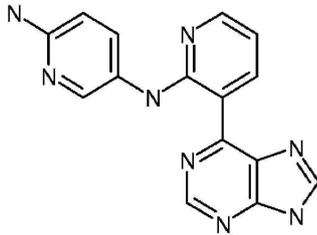
[0760] 6-(2-플루오로피리딘-3-일)-9-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-9H-퓨린(300mg, 1002 μ mol) 및 2-아세트아미도-5-아미노피리딘(공급원: Aldrich, 미국 미주리주 세인트 루이스 소재)(152mg, 1002 μ mol)의 혼합물을 THF(2mL) 중에 현탁시키고 LiHMDS(THF 중의 1.0M, 공급원: Aldrich, 미국 미주리주 세인트 루이스 소재)(4009 μ mol)로 처리하였다. 상기 혼합물을 16시간 동안 교반한 다음, EtOAc로 추출하면서 포화 수성 NaHCO₃ 내로 부었다. 일부 어두운 오렌지색 불용성 물질이 관측되었다. 상기 EtOAc 추출물을 건조시키고(MgSO₄) 여과하며 농축시켜 N-(5-(3-(9-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-일)피리딘-2-일아미노)피리딘-2-일)아세트아미드

(324mg, 75% 수율)를 오렌지색 고체로서 수득하였다. $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300 \text{ MHz}) \delta$ 12.35(s, 1 H), 9.73(dd, 1 H), 9.04(s, 1 H), 8.69(bs, 1 H), 8.37(s, 1 H), 8.35(dd, 1 H), 8.21(bs, 2 H), 8.00(bs, 1 H), 6.96(dd, 1 H), 5.89(dd, 1 H), 4.23(m, 1 H), 3.84(m, 1 H), 2.21(s, 3 H), 2.3 - 1.7(m, 8 H); $m/z(\text{API-ES})$ 431, $(\text{M}+\text{H})^+$.

[0761] 단계 2. N-(5-(3-(9H-퓨린-6-일)피리딘-2-일아미노)피리딘-2-일)아세트아미드

[0762] MeOH(약 0.2mL) 중의 N-(5-(3-(9-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-일)피리딘-2-일아미노)피리딘-2-일)아세트아미드(19.6mg, 46 μmol)의 현탁액을 2 M 수성 HCl(약 6방울, 과량)로 처리하고 부드럽게 가열하였다. 거의 투명한 용액을 초기에 수득하고, 용액으로부터 적색 고체가 결정화된다. 이를 밤새 정치시키고, 상기 고체를 여과에 의해 수집하고 소량의 MeOH로 세척하였다. N-(5-(3-(9H-퓨린-6-일)피리딘-2-일아미노)피리딘-2-일)아세트아미드 하이드로클로라이드(12mg, 69% 수율)를 암색 고체로서 수득하였다. $^1\text{H NMR}(\text{d}_6\text{-DMSO}, 400 \text{ MHz}) \delta$ 12.61(bs, 1 H), 10.81(bs, 1 H), 9.76(d, 1 H), 9.14(s, 1 H), 8.86(s, 1 H), 8.73(s, 1 H), 8.36(dd, 1 H), 8.31(dd, 1 H), 7.97(d, 1 H), 7.10(dd, 1 H), 5.76(s, 1 H), 4.3(bs, 물 + 교환 가능한 물질); $m/z(\text{API-ES})$ 347, $(\text{M}+\text{H})^+$.

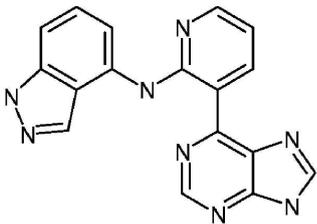
[0763] 실시예 17. N3-(3-(9H-퓨린-6-일)피리딘-2-일)피리딘-3,6-디아민



[0764]

[0765] 5N 수성 HCl(1mL) 중의 N-(5-(3-(9-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-일)피리딘-2-일아미노)피리딘-2-일)아세트아미드(18.8mg, 44 μmol)의 용액을 95°C에서 1시간 동안 가열한 후, LCMS가 목적하는 생성물로 전환되었음을 지시하였다. 상기 용액을 5N 수성 NaOH(약 pH 8)로 약알칼리성이 되고, 생성된 침전물은 여과에 의해 수집하고 물로 세척하며 건조하여 N3-(3-(9H-퓨린-6-일)피리딘-2-일)피리딘-3,6-디아민(6.0mg, 45% 수율)을 암색 고체로서 수득하였다. $^1\text{H NMR}(\text{d}_6\text{-DMSO}, 400 \text{ MHz}) \delta$ 12.17(bs, 1 H), 9.74(d, 1 H), 8.98(s, 1 H), 8.55(s, 1 H), 8.21(m, 2 H), 7.77(dd, 1 H), 6.89(dd, 1 H), 6.49(d, 1 H), 5.65(bs, 3 H); $m/z(\text{API-ES})$ 305, $(\text{M}+\text{H})^+$.

[0766] 실시예 18. N-(3-(9H-퓨린-6-일)피리딘-2-일)-1H-인다졸-4-아민



[0767]

[0768] 단계 1. 2-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-N-(3-(9-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-일)피리딘-2-일)-2H-인다졸-4-아민

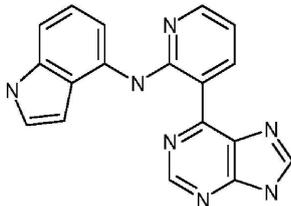
[0769] THF(1.0mL) 중의 2-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-2H-인다졸-4-아민(37.4mg, 172 μmol) 및 6-(2-플루오로피리딘-3-일)-9-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-9H-퓨린(51.5mg, 172 μmol)의 용액을 빙욕 중에서 냉각시키고 LHMSD(THF 중의 1.0M 용액 0.55mL, 3당량)로 한 방울씩 첨가하여 처리하였다. 진한 적색 용액이 수득되었다. 상기 혼합물을 60분 동안 교반한 다음, 물(0.050mL)로 쿨링하였다. 상기 혼합물을 포화 수성 NaHCO_3 으로부터 EtOAc 로 추출하고 건조시키며(MgSO_4) 농축시켜 암색 잔류물을 수득하였다. 2-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-N-(3-(9-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-일)피리딘-2-일)-2H-인다졸-4-아민(36.6mg, 42.8% 수율)을 실리카 상에서 플래쉬 크로마토그래피(50% EtOAc/헥산)(컬럼 상의 황색 밴드)에 의해 황색 오일로서 수득하며,

상기 오일은 정지시 결정화되었다. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 12.75(br. s., 1 H); 9.77(d, J=7.82 Hz, 1 H); 9.12(s, 1 H); 8.44(d, J=3.52 Hz, 1 H); 8.38(s, 2 H); 8.06(d, J=7.04 Hz, 1 H); 7.41(d, 1 H); 7.35(d, J=7.63 Hz, 1 H); 6.92 - 7.03(m, 1 H); 5.88(d, 1 H); 5.73(d, 1 H); 4.13 - 4.30(m, 2 H); 3.84(br. s., 2 H); 2.17 - 2.35(m, 3 H); 2.00 - 2.16(m, 3 H); 1.79(br. s., 6 H). m/z(API-ES) 497.1(M+H)⁺.

[0770] 단계 2. N-(3-(9H-퓨린-6-일)피리딘-2-일)-1H-인다졸-4-아민

[0771] DCM/MeOH(4mL; 1:1) 중의 2-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-N-(3-(9-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-일)피리딘-2-일)-2H-인다졸-4-아민(34.8mg, 70 μmol)의 용액을(+/-)-10-캄포르설포산(8mg, 0.5당량)로 처리하고, 상기 혼합물을 16시간 동안 교반하였다. 약 50% 모노탈보호가 청정한 반응으로 관찰되었다. 추가로 20mg의 CSA를 첨가하였다(총 1.7당량). 1시간 후, 실질적으로 완전한 모노탈보호가 관찰되고, 약 10% 디탈보호가 관찰되었다. 3시간 후, 완전히 탈보호된 화합물로의 약 27% 전환이 LCMS에 의해 청정한 반응으로 관찰되었다. 추가의 8 mg의 CSA가 첨가되고(총 2.2당량), 상기 반응 혼합물의 온도가 40℃로 증가하였다. 추가로 3시간 후, LCMS에 의하면 탈보호가 필수적으로 종결되었다. 상기 반응 혼합물의 용적은 DCM을 제거하기 위해 N₂의 스트림하에 약 50%까지 감소되고, 상기 용액을 Et₂O로 트리터레이션하여 침전물을 형성시키며, 이를 Et₂O로 세척하면서 여과에 의해 수집하고 진공하에 건조시켜 N-(3-(9H-퓨린-6-일)피리딘-2-일)-1H-인다졸-4-아민(+/-)-10-캄포르설포네이트 염(33.7mg, 86% 수율)을 갈색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.17(br. s., 1 H); 9.89(d, 1 H); 9.33(s, 1 H); 8.76(s, 1 H); 8.41 - 8.46(m, 1 H); 8.31(s, 1 H); 8.24(d, 1 H); 7.35(t, 1 H); 7.21(d, 1 H); 7.14(t, 1 H); 2.88(d, 1 H); 2.63 - 2.73(m, 1 H); 2.34 - 2.42(d, 1 H); 2.18 - 2.29(m, 1 H); 1.90 - 1.97(m, 1 H); 1.74 - 1.90(m, 2 H); 1.27(m, 2 H); 1.05(s, 3 H); 0.75(s, 3 H). m/z(ESI, 양이온) 329.0(M+H)⁺.

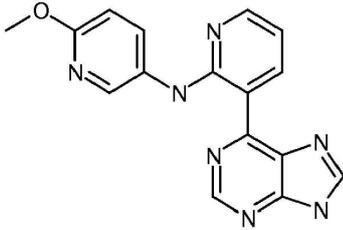
[0772] 실시예 19. N-(3-(9H-퓨린-6-일)피리딘-2-일)-1H-인돌-4-아민



[0773]

[0774] 6-(2-플루오로피리딘-3-일)-9-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-9H-퓨린(115.0mg, 0.3842mmol) 및 1H-인돌-4-아민(공급원: Aldrich, 미국 미주리주 세인트 루이스 소재, 70.7mg, 0.535mmol)을 EtOH(1.8mL)에 현탁시키고, 수성 염산(5.0 M, 0.090mL, 0.45mmol)을 첨가하였다. 상기 플라스크에 환류 응축기를 장착하고 예열된 오일욕(100℃)에 넣고, 상기 반응물을 3시간 동안 교반하였다. 이어서, 상기 반응물을 실온으로 냉각시키고 DCM, MeOH 중의 2 N 암모니아, EtOH, 및 MeOH로 희석하고 농축시켰다. 상기 잔류물을 MeOH로 처리하고 여과하였다. 상기 여과물 뿐만 아니라 상기 고체도 순수한 물질을 함유하지 않으므로, 이들을 합하고 농축시키며 DMF로 처리하고 여과하였다. 상기 여과물을 농축시키고 HPLC(100mL/min의 총 유속을 사용하여 30분에 걸쳐서 0.1% TFA를 갖는 10% 내지 100% MeCN/물) 상에서 정제하였다. 생성물을 갖는 분획을 수집하고 농축시키며 실리카 겔 플러그(약 1 인치, 50:1 DCM/MeOH 중의 2 N 암모니아로부터 20:1 DCM/MeOH 중의 2 N 암모니아를 거쳐 5:1 DCM/MeOH 중의 2 N 암모니아로의 구배)를 통해 여과하여 N-(3-(9H-퓨린-6-일)피리딘-2-일)-1H-인돌-4-아민(6.9mg, 5% 수율)을 수득하였다. MS(ESI 양이온) m/z: 328, (M+H)⁺. ¹H NMR(d₆-DMSO, 400 MHz) δ 12.90(s, 1H), 11.16(s, 1H), 9.87(d, J = 7.82 Hz, 1H), 9.24(s, 1H), 8.73(s, 1H), 8.43(dd, J = 4.69 Hz, 1.96 Hz, 1H), 8.28(dd, J = 4.6 Hz, 3.81 Hz, 1H), 7.38 - 7.35(m, 1H), 7.09(s, 1H), 7.08 - 7.06(m, 1H), 7.04(dd, J = 7.82 Hz, 4.69 Hz, 1H), 6.79 - 6.76(m, 1H).

[0775] 실시예 20. N-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(9H-퓨린-6-일)피리딘-2-아민



[0776]

[0777] 단계 1. 6-메톡시-N-(3-(9-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-일)피리딘-2-일)피리딘-3-아민

[0778]

THF(2.0mL) 중의 6-(2-플루오로피리딘-3-일)-9-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-9H-퓨린(196.6mg, 657 μmol) 및 3-아미노-6-메톡시피리딘(공급원: Aldrich, 미국 미주리주 세인트 루이스 소재)(101.9mg, 821 μmol)의 용액을 병용 중에서 냉각시키고 LiHMDS(3.0mL, 3.0mmol)로 처리하였다. 핏빛 적색 용액이 수득되었다. 상기 혼합물을 1시간 동안 교반한 다음, 물(0.1mL)로 퀀칭시켰다. 상기 혼합물을 포화 수성 NaHCO₃으로부터 EtOAc 내로 추출하고 농축시키며 실리카 상에서 플래쉬 크로마토그래피(50% EtOAc/헥산; 컬럼으로부터의 황색 밴드)에 의해 정제하여 6-메톡시-N-(3-(9-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-일)피리딘-2-일)피리딘-3-아민(190mg, 71.7% 수율)을 황색 결정질 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 12.06(s, 1 H); 9.68(dd, J=7.82, 1.76 Hz, 1 H); 8.99(s, 1 H); 8.44(d, J=2.54 Hz, 1 H); 8.28(dd, J=4.69, 1.76 Hz, 1 H) 8.34(s, 1 H); 8.05(dd, J=8.90, 2.64 Hz, 1 H); 6.88(dd, J=7.82, 4.69 Hz, 1 H); 6.77(d, J=8.80 Hz, 1 H); 5.86(dd, J=10.37, 2.35 Hz, 1 H); 4.16 - 4.25(m, 1 H); 3.95(s, 3 H); 3.82(s, 1 H); 1.98 - 2.24(m, 3 H); 1.61 - 1.89(m, 3 H). m/z(ESI, 양이온) 404.0(M+H)⁺.

[0779]

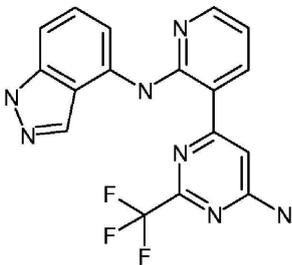
단계 2. N-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(9H-퓨린-6-일)피리딘-2-아민

[0780]

2 N 수성 HCl(2.0mL, 4mmol) 중의 6-메톡시-N-(3-(9-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-일)피리딘-2-일)피리딘-3-아민(190mg, 471 μmol)의 용액을 오일욕 속에서 100°C에서 간단히 가열한 다음, 상기 가열기를 끄고, 상기 혼합물을 서서히 냉각시키고 밤새 정치시켰다. 필수적으로 완전한 전환이 관찰되었다. 상기 용액을 수성 암모니아로 중화시키고, 상기 침전된 생성물을 작은 부피의 물로 세척하면서 여과에 의해 수집하고 진공하에 건조시켰다. N-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(9H-퓨린-6-일)피리딘-2-아민(120.4mg, 80.1% 수율)을 오렌지색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.80(br. s., 1 H); 12.33(br. s., 1 H); 9.73(br. s., 1 H); 9.10(s, 1 H); 8.70(s, 1 H); 8.50 - 8.58(m, 1 H); 8.25 - 8.34(m, 1 H); 8.08 - 8.20(m, 1 H); 6.95 - 7.07(m, 1 H); 6.79 - 6.90(m, 1 H); 3.85(s, 3 H). m/z(ESI, 양이온) 320.0(M+H)⁺.

[0781]

실시예 21. N-(3-(6-아미노-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)피리딘-2-일)-1H-인다졸-4-아민



[0782]

[0783] 단계 1. 6-(2-플루오로피리딘-3-일)-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-아민

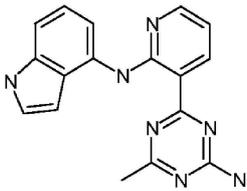
[0784]

상기 표제 화합물은 2-플루오로피리딘-3-일보론산 및 6-클로로-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-아민(공급원: SynChem Inc., 미국 일리노이주 엘크 그로브 빌리지 소재)을 사용하여 실시예 4에서 상술한 바와 유사한 방식으로 제조하고, 상기 목적하는 생성물 6-(2-플루오로피리딘-3-일)-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-아민을 백색 고체(34%)로서 분리되었다. LCMS(API-ES) m/z 259(M+H)⁺; ¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO) δ 8.57(t, J=8.80 Hz, 1 H) 8.38(d, J=3.91 Hz, 1 H) 7.83(br. s., 2 H) 7.46 - 7.63(m, 1 H) 7.15(s, 1 H).

[0785] 단계 2. N-(3-(6-아미노-2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일)피리딘-2-일)-1H-인다졸-4-아민

[0786] 1,4-디옥산 및 2 N HCl(수성)(10 : 1) 중의 6-(2-플루오로피리딘-3-일)-2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-아민 및 1H-인돌-4-아민(1.2당량)의 혼합물을 실시예 22, 단계 2에 기술된 바와 유사한 방식으로 100℃에서 밤새 가열하였다. 냉각시킨 후, 상기 반응 혼합물을 농축시키고, 상기 미정제 잔류물을 DCM/MeOH 중에 용해시키고 SiO₂와 혼합하였다. 상기 용매를 증발시키고, 상기 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(순수한 DCM 내지 DCM 중의 5% MeOH)에 의해 정제하여 N-(3-(6-아미노-2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일)피리딘-2-일)-1H-인다졸-4-아민을 황색 고체(13%)로서 수득하였다. LCMS(API-ES) m/z 372(M+H)⁺; ¹H NMR(400 MHz, d6-DMSO) δ ppm 13.06(br. s., 1 H) 10.82(s, 1 H) 8.36(d, J=4.52 Hz, 1 H) 8.11(d, J=7.53 Hz, 1 H) 7.99(s, 1 H) 7.89(d, J=7.53 Hz, 1 H) 7.81(br. s., 2 H) 7.29(t, J=7.53 Hz, 1 H) 7.14(d, J=8.03 Hz, 1 H) 7.07(s, 1 H) 6.95 - 7.05(m, 1 H).

[0787] 실시예 22. N-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)피리딘-2-일)-1H-인돌-4-아민



[0788]

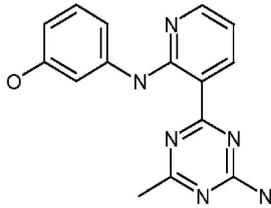
[0789] 단계 1. 4-(2-플루오로피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민.

[0790] 1,4-디옥산(6.00mL, 2927 μmol)을 4-클로로-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(423.1mg, 2927 μmol), 2-플루오로피리딘-3-일보론산(619mg, 4390 μmol), 비스(디-3급-부틸(4-디메틸아미노페닐)포스핀)디클로로팔라듐(II) (91.0mg, 146 μmol) 및 칼륨 아세테이트(862mg, 8780 μmol)의 혼합물에 첨가하고, 상기 혼합물을 100℃에서 밤새 가열하였다. 냉각시킨 후, 상기 혼합물은 셀라이트® (규조토)의 짧은 플러그를 통과시킨다. 상기 여과 케이크를 EtOAc(3x15mL)로 세척하였다. 상기 조합된 유기 상들을 농축시켜 미정제 잔류물을 수득하였다. 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 정제(짧은 컬럼, SiO₂, 순수한 DCM 내지 DCM 중의 3% MeOH)로 상기 표제 화합물을 제공한 다음, 이를 MeOH로 세척하여 4-(2-플루오로피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(454mg, 76%)을 담갈색 분말로서 수득하였다. LCMS(API-ES) m/z 206(M+H)⁺; ¹H NMR(400 MHz, d6-DMSO) δ 8.48(ddd, J=9.91, 7.65, 2.01 Hz, 1 H) 8.39(d, J=5.02 Hz, 1 H) 7.65(br. s., 2 H) 7.51(ddd, J=7.15, 5.14, 1.76 Hz, 1 H) 2.37(s, 3 H).

[0791] 단계 2. N-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)피리딘-2-일)-1H-인돌-4-아민

[0792] 2 N HCl(수성)(0.42mL, 833 μmol)을 1,4-디옥산(4.00mL, 46762 μmol) 중의 4-(2-플루오로피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(171mg, 833 μmol) 및 1H-인돌-4-아민(132mg, 1000 μmol)의 교반된 혼합물에 첨가하고, 상기 갈색 혼합물을 100℃에서 밤새 가열하였다. 냉각시킨 후, 상기 반응 혼합물을 농축시키고, 상기 미정제 잔류물을 DCM/MeOH에 용해시키며 SiO₂와 혼합하였다. 상기 용매를 증발시키고, 상기 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(순수한 DCM 내지 DCM 중의 5% MeOH)에 의해 정제한 다음, 상기 용출제 농축물을 EtOAc로 세척하여 N-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)피리딘-2-일)-1H-인돌-4-아민(58mg, 22%)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS(API-ES) m/z 318(M+H)⁺; ¹H NMR(400 MHz, d6-DMSO) δ ppm 12.00(s, 1 H) 11.15(br. s., 1 H) 8.77(dd, J=7.78, 1.76 Hz, 1 H) 8.38(dd, J=4.52, 1.51 Hz, 1 H) 8.09(d, J=6.02 Hz, 1 H) 7.53 - 7.81(m, 2 H) 7.35(t, J=2.76 Hz, 1 H) 6.99 - 7.19(m, 2 H) 6.90(dd, J=7.78, 4.77 Hz, 1 H) 6.66(br. s., 1 H) 2.55(s, 3 H).

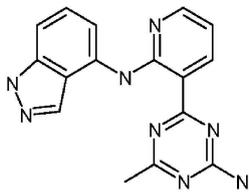
[0793] 실시예 23. 3-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)피리딘-2-일아미노)페놀



[0794]

[0795] 상기 표제 화합물은 4-(2-플루오로피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민 및 3-아미노페놀을 사용하여 실시예 22에 기술된 바와 유사한 방식으로 제조하고 황색 고체(34%)로서 분리시켰다. LCMS(API-ES) m/z 295(M+H)⁺; ¹H NMR(400 MHz, d6-DMSO) δ 11.97(s, 1 H) 9.27(s, 1 H) 8.76(dd, J=7.78, 1.76 Hz, 1 H) 8.35(dd, J=4.77, 1.76 Hz, 1 H) 7.64 - 7.92(m, 2 H) 7.51(s, 1 H) 6.99 - 7.28(m, 2 H) 6.89(dd, J=7.53, 4.52 Hz, 1 H) 6.40(d, J=7.03 Hz, 1 H) 2.45(s, 3 H).

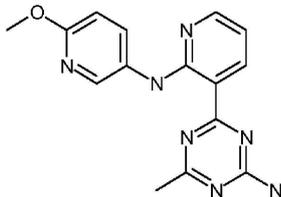
[0796] 실시예 24. N-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)피리딘-2-일)-1H-인다졸-4-아민



[0797]

[0798] 상기 표제 화합물은 4-(2-플루오로피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민 및 1H-인다졸-4-아민을 사용하여 실시예 22에 기술된 바와 유사한 방식으로 제조하고, 황색 고체(13%)로서 분리시켰다. LCMS(API-ES) m/z 319(M+H)⁺; ¹H NMR(400 MHz, d6-DMSO) δ 13.10(s, 1 H) 12.26(s, 1 H) 8.80(d, J=7.82 Hz, 1 H) 8.42(d, J=4.50 Hz, 1 H) 8.19(s, 1 H) 8.13(d, J=7.43 Hz, 1 H) 7.75(br. s., 2 H) 7.31(t, J=8.02 Hz, 1 H) 7.16(d, J=8.41 Hz, 1 H) 6.89 - 7.07(m, 1 H) 2.56(s, 3 H).

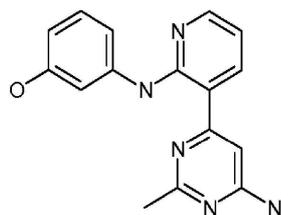
[0799] 실시예 25. 4-(2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민



[0800]

[0801] 상기 표제 화합물은 4-(2-플루오로피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민 및 5-아미노-2-메톡시피리딘(공급원: Aldrich)을 사용하여 실시예 22에 기술된 바와 유사한 방식으로 제조하고, 황색 고체(80%)로서 분리시켰다. LCMS(API-ES) m/z 310(M+H)⁺; ¹H NMR(400 MHz, d6-DMSO) δ 11.74(br. s., 1 H) 8.77(dd, J=5.02, 2.51 Hz, 1 H) 8.53(br. s., 1 H) 8.29(br. s., 1 H) 8.08 - 8.23(m, 1 H) 7.84(br. s., 1 H) 7.71(br. s., 1 H) 6.88(ddd, J=7.78, 4.27, 4.02 Hz, 1 H) 6.82(dd, J=8.78, 4.27 Hz, 1 H) 3.84(d, J=5.02 Hz, 3 H) 2.42(d, J=4.02 Hz, 3 H).

[0802] 실시예 26. 3-(3-(6-아미노-2-메틸피리미딘-4-일)피리딘-2-일아미노)페놀

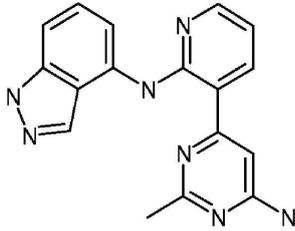


[0803]

[0804] 상기 표제 화합물은 6-클로로-2-메틸피리미딘-4-아민 및 3-아미노페놀을 사용하여 실시예 22에 기술된 바와 유

사한 방식으로 제조하고, 황색 고체(3%)로서 분리시켰다. LCMS(API-ES) m/z 294(M+H)⁺; ¹H NMR(400 MHz, d6-DMSO) δ 12.23(s, 1 H) 9.25(d, J=2.35 Hz, 1 H) 8.18 - 8.35(m, 1 H) 8.02(d, J=7.63 Hz, 1 H) 7.36(br. s., 1 H) 6.95 - 7.16(m, 4 H) 6.84 - 6.93(m, 1 H) 6.74(d, J=1.76 Hz, 1 H) 6.35(dd, J=6.65, 1.96 Hz, 1 H) 2.51 - 2.62(s, 3 H).

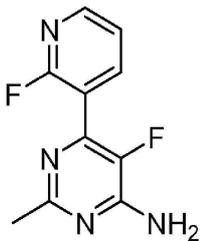
[0805] 실시예 27. N-(3-(6-아미노-2-메틸피리미딘-4-일)피리딘-2-일)-1H-인다졸-4-아민



[0806]

[0807] 상기 표제 화합물은 6-클로로-2-메틸피리미딘-4-아민 및 1H-인다졸-4-아민을 사용하여 실시예 22에 기술된 바와 유사한 방식으로 제조하고, 황색 고체(17%)로서 분리시켰다. LCMS(API-ES) m/z 318(M+H)⁺; ¹H NMR(400 MHz, d6-DMSO) δ 13.09(br. s., 1 H) 12.29(s, 1 H) 8.35(d, J=4.52 Hz, 1 H) 7.89 - 8.22(m, 3 H) 7.29(t, J=7.78 Hz, 1 H) 6.86 - 7.20(m, 4 H) 6.79(s, 1 H) 2.62(s, 3 H).

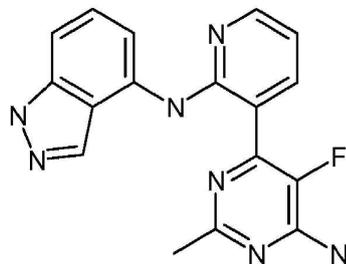
[0808] 실시예 28. 5-플루오로-6-(2-플루오로피리딘-3-일)-2-메틸피리미딘-4-아민



[0809]

[0810] DME(6.00mL, 57722 μ mol) 및 물(0.6mL, 3152 μ mol) 은 질소하에 2-플루오로피리딘-3-일보론산(666mg, 4728 μ mol), 6-클로로-5-플루오로-2-메틸피리미딘-4-아민(0.5093g, 3152 μ mol) 및 Pd(Ph₃P)₄(364mg, 315 μ mol)의 혼합물에 첨가되었다. 상기 혼합물은 밀봉되고 마이크로파 조사하에 100°C에서 60분 동안 가열되었다. 냉각시킨 후, 상기 혼합물은 물로 희석되고, 상기 침전물은 수집되고 DCM으로 세척되며, 5-플루오로-6-(2-플루오로피리딘-3-일)-2-메틸피리미딘-4-아민(418mg, 60%) 이 회백색 분말로서 분리되었다. LCMS(API-ES) m/z 223(M+H)⁺; ¹H NMR(400 MHz, d6-DMSO) δ 8.39(d, J=4.02 Hz, 1 H) 8.18(t, J=8.03 Hz, 1 H) 7.53(t, J=5.27 Hz, 1 H) 7.38(br. s., 2 H) 2.37(s, 3 H).

[0811] 실시예 29. N-(3-(6-아미노-5-플루오로-2-메틸피리미딘-4-일)피리딘-2-일)-1H-인다졸-4-아민

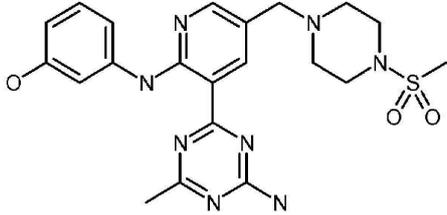


[0812]

[0813] 2 N 수성 HCl(0.45mL, 900 μ mol)은 1,4-디옥산(3.00mL, 1800 μ mol) 중의 5-플루오로-4-(2-플루오로피리딘-3-일)-6-메틸피리미딘-2-아민(400mg, 1800 μ mol) 및 1H-인다졸-4-아민(360mg, 2700 μ mol)의 교반된 혼합물에 첨가하고, 상기 혼합물을 밀봉하며 마이크로파 조사하에 150°C에서 40분 동안 가열하였다. 냉각시킨 후, 상기 혼합물을 농축시켰다. 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 정제(짧은 컬럼, SiO₂, 순수한 DCM 내지 DCM 중의 10% MeOH)하여 상기 표제 화합물을 제공하고, 이를 MeOH로 세척하여 N-(3-(6-아미노-5-플루오로-2-메틸피리미딘-4-일)피리딘-2-일)-1H-인다졸-4-아민(134mg, 22% 수율)을 황색 분말로서 수득하였다. LCMS(API-ES) m/z

336(M+H)⁺; ¹H NMR(400 MHz, d6-DMSO) δ 13.07(br. s., 1 H) 10.87(s, 1 H) 8.34(d, J=3.72 Hz, 1 H) 7.82 - 8.18(m, 3 H) 7.47(br. s., 2 H) 7.19 - 7.36(m, 1 H) 7.11(d, J=8.22 Hz, 1 H) 6.75 - 7.05(m, 1 H) 2.56(s, 3 H).

[0814] 실시예 30. 3-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-((4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메틸)피리딘-2-일아미노)페놀



[0815]

[0816] 단계 1. 5,6-디클로로니코틴알데히드

[0817] DCM(3.00mL, 46.6mmol) 중의 5,6-디클로로-3-피리딘메탄올(2.9967g, 16.8mmol)의 혼합물을 실온에서 데스-마틴(Dess-Martin) 페리오디안(7.14g, 16.8mmol)으로 처리하고, 상기 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 생성된 반응 혼합물을 NaHCO₃(수성) 및 물(각각 5mL)로 희석하고 DCM(5mL)으로 희석하였다. 상기 분리된 수성 층을 DCM(2x10mL)으로 추출하고, 상기 조합된 유기층들을 염수로 세척하며 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 농축시켜 담황색 고체를 수득하며, 이를 후속 단계에서 바로 사용하였다.

[0818] 단계 2. 1-((5,6-디클로로피리딘-3-일)메틸)-4-(메틸설포닐)피페라진

[0819] 1-메탄설포닐피페라진(1.1g, 6.8mmol)에 이어서 촉매량의 AcOH(0.020mL, 0.34mmol)를 EtOH(100mL, 1713mmol) 중의 5,6-디클로로니코틴알데히드(1.20g, 6.8mmol)의 교반된 용액에 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고(백색 침전물 형성), 상기 생성된 현탁액을 나트륨 시아노보로하이드라이드(0.43g, 6.8mmol)(약간 발열성)로 수분획으로 나누어 처리하고 또 다른 2시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물은 농축시키고 1 N HCl(수성), 물(각각 10mL) 및 EtOAc(50mL)로 킨칭시켰다. 상기 분리된 수성층은 에틸 아세테이트(2x50mL)로 추출하고, 상기 조합된 유기층들은 염수로 세척하고 Na₂SO₄ 상에서 건조시키며 농축시켜 미정제 잔류물을 수득하고, 이를 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(ISCO 콤비플래쉬 시스템, 순수한 DCM 내지 DCM 중의 3% 2 M NH₃/MeOH)로 정제하여 1-((5,6-디클로로피리딘-3-일)메틸)-4-(메틸설포닐)피페라진(1.16g, 52%)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS(API-ES) m/z 325(M+H)⁺; ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 8.23(s, 1 H) 7.78(s, 1 H) 3.54(s, 2 H) 3.26(br. s., 4 H) 2.80(s, 3 H) 2.57(br. s., 4 H).

[0820] 단계 3. 3-(3-클로로-5-((4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메틸)피리딘-2-일아미노)페놀

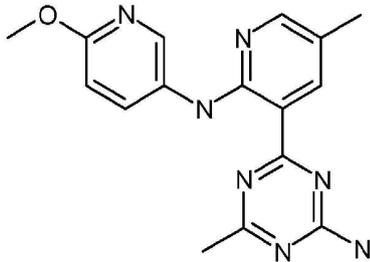
[0821] 상기 표제 화합물은 마이크로파 조사 조건(150℃, 30분)하에 1-((5,6-디클로로피리딘-3-일)메틸)-4-(메틸설포닐)피페라진 및 3-아미노페놀을 사용하여 실시예 22, 단계 2에서 상술한 바와 유사한 방식으로 제조하고, 담황색 고체(70%)로서 분리하였다. LCMS(API-ES) m/z 398(M+H)⁺.

[0822] 단계 4. 3-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-((4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메틸)피리딘-2-일아미노)페놀

[0823] 1,4-디옥산(4.00mL, 46762 μmol)을 3-(3-클로로-5-((4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메틸)피리딘-2-일아미노)페놀(390mg, 983 μmol), 비스(피나콜레이트)디보론(299mg, 1179 μmol), X-Phos(46.8mg, 98.3 μmol), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)(45.0mg, 49.1 μmol) 및 칼륨 아세테이트(0.154mL, 2457 μmol)의 혼합물에 첨가하고, 상기 혼합물을 100℃에서 3시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 4-클로로-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(213mg, 1474 μmol) 및 비스(디-3급-부틸(4-디메틸아미노페닐)포스핀)디클로로팔라듐(II)(공급원: Aldrich, 미국 미주리주 세인트 루이스 소재)(61.1mg, 98.3 μmol)을 첨가하고, 상기 혼합물을 재밀봉하고 100℃에서 밤새 계속 가열하였다. 상기 혼합물을 실온으로 냉각시키고 셀라이트® (규조토)의 짧은 경로를 통해 여과시키며, 상기 여과 케이크를 EtOAc(2x20mL)로 세척하였다. 상기 조합된 유기 상을 SiO₂로 농축시키고 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(ISCO 콤비플래쉬® 시스템, 공급원: Teledyne ISCO, 미국 네브라스카주 링컨 소재; 순수한 DCM 내지

DCM 중의 10% 2 M NH₃/MeOH)에 의해 정제하여 3-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-((4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메틸)피리딘-2-일아미노)페놀(7mg, 1.5%)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS(API-ES) m/z 471(M+H)⁺; ¹H NMR(400 MHz, d6-DMSO) δ 11.98(br. s., 1 H) 9.27(d, J=4.89 Hz, 1 H) 8.59 - 8.78(m, 1 H) 8.26(d, J=2.93 Hz, 1 H) 7.61 - 7.92(m, 1 H) 7.50(d, J=1.76 Hz, 1 H) 6.81 - 7.26(m, 2 H) 6.24 - 6.50(m, 1 H) 3.49(br. s., 2 H) 3.11(br. s., 4 H) 2.87(d, J=5.87 Hz, 3 H) 2.37 - 2.48(m, 7 H).

[0824] 실시예 31. 4-(2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-메틸피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민



[0825]

[0826] 단계 1. 2-플루오로-5-메틸피리딘-3-일보론산

[0827] n-부틸리튬(헥산 중의 2.5M 용액, 9.6mL, 24mmol)을 0°C에서 THF(5.00mL, 61mmol) 중의 디소프로필아민(3.4mL, 24mmol)의 혼합물에 첨가하고, 상기 생성된 담황색 용액을 동일한 온도에서 30분 동안 교반한 다음, -78°C로 냉각시킨다. THF(5.00mL, 완전히 용해되지 않음) 중의 2-플루오로-5-메틸피리딘(공급원: Aldrich, 미국 미주리주 세인트 루이스 소재)(2.22g, 20mmol)의 현탁액을 서서히 첨가하였다. 상기 생성된 밝은 황색 용액을 -78°C에서 1시간 동안 교반하고 THF(10.00mL) 중의 트리-*i*-프로필보레이트(6.9mL, 30mmol)의 용액으로 1시간 동안 처리한 다음, 실온으로 가온하였다. 상기 황색 현탁액을 염기성(pH 약 10)이 될 때까지 1N NaOH로 킁칭시키고, 상기 유기층을 분리하였다. 상기 수성층을 수집하고 약한 산성이 될 때까지 6 N 수성 HCl로 조심스럽게 산성화한 다음, EtOAc(x3)로 추출하였다. 상기 조합된 유기층들 건조시키고(Na₂SO₄) 여과하며 농축시켰다. 상기 생성된 백색 고체를 에테르로 세척하여 2-플루오로-5-메틸피리딘-3-일보론산(2.9196g, 94% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS(API-ES) m/z 156(M+H)⁺.

[0828] 단계 2. 4-(2-플루오로-5-메틸피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민

[0829] 1,4-디옥산(3.00mL, 8.5mmol)을 비스(디-3급-부틸(4-디메틸아미노페닐)포스핀)디클로로팔라듐(II)(공급원: Aldrich, 미국 미주리주 세인트 루이스 소재)(0.27g, 0.43mmol), 2-플루오로-5-메틸피리딘-3-일보론산(1.6g, 10mmol), 4-클로로-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(1.24g, 8.5mmol) 및 칼륨 아세테이트(2.5g, 26mmol)의 혼합물에 첨가하고, 상기 혼합물을 밀봉하고 마이크로파 조사하에 120°C에서 30분 동안 가열하였다. 냉각시킨 후, 상기 혼합물은 셀라이트® (규조토)의 짧은 플러그를 통과시켰다. 상기 여과 케이크를 DCM(3x20mL)로 세척하였다. 상기 조합된 유기 상을 농축시켰다. 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 정제(짧은 컬럼, SiO₂, 순수한 DCM 내지 5% DCM 중의 MeOH)하여 4-(2-플루오로-5-메틸피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(0.76, 41%)을 백색 고체로서 수득하고, 이를 후속 단계에서 사용하였다. LCMS(API-ES) m/z 220(M+H)⁺.

[0830] 단계 3. 디-3급-부틸 4-(2-플루오로-5-메틸피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일-디-카바메이트

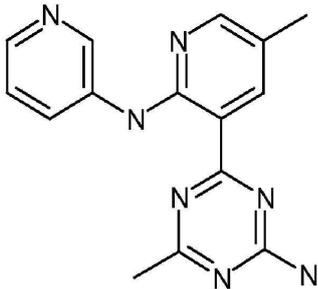
[0831] NaH(0.41g, 10mmol)를 DMF(3.00mL, 39mmol) 중의 4-(2-플루오로-5-메틸피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(0.9046g, 4.1mmol)의 용액에 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 생성된 적황색 용액을 얼음으로 킁칭하고, 상기 생성된 황색 고체를 물로 세척하여 상기 목적하는 생성물을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS(API-ES) m/z 420(M+H)⁺.

[0832] 단계 4. 4-(2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-메틸피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민

[0833] LiHMDS, THF 중의 1.0 M(0.80mL, 801 μmol)을 실온에서 THF(3.00mL, 36613 μmol) 중의 디-3급-부틸 4-(2-플루오로-5-메틸피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일-디-카바메이트(112mg, 267 μmol) 및 3-아미노-6-메톡시피리딘(공급원: Aldrich, 미국 미주리주 세인트 루이스 소재)(50mg, 401 μmol)의 교반된 혼합물에 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 NH₄Cl(수성) 및 물(각각 5mL)로 희석하고 에틸

아세테이트(10mL)로 희석하였다. 상기 분리된 수성층을 에틸 아세테이트(2x10mL)로 추출하고, 상기 조합된 유기층들을 염수로 세척하고 Na₂SO₄ 상에서 건조시키며 농축시켜 미정제 잔류물을 수득하고, 이를 DCM(2.00mL)에 취하고 TFA(2.00mL)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 농축시키고 DCM, NaHCO₃(수성) 및 물(각각 10mL)로 재희석시켰다. 상기 분리된 수성층을 DCM(2x10mL)으로 추출하고, 상기 조합된 유기층들을 염수로 세척하고 Na₂SO₄ 상에서 건조시키며 농축시켜 미정제 잔류물을 수득하고, 이를 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(순수한 DCM 내지 DCM 중의 5% MeOH)에 의해 정제한 다음, 또 다른 컬럼 크로마토그래피 정제(헥산 내지 헥산 중의 80% 에틸 아세테이트)에 의해 상기 목적하는 생성물 4-(2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-메틸피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(11mg, 13% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS(API-ES) m/z 324(M+H)⁺; ¹H NMR(400 MHz, d6-DMSO) δ 11.53(br. s., 1 H) 8.66(br. s., 1 H) 8.35(br. s., 1 H) 8.16(br. s., 1 H) 8.09(d, J=10.37 Hz, 1 H) 6.79(d, J=9.19 Hz, 1 H) 5.38(br. s., 2 H) 3.95(s, 3 H) 2.56(s, 3 H) 2.29(s, 3 H).

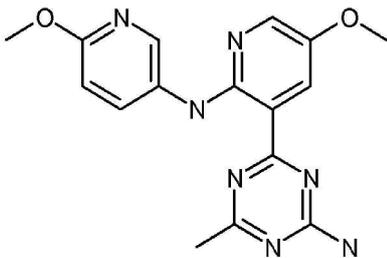
[0834] 실시예 32. 메틸-6-(5-메틸-2-(피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-1,3,5-트리아진-2-아민



[0835]

[0836] 상기 표제 화합물을 디-3급-부틸 4-(2-플루오로-5-메틸피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일-디-카바메이트 및 피리딘-3-아민(공급원: Aldrich, 미국 미주리주 세인트 루이스 소재)을 사용하여 실시예 31, 단계 4 에 기술된 바와 유사한 방식으로 제조하고, 황색 고체(19%)로서 분리하였다. LCMS(API-ES) m/z 294(M+H)⁺; ¹H NMR(400 MHz, d6-DMSO) δ 12.29(s, 1 H) 9.36(br. s., 1 H) 8.69(d, J=2.15 Hz, 1 H) 8.65(d, J=8.41 Hz, 1 H) 8.36(d, J=4.69 Hz, 1 H) 8.30(d, J=1.76 Hz, 1 H) 7.95(br. s., 1 H) 7.84(br. s., 1 H) 7.71(dd, J=7.34, 6.16 Hz, 1 H) 2.46(s, 3 H) 2.32(s, 3 H).

[0837] 실시예 33. 4-(5-메톡시-2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민



[0838]

[0839] 단계 1. 3-브로모-2-클로로-5-메톡시피리딘

[0840] K₂CO₃(0.50g, 3.6mmol)에 이어서 메틸 요오다이드(0.20mL, 2.9mmol)를 DMF(3.00mL) 중의 5-브로모-6-클로로피리딘-3-올(공급원: Asymchem Laboratories, Inc., 미국 노스캐롤라이나주 모리스빌 소재)(0.50g, 2.4mmol)의 교반된 혼합물에 첨가하고, 상기 혼합물을 밀봉시키고 45°C에서 4시간 동안 가열한 다음, 실온에서 밤새 정치시켰다. 상기 생성된 혼합물을 물로 희석하고, 상기 침전물을 수집하고 건조시켜 상기 생성물을 황갈색 고체로서 수득하였다. LCMS(API-ES) m/z 223(M+H)⁺; ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 8.04(s, 1 H) 7.49(d, J=1.37 Hz, 1 H) 3.86(s, 3 H).

[0841] 단계 2. 2-클로로-5-메톡시피리딘-3-일보론산

[0842] 헥산 중의 2.5 M n-BuLi(3.7mL, 9.3mmol)을 -78°C에서 THF(10.0mL, 122mmol) 중의 3-브로모-2-클로로-5-메톡시피리딘(1.73g, 7.8mmol) 및 트리이소프로필 보레이트(2.1mL, 9.3mmol)의 교반된 예비혼합 용액에 서서히 첨가하

고, 상기 생성된 진한 색상의 혼합물을 동일한 온도에서 1시간 동안 교반한 다음, 1시간에 걸쳐서 실온으로 가온하였다. 상기 반응물을 1N NaOH(수성)으로 퀴칭시킨 다음, 약간의 EtOAc로 퀴칭시켰다. 상기 분리된 수성층을 pH 약 5가 될 때까지 5N HCl로 산성화시킨 다음, EtOAc(x2)로 추출하고, 상기 조합된 유기층들을 염수로 세척하며 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 농축시켜 2-클로로-5-메톡시피리딘-3-일보론산(1.0276g, 71%)을 갈색 고체로서 수득하였다. LCMS(API-ES) m/z 188(M+H)⁺.

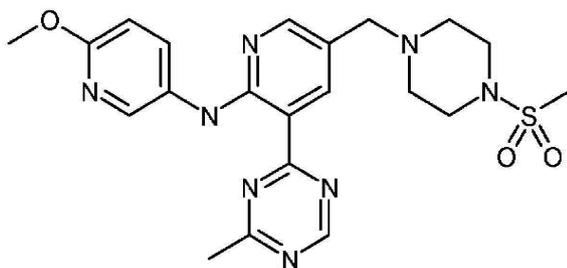
[0843] 단계 3. 4-(2-클로로-5-메톡시피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민

[0844] 1,4-디옥산(10.00mL) 및 물(2.5mL)을 2-클로로-5-메톡시피리딘-3-일보론산(1.03g, 5.48mmol), 4-클로로-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(0.72g, 4.98mmol), Na₂CO₃(1.32g, 12.5mmol) 및 Pd(PPh₃)₄(0.576g, 0.1당량)의 교반된 혼합물에 첨가하고, 상기 혼합물을 밀봉시키며 90°C에서 밤새 가열하였다. 냉각시킨 후, 상기 혼합물을 농축시켰다. 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 정제(짧은 컬럼, SiO₂, 순수한 DCM 내지 DCM 중의 5% MeOH)에 의해 4-(2-클로로-5-메톡시피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민 (0.644g, 51%)을 백색 고체로서 제공하였다. LCMS(API-ES) m/z 252(M+H)⁺; ¹H NMR(400 MHz, d6-DMSO) δ 8.24(d, J=1.17 Hz, 1 H) 7.68(br. s., 2 H) 7.65(d, J=1.17 Hz, 1 H) 3.87(s, 3 H) 2.36(s, 3 H).

[0845] 단계 4. 4-(5-메톡시-2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민

[0846] 1,4-디옥산(0.1mL, 1.169mmol) 및 2 N HCl(0.219mL, 0.437mmol)을 마이크로파 반응 용기 중에서 4-(2-클로로-5-메톡시피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(110mg, 0.437mmol) 및 5-아미노-2-메톡시피리딘(공급원: Aldrich, 미국 미주리주 세인트 루이스 소재)(81mg, 0.656mmol)의 혼합물에 첨가하고, 상기 혼합물을 밀봉하고 마이크로파 조사하에 퍼스널 케미스트리(Personal Chemistry) 마이크로파 유닛에서 60분 동안 140°C에서 가열하였다. 냉각시킨 후, 상기 생성된 암색 혼합물을 농축시켰다. 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 정제(짧은 컬럼, SiO₂, 순수한 DCM 내지 DCM 중의 5% MeOH)에 의해 출발 물질과 혼합된 상기 표제 화합물을 제공하였다. 이를 메탄올로 몇회 세척하고, 최종적으로 상기 고체를 MeOH로부터 재결정화하여 4-(5-메톡시-2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(21mg, 0.062mmol, 14.16% 수율)을 황록색 분말로서 수득하였다. LCMS(API-ES) m/z 340(M+H)⁺; ¹H NMR(400 MHz, d6-DMSO) δ 11.47(s, 1 H) 8.52(d, J=2.74 Hz, 1 H) 8.39(d, J=3.33 Hz, 1 H) 8.13 - 8.18(m, 1 H) 8.12(d, J=3.13 Hz, 1 H) 7.86(br. s., 1 H) 7.73(br. s., 1 H) 6.79(d, J=8.80 Hz, 1 H) 3.83(s, 3 H) 3.82(s, 3 H) 2.44(s, 3 H).

[0847] 실시예 34.
N-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(4-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-((4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메틸)피리딘-2-아민



[0848]

[0849] 단계 1. 5-(브로모메틸)-2-플루오로피리딘

[0850] 벤조일 퍼옥사이드(1.570g, 6.48mmol) 및 NBS(23.19g, 130mmol)를 CCl₄(125mL) 중의 2-플루오로-5-메틸피리딘(공급원: SynQuest Labs, Inc., 미국 플로리다주 앨리추아 소재, 14.4045g, 130mmol)의 교반된 용액에 첨가하고, 상기 현탁액을 환류에서 2시간 동안 가열하였다. 냉각시킨 후, 상기 용액을 여과하여 고체를 제거하고 농축시키며, 상기 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(ISCO 콤비플래쉬 시스템, 공급원: Teledyne ISCO, 미국 네브라스카주 링컨 소재, 헥산 내지 헥산 중의 10% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 5-(브로모메틸)-2-플루오로피리딘(15.11g, 80mmol, 61.3% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS(API-ES) m/z 191(M+H)⁺.

[0851] 단계 2. 3급-부틸 4-((6-플루오로피리딘-3-일)메틸)피페라진-1-카복실레이트

[0852] 3급-부틸 피페라진-1-카복실레이트(공급원: Aldrich, 미국 미주리주 세인트 루이스 소재, 17.77g, 95mmol)를 0 °C에서 N,N-디메틸포름아미드(120mL) 중의 5-(브로모메틸)-2-플루오로피리딘(15.11g, 80mmol)의 교반된 용액에 첨가하고, 상기 현탁액을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 생성된 고점도 반응 혼합물을 냉수(50mL)로 퀀칭시키고, 상기 생성된 현탁액을 30분 동안 교반하고, 상기 생성된 고체를 수집하고 추가의 냉수(50mL)로 세척하였다. 상기 회백색 침전물을 진공하에 건조시켜 상기 표제 화합물 3급-부틸 4-((6-플루오로피리딘-3-일)메틸)피페라진-1-카복실레이트(19.7494g, 66.9mmol, 84% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS(API-ES) m/z 296(M+H)⁺; ¹H NMR(400 MHz, d6-DMSO) δ 8.13(s, 1 H) 7.90(td, J=8.02, 1.37 Hz, 1 H) 7.15(dd, J=8.31, 2.05 Hz, 1 H) 3.51(s, 2 H) 3.30(br. s., 4 H) 2.10 - 2.40(m, 4 H) 1.39(s, 9 H).

[0853] 단계 3. 5-((4-(3급-부톡시카보닐)피페라진-1-일)메틸)-2-플루오로피리딘-3-일보론산

[0854] n-부틸리튬(헥산 중의 2.5 M, 36.1mL, 90mmol)을 -40°C에서 테트라하이드로푸란(150mL, 75mmol) 중의 디소프로필아민(12.8mL, 90mmol)의 교반된 용액에 첨가하고, 담황색 용액을 동일 온도에서 1시간 동안 교반한 다음, -78°C로 냉각시켰다. THF(100mL) 중의 3급-부틸 4-((6-플루오로피리딘-3-일)메틸)피페라진-1-카복실레이트(22.22g, 75mmol)의 용액을 30분에 걸쳐서 상기 LDA 용액 내로 서서히 캐놀라로 주입하였다. 상기 갈색 혼합물을 동일 온도에서 1.5시간 동안 교반한 다음, THF(50mL) 중의 트리이소프로필 보레이트(25.9mL, 113mmol)의 용액을 서서히 첨가하였다. 상기 생성된 혼합물을 동일 온도에서 30분 동안 교반한 다음, 상기 냉육을 제거하였다. 상기 반응 혼합물을 실온으로 가온한 후, 상기 황색 불균질 혼합물을 1.0M NaOH(수성)(50mL)로 퀀칭시키고 추가로 30분 동안 교반하였다. 상기 분리된 수성층을 산성(pH 4 내지 약 5)이 될 때까지 5N 수성 HCl로 조심스럽게 산성화시키고, 상기 생성된 탁한 혼합물을 EtOAc(150mL)로 희석시켰다. 상기 분리된 수성층을 EtOAc(2x150mL)로 추출하고, 상기 조합된 유기상을 건조시키고(Na₂SO₄) 여과하며 농축시켜 5-((4-(3급-부톡시카보닐)피페라진-1-일)메틸)-2-플루오로피리딘-3-일보론산(21.93g, 64.7mmol, 86% 수율)을 담황색 고체로서 수득하였다. LCMS(API-ES) m/z 340(M+H)⁺.

[0855] 단계 4. 3급-부틸 4-((6-플루오로-5-(4-메틸-6-(메틸티오)-1,3,5-트리아진-2-일)피리딘-3-일)메틸)피페라진-1-카복실레이트

[0856] 1,4-디옥산(15mL) 및 H₂O(3.00mL)을 2-클로로-4-메틸-6-(메틸티오)-1,3,5-트리아진(0.560g, 3.19mmol), 5-((4-(3급-부톡시카보닐)피페라진-1-일)메틸)-2-플루오로피리딘-3-일보론산(1.03g, 3.04mmol), Na₂CO₃(0.805g, 7.59mmol) 및 Pd(Ph₃P)₄(0.175g, 0.152mmol)의 혼합물에 첨가하고, 상기 교반된 현탁액을 80°C에서 밤새 가열하였다. 냉각시킨 후, 상기 혼합물은 Na₂SO₄의 짧은 플러그를 통과시키고 EtOAc(x2)로 세척하며 농축시켰다. 상기 잔류물을 실리카 겔의 플러그 상에 흡착시키고 레디셉(RediSep)® 예비 충전된 실리카 겔 컬럼(공급원: Teledyne ISCO, 미국 네브라스카주 링컨 소재; 헥산 내지 헥산 중의 30% 에틸 아세테이트)을 통해 크로마토그래피하여 3급-부틸 4-((6-플루오로-5-(4-메틸-6-(메틸티오)-1,3,5-트리아진-2-일)피리딘-3-일)메틸)피페라진-1-카복실레이트(0.9676g, 74%)를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS(API-ES) m/z 435(M+H)⁺; ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 8.57(d, J=9.00 Hz, 1 H) 8.30(s, 1 H) 3.58(s, 2 H) 3.44(br. s., 4 H) 2.66(s, 3 H) 2.64(s, 3 H) 2.43(d, J=4.50 Hz, 4 H) 1.46(s, 9 H).

[0857] 단계 5. 2-(2-플루오로-5-((4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메틸)피리딘-3-일)-4-메틸-6-(메틸티오)-1,3,5-트리아진

[0858] TFA(4.00mL, 51.9mmol)를 빙육으로 냉각된 DCM(5.00mL, 78mmol) 중의 3급-부틸 4-((6-플루오로-5-(4-메틸-6-(메틸티오)-1,3,5-트리아진-2-일)피리딘-3-일)메틸)피페라진-1-카복실레이트(0.853g, 1.963mmol)의 교반된 용액에 서서히 첨가한 다음, 상기 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 농축시키고, 상기 점착성 잔류물을 DCM(10mL)에 용해시키고 빙육 중에 냉각시키고, 트리에틸아민(1.368mL, 9.82mmol)을 첨가하였다. 메탄설포닐 클로라이드(0.459mL, 5.89mmol)를 서서히 상기 혼합물에 첨가한 다음, 이를 동일 온도에서 1시간 동안 교반하고 농축시키며, 상기 잔류물을 실리카 겔의 플러그 상에 흡착시키고 레디셉® 예비 충전된 실리카 겔 컬럼(공급원: Teledyne ISCO, 미국 네브라스카주 링컨 소재; 순수한 DCM 내지 DCM 중의 10% MeOH)을 통해 크로마토그래피하여 고체를 수득하고 이를 IPA 로 세척하여 2-(2-플루오로-5-((4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메틸)피리딘-3-일)-4-메틸-6-(메틸티오)-1,3,5-트리아진(0.64g, 79%)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS(API-ES) m/z

413(M+H)⁺; ¹H NMR(400 MHz, d6-DMSO) δ 8.58(dd, J=9.29, 2.25 Hz, 1 H) 8.37(s, 1 H) 3.67(s, 2 H) 3.01 - 3.19(m, 4 H) 2.87(s, 3 H) 2.61(s, 3 H) 2.60(s, 3 H) 2.47 - 2.49(m, 4 H).

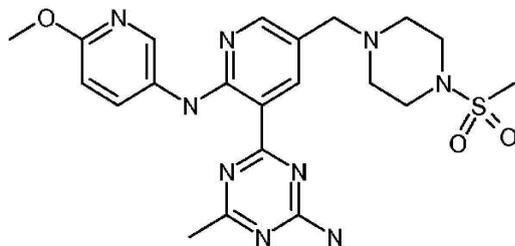
[0859] 단계 6. 2-(2-플루오로-5-((4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메틸)피리딘-3-일)-4-메틸-1,3,5-트리아진

[0860] 라니 니켈(76mg, 1.297mmol) 수성 현탁액을 EtOH(5.00mL, 86mmol) 중의 2-(2-플루오로-5-((4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메틸)피리딘-3-일)-4-메틸-6-(메틸티오)-1,3,5-트리아진(107mg, 0.259mmol)의 혼합물에 첨가하고, 상기 혼합물을 질소하에 70°C에서 1.5시간 동안 가열하였다. 상기 생성된 혼합물을 셀라이트®(규조토)의 짧은 플러그에 통과시켰다. 상기 여과 케이크를 MeOH(3x10mL)로 세척하였다. 상기 조합된 유기 상을 농축시켜 상기 미정제 생성물을 수득하고, 이를 정제 없이 후속 단계에서 바로 사용하였다.

[0861] 단계 7. N-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(4-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-((4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메틸)피리딘-2-아민

[0862] LiHMDS(THF 중의 1.0M, 557μl, 0.557mmol)를 0°C에서 THF(928μl, 0.186mmol) 중의 2-(2-플루오로-5-((4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메틸)피리딘-3-일)-4-메틸-1,3,5-트리아진(68.0mg, 0.186mmol) 및 3-아미노-6-메톡시피리딘(공급원: Aldrich)(34.6mg, 0.278mmol)의 교반된 용액에 첨가하고, 상기 혼합물을 동일 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 물(10mL)로 킨칭하고 에틸 아세테이트(10mL)로 희석하였다. 상기 분리된 수성층을 에틸 아세테이트(2x10mL)로 추출하고, 상기 조합된 유기층들을 염수로 세척하며 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 농축시켰다. 상기 미정제 생성물을 실리카 겔의 플러그 상에 흡착시키고 레디셉® 예비 충전된 실리카 겔 컬럼(공급원: Teledyne ISCO, 미국 네브라스카주 링컨 소재; DCM 내지 DCM 중의 5% MeOH)을 통해 크로마토그래피한 다음, iPrOH로 세척하여 N-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(4-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-((4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메틸)피리딘-2-아민(15mg, 17%)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS(API-ES) m/z 471(M+H)⁺; ¹H NMR(400 MHz, d6-DMSO) δ 11.44(s, 1 H) 9.29(s, 1 H) 8.81(s, 1 H) 8.51(br. s., 1 H) 8.29(br. s., 1 H) 8.11(d, J=9.19 Hz, 1 H) 6.85(d, J=9.19 Hz, 1 H) 3.85(s, 3 H) 3.53(s, 2 H) 3.11(br. s., 4 H) 2.87(s, 3 H) 2.75(s, 3 H) 2.34 - 2.49(m, 4 H).

[0863] 실시예 35. 4-(2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-((4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민



[0864]

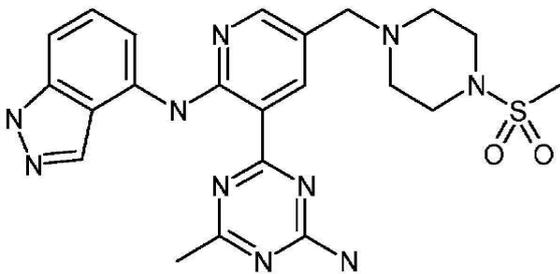
[0865] 단계 1. N-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(4-메틸-6-(메틸티오)-1,3,5-트리아진-2-일)-5-((4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메틸)피리딘-2-아민

[0866] LiHMDS, THF 중의 1.0M(0.754mL, 0.754mmol)을 -10°C에서 테트라하이드로푸란(10mL, 0.754mmol) 중의 2-(2-플루오로-5-((4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메틸)피리딘-3-일)-4-메틸-6-(메틸티오)-1,3,5-트리아진(0.311g, 0.754mmol)(실시예 34, 단계 5) 및 3-아미노-6-메톡시피리딘(0.094g, 0.754mmol)의 교반된 용액에 한 방울씩 첨가하고, 상기 혼합물을 동일 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 NH₄Cl(수성) 및 물(각각 10mL)로 희석하고 에틸 아세테이트(20mL)로 희석하였다. 상기 분리된 수성층을 에틸 아세테이트(2x20mL)로 추출하고, 상기 조합된 유기층들을 염수로 세척하며 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 농축시키며 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(ISCO 콤비플래쉬 시스템, 공급원: Teledyne ISCO, 미국 네브라스카주 링컨 소재; DCM 내지 DCM 중의 5% MeOH)에 의해 정제하여 N-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(4-메틸-6-(메틸티오)-1,3,5-트리아진-2-일)-5-((4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메틸)피리딘-2-아민(237mg, 0.459mmol, 60.8% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0867] 단계 2. 4-(2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-((4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민

[0868] 2-프로판올(2.00mL, 92mmol) 중의 2 M NH₃을 N-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(4-메틸-6-(메틸티오)-1,3,5-트리아진-2-일)-5-((4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메틸)피리딘-2-아민(221mg, 0.428mmol)에 첨가하고, 상기 혼합물을 밀봉하고 90℃에서 밤새 가열하였다. 냉각시킨 후, 상기 반응 혼합물을 농축시키고 실리카 겔의 플러그 상에 흡착시키며 레디캡® 예비 충전된 실리카 겔 컬럼(공급원: Teledyne ISCO, 미국 네브라스카주 링컨 소재; DCM 내지 DCM 중의 10% MeOH)을 통해 크로마토그래피한 다음, 상기 분리된 고체를 MeOH로 세척하여 4-(2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-((4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(117mg, 0.241mmol, 56.3% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS(API-ES) m/z 486(M+H)⁺; ¹H NMR(400 MHz, d6-DMSO) δ 11.76(br. s., 1 H) 8.71(br. s., 1 H) 8.55(br. s., 1 H) 8.03 - 8.28(m, 2 H) 7.87(br. s., 1 H) 7.73(br. s., 1 H) 6.82(d, J=7.63 Hz, 1 H) 3.84(br. s., 3 H) 3.48(br. s., 2 H) 3.11(br. s., 4 H) 2.87(br. s., 3 H) 2.52 - 2.58(m, 3 H) 2.44(br. s., 4 H).

[0869] 실시예 36. N-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-((4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메틸)피리딘-2-일)-1H-인다졸-4-아민



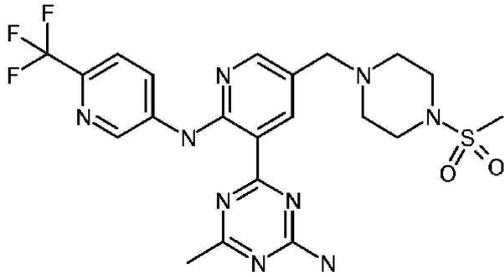
[0870] 단계 1. N-(3-(4-메틸-6-(메틸티오)-1,3,5-트리아진-2-일)-5-((4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메틸)피리딘-2-일)-1-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-1H-인다졸-4-아민

[0872] 상기 표제 화합물은 1-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-1H-인다졸-4-아민을 사용하여 실시예 35, 단계 1에서 상술한 바와 유사한 방식으로 제조하고, 황색 고체(69%)로서 분리시켰다.

[0873] 단계 2. N-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-((4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메틸)피리딘-2-일)-1H-인다졸-4-아민

[0874] 2-프로판올(2.00mL, 92mmol) 중의 2 M NH₃을 N-(3-(4-메틸-6-(메틸티오)-1,3,5-트리아진-2-일)-5-((4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메틸)피리딘-2-일)-1-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-1H-인다졸-4-아민(97mg, 0.159mmol)에 첨가하고, 상기 혼합물을 밀봉시키며 90℃에서 밤새 가열하였다. 냉각시킨 후, 상기 침전물을 수집하고 건조시켜 황색 고체를 수득하고, 이를 DCM(3.00mL, 46.6mmol)에 용해시킨 다음, TFA(1.50mL, 19.47mmol)를 서서히 첨가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음 농축시키고 실리카 겔의 플러그 상에 흡착시키며 레디캡® 예비 충전된 실리카 겔 컬럼(공급원: Teledyne ISCO, 미국 네브라스카주 링컨 소재; DCM 내지 DCM 중의 10% MeOH)을 통해 크로마토그래피하여 N-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-((4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메틸)피리딘-2-일)-1H-인다졸-4-아민(18mg, 0.036mmol, 22.88% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS(API-ES) m/z 495(M+H)⁺; ¹H NMR(400 MHz, d6-DMSO) δ 13.10(br. s., 1 H) 12.27(s, 1 H) 8.75(s, 1 H) 8.32(br. s., 1 H) 8.19(s, 1 H) 8.13(d, J=7.04 Hz, 1 H) 7.78(br. s., 2 H) 7.31(t, J=8.31 Hz, 1 H) 7.15(d, J=8.22 Hz, 1 H) 3.53(s, 2 H) 3.12(br. s., 4 H) 2.87(s, 3 H) 2.57(s, 3 H) 2.37 - 2.49(m, 4 H).

[0875] 실시예 37. 4-메틸-6-(5-((4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메틸)-2-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-1,3,5-트리아진-2-아민



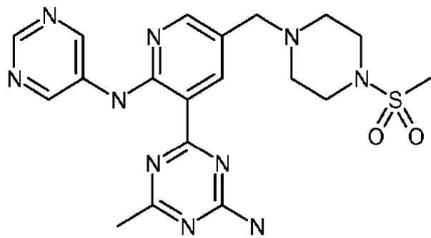
[0876]

[0877]

상기 표제 화합물은 실시예 35에서 상술한 바와 유사한 방식으로 단계 1에서 6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-아민을 사용하면서 제조하고, 황색 고체(27%, 2 단계)로서 분리시켰다. LCMS(API-ES) m/z 524(M+H)⁺; ¹H NMR(400 MHz, d6-DMSO) δ 12.49(s, 1 H) 9.12(d, J=2.54 Hz, 1 H) 8.79(d, J=2.15 Hz, 1 H) 8.74(dd, J=8.70, 2.05 Hz, 1 H) 8.36(d, J=2.15 Hz, 1 H) 7.97(br. s., 1 H) 7.84(d, J=8.61 Hz, 2 H) 3.55(s, 2 H) 3.12(br. s., 4 H) 2.87(s, 3 H) 2.48 - 2.50(m, 4 H) 2.47(s, 3 H).

[0878]

실시예 38. 4-메틸-6-(5-((4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메틸)-2-(피리미딘-5-일아미노)피리딘-3-일)-1,3,5-트리아진-2-아민



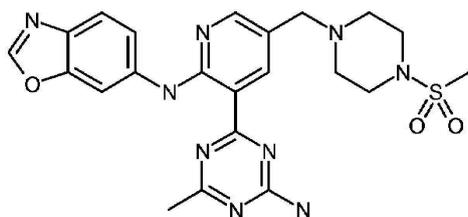
[0879]

[0880]

상기 표제 화합물은 실시예 35에서 상술한 바와 유사한 방식으로 단계 1에서 피리미딘-5-아민을 사용하면서 제조하고, 황색 고체(37%, 2 단계)로서 분리시켰다. LCMS(API-ES) m/z 457(M+H)⁺; ¹H NMR(400 MHz, d6-DMSO) δ 12.12(s, 1 H) 9.35(s, 2 H) 8.81(s, 1 H) 8.77(d, J=2.35 Hz, 1 H) 8.33(d, J=2.15 Hz, 1 H) 7.97(br. s., 1 H) 7.81(br. s., 1 H) 3.54(s, 2 H) 3.11(br. s., 4 H) 2.87(s, 3 H) 2.50(m, 4 H) 2.46(s, 3 H).

[0881]

실시예 39.
N-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-((4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메틸)피리딘-2-일)벤조[d]옥사졸-6-아민.



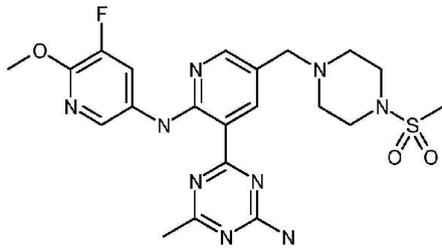
[0882]

[0883]

상기 표제 화합물은 실시예 35에서 상술한 바와 유사한 방식으로 단계 1에서 벤조[d]옥사졸-6-아민(공급원: Bionet Research Intermediates, 영국 소재)을 사용하면서 제조하고, 황색 고체(35%, 2 단계)로서 분리시켰다. LCMS(API-ES) m/z 496(M+H)⁺; ¹H NMR(400 MHz, d6-DMSO) δ 12.30(s, 1 H) 8.75(d, J=2.35 Hz, 1 H) 8.65(s, 1 H) 8.61(s, 1 H) 8.33(d, J=2.15 Hz, 1 H) 7.89(br. s., 1 H) 7.78(br. s., 1 H) 7.67 - 7.75(m, 1 H) 7.59 - 7.67(m, 1 H) 3.52(s, 2 H) 3.30(s, 3 H) 3.12(br. s., 4 H) 2.87(s, 3 H) 2.47(s, 4 H).

[0884]

실시예 40.
4-(2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-((4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민



[0885]

[0886]

단계 1: 3급-부틸 4-((5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-플루오로피리딘-3-일)메틸)피페라진-1-카복실레이트

[0887]

1 L들이 3구 환저 플라스크에 내장된 p-디옥산(300mL, 3528mmol) 및 물(60mL, 52.0mmol) 중의 4-클로로-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(실시예 51)(20g, 52.0mmol), 5-((4-(3급-부톡시카보닐)피페라진-1-일)메틸)-2-플루오로피리딘-3-일보론산(실시예 34, 단계 3)(21.15g, 62.4mmol), 칼륨 아세테이트(8.12mL, 130mmol), 및 암포스(Amphos)(비스(디-3급-부틸(4-디메틸아미노페닐)포스핀)디클로로팔라듐(II)(공급원: Aldrich, 미국 미주리주 세인트 루이스 소재)(1.913g, 2.70mmol)의 혼합물을 100℃에서 밤새 교반하였다. 상기 용액을 물 및 EtOAc에 분배하고, 상기 유기층을 분리시키며 물로 세척하고 Na₂SO₄ 상에서 건조시키며 여과하고 진공에서 농축시켜 상기 미정제 생성물을 수득하고 실리카 겔 상에 흡착시키며 헥산 중의 10% 내지 50% EtOAc의 구배로 용출시키면서 레디셉[®] 예비 충전된 실리카 겔 컬럼(공급원: Teledyne ISCO, 미국 네브라스카주 링컨 소재)(330g)을 통해 크로마토그래피하여 3급-부틸 4-((5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-플루오로피리딘-3-일)메틸)피페라진-1-카복실레이트(25.2g, 39.1mmol, 75% 수율)를 수득하였다. m/z(ESI, 양이온) m/z 644(M+H)⁺.

[0888]

단계 2: 3급-부틸 4-((5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)메틸)피페라진-1-카복실레이트

[0889]

N₂ 유입구가 장착된 오븐 건조된 1L들이 3구 환저 플라스크에 내장된 테트라하이드로푸란(400mL, 38.8mmol) 중의 3급-부틸 4-((5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-플루오로피리딘-3-일)메틸)피페라진-1-카복실레이트(25g, 38.8mmol) 및 5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-아민(공급원: Anichem LLC, 미국 뉴저지주 몬마우쓰 소재)(8.28g, 58.3mmol)의 용액을 -5℃ 내지 -10℃의 온도에서 교반하고, 테트라하이드로푸란(117mL, 117mmol) 중의 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드의 1.0M 용액으로 한 방울씩 첨가하여 처리하였다. 상기 어두운 분홍색 용액을 -5℃ 내지 -10℃에서 1시간 동안 교반하였다. 상기 반응물을 물(100mL) 및 NH₄Cl(100mL)로 퀀칭시키고 EtOAc(350mL)로 희석하였다. 성가 분리된 수성층을 EtOAc(2x300mL)로 추출하고, 상기 조합된 유기 추출물을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 여과하며 진공에서 농축시켜 상기 미정제 생성물을 수득하고, 이를 실리카 겔 상에 흡착시키고 헥산 중의 10% 내지 50% EtOAc로 용출하면서 헥산 레디셉[®] 예비 충전된 실리카 겔 컬럼(공급원: Teledyne ISCO, 미국 네브라스카주 링컨 소재)(330g)을 통해 크로마토그래피하여 3급-부틸 4-((5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)메틸)피페라진-1-카복실레이트(26.8g, 35.0mmol, 90% 수율)를 수득하였다. m/z(ESI, 양이온) m/z 766(M+H)⁺.

[0890]

단계 3: 4-(2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(피페라진-1-일메틸)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민

[0891]

디클로로메탄(150mL, 32.6mmol) 및 트리플루오로아세트산(150mL, 2019mmol) 중의 3급-부틸 4-((5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)메틸)피페라진-1-카복실레이트(25g, 32.6mmol)의 용액은 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 상기 용액을 농축시키고, 상기 잔류물을 DCM에 용해시키고 조심스럽게 포화 수성 NaHCO₃으로 중화시켰다. 상기 수성층을 DCM 으로 추출하고, 상기 유기 추출물을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 여과하며 진공에서 농축 시켜 4-(2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(피페라진-1-일메틸)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(20g, 30.0mmol, 92% 수율)을 수득하였다. 상기 미정제 생성물을 정제 없이 후속 단계에서 사용하였다.

[0892]

단계 4: 4-(2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-((4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메틸)피리딘-3-일)-

N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민

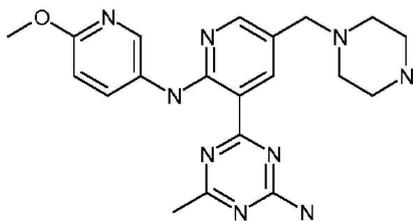
[0893] 온도계가 장착된 1L 3구 환저 플라스크에 디클로로메탄(500mL, 37.7mmol) 중의 4-(2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(피페라진-1-일메틸)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(25.1g, 37.7mmol)을 채웠다. 상기 현탁액을 -15℃에서 교반하고 트리에틸아민(52.4mL, 377mmol)으로 한 방울씩 첨가하여 처리하였다. 상기 생성된 용액을 메탄설폰닐 클로라이드(8.92mL, 113mmol)로 처리하고 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 상기 생성된 혼합물을 초음파 처리하고, 상기 고체를 여과하고 물로 세척하며 진공에서 건조시켜 4-(2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-((4-(메틸설폰닐)피페라진-1-일)메틸)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(26.5g, 35.6mmol, 94% 수율)을 수득하였다. m/z(ESI, 양이온) m/z 744(M+H)⁺.

[0894] 단계 5: 4-(2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-((4-(메틸설폰닐)피페라진-1-일)메틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민

[0895] 오버헤드 교반기, 열전쌍 및 질소 유입구가 장착된 3구 500mL들이 플라스크에 4-(2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-((4-(메틸설폰닐)피페라진-1-일)메틸)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(26.9g, 36.2mmol) 및 TFA(175mL)에 채웠다. 고체의 용해는 발열성이다. 용해 종결시, 상기 용액을 45℃로 가온하고, 트리플루오로메탄설폰산(16.06mL, 181mmol)을 한 방울씩 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 1시간 동안 교반한 다음, 20℃로 냉각시켰다.

[0896] 오버헤드 교반기 및 열전쌍이 구비된 별도의 2L 플라스크에 500mL의 10 중량% 트리나트륨 시트르산(수성)을 채우고 0℃로 냉각시켰다. 상기 반응 혼합물을 상기 냉각된 수용액에 한 방울씩 첨가하였다. 상기 생성물이 용액으로부터 침전되고 DCM이 첨가되며, 상기 슬러리를 20℃에서 16시간 동안 교반하였다. 상기 고체를 여과에 의해 수집되고 물에 이어서 에탄올로 세척하고 감압하에 건조시켜 4-(2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-((4-(메틸설폰닐)피페라진-1-일)메틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(15.06g, 83%)을 황색 고체로서 수득하였다. m/z(ESI, 양이온) m/z 504(M+H)⁺. ¹H NMR(400 MHz, d6-DMSO) δ 11.96(s, 1 H); 8.73(d, J=2.15 Hz, 1 H); 8.42(d, J=2.15 Hz, 1 H); 8.37(dd, J=12.72, 2.15 Hz, 1 H); 8.26(d, J=2.15 Hz, 1 H); 7.93(br. s., 1 H); 7.78(br. s., 1 H); 3.93(s, 3 H); 3.50(s, 2 H); 3.11(br. s., 4 H); 2.87(s, 3 H); 2.45 - 2.49(m, 4 H); 2.44(s, 3 H).

[0897] 실시예 41. 4-(2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(피페라진-1-일메틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민.



[0898]

[0899] 단계 1. 3급-부틸 4-((6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(4-메틸-6-(메틸티오)-1,3,5-트리아진-2-일)피리딘-3-일)메틸)피페라진-1-카복실레이트

[0900] LiHMDS(1.519mL, THF 중의 1.0M, 1.519mmol)를 0℃에서 THF(3.00mL, 36.6mmol) 중의 3급-부틸 4-((6-플루오로-5-(4-메틸-6-(메틸티오)-1,3,5-트리아진-2-일)피리딘-3-일)메틸)피페라진-1-카복실레이트(0.220g, 0.506mmol) 및 5-아미노-2-메톡시피리딘(0.094g, 0.759mmol)의 교반된 용액에 첨가하고, 상기 혼합물을 동일한 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 NH₄Cl(수성) 및 물(각각 10mL)로 희석시키고 에틸 아세테이트(10mL)로 희석시켰다. 상기 분리된 수성층을 에틸 아세테이트(2x10mL)로 추출하고, 상기 조합된 유기층들을 염수로 세척하고 Na₂SO₄ 상에서 건조시키며 농축시키고 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(ISCO 콤팩트플래쉬 시스템, 공급원: Teledyne ISCO, 미국 네브라스카주 링컨 소재, 헥산 내지 헥산 중의 50% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 3급-부틸 4-((6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(4-메틸-6-(메틸티오)-1,3,5-트리아진-2-일)피리딘-3-일)메틸)피페라진-1-카복실레이트(0.133g, 49%)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS(API-ES) m/z 538(M+H)⁺; ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 11.42(s, 1 H) 8.81(br. s., 1 H) 8.36(d, J=2.74 Hz, 1 H) 8.27(br. s., 1 H) 8.10(dd,

J=8.71, 2.64 Hz, 1 H) 6.79(d, J=8.80 Hz, 1 H) 3.95(s, 3 H) 3.50(s, 2 H) 3.43(br. s., 4 H) 2.67(s, 3 H) 2.66(br. s., 3 H) 2.42(br. s., 4 H) 1.45(s, 9 H).

- [0901] 단계 2. 4-(2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(피페라진-1-일메틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민
- [0902] TFA(2mL, 26.0mmol)를 DCM(2mL, 31.1mmol) 중의 3급-부틸 4-((6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(4-메틸-6-(메틸티오)-1,3,5-트리아진-2-일)피리딘-3-일)메틸)피페라진-1-카복실레이트(66mg, 0.123mmol)의 교반된 혼합물에 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 농축시키고 DCM, NaHCO₃(수성) 및 물(각각 10mL)로 재희석시켰다. 상기 분리된 수성층을 DCM(3x10mL)로 추출하고, 상기 조합된 유기층들을 염수로 세척하고 Na₂SO₄ 상에서 건조시키며 농축시켰다. 상기 미정제 생성물을 암모니아(2-프로판올 중의 2.0M, 2.00mL, 92mmol)로 처리하고, 상기 혼합물을 밀봉시키고 90°C에서 밤새 가열시켰다. 냉각시킨 후, 상기 반응 혼합물을 농축시키고 실리카 겔의 플러그 상에 흡착시키고 레디셉® 예비 충전된 실리카 겔 컬럼(공급원: Teledyne ISCO, 미국 네브라스카주 링컨 소재; DCM 내지 DCM 중의 10% MeOH)을 통해 크로마토그래피한 다음, 상기 분리된 고체를 에테르 및 에틸 아세테이트로 세척하여 4-(2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(피페라진-1-일메틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(2.5mg, 6.14 μmol, 13.45% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS(API-ES) m/z 408(M+H)⁺; ¹H NMR(400 MHz, d6-DMSO) δ 11.74(br. s., 1 H) 8.69(br. s., 1 H) 8.55(br. s., 1 H) 8.19(br. s., 1 H) 8.16(br. s., 1 H) 7.87(br. s., 1 H) 7.72(br. s., 1 H) 6.82(d, J=8.41 Hz, 1 H) 3.94 - 4.21(m, 2 H) 3.84(br. s., 3 H) 3.42(d, J=13.50 Hz, 4 H) 2.84(br. s., 4 H) 2.40 - 2.45(m, 3 H) 2.32(br. s., 1 H).

- [0903] 실시예 42. 5-(1,3-디옥솔란-2-일)-2-플루오로피리딘-3-일보론산



- [0904]
- [0905] 단계 1. 5-(1,3-디옥솔란-2-일)-2-플루오로피리딘
- [0906] 6-플루오로니코틴알데히드(공급원: Asymchem Laboratories, Inc., 미국 노스캐롤라이나주 모리스빌, 3.035g, 24.26mmol)를 톨루엔(80mL) 중에 현탁시키고, 에틸렌글리콜(1.40mL, 25.1mmol) 및 p-톨루엔설폰산(공급원: Acros Organics, 벨기에 지일 소재, 아세트산 중의 12%, 0.15mL)을 첨가하였다. 상기 플라스크에 환류 응축기를 장착하고 예열된 오일욕(120°C)에 넣고 질소하에 20분 동안 교반하였다. 이때, 상기 환류 응축기를 딘-스타크(Dean-Stark) 트랩으로 대체하고, 120°C에서 25분 동안 계속 교반하였다. 이어서, 상기 반응물을 냉각시키고 포화 중탄산나트륨용액(20mL)으로 희석하였다(실온으로 냉각되기 전). 이어서, 상기 반응물을 물(20mL) 및 EtOAc(30mL)로 희석하였다. 상기 층들을 분리하고, 상기 수성상을 EtOAc로 추출하였다. 상기 유기 추출물을 합하고 황산나트륨 상에서 건조시키며 여과하고 농축시키며 실리카 겔(약 3인치, 40:1 DCM/MeOH 내지 30:1 DCM/MeOH) 상에서 정제하여 5-(1,3-디옥솔란-2-일)-2-플루오로피리딘(3.858g)을 수득하고, 이를 후속 단계에서 사용하였다. MS(ESI 양이온) m/z 170(M+H)⁺.

- [0907] 단계 2. 5-(1,3-디옥솔란-2-일)-2-플루오로피리딘-3-일보론산
- [0908] 디이소프로필아민(4.60mL, 32.5mmol)을 THF(80mL)에 용해시키고 빙수욕에 냉각시켰다. 이어서, n-부틸리튬 용액(헥산 중의 1.6M, 21.0mL, 33.6mmol)을 시린지를 통해 첨가하였다. 30분 후, 상기 반응물을 -78°C로 냉각시키고 5-(1,3-디옥솔란-2-일)-2-플루오로피리딘(3.73g, 22.1mmol)을 시린지를 통해 5분에 걸쳐서 THF(12mL) 중의 용액으로서 한 방울씩 첨가한 다음, THF(4mL)로 세정하였다. 상기 반응물을 질소하에 1시간 동안 -78°C에서 교반한 다음, 트리아이소프로필 보레이트(플루카 98+, 8.0mL, 34.9mmol)를 시린지를 통해 첨가하고, 상기 반응물을 실온으로 가온시켰다. 4.5시간 후, 상기 반응물을 1N NaOH(75mL)로 퀴청시켰다. 상기 층들을 분리하고, 상기 수성상을 5N HCl로 처리하여 pH를 6 내지 7로 낮췄다. 상기 수성상을 10:1 DCM/MeOH로 추출하였다. 5N HCl을 상기 수성 상에 첨가하여 pH를 약 5로 낮추고, 10:1 DCM/MeOH로 계속 추출하였다. 상기 유기 추출물을 합하고 농축시키며 고진공하에 건조시켜 5-(1,3-디옥솔란-2-일)-2-플루오로피리딘-3-일보론산(3.165g,

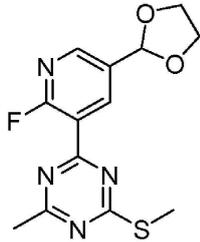
91% 순도, 2단계에 걸쳐서 61% 수율)을 수득하였다. MS(ESI 양이온) m/z 214(M+H)⁺.

[0909]

실시예

43.

4-(2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(모르폴리노메틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민.



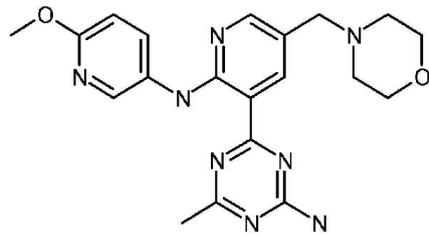
[0910]

[0911]

1,4-디옥산(16mL) 및 물(3.3mL)을 5-(1,3-디옥솔란-2-일)-2-플루오로피리딘-3-일보론산(0.715g, 3.53mmol), 2-클로로-4-메틸-6-(메틸티오)-1,3,5-트리아진(0.682g, 3.88mmol), Pd(PPh₃)₄(0.408g, 0.353mmol) 및 Na₂CO₃(0.935g, 8.82mmol)의 혼합물에 첨가하고, 상기 현탁액을 90℃에서 2시간 동안 가열하였다. 냉각시킨 후, 상기 혼합물을 여과하고 EtOAc(2x20mL)로 세척하며, 상기 조합된 유기상들을 농축시켰다. 상기 미정제 생성물을 실리카 겔의 플러그 상에 흡착시키고 레디-셍 예비 충전된 실리카 겔 컬럼(헥산내지 헥산 중의 30% 에틸 아세테이트)을 통해 크로마토그래피하여 2-(5-(1,3-디옥솔란-2-일)-2-플루오로피리딘-3-일)-4-메틸-6-(메틸티오)-1,3,5-트리아진(0.5259g, 1.706mmol, 48.3% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS(API-ES) m/z 309(M+H)⁺.

[0912]

실시예 44. 4-(2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(모르폴리노메틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민



[0913]

[0914]

단계 1. 5-(1,3-디옥솔란-2-일)-N-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(4-메틸-6-(메틸티오)-1,3,5-트리아진-2-일)피리딘-2-아민

[0915]

LiHMDS(THF 중의 1.0 M, 4.14mL, 4.14mmol)를 0℃에서 THF(3.00mL, 36.6mmol) 중의 2-(5-(1,3-디옥솔란-2-일)-2-플루오로피리딘-3-일)-4-메틸-6-(메틸티오)-1,3,5-트리아진(0.425g, 1.379mmol) 및 5-아미노-2-메톡시피리딘(0.257g, 2.068mmol)의 교반된 용액에 첨가하고, 상기 혼합물을 동일 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 NH₄Cl(수성) 및 물(각각 10mL)로 희석시키고 에틸 아세테이트(10mL)로 희석시켰다. 상기 분리된 수성층을 에틸 아세테이트(2x10mL)로 추출하고, 상기 조합된 유기층들을 염수로 세척하고 Na₂SO₄ 상에서 건조시키며 농축시키고, 상기 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(ISCO 콤비플래쉬[®], 공급원: Teledyne ISCO, 미국 네브라스카주 링컨 소재, 헥산 내지 헥산 중의 50% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 5-(1,3-디옥솔란-2-일)-N-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(4-메틸-6-(메틸티오)-1,3,5-트리아진-2-일)피리딘-2-아민(35mg, 0.085mmol, 6.15% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS(API-ES) m/z 413(M+H)⁺.

[0916]

단계 2. 6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(4-메틸-6-(메틸티오)-1,3,5-트리아진-2-일)니코틴알데히드

[0917]

2 M 수성 HCl(1.50mL, 3.00mmol)를 THF(3.00mL, 36.6mmol) 중의 5-(1,3-디옥솔란-2-일)-N-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(4-메틸-6-(메틸티오)-1,3,5-트리아진-2-일)피리딘-2-아민(35mg, 0.085mmol)의 교반된 용액에 첨가하고, 상기 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 황색 침전물이 서서히 형성되었다. 상기 휘발성 용매를 최소 화시키고, 상기 침전물을 수집하고 건조시켜 6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(4-메틸-6-(메틸티오)-1,3,5-트리아진-2-일)니코틴알데히드(27mg, 0.073mmol, 86% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. LCMS(API-ES) m/z 369(M+H)⁺.

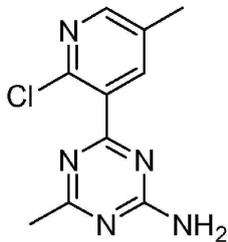
[0918] 단계 3. N-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(4-메틸-6-(메틸티오)-1,3,5-트리아진-2-일)-5-(모르폴리노메틸)피리딘-2-아민

[0919] 모르폴린(0.018mL, 0.204mmol) 및 몇 방울의 AcOH(3.88 μ l, 0.068mmol)를 EtOH(3.00mL, 51.4mmol) 중의 6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(4-메틸-6-(메틸티오)-1,3,5-트리아진-2-일)니코틴알데히드(25mg, 0.068mmol)의 교반된 현탁액에 첨가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 나트륨 시아노보로하이드라이드(4.26mg, 0.068mmol)로 처리하고 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 혼합물을 물 및 EtOAc(각각 10mL)로 희석하였다. 상기 분리된 수성층을 에틸 아세테이트(2x10mL)로 추출하고, 상기 조합된 유기층들을 염수로 세척하고 Na₂SO₄ 상에서 건조시키며 농축시켜 미정제 생성물을 수득하고, 이를 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(ISCO 콤비플래쉬[®], 공급원: Teledyne ISCO, 미국 네브라스카주 링컨 소재, DCM 내지 DCM 중의 10% MeOH)에 의해 정제하여 N-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(4-메틸-6-(메틸티오)-1,3,5-트리아진-2-일)-5-(모르폴리노메틸)피리딘-2-아민(19mg, 0.043mmol, 63.7% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS(API-ES) m/z 440(M+H)⁺.

[0920] 단계 4. 4-(2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(모르폴리노메틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민

[0921] 2.0 M NH₃/iPrOH(3.0mL) 중의 N-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(4-메틸-6-(메틸티오)-1,3,5-트리아진-2-일)-5-(모르폴리노메틸)피리딘-2-아민(19mg, 0.043mmol)의 교반된 혼합물을 밀봉시키고 90°C에서 24시간 동안 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 농축시키고, 상기 미정제 생성물을 실리카 겔의 플러그 상에 흡착시키고 레디셉[®] 예비 충전된 실리카 겔 컬럼(공급원: Teledyne ISCO, 미국 네브라스카주 링컨 소재; DCM 내지 DCM 중의 5% MeOH)을 통해 크로마토그래피하여 4-(2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(모르폴리노메틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(6.00mg, 0.015mmol, 34.0% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS(API-ES) m/z 409(M+H)⁺; ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃, 한 방울의 d₆-DMSO 사용) δ 11.69(br. s., 1 H) 8.76(br. s., 1 H) 8.39(br. s., 1 H) 8.23(br. s., 1 H) 8.12(br. s., 1 H) 6.77(d, J=9.00 Hz, 1 H) 5.92(br. s., 2 H) 3.93(br. s., 3 H) 3.49(br. s., 2 H) 2.55(br. s., 3 H) 2.50(br. s., 4 H) 2.23(br. s., 4 H).

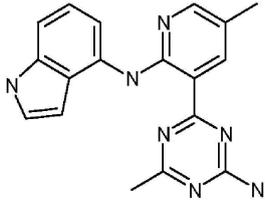
[0922] 실시예 45. 4-(2-클로로-5-메틸피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민



[0923]

[0924] 유리 마이크로파 반응 용기에 4-클로로-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(0.350g, 2mmol), 2-클로로-5-메틸피리딘-3-일보론산(Combi-blocks 카탈로그 번호 BB-3511)(0.6g, 3mmol), 탄산나트륨, 1수화물, 결정(J.T. Baker 카탈로그 번호 3600-01)(0.450g, 7mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(Strem chemicals 카탈로그 번호 46-Z150)(0.3g, 0.2mmol)를 채웠다. 탈기된 1,2-디메톡시에탄(공급원: Aldrich 카탈로그 #255527)(11mL, 109mmol) 및 물(1mL, 2mmol)을 상기 혼합물에 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 교반하고 스미쓰 신테사이저(Smith Synthesizer)[®] 마이크로파 반응기(공급원: Personal Chemistry, Inc., 스웨덴 업살라 소재)에서 90°C에서 30분 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 셀라이트[®](규조토)를 통해 여과시키고 에틸 아세테이트로 세척하였다. 상기 미정제 생성물 실리카 겔의 플러그 상에 흡착시키고, 디클로로메탄 중의 5% 내지 10% 2 M NH₃/MeOH의 구배로 용출시키면서 레디셉[®] 예비 충전된 실리카 겔 컬럼(공급원: Teledyne ISCO, 미국 네브라스카주 링컨 소재)(40g)을 통해 크로마토그래피하여 4-(2-클로로-5-메틸피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(0.210g, 36% 수율)을 제공하였다.

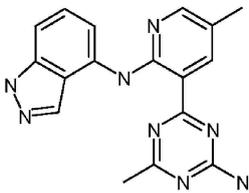
[0925] 실시예 46. N-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-메틸피리딘-2-일)-1H-인돌-4-아민



[0926]

[0927] 상기 화합물에 대한 실험 과정은 4-(2-클로로-5-메틸피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민 및 1H-인돌-4-아민(공급원: Bionet Research, 영국 콘월 소재)을 사용하는 실시예 22, 단계 2에서와 동일하다. LCMS(API-ES) m/z 332(M+H)⁺. ¹H NMR(400 MHz, d6-DMSO) δ 11.84(s, 1 H); 11.34(s, 1 H); 8.62(d, J=1.17 Hz, 1 H); 8.24(d, J=0.59 Hz, 1 H); 8.14(d, J=0.59 Hz, 1 H); 7.84(d, J=0.59 Hz, 1 H); 7.33(br. s., 1 H); 7.05(s, 1 H); 7.04(d, J=3.33 Hz, 1 H); 6.65(d, J=1.17 Hz, 1 H); 3.17(d, J=2.74 Hz, 3 H); 3.16(br. s., 3 H).

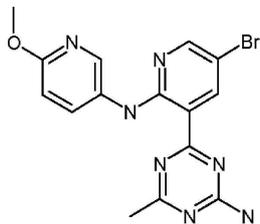
[0928] 실시예 47. N-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-메틸피리딘-2-일)-1H-인다졸-4-아민



[0929]

[0930] 상기 화합물에 대한 실험 과정은 4-(2-클로로-5-메틸피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민 및 1H-인다졸-4-아민을 사용하는 실시예 22, 단계 2에서와 동일하다. LCMS(API-ES) m/z 333(M+H)⁺. ¹H NMR(400 MHz, d6-DMSO) δ 13.08(d, J=2.35 Hz, 1 H); 12.12(br. s., 1 H); 8.64(br. s., 1 H); 8.28(dd, J=3.81, 2.05 Hz, 1 H); 8.14(d, J=5.28 Hz, 2 H); 7.74(br. s., 2 H); 7.31(d, J=7.63 Hz, 1 H); 7.32(br. s., 1 H); 7.13(d, J=12.91 Hz, 1 H); 3.32(d, J=1.37 Hz, 6 H).

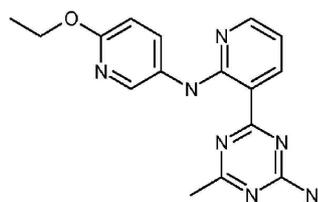
[0931] 실시예 48. 4-(5-브로모-2-(4-메톡시페닐아미노)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민



[0932]

[0933] 상기 화합물은 실시예 45 및 실시예 31, 단계 4의 과정에 따라 2단계로 합성되며, 상기 제1단계에서 5-브로모-2-플루오로피리딘-3-일보론산(공급원: Combi-Blocks, Inc.) 및 4-클로로-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민을 사용하였다. LCMS(API-ES) m/z 387/389(M+H)⁺. ¹H NMR(400 MHz, d6-DMSO) δ 11.70(d, J=1.17 Hz, 1 H); 8.84(br. s., 1 H); 8.49(d, J=4.30 Hz, 1 H); 8.37(br. s., 1 H); 8.07(dd, J=4.21, 1.86 Hz, 1 H); 7.81(br. s., 1 H); 6.84(d, J=2.35 Hz, 1 H); 3.84(br. s., 3 H); 2.50(d, J=0.98 Hz, 3 H).

[0934] 실시예 49. 4-(2-(6-에톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민

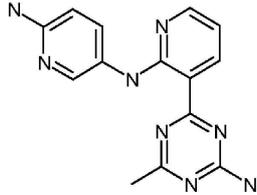


[0935]

[0936] 4-(2-플루오로피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민 (0.100g, 0.49mmol), 5-아미노-2-에톡시피리딘(공급원: Combi-Blocks, Inc., 미국 캘리포니아주 샌디에고 소재), 1,4-디옥산(0.75mL, 8.8mmol), (공급원:

Aldrich, 미국 미주리주 세인트 루이스 소재) 및 2 N 수성 HCl(0.24mL, 0.49mmol)을 50mL 들이 환저 플라스크에 첨가하였다. 상기 현탁액을 100℃에서 밤새 교반하였다. 상기 미정제 생성물을 실리카 겔의 플러그 상에 흡착시키고, 디클로메탄 중의 5% 내지 20% 메탄올의 구배로 용출시키면서 레디셉® 예비 충전된 실리카 겔 컬럼(공급원: Teledyne ISCO, 미국 네브라스카주 링컨 소재)(40g)을 통해 크로마토그래피에 의해 정제하여 4-(2-(6-에톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민을 수득하였다. LCMS(API-ES) m/z 324(M+H)⁺. ¹H NMR(400 MHz, d6-DMSO) δ 11.80(br. s., 1 H); 8.83(br. s., 1 H); 8.27(d, J=4.11 Hz, 1 H); 8.26(d, J=4.11 Hz, 1 H); 8.11(br. s., 1 H); 7.82(dd, J=2.93, 1.56 Hz, 1 H); 8.81(d, J=4.11 Hz, 1 H); 6.92(br. s., 1 H); 6.86(d, J=9.39 Hz, 1 H); 4.28 - 4.37(m, 2 H); 2.44(br. s., 3 H); 1.33(t, J=7.04 Hz, 3 H).

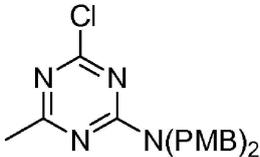
[0937] 실시예 50. N5-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)피리딘-2-일)피리딘-2,5-디아민



[0938]

[0939] 상기 표제 화합물은 4-(2-플루오로피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민 및 2,5-디아미노피리딘(공급원: Aldrich)을 사용하여 실시예 49의 과정에 따라 제조하였다. LCMS(API-ES) m/z 295(M+H)⁺. ¹H NMR(400 MHz, d6-DMSO) δ 11.52(s, 1 H); 8.75(d, J=7.83 Hz, 1 H); 8.74(dt, J=7.83, 1.08 Hz, 1 H); 8.34(d, J=2.74 Hz, 1 H); 8.27(d, J=1.76 Hz, 1 H); 8.26(d, J=2.15 Hz, 1 H); 7.87(d, J=8.80 Hz, 1 H); 7.88(dt, J=9.00, 1.08 Hz, 1 H); 7.68(br. s., 1 H); 6.83(dd, J=7.82, 4.70 Hz, 1 H); 6.62(d, J=8.80 Hz, 1 H); 2.42(s, 3 H).

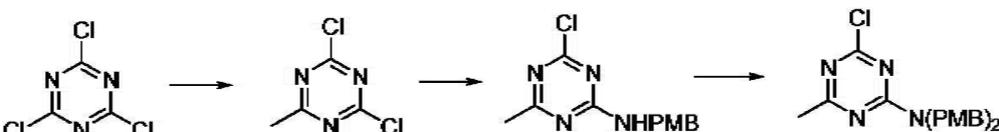
[0940] 실시예 51. 4-클로로-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민



[0941]

[0942] 탄산세슘(0.860mL, 10.74mmol)을 실온에서 DMF(8.0mL) 중의 4-클로로-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(1.10g, 7.61mmol) 및 1-(클로로메틸)-4-메톡시벤젠(1.10mL, 8.11mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 40분 후, 추가의 1-(클로로메틸)-4-메톡시벤젠(1.10mL, 8.11mmol)을 첨가하였다. 또 다른 1시간 후, 추가의 탄산세슘(0.860mL, 10.74mmol)을 첨가하였다. 또 다른 30분 후, 상기 혼합물을 EtOAc(30mL)로 희석하고 셀라이트®(규조토)의 패드를 통해 여과시켰다. 상기 여과물을 별도의 깔대기로 옮기고 추가의 EtOAc로 희석시키고 물(3x20mL)로 세척하였다. 상기 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 농축시켰다. 상기 생성된 슬러리를 여과시키고 1:1 헥산-EtOAc로 세척하였다. 상기 여과물을 헥산 중의 5 내지 100% DCM 을 사용하여 실리카 상에서 크로마토그래피에 의해 정제하여 상기 생성물을 연질 백색 고체(1.8g)로서 수득하였다. LCMS(ES, 양이온): C₂₀H₂₁ClN₄O₂에 대한 계산치: 384.1; 실측치: 385.1(M+H)⁺. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.16(t, J=8.12 Hz, 4 H); 6.81 - 6.95(m, 4 H); 4.74(s, 2 H); 4.69(s, 2 H); 3.81(s, 6 H); 2.45(s, 3 H).

[0943] 실시예 51 대체 과정



[0944]

[0945] 단계 1. 2,4-디클로로-6-메틸-1,3,5-트리아진

[0946] 5-L 반응기에 2,4,6-트리클로로-1,3,5-트리아진(180g, 976mmol) 및 DCM(180mL)을 첨가하였다. 무수 빙옥 중에

서 0℃에서 냉각된 상기 용액에 메틸마그네슘 브로마이드(390mL, 1171mmol)를 30분에 걸쳐서 첨가하면서, 상기 반응 온도를 실온 이하로 유지시켰다. 상기 첨가 후, 상기 반응 혼합물을 빙수욕 속에 넣어 상기 내부 온도를 20 ℃에서 안정하게 유지시켰다. 상기 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후, 이를 -20℃로 냉각시키고 빙수(500mL)(내부 온도가 0℃ 이하로 조절되었다)로 서서히 킨칭시켰다. 상기 혼합물을 실온으로 가온시키고 분리 깔대기로 옮겼다. 상기 유기층은 물(500mL)로 세척하고 농축시켜 2,4-디클로로-6-메틸-1,3,5-트리아진(127g, 774mmol, 79% 수율)을 고체로서 수득하고, 이를 후속 단계로 옮겼다.

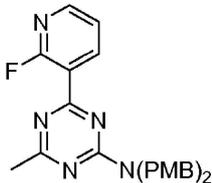
[0947] 단계 2. 4-클로로-N-(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민

[0948] DMF(1500mL) 중의 2,4-디클로로-6-메틸-1,3,5-트리아진(190g, 1159mmol)의 용액에 (4-메톡시페닐)메탄 아민(159g, 1159mmol)을 15분 내에 서서히 첨가하면서, 상기 온도를 20℃ 이하로 조절하였다. 이후, N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민(222mL, 1274mmol)을 15분에 걸쳐서 서서히 첨가하였다. 상기 반응을 종결시킨 후, EtOAc(2000mL)를 첨가하고, 상기 혼합물을 회석 염수(200mL 포화 NaCl + 500mL 물), 물(500mL), 포화 NH₄Cl(250mL), 및 최종적으로 물(250mL)로 세척하였다. 상기 유기층을 농축시켜 4-클로로-N-(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민을 고체(290.5g, 1097mmol, 95% 수율)로서 수득하였다. m/z 265.2(M+H).

[0949] 단계 3. 4-클로로-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민

[0950] 0℃에서 DMF(800mL) 중의 4-클로로-N-(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(160g, 604mmol)의 용액에 수소화나트륨(18.86g, 786mmol)을 5분에 걸쳐서 서서히 첨가하였다. 1-(클로로메틸)-4-메톡시벤젠(91mL, 665mmol)을 15분에 걸쳐서 서서히 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 0 내지 5℃에서 30분 동안 교반하고 실온 25℃로 가온하였다. 1시간 후, 냉수(2.5 L)를 첨가하고, 상기 혼합물을 밤새 교반하였다. 상기 생성된 슬러리를 여과하고 물(150mL, x2)로 세척하며 건조시켜 4-클로로-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민을 고체(215.3g, 559mmol, 93% 수율)로서 수득하였다. LCMS(ES, 양이온): C₂₀H₂₁ClN₄O₂에 대한 계산치: 384.1; 실측치: 385.1(M+H)⁺. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.16(t, J=8.12 Hz, 4 H); 6.81 - 6.95(m, 4 H); 4.74(s, 2 H); 4.69(s, 2 H); 3.81(s, 6 H); 2.45(s, 3 H).

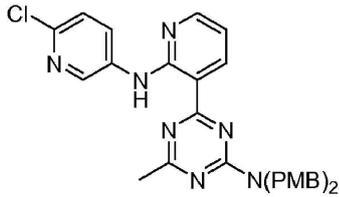
[0951] 실시예 52. 4-(2-플루오로피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민



[0952]

[0953] DCM(8.0mL) 중의 칼륨 아세테이트(0.38g, 3.87mmol), 2-플루오로-3-피리딘보론산(0.28g, 1.987mmol) 및 4-클로로-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(0.60g, 1.559mmol)의 혼합물을 질소하에 증발 건조시켰다. THF(5.0mL)를 첨가한 다음, 비스[4-(디-3급-부틸포스포노)-N,N-디메틸아닐린] 팔라듐 디클로라이드 (Am-phos)(0.060g, 0.085mmol)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 오일욕 속에서 80℃에서 가열하였다. 1시간 후, EtOH(5mL)를 첨가하고, 밤새 계속 가열하였다. 상기 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 물(10mL) 및 DCM(10mL)을 첨가하였다. 상기 유기층을 분리시켰다. 상기 수성층을 CH₂Cl₂로 추출하고, 상기 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 상기 용액을 여과하고 진공에서 농축시켰다. 상기 오렌지 오일을 실리카 겔의 플러그 상에 흡착시키고, 2:1 헥산-아세톤으로 용출시키면서 크로마토그래피에 의해 정제하여 4-(2-플루오로피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(80mg, 0.180mmol, 11.52% 수율)을 백색 발포체로서 제공하였다. LCMS(ES, 양이온): C₂₅H₂₄FN₅O₂에 대한 계산치: 445.2; 실측치: 446.2(M+H)⁺. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 8.49 - 8.62(m, 1 H); 7.86 - 7.99(m, 1 H); 7.27 - 7.36(m, 1 H); 7.23(dd, J=8.31, 4.99 Hz, 4 H); 6.87(t, J=8.51 Hz, 4 H); 3.81(s, 3 H) 4.81(s, 4 H); 3.80(s, 3 H); 2.55(s, 3 H).

[0954] 실시예 53. 4-(2-(6-클로로피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민



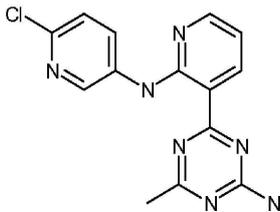
[0955]

[0956]

THF 중의 1.0M LHMS(600 μ l, 0.600mmol)을 실온에서 질소하에 THF(4mL) 중의 5-아미노-2-클로로피리딘(49mg, 0.381mmol) 및 4-(2-플루오로피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(80mg, 0.180mmol)의 용액에 첨가하였다. 어두운 오렌지색 혼합물이 형성되었다. 1.5시간 후, 상기 혼합물을 약 50 $^{\circ}$ C로 가열하였다. 하룻밤이 지난 후, 추가의 5-아미노-2-클로로피리딘(49mg, 0.381mmol) 및 LHMS(600 μ l, 0.600mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 또 다른 2시간 동안 가열하고 실온으로 냉각시켰다. 상기 혼합물을 HCl(5N, 0.3mL)로 중화시키고 EtOAc(10mL) 및 물(10mL)로 희석시켰다. 상기 수성층을 DCM으로 2회 추출하고, 상기 조합된 유기 상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 농축시켰다. 상기 잔류물을 실리카(헥산 중의 10 내지 80% EtOAc)에 의해 정제하여 황색 오일(70mg)을 수득하였다. LCMS(ES, 양이온): C₃₀H₂₈FN₇O₂에 대한 계산치: 553.2; 실측치: 554.1(M+H)⁺. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 12.19(s, 1 H); 8.84(dd, J=7.83, 1.76 Hz, 1 H); 8.47(d, J=2.74 Hz, 1 H); 8.33(dd, J=4.70, 1.76 Hz, 1 H); 8.26(dd, J=8.71, 2.84 Hz, 1 H); 7.16 - 7.24(m, 5 H); 6.80 - 6.91(m, 5 H); 4.84(s, 4 H); 3.80(d, J=5.87 Hz, 6 H); 2.59(s, 3 H).

[0957]

실시예 54. 4-(2-(6-클로로피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민



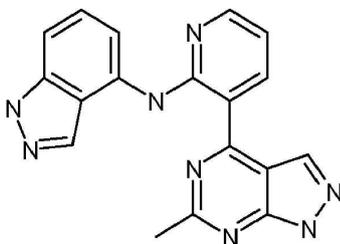
[0958]

[0959]

TFA(10mL) 중의 4-(2-(6-클로로피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(70mg, 0.126mmol)의 용액을 80 $^{\circ}$ C로 가열하였다. 24시간 후, 상기 혼합물을 슬러리로 농축시켰다. 물(5mL)을 첨가한 다음, pH 가 염기성이 될 때까지 배치 중의 Na₂CO₃을 첨가하였다. 상기 혼합물을 여과하고, 상기 고체를 물로 세척한 다음, MeOH로 세척하여 상기 생성물을 갈색 고체(39mg)로서 수득하였다. LCMS(ES, 양이온): C₁₄H₁₂ClN₇에 대한 계산치: 313.1; 실측치: 314.0(M+H)⁺. ¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO) δ 12.16(s, 1 H); 8.87(d, J=2.74 Hz, 1 H); 8.82(dd, J=7.83, 1.76 Hz, 1 H); 8.48(dd, J=8.80, 2.74 Hz, 1 H); 8.39(dd, J=4.50, 1.76 Hz, 1 H); 7.92(br. s., 1 H); 7.78(br. s., 1 H); 7.46(d, J=8.61 Hz, 1 H); 7.01(dd, J=7.83, 4.70 Hz, 1 H); 2.44(s, 3 H).

[0960]

실시예 55. N-(3-(6-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)피리딘-2-일)-1H-인다졸-4-아민



[0961]

[0962]

단계 1. N-(3-(6-메틸-1-(테트라하이드로피란-2-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)피리딘-2-일)-2-(테트라하이드로피란-2-일)-2H-인다졸-4-아민

[0963]

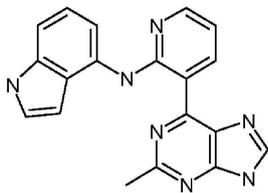
THF(1.0mL) 중의 2-(테트라하이드로피란-2-일)-2H-인다졸-4-아민(80.2mg, 369 μ mol) 및 4-(2-플루오로피리딘-3-일)-6-메틸-1-(테트라하이드로피란-2-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘(112.0mg, 357 μ mol)의 용액을 빙욕 중에서 교반하고 LHMS(THF 중의 1.0M, 1.1mL, 3당량)로 한 방울씩 첨가하여 처리하였다. 상기 혼합물을

45분 동안 교반한 다음, 물(0.1mL)로 퀴칭시켰다. 상기 혼합물을 포화 수성 NaHCO₃으로부터 EtOAc 내로 추출하고 건조시키며(MgSO₄) 농축시켜 암색 잔류물을 수득하였다. 상기 잔류물을 실리카 상에서 플래쉬 크로마토그래피(25-30% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 N-(3-(6-메틸-1-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)피리딘-2-일)-2-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-2H-인다졸-4-아민(56.9mg, 31.2% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 11.97(br. s, 1 H); 8.43 - 8.53(m, 1 H); 8.30 - 8.42(m, 3 H); 7.96(br. s., 1 H); 7.38 - 7.48(m, 1 H); 7.34(d, J=7.43 Hz, 1 H); 6.94 - 7.03(m, 1 H); 6.16(d, J=10.17 Hz, 1 H); 5.71(d, J=9.00 Hz, 1 H); 4.14(d, J=9.98 Hz, 2 H); 3.73 - 3.95(m, 2 H); 3.04(s, 3 H); 2.58 - 2.76(m, 1 H); 2.26 - 2.39(m, 1 H); 1.94 - 2.25(m, 4 H); 1.59 - 1.93(m, 6 H). m/z(ESI, 양이온) 511.1(M+H)⁺.

[0964] 단계 2. N-(3-(6-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)피리딘-2-일)-1H-인다졸-4-아민

[0965] DCM(1mL) 및 MeOH(2mL) 중의 N-(3-(6-메틸-1-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)피리딘-2-일)-2-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-2H-인다졸-4-아민(56.9mg, 111 μmol)의 용액을(+/-)-10-캄포르실폰산(57mg, 2.2당량)으로 처리하고 16시간 동안 교반하였다. LCMS는 완전히 탈보호된 화합물 소량만으로 깨끗한 모노탈보호를 지시한다. 추가의(+/-)-10-캄포르실폰산(57mg, 2.2당량)을 첨가하고, 상기 용액을 60°C에서 1시간 동안 교반한 후 반응이 종결되었다. 상기 혼합물을 농축시키고, MeOH로 세척하고 2 N NH₃/MeOH로 용출시키면서 SCX 이온 교환 크로마토그래피에 의해 정제하여 N-(3-(6-메틸-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)피리딘-2-일)-1H-인다졸-4-아민(35mg, 87% 수율)을 갈색 고체로서 수득하였다. 이와 같이 수득한 유리 염기의 ¹H NMR은 브로드(broad) 시그널을 제공하므로, 소량을 2방울의 2M 수성 HCl 을 함유하는 MeOH 속에 용해시킨 다음 농축 건조시킴으로써 보다 나은 ¹H NMR 분석을 위해 HCl 염으로 전환시켰다. HCl 염: ¹H NMR(400 MHz, d6-DMSO) δ 14.18(br. s., 1 H); 11.38(s, 1 H); 10.43(s, 1 H); 9.76(s, 1 H); 9.42(d, 1 H); 9.04(s, 1 H); 8.64(d, 1 H); 8.46(s, 1 H); 7.85 - 7.98(m, 2 H); 7.69(d, J=9.54 Hz, 1 H); 2.14(s, 3 H). m/z(ESI, 양이온) 343.0(M+H)⁺.

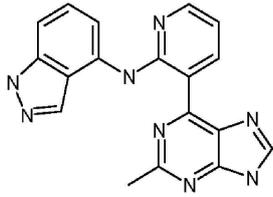
[0966] 실시예 56. N-(3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)피리딘-2-일)-1H-인돌-4-아민



[0967]

[0968] 6-(2-플루오로피리딘-3-일)-2-메틸-9-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-9H-퓨린(270mg, 0.862mmol) 및 4-아미노인돌(159.3mg, 1.205mmol)을 EtOH(5.0mL)에 현탁시킨 다음, 수성 염산(5N, 0.21mL, 1.1mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 플라스크에 환류 응축기를 장착하고 예열된 오일욕(100°C)에 넣고 3시간 동안 교반하였다. 이어서, 상기 반응물을 실온으로 냉각시키고, MeOH(4.0mL) 중의 2 N 암모니아로 희석시키며 밤새 정치시켰다. 이어서, 상기 물질을 농축시키고 DMF로 처리하며 여과하였다. 상기 고체를 DCM으로 세척하고 상기 여과물을 농축시키며 제조용 HPLC(100mL/min의 총 유속으로 30분에 걸쳐서 10% 내지 100% MeCN/0.1% TFA를 갖는 물) 상에서 정제하였다. 생성물을 갖는 분획들을 수집하고 농축시키며 MeOH 중의 10:1 DCM/2 N 암모니아를 갖는 실리카 겔 플러그(약 1 인치)를 통해 여과하여 N-(3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)피리딘-2-일)-1H-인돌-4-아민(13.7mg, 5%)을 수득하였다. MS(ESI 양이온) m/z 342(M+H)⁺. ¹H NMR(d6-DMSO, 400 MHz) δ 13.60(s, 1H), 12.44(s, 1H), 11.16(s, 1H), 9.77(d, J = 7.04 Hz, 1H), 8.61(s, 1H), 8.37(dd, J = 4.69 Hz, 1.76 Hz, 1H), 8.05(dd, J = 6.85 Hz, 1.56 Hz, 1H), 7.37(t, J = 2.64 Hz, 1H), 7.11 - 7.04(m, 2H), 7.01(dd, J = 7.82 Hz, 4.69 Hz, 1H), 6.72(s, 1H), 2.92(s, 3H).

[0969] 실시예 57. N-(3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)피리딘-2-일)-1H-인다졸-4-아민

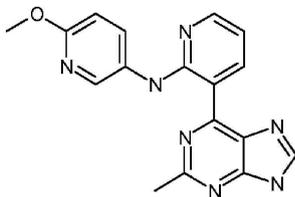


[0970]

[0971] 6-(2-플루오로피리딘-3-일)-2-메틸-9-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-9H-퓨린(24.9mg, 0.079mmol) 및 1H-인다졸-4-아민(공급원: Bionet Research, 영국 콘월 소재; 13.8mg, 0.104mmol)을 EtOH(0.9mL)에 현탁시키고, 수성 염산(5 M, 0.020mL, 0.10mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 플라스크에 환류 응축기를 장착하고 예열된 오일욕(100 °C) 속에 넣고, 상기 반응물을 90분 동안 교반하였다. 이어서, 상기 반응물을 실온으로 냉각시키고 MeOH 중의 2 N 암모니아로 처리하였다. 별도의 플라스크에서, 6-(2-플루오로피리딘-3-일)-2-메틸-9-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-9H-퓨린(295mg, 0.943mmol) 및 1H-인다졸-4-아민(공급원: Bionet Research, 영국 콘월 소재; 173.3mg, 1.302mmol)을 EtOH(9.5mL)에 현탁시키고, 염산(5N, 0.23mL, 1.2mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 플라스크에 환류 응축기에 장착하고 예열된 오일욕(100°C)에 넣고 75분 동안 교반하였다. 이어서, 상기 반응물을 실온으로 냉각시키고 MeOH(4.8mL) 중의 2 N 암모니아로 처리하였다.

[0972] 상기 2개의 반응물을 합하고 농축시키며 DMF 및 DCM으로 희석하며 여과하였다. 상기 여과물을 농축시키고 제조 용 HPLC(100mL/min의 총 유속으로 30분에 걸쳐서 10% 내지 100% MeCN/0.1% TFA를 갖는 물)에 의해 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획들을 수집하고 농축시키며 실리카 겔 필터(약 1인치, MeOH 중의 10:1 DCM/2 N 암모니아)를 통해 여과하여 N-(3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)피리딘-2-일)-1H-인다졸-4-아민(33.9mg, 10% 수율)을 수득하였다. MS(ESI 양이온) m/z 343(M+H)⁺. ¹H NMR(d6-DMSO, 400 MHz) δ 13.12(s, 1H), 12.72(s, 1H), 9.78(s, 1H), 8.62(s, 1H), 8.41(dd, J = 4.50 Hz, 1.76 Hz, 1H), 8.27(s, 1H), 8.10(d, J = 7.43 Hz, 1H), 7.33(t, J = 8.02 Hz, 1H), 7.17(d, J = 8.22 Hz, 1H), 7.09(dd, J = 7.83 Hz, 4.69 Hz, 1H), 2.94(s, 3H).

[0973] 실시예 58. N-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)피리딘-2-아민



[0974]

[0975] 단계 1. 6-메톡시-N-(3-(2-메틸-9-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-일)피리딘-2-일)피리딘-3-아민

[0976] THF(2.0mL) 중의 6-(2-플루오로피리딘-3-일)-2-메틸-9-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-9H-퓨린(190mg, 606 μmol) 및 6-메톡시피리딘-3-아민(94.1mg, 758 μmol)(공급원: Aldrich, 미국 미주리주 세인트 루이스 소재)의 용액을 빙욕 중에 냉각시키고 LiHMDS(3.0mL, 3.0mmol)(THF 용액 중의 1.0 M)로 처리하였다. 핏빛 적색 용액을 수득하였다. 상기 혼합물을 1시간 동안 교반시킨 다음, 물(0.1mL)로 퀴칭시켰다. 상기 혼합물을 포화 수성 NaHCO₃으로부터 EtOAc 내로 추출하고 농축시키며 실리카 상에서 플래쉬 크로마토그래피(25 내지 50% EtOAc/헥산; 컬럼으로부터 황색 밴드)에 의해 정제하여 6-메톡시-N-(3-(2-메틸-9-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-일)피리딘-2-일)피리딘-3-아민(96.3mg, 38.0% 수율)을 황색 결정질 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, d6-DMSO) δ 12.50(s, 1 H); 9.72(dd, J=7.82, 1.71 Hz, 1 H); 8.87(s, 1 H); 8.53(d, J=2.69 Hz, 1 H); 8.32(dd, J=4.65, 1.96 Hz, 1 H); 8.18(dd, J=8.93, 2.81 Hz, 1 H); 7.01(dd, J=7.82, 4.65 Hz, 1 H); 6.85(d, J=9.05 Hz, 1 H); 5.80 - 5.89(m, 1 H); 3.97 - 4.12(m, 1 H); 3.85(s, 3 H); 3.67 - 3.82(m, 1 H); 2.89(s, 3 H); 2.27 - 2.38(m, 1 H); 1.93 - 2.12(m, 2 H); 1.72 - 1.88(m, 1 H); 1.55 - 1.70(m, 2 H). m/z(ESI, 양이온) 418.1(M+H)⁺.

[0977] 단계 2. N-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)피리딘-2-아민

[0978] 2 N 수성 HCl(2.0mL, 4mmol) 중의 6-메톡시-N-(3-(2-메틸-9-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-일)피리

딘-2-일)피리딘-3-아민(95.3mg, 228 μmol)의 용액을 오일욕 중에서 100°C에서 짧게 가열한 다음, 가열기를 끄고, 상기 혼합물을 서서히 냉각시켰다. 상기 용액을 농축시키고, MeOH로 세척하고 2 N NH_3/MeOH 로 용출시키면서 SCX 이온 교환 크로마토그래피에 의해 정제하여 N-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)피리딘-2-아민(72mg, 95% 수율)을 오렌지색 고체로서 수득하였다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $d_6\text{-DMSO}$) δ 13.60(br. s., 1 H); 12.68(s, 1 H); 9.80(dd, $J=7.82, 1.96$ Hz, 1 H); 8.60(s, 1 H); 8.54(d, $J=2.69$ Hz, 1 H); 8.31(dd, $J=4.65, 1.96$ Hz, 1 H); 8.20(dd, $J=8.92, 2.81$ Hz, 1 H); 7.00(dd, $J=7.95, 4.77$ Hz, 1 H); 6.85(d, $J=8.80$ Hz, 1 H); 3.85(s, 3 H); 2.86(s, 3 H). m/z (ESI, 양이온) 334.0(M+H) $^+$.

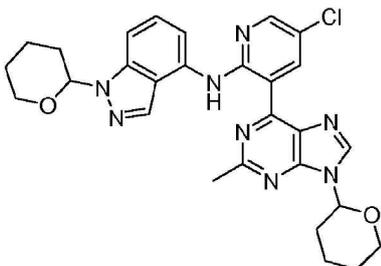
[0979] 실시예 59. 6-(5-클로로-2-플루오로피리딘-3-일)-2-메틸-9-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-9H-퓨린



[0980]

[0981] THF(25mL) 중의 6-클로로-2-메틸-9-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-9H-퓨린(0.500g, 1.979mmol) 및 5-클로로-2-플루오로피리딘-3-일보론산(1.388g, 7.91mmol)(공급원: Combi-Blocks, Inc., 미국 캘리포니아주 샌디에고 소재)을 100mL 환저 플라스크에 첨가하였다. 칼륨 아세테이트(0.583g, 5.94mmol)를 상기 혼합물에 첨가한 다음, 물(1mL)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 배기시킨 다음, 질소 기체로 역충전하였다. 이어서, 비스(디-3급-부틸(4-디메틸아미노페닐)포스핀)디클로로팔라듐(II)(0.050g)(공급원: Aldrich, 미국 미주리주 세인트 루이스 소재)을 상기 혼합물 내로 첨가하였다. 상기 혼합물을 배기시킨 다음, 질소 가스로 역충전하였다. 상기 플라스크에 환류 응축기를 장착한 다음, 예열된(90°C) 오일욕에 넣고 불활성 대기하에 2시간 동안 교반하였다. 상기 반응의 진행을 LCMS에 의해 모니터하면, 대부분의 목적하는 생성물을 보여줬다. 상기 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 물(10mL)로 희석시키며 CH_2Cl_2 (3x25mL)로 추출하였다. 상기 유기 추출물을 포화 수성 Na_2CO_3 (1x20mL) 로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 상기 용액을 여과하고 진공에서 농축시켜 상기 미정제 물질을 황갈색 오일로서 수득하였다. 상기 미정제 물질을 실리카 겔의 플러그 상에 흡착시키고, CH_2Cl_2 중의 1% 내지 40% EtOAc의 구배로 용출시키면서 레디셉® 예비 충전된 실리카 겔 컬럼(공급원: Teledyne ISCO, 미국 네브라스카주 링컨 소재)(120g)을 통해 크로마토그래피에 의해 정제하여 6-(5-클로로-2-플루오로피리딘-3-일)-2-메틸-9-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-9H-퓨린(0.502g, 1.443mmol, 73.0% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.37 - 8.45(m, 1 H); 8.27 - 8.33(m, 2 H); 5.79 - 5.92(m, 1 H); 4.14 - 4.26(m, 1 H); 3.74 - 3.91(m, 1 H); 2.89(s, 3 H); 1.96 - 2.25(m, 3 H); 1.63 - 1.91(m, 3 H). m/z (ESI, 양이온) 348(M+H) $^+$.

[0982] 실시예 60. N-(5-클로로-3-(2-메틸-9-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-일)피리딘-2-일)-1-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-1H-인다졸-4-아민

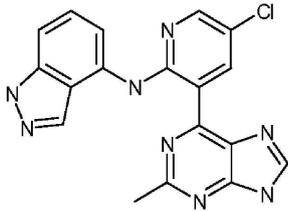


[0983]

[0984] THF(1.0mL) 중의 6-(5-클로로-2-플루오로피리딘-3-일)-2-메틸-9-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-9H-퓨린(75.3mg, 217 μmol) 및 1-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-1H-인다졸-4-아민(49.4mg, 227 μmol)의 용액을 병육 중에 냉각시키고 THF 0.68mL의 1.0M 용액, 3당량) 중의 LiHMDS로 한 방울씩 첨가하여 처리하여 진적색 용액을

수득하였다. 상기 혼합물을 45분 동안 교반한 다음, 물(0.1mL)로 킁칭시켰다. 포화 수성 NaHCO₃으로부터 EtOAc 내로 추출하고 건조시키며(MgSO₄) 농축시켜 진황색 오일을 수득하였다. 40% EtOAc/헥산으로 용출시키면서 실리카 상에서 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 N-(5-클로로-3-(2-메틸-9-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-일)피리딘-2-일)-1-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-1H-인다졸-4-아민(96.8mg, 82.0% 수율)(컬럼 상의 황색 밴드)을 밝은 황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 12.70(br. s., 1 H); 9.82(d, J=2.74 Hz, 1 H); 8.21 - 8.40(m, 3 H); 8.06(dd, J=7.53, 1.66 Hz, 1 H); 7.42(t, J=8.02 Hz, 1 H); 7.20 - 7.30(m, 1 H); 5.87(dd, J=10.47, 2.25 Hz, 1 H); 5.72(dd, J=9.59, 2.54 Hz, 1 H); 4.15 - 4.28(m, 1 H); 4.02 - 4.12(m, 1 H); 3.70 - 3.88(m, 2 H); 3.00(s, 3 H); 2.52 - 2.71(m, 1 H); 1.98 - 2.27(m, 5 H); 1.58 - 1.92(m, 6 H). m/z(ESI, 양이온) 545.1(M+H)⁺.

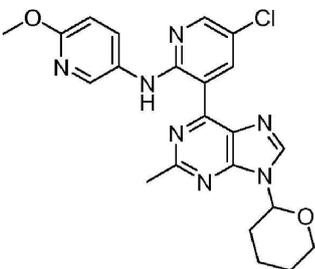
[0985] 실시예 61. N-(5-클로로-3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)피리딘-2-일)-1H-인다졸-4-아민



[0986]

[0987] DCM/MeOH(4.0mL, 1:1) 중의 N-(5-클로로-3-(2-메틸-9-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-일)피리딘-2-일)-1-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-1H-인다졸-4-아민(96.8mg, 178 μmol)의 용액을 (+/-)-10-캄포르설포산(91mg, 391 μmol)로 처리하고, 상기 교반된 혼합물을 40°C에서 오일욕 속에 넣었다. 상기 가열기를 끄고, 상기 혼합물을 16시간 동안 교반하였다. LCMS는 우세한 모노탈보호를 나타내므로, 추가의 90mg의 CSA를 첨가하였다(총 4.4당량). LCMS가 완전한 탈보호를 지시할 때까지 상기 혼합물을 40°C에서 가열하였다. 상기 혼합물을 냉각시키고 이온 교환 크로마토그래피(MeOH로 세척, 2 N NH₃/MeOH로 용출)에 의해 정제하였다. 상기 생성물을 농축시키고 MeOH(3mL)에 취하고 초음파 처리한 다음, 정지시켰다. N-(5-클로로-3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)피리딘-2-일)-1H-인다졸-4-아민(55mg, 82% 수율)을 결정으로 석출하고 여과에 의해 오렌지색 고체로서 수집하였다. 이와 같이 수득한 유리 염기의 ¹H NMR을 브로드 시그널을 제공하므로, 소량을 2방울의 2M 수성 HCl 을 함유하는 MeOH 속에 용해시킨 다음 농축 건조시킴으로써 보다 나은 ¹H NMR 분석을 위해 HCl 염으로 전환시켰다. HCl 염: ¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO) δ 11.29(br. s., 1 H); 10.17(br. s., 1 H); 10.04(s, 1 H); 9.27(d, J=2.69 Hz, 1 H); 8.93(s, 1 H); 8.40(s, 1 H); 8.30(d, J=2.69 Hz, 1 H); 7.89(d, J=9.54 Hz, 1 H); 7.52(d, J=9.54 Hz, 1 H); 2.15(s, 3 H). m/z(ESI, 양이온) 377.0(M+H)⁺.

[0988] 실시예 62. 5-클로로-N-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(2-메틸-9-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-일)피리딘-2-아민



[0989]

[0990] THF(10mL) 중의 6-메톡시피리딘-3-아민(0.357g, 2.88mmol)(공급원: Aldrich)을 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드(5.03mL, 5.03mmol)(공급원: Aldrich)로 처리하고, 상기 혼합물을 불활성 대기하에 20분 동안 교반하였다. 이어서, 6-(5-클로로-2-플루오로피리딘-3-일)-2-메틸-9-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-9H-퓨린(0.500g, 1.438mmol)을 상기 혼합물에 첨가하고, 상기 혼합물을 밤새 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 DCM 및 염수 용액으로 희석하였다. 상기 유기층은 상기 수성층을 DCM(3x20mL)으로 추출함으로써 수집하였다. 상기 조합된 유기층들을 황산나트륨 상에서 여과하고 진공에서 농축시켰다. 상기 미정제 물질을 37분에 걸쳐서 10-60%

EtOAc/DCM의 구배를 사용하여 ISCO 실리카-겔 크로마토그래피(공급원: Teledyne ISCO, 미국 네브라스카주 링컨 소재; 120그램 컬럼)에 의해 정제하였다. 목적하는 물질을 갖는 분획들을 합하고 농축시켜 5-클로로-N-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(2-메틸-9-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-일)피리딘-2-아민(0.590g, 1.306mmol, 91% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. m/z(ESI, 양이온) 452(M+H)⁺. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 9.76(s, 1 H); 8.40(s, 1 H); 8.23(s, 1 H); 8.16(s, 2 H); 7.19(s, 1 H); 6.75(d, J=8.80 Hz, 1 H); 5.80(d, 1 H); 4.14(d, 1 H); 3.91(s, 4 H); 3.76(t, 1 H); 2.83(s, 3 H); 1.46-2.25(m, 5 H).

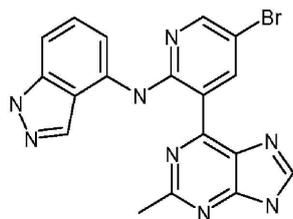
[0991] 실시예 63. 6-(5-브로모-2-플루오로피리딘-3-일)-2-메틸-9-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-9H-퓨린



[0992]

[0993] 유리 마이크로파 반응 용기에 6-클로로-2-메틸-9-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-9H-퓨린(0.525g, 2mmol), 5-브로모-2-플루오로피리딘-3-보론산(0.5g, 2mmol)(공급원: Alfa Aesar, 미국 매사추세츠주 워드 힐 소재), 탄산칼륨(0.5g, 9mmol), (공급원: Aldrich, 미국 미주리주 세인트 루이스 소재) 디클로로[1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로라이드 팔라듐(II) 디클로로메탄 부가물(0.2g, 0.2mmol)(공급원: Strem Chemicals, Inc., 미국 매사추세츠주 뉴베리포트 소재)를 채웠다. 1,2-디메톡시에탄(10mL, 96mmol)(공급원: Aldrich, 미국 미주리주 세인트 루이스 소재) 및 물(1mL)의 탈산소화 혼합물을 첨가하였다. 상기 바이알을 5분 동안 탈산소화시키고 캡핑하며, 상기 반응 혼합물을 100°C에서 2시간 동안 교반하였다. 상기 미정제 생성물 실리카 겔의 플러그 상에 흡착시키고, 헥산 중의 20% 내지 80% 에틸 아세테이트의 구배를 용출하면서 레디셉® 예비 충전된 실리카 겔 컬럼(공급원: Teledyne ISCO, 미국 네브라스카주 링컨 소재)(120g)을 통해 크로마토그래피하여 6-(5-브로모-2-플루오로피리딘-3-일)-2-메틸-9-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-9H-퓨린을 제공하였다. m/z(ESI, 양이온) 392/394(M+H)⁺.

[0994] 실시예 64. N-(5-브로모-3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)피리딘-2-일)-1H-인다졸-4-아민

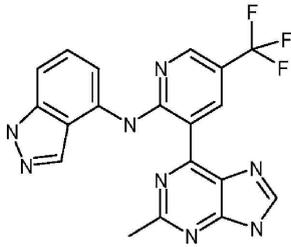


[0995]

[0996] THF(10mL) 중의 6-(5-브로모-2-플루오로피리딘-3-일)-2-메틸-9-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-9H-퓨린(0.250g, 0.637mmol) 및 1-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-1H-인다졸-4-아민(0.138g, 0.637mmol)의 용액을 0°C에서 교반하고, THF 중의 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드의 1.0M 용액(1.912mL, 1.912mmol)(공급원: Aldrich 카탈로그 번호 225770)으로 한 방울씩 첨가하여 처리하고 0°C에서 30분 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 물(10mL)로 퀀칭하고 물(50mL)로 희석하며 디클로로메탄으로 추출하였다. 상기 미정제 물질을 실리카 겔의 플러그 상에 흡착시키고, 디클로로메탄 중의 5% 내지 10% 2 M NH₃/MeOH의 구배로 용출하면서 레디셉® 예비 충전된 실리카 겔 컬럼(공급원: Teledyne ISCO, 미국 네브라스카주 링컨 소재)(40g)을 통해 크로마토그래피에 의해 정제하여 N-(5-브로모-3-(2-메틸-9-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-일)피리딘-2-일)-1-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-1H-인다졸-4-아민을 황색 결정으로서 수득되었다. 이를 디클로로메탄(5mL) 및 트리플루오로아세트산(5mL)(공급원: Aldrich, 미국 미주리주 세인트 루이스 소재)으로 처리하여 N-(5-브로모-3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)피리딘-2-일)-1H-인다졸-4-아민을 수득하였다. m/z(ESI, 양이온) 421/423(M+H)⁺. ¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO) δ 13.75(br. s., 1 H); 13.25(br. s., 1 H); 12.85(br. s., 1 H); 8.69(br. s., 1 H); 8.48(br. s., 1 H); 7.99(br. s., 1 H); 7.32(br. s., 1 H); 7.23(br. s., 1 H); 2.93(s,

3 H).

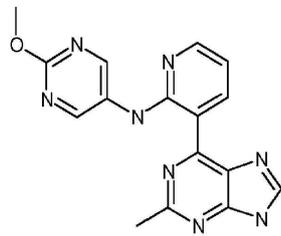
[0997] 실시예 65. N-(3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-1H-인다졸-4-아민



[0998]

[0999] 상기 화합물은 제1 단계에서 5-브로모-2-플루오로피리딘-3-보론산 대신 2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일보론산(공급원: Anichem, LLC., 미국 뉴저지주 노쓰 브런스윅 소재)을 사용하여 실시예 63 내지 실시예 64에서 기술된 바와 유사한 과정에 따라 합성하였다. m/z(ESI, 양이온) 411(M+H)⁺. ¹H NMR(400 MHz, d6-DMSO) δ 13.24(br. s., 1 H); 10.26(br. s., 1 H); 8.72(br. s., 1 H); 8.28(br. s., 1 H); 7.96 - 8.05(m, 1 H); 7.37(br. s., 1 H); 7.30(d, J=2.35 Hz, 1 H); 7.31(br. s., 1 H); 2.93(br. s., 3 H).

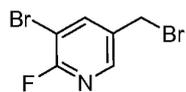
[1000] 실시예 66. 2-메톡시-N-(3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)피리딘-2-일)피리미딘-5-아민



[1001]

[1002] 상기 표제 화합물은 제1 단계에서 5-아미노-2-메톡시피리미딘(공급원: Ryan Scientific, Inc., 미국 사우스캐롤라이나주 마운틴 플래저트 소재)을 대신 사용하여 실시예 58에서 기술된 과정에 따라 제조되었다. m/z(ESI, 양이온) 335(M+H)⁺. ¹H NMR(400 MHz, d6-DMSO) δ 13.62(br. s., 1 H); 12.63(br. s., 1 H); 9.00(s, 2 H); 8.60(s, 1 H); 8.32(dd, J=4.50, 1.76 Hz, 1 H); 7.04(dd, J=7.82, 4.69 Hz, 1 H); 3.92(s, 3 H); 2.85(s, 3 H).

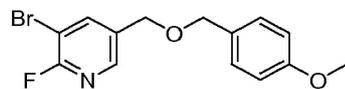
[1003] 실시예 67. 3-브로모-5-(브로모메틸)-2-플루오로피리딘



[1004]

[1005] N-브로모석신이미드(4.732g, 26.59mmol) 및 벤조일 퍼옥사이드(0.1356g, 0.5598mmol)을 CC14(50mL) 중의 3-브로모-2-플루오로-5-메틸피리딘(공급원: Matrix Innovation Inc., 캐나다 퀘벡주 몬트리얼 소재; 5.318g, 27.99mmol)의 용액에 첨가하고, 상기 혼합물을 N₂ 대기하에 16시간 동안 온화한 환류하에 가열하였다. 상기 혼합물을 여과하고 CC14로 세척하며, 상기 잔류물을 농축시키고 실리카 상에서 플래쉬 크로마토그래피(1% 내지 1.5% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 3-브로모-5-(브로모메틸)-2-플루오로피리딘(1.593g, 21.17% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, CDC1₃) δ 8.15(s, 1 H); 8.03(dd, J=8.02, 2.15 Hz, 1 H); 4.43(s, 2 H); ¹⁹F NMR(376 MHz, CDC1₃) δ -65.17(br. s., 1 F). 샘플은 ESI+ 모드에서 잘 이온화되지 않았다.

[1006] 실시예 68. 3-브로모-2-플루오로-5-((4-메톡시벤질옥시)메틸)피리딘

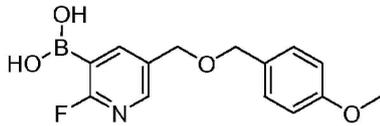


[1007]

[1008] 3-브로모-5-(브로모메틸)-2-플루오로피리딘(5.63g, 20.9mmol)을 MeCN(135mL) 중에 용해시키고, 4-메톡시벤질알콜(5.20mL, 41.9mmol), 은(I) 옥사이드(7.169g, 30.9mmol), 및 테트라부틸암모늄 요오다이드(2.208g,

5.98mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 플라스크를 알루미늄 호일로 덮고, 상기 반응물을 실온에서 질화에 밤새 교반하였다. 상기 반응물을 DCM, MeOH 및 MeCN으로 세척하면서 셀라이트®(규조토)의 패드를 통해 여과하였다. 상기 여과물을 농축시키고 실리카 겔 컬럼(3:1, 2:1, 3:2 헥산/DCM)으로부터 3:2 DCM/헥산, 2:1 DCM/헥산, 3:1 DCM/헥산, DCM으로의 구배) 상에서 정제하여 3-브로모-2-플루오로-5-((4-메톡시벤질옥시)메틸)피리딘 (1.62g, 24%)을 수득하였다. MS(ESI 양이온) m/z 326/328(M+H)⁺.

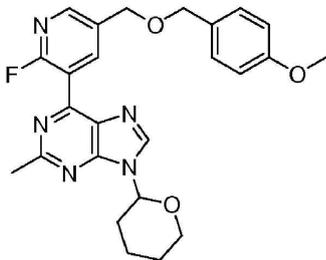
[1009] 실시예 69. 2-플루오로-5-((4-메톡시벤질옥시)메틸)피리딘-3-일보론산



[1010]

[1011] 3-브로모-2-플루오로-5-((4-메톡시벤질옥시)메틸)피리딘(1.615g, 4.952mmol)을 PhMe(25.0mL)에 용해시키고, 상기 반응 플라스크를 빙수/아세톤 욕 속에서 질소하에 냉각시켰다. 이어서, n-부틸리튬 용액(공급원: Fluka, 스위스 부호 소재; 헥산 중의 1.6 M, 3.7 mL, 5.9mmol)을 시린지를 통해 첨가하면 상기 용액이 황색으로 변화하였다. 상기 반응을 -78℃에서 45분 동안 교반한 다음, 트리이소프로필 보레이트(공급원: Alfa Aesar, 미국 매사추세츠주 와드 힐 소재; 98+%, 1.7mL, 7.2mmol)를 시린지를 통해 첨가하였다. 상기 반응을 실온으로 서서히 가온시키고, 90분 후, 상기 드라이 아이스/아세톤 욕을 제거하였다. 또 다른 25분 후, 상기 반응물을 물로 쿨칭시키고 10:1 DCM/MeOH로 희석시켰다. 상기 2상 용액을 5N HCl로 처리하여 상기 수성 상의 pH를 9로부터 약 4로 낮추고, 상기 수성 상을 10:1 DCM/MeOH로 추출하였다. 상기 유기 추출물드를 농축시키고 수욕(약 45℃ - 60℃) 중에서 고진공하에 건조시킨 다음, 상기 고체를 Et₂O로 세척하고 실온에서 주말 내내 고진공하에 다시 건조시켜 2-플루오로-5-((4-메톡시벤질옥시)메틸)피리딘-3-일보론산(1.389g, 68% 순도, 66% 수율)을 수득하였다. MS(ESI 양이온) m/z 292(M+H)⁺.

[1012] 실시예 70. 6-(2-플루오로-5-((4-메톡시벤질옥시)메틸)피리딘-3-일)-2-메틸-9-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-9H-퓨린

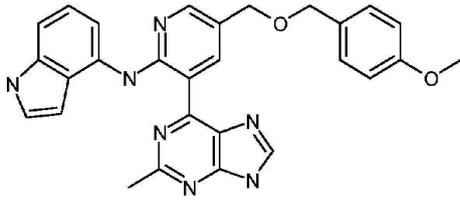


[1013]

[1014] 6-클로로-2-메틸-9-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-9H-퓨린(38.7mg, 0.153mmol), 2-플루오로-5-((4-메톡시벤질옥시)메틸)피리딘-3-일보론산(51.2mg, 0.176mmol), 탄산칼륨(87.8mg, 0.635mmol), 및 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]-디클로로팔라듐(II), 디클로로메탄과의 착물(21.0mg, 0.0257mmol)를 DME(1.0mL) 및 물(0.30mL)에 현탁시켰다. 상기 플라스크에 환류 응축기를 장착하고 예열된 오일욕(100℃)에 넣고 질소하에 2시간 동안 교반하며 실온으로 냉각시켰다. 별도의 플라스크에서, 6-클로로-2-메틸-9-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-9H-퓨린(933mg, 3.69mmol), 2-플루오로-5-((4-메톡시벤질옥시)메틸)피리딘-3-일보론산(1.338g, 4.597mmol), 탄산칼륨(2.096g, 1.517 μmol), 및 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]-디클로로팔라듐(II), 디클로로메탄과의 착물(360.9mg, 0.4419mmol)을 DME(15mL) 및 물(4.0mL)에 현탁시켰다. 질소를 약 30초 동안 상기 현탁액을 통해 버블링시킨 다음, 상기 플라스크에 환류 응축기를 장착하고 예열된 오일욕(100℃)에 넣고 질소하에 교반하였다. 1시간 45분 후, 상기 반응물을 실온으로 냉각시켰다. 이 시점에서, 양 반응물을 합하고, 상기 수성 상을 피펫을 통해 제거하였다. 이어서, 상기 조합된 반응물들을 셀라이트®(규조토) 패드를 통해 여과하고, 이를 DCM 및 MeOH로 세척하였다. 상기 여과물을 농축시키고 Et₂O로 처리하였다. 침전물이 관찰되지 않으므로, 이를 농축시키고, 상기 잔류물을 실리카 겔 필터(약 3 인치, 50:1 DCM/MeOH 중의 2N 암모니아로부터 25:1 DCM/MeOH 중의 2N 암모니아를 거쳐 10:1 DCM/MeOH 중의 2N 암모니아로의 구배) 상에서 정제하였다. 주의: 생성물을 50:1 DCM/2 N 암모니아로 용출한다. 생성물들을 갖는 분획들을 수집하고 농축시키며 고진공하에 밤새 건조시켜 6-(2-플루오로-5-((4-메톡시벤질옥시)메틸)피리딘-3-일)-2-메틸-9-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-9H-퓨린(1.688g,

69% 순도, 68% 수율)을 획득하였다. MS(ESI 양이온) m/z 464(M+H)⁺.

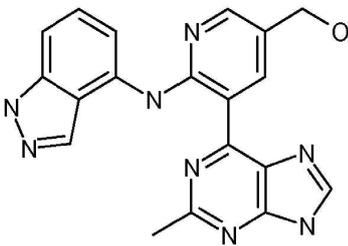
[1015] 실시예 71. N-(5-((4-메톡시벤질옥시)메틸)-3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)피리딘-2-일)-1H-인돌-4-아민



[1016]

[1017] 6-(2-플루오로-5-((4-메톡시벤질옥시)메틸)피리딘-3-일)-2-메틸-9-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-9H-퓨린(171.2 mg, 0.3694mmol) 및 4-아미노인돌(제조사: Aldrich, 미국 미주리주 세인트 루이스 소재, 69.2mg, 0.524mmol)을 EtOH(2.0mL)에 현탁시키고, 염산(공급원: J.T. Baker, 미국 뉴저지주 필립스버그 소재, 5N, 0.090mL, 0.45mmol)을 첨가하였다. 상기 플라스크에 환류 응축기를 장착하고 예열된 오일욕(100℃)에 넣고 약 105분 동안 교반하였다. 이어서, 상기 반응물을 실온으로 냉각시키고 MeOH 및 MeOH 중의 2 N 암모니아로 희석하였다. 상기 반응물을 농축시키고 DMF 및 DCM으로 처리하고 여과하였다. 상기 여과물을 다시 여과하고, 상기 고체를 다시 DCM으로 세척하였다. 상기 여과물을 농축시키고 HPLC(100mL/min의 총 유속으로 30분에 걸친 10% 내지 100% MeCN / 0.1% TFA를 갖는 물)에 의해 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획들을 수집하고 농축시키며 실리카 겔 필터(약 1 인치, 10:1 DCM/MeOH 중의 2N 암모니아)를 통해 여과하여 N-(5-((4-메톡시벤질옥시)메틸)-3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)피리딘-2-일)-1H-인돌-4-아민(13.1mg, 7% 수율)을 획득하였다. MS(ESI 양이온) m/z 492(M+H)⁺. ¹H NMR(d6-DMSO, 400 MHz) δ 12.49(s, 1H), 11.17(s, 1H), 9.84(s, 1H), 8.64(s, 1H), 8.33(s, 1H), 8.04(d, J = 6.85 Hz, 1H), 7.38 - 7.32(m, 3H), 7.12 - 7.04(m, 2H), 6.93(d, J = 8.80 Hz, 2H), 6.72(s, 1H), 4.53(s, 2H), 4.51(s, 2H), 3.75(s, 3H), 2.92(s, 3H).

[1018] 실시예 72. (6-(1H-인다졸-4-일아미노)-5-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)피리딘-3-일)메탄올



[1019]

[1020] 단계 1. N-(5-((4-메톡시벤질옥시)메틸)-3-(2-메틸-9-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-일)피리딘-2-일)-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-인다졸-4-아민

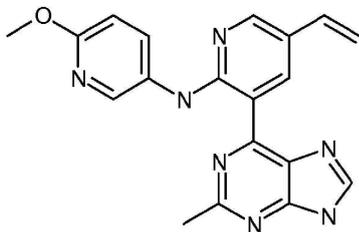
[1021] 6-(2-플루오로-5-((4-메톡시벤질옥시)메틸)피리딘-3-일)-2-메틸-9-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-9H-퓨린(1.223 g, 2.634mmol) 및 1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-인다졸-4-아민(0.596g, 2.74mmol)을 THF(23.5mL) 중에 용해시키고, 상기 플라스크를 질소하에 빙수욕 속에서 냉각시켰다. 이어서, LiHMDS(THF 중의 1.0M, 7.8mL, 7.8mmol)를 시린지를 통해 첨가하고, 상기 반응물을 0℃에서 35분 동안 질소하에 교반하였다. 이어서, 상기 반응물을 물(40mL)로 퀴칭시키고 물(40mL)로 희석시킨 다음, DCM 으로 추출하고 10:1 DCM/MeOH로 추출하였다. 염수를 첨가하여 에멀전을 파괴시켰다. 상기 유기 추출물들을 합하고 농축시키며 실리카 겔 필터(약 3 인치, 50:1 DCM/MeOH 중의 2 N 암모니아로부터 40:1 DCM/MeOH 중의 2 N 암모니아로의 구배) 상에서 정제하여 N-(5-((4-메톡시벤질옥시)메틸)-3-(2-메틸-9-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-일)피리딘-2-일)-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-인다졸-4-아민(1.343g, 54% 순도, 43% 수율)을 획득하였다. MS(ESI 양이온) m/z 661(M+H)⁺.

[1022] 단계 2. (6-(1H-인다졸-4-일아미노)-5-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)피리딘-3-일)메탄올

[1023] N-(5-((4-메톡시벤질옥시)메틸)-3-(2-메틸-9-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-일)피리딘-2-일)-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-인다졸-4-아민(19.8mg, 0.0300mmol)을 DCM(1.0mL)에 용해시키고, TFA(0.10mL)를 첨가하며, 상기 반응물을 실온에서 교반하였다. 2시간 후, 추가의 TFA(0.15mL)를 첨가하고, 계속 교반하였다.

또 다른 1시간 후, 상기 반응물을 포화 중탄산나트륨(3.8mL)로 퀀칭시키고, 상기 반응물을 약 10분 동안 교반하였다. 별도의 플라스크에서, N-(5-((4-메톡시벤질옥시)메틸)-3-(2-메틸-9-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-9H-푸린-6-일)피리딘-2-일)-1-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-1H-인다졸-4-아민(178.5mg, 0.2701mmol)을 DCM(5.0mL)에 용해시키고, TFA(0.50mL)를 첨가하였다. 상기 반응물을 실온에서 3.5시간 동안 교반한 다음, 추가의 TFA(0.75mL)를 첨가하고, 계속 교반하였다. 또 다른 1시간 후, 추가의 TFA(0.80mL)를 첨가하고, 계속 교반하였다. 45분 후, 상기 반응물을 DCM(5mL)으로 희석하고 포화 중탄산나트륨(30mL)으로 퀀칭시켰다. 이 시점에서, 양 반응물들을 합하고 밤새 정치시켰다. 상기 층들을 분리시키고, 염수를 첨가하여 에멀전 파괴를 도왔다. 상기 수성 상을 10:1 DCM/MeOH로 추출하였다. 그러나, 상기 유기 추출물들과 상기 수성 상은 LCMS에 의해 생성물을 함유하는 것으로 밝혀졌다. 따라서, 이들을 합하고 농축시키며 10:1 DCM/MeOH로 처리하고 여과하였다. 상기 고체를 DCM 및 MeOH로 세척하였다. 상기 여과물을 농축시키고 DCM 및 MeOH로 처리하며 다시 여과하였다. 상기 여과물을 다시 농축시키고 고진공하에 짧게 건조시킨 다음, DCM 및 MeOH 중에 재용해시키고 농축시키며 고진공하에 주말 내내 건조시켰다. 상기 물질을 MeOH 및 DMSO에 용해시키고 농축시키며 Et₂O로 반복적으로 세척하고, 이들 세척물을 폐기하였다. 이어서, 이들 물질을 EtOAc 및 MeOH에 용해시키고 농축시키며 물로 처리하고 여과하였다. 상기 고체를 물로 세척하고 수집하여 쟁겨 두었다. 상기 여과물을 다시 여과하고(고체가 석출되었다), 상기 고체를 물로 세척하였다. 이러한 제2 여과로부터의 여과물을 폐기하고, 두 세트의 고체를 수집하고 MeOH로 처리하며 여과하였다. LCMS에 의하면 상기 고체는 순수하지 않으므로, 상기 여과물 및 고체를 합하고 농축시키며 HPLC(100mL/min의 총 유속으로 30분에 걸친 10% 내지 100% MeCN / 0.1% TFA를 갖는 물)에 의해 정제하였다. 생성물들을 갖는 분획들을 수집하고 농축시키며 수욕(약 50°C)에서 고진공하에 건조시켰다. 이어서, 상기 고체를 DCM 으로 세척하고 HPLC(100mL/min의 총 유속으로 30분에 걸친 10% 내지 100% MeCN / 0.1% TFA를 갖는 물) 상에서 재정제하여(6-(1H-인다졸-4-일아미노)-5-(2-메틸-9H-푸린-6-일)피리딘-3-일)메탄올(16.8mg, 17% 수율)을 수득하였다. MS(ESI 양이온) m/z 373(M+H)⁺. ¹H NMR(d₆-DMSO) δ 12.71(s, 1H), 9.80(s, 1H), 8.66(s, 1H), 8.34(d, J = 1.96 Hz, 1H), 8.26(s, 1H), 8.07(d, J = 7.82 Hz, 1H), 7.33(t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.18(d, J = 8.41 Hz, 1H), 4.56(s, 2H), 2.94(s, 3H).

[1024] 실시예 73. N-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(2-메틸-9H-푸린-6-일)-5-비닐피리딘-2-아민



[1025]

[1026] 단계 1. 2-플루오로-5-비닐피리딘

[1027] 5-브로모-2-플루오로피리딘(공급원: Aldrich 99%, 5.14g, 29.2mmol) 및 칼륨 비닐트리플루오로보레이트(공급원: Aldrich, 미국 미주리주 세인트 루이스 소재, 4.23g, 31.6mmol)를 THF(80mL) 및 물(9.0mL)에 현탁시키고, 디클로로비스(트리페닐-포스핀)팔라듐(II)(0.627g, 0.893mmol) 및 탄산세슘(28.5g, 87.6mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 플라스크에 환류 응축기를 장착하고 예열된 오일욕(85°C)에 넣고 질소하에 밤새 교반하였다. 이어서, 상기 반응물을 실온으로 냉각시키고 물(125mL)로 희석시켰다. 상기 층들을 분리시키고, 상기 수성 상을 DCM으로 추출하였다. 상기 유기 추출물을 합하여 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하며 농축시켰다(비가열 수욕 및 43 - 70 torr의 회전식 증발기 압력 사용). 상기 미정제 물질을 실리카 겔 필터(약 3 인치) 상에서 DCM으로 정제하고, 생성물들을 갖는 분획들을 수집하고 농축시키며 고진공하에 짧게 건조시켰다. 상기 물질을 Et₂O로 트리터레이션하고 여과하며, 상기 고체를 Et₂O로 세척하였다. 상기 여과물을 농축시키고 약10초 동안 고진공에 대해 2개의 별도의 경우로 건조시켜 각각 2-플루오로-5-비닐피리딘을 수득하고, 이를 후속 단계에서 사용하였다.

[1028] 단계 2. 2-플루오로-5-비닐피리딘-3-일보론산

[1029] 2-플루오로-5-비닐피리딘(64.8mg, 0.526mmol)을 THF(2.0mL)에 용해시키고, 상기 반응 플라스크를 드라이 아이스 / 아세톤 욕에 냉각시켰다. 이어서, n-부틸리튬(헥산 중의 1.6 M 용액, 0.40mL, 0.64mmol)을 시린지를 통해 방울씩 첨가하면 상기 용액이 적색으로 변했다. 상기 반응물을 -78°C에서 45분 동안 교반한 다음, 트리이소프로필 보레이트(공급원: Aldrich, 미국 미주리주 세인트 루이스 소재, 98%, 0.190mL, 0.826mmol)를 첨가하고,

상기 반응을 실온으로 서서히 가온하였다(상기 드라이 아이스/ 아세톤 욕을 80분 후 제거하였다). 상기 반응물을 실온에서 45분 동안 교반한 다음, 물로 퀀칭하였다. 상기 층들을 분리시키고, 상기 유기 상을 폐기하였다. 상기 수성 상을 5N HCl로 처리하여 pH 를 9로부터 4로 낮췄다. 이어서, 상기 수성 상을 10:1 DCM/MeOH로 추출하고, 상기 유기 추출물을 합하여 옆에 두었다. 별도의 플라스크에서, 2-플루오로-5-비닐피리딘(4.15g, 33.7mmol)을 고체 침전물로부터 기울여 따르고, 이를 THF로 세척하였다. 상기 2-플루오로-5-비닐피리딘을 THF(120mL)에 용해시키고, 상기 반응 플라스크를 질소하에 드라이 아이스/ 아세톤 욕 중에 냉각시켰다. 이어서, n-부틸리튬 용액(1.6 M in 헥산, 25.5mL, 40.8mmol)을 시린지를 통해 첨가하면 상기 황색 용액이 진한 적색상이 되었다. 상기 반응을 -78℃에서 50분 동안 교반한 다음, 트리이소프로필 보레이트(공급원: Aldrich, 미국 미주리주 세인트 루이스 소재, 98%, 11.5mL, 50.0mmol)를 시린지를 통해 첨가하고, 상기 반응물을 실온으로 가온시켰다(90분 후, 상기 드라이 아이스/ 아세톤 욕을 제거하였다). 트리이소프로필 보레이트를 첨가한 지 거의 5시간 후, 상기 반응물을 처음에 서서히 물(125mL)로 퀀칭시켰다. 상기 2상 용액을 15분 동안 교반한 다음, 상기 층들을 분리시켰다. 상기 유기 상을 포화 중탄산나트륨으로 1회 추출하였다. 상기 중탄산나트륨을 폐기하였다. 상기 유기 상을 1N NaOH(60mL에 이어서 50mL)로 2회 추출하였다. 이들 수성 추출물들을 합하고 농축 HCl로 처리하여 상기 pH를 4로 낮추고 10:1 DCM/MeOH로 추출하였다. 이들 유기 추출물은 생성물을 함유하지 않으므로, 이들은 이들의 제2 수성 추출물들과 함께 폐기하였다. 상기 원래의 수성 상(상기 반응물을 물로 퀀칭시킨 후 초기 상 분리로부터 수득)을 5N HCl 로 처리하여 상기 pH를 약 3 내지 4로 낮췄다. 상기 수성 상을 10:1 DCM/MeOH로 추출하였다. 이들 유기 추출물들을 제2 반응으로부터의 유기 추출물로 합하고 농축시키며 고진공하에 실온에서 건조시켜 2-플루오로-5-비닐피리딘-3-일보론산(882mg, 61% 순도, 2단계에 걸쳐서 11% 수율)을 수득하였다. MS(ESI 양이온) m/z 168(M+H)⁺.

[1030] 단계 3. 6-(2-플루오로-5-비닐피리딘-3-일)-2-메틸-9-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-9H-퓨린

[1031] 6-클로로-2-메틸-9-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-9H-퓨린(984mg, 3.89mmol), 2-플루오로-5-비닐피리딘-3-일보론산(882mg, 5.28mmol), 비스(디-3급-부틸(4-디메틸아미노페닐)포스포노)디클로로팔라듐(138mg, 0.195mmol), 및 칼륨 아세테이트(1.212g, 12.35mmol)를 에탄올(12.0mL) 및 물(2.4mL)에 현탁시키고, 상기 플라스크에 환류 응축기를 장착하고, 질소를 약 15초에 걸쳐서 상기 현탁액을 통해 버블링시켰다. 이어서, 상기 플라스크를 예열된 오일욕(80℃)에 넣고 질소하에 1시간 동안 교반하였다. 상기 반응물을 실온으로 냉각시키고 물(20mL)로 희석시키며 DCM으로 추출하였다. 상기 유기 추출물을 합하여 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하며 농축시키고 실리카 겔 컬럼(25:1 내지 20:1 DCM/MeOH 중의 2N 암모니아) 상에서 정제하여 6-(2-플루오로-5-비닐피리딘-3-일)-2-메틸-9-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-9H-퓨린을 수득하고, 이를 후속 단계에서 사용하였다. MS(ESI 양이온) m/z 340(M+H)⁺.

[1032] 단계 4. N-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(2-메틸-9-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-일)-5-비닐피리딘-2-아민

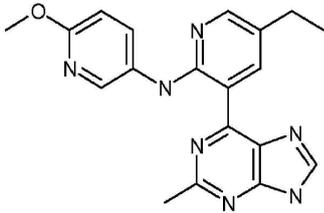
[1033] 6-(2-플루오로-5-비닐피리딘-3-일)-2-메틸-9-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-9H-퓨린(1.007g, 2.967mmol) 및 5-아미노-2-메톡시피리딘(0.369g, 2.97mmol)을 THF(25mL)에 용해시키고, 상기 반응 플라스크를 빙수욕 중에서 냉각시켰다. 이어서, LiHMDS(공급원: Aldrich, 미국 미주리주 세인트 루이스 소재, THF 중의 1.0 M, 9.0mL, 9.0mmol)를 시린지를 통해 첨가하고, 상기 반응물을 질소하에 35분 동안 교반하였다. 이어서, 이를 물(50mL)에 붓고, 상기 층들을 분리시키고. 상기 수성 상을 DCM으로 추출하며, 상기 유기 추출물을 합하여 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하며 농축시키고, 실리카 겔 컬럼(40:1 DCM/MeOH 중의 2N 암모니아 내지 30:1 DCM/MeOH 중의 2N 암모니아) 상에서 정제하여 N-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(2-메틸-9-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-일)-5-비닐피리딘-2-아민(410.3mg, 85% 순도, 2단계에 걸쳐서 20% 수율)을 수득하였다. MS(ESI 양이온) m/z 444(M+H)⁺.

[1034] 단계 5. N-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)-5-비닐피리딘-2-아민

[1035] N-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(2-메틸-9-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-일)-5-비닐피리딘-2-아민(76.3 mg, 0.172mmol)을 DCM(2.9mL)에 용해시키고, 트리플루오로아세트산(공급원: Aldrich, 미국 미주리주 세인트 루이스 소재, hplc 등급, 0.60mL, 7.8mmol)을 시린지를 통해 첨가하였다. 상기 반응물을 실온에서 35분 동안 교반하고 농축시키며 MeOH로 처리하고 여과하였다. 상기 고체를 Et₂O로 세척하지만 충분히(HPLC 에 의해 > 95%) 순수하지 않았다. 따라서, 상기 고체 및 여과물을 합하고 농축시키며 MeOH 중의 2N 암모니아로 처리하고 다시 농축시켰다. 상기 물질을 Et₂O로 처리하지만, 이는 생성물을 침전시키지 않았다. 따라서, 이를 농축시키고 물

로 처리하며 여과하였다. 상기 고체를 물로 세척하지만, 여전히 95% 순수하지 않았다. 따라서, 상기 고체를 수집하고 HPLC(100mL/min의 총 유속으로 30분에 걸친 10% 내지 100% MeCN /물) 상에서 정제하여 N-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)-5-비닐피리딘-2-아민(68.6mg)을 수득하였다. MS(ESI 양이온) m/z 360(M+H)⁺. ¹H NMR(d6-DMSO) δ 12.70(s, 1H), 9.98(s, 1H), 8.65(s, 1H), 8.55(d, J = 2.54 Hz, 1H), 8.40(d, J = 2.35 Hz, 1H), 8.19(dd, J = 8.8 Hz, 2.74 Hz, 1H), 6.86(d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.79(dd, J = 17.5 Hz, 10.9 Hz, 1H), 5.78(d, J = 16.4 Hz, 1H), 5.26(d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.85(s, 3H), 2.86(s, 3H).

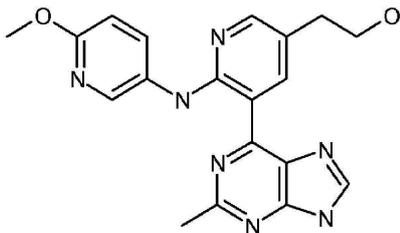
[1036] 실시예 74. 5-에틸-N-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)피리딘-2-아민



[1037]

[1038] N-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(2-메틸-9-(테트라하이드로피란-2-일)-9H-퓨린-6-일)-5-비닐피리딘-2-아민(62.0 mg, 0.140mmol) 및 활성탄 상의 팔라듐(공급원: Aldrich, 미국 미주리주 세인트 루이스 소재 10% Pd, 19.1mg)을 MeOH(2.0mL) 및 TFA(0.30mL)에 첨가하였다. 상기 반응 플라스크를 배기시키고 물로 역충전하며, 상기 반응을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 상기 수소 별론을 제거하고, 실온에서 수소 별론 없이 90분 동안 계속 교반하였다. 이어서, 상기 반응 플라스크에 환류 응축기를 장착하고 예열된 오일욕(45°C - 50°C)에 넣고 질소하에 밤새 계속 교반하였다. 상기 반응물을 실온으로 냉각시키고 셀라이트®(규조토)의 패드를 통해 여과시키며, 이를 DCM 및 MeOH와 몇 방울의 TFA로 세척하였다. 상기 여과물을 농축시키고 HPLC(100mL/min의 총 유속으로 30분에 걸친 10% 내지 100% MeCN /0.1% TFA를 갖는 물) 상에서 정제하였다. 생성물들을 갖는 분획들을 수집하고 농축시키며 빙욕(50°C) 중에서 고진공하에 건조시켰다. 이어서, 상기 물질을 Et₂O, MeOH, 및 Et₂O로 세척하고 수집하며 고진공하에 밤새 건조시켜 5-에틸-N-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)피리딘-2-아민(17.8mg, 35% 수율)을 수득하였다. MS(ESI 양이온) m/z 362(M+H)⁺. ¹H NMR(400 MHz, d6-DMSO) δ 12.53(s, 1H), 9.72(s, 1H), 8.62(s, 1H), 8.53(d, J = 2.54 Hz, 1H), 8.22 - 8.13(m, 2H), 6.84(d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.84(s, 3H), 2.85(s, 3H), 2.65(q, J = 7.37 Hz, 2H), 1.26(t, J = 7.53 Hz, 3H).

[1039] 실시예 75. 2-(6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)피리딘-3-일)에탄올



[1040]

[1041] 단계 1. 2-(6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(2-메틸-9-(테트라하이드로피란-2-일)-9H-퓨린-6-일)피리딘-3-일)에탄올

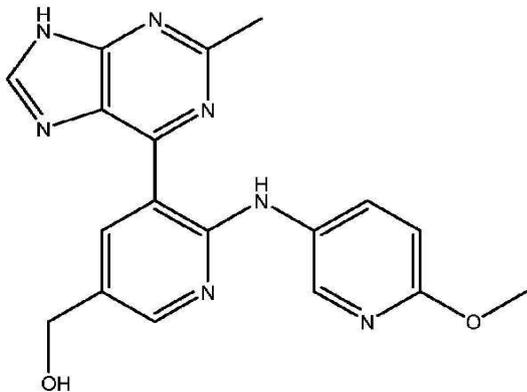
[1042] 테트라하이드로퓨란(2.0mL) 및 사이클로헥센(0.42mL, 4.15mmol)을 질소하에 빙수욕 속에서 냉각시키고, 보란-디메틸 설파이드 착물(0.19mL, 2.0mmol)을 시린지를 통해 첨가하였다. 상기 반응물을 실온으로 가온하면서 질소하에 90분에 걸쳐서 교반하여 현탁액을 생성시켰다. 별도의 플라스크에서, N-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(2-메틸-9-(테트라하이드로피란-2-일)-9H-퓨린-6-일)-5-비닐피리딘-2-아민(185.4mg, 0.418mmol)을 THF(6.0mL)에 용해시키고, 이 용액에 상기 제1 플라스크에서 생성된 1.6mL의 현탁액을 첨가하였다. 상기 첨가는 시린지를 통한 방울씩 첨가되어 기체를 방출시켰다. 상기 반응물을 실온에서 질소하에 40분 동안 교반한 다음, 빙/수 욕에서 냉각시키고 MeOH(4.0mL), 2 N 수성 NaOH(4.8mL) 및 30% 수성 H₂O₂(6.5mL)로 퀀칭시키며, 모두 시린지를 통해 첨가하였다. 상기 반응물을 교반하면서 실온으로 가온하였다. 75분 후, 추가의 2 N 수성 NaOH(1.2mL) 및 30% 수성 과산화수소(3.5mL)를 첨가하고 계속 교반하였다. 이어서, 3시간 후, 5N 수성 NaOH(1.60mL) 및 30% 수성 과산화수소(8.0mL)를 첨가하고, 또 다른 1시간 동안 계속 교반하였다. 이어서, 상기 반응물을 물(20mL),

DCM(20mL) 및 MeOH(약 1mL) 로 희석시키며, 실온에서 밤새 정지시켰다. 이어서, 상기 층들을 분리시키고, 상기 수성 상을 10:1 DCM/MeOH로 추출하였다. 상기 유기 추출물들을 합하고 농축시키고 단계 2에서 사용하였다.

[1043] 단계 2. 2-(6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)피리딘-3-일)에탄올

[1044] 상기 미정제 2-(6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(2-메틸-9-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-일)피리딘-3-일)에탄올(193mg, 0.418mmol)을 MeOH(5.0mL)에 용해시키고, TFA(0.50mL, 6.49mmol)를 시린지를 통해 첨가하였다. 상기 반응물을 실온에서 2.5시간 동안 교반한 다음, 추가의 TFA(0.9mL)를 첨가하고, 밤새 계속 교반하였다. 이어서, 상기 플라스크에 환류 응축기를 장착하고 예열된 오일욕(60°C)에 넣은 다음, 75분 동안 계속 교반하였다. (상기 75분의 기간은 상기 플라스크가 상기 오일 욕 속에 있지 않는 약 15분의 기간에 의해 중단되었다) 상기 반응물을 실온으로 냉각시키고 셀라이트®(규조토)패드를 통해 여과시키며, 이를 DCM 및 MeOH로 세척하였다. 상기 여과물을 농축시키고 제조용 HPLC(100mL/min의 총 유속으로 30분에 걸쳐서 10% 내지 100% MeCN/0.1% TFA를 갖는 물)에 의해 정제하여 2-(6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)피리딘-3-일)에탄올(56.0mg, 2단계에 걸친 35% 수율)을 수득하였다. MS(ESI 양이온) m/z 378(M+H)⁺. ¹H NMR(400 MHz, d6-DMSO) δ 12.50(s, 1H), 9.66(s, 1H), 8.62(s, 1H), 8.53(s, 1H), 8.20 - 8.14(m, 2H), 6.86(d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.85(s, 3H), 3.66(t, J = 6.86 Hz, 2H), 2.85(s, 3H), 2.76(t, J = 6.86 Hz, 2H).

[1045] 실시예 76. (6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)피리딘-3-일)메탄올



[1046]

[1047] 단계 1. 6-(5-(1,3-디옥솔란-2-일)-2-플루오로피리딘-3-일)-2-메틸-9-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-9H-퓨린

[1048] 6-클로로-2-메틸-9-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-9H-퓨린(3.200g, 12.66mmol), 5-(1,3-디옥솔란-2-일)-2-플루오로피리딘-3-일보론산(3.165g, 14.86mmol), 비스(디-3급-부틸(4-디메틸아미노페닐)포스포노)디클로로팔라듐(514.9mg, 0.7272mmol) 및 칼륨 아세테이트(4.180g, 42.59mmol)를 EtOH(50mL) 및 물(10mL)에 현탁시키고, 질소를 약 15초 동안 상기 현탁액을 통해 버블링시켰다. 이어서, 상기 플라스크에 환류 응축기를 장착하고 예열된 오일욕(80°C)에 넣고, 질소하에 1시간 동안 교반하였다. 상기 반응물을 실온으로 냉각시키고 물(125mL)에 붓고 DCM으로 추출하였다. 상기 유기 추출물을 합하여 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하며 농축시키고 실리카 겔 필터(약 3인치의 실리카 겔을 갖는 600mL 프릿화 필터, 40:1 DCM/MeOH 중의 2N 암모니아) 상에서 정제하였다. 생성물들을 갖는 분획들을 수집하고 농축시키며 헥산으로 반복적으로 세척하고 건조시켜 6-(5-(1,3-디옥솔란-2-일)-2-플루오로피리딘-3-일)-2-메틸-9-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-9H-퓨린(4.557g)을 수득하고, 이를 후속 단계에서 사용하였다. MS(ESI 양이온) m/z 386(M+H)⁺.

[1049] 단계 2. 5-(1,3-디옥솔란-2-일)-N-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(2-메틸-9-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-일)피리딘-2-아민

[1050] 6-(5-(1,3-디옥솔란-2-일)-2-플루오로피리딘-3-일)-2-메틸-9-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-9H-퓨린(4.557g, 11.82mmol) 및 5-아미노-2-메톡시피리딘(1.507g, 12.14mmol)을 테트라하이드로퓨란(80mL)에 용해시키고 빙수욕에서 냉각시켰다. 이어서, LiHMDS(공급원: Aldrich, THF 중의 1.0 M, 36.0mL, 36.0mmol)를 시린지를 통해 약 10분에 걸쳐서 첨가하였다. 상기 반응물을 질소하에 0°C에서 40분 동안 교반한 다음, 상기 반응물을 물(100mL)로 처리하고 실온으로 가온하였다. 상기 층들을 분리시키고, 상기 수성 상을 DCM으로 추출하였다. 상기 수성 상을 염수로 희석하고, DCM을 사용한 추출을 계속하였다. 상기 조합된 유기 추출물을 합하고 황산나트륨 상에서 건조시키며 여과하고 농축시키며 실리카 겔 필터(600mL 프릿화 필터, 약 3인치의 실리카 겔, 80:1

DCM/MeOH 중의 2N 암모니아 내지 50:1 DCM/MeOH 중의 2N 암모니아) 상에서 정제하여 5-(1,3-디옥솔란-2-일)-N-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(2-메틸-9-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-일)피리딘-2-아민(4.500g, 71% 순도, 2단계에 걸친 52% 수율)을 수득하였다. MS MS(ESI 양이온) m/z 446. C₂₃H₂₃N₇O₃에 대한 정확한 질량 계산치: 445(M+ - C₂H₄O). ¹H NMR(CDC₁₃, 400 MHz) δ 12.69(s, 1H), 9.91(s, 1H), 8.44(d, J = 2.74 Hz, 1H), 8.41(d, J = 2.15 Hz, 1H), 8.29(s, 1H), 8.23(dd, J = 8.80 Hz, 2.74 Hz, 1H), 6.79(d, J = 8.80 Hz, 1H), 5.94(s, 1H), 5.87(dd, J = 10.56 Hz, 2.15 Hz, 1H), 4.24 - 4.17(m, 3H), 4.12 - 4.05(m, 2H), 3.96(s, 3H), 3.88 - 3.79(m, 1H), 2.91(s, 3H), 2.19 - 2.00(m, 3H), 1.93 - 1.77(m, 3H).

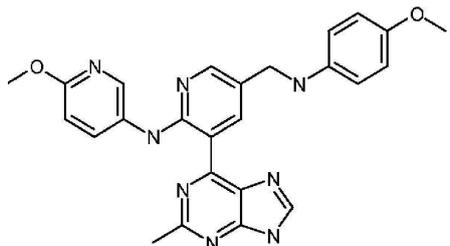
[1051] 단계 3. 6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(2-메틸-9-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-일)니코틴알데히드

[1052] 5-(1,3-디옥솔란-2-일)-N-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(2-메틸-9-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-일)피리딘-2-아민(3.042g, 6.21mmol)을 테트라하이드로푸란(50mL)에 용해시킨 다음, 2.0 M 염산(15.5mL, 31.0mmol)을 시린지를 통해 첨가한 후, THF(1.5mL)로 세정하였다. 상기 반응물을 실온에서 20분 동안 교반하고 물(20mL)로 희석시키며 여과하였다. 상기 고체를 물로 세척하고 여과하며 고진공하에 주말 내내 건조시켜 6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(2-메틸-9-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-일)니코틴알데히드(1.7g, 61% 수율)를 수득하였다. MS(ESI 양이온) m/z 446(M+H)⁺. ¹H NMR(CDC₁₃, 400 MHz) δ 13.33(s, 1H), 10.29(d, J = 2.15 Hz, 1H), 10.00(s, 1H), 8.78(d, J = 1.96 Hz, 1H), 8.48(d, J = 2.74 Hz, 1H), 8.35(s, 1H), 8.25(dd, J = 8.8 Hz, 2.74 Hz, 1H), 6.84(d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.89(dd, J = 10.47 Hz, 2.05 Hz, 1H), 4.23(d, J = 11.74 Hz, 1H), 3.98(s, 3H), 3.88 - 3.82(m, 1H), 2.93(s, 3H), 2.23 - 2.03(m, 3H), 1.90 - 1.65(m, 3H).

[1053] 단계 4. (6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)피리딘-3-일)메탄올

[1054] 6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(2-메틸-9-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-일)니코틴알데히드(157mg, 0.352mmol)를 메탄올(5.0mL)에 용해시키고 나트륨 보로하이드라이드(21.6mg, 0.571mmol)를 첨가하였다. 상기 반응물을 실온에서 75분 동안 교반한 다음, 추가의 NaBH₄(26mg, 0.69mmol)를 DCM(3mL)와 함께 첨가하였다. 40분 후, 5N 수성 HCl(0.50mL, 2.5mmol)를 MeOH 세정액(약 1mL)과 함께 첨가하고, 실온에서 밤새 계속 교반하였다. 상기 반응물을 물(20mL)로 희석시키며, 상기 현탁액을 여과하였다. 상기 여과가 부진하므로, 상기 여과물을 폐기하고, 상기 고체를 수집하며, 미여과 물질을 10:1 DCM/MeOH로 추출하였다. 이들 유기 추출물을 상기 수집된 고체와 합하면서, 상기 수성 현탁액을 다시 여과시켰다. 상기 여과로부터의 고체를 상기 고체와 합하고, 상기 유기 추출물을 먼저 수집하였다. 상기 생성된 용액을 농축시키고 EtOAc로 처리하며 여과하였다. 상기 고체를 EtOAc 및 MeOH로 세척하지만, 상기 고체는 HPLC에 의해 95% 순수하지 않으므로, 상기 여과물 및 고체를 수집하고 농축시키며 DCM으로 처리하고 다시 여과시켰다. 상기 고체를 DCM으로 세척하였다. 상기 생성물은 여전히 HPLC 95% 순수하지 않으므로, 상기 여과물 및 고체를 다시 수집하고 농축시키며, 이번에는 HPLC(100mL/min의 총 유속으로 30분에 걸친 10% 내지 100% MeCN /0.1% TFA를 갖는 물) 상에서 정제하여(6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)피리딘-3-일)메탄올(91.1mg, 71% 수율)을 수득하였다. MS(ESI 양이온) m/z 364(M+H)⁺. ¹H NMR(d₆-DMSO, 400 MHz) δ 12.62(s, 1H), 9.79(s, 1H), 8.62(s, 1H), 8.54(s, 1H), 8.24(s, 1H), 8.17(d, J = 8.41 Hz, 1H), 6.86(d, J = 8.61 Hz, 1H), 4.52(s, 2H), 3.85(s, 3H), 2.86(s, 3H).

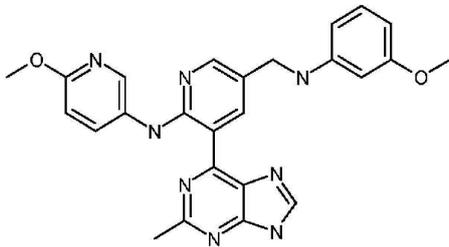
[1055] 실시예 77. 5-((4-메톡시페닐아미노)메틸)-N-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)피리딘-2-아민



[1056] [1057] 6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(2-메틸-9-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-일)니코틴알데히드(187.1 mg, 0.4200mmol)를 EtOH(3.8mL)에 현탁시키고, 테트라이소프로폭시티타늄(공급원: Fluka, 스위스 부호 소재, 0.25mL, 0.84mmol) 및 4-메톡시아닐린(공급원: Aldrich, 미국 미주리주 세인트 루이스 소재, 81.9mg,

0.665mmol)을 첨가하였다. DCM(2mL)을 약 15분 후 첨가하고, 상기 반응을 질소하에 실온에서 밤새 교반하였다. 이어서, 나트륨 보로하이드라이드(36mg, 0.95mmol)를 DCM(3mL)와 함께 첨가하고, 실온에서 계속 교반하여 침전시켰다. 1시간 동안 교반한 후, 상기 현탁액을 MeOH(1.5mL) 및 5N HCl(0.60mL)로 처리하였다. 실온에서 밤새 계속 교반하였다. 이어서, 상기 반응물을 물(20mL)로 처리하고 여과하며, 상기 고체를 물로 세척하였다. 상기 고체 및 미여과 물질을 합하고 농축시키며 MeOH로 처리하고 여과하였다. 상기 여과 또한 부진하므로, 상기 현탁액을 셀라이트®(규조토) 패드를 통과시키는 대신 여과하였다. 상기 여과물은 농축되지만, DMSO, TFA, MeOH 및 DCM으로 처리함에도 불구하고 HPLC 정제용으로 여과될 수 없다. 따라서, 상기 용액을 농축시키고, 상기 미세 현탁액을 셀라이트®(규조토) 패드를 통해 여과시켰다. 상기 여과물을 제조용 HPLC(100mL/min의 총 유속으로 30분에 걸친 10% 내지 100% MeCN / 0.1% TFA를 갖는 물)에 의해 정제하여 5-((4-메톡시페닐아미노)메틸)-N-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)피리딘-2-아민(149.4mg, 76% 수율)을 수득하였다. MS(ESI 양이온) m/z 469(M+H)⁺. ¹H NMR(d6-DMSO, 400 MHz) δ 12.60(s, 1H), 9.72(s, 1H), 8.62(s, 1H), 8.53(d, J = 2.54 Hz, 1H), 8.27(s, 1H), 8.14(dd, J = 9.10 Hz, 2.45 Hz, 1H), 7.22(s, 1H), 7.09(s, 1H), 6.97(s, 2H), 6.90 - 6.80(m 3H), 4.38(s, 2H), 3.85(s, 3H), 3.67(s, 3H), 2.85(s, 3H).

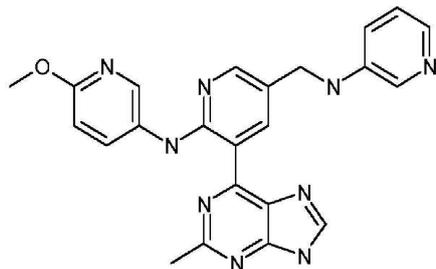
[1058] 실시예 78. 5-((3-메톡시페닐아미노)메틸)-N-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)피리딘-2-아민



[1059]

[1060] 6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(2-메틸-9-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-일)니코틴알데히드(191.7 mg, 0.4303mmol)를 에탄올(4.0mL) 중에 현탁시키고, 테트라이소프로폭시타타늄(0.26mL, 0.878mmol) 및 3-메톡시아닐린(0.080mL, 0.716mmol)을 첨가하였다. 상기 반응물을 질소하에 실온에서 첨가하였다. 상기 반응물을 질소하에 실온에서 밤새 교반한 다음, 추가의 DCM(약 3mL)을 추가의 Ti(OiPr₄)(0.13mL, 0.44mmol) 및 3-메톡시아닐린(0.050mL, 0.45mmol)과 함께 첨가하였다. 밤새 계속 교반한 다음, 나트륨 보로하이드라이드(32.3mg, 0.854mmol)는 MeOH(1mL)와 함께 첨가하였다. 상기 반응물을 실온에서 35분 동안 교반한 다음, 5N HCl(0.60mL)로 퀀칭하고, 이를 한 방울씩 첨가하였다. 실온에서 주말 내내 계속 교반하였다. 이어서, 상기 현탁액을 DCM 및 MeOH로 희석시키고 셀라이트®(규조토)의 패드를 통해 여과하였다. 상기 셀라이트®(규조토) 패드를 DCM 및 MeOH로 세척하고, 상기 여과물을 농축하고 물로 처리하며 프릿화 필터(셀라이트®(규조토) 비함유)를 통해 다시 여과하였다. 상기 고체를 물로 세척하고 수집하며 고진공하에 수욕에서 50°C에서 건조시킨 다음, 실온에서 밤새 건조시켜 5-((3-메톡시페닐아미노)메틸)-N-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)피리딘-2-아민(162.8mg, 81% 수율)을 수득하였다. MS(ESI 양이온) m/z 469(M+H)⁺. ¹H NMR(d6-DMSO, 400 MHz) δ 12.53(s, 1H), 9.74(s, 1H), 8.62(s, 1H), 8.51(d, J = 2.54 Hz, 1H), 8.27(d, J = 2.15 Hz, 1H), 8.13(dd, J = 8.80 Hz, 2.74 Hz, 1H), 7.00(t, J = 8.12 Hz, 1H), 6.87(d, J = 8.80 Hz, 1H), 6.38 - 6.17(m, 3H), 4.29(s, 2H), 3.85(s, 3H), 3.66(s, 3H), 2.84(s, 3H).

[1061] 실시예 79. N-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)-5-((피리딘-3-일아미노)메틸)피리딘-2-아민

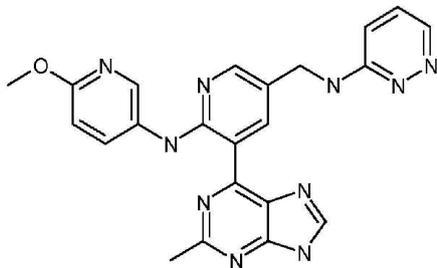


[1062]

[1063] 6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(2-메틸-9-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-일)니코틴알데히드(153.3

mg, 0.3441mmol)를 에탄올(3.0mL)에 현탁시키고, 디클로로메탄(3.0mL), 3-아미노피리딘(65.9mg, 0.700mmol) 및 테트라이소프로폭시타타늄(0.15mL, 0.51mmol)을 첨가하였다. 상기 플라스크에 환류 응축기를 장착하고 예열된 오일욕(50℃ - 60℃)에 넣고, 질소하에 6시간 동안 교반하였다. 이어서, 상기 반응물을 실온으로 냉각시키고 밤새 교반하였다. 밤새 교반한 후, 나트륨 보로하이드라이드(26.7mg, 0.706mmol)를 첨가하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 35분 후, 상기 반응물을 5N HCl(0.60mL)로 한 방울씩 첨가하여 처리함에 따라 기체가 발생하였다. 상기 반응물을 MeOH(약 1mL, HCl을 첨가하기 전과 후 둘 다)로 희석하고, 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 이어서, 상기 반응 플라스크에 환류 응축기를 장착하고 오일 욕에 넣고, 이를 50℃로 가열하였다. 이 온도에서 1시간 동안 계속 교반한 다음, 상기 반응물을 실온으로 냉각시켰다. 상기 현탁액을 DCM 및 MeOH로 희석하고, 셀라이트®(규조토) 패드를 통해 여과하며, 이를 DCM 및 MeOH로 세척하였다. 상기 여과물을 농축시키고 물로 처리하며 여과하였다. 상기 고체를 수집하고 HPLC(100mL/min의 총 유속으로 30분에 걸친 10% 내지 100% MeCN /0.1% TFA를 갖는 물) 상에서 정제하여 N-((6-(6-메톡시피리딘-3-일)-5-((피리딘-3-일)아미노)메틸)피리딘-2-아민(27.3mg, 18%)을 수득하였다. MS(ESI 양이온) m/z 440(M+H)⁺. ¹H NMR(d6-DMSO, 400 MHz) δ 13.63(br s, 1H), 12.59(s, 1H), 9.79(s, 1H), 8.57(s, 1H), 8.54(d, J = 2.74 Hz, 1H), 8.35(d, J = 2.35 Hz, 1H), 8.19 - 8.10(m, 2H), 8.04(d, J = 1.56 Hz, 1H), 7.75 - 7.68(m, 2H), 7.57(br s, 1H), 6.85(d, J = 8.80 Hz, 1H), 4.45(s, 2H), 3.85(s, 3H), 2.85(s, 3H).

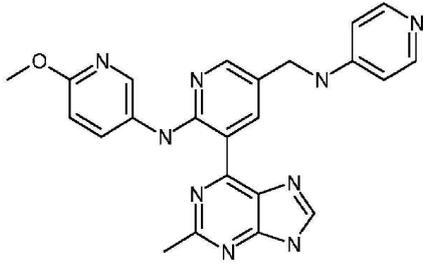
[1064] 실시예 80. N-((6-(6-메톡시피리딘-3-일)아미노)-5-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)피리딘-3-일)메틸)피리다진-3-아민



[1065]

[1066] 6-(6-메톡시피리딘-3-일)아미노)-5-(2-메틸-9-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-일)니코틴알데히드(106.1 mg, 0.2382mmol)를 에탄올(1.5mL) 및 디클로로메탄(1.5mL)에 현탁시키고, 피리다진-3-아민(39.2mg, 0.412mmol) 및 테트라이소프로폭시타타늄(0.11mL, 0.37mmol)을 첨가하였다. 상기 반응물을 실온에서 밤새 교반한 다음, 추가의 DCM(1mL), 3-아미노피리다진(40.4mg, 0.425mmol), 및 Ti(OiPr)₄(0.12mL, 0.41mmol)를 첨가하였다. 상기 플라스크에 환류 응축기를 장착하고 예열된 오일욕(50℃)에 넣고 5시간 동안 교반하였다. 이어서, 상기 온도를 70℃로 상승시키고, 밤새 계속 교반하였다. 추가의 DCM을 추가의 3-아미노피리다진(35.2mg, 0.370mmol) 및 Ti(OiPr)₄(0.10mL, 0.34mmol)와 함께 첨가하고 65℃에서 6시간 동안 계속 교반하였다. 이어서, 상기 오일욕 온도를 70℃로 올리고 계속 교반하였다. 추가의 DCM을 45분 후 첨가하고, 70℃에서 밤새 계속 교반하였다. 이어서, 상기 반응물을 실온으로 냉각시키고, MeOH(1mL)를 첨가한 다음, 나트륨 보로하이드라이드(25.8mg, 0.682mmol)를 첨가하였다. 상기 반응물을 실온에서 75분 동안 교반한 다음, 5N HCl(0.50mL)을 시린지를 통해 한 방울씩 첨가하고, 환류 응축기가 부착된 플라스크를 예열된 오일욕(50℃)에 넣고, 상기 반응물을 4.5시간 동안 교반하였다. 이어서, 상기 반응물을 실온으로 냉각시키고 DCM 및 MeOH로 희석하며 셀라이트®(규조토) 패드를 통해 여과하였다. 상기 셀라이트®(규조토) 패드는 DCM, MeOH, 및 DCM 및 MeOH의 1:1 혼합물로 세척되었다. 상기 여과물을 농축시키고 다시 여과하였다(이번에는 셀라이트®(규조토) 패드 비함유). 상기 여과물을 농축시키고 셀라이트®(규조토)를 통해 여과하였다. 상기 여과물을 제조용 HPLC(100mL/min의 총 유속으로 30분에 걸쳐서 10% 내지 100% MeCN/0.1% TFA를 갖는 물)에 의해 정제하여 N-((6-(6-메톡시피리딘-3-일)아미노)-5-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)피리딘-3-일)메틸)피리다진-3-아민(17.4mg, 17% 수율)을 수득하였다. MS(ESI 양이온) m/z 441(M+H)⁺. ¹H NMR(d6-DMSO, 400 MHz) δ 13.65(br s, 1H), 12.63(br s, 1H), 9.60(br s, 1H), 9.16(br s, 1H), 8.61(d, J = 3.33 Hz, 1H), 8.57(s, 1H), 8.55(d, J = 2.74 Hz, 1H), 8.38(d, J = 2.35 Hz, 1H), 8.16(dd, J = 8.90 Hz, 2.84 Hz, 1H), 7.78(dd, J = 9.39 Hz, 4.30 Hz, 1H), 7.51(d, J = 9.19 Hz, 1H), 6.86(d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.62(d, J = 5.09 Hz, 2H), 3.85(s, 3H), 2.85(s, 3H).

[1067] 실시예 81. N-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)-5-((피리딘-4-일아미노)메틸)피리딘-2-아민

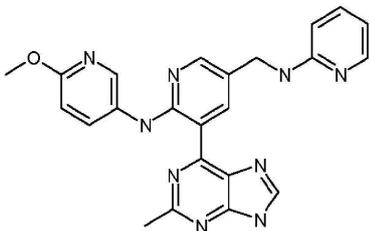


[1068]

[1069] 6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(2-메틸-9-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-일)니코틴알데히드(88.7mg, 0.199mmol)를 디클로로메탄(1.5mL) 및 EtOH(1.5mL)에 현탁시키고, 4-아미노피리딘(47.9mg, 0.509mmol) 및 테트라이소프로폭시타타늄(0.12mL, 0.41mmol)을 첨가하였다. 상기 플라스크에 환류 응축기를 장착하고 예열된 오일욕(50℃)에 넣고 질소하에 밤새 교반하였다. 이어서, 추가의 4-아미노피리딘(45.9mg, 0.488mmol) 및 Ti(OiPr)₄(0.12mL, 0.41mmol)를 추가의 DCM과 함께 첨가하고, 70℃에서 주말 내내 계속 교반하였다.

[1070] 상기 반응물을 실온으로 냉각시키고 DCM(1mL) 및 MeOH(1mL) 으로 희석시키며 나트륨 보로하이드라이드(25.3mg, 0.669mmol)를 첨가하였다. 상기 반응물을 실온에서 45분 동안 교반하고 DCM 및 MeOH로 희석시키며 5N HCl(0.55mL)로 처리하였다. 상기 반응 플라스크를 예열된 오일욕(50℃)에 넣고 1시간 동안 교반한 다음, 상기 반응물을 실온으로 냉각시켰다. 상기 현탁액을 DCM 및 MeOH로 희석시키고 셀라이트®(규조토) 패드를 통해 여과하며, 이를 DCM, MeOH, 및 이들 두 용매의 1:1 혼합물로 세척하였다. 상기 여과물을 농축시키고 DMF(약 0.5mL)로 희석하며 셀라이트®(규조토) 패드를 통해 여과하고, 이를 DCM 및 MeOH로 세척하였다. 상기 여과물을 농축시키고 DMSO로 희석하며 셀라이트®(규조토)를 통해 다시 여과하고, 상기 여과물을 HPLC(100mL/min의 총 유속으로 30분에 걸친 10% 내지 100% MeCN /0.1% TFA를 갖는 물) 상에서 정제하였다. 생성물을 갖는 분획들을 합하고 농축시키며 제조용 HPLC(100mL/min의 총 유속으로 30분에 걸쳐서 10% 내지 100% MeCN/0.1% TFA를 갖는 물)에 의해 다시 정제하여 N-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)-5-((피리딘-4-일아미노)메틸)피리딘-2-아민(33.3mg, 38% 수율)을 수득하였다. MS(ESI 양이온) m/z 440(M+H)⁺. ¹H NMR(d₆-DMSO, 400 MHz) δ 13.16(br s, 1H), 12.64(br s, 1H), 9.79(br s, 1H), 9.06(t, J = 4.89 Hz, 1H), 8.60(s, 1H), 8.55(d, J = 2.74 Hz, 1H), 8.36(d, J = 2.35 Hz, 1H), 8.27(t, J = 5.97 Hz, 1H), 8.16(dd, J = 9.00 Hz, 2.74 Hz, 1H), 8.12(t, J = 6.26 Hz, 1H), 7.04(d, J = 7.04 Hz, 1H), 6.95(d, J = 8.80 Hz, 1H), 6.86(d, J = 8.80 Hz, 1H), 4.59(d, J = 5.48 Hz, 2H), 3.85(s, 3H), 2.86(s, 3H).

[1071] 실시예 82. N-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)-5-((피리딘-2-일아미노)메틸)피리딘-2-아민

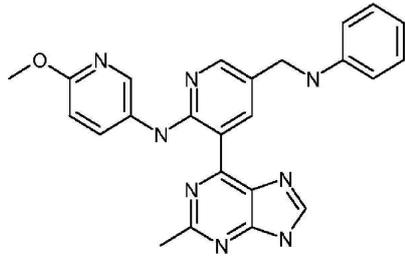


[1072]

[1073] 6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(2-메틸-9-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-일)니코틴알데히드(121.8 mg, 0.2734mmol) 및 2-아미노피리딘(72.0mg, 0.765mmol)을 디클로로메탄(1.5mL) 및 에탄올(1.5mL)에 현탁시키고, 테트라이소프로폭시타타늄(0.16mL, 0.54mmol)을 첨가하였다. 상기 플라스크에 환류 응축기를 장착하고, 예열된 오일욕에 넣고(70℃), 질소하에 교반하였다. 5시간 후, 상기 반응물을 DCM으로 희석하며, 밤새 계속 교반하였다. 이어서, 추가의 2-아미노피리딘(63.6mg, 0.676mmol) 및 Ti(OiPr)₄(0.18mL, 0.61mmol)와 DCM을 첨가하고, 70℃에서 약 6시간 동안 계속 교반하였다. 이어서, 상기 반응물을 실온으로 냉각시키고, 나트륨 보로하이드라이드(38.9mg, 1.028mmol)를 첨가하였다. 상기 반응물을 실온에서 25분 동안 교반한 다음, 수성 5N HCl(0.55mL)을 첨가하였다. 상기 플라스크를 예열된 오일욕(50℃)에 넣고, 밤새 계속 교반하였다. 이어서, 상기 반응물을 실온으로 냉각시키고 DCM 및 MeOH로 희석하며 셀라이트®(규조토) 패드를 통해 여과하고, 이를 DCM 및 MeOH의 1:1 혼합물로 세척하였다. 상기 여과물을 농축시키고 물로 처리하며 여과하였다. 상기 고체를

물로 세척하고 수집하며 DMSO(약 1mL)로 처리하고 DCM으로 희석시키며 여과하였다. 상기 고체를 DCM으로 세척하고 수집하며 제조용 HPLC(100mL/min의 총 유속으로 30분에 걸쳐서 10% 내지 100% MeCN/0.1% TFA를 갖는 물)에 의해 정제하여 N-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)-5-((피리딘-2-일아미노)메틸)피리딘-2-아민(62.7mg, 52% 수율)을 수득하였다. MS(ESI 양이온) m/z 440(M+H)⁺. ¹H NMR(d6-DMSO, 400 MHz) δ 13.60(br s, 1H), 12.63(s, 1H), 9.80(s, 1H), 9.01(br s, 1H), 8.56(s, 1H), 8.55(d, J = 2.54 Hz, 1H), 8.36(d, J = 2.35 Hz, 1H), 8.15(dd, J = 8.80 Hz, 2.74 Hz, 1H), 7.98(d, J = 6.26 Hz, 1H), 7.92(t, J = 7.43 Hz, 1H), 7.11(d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.90(t, J = 6.46 Hz, 1H), 6.86(d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.61(s, 2H), 3.85(s, 3H), 2.85(s, 3H).

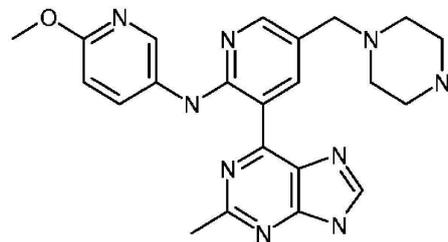
[1074] 실시예 83. N-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)-5-((페닐아미노)메틸)피리딘-2-아민



[1075]

[1076] 6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(2-메틸-9-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-일)니코틴알데히드(122mg, 0.274mmol)를 디클로로메탄(1.5mL) 및 에탄올(1.5mL)에 현탁시키고, 아닐린(0.080mL, 0.88mmol) 및 테트라이소프로폭시타타늄(0.25mL, 0.84mmol)을 첨가하였다. 상기 플라스크에 환류 응축기를 장착하고 예열된 오일욕(70°C - 74°C)에 넣고 질소하에 45분 동안 교반하였다. 이어서, 상기 반응물을 실온으로 냉각시키고 나트륨 보로하이드라이드(39.8mg, 1.05mmol)로 MeOH(약 1mL)와 함께 처리하였다. 상기 반응물을 실온에서 45분 동안 교반한 다음, MeOH(약 1mL) 및 수성 5N HCl(0.55mL)을 첨가하였다. 상기 반응 플라스크를 예열된 오일욕(50°C - 61°C)에 넣고 3.5시간 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각시켰다. 상기 생성된 현탁액을 DCM 및 MeOH로 희석하고 셀라이트®(규조토) 패드를 통해 여과하며, 이를 DCM, MeOH, 및 이들 두 용매의 1:1 혼합물로 세척되었다. 상기 여과물을 농축하고 물로 처리하며 여과시키고, 상기 고체를 물로 세척하고 수집하며 DCM으로 세척하였다. 상기 고체를 제조용 HPLC(100mL/min의 총 유속으로 30분에 걸쳐서 10% 내지 100% MeCN/0.1% TFA를 갖는 물)에 의해 정제하여 N-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)-5-((페닐아미노)메틸)피리딘-2-아민(92.0mg, 77% 수율)을 수득하였다. MS(ESI 양이온) m/z 439(M+H)⁺. ¹H NMR(d6-DMSO, 400 MHz) δ 12.56(br s, 1H), 9.77(s, 1H), 8.62(s, 1H), 8.52(d, J = 2.54 Hz, 1H), 8.29(d, J = 1.56 Hz, 1H), 8.15(dd, J = 8.90 Hz, 2.64 Hz, 1H), 7.10(t, J = 7.82 Hz, 2H), 6.85(d, J = 9.00 Hz, 1H), 6.71(d, J = 7.63 Hz, 2H), 6.60(t, J = 6.85 Hz, 1H), 4.29(s, 2H), 3.85(s, 3H), 2.85(s, 3H).

[1077] 실시예 84. N-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)-5-((피페라진-1-일메틸)피리딘-2-아민.



[1078]

[1079] 단계 1. 3급-부틸 4-((6-플루오로-5-(2-메틸-9-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-일)피리딘-3-일)메틸)피페라진-1-카복실레이트

[1080] 에탄올(6.00mL, 103mmol) 및 H₂O(1.00mL, 55.5mmol) 중의 5-((4-(3급-부톡시카보닐)피페라진-1-일)메틸)-2-플루오로피리딘-3-일보론산(655mg, 1.931mmol), 6-클로로-2-메틸-9-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-9H-퓨린(586mg, 2.317mmol), 비스(디-3급-부틸(4-디메틸아미노)페닐)포스핀)디클로로팔라듐(II)(공급원: Aldrich)(25.6mg, 0.097mmol) 및 칼륨 아세테이트(285mg, 4.83mmol)의 혼합물을 80°C에서 2시간 동안 가열하였다. 냉각시킨 후, 상기 반응 혼합물을 농축시키고 상기 미정제 생성물 실리카 겔의 플러그 상에 흡착시키고을

통해 크로마토그래피하여 레디셉® 예비 충전된 실리카 겔 컬럼(공급원: Teledyne ISCO, 미국 네브라스카주 링컨 소재; 순수한 헥산 내지 헥산 중의 50% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 the 3급-부틸 4-((6-플루오로-5-(2-메틸-9-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-일)피리딘-3-일)메틸)피페라진-1-카복실레이트를 담황색 발포체(0.877g, 89%)로서 수득하였다. LCMS(API-ES) m/z 512(M+H)⁺.

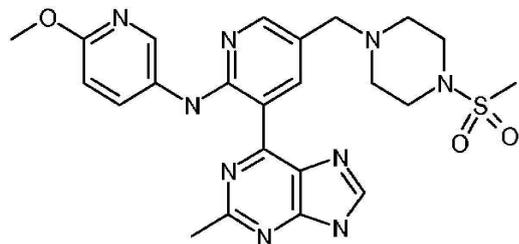
[1081] 단계 2. 3급-부틸 4-((6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(2-메틸-9-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-일)피리딘-3-일)메틸)피페라진-1-카복실레이트

[1082] LiHMDS(THF 중의 1.0M, 3.75mL, 3.75mmol)를 0°C에서 테트라하이드로푸란(10mL, 1.250mmol) 중의 3급-부틸 4-((6-플루오로-5-(2-메틸-9-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-일)피리딘-3-일)메틸)피페라진-1-카복실레이트(0.6397g, 1.250mmol) 및 3-아미노-6-메톡시피리딘(공급원: Aldrich, 미국 미주리주 세인트 루이스 소재; 186mg, 1.50mmol)의 교반된 혼합물에 서서히 첨가하고, 상기 혼합물을 상기 동일한 온도에서 1시간 동안 교반한 다음, NH₄Cl(수성)(10mL) 및 물(10mL)로 킁치시켰다. 상기 분리된 수성층을 EtOAc(3x15mL)로 추출하고, 상기 조합된 유기층들을 염수로 세척하며 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 농축시키며 플래쉬 컬럼 크로마토그래프(헥산 내지 50% 에틸 아세테이트/헥산)에 의해 정제하여 3급-부틸 4-((6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(2-메틸-9-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-일)피리딘-3-일)메틸)피페라진-1-카복실레이트(0.577g, 0.937mmol, 74.9% 수율)를 황색 발포체로서 수득하였다. LCMS(API-ES) m/z 616(M+H)⁺.

[1083] 단계 3. N-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)-5-(피페라진-1-일메틸)피리딘-2-아민.

[1084] TFA(2.00mL)를 DCM(2.00mL) 중의 3급-부틸 4-((6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(2-메틸-9-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-일)피리딘-3-일)메틸)피페라진-1-카복실레이트(112mg, 0.182mmol)의 교반된 혼합물에 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 농축시키고 DCM으로 재회석하며 NaHCO₃(수성) 및 물(각각 10mL)로 재회석하였다. 상기 분리된 수성층을 DCM(4 x 20mL)으로 추출하고, 상기 조합된 유기층들을 염수로 세척하고 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 농축시키며 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(DCM 내지 10% DCM 중의 MeOH)에 의해 정제하여 N-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)-5-(피페라진-1-일메틸)피리딘-2-아민(15mg, 0.035mmol, 19.11% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS(API-ES) m/z 432(M+H)⁺; ¹H NMR(400 MHz, d6-DMSO) δ 12.63(br. s., 1 H) 9.69(br. s., 1 H) 8.60(br. s., 1 H) 8.54(br. s., 1 H) 7.86 - 8.30(m, 3 H) 6.85(d, J=9.19 Hz, 1 H) 3.85(s, 3 H) 3.52(br. s., 2 H) 2.90(br. s., 4 H) 2.85(br. s., 3 H) 2.37 - 2.49(m, 4 H).

[1085] 실시예 85. N-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)-5-((4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메틸)피리딘-2-아민



[1086] 단계 1. N-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)-5-(피페라진-1-일메틸)피리딘-2-아민

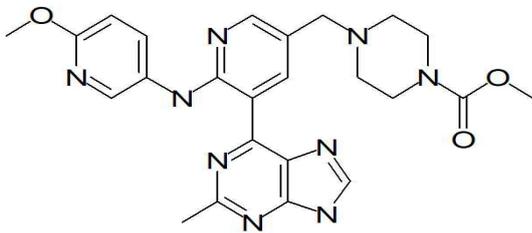
[1088] TFA(3.00mL, 38.9mmol)를 DCM(3mL, 46.6mmol) 중의 3급-부틸 4-((6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(2-메틸-9-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-일)피리딘-3-일)메틸)피페라진-1-카복실레이트(155mg, 0.252mmol)의 교반된 혼합물에 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 농축시킨 다음, DCM, NaHCO₃(수성) 및 물(각각 10mL)로 회석하였다. 상기 분리된 수성층을 DCM(3x10mL)으로 추출하고, 상기 조합된 유기층들을 염수로 세척하고 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 농축시켜 미정제 N-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)-5-(피페라진-1-일메틸)피리딘-2-아민을 수득하였다.

[1089] 단계 2. N-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)-5-((4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메틸)피리딘-2-

아민

[1090] 단계 1로부터의 상기 미정제 잔류물을 DCM(3mL, 46.6mmol) 중에 취하고 0°C로 냉각시킨 다음, DIEA(0.132mL, 0.755mmol) 및 메탄설폰일 클로라이드(0.029mL, 0.378mmol)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 상기 동일한 온도에서 1시간 동안 교반한 다음, NH₄Cl(수성) 및 물(각각 10mL)로 희석하고 DCM(10mL)으로 희석하였다. 상기 분리된 수성층을 DCM(2x15mL)으로 추출하고, 상기 조합된 유기층들을 염수로 세척하고 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 농축시키며 레디셉 예비 충전된 실리카 겔 컬럼(DCM 내지 10% DCM 중의 MeOH)을 통해 크로마토그래피하여 N-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)-5-((4-(메틸설폰닐)피페라진-1-일)메틸)피리딘-2-아민(21mg, 16%)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS(API-ES) m/z 510(M+H)⁺; ¹H NMR(400 MHz, d6-DMSO) δ 13.58(br. s., 1 H) 12.62(br. s., 1 H) 9.73(br. s., 1 H) 8.62(s, 1 H) 8.54(d, J=2.54 Hz, 1 H) 8.22(d, J=1.56 Hz, 1 H) 8.18(dd, J=8.90, 2.45 Hz, 1 H) 6.85(d, J=8.80 Hz, 1 H) 3.85(s, 3 H) 3.56(s, 2 H) 3.01 - 3.18(m, 4 H) 2.86(s, 3 H) 2.86(s, 3 H) 2.53(br. s., 4 H).

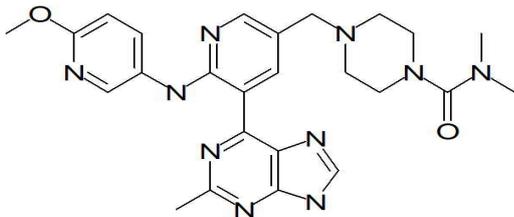
[1091] 실시예 86. 메틸 4-((6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)피리딘-3-일)메틸)피페라진-1-카복실레이트



[1092]

[1093] 상기 표제 화합물은 N-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)-5-(피페라진-1-일메틸)피리딘-2-아민 및 메틸 클로로포르메이트(공급원: Aldrich, 미국 미주리주 세인트 루이스 소재)를 사용하여 실시예 85, 단계 2에서와 유사한 과정에 따라 55% 수율로 황색 고체로서 분리하였다. LCMS(API-ES) m/z 490(M+H)⁺; ¹H NMR(400 MHz, d6-DMSO) δ 13.60(br. s., 1 H) 12.62(s, 1 H) 9.74(s, 1 H) 8.62(s, 1 H) 8.54(d, J=2.54 Hz, 1 H) 8.21(br. s., 1 H) 8.19(dd, J=9.19, 2.35 Hz, 1 H) 6.85(d, J=8.80 Hz, 1 H) 3.85(s, 3 H) 3.58(s, 3 H) 3.52(s, 2 H) 3.34 - 3.45(m, 4 H) 2.86(s, 3 H) 2.40(br. s., 4 H).

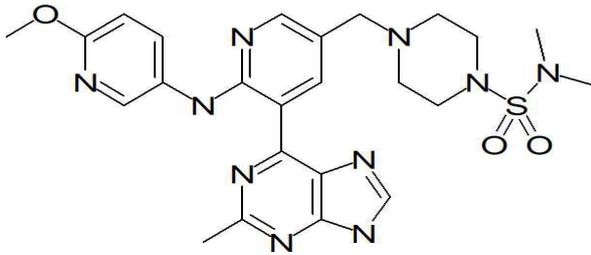
[1094] 실시예 87. 4-((6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)피리딘-3-일)메틸)-N,N-디메틸피페라진-1-카복사미드



[1095]

[1096] 상기 표제 화합물은 N-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)-5-(피페라진-1-일메틸)피리딘-2-아민 및 디메틸카바모일 클로라이드(공급원: Aldrich, 미국 미주리주 세인트 루이스 소재)를 사용하여 실시예 85, 단계 2에서와 유사한 과정에 따라 86% 수율로 황색 고체로서 분리하였다. LCMS(API-ES) m/z 503(M+H)⁺; ¹H NMR(400 MHz, d6-DMSO) δ 13.62(br. s., 1 H) 12.65(br. s., 1 H) 9.75(br. s., 1 H) 8.63(s, 1 H) 8.54(br. s., 1 H) 7.93 - 8.32(m, 2 H) 6.86(s, 1 H) 3.85(s, 3 H) 3.52(br. s., 2 H) 3.11(br. s., 4 H) 2.86(s, 3 H) 2.72(s, 6 H) 2.42(br. s., 4 H).

[1097] 실시예 88. 4-((6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)피리딘-3-일)메틸)-N,N-디메틸피페라진-1-설폰아미드



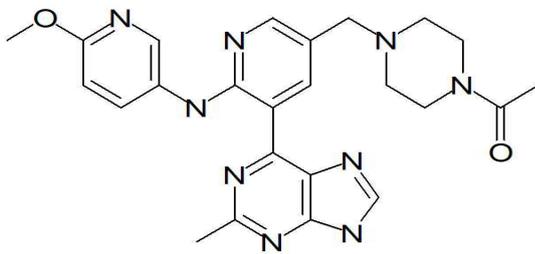
[1098]

[1099]

상기 표제 화합물은 N-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)-5-(피페라진-1-일메틸)피리딘-2-아민 및 디메틸설파모일 클로라이드(공급원: Aldrich, 미국 미주리주 세인트 루이스 소재) 를 사용하여 실시예 85, 단계 2에서와 유사한 과정에 따라 8% 수율로 황색 고체로서 분리하였다. LCMS(API-ES) m/z 539(M+H)⁺; ¹H NMR(400 MHz, d6-DMSO) δ 13.62(br. s., 1 H) 12.64(br. s., 1 H) 9.74(br. s., 1 H) 8.63(br. s., 1 H) 8.54(br. s., 1 H) 8.22(br. s., 1 H) 8.19(d, J=9.39 Hz, 1 H) 6.85(d, J=8.41 Hz, 1 H) 3.85(br. s., 3 H) 3.54(br. s., 2 H) 3.17(br. s., 4 H) 2.86(br. s., 3 H) 2.75(br. s., 6 H) 2.37 - 2.48(m, 4 H).

[1100]

실시예 89. 1-(4-((6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)피리딘-3-일)메틸)피페라진-1-일)에탄논.



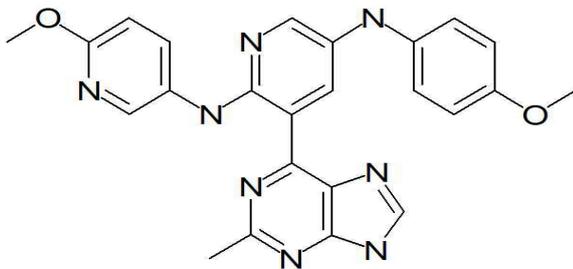
[1101]

[1102]

트리에틸아민(42.2mg, 0.417mmol) 및 Ac₂O(0.013mL, 0.139mmol)를 실온에서 DCM(3mL, 46.6mmol) 및 DMF(0.5mL, 용해도 개선용) 중의 N-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)-5-(피페라진-1-일메틸)피리딘-2-아민(60mg, 0.139mmol)의 교반된 용액에 첨가하였다. 상기 혼합물을 1시간 동안 교반한 다음, NH₄Cl(수성), 물(10mL) 및 EtOAc(각각 10mL)로 희석하였다. 상기 분리된 수성층을 EtOAc(3x15mL)로 추출하고, 상기 조합된 유기층들을 염수로 세척하고 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 농축시켰다. 상기 잔류물을 CH₃CN(5mL) 및 물(1mL) 중의 과량의 Na₂CO₃(50mg)과 함께 60°C 에서 2시간 동안 가열하였다. 상기 생성된 현탁액을 농축시키고 최소량의 냉각 MeOH로 세척하여 1-(4-((6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)피리딘-3-일)메틸)피페라진-1-일)에탄논(37mg, 56%)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS(API-ES) m/z 474(M+H)⁺; ¹H NMR(400 MHz, d6-DMSO) δ 13.63(br. s., 1 H) 12.64(br. s., 1 H) 9.73(br. s., 1 H) 8.60(s, 1 H) 8.54(br. s., 1 H) 8.03 - 8.30(m, 2 H) 6.85(d, J=8.61 Hz, 1 H) 3.85(s, 3 H) 3.53(br. s., 2 H) 3.39 - 3.49(m, 4 H) 2.85(s, 3 H) 2.25 - 2.46(m, 4 H) 1.97(s, 3 H).

[1103]

실시예 90. N5-(4-메톡시페닐)-N2-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)피리딘-2,5-디아민



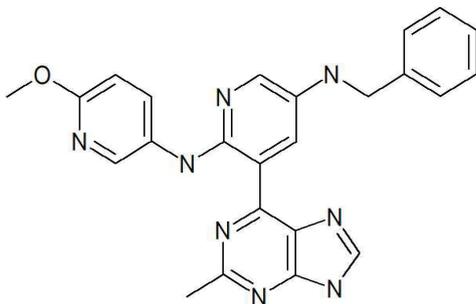
[1104]

[1105]

THF(10mL) 중의 5-클로로-N-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(2-메틸-9-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-일)피리딘-2-아민(0.115g, 0.254mmol) 및 4-아니시딘(0.117mL, 1.018mmol)(공급원: Aldrich, 미국 미주리주 세인트 루이스 소재)의 혼합물을 나트륨 3급-부톡사이드(0.073g, 0.763mmol)(공급원: Aldrich, 미국 미주리주 세인트 루이스 소재) 및 2-디-t-부틸포스포노-2',4',6'-트리-이소프로필-1,1'-비페닐(0.025g)(공급원: Strem

Chemicals, Inc., 미국 매사추세츠주 뉴베리포트 소재)로 처리하였다. 상기 혼합물을 탈산소화시키고, Pd₂(dba)₃(0.023g, 0.025mmol)(공급원: Strem Chemicals, Inc., 미국 매사추세츠주 뉴베리포트 소재)을 N₂ 하에 첨가하였다. 상기 플라스크에 환류 응축기를 장착한 다음, 90℃에서 예열된 욕 속에 넣고 밤새 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 물(10mL)로 희석시키며 4:1 CH₂Cl₂/MeOH(5x25mL) 로 추출하고 염수로부터 추출하였다. 상기 조합된 유기 추출물을 포화 수성 NaHCO₃(20mL)로 세척하고 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 상기 용액을 여과하고 진공에서 농축시켜 상기 미정제 물질을 황갈색 오일로서 수득하였다. 이를 상기 실리카 겔의 플러그 상에 흡착시키고, CH₂Cl₂ 중의 1% 내지 5% MeOH의 구배로 30분에 걸쳐서 용출시키면서 레디셉® 예비 충전된 실리카 겔 컬럼(공급원: Teledyne ISCO, 미국 네브라스카주 링컨 소재)(80g)을 통해 크로마토그래피에 의해 정제하여 N5-(4-메톡시페닐)-N2-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(2-메틸-9-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-일)피리딘-2,5-디아민을 황갈색 오일로서 수득하였다. 이를 메탄올(3mL) 및 TFA(1.5mL)로 희석하고 예비 가열된(60℃) 욕 속에 넣었다. 상기 혼합물을 불활성 대기하에 2시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 진공에서 농축시킨 다음, DCM으로 희석하였다. 상기 혼합물을 10 N 수성 NaOH을 사용하여 염기성이 되게 하고 물(15mL)로 희석시키며 CH₂Cl₂(3x15mL)로 추출하였다. 상기 유기 추출물을 물(1x10mL)로 세척하고 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 상기 용액을 여과하고 진공에서 농축시켜 황갈색 오일을 수득하였다. 상기 용액을 여과하고 진공에서 농축시켜 황갈색 오일을 수득하였다. 이를 실리카 겔의 플러그 상에 흡착시키고, CH₂Cl₂ 중의 1% 내지 8% MeOH의 구배로 25분에 걸쳐서 용출시키면서 레디셉® 예비 충전된 실리카 겔 컬럼(40g)을 통해 크로마토그래피에 의해 정제하여 N5-(4-메톡시페닐)-N2-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)피리딘-2,5-디아민(0.009g, 0.020mmol, 7.78% 수율)을 황갈색 고체로서 수득하였다. MS(ESI 양이온) m/z 455(M+H)⁺. ¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO) δ 9.62(s, 1 H); 8.59(s, 1 H); 8.51(s, 1 H); 8.14(m, 2 H); 7.00(d, J=8.80 Hz, 2 H); 6.84(d, J=8.80 Hz, 3 H); 3.84(s, 3 H); 3.70(s, 3 H); 2.86(s, 3 H).

[1106] 실시예 91. N5-벤질-N2-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)피리딘-2,5-디아민

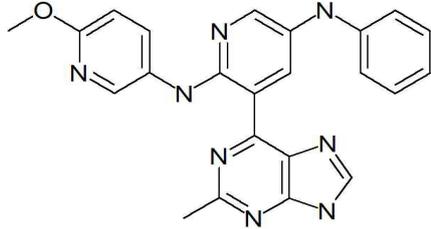


[1107]

[1108] THF(10mL) 중의 5-클로로-N-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(2-메틸-9-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-일)피리딘-2-아민(0.160g, 0.354mmol) 및 벤질아민(0.155mL, 1.416mmol)(공급원: Aldrich)의 용액을 나트륨 3급부톡사이드(0.102g, 1.062mmol) 및 2-디-t-부틸포스포노-2',4',6'-트리-이소프로필-1,1'-비페닐(0.030g)로 처리하였다. 상기 혼합물을 탈산소화하고 N₂ 하에 Pd₂(dba)₃(0.032g, 0.035mmol)으로 처리하였다. 상기 플라스크에 환류 응축기를 장착한 다음, 90℃에서 예비 가열된 욕 속에 넣고 밤새 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 포화 수성 NaHCO₃(10mL) 으로 희석하고 CH₂Cl₂(2x25mL)로 추출하였다. 상기 조합된 유기 추출물을 NaHCO₃(20mL)로 세척하고 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 상기 용액을 여과하고 진공에서 농축시켜 황갈색 오일을 수득하였다. 이를 실리카 겔의 플러그 상에 흡착시키고, CH₂Cl₂ 중의 1% 내지 5% MeOH의 구배로 25분에 걸쳐서 용출시키면서 레디셉® 예비 충전된 실리카 겔 컬럼(40g)을 통해 크로마토그래피에 의해 정제하여 N5-벤질-N2-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(2-메틸-9-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-일)피리딘-2,5-디아민을 황갈색 고체로서 수득하였다. 상기 물질을 1 N 수성 HCl(1mL) 및 THF(3mL)와 함께 유리 마이크로파 반응기 바이알에 첨가하였다. 상기 혼합물을 교반하고 디스커버(Discover) 모델 마이크로파 반응기(공급원: CEM, 미국 노쓰 캐롤라이나주 매튜스 소재)에서 100℃ 에서 10분 동안 가열하였다(100와트, 파워맥스(Powermax) 특성 작동). 상기 혼합물을 진공하에 농축시키고 DCM 및 1 N 수성 NaOH으로 희석하였다. 상기 혼합물을 추출하고, 상기 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키며 여과하고 농축시켰다. 상기 잔류물을 에틸 에테르로 희석시키고, 상기 침전물을 여과에 의해 수집하고 디에틸 에테르(5x25mL)로 세척하였다. 이로써 N5-벤질-N2-(6-메톡시피리딘-3-

일)-3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)피리딘-2,5-디아민(0.065g, 0.148mmol, 41.9% 수율)을 황갈색 고체로서 수득하였다. MS(ESI 양이온) m/z 439(M+H)⁺. ¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ 8.56(s, 1 H); 8.21(s, 1 H); 8.11(s, 1 H); 7.80(d, 1 H); 7.59(s, 1 H); 7.35(d, 2 H); 7.22(t, 2 H); 7.12(m, 1 H); 6.64(d, 1 H); 4.31(s, 2 H); 3.76(s, 3 H); 2.69(s, 3 H).

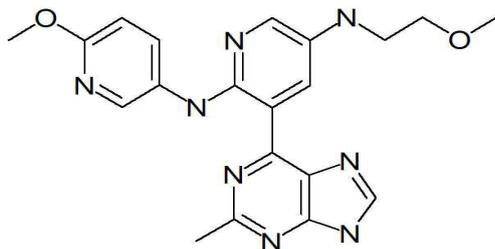
[1109] 실시예 92. N2-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)-N5-페닐피리딘-2,5-디아민



[1110]

[1111] THF(10mL) 중의 5-클로로-N-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(2-메틸-9-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-일)피리딘-2-아민(0.200g, 0.443mmol) 및 아닐린(0.161mL, 1.770mmol)(Fluka, Buchs, Switzerland)의 용액을 나트륨 3급-부톡사이드(0.128g, 1.328mmol) 및 2-디-t-부틸포스포노-2',4',6'-트리-이소프로필-1,1'-비페닐(0.030g)으로 처리하였다. 상기 혼합물을 탈산소화하고 N₂하에 Pd₂(dba)₃(0.041g, 0.044mmol)로 처리하였다. 상기 플라스크에 환류 응축기를 장착한 다음, 80℃에서 예비 가열된 욕 속에 넣고 밤새 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 포화 수성 NaHCO₃(15mL)로 희석하고 CH₂Cl₂(2x25mL)로 추출하였다. 상기 조합된 유기 추출물을 NaHCO₃(20mL)로 세척하고 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 상기 용액을 여과하고 진공에서 농축시켜 황갈색 오일을 수득하였다. 유리 마이크로파 반응 용기에 THF(2.5mL) 중의 상기 미정제 오일 및 1 N 수성 HCl(1.5mL)을 채웠다. 상기 반응 혼합물을 디스커버 모델 마이크로파 반응기(공급원: CEM, 미국 노쓰 캐롤라이나주 매튜스 소재)에서 100℃ 에서 8분 동안 가열하였다(100와트, 파워맥스 특성 작동). 상기 혼합물을 메탄올로 희석한 다음, 농축시켰다. 상기 혼합물을 아세토니트릴로 트리테레이션하고 5분 동안 교반하였다. 상기 침전물을 여과에 의해 수집하고 디에틸 에테르(3x25mL)로 세척하였다. 이로써 N2-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)-N5-페닐피리딘-2,5-디아민(0.180g, 0.424mmol, 96% 수율)을 황갈색 고체로서 수득하였다. MS(ESI 양이온) m/z 425(M+H)⁺. ¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ 9.85(s, 1 H); 8.52(s, 1 H); 8.41(s, 1 H); 7.87(s, 1 H); 7.52(d, J=7.43 Hz, 2 H); 7.39(d, J=7.43 Hz, 1 H); 7.21 - 7.29(m, 2 H); 7.10(s, 2 H); 7.00(d, 1 H); 6.88(s, 1 H); 3.98(s, 3 H); 2.83(s, 3 H).

[1112] 실시예 93. N5-(2-메톡시에틸)-N2-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)피리딘-2,5-디아민

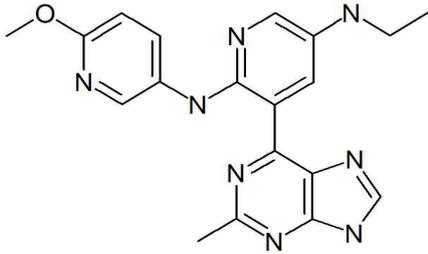


[1113]

[1114] THF(10mL) 중의 5-클로로-N-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(2-메틸-9-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-일)피리딘-2-아민(0.150g, 0.332mmol) 및 2-메톡시에틸아민(0.114mL, 1.328mmol)(공급원: Aldrich, 미국 미주리주 세인트 루이스 소재)의 용액을 나트륨 3급-부톡사이드(0.096g, 0.996mmol) 및 2-디-t-부틸포스포노-2',4',6'-트리-이소프로필-1,1'-비페닐(0.030g)로 처리하였다. 상기 혼합물을 탈산소화시키고 N₂하에 Pd₂(dba)₃(0.030g, 0.033mmol)으로 처리하였다. 상기 플라스크에 환류 응축기를 장착한 다음, 80℃에서 예비 가열된 욕 속에 넣고 밤새 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 물(10mL)로 희석시키며 4:1 CHCl₃/이소프로판올(2x20mL)로 추출하였다. 상기 조합된 유기 추출물을 NaHCO₃(20mL)으로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 상기 용액을 여과하고 진공에서 농축시켜 황갈색 오일을 수득하였다. 유리 마이크로파 반응 용기에 THF(3mL) 중의 상기 미정제 오일 및 1 N 수성 HCl(1.5mL)을 채웠다. 상기 반응 혼합물을 교반하고 디스커버 모델 마이크로파 반응기(공급원: CEM, 미국 노쓰 캐롤라이나주 매튜스 소재)에서 100℃ 에서 8분 동안 가열하였다(100와트, 파워맥스 특성 작동). 상기

혼합물을 메탄올로 희석시킨 다음, 농축시켰다. 상기 혼합물을 아세토니트릴로 트리터레이션하고 5분 동안 교반하였다. 상기 침전물을 여과에 의해 수집하고 디에틸 에테르(3x25mL)로 세척하였다. 상기 고체를 1N 수성 수산화나트륨으로 중화시키고 클로로포름 /이소프로판올(4:1)로 추출하였다. 상기 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하고 농축시켰다. 상기 잔류물을 디에틸 에테르로 희석하고, 상기 침전물을 디에틸 에테르(3x20mL)에 이어서 최종적으로 헥산으로 세척하면서 여과에 의해 수집하였다. 이로써 N5-(2-메톡시에틸)-N2-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)피리딘-2,5-디아민(0.035g, 0.086mmol, 25.9% 수율)을 황갈색 고체로서 수득하였다. MS(ESI 양이온) m/z 407(M+H)⁺. ¹H NMR(400 MHz, d6-DMSO) δ 12.06(s, 1 H); 9.20(s, 1 H); 8.60(s, 1 H); 8.47(s, 1 H); 8.12(d, 1 H); 7.90(d, J=2.35 Hz, 1 H); 6.82(d, 1 H); 5.42(s, 1 H); 3.82(s, 6 H); 3.58(t, J=5.58 Hz, 2 H); 3.26(s, 3 H); 2.85(s, 3 H).

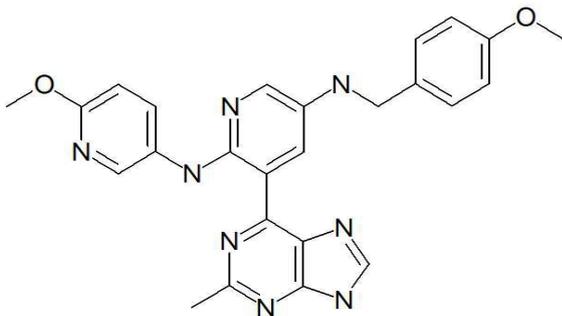
[1115] 실시예 94. N5-에틸-N2-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)피리딘-2,5-디아민



[1116]

[1117] THF(10mL) 중의 5-클로로-N-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(2-메틸-9-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-일)피리딘-2-아민(0.200g, 0.443mmol) 및 에틸아민(0.553mL, 1.106mmol)(공급원: Aldrich, 미국 미주리주 세인트루이스 소재)의 용액을 나트륨 3급-부톡사이드(0.128g, 1.328mmol) 및 2-디-t-부틸포스포노-2',4',6'-트리-이소프로필-1,1'-비페닐(0.030g)로 처리하였다. 상기 혼합물을 탈산소화시키고 N₂ 하에 Pd₂(dba)₃(0.041g, 0.044mmol)으로 처리하였다. 상기 플라스크에 환류 응축기를 장착한 다음, 80°C에서 예비 가열된 욕 속에 넣고 밤새 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 포화 수성 NaHCO₃(10mL)로 희석하고 CH₂Cl₂(2x25mL)로 추출하였다. 상기 조합된 유기 추출물을 NaHCO₃(20mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 상기 용액을 여과하고 진공에서 농축시켜 황갈색 오일을 수득하였다. 유리 마이크로파 반응 용기에 THF(3mL) 중의 상기 미정제 오일 및 1N 수성 HCl(1.5mL)을 채웠다. 상기 반응 혼합물을 교반하고 디스커버 모델 마이크로파 반응기(공급원: CEM, 미국 노쓰 캐롤라이나주 매튜스 소재)에서 100°C 에서 8분 동안 가열하였다(100와트, 파워맥스 특성 작동). 상기 혼합물을 농축시키고 실리사이클(SiliCycle) Si-카보네이트 실리카 겔(공급원: SiliCycle Inc., 캐나다 퀘벡시 소재)(0.800g)로 중화시켰다. 상기 혼합물을 THF(5mL)로 희석하고 불활성 대기하에 밤새 교반하였다. 상기 혼합물을 농축시키고 DCM(10mL)으로 희석시킨 다음, 여과하였다. 상기 목적하는 생성물은 메탄올(20mL)로 세정함으로써 상기 실리카로부터 방출되었다. 상기 여과물을 농축시키고 디에틸 에테르로 트리터레이션하여 N5-에틸-N2-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)피리딘-2,5-디아민(0.065g, 0.173mmol, 39.0% 수율)을 황갈색 고체로서 수득하였다. MS(ESI 양이온) m/z 377(M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.65(d, 1 H); 8.35(d, 1 H); 8.20(s, 1 H); 7.92(d, 1 H); 7.76(s, 1 H); 6.75(d, 1 H); 3.87(s, 3 H); 3.20(m, 2 H); 2.80(s, 3 H); 1.29(s, 3 H).

[1118] 실시예 95. N5-(4-메톡시벤질)-N2-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)피리딘-2,5-디아민

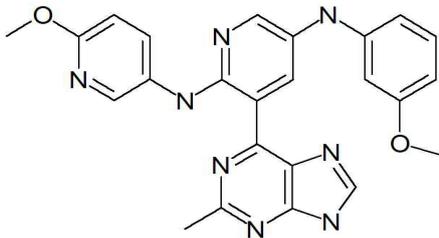


[1119]

[1120] THF(10mL) 중의 5-클로로-N-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(2-메틸-9-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-일)

피리딘-2-아민(0.150g, 0.332mmol) 및 4-메톡시벤질아민(0.108mL, 0.830mmol)(공급원: Aldrich)의 용액을 나트륨 3급-부톡사이드(0.096g, 0.996mmol) 및 2-디-t-부틸포스포노-2',4',6'-트리-이소프로필-1,1'-비페닐(0.030g)로 처리하였다. 상기 혼합물을 탈산소화시키고 N₂ 하에 Pd₂(dba)₃(0.030g, 0.033mmol)로 처리하였다. 상기 플라스크에 환류 응축기를 장착한 다음, 80℃에서 예비 가열된 욕 속에 넣고 밤새 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 포화 수성 NaHCO₃(15mL)으로 희석하고 CH₂Cl₂(2x25mL)로 추출하였다. 상기 조합된 유기 추출물을 NaHCO₃(20mL)으로 세척하고 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 상기 용액을 여과하고 진공에서 농축시켜 황갈색 오일로서 수득하였다. 유리 마이크로파 반응 용기에 THF(2.5mL) 중의 상기 미정제 오일 및 1 N 수성 HCl(1.5mL)을 채웠다. 상기 반응 혼합물을 교반하고 디스커버 모델 마이크로파 반응기(공급원: CEM, 미국 노스 캐롤라이나주 매튜스 소재)에서 100℃에서 8분 동안 가열하였다(100와트, 파워맥스 특성 작동). 상기 혼합물을 MeOH로 희석하고 농축시키며 실리사이클 Si-카보네이트 실리카 겔(공급원: SiliCycle Inc., 캐나다 퀘벡시 소재)(0.800g)로 중화시켰다. 상기 혼합물을 THF/DCM(1:1)로 희석하고 불활성 대기하에 밤새 교반시켰다. 상기 혼합물을 여과하고 농축시켰다. 상기 미정제 물질을 실리카 겔의 플러그 상에 흡착시키고, 디클로로메탄 중의 1% 내지 15% 이소프로판올의 구배로 용출시키면서 레디캡® 예비 충전된 실리카 겔 컬럼(공급원: Teledyne ISCO, 미국 네브라스카주 링컨 소재)(40g)을 통해 크로마토그래피에 의해 정제하여 N5-(4-메톡시벤질)-N2-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)피리딘-2,5-디아민(0.020g, 0.043mmol, 12.86% 수율)을 황갈색 고체로서 수득하였다. MS(ESI 양이온) m/z 469(M+H)⁺. ¹H NMR(400 MHz, d6-DMSO) δ 13.58(s, 1 H); 12.06(s, 1 H); 9.26(s, 1 H); 8.59 - 8.65(m, 1 H); 8.44(d, J=2.15 Hz, 1 H); 8.09(dd, J=8.80, 2.35 Hz, 1 H); 7.81(d, J=2.54 Hz, 1 H); 7.38(d, J=8.41 Hz, 2 H); 6.88(d, J=8.61 Hz, 2 H); 6.78(d, J=8.80 Hz, 1 H); 5.75(s, 1 H); 4.26(s, 2 H); 3.76 - 3.88(m, 3 H); 3.71(s, 3 H); 2.80 - 2.90(m, 3 H).

[1121] 실시예 96. N5-(3-메톡시페닐)-N2-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)피리딘-2,5-디아민

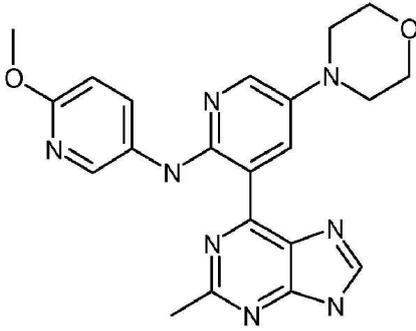


[1122]

[1123] THF(10mL) 중의 5-클로로-N-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(2-메틸-9-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-일)피리딘-2-아민(0.230g, 0.509mmol) 및 3-메톡시아닐린(0.142mL, 1.272mmol)(공급원: Aldrich, 미국 미주리주 세인트 루이스 소재)의 용액을 나트륨 3급-부톡사이드(0.147g, 1.527mmol) 및 2-디-t-부틸포스포노-2',4',6'-트리-이소프로필-1,1'-비페닐(0.040g)로 처리하였다. 상기 혼합물을 탈산소화시키고 N₂하에 Pd₂(dba)₃(0.030g, 0.033mmol)으로 처리하였다. 상기 플라스크에 환류 응축기를 장착한 다음, 에서 예비 가열된 욕 속에 넣고 80℃ 밤새 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 포화 수성 NaHCO₃(15mL)으로 희석하고 CH₂Cl₂(2x25mL)로 추출하였다. 상기 조합된 유기 추출물을 NaHCO₃(20mL)으로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 상기 용액을 여과하고 진공에서 농축하여 황갈색 오일로서 수득하였다. 유리 마이크로파 반응 용기에 THF(2.5mL) 중의 상기 미정제 오일 및 1N 수성 HCl(1.5mL)을 채웠다. 상기 반응 혼합물을 교반하고, 디스커버 모델 마이크로파 반응기(공급원: CEM, 미국 노스 캐롤라이나주 매튜스 소재)에서 100℃에서 8분 동안 가열하였다(100와트, 파워맥스 특성 작동). 상기 혼합물을 MeOH로 희석하고 농축시키며 THF로 트리테이션하였다. 상기 침전물을 여과에 의해 수집하고 디에틸 에테르(3x25mL)로 세척하였다. 상기 고체(0.178g)를 THF/DCM(1:1; 10mL)의 혼합물 중의 실리사이클 Si-카보네이트 실리카 겔(공급원: SiliCycle Inc., 캐나다 퀘벡시 소재)(1.8g)로 중화시키고 불활성 대기하에 밤새 교반시켰다. 상기 혼합물을 미세-프릿와 깔대기로 여과하였다. 상기 실리카-중합체에 여전히 부착된 상기 목적하는 물질을, 상기 실리카를 메탄올(2 x10mL)로 세척함으로써 방출시키고, 농축시켰다. 상기 잔류물을 디에틸 에테르로 트리테이션하고, 상기 침전물을 여과에 의해 수집하여 N5-(3-메톡시페닐)-N2-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)피리딘-2,5-디아민(0.040g, 0.088mmol, 17.29% 수율)을 황갈색 고체로서 수득하였다. MS(ESI 양이온) m/z 456(M+H)⁺. ¹H NMR(400 MHz, d6-DMSO) δ 12.50(s, 1 H); 9.75(s, 1 H); 8.54(s, 2 H); 8.17(s, 2 H); 8.08(s, 1 H); 7.08(s, 1 H); 6.83(d, J=8.80 Hz, 1 H); 6.51 -

6.59(m, 2 H); 6.32(s, 1 H); 3.84(s, 3 H); 3.71(s, 3 H); 2.86(s, 3 H).

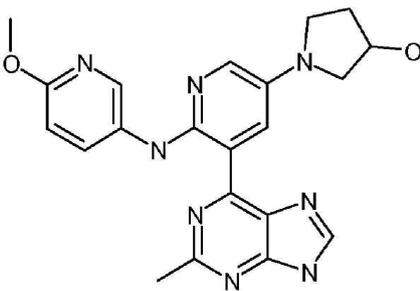
[1124] 실시예 97. N-(3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)-5-모르폴리노피리딘-2-일)-1H-인다졸-4-아민



[1125]

[1126] 디옥산(100mL, 941mmol) 중의 5-브로모-N-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(2-메틸-9-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6yl)피리딘-2-아민(0.310g, 0.625mmol)(실시예 64 중간체), 모르폴린(0.054g, 0.625mmol)(공급원: Aldrich, 미국 미주리주 세인트 루이스 소재), 나트륨 3급-부톡사이드(0.090g, 0.937mmol)(공급원: Aldrich, 미국 미주리주 세인트 루이스 소재), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)(0.011g, 0.012mmol)(공급원: Aldrich, 미국 미주리주 세인트 루이스 소재) 및 9,9-디메틸-4,5-비스(디페닐포스포노)크산텐(0.022g, 0.037mmol)(Strem Chemicals, Inc., 미국 매사추세츠주 뉴베리포트 소재)의 혼합물을 탈산소화시키고, 95 내지 100°C 에서 N₂ 하에 3시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석시키고 물(3X)로 세척하였다. 상기 유기층을 농축시키고 실리카 겔의 플러그 상에 흡착시키며, 헥산 중의 10% 내지 50% 에틸 아세테이트의 구배로 용출시키면서 레디셉® 예비 충전된 실리카 겔 컬럼(공급원: Teledyne ISCO, 미국 네브라스카주 링컨 소재)(120g)를 통해 크로마토그래피하여 N-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(2-메틸-9-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6yl)-5-모르폴리노피리딘-2아민(0.105g, 33% 수율)을 수득하였다. 상기 잔류물을 트리플루오로아세트산(공급원: Aldrich, 미국 미주리주 세인트 루이스 소재) 및 디클로로메탄로 처리하여 N-(3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)-5-모르폴리노피리딘-2-일)-1H-인다졸-4-아민을 수득하였다. MS(ESI 양이온) m/z 419(M+H)⁺. ¹H NMR(400 MHz, d6-DMSO) δ 12.46((br. s., 1 H); 9.56((br. s., 1 H); 8.56(d, J=0.39 Hz, 1 H); 8.51 - 8.53(m, 1 H); 8.12(d, J=1.37 Hz, 2 H); 6.82(d, J=9.00 Hz, 1 H); 3.78 - 3.86(m, 7 H); 3.11(br. s., 2 H); 3.12(t, J=4.89 Hz, 2 H); 2.84(s, 3 H).

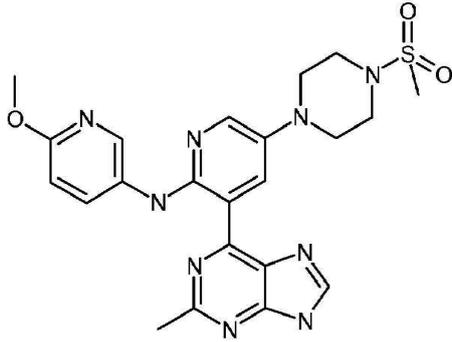
[1127] 실시예 98. 1-(6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)피리딘-3-일)피롤리딘-3-올



[1128]

[1129] 상기 표제 화합물은 실시예 97과 유사한 과정을 따르면서 모르폴린을 피롤리딘-3-올(공급원: Aldrich)로 대체하여 합성하였다. MS(ESI 양이온) m/z 419(M+H)⁺. ¹H NMR(400 MHz, d6-DMSO) δ 13.57(d, J=4.11 Hz, 1 H); 12.13(br. s., 1 H); 8.65(br. s., 1 H); 8.49(br. s., 1 H); 8.35(br. s., 1 H); 7.80(br. s., 1 H); 6.79(d, J=9.39 Hz, 1 H); 5.12(br. s., 1 H); 4.45(d, J=4.50 Hz, 1 H); 3.83(d, J=1.96 Hz, 3 H); 3.51(dd, J=4.60, 2.84 Hz, 1 H); 3.50(br. s., 1 H); 3.41(d, J=7.82 Hz, 2 H); 3.15(br. s., 1 H); 2.85(br. s., 3 H).

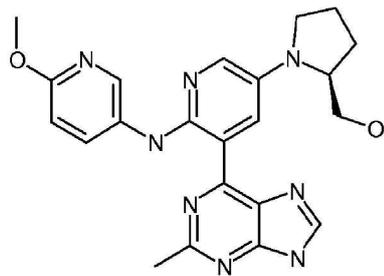
[1130] 실시예 99. N-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)-5-(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)피리딘-2-아민



[1131]

[1132] 상기 표제 화합물은 실시예 97과 유사한 과정을 따르면서 모르폴린을 1-메틸설포닐피페라진(공급원: Apollo Chemical Company, LLC., 미국 노스 캐롤라이나주 벌링턴 소재)로 대체하여 합성하였다. MS(ESI 양이온) m/z 496(M+H)⁺. ¹H NMR(400 MHz, d6-DMSO) δ 13.66(br. s., 1 H); 12.35(d, J=2.15 Hz, 1 H); 9.63(br. s., 1 H); 8.63(d, J=2.35 Hz, 1H); 8.52(br. s., 1 H); 8.15(d, J=0.78 Hz, 2 H); 6.83(d, J=0.98 Hz, 1 H); 3.84(d, J=0.78 Hz, 3 H); 3.33(d, J=0.59 Hz, 3 H); 3.23(d, J=5.48 Hz, 3 H); 2.97(br. s., 1 H); 2.96(d, J=0.78 Hz, 3 H); 2.85(s, 3 H); 1.04(dd, J=6.46, 1.17 Hz, 1 H).

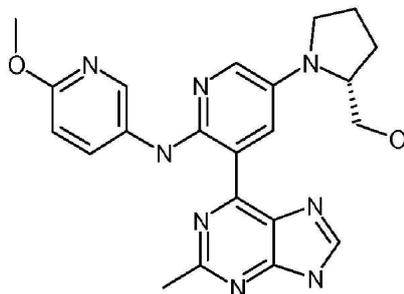
[1133] 실시예 100. ((2S)-1-(6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)피리딘-3-일)피롤리딘-2-일)메탄올



[1134]

[1135] 상기 표제 화합물은 실시예 97과 유사한 과정을 따르면서 모르폴린을 (S)-피롤리딘-2-메탄올(공급원: Aldrich, 미국 미주리주 세인트 루이스 소재)로 대체하여 합성하였다. MS(ESI 양이온) m/z 433(M+H)⁺.

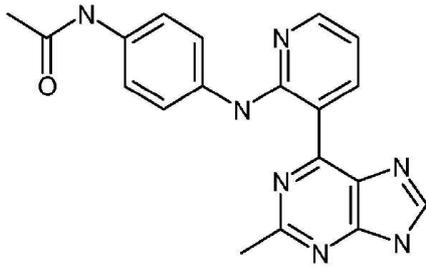
[1136] 실시예 101. ((2R)-1-(6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)피리딘-3-일)피롤리딘-2-일)메탄올



[1137]

[1138] 상기 표제 화합물은 실시예 97과 유사한 과정을 따르면서 모르폴린을 (R)-피롤리딘-2-메탄올(공급원: Aldrich, 미국 미주리주 세인트 루이스 소재)로 대체하여 합성하였다. MS(ESI 양이온) m/z 433(M+H)⁺.

[1139] 실시예 102. N-(4-(3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)피리딘-2-일아미노)페닐)아세트아미드



[1140]

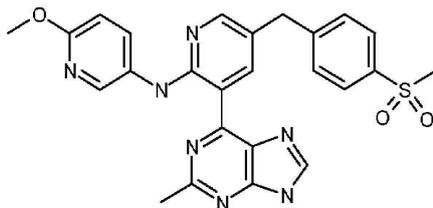
[1141] 단계 1. N-(4-(3-(2-메틸-9-(테트라하이드로피란-2-일)-9H-퓨린-6-일)피리딘-2-일아미노)페닐)아세트아미드

[1142] 유리 마이크로파 반응 용기에 THF(5mL) 중의 4'-아미노아세트아닐라이드(69.0mg, 0.460mmol, 공급원: Aldrich, 미국 미주리주 세인트 루이스 소재) 및 6-(2-플루오로피리딘-3-일)-2-메틸-9-(테트라하이드로피란-2-일)-9H-퓨린(120mg, 0.383mmol)을 채우고, Ar을 2분 동안 버블링시키고, 상기 반응을 밀봉시켰다. 상기 반응 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 리튬 비스(트리메틸실릴)아민(THF 중의 1N, 1.2mL, 1.2mmol)을 한 방울씩 첨가하고, 상기 0°C에서 1시간 동안 교반하였다. 실온으로 가온한 후, 상기 반응 혼합물을 포화 NH₄Cl(10mL)로 희석시키고 EtOAc(3 x)로 추출하였다. 상기 유기 추출물을 염수로 세척하고 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 상기 용액을 여과하고 진공에서 농축시켰다. 상기 미정제 물질을 CH₂Cl₂ 중의 2% 내지 10% 2 M NH₃/MeOH 의 구배로 용출하면서 레디캡® 예비 충전된 실리카 겔 컬럼(공급원: Teledyne ISCO, 미국 네브라스카주 링컨 소재)(25g)을 통한 크로마토그래피에 의해 정제하여 N-(4-(3-(2-메틸-9-(테트라하이드로피란-2-일)-9H-퓨린-6-일)피리딘-2-일아미노)페닐)아세트아미드(115mg, 0.259mmol, 67.7% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. MS(ESI 양이온) m/z 444(M+H)⁺. ¹H NMR(400 MHz, d6-DMSO) δ 12.68(s, 1 H); 9.86(s, 1 H); 9.72(d, J=8.02 Hz, 1 H); 8.86(s, 1 H); 8.34(d, J=2.15 Hz, 1 H); 7.75(d, J=7.82 Hz, 2 H); 7.56(d, J=7.63 Hz, 2 H); 6.98(s, 1 H); 5.84(d, J=10.95 Hz, 1 H); 3.92 - 4.22(m, 1 H); 3.64 - 3.87(m, 1 H); 2.90(s, 3 H); 2.30 - 2.33(m, 1H); 2.03(s, 3H); 1.99 - 2.01(m, 2 H); 1.79 - 1.82(m, 1 H); 1.48 - 1.71(m, 2 H).

[1143] 단계 2. N-(4-(3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)피리딘-2-일아미노)페닐)아세트아미드

[1144] DCM(5mL) 중의 단계 1로부터의 N-(4-(3-(2-메틸-9-(테트라하이드로피란-2-일)-9H-퓨린-6-일)피리딘-2-일아미노)페닐)아세트아미드(90mg, 0.203mmol)의 용액을 트리플루오로아세트산(5mL, 67.3mmol)으로 처리하였다. 상기 용액을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 0°C로 냉각시키고 수성 NaOH(10N)로 중화시켰다. 상기 현탁액을 물로 희석하고 DCM(50mL)으로 추출하였다. 상기 수성층을 고진공하에 농축시켜 현탁액을 수득하고 여과시켜 300 mg의 황색 고체를 수득하였다. 상기 미정제 물질은 DCM 중의 2% 내지 10% 2M NH₃/MeOH의 구배로 용출시키면서 레디캡® 예비 충전된 실리카 겔 컬럼(공급원: Teledyne ISCO, 미국 네브라스카주 링컨 소재)(40g)을 통한 크로마토그래피에 의해 정제하여 N-(4-(3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)피리딘-2-일아미노)페닐)아세트아미드(20mg, 0.056mmol, 27.4% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. MS(ESI 양이온) m/z 360(M+H)⁺. ¹H NMR(400 MHz, d6-DMSO) δ 13.75(s, 1 H); 10.03(d, J=7.43 Hz, 1 H); 9.81(s, 1 H); 8.18(s, 1 H); 7.77(d, J=7.82 Hz, 2 H); 7.52(d, J=8.22 Hz, 2 H); 6.85 - 6.92(m, 1 H); 2.74(s, 3 H); 2.02(s, 3 H).

[1145] 실시예 103. N-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)-5-(4-(메틸설포닐)벤질)피리딘-2-아민



[1146]

[1147] 단계 1. (6-플루오로피리딘-3-일)(4-(메틸티오)페닐)메탄올

[1148] 최소량의 THF 중의 마그네슘 조각 (0.214g, 8.79mmol)을 1,2-디브로모에탄(50 μL, 촉매)로 처리하고, 상기 혼합물은 비등이 관찰될 때까지 정치시켰다(1분). THF(20mL) 중의 4-브로모티오아니솔(공급원: Aldrich)(1.705g,

8.39mmol)의 용액을 한 방울씩 첨가하고, 상기 혼합물을 가열 건으로 때때로 가열하여 부드럽게 환류시키면서 2시간 동안 교반하여 탁한 담황색 용액을 수득하였다. 상기 생성된 그리냐드 용액을 10분에 걸쳐서 한 방울씩 첨가하여, 드라이 아이스/아세톤 욕 중에서 냉각된 THF(10mL) 중의 6-플루오로니코틴알데히드(공급원: Frontier Scientific)(1.000g, 7.99mmol)의 용액에 10분에 걸쳐서 한 방울씩 첨가하였다. 상기 혼합물을 -78℃에서 30분 동안 교반한 다음, 2 N 수성 HCl(9.0mL, 2당량)을 한 방울씩 첨가함으로써 퀸칭시켰다. 상기 냉각 욕을 제거하고, 상기 혼합물을 주변 온도로 가온시켰다. 상기 혼합물을 물로부터 EtOAc 내로 추출하고 건조시키며 (MgSO₄) 농축시켜 (6-플루오로피리딘-3-일)(4-(메틸티오)페닐)메탄올(1.856g, 7.44mmol, 93% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, d6-DMSO) δ 8.23(s, 1 H); 7.87(t, J=8.22 Hz, 1 H); 7.32(d, J=8.02 Hz, 2 H); 7.22(d, J=7.82 Hz, 2 H); 7.11(d, J=8.41 Hz, 1 H); 6.11(br. s., 1 H); 5.78(s, 1 H); 2.44(s, 3 H). m/z(ESI, 양이온) 250.0(M+H)⁺.

[1149] 단계 2. 2-플루오로-5-(4-(메틸티오)벤질)피리딘

[1150] DCM(3.0mL) 중의 (6-플루오로피리딘-3-일)(4-(메틸티오)페닐)메탄올(1.716g, 6.88mmol)의 용액을 트리플루오로아세트산(2.56mL, 34.4mmol)으로 처리하여 녹색 용액을 생성시켰다. 상기 혼합물을 5분 동안 교반한 다음, 트리에틸실란(3.30mL, 20.65mmol)을 한 방울씩 첨가하였다. 상기 녹색이 신속하게 사라져서 밀짚색 용액을 제공하며, 짧은 발열이 관찰되었다(DCM이 환류를 개시하였다). 상기 혼합물을 30분 동안 교반한 다음, 포화 수성 NaHCO₃으로부터 DCM 내로 추출하였다. 상기 DCM 추출물을 건조시키고 (MgSO₄) 플래쉬 크로마토그래피(5% 내지 7.5% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 2-플루오로-5-(4-(메틸티오)벤질)피리딘(2단계에 걸쳐서 89%)을 무색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, d6-DMSO) δ 8.15(s, 1 H); 7.81(t, J=8.22 Hz, 1 H); 7.20(s, 4 H); 7.10(d, J=8.41 Hz, 1 H); 3.94(s, 2 H); 2.44(s, 3 H). ¹⁹F NMR(376 MHz, d6-DMSO) δ -72.37(s, 1 F). m/z(ESI, 양이온) 234.0(M+H)⁺.

[1151] 단계 3. 3-(5,5-디메틸-1,3,2-디옥사보리란-2-일)-2-플루오로-5-(4-(메틸티오)벤질)피리딘 및 2-플루오로-5-(4-(메틸티오)벤질)피리딘-3-일보론산

[1152] 빙욕 중에서 냉각시킨 THF(5.0mL) 중의 2,2,6,6-테트라메틸피페리딘(0.467mL, 2.77mmol)의 용액에 n-BuLi(헥산 중의 1.6M)(1.653mL, 2.65mmol)을 한 방울씩 첨가함으로써 LiTMP의 용액을 생성시켰다. 상기 생성된 황색 용액을 15분 동안 교반하였다. THF(5.0mL) 중의 2-플루오로-5-(4-(메틸티오)벤질)피리딘(561.1mg, 2.405mmol) 및 트리아소프로필 보레이트(1.110mL, 4.81mmol)의 용액을 드라이 아이스/아세톤 냉각 욕에서 냉각시키고 15분에 걸쳐서 상기 LiTMP 용액으로 한 방울씩 첨가하여 처리하여 황색/갈색 용액을 수득하였다. 상기 용액을 -78℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 20℃에서 1.5시간에 걸쳐서 서서히 가온시켰다. 상기 용액을 20℃에서 추가로 1시간 동안 교반한 다음, 아세트산(159mg, 2.65mmol)으로 퀸칭시켰다. 상기 생성된 담황색 용액을 2,2-디메틸프로판-1,3-디올(376mg, 3.61mmol)로 처리하고 20℃에서 교반하였다. 1시간 후, LCMS는 12%의 미반응 출발 물질 및 88%의 피크를 지지하며, 상기 피크의 m/z 는 2-플루오로-5-(4-(메틸티오)벤질)피리딘-3-일보론산에 상응한다. 20℃에서 추가로 16시간 동안 교반한 후 LCMS에 의하면 변화가 관찰되지 않았다. 상기 혼합물은 물로부터 EtOAc(2x) 내로 추출되었다. LCMS는 생성물이 상기 수성층에 여전히 있음을 지지하며, 따라서 상기 수성층을 산성화시키고(2M HCl), EtOAc(2x)(성공적으로, LCMS에 의해)로 재추출하였다. 상기 조합된 유기 추출물을 건조시키고(MgSO₄) 농축시켜 오렌지색 오일을 수득하고, 이를 부분적으로 결정화시켰다(약 1.1g). 상기 혼합물을 2 M 수성 HCl 으로부터 EtOAc 내로 재추출하고 건조시키며(MgSO₄) 농축시켜 미정제 생성물(775mg)을 오렌지색/갈색 오일로서 수득하고, 이를 결정화하여 왁스성 고체를 수득하였다. ¹H NMR 및 ¹⁹F NMR은 12%의 미반응 출발 물질, 63%의 3-(5,5-디메틸-1,3,2-디옥사보리란-2-일)-2-플루오로-5-(4-(메틸티오)벤질)피리딘(63.5% 수율) 및 24%의 2-플루오로-5-(4-(메틸티오)벤질)피리딘-3-일보론산(24.5% 수율)을 수득하였다. 상기 미정제 생성물을 추가의 정제 없이 후속 단계에서 사용하였다.

[1153] 3-(5,5-디메틸-1,3,2-디옥사보리란-2-일)-2-플루오로-5-(4-(메틸티오)벤질)피리딘: ¹H NMR(400 MHz, d6-DMSO) δ 8.20(d, J=2.15 Hz, 1 H); 7.91 - 7.96(m, 1 H); 7.18 - 7.22(m, 4 H); 3.93(s, 2 H); 3.74(s, 4 H); 2.44(s, 3 H); 0.94(s, 6 H). ¹⁹F NMR(377 MHz, d6-DMSO) δ -63.56(s, 1 F).

[1154] 2-플루오로-5-(4-(메틸티오)벤질)피리딘-3-일보론산: ¹H NMR(400 MHz, d6-DMSO) δ 8.40(br. s., 2 H); 8.11 -

8.14(m, 1 H); 7.85 - 7.90(m, 1 H); 7.20(s, 4 H); 3.91(s, 2 H); 2.44(s, 3 H). ¹⁹F NMR(377 MHz, d6-DMSO) δ -64.21(s, 1 F).

[1155] 단계 4. 6-(2-플루오로-5-(4-(메틸티오)벤질)피리딘-3-일)-2-메틸-9-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-9H-퓨린

[1156] 단계 3으로부터의 보로네이트 에스테르 생성물 혼합물(549.5 mg; about 1.74mmol), 6-클로로-2-메틸-9-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-9H-퓨린(463mg, 1.831mmol), 칼륨 아세테이트(513mg, 5.23mmol) 및 비스(디-3급-부틸(4-디메틸아미노페닐)포스핀)디클로로팔라듐(II)(공급원: Aldrich, 미국 미주리주 세인트 루이스 소재)(30.9mg, 0.044mmol)의 혼합물을 N₂ 대기 하에 두고 EtOH(15mL) 및 물(3.0mL)에 현탁시켰다. 상기 혼합물을 탈기시키고 N₂ 하에 두고 80°C에서 2.5시간 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 냉각시키고 포화 수성 NaHCO₃으로부터 EtOAc 내로 추출하며 건조시키고(MgSO₄) 농축시켰다. 상기 생성물을 플래쉬 크로마토그래피(50% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 6-(2-플루오로-5-(4-(메틸티오)벤질)피리딘-3-일)-2-메틸-9-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-9H-퓨린(532.9mg, 1.185mmol, 68.0% 수율)을 백색 발포체로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 8.28(s, 1 H); 8.18(s, 1 H); 8.14(d, J=8.61 Hz, 1 H); 7.16 - 7.23(m, 2 H); 7.09 - 7.16(m, 2 H); 5.84(d, J=10.37 Hz, 1 H); 4.18(br. s., 1 H); 4.04(s, 2 H); 3.82(t, J=11.15 Hz, 1 H); 2.88(s, 3 H); 2.45(s, 3 H); 2.05 - 2.22(m, 3 H); 1.63 - 1.89(m, 3 H). ¹⁹F NMR(376 MHz, CDCl₃) δ -70.26(s, 1 F). m/z(ESI, 양이온) 450.0(M+H)⁺.

[1157] 단계 5. 6-(2-플루오로-5-(4-(메틸설포닐)벤질)피리딘-3-일)-2-메틸-9-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-9H-퓨린

[1158] DCM(10mL) 중의 6-(2-플루오로-5-(4-(메틸티오)벤질)피리딘-3-일)-2-메틸-9-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-9H-퓨린(532.9mg, 1.185mmol)의 용액을 빙욕 중에서 냉각시키고 5분에 걸쳐서 mCPBA(공급원: Aldrich, 미국 미주리주 세인트 루이스 소재; dried)(532mg, 3.08mmol)로 한 방울씩 첨가하여 처리하였다. 상기 혼합물을 2.5시간 동안 교반한 후, LCMS가 반응 종결을 지시했다. 과량의 나트륨 티오설파이트(2mL)를 함유하는 포화 수성 NaHCO₃를 첨가하고, 상기 혼합물을 10분 동안 교반하였다. 이어서, 상기 생성물을 포화 수성 NaHCO₃으로부터 EtOAc 내로 추출하고 건조시키며(MgSO₄) 농축시켜 6-(2-플루오로-5-(4-(메틸설포닐)벤질)피리딘-3-일)-2-메틸-9-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-9H-퓨린(559.7mg, 1.162mmol, 98% 수율)을 담황색 발포체로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 8.28(s, 1 H); 8.22(s, 1 H); 8.16(d, J=8.61 Hz, 1 H); 7.88(d, J=7.63 Hz, 2 H); 7.43(d, J=7.83 Hz, 2 H); 5.84(d, J=10.17 Hz, 1 H); 4.12 - 4.24(m, 3 H); 3.82(t, J=11.35 Hz, 1 H); 3.03(s, 3 H); 2.88(s, 3 H); 1.98 - 2.23(m, 3 H); 1.63 - 1.90(m, 3 H). ¹⁹F NMR(376 MHz, CDCl₃) δ -69.21(s, 1 F). m/z(ESI, 양이온) 481.9(M+H)⁺.

[1159] 단계 6. N-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(2-메틸-9-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-일)-5-(4-(메틸설포닐)벤질)피리딘-2-아민

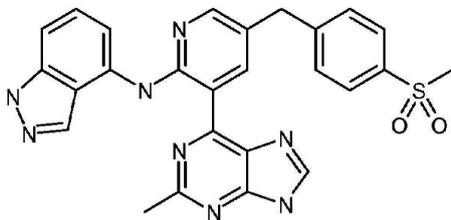
[1160] 6-메톡시-3-아미노피리딘(공급원: Aldrich)(214μl, 2.00mmol)을 THF(1.80mL) 중에 용해시키고 빙욕 중에 냉각시켰다. LiHMDS(2.00mL, THF 중의 1.0 M, 2.0mmol)를 5분에 걸쳐서 한 방울씩 첨가하였다. 상기 생성된 암갈색 용액을 사용하기 전에 30분 동안 교반하였다. THF(1.0mL) 중의 6-(2-플루오로-5-(4-(메틸설포닐)벤질)피리딘-3-일)-2-메틸-9-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-9H-퓨린(92.6mg, 0.192mmol)의 용액을 빙욕 중에서 냉각시키고, 15분에 걸쳐서 0.85mL의 상기 아닐라이드 용액(0.425mmol)으로 한 방울씩 첨가하여 처리하여 암적색 용액을 생성시켰다. 청정한 반응에서 첨가가 종결된 지 5분 후에 LCMS(215nm)에 의해 목적하는 생성물로의 85% 전환율이 관찰되었다. 상기 반응을 또 다른 30분 후 검측하면 지연된 것으로 나타나므로, 추가의 1.020mL의 아닐라이드 용액을 한 방울씩 첨가하였다. 상기 혼합물을 10분 동안 교반한 다음, 물(0.2mL)의 첨가에 의해 원청시켰다. 상기 생성물을 포화 수성 NaHCO₃으로부터 EtOAc 내로 추출하고 건조시키며(MgSO₄) 농축시키고 플래쉬 크로마토그래피(50% 내지 60% 내지 70% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 N-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(2-메틸-9-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-일)-5-(4-(메틸설포닐)벤질)피리딘-2-아민(94.5mg, 0.161mmol, 84% 수율)을 암황색 발포체로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 12.44(s, 1 H); 9.61(d, J=2.15 Hz, 1 H); 8.41(d, J=2.74 Hz, 1 H); 8.25(s, 1 H); 8.19(dd, J=8.80, 2.74 Hz, 1 H); 8.14(d, J=2.15 Hz, 1 H);

7.86(d, J=8.22 Hz, 2 H); 7.47(d, J=8.02 Hz, 2 H); 6.77(d, J=8.80 Hz, 1 H); 5.86(d, J=10.37 Hz, 1 H); 4.20(d, J=11.35 Hz, 1 H); 4.10(s, 2 H); 3.95(s, 3 H); 3.77 - 3.85(m, 1 H); 3.01(s, 3 H); 2.89(s, 3 H); 1.97 - 2.23(m, 3 H); 1.62 - 1.91(m, 3 H). m/z(ESI, 양이온) 586.1(M+H)⁺.

[1161] 단계 7. N-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)-5-(4-(메틸설포닐)벤질)피리딘-2-아민

[1162] N-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(2-메틸-9-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-일)-5-(4-(메틸설포닐)벤질)피리딘-2-아민(94.5mg, 0.161mmol)을 2M 수성 HCl(2.0mL) 및 물(6mL)의 혼합물에 현탁시켰다. 상기 혼합물을 1시간 동안 환류 가열시킨 다음, 냉각시키고 주말 내내 실온에서 정치시켰다. 상기 생성된 고체를 여과에 의해 수집하여 물로 세척하고 건조시켜 N-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)-5-(4-(메틸설포닐)벤질)피리딘-2-아민 하이드로클로라이드(75.7mg, 0.141mmol, 87% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, d6-DMSO) δ 12.50(br. s., 1 H); 9.66(br. s., 1 H); 8.60(s, 1 H); 8.52(d, J=2.54 Hz, 1 H); 8.26(d, J=1.96 Hz, 1 H); 8.16(dd, J=8.80, 2.74 Hz, 1 H); 7.87(d, J=8.22 Hz, 2 H); 7.57(d, J=8.22 Hz, 2 H); 6.85(d, J=8.80 Hz, 1 H); 4.13(s, 2 H); 3.85(s, 3 H); 3.17(s, 3 H); 2.84(s, 3 H). m/z(ESI, 양이온) 502.0(M+H)⁺.

[1163] 실시예 104. N-(3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)-5-(4-(메틸설포닐)벤질)피리딘-2-일)-1H-인다졸-4-아민



[1164]

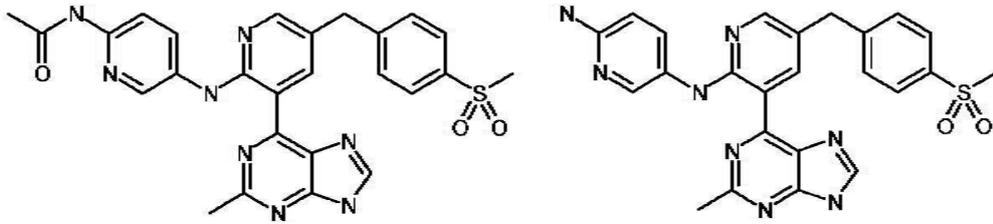
[1165] 단계 1. N-(3-(2-메틸-9-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-일)-5-(4-(메틸설포닐)벤질)피리딘-2-일)-1-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-1H-인다졸-4-아민

[1166] THF(1.0mL) 중의 6-(2-플루오로-5-(4-(메틸설포닐)벤질)피리딘-3-일)-2-메틸-9-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-9H-퓨린(78.5mg, 0.163mmol) 및 1-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-1H-인다졸-4-아민(45.5mg, 0.209mmol)의 혼합물을 빙/염 옥 속에서 냉각시키고 LiHMDS(THF 중의 1.0M 용액 0.627mL)로 한 방울씩 첨가하여 처리하였다. 상기 혼합물을 20분 동안 교반한 다음, 물(0.1mL)로 퀴청시켰다. 상기 혼합물을 3분 동안 교반한 다음, 포화 수성 NaHCO₃으로부터 EtOAc 내로 추출하였다. 상기 EtOAc 추출물을 건조시키고(MgSO₄) 농축시켜 암황색 고체(128mg)를 수득하였다. 이를 추가의 정제 없이 후속 단계에서 사용하였다.

[1167] 단계 2. N-(3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)-5-(4-(메틸설포닐)벤질)피리딘-2-일)-1H-인다졸-4-아민

[1168] DCM(3.0mL) 중의 N-(3-(2-메틸-9-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-일)-5-(4-(메틸설포닐)벤질)피리딘-2-일)-1-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-1H-인다졸-4-아민(111mg, 0.164mmol)의 용액을 TFA(1.0mL)로 처리하고 2시간 동안 정치시켰다. 상기 혼합물을 농축시키고 톨루엔으로 공비시키며 제조용 HPLC에 의해 정제하고, 상기 순수한 분획들을 농축시키고 MeOH로 트리테이션하여 순수한 N-(3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)-5-(4-(메틸설포닐)벤질)피리딘-2-일)-1H-인다졸-4-아민 트리플루오로아세트레이트(8.4mg, 0.013mmol, 8.22% 수율)를 오렌지색 결정질 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, d6-DMSO) δ 13.12(br. s., 1 H); 12.61(br. s., 1 H); 9.68(br. s., 1 H); 8.63(s, 1 H); 8.36(d, J=2.15 Hz, 1 H); 8.26(s, 1 H); 8.08(d, J=7.63 Hz, 1 H); 7.87(d, J=8.22 Hz, 2 H); 7.59(d, J=8.22 Hz, 2 H); 7.31(t, J=8.02 Hz, 1 H); 7.16(d, J=8.41 Hz, 1 H); 4.17(s, 2 H); 3.16(s, 3 H); 2.93(s, 3 H). m/z(ESI, 양이온) 511.0(M+H)⁺.

[1169] 실시예 105 및 106. N-(5-(3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)-5-(4-(메틸설포닐)벤질)피리딘-2-일)아미노)피리딘-2-일)아세트아미드(105) 및 N5-(3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)-5-(4-(메틸설포닐)벤질)피리딘-2-일)피리딘-2,5-디아민(106)



[1170]

[1171]

단계 1. N-(5-(3-(2-메틸-9-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-일)-5-(4-(메틸설포닐)벤질)피리딘-2-일아미노)피리딘-2-일)아세트아미드

[1172]

6-(2-플루오로-5-(4-(메틸설포닐)벤질)피리딘-3-일)-2-메틸-9-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-9H-퓨린(59.9mg, 0.124mmol) 및 N-(5-아미노피리딘-2-일)아세트아미드(공급원: Aldrich, 미국 미주리주 세인트 루이스 소재)(18.80mg, 0.124mmol)의 혼합물을 25mL 플라스크 내의 벤젠(1.0mL)에 용해/현탁시키고 냉동시키고 동결건조시켰다. 상기 고체를 THF(1.0mL)에 용해시키고 병육 중에서 냉각시키고, LiHMDS(THF 중의 1.0M 용액 0.50mL, 0.50mmol)로 한 방울씩 첨가하여 처리하여 암적색 용액을 획득하였다. 상기 용액을 3시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 포화 수성 NaHCO₃에 붓고 DCM 중에서 추출한 후 EtOAc 중에서 추출하였다. 상기 조합된 유기 추출물을 건조시키고(MgSO₄) 여과하며 농축시켜 황색 고체(50mg)를 획득하는데, 이는 DCM 중에서 가용성이지만 EtOAc 중에서 난용성이다. 상기 생성물을 5% MeOH/DCM 로 용출시키면서 실리카의 플러그를 통해 플래팅함으로써 정제하여 N-(5-(3-(2-메틸-9-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-일)-5-(4-(메틸설포닐)벤질)피리딘-2-일아미노)피리딘-2-일)아세트아미드(24.5mg, 0.040mmol, 32.1% 수율)을 황색 고체로서 획득하였다. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 12.71(br. s., 1 H); 9.64(s, 1 H); 8.69(br. s., 1 H); 8.13 - 8.31(m, 5 H); 7.87(d, J=7.63 Hz, 2 H); 7.48(d, J=7.63 Hz, 2 H); 5.86(d, J=10.37 Hz, 1 H); 4.20(d, J=11.35 Hz, 1 H); 3.83(t, J=11.35 Hz, 1 H) 4.12(s, 2 H); 3.02(s, 3 H); 2.92(s, 3 H); 2.22(s, 3 H); 1.94 - 2.18(m, 3 H); 1.60 - 1.91(m, 3 H). m/z(ESI, 양이온) 613.1(M+H)⁺.

[1173]

단계 2. N-(5-(3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)-5-(4-(메틸설포닐)벤질)피리딘-2-일아미노)피리딘-2-일)아세트아미드 및 N5-(3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)-5-(4-(메틸설포닐)벤질)피리딘-2-일)피리딘-2,5-디아민

[1174]

DCM(3mL) 중의 N-(5-(3-(2-메틸-9-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-일)-5-(4-(메틸설포닐)벤질)피리딘-2-일아미노)피리딘-2-일)아세트아미드(24.5mg, 0.040mmol)의 용액을 TFA(0.5mL)로 처리하였다. 상기 반응을 LCMS에 의해 모니터링하고, 종결후 일부 가수분해된 아세트아미드가 또한 관찰되었다. 상기 혼합물을 농축시키고 제조용 HPLC에 의해 정제하여 N5-(3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)-5-(4-(메틸설포닐)벤질)피리딘-2-일)피리딘-2,5-디아민 비스(트리플루오로아세테이트)(3.2mg, 4.48 μmol, 11.20% 수율)에 이어서 N-(5-(3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)-5-(4-(메틸설포닐)벤질)피리딘-2-일아미노)피리딘-2-일)아세트아미드 트리플루오로아세테이트(8.4mg, 0.013mmol, 32.7% 수율)를 획득하였다.

[1175]

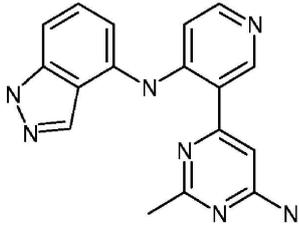
N5-(3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)-5-(4-(메틸설포닐)벤질)피리딘-2-일)피리딘-2,5-디아민 비스(트리플루오로아세테이트): ¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ 9.63(br. s., 1 H); 8.92(br. s., 1 H); 8.43(s, 1 H); 8.25(br. s., 1 H); 8.00(d, J=9.78 Hz, 1 H); 7.92(d, J=7.82 Hz, 2 H); 7.60(d, J=7.83 Hz, 2 H); 7.07(d, J=9.39 Hz, 1 H); 4.19(br. s., 2 H); 3.11(s, 3 H); 2.90(s, 3 H). m/z(ESI, 양이온) 487.0(M+H)⁺.

[1176]

N-(5-(3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)-5-(4-(메틸설포닐)벤질)피리딘-2-일아미노)피리딘-2-일)아세트아미드 트리플루오로아세테이트: ¹H NMR(400 MHz, d8-THF) δ 12.99(br. s., 1 H); 12.46(br. s., 1 H); 10.00(br. s., 1 H); 9.61(br. s., 1 H); 8.82(br. s., 1 H); 8.34(s, 1 H); 8.27(br. s., 3 H); 7.88(d, J=8.02 Hz, 2 H); 7.58(d, J=7.82 Hz, 2 H); 4.17(s, 2 H); 2.99(s, 3 H); 2.92(s, 3 H); 2.11(s, 3 H). m/z(ESI, 양이온) 529.0(M+H)⁺.

[1177]

실시예 107. N-(3-(6-아미노-2-메틸피리미딘-4-일)피리딘-4-일)-1H-인다졸-4-아민



[1178]

[1179]

단계 1. 6-(4-클로로피리딘-3-일)-2-메틸피리미딘-4-아민

[1180]

디옥산(2mL) 및 물(0.5mL) 중의 4-클로로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘(239mg, 998 μmol , 공급원: Combi-Blocks, Inc., 미국 캘리포니아주 샌디에고 소재), 6-클로로-2-메틸피리미딘-4-아민(143mg, 998 μmol), 디클로로 1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센 팔라듐(II)(81mg, 100 μmol), 탄산세슘(160 μl , 1996 μmol)의 혼합물을 100°C에서 10분 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 상기 반응 혼합물을 포화 NH_4Cl (5mL)로 희석하고 EtOAc (2x30mL)로 추출하였다. 상기 유기 추출물을 포화 NaCl (5mL)로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조시키며 여과하고 진공에서 농축시키며, 상기 잔류물을 THF로 용출시키면서 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 6-(4-클로로피리딘-3-일)-2-메틸피리미딘-4-아민(32mg, 15% 수율)을 수득하였다. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, MeOH) δ 8.66(s, 1 H); 8.57(d, J=5.41 Hz, 1 H); 7.66(d, J=5.26 Hz, 1 H); 6.64(s, 1 H); 2.04(s, 3 H). m/z (ESI, 양이온) 221(M+H)⁺.

[1181]

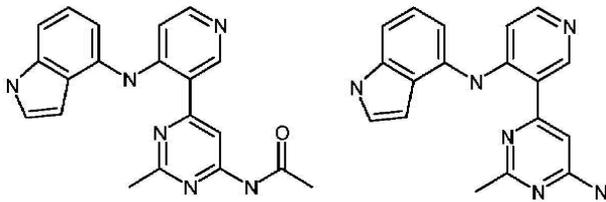
단계 2. N-(3-(6-아미노-2-메틸피리미딘-4-일)피리딘-4-일)-1H-인다졸-4-아민

[1182]

유리 마이크로파 반응 용기에 6-(4-클로로피리딘-3-일)-2-메틸피리미딘-4-아민(22mg, 100 μmol), 1H-인다졸-4-아민(27mg, 199 μmol , 공급원: Bionet) 및 EtOH (1mL) 를 채웠다. 상기 반응 혼합물을 교반하고 스미쓰 신세스사이저[®] 마이크로파 반응기(공급원: Personal Chemistry, Inc., 스웨덴 업살라 소재)에서 160°C에서 30분 동안 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 포화 NaHCO_3 (2mL) 로 희석하고 EtOAc (3x20mL)로 추출하였다. 상기 유기 추출물을 포화 NaCl (2mL)로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조시키며 여과하고 농축시키고, 상기 잔류물을 10% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2/1\% \text{NH}_4\text{OH}$ 로 용출시키면서 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 N-(3-(6-아미노-2-메틸피리미딘-4-일)피리딘-4-일)-1H-인다졸-4-아민(14mg, 44% 수율)을 수득하였다. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 8.71(s, 1 H); 8.19(d, J=6.14 Hz, 1 H); 7.34 - 7.53(m, 2 H); 7.29(d, J=7.02 Hz, 1 H); 7.18(d, J=6.28 Hz, 1 H); 6.90(s, 1 H); 2.59(s, 3 H). m/z (ESI, 양이온) 318(M+H)⁺.

[1183]

실시에 108 및 109. N-(6-(4-(1H-인돌-4-일아미노)피리딘-3-일)-2-메틸피리미딘-4-일)아세트아미드(108) 및 N-(3-(6-아미노-2-메틸피리미딘-4-일)피리딘-4-일)-1H-인돌-4-아민(109)



[1184]

[1185]

단계 1. N-(6-클로로-2-메틸피리미딘-4-일)아세트아미드

[1186]

6-클로로-2-메틸피리미딘-4-아민(500mg, 3483 μmol), 피리딘(568 μl , 6965 μmol) 및 아세트산 무수물(493 μl , 5224 μmol)의 혼합물을 40°C에서 24시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 상기 반응 혼합물을 포화 NaHCO_3 (30mL)로 희석시키고 EtOAc (2x40mL)로 추출하였다. 상기 유기 추출물을 포화 NaCl (약2mL)로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 여과하며 진공에서 농축시키고, 상기 잔류물을 40% EtOAc /헥산 로 용출시키면서 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 N-(6-클로로-2-메틸피리미딘-4-일)아세트아미드(458mg, 71% 수율)를 수득하였다. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.03(s, 1 H); 7.90(s, 1 H); 2.58(s, 3 H); 2.23(s, 3 H). m/z (ESI, 양이온) 186(M+H)⁺.

[1187] 단계 2. N-(6-(4-클로로피리딘-3-일)-2-메틸피리미딘-4-일)아세트아미드

[1188] N-(6-클로로-2-메틸피리미딘-4-일)아세트아미드(228mg, 1228 μmol), 3-클로로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘(294mg, 1228 μmol , 공급원: Combi-Blocks, Inc., 미국 캘리포니아주 샌디에고 소재), 디클로로 1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센 팔라듐(II)(100mg, 123 μmol), 탄산세슘(197 μl , 2457 μmol), 디옥산(4mL) 및 물(0.5mL)의 혼합물을 100°C에서 30분 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 상기 반응 혼합물을 포화 NH_4Cl (5mL)로 희석하고 EtOAc(2x30mL)로 추출하였다. 상기 유기 추출물을 포화 NaCl(5mL)로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조시키며 여과하고 진공에서 농축시키며, 상기 잔류물을 EtOAc로 용출하면서 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 N-(6-(3-클로로피리딘-4-일)-2-메틸피리미딘-4-일)아세트아미드(102mg, 31.6% 수율)을 수득하였다. ^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ 8.80(s, 1 H); 8.56(d, J=5.41 Hz, 1 H); 8.34(s, 1 H); 7.94(s, 1 H); 7.44(d, J=5.26 Hz, 1 H); 2.69(s, 3 H); 2.25(s, 3 H). m/z(ESI, 양이온) 263(M+H) $^+$.

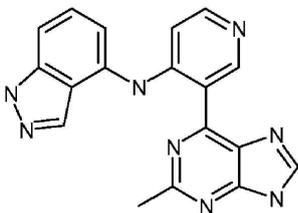
[1189] tep 3. N-(6-(4-(1H-인돌-4-일아미노)피리딘-3-일)-2-메틸피리미딘-4-일)아세트아미드 및 N-(3-(6-아미노-2-메틸피리미딘-4-일)피리딘-4-일)-1H-인돌-4-아민

[1190] EtOH(2mL) 중의 N-(6-(4-클로로피리딘-3-일)-2-메틸피리미딘-4-일)아세트아미드(50mg, 190 μmol) 및 4-아미노인돌(50mg, 381 μmol , 공급원: Alfa Aesar)의 혼합물을 교반하고 스미쓰 신세스아이저[®] 마이크로파 반응기(공급원: Personal Chemistry, Inc., 스웨덴 엥살라 소재)에서 160°C에서 30분 동안 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 NaHCO_3 (3mL)로 희석시키고 EtOAc(3x20mL)로 추출하였다. 상기 유기 추출물을 포화 NaCl(2mL)로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조시키며 여과하고 진공에서 농축시키고, 상기 잔류물을 10% MeOH/EtOAc 로 용출하면서 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 N-(6-(4-(1H-인돌-4-일아미노)피리딘-3-일)-2-메틸피리미딘-4-일)아세트아미드(24mg, 35% 수율) 및 N-(3-(6-아미노-2-메틸피리미딘-4-일)피리딘-4-일)-1H-인돌-4-아민(22mg, 37% 수율)을 수득하였다.

[1191] N-(6-(4-(1H-인돌-4-일아미노)피리딘-3-일)-2-메틸피리미딘-4-일)아세트아미드: ^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ 11.60(s, 1 H); 8.94(s, 1 H); 8.56(s, 1 H); 8.33(s, 1 H); 8.21(d, J=5.85 Hz, 1 H); 7.14(s, 2 H); 6.60(s, 1 H); 3.49(s, 2 H); 2.69(s, 3 H); 2.27(s, 3 H). m/z(ESI, 양이온) 359(M+H) $^+$.

[1192] N-(3-(6-아미노-2-메틸피리미딘-4-일)피리딘-4-일)-1H-인돌-4-아민: ^1H NMR(300 MHz, d_6 -DMSO) δ 11.69(s, 1 H); 11.27(s, 1 H); 8.65(s, 1 H); 8.16(d, J=5.85 Hz, 1 H); 7.38(s, 1 H); 7.14 - 7.26(m, 2 H); 7.10(t, J=7.75 Hz, 1 H); 6.93 - 7.05(m, 3 H); 6.45(s, 1 H) 6.78(s, 1 H); 2.47(s, 3 H). m/z(ESI, 양이온) 317(M+H) $^+$.

[1193] 실시예 110. N-(3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)피리딘-4-일)-1H-인다졸-4-아민



[1194] 단계 1. 6-(4-클로로피리딘-3-일)-2-메틸-9-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-9H-퓨린

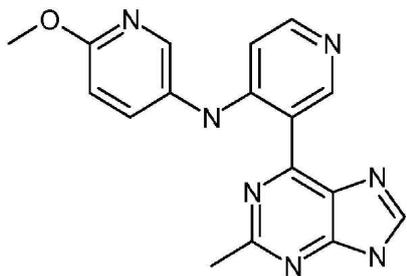
[1196] 디옥산(4mL) 및 물(0.5mL) 중의 6-클로로-2-메틸-9-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-9H-퓨린(506mg, 2.004mmol), 4-클로로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘(480mg, 2.004mmol, 공급원: Combi-Blocks, Inc., 미국 캘리포니아주 샌디에고 소재), 디클로로 1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센 팔라듐(II)(164mg, 0.200mmol) 및 탄산세슘(0.321mL, 4.01mmol)의 혼합물을 100°C에서 30분 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 상기 반응 혼합물을 물(5mL)로 희석시키고 EtOAc(2x30mL)로 추출하며, 상기 유기 추출물을 포화 NaCl(2mL)로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 상기 용액을 여과하고 진공에서 농축시켜 황색 고체를

수득하였다. 상기 미정제 물질을 실리카 겔의 플러그 상에 흡착시키고 CH₂Cl₂ 중의 10% MeOH로 용출하면서 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 6-(4-클로로피리딘-3-일)-2-메틸-9-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-9H-퓨린(98mg, 15% 수율)을 황색 유리로서 수득하였다. ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 8.83(s, 1 H); 8.61(d, J=5.41 Hz, 1 H); 8.27(s, 1 H); 7.50(d, J=5.41 Hz, 1 H); 5.87(d, J=10.08 Hz, 1 H); 4.20(d, J=11.25 Hz, 1 H); 3.84(t, J=11.33 Hz, 1 H); 3.48(d, J=5.41 Hz, 1 H); 2.90(s, 3 H); 1.99 - 2.29(m, 3 H); 1.64 - 1.95(m, 3 H). m/z(ESI, 양이온) 330(M+H)⁺.

[1197] 단계 2. N-(3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)피리딘-4-일)-1H-인다졸-4-아민

[1198] 유리 마이크로파 반응 용기에 에탄올(1mL) 및 한 방울의 5N HCl 중의 6-(4-클로로피리딘-3-일)-2-메틸-9-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-9H-퓨린(33mg, 0.100mmol) 및 1H-인다졸-4-아민(26.6mg, 0.200mmol, 공급원: Bionet Research, 영국 콘월 소재)을 채웠다. 상기 반응 혼합물을 교반하고 엠리스 옵티마이저(Emrys Optimizer) 마이크로파 반응기(공급원: Personal Chemistry, Biotage AB, Inc., 스웨덴 업살라 소재)에서 160℃에서 30분 동안 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 포화 NaHCO₃(5mL)로 희석하고 EtOAc(2x30mL)로 추출하였다. 상기 조합된 유기 추출물을 포화 NaCl(3mL)로 세척하고 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 상기 용액을 여과하고 진공에서 농축시켜 황색 고체를 수득하였다. 상기 미정제 물질을 실리카 겔의 플러그 상에 흡착시키고, 10% MeOH/CH₂Cl₂로 용출시키면서 실리카 겔 컬럼을 통한 크로마토그래피에 의해 정제하여 N-(3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)피리딘-4-일)-1H-인다졸-4-아민(23mg, 67% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(300 MHz, d₆-DMSO) δ 13.27(s, 1 H); 12.54(s, 1 H); 10.22(s, 1 H); 8.64(s, 1 H); 8.30(d, J=5.85 Hz, 1 H); 8.16(s, 1 H); 7.30 - 7.43(m, 3 H); 7.18(d, J=6.87 Hz, 1 H); 2.82(s, 3 H). m/z(ESI, 양이온) 343(M+H)⁺.

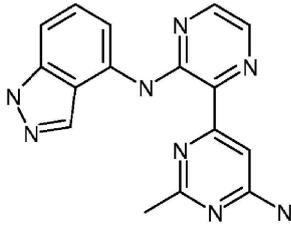
[1199] 실시예 111. 6-메톡시-N-(3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)피리딘-4-일)피리딘-3-아민



[1200]

[1201] 유리 마이크로파 반응 용기에 에탄올(1mL) 및 한 방울의 5N HCl 중의 6-(4-클로로피리딘-3-일)-2-메틸-9-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-9H-퓨린(36mg, 0.109mmol) 및 5-아미노-2-메톡시피리딘(27.1mg, 0.218mmol, 공급원: Aldrich)을 채웠다. 상기 반응 혼합물을 교반하고 엠리스 옵티마이저 마이크로파 반응기(공급원: Personal Chemistry, Biotage AB, Inc., 스웨덴 업살라 소재)에서 160℃에서 30분 동안 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 NaHCO₃(5mL)으로 희석하고 EtOAc(2x30mL)로 추출하였다. 상기 유기 추출물을 포화 NaCl(3mL)로 세척하고 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 상기 용액을 여과하고 진공에서 농축시켜 황색 고체를 수득하였다. 상기 미정제 물질을 실리카 겔의 플러그 상에 흡착시키고 10% MeOH/CH₂Cl₂로 용출하면서 실리카 겔 컬럼을 통한 크로마토그래피에 의해 정제하여 6-메톡시-N-(3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)피리딘-4-일)피리딘-3-아민(21mg, 58% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(300 MHz, CD₃OD) δ 9.98(s, 1 H); 8.42(s, 1 H); 8.07 - 8.24(m, 2 H); 7.72(d, J=8.92 Hz, 1 H); 6.85 - 7.00(m, 2 H); 3.96(s, 3 H); 2.83(s, 3 H). m/z(ESI, 양이온) 334(M+H)⁺.

[1202] 실시예 112. N-(3-(6-아미노-2-메틸피리미딘-4-일)피라진-2-일)-1H-인다졸-4-아민



[1203]

[1204] 단계 1. 4-(3-클로로피라진-2-일)-2-메틸-6-(메틸티오)피리미딘

[1205] 톨루엔(2mL) 중의 2,3-디클로로피라진(0.034mL, 0.228mmol, 공급원: Aldrich, 미국 미주리주 세인트 루이스 소재), 2-메틸-4-(메틸티오)-6-(트리부틸스탄닐)피리미딘(98mg, 0.228mmol) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(26.4mg, 0.023mmol, 공급원: Strem Chemicals, Inc., 미국 매사추세츠주 뉴베리포트 소재)의 혼합물을 110°C에서 48시간 동안 교반하였다. 상기 용매를 진공에서 제거하고, 상기 잔류물을 20% EtOAc/CH₂Cl₂로 용출하면서 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 4-(3-클로로피라진-2-일)-2-메틸-6-(메틸티오)피리미딘(12mg, 21% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 8.63(d, J=2.05 Hz, 1 H); 8.47(d, J=2.19 Hz, 1 H); 7.44(s, 1 H); 2.77(s, 3 H); 2.56(s, 3 H). m/z(ESI, 양이온) 253(M+H)⁺.

[1206] 단계 2. N-(3-(2-메틸-6-(메틸티오)피리미딘-4-일)피라진-2-일)-1H-인다졸-4-아민

[1207] 유리 마이크로파 반응 용기에 에탄올(2mL) 중의 4-(3-클로로피라진-2-일)-2-메틸-6-(메틸티오)피리미딘(60mg, 0.237mmol) 및 1H-인다졸-4-아민(63.2mg, 0.475mmol, 공급원: Bionet)을 채웠다. 상기 반응 혼합물을 교반하고 엠리스 옵티마이저 마이크로파 반응기(공급원: Personal Chemistry, Biotage AB, Inc., 스웨덴 업살라 소재)에서 160°C에서 30분 동안 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 포화 NaHCO₃(5mL)로 희석하고 EtOAc(2x30mL)로 추출하였다. 상기 조합된 유기 추출물을 포화 NaCl(5mL)로 세척하고 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 상기 용액을 여과하고 진공에서 농축하여 황색 고체를 수득하였다. 상기 미정제 물질을 실리카 겔의 플러그 상에 흡착시키고, 40% EtOAc/헥산으로 용출하면서 실리카 겔 컬럼을 통한 크로마토그래피에 의해 정제하여 N-(3-(2-메틸-6-(메틸티오)피리미딘-4-일)피라진-2-일)-1H-인다졸-4-아민(38mg, 46% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(300 MHz, d₈-디옥산) δ 12.49(s, 1 H); 11.68(s, 1 H); 10.69(s, 1 H); 8.24(s, 2 H); 8.10(d, J=7.60 Hz, 1 H); 8.02(s, 1 H); 7.23(t, J=7.97 Hz, 1 H); 7.07(d, J=8.18 Hz, 1 H); 2.83(s, 3 H); 2.53(s, 3 H). m/z(ESI, 양이온) 350(M+H)⁺.

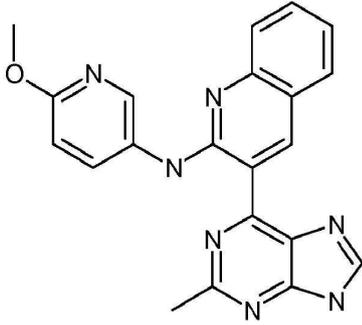
[1208] 단계 3. N-(3-(2-메틸-6-(메틸설피닐)피리미딘-4-일)피라진-2-일)-1H-인다졸-4-아민

[1209] 디옥산(1mL) 중의 N-(3-(2-메틸-6-(메틸티오)피리미딘-4-일)피라진-2-일)-1H-인다졸-4-아민(20mg, 0.057mmol) 및 3-클로로퍼옥시벤조산(14.82mg, 0.086mmol, 공급원: Aldrich, 미국 미주리주 세인트 루이스 소재- 77%)의 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질이 잔류하지 않음을 보여준다. 상기 반응 혼합물은 정제 없이 반응의 후속 단계에서 사용하였다.

[1210] 단계 4. N-(3-(6-아미노-2-메틸피리미딘-4-일)피라진-2-일)-1H-인다졸-4-아민

[1211] 단계 3으로부터의 상기 혼합물을 밀봉관 속에서 암모니아(수중 30%)로 처리하였다. 상기 혼합물을 100°C에서 밤새 교반하였다. 상기 용매를 진공에서 제거하고, 상기 잔류물을 50% THF/CH₂Cl₂로 용출하면서 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 N-(3-(6-아미노-2-메틸피리미딘-4-일)피라진-2-일)-1H-인다졸-4-아민(7mg, 39% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(300 MHz, d₆-DMSO) δ 13.17(s, 1 H); 12.95(s, 1 H); 8.37(d, J=2.05 Hz, 1 H); 8.25(s, 1 H); 8.18(d, J=2.05 Hz, 1 H); 8.10(d, J=7.75 Hz, 1 H); 7.45(s, 1 H); 7.33(t, J=8.11 Hz, 1 H); 7.19(d, J=7.31 Hz, 1 H); 2.65(s, 3 H). m/z(ESI, 양이온) 319(M+H)⁺.

[1212] 실시예 113. N-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)퀴놀린-2-아민



[1213]

[1214] 단계 1: 2-클로로-3-(2-메틸-9-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-일)퀴놀린

[1215] 디옥산(3mL) 및 물(1mL) 중의 6-클로로-2-메틸-9-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-9H-퓨린(0.55g, 2.18mmol), 2-클로로퀴놀린-3-일보론산 (0.90g, 4.35mmol, 공급원: Aldrich, 미국 미주리주 세인트 루이스 소재) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(0.13g, 0.11mmol, 공급원: Strem Chemicals, Inc., 미국 매사추세츠주 뉴베리포트 소재)의 혼합물을 밀봉하고 수분 동안 아르곤으로 정제하였다. 상기 반응 혼합물을 90°C에서 6시간 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각시켰다. 상기 유기 상을 취하고, 상기 용매를 진공하에 제거하였다. 상기 미정제 반응 혼합물을 실리카 겔 크로마토그래피(0 내지 3% MeOH/CH₂Cl₂)에 의해 정제하여 상기 표제 화합물을 오렌지색 고체로서 수득하였다. m/z(ESI, 양이온) 380(M+H)⁺.

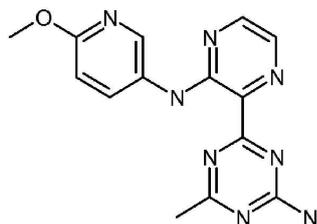
[1216] 단계 2: N-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(2-메틸-9-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-일)퀴놀린-2-아민

[1217] 0°C에서 디옥산(4mL) 중의 5-아미노-2-메톡시피리딘(50mg, 0.41mmol, 공급원: Aldrich, 미국 미주리주 세인트 루이스 소재) 및 2-클로로-3-(2-메틸-9-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-일)퀴놀린(77mg, 0.20mmol)의 용액을 LiHMDS(THF 중의 1M, 0.51mL, 0.51mmol)로 처리하였다. 상기 반응 혼합물을 0°C에서 1시간 동안과 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 이어서, 추가량의 LiHMDS(THF 중의 1M, 0.51mL, 0.51mmol)를 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 상기 반응물은 MeOH(2mL)로 첨가하여 퀀칭시키고, 상기 용매를 진공하에 제거하였다. 상기 미정제 반응 혼합물을 실리카 겔 크로마토그래피(2 내지 3% MeOH/CH₂Cl₂)에 의해 정제하여 상기 표제 화합물을 어두운 오렌지색 고체로서 제공하였다. m/z(ESI, 양이온) 468(M+H)⁺.

[1218] 단계 3: N-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)퀴놀린-2-아민

[1219] DCM(1mL) 및 TFA(1mL) 중의 N-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(2-메틸-9-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-일)퀴놀린-2-아민(21mg, 0.045mmol)의 용액을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 상기 용매를 진공하에 제거하고, 상기 잔류물을 DCM에 용해시키고 포화 수성 중탄산나트륨(2x), 물 및 염수로 세척하였다. 상기 유기층은 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 상기 미정제 물질을 실리카 겔의 플러그 상에 흡착시키고 실리카 겔 크로마토그래피(1 내지 4% MeOH/CH₂Cl₂)에 의해 정제하였다. 상기 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다. m/z(ESI, 양이온) 384(M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 13.71(s, 1 H); 12.73(s, 1 H); 10.24(s, 1 H); 8.86(s, 1 H); 8.71(s, 1 H); 8.40(d, J = 7.0 Hz, 1 H); 7.92(d, J = 7.8 Hz, 1 H); 7.71(br. s., 2 H); 7.37(br. s., 1 H); 6.92(d, J = 8.6 Hz, 1 H); 3.88(s, 3 H); 2.91(s, 3 H).

[1220] 실시예 114. 4-(3-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피라진-2-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민

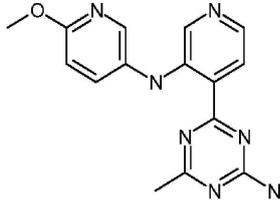


[1221]

- [1222] 단계 1: 2-요오도-4-메틸-6-(메틸티오)-1,3,5-트리아진
- [1223] CH₂Cl₂(4mL) 중의 2-클로로-4-메틸-6-(메틸티오)-1,3,5-트리아진(2110mg, 12.01mmol) 및 67% 요오드산 용액(2.260mL, 30.0mmol)의 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 상기 고체를 여과하고 CH₂Cl₂로 세척하였다. 상기 고체를 포화 수성 NaHCO₃(10mL)로 처리하고 EtOAc(2x30mL)로 추출하였다. 상기 유기 추출물을 포화 NaCl(10mL)로 세척하고 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 상기 용액을 여과하고 진공에서 농축시켜 미정제 생성물을 황색 고체로서 수득하였다. 이를 50% CH₂Cl₂/헥산으로 용출하면서 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 2-요오도-4-메틸-6-(메틸티오)-1,3,5-트리아진(2.1g, 7.86mmol, 65.4% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 2.53(s, 3 H); 2.51(s, 3 H). m/z(ESI, 양이온) 267.8(M+H)⁺.
- [1224] 단계 2: 2-플루오로-3-(트리부틸스탄닐)피라진
- [1225] n-부틸리튬(헥산 중의 1.6M, 0.920mL, 10.99mmol)을 -50℃에서 THF(50mL) 중의 2,2,6,6-테트라메틸피페리딘(2.024mL, 11.99mmol)에 첨가하였다. 상기 첨가 후, 상기 혼합물을 0℃에서 20분 동안 교반한 다음, -100℃로 냉각시켰다. 이어서, THF(5mL) 중의 2-플루오로피라진(980mg, 9.99mmol)을 한 방울씩 첨가하였다. 5분 후, THF(5mL) 중의 트리부틸주석 클로라이드(3.25mL, 11.99mmol)를 한 방울씩 첨가하고, 1시간 동안 계속 교반하였다. 상기 반응물을 35% 수성 HCl, 에탄올 및 THF(1:4:5)의 용액으로 퀴칭시키고 20℃로 가온시켰다. 상기 반응 혼합물을 포화 수성 NaHCO₃(30mL)로 희석시키고 EtOAc(2x50mL)로 추출하였다. 상기 유기 추출물을 포화 수성 NaCl(30mL)로 세척시키고 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 상기 용액을 여과하고 진공에서 농축시켜 상기 미정제 물질을 오렌지색 오일로서 수득하였다. 상기 미정제 물질을 실리카 겔의 플러그 상에 흡착시키고, 50% CH₂Cl₂/헥산으로 용출하면서 실리카 겔 컬럼을 통한 크로마토그래피에 의해 정제하여 2-플루오로-3-(트리부틸스탄닐)피라진(2980mg, 7.70mmol, 77% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 8.63(s, 1 H); 8.02(s, 1 H); 1.46 - 1.68(m, 6 H); 1.12 - 1.42(m, 12 H); 0.88(t, J=7.23 Hz, 9 H).
- [1226] 단계 3: 2-(3-플루오로피라진-2-일)-4-메틸-6-(메틸티오)-1,3,5-트리아진
- [1227] 톨루엔(2mL) 중의 2-요오도-4-메틸-6-(메틸티오)-1,3,5-트리아진(100mg, 0.374mmol), 2-플루오로-3-(트리부틸스탄닐)피라진(145mg, 0.374mmol) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(43.3mg, 0.037mmol)의 혼합물을 110℃에서 18시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 상기 용매를 진공에서 제거하고, 상기 잔류물을 40% EtOAc/헥산으로 용출하면서 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 2-(3-플루오로피라진-2-일)-4-메틸-6-(메틸티오)-1,3,5-트리아진(42mg, 0.177mmol, 47.3% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 8.73(s, 1 H); 8.42(s, 1 H); 2.73(s, 3 H); 2.65(s, 3 H). m/z(ESI, 양이온) 238.0(M+H)⁺.
- [1228] 단계 4: N-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(4-메틸-6-(메틸티오)-1,3,5-트리아진-2-일)피라진-2-아민
- [1229] 유리 마이크로파 반응 용기에 디옥산(1mL) 중의 2-(3-플루오로피라진-2-일)-4-메틸-6-(메틸티오)-1,3,5-트리아진(61mg, 0.257mmol), 5-아미노-2-메톡시피리딘(0.038mL, 0.309mmol), 구리(I) 요오다이드(5mg, 0.026mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(0.089mL, 0.514mmol)을 채웠다. 상기 반응 혼합물을 교반하고 100℃에서 24시간 동안 교반하였다. 상기 용매를 진공에서 제거하고, 상기 잔류물을 20% EtOAc/CH₂Cl₂로 용출하면서 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 N-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(4-메틸-6-(메틸티오)-1,3,5-트리아진-2-일)피라진-2-아민(67mg, 0.196mmol, 76% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 11.34(s, 1 H); 8.36(d, J=1.90 Hz, 1 H); 8.26(s, 2 H); 8.00(dd, J=8.99, 2.56 Hz, 1 H); 6.80(d, J=8.77 Hz, 1 H); 3.96(s, 3 H); 2.77(s, 3 H); 2.68(s, 3 H). m/z(ESI, 양이온) 342.0(M+H)⁺.
- [1230] 단계 5: 4-(3-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피라진-2-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민
- [1231] 유리 마이크로파 반응 용기에 디옥산(1mL) 중의 N-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(4-메틸-6-(메틸티오)-1,3,5-트리아진-2-일)피라진-2-아민(44mg, 0.129mmol) 및 암모니아(1mL, 수중 37%)를 채웠다. 상기 반응 혼합물을 교반하고 100℃에서 16시간 동안 가열하였다. 상기 용매를 진공에서 제거하고, 상기 잔류물을 10% MeOH/EtOAc 로 용출하면서 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 4-(3-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피라진-2-일)-6-메틸-1,3,5-

트리아진-2-아민(34mg, 0.110mmol, 85% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 11.83(s, 1 H); 8.37(d, J=2.05 Hz, 1 H); 8.24(s, 1 H); 8.20(s, 1 H); 8.04(dd, J=8.92, 2.48 Hz, 1 H); 6.80(d, J=8.77 Hz, 1 H); 5.71(s, 2 H); 3.95(s, 3 H); 2.62(s, 3 H). m/z(ESI, 양이온) 311.0(M+H)⁺.

[1232] 실시예 115. 4-(3-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-4-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민



[1233] 단계 1: 4-요오도-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민

[1235] CH₂Cl₂(10mL) 중의 4-클로로-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(1020mg, 2.65mmol) 및 67% 요오드산 용액(0.499mL, 6.63mmol)의 혼합물을 실온에서 19시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 NaHCO₃(30mL)으로 희석하고 EtOAc(2x40mL)로 추출하였다. 상기 유기 추출물을 포화 NaCl(20mL)로 세척하고 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 상기 용액을 여과하고 진공에서 농축시켜 상기 미정제 물질을 담황색 고체로서 수득하였다. 상기 용매를 진공에서 제거하고, 상기 잔류물을 50% CH₂Cl₂/헥산으로 용출하면서 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 4-요오도-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(826mg, 1.734mmol, 65.4% 수율)을 생성물과 출발 물질의 혼합물(3:1)로서 수득하였다.

[1236] 단계 2: 4-(3-클로로피리딘-4-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민

[1237] 디옥산(6mL) 및 물(1mL) 중의 4-요오도-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(306mg, 0.642mmol), 3-클로로피리딘-4-보론산(101mg, 0.642mmol), 디클로로 1,1'-비스(디페닐포스포)페로센 팔라듐(II)(52.4mg, 0.064mmol) 및 탄산세슘(251mg, 0.770mmol)의 혼합물을 90°C에서 1시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 상기 반응 혼합물을 물(20mL)로 희석시키며 EtOAc(2x30mL)로 추출하였다. 상기 유기 추출물을 포화 NaCl(10mL)로 세척하고 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 상기 용액을 여과하고 진공에서 농축시켜 상기 미정제 물질을 밝은 황색 유리로서 수득하였다. 상기 미정제 생성물을 50% EtOAc/헥산으로 용출하면서 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 상기 생성물을 유리로서 수득하였다. ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 8.69(s, 1 H); 8.58(d, J=4.97 Hz, 1 H); 7.71(d, J=4.82 Hz, 1 H); 7.10 - 7.26(m, 4 H); 6.86(t, J=8.77 Hz, 4 H); 4.80(s, 4 H); 3.81(s, 3 H); 3.80(s, 3 H); 2.56(s, 3 H). m/z(ESI, 양이온) 462.0(M+H)⁺.

[1238] 단계 3: N,N-비스(4-메톡시벤질)-4-(3-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-4-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민

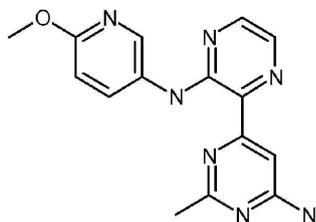
[1239] 유리 마이크로파 반응 용기에 4-(3-클로로피리딘-4-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(32mg, 0.069mmol), 5-아미노-2-메톡시피리딘(0.017mL, 0.139mmol), Brett(Brett) 전촉매 ((SP-4-4)-[2-[2-(아미노-κN)에틸]페닐-?C]클로로[디사이클로헥실[3,6-디메톡시-2',4',6'-트리스(1-메틸에틸)[1,1'-비페닐]-2-일]포스핀-κP] 팔라듐)(2mg) 및 나트륨 2-메틸프로판-2-올레이트(16.64mg, 0.173mmol) 및 디옥산(1mL)를 채웠다. 상기 반응 혼합물을 교반하고 오일욕 속에서 100°C에서 16시간 동안 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 포화 NH₄Cl(10mL)로 희석하고 EtOAc(2x20mL)로 추출하였다. 상기 유기 추출물을 포화 NaCl(5mL)로 세척하고 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 상기 용액을 여과하고 진공에서 농축시켜 상기 미정제 물질을 옅은색 오일로서 수득하였다. 상기 미정제 생성물을 20% THF/CH₂Cl₂로 용출하면서 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 N,N-비스(4-메톡시벤질)-4-(3-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-4-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(9mg, 0.016mmol, 24% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 10.32(s, 1 H); 8.49 - 8.68(m, 1 H); 8.33(s, 1 H); 8.24(d, J=5.12 Hz, 2 H); 8.03(d, J=5.12 Hz, 2 H); 7.95(d, J=1.61 Hz, 1 H); 7.38(dd, J=8.70, 2.41 Hz, 2 H); 7.21(d, J=8.33 Hz, 2 H); 7.14(d, J=8.33 Hz, 2 H); 6.98(s, 1 H); 6.87(d, J=8.33 Hz, 2 H); 6.79(d, J=8.33 Hz, 2 H); 6.72(d, J=8.77 Hz, 1 H); 4.86(s, 2 H); 4.79(s, 2 H); 3.81(s, 3 H);

3.76(s, 3 H); 2.56(s, 3 H). m/z(ESI, 양이온) 550.0(M+H)⁺.

[1240] 단계 4: 4-(3-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-4-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민.

[1241] 유리 마이크로파 반응 용기에 TFA(0.1mL) 중의 N,N-비스(4-메톡시벤질)-4-(3-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-4-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(7mg, 0.013mmol) 및 트리플루오로메탄 설펡산(3.38μl, 0.038mmol)를 채웠다. 상기 반응 혼합물을 교반하고 오일 욕에서 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 포화 NaHCO₃(5mL)로 희석하고 EtOAc(2x20mL)로 추출하였다. 상기 유기 추출물을 포화 NaCl(5mL)로 세척하고 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 상기 용액을 여과하고 진공에서 농축시켜 상기 미정제 물질을 밝은 황색 고체로서 수득하였다. 상기 미정제 생성물을 EtOAc로 용출하면서 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 4-(3-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-4-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(3.2mg, 10.35 μmol, 81% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 10.38(s, 1 H); 8.38(s, 1 H); 8.24(d, J=5.12 Hz, 1 H); 8.13(s, 1 H); 8.07(d, J=4.97 Hz, 1 H); 7.58(dd, J=8.77, 2.05 Hz, 1 H); 6.81(d, J=8.77 Hz, 1 H); 5.41(s, 2 H); 3.96(s, 3 H); 2.54(s, 3 H). m/z(ESI, 양이온) 310.0(M+H)⁺.

[1242] 실시예 116. 6-(3-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피라진-2-일)-2-메틸피리미딘-4-아민



[1243] 단계 1: 4-(3-플루오로피라진-2-일)-2-메틸-6-(메틸티오)피리미딘

[1244] 유리 마이크로파 반응 용기에 톨루엔(3mL) 중의 4-요오도-2-메틸-6-(메틸티오)피리미딘(266mg, 1.000mmol), 2-플루오로-3-(트리부틸스탄닐)피라진(387mg, 1.000mmol) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(116mg, 0.100mmol)를 채웠다. 상기 반응 혼합물을 교반하고 엠리스 옵티마이저 마이크로파 반응기(공급원: Personal Chemistry, Biotage AB, Inc., 스웨덴 업살라 소재)에서 140°C에서 40분 동안 가열하였다. 상기 용매를 진공에서 제거하고, 상기 잔류물을 40% EtOAc/헥산으로 용출하면서 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 4-(3-플루오로피라진-2-일)-2-메틸-6-(메틸티오)피리미딘(28mg, 0.119mmol, 12% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 8.68(s, 1 H); 8.32(s, 1 H); 7.67(s, 1 H); 2.79(s, 3 H); 2.63(s, 3 H). m/z(ESI, 양이온) 237.1(M+H)⁺.

[1245] 단계 2: N-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(2-메틸-6-(메틸티오)피리미딘-4-일)피라진-2-아민

[1247] 유리 마이크로파 반응 용기에 디옥산(1mL) 중의 4-(3-플루오로피라진-2-일)-2-메틸-6-(메틸티오)피리미딘(21mg, 0.089mmol), 5-아미노-2-메톡시피리딘(0.022mL, 0.178mmol), 구리(I) 요오다이드(2 mg, 8.89 μmol) 및 N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민(22.97mg, 0.178mmol)를 채웠다. 상기 반응 혼합물을 교반하고 오일 욕에서 100°C에서 24시간 동안 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 물(5mL)로 희석시키며 EtOAc(2x20mL)로 추출하였다. 상기 유기 추출물을 포화 NaCl(5mL)로 세척하고 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 상기 용액을 여과하고 진공에서 농축시켜 상기 미정제 물질을 밝은 황색 고체로서 수득하였다. 상기 미정제 생성물을 30% EtOAc/헥산 로 용출하면서 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 N-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(2-메틸-6-(메틸티오)피리미딘-4-일)피라진-2-아민(14mg, 0.041mmol, 46.3% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 12.20(s, 1 H); 8.42(d, J=2.05 Hz, 1 H); 8.22(s, 1 H); 8.18(s, 1 H); 8.09(dd, J=8.92, 2.63 Hz, 1 H); 8.02(d, J=1.90 Hz, 1 H); 6.79(d, J=8.77 Hz, 1 H); 3.95(s, 3 H); 2.78(s, 3 H); 2.63(s, 3 H). m/z(ESI, 양이온) 341.0(M+H)⁺.

[1248] 단계 3: N-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(2-메틸-6-(메틸설피닐)피리미딘-4-일)피라진-2-아민

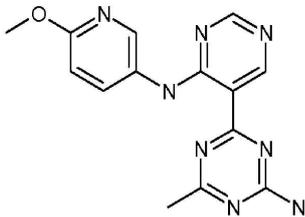
[1249] 유리 마이크로파 반응 용기에 디옥산(1mL) 중의 N-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(2-메틸-6-(메틸티오)피리미딘-4-일)피라진-2-아민(11mg, 0.032mmol) 및 3-클로로

퍼옥시벤조산(11.15mg, 0.065mmol)을 채웠다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물은 정제 없이 후속 단계에서 사용하였다.

[1250] 단계 4: 6-(3-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피라진-2-일)-2-메틸피리미딘-4-아민

[1251] 유리 마이크로파 반응 용기에 디옥산(1mL) 중의 N-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(2-메틸-6-(메틸설피닐)피리미딘-4-일)피라진-2-아민(11.40mg, 0.032mmol)(상기 최종 단계로부터의 미정제 생성물) 및 수산화암모늄, 28.0-30.0%(0.5mL, 12.84mmol)를 채웠다. 상기 반응 혼합물을 교반하고 오일 욕에서 100°C에서 2시간 동안 가열하였다. 상기 용매를 진공에서 제거하고, 상기 잔류물을 80% EtOAc/헥산으로 용출하면서 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 6-(3-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피라진-2-일)-2-메틸피리미딘-4-아민(8.2mg, 0.027mmol, 83% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 12.46(s, 1 H); 8.42(s, 1 H); 8.15(s, 1 H); 8.10(dd, J=8.77, 2.48 Hz, 1 H); 7.98(d, J=1.32 Hz, 1 H); 7.47(s, 1 H); 6.78(d, J=8.62 Hz, 1 H); 4.95(s, 2 H); 3.95(s, 3 H); 2.64(s, 3 H). m/z(ESI, 양이온) 310.1(M+H)⁺.

[1252] 실시예 117. 4-(4-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리미딘-5-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민



[1253]

[1254] 단계 1: 5-브로모-N-(6-메톡시피리딘-3-일)피리미딘-4-아민

[1255] 디클로로메탄(2mL) 중의 5-브로모피리미딘-4-아민(344mg, 1.977mmol), 6-메톡시피리딘-3-일보론산(907mg, 5.93mmol), N,N-디이소프로필에틸아민(1.376mL, 7.91mmol) 및 무수 구리(II) 아세테이트(539mg, 2.97mmol)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 고체를 여과시키고 CH₂Cl₂로 세척하였다. 상기 용매를 진공에서 제거하고, 상기 잔류물을 50% EtOAc/헥산으로 용출하면서 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 5-브로모-N-(6-메톡시피리딘-3-일)피리미딘-4-아민(36mg, 0.128mmol, 6.48% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 8.55(s, 1 H); 8.46(s, 1 H); 8.28(s, 1 H); 7.85(dd, J=8.77, 2.48 Hz, 1 H); 6.98(s, 1 H); 6.80(d, J=8.92 Hz, 1 H); 3.95(s, 3 H). m/z(ESI, 양이온) 281.0(M+H)⁺.

[1256] 단계 2: N-(6-메톡시피리딘-3-일)-5-(4-메틸-6-(메틸티오)-1,3,5-트리아진-2-일)피리미딘-4-아민

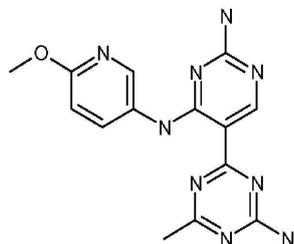
[1257] 유리 마이크로파 반응 용기에 5-브로모-N-(6-메톡시피리딘-3-일)피리미딘-4-아민(23mg, 0.082mmol), 2-메틸-4-(메틸티오)-6-(트리부틸스탄닐)-1,3,5-트리아진(35.2mg, 0.082mmol), 구리(I) 요오다이드(15mg, 0.082mmol), 불소화세슘(206mg, 0.82mmol) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(9.45mg, 8.18 μmol) 및 THF(1mL)를 채웠다. 상기 반응 혼합물을 교반하고 엠리스 옵티마이저 마이크로파 반응기(공급원: Personal Chemistry, Biotage AB, Inc., 스웨덴 엥살라 소재)에서 140°C에서 30분 동안 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 물(10mL)로 희석시키며 EtOAc(2x30mL)로 추출하였다. 상기 유기 추출물을 포화 NaCl(5mL)로 세척하고 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 상기 용액을 여과하고 진공에서 농축시켜 상기 미정제 생성물을 밝은 황색 고체로서 수득하였다. 상기 미정제 생성물을 60% EtOAc/헥산으로 용출하면서 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 N-(6-메톡시피리딘-3-일)-5-(4-메틸-6-(메틸티오)-1,3,5-트리아진-2-일)피리미딘-4-아민(15mg, 0.044mmol, 53.7% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 11.58(s, 1 H); 9.65(s, 1 H); 8.74(s, 1 H); 8.35(d, J=2.19 Hz, 1 H); 8.07(dd, J=8.84, 2.56 Hz, 1 H); 6.82(d, J=8.92 Hz, 1 H); 3.96(s, 3 H); 2.67(s, 3 H); 2.65(s, 3 H). m/z(ESI, 양이온) 342.0(M+H)⁺.

[1258] 단계 3: 4-(4-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리미딘-5-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민

[1259] 유리 마이크로파 반응 용기에 N-(6-메톡시피리딘-3-일)-5-(4-메틸-6-(메틸티오)-1,3,5-트리아진-2-일)피리미딘-4-아민(14mg, 0.041mmol), 수산화암모늄, 28.0-30.0%(0.5mL, 12.84mmol) 및 디옥산(1mL)을 채웠다. 상기 반응 혼합물을 교반하고 오일 욕에서 1시간 동안 환류에서 가열하였다. 상기 형성된 고체를 여과하고 EtOAc로 세척

하여 4-(4-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리미딘-5-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(10mg, 0.032mmol, 79% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR(300 MHz, d6-DMSO) δ 11.78(s, 1 H); 9.37(s, 1 H); 8.65(s, 1 H); 8.48(s, 1 H); 8.10(d, J=8.33 Hz, 1 H); 7.94(s, 1 H); 7.79(s, 1 H); 6.88(d, J=8.77 Hz, 1 H); 3.87(s, 3 H); 2.43(s, 3 H). m/z(ESI, 양이온) 311.1(M+H)⁺.

[1260] 실시예 118. 5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-N4-(6-메톡시피리딘-3-일)피리미딘-2,4-디아민



[1261] 단계 1: 2-클로로-5-요오도-N-(6-메톡시피리딘-3-일)피리미딘-4-아민

[1262] 디옥산(2mL) 중의 2,4-디클로로-5-요오도피리미딘(274mg, 0.997mmol), 5-아미노-2-메톡시피리딘(0.247mL, 1.994mmol), N,N-디이소프로필에틸아민(0.347mL, 1.994mmol) 및 구리(I) 요오다이드(38mg, 0.199mmol)의 혼합물을 100°C에서 3시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 상기 반응 혼합물을 물(10mL)로 희석시키며 EtOAc(2x30mL)로 추출하였다. 상기 유기 추출물을 포화 NaCl(10mL)로 세척하고 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 상기 용액을 여과하고 진공에서 농축시켜 상기 미정제 물질을 오렌지색 오일로서 수득하였다. 상기 미정제 생성물을 40% EtOAc/헥산 으로 용출하면서 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 2-클로로-5-요오도-N-(6-메톡시피리딘-3-일)피리미딘-4-아민(242mg, 0.667mmol, 67.0% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 8.44(s, 1 H); 8.28(d, J=1.90 Hz, 1 H); 7.83(dd, J=8.84, 2.56 Hz, 1 H); 7.01(s, 1 H); 6.81(d, J=8.77 Hz, 1 H); 3.96(s, 3 H). m/z(ESI, 양이온) 362.9(M+H)⁺.

[1264] 단계 2: 2-클로로-N-(6-메톡시피리딘-3-일)-5-(4-메틸-6-(메틸티오)-1,3,5-트리아진-2-일)피리미딘-4-아민

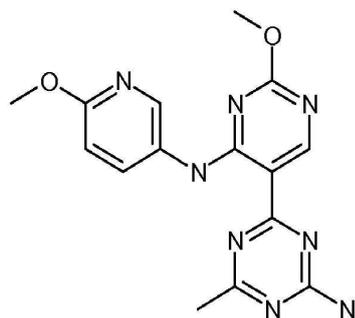
[1265] 유리 마이크로파 반응 용기에 2-클로로-5-요오도-N-(6-메톡시피리딘-3-일)피리미딘-4-아민(181mg, 0.499mmol), 2-메틸-4-(메틸티오)-6-(트리부틸스탄닐)-1,3,5-트리아진(215mg, 0.499mmol), 구리(I) 요오다이드(19mg, 0.100mmol), 불소화세슘(250mg, 0.998mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(57.7mg, 0.050mmol) 및 디옥산(3mL)을 채웠다. 상기 반응 혼합물을 교반하고 엠리스 옵티마이저 마이크로파 반응기(공급원: Personal Chemistry, Biotage AB, Inc., 스웨덴 업살라 소재)에서 140°C에서 30분 동안 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 물(20mL)로 희석시키며 EtOAc(2x30mL)로 추출하였다. 상기 유기 추출물을 포화 NaCl(10mL)로 세척하고 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 상기 용액을 여과하고 진공에서 농축시켜 상기 미정제 물질을 황색 고체로서 수득하였다. 상기 미정제 생성물을 40% EtOAc/헥산으로 용출하면서 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 2-클로로-N-(6-메톡시피리딘-3-일)-5-(4-메틸-6-(메틸티오)-1,3,5-트리아진-2-일)피리미딘-4-아민(87mg, 0.231mmol, 46.4% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 11.82(s, 1 H); 9.48(s, 1 H); 8.37(s, 1 H); 8.08(dd, J=9.28, 1.97 Hz, 1 H); 6.83(d, J=9.06 Hz, 1 H); 3.96(s, 3 H); 2.67(s, 3 H); 2.64(s, 3 H). m/z(ESI, 양이온) 376.0(M+H)⁺.

[1266] 단계 3: 5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-N4-(6-메톡시피리딘-3-일)피리미딘-2,4-디아민

[1267] 유리 마이크로파 반응 용기에 2-클로로-N-(6-메톡시피리딘-3-일)-5-(4-메틸-6-(메틸티오)-1,3,5-트리아진-2-일)피리미딘-4-아민(32mg, 0.085mmol), 암모니아(0.5mL, 23.11mmol)(수중 30%) 및 디옥산(1mL)을 채웠다. 상기 반응 혼합물을 교반하고 오일 욕에서 100°C에서 16시간 동안 가열하였다. 상기 용매를 진공에서 제거하고, 상기 잔류물을 5% MeOH/EtOAc로 용출하면서 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-N4-(6-메톡시피리딘-3-일)피리미딘-2,4-디아민(21mg, 0.065mmol, 76% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR(300 MHz, d6-DMSO) δ 11.87(s, 1 H); 9.09(s, 1 H); 8.74(s, 1 H); 8.20(d, J=9.35 Hz, 1 H); 7.61(s, 1 H); 7.46(s, 1 H); 7.01(s, 2 H); 6.81(d, J=8.04 Hz, 1 H); 3.85(s, 3 H); 2.35(s, 3 H).

m/z(ESI, 양이온) 326.1(M+H)⁺.

[1268] 실시예 119. 4-(2-메톡시-4-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리미딘-5-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민



[1269]

[1270] 단계 1: 5-요오도-2-메톡시-N-(6-메톡시피리딘-3-일)피리미딘-4-아민

[1271] 유리 마이크로파 반응 용기에 2-클로로-5-요오도-N-(6-메톡시피리딘-3-일)피리미딘-4-아민(181mg, 0.499mmol), 나트륨 메톡사이드(메탄올 중의 0.5M 용액, 0.043mL, 0.749mmol) 및 메탄올(1mL)를 채웠다. 상기 반응 혼합물을 교반하고 엠리스 옵티마이저 마이크로파 반응기(공급원: Personal Chemistry, Biotage AB, Inc., 스웨덴 업살라 소재)에서 140℃에서 15분 동안 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 물(10mL)로 희석시키며 EtOAc(2x20mL)로 추출하였다. 상기 유기 추출물을 포화 NaCl(5mL)로 세척하고 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 상기 용액을 여과하고 진공에서 농축시켜 상기 미정제 물질을 백색 고체로서 수득하였다. 상기 미정제 생성물을 50% EtOAc/헥산으로 용출하면서 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 5-요오도-2-메톡시-N-(6-메톡시피리딘-3-일)피리미딘-4-아민(162mg, 0.452mmol, 91% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 8.35(s, 1 H); 8.26(d, J=2.05 Hz, 1 H); 7.83(dd, J=8.84, 2.56 Hz, 1 H); 6.87(s, 1 H); 6.78(d, J=8.77 Hz, 1 H); 3.94(s, 3 H); 3.89(s, 3 H). m/z(ESI, 양이온) 359.0(M+H)⁺.

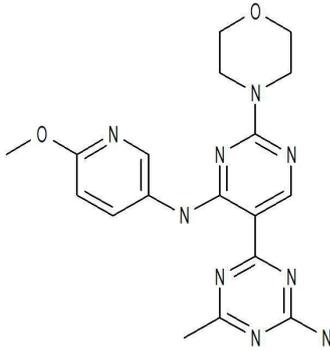
[1272] 단계 2: 2-메톡시-N-(6-메톡시피리딘-3-일)-5-(4-메틸-6-(메틸티오)-1,3,5-트리아진-2-일)피리미딘-4-아민

[1273] 유리 마이크로파 반응 용기에 5-요오도-2-메톡시-N-(6-메톡시피리딘-3-일)피리미딘-4-아민(120mg, 0.335mmol), 2-메틸-4-(메틸티오)-6-(트리부틸스탄닐)-1,3,5-트리아진(144mg, 0.335mmol), 구리(I) 요오다이드(13mg, 0.067mmol), 불소화세슘(102mg, 0.670mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(38.7mg, 0.034mmol) 및 디옥산(2mL)를 채웠다. 상기 반응 혼합물을 교반하고 엠리스 옵티마이저 마이크로파 반응기(공급원: Personal Chemistry, Biotage AB, Inc., 스웨덴 업살라 소재)에서 140℃에서 30분 동안 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 물(10mL)로 희석시키며 EtOAc(2x30mL)로 추출하였다. 상기 유기 추출물을 포화 NaCl(5mL)로 세척하고 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 상기 용액을 여과하고 진공에서 농축시켜 상기 미정제 물질을 오렌지색 고체로서 수득하였다. 상기 미정제 생성물을 60% EtOAc/헥산으로 용출하면서 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 2-메톡시-N-(6-메톡시피리딘-3-일)-5-(4-메틸-6-(메틸티오)-1,3,5-트리아진-2-일)피리미딘-4-아민(86mg, 0.232mmol, 69.1% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 11.78(s, 1 H); 9.53(s, 1 H); 8.39(s, 1 H); 8.06(dd, J=8.77, 1.90 Hz, 1 H); 6.80(d, J=8.92 Hz, 1 H); 4.01(s, 3 H); 3.96(s, 3 H); 2.63(s, 6 H). m/z(ESI, 양이온) 372.0(M+H)⁺.

[1274] 단계 3: 4-(2-메톡시-4-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리미딘-5-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민

[1275] 유리 마이크로파 반응 용기에 2-메톡시-N-(6-메톡시피리딘-3-일)-5-(4-메틸-6-(메틸티오)-1,3,5-트리아진-2-일)피리미딘-4-아민(41mg, 0.110mmol), 암모니아(0.5mL, 23.11mmol)(수중 30%) 및 디옥산(2mL)를 채웠다. 상기 반응 혼합물을 교반하고 오일 욕에서 100℃에서 16시간 동안 가열하였다. 상기 형성된 고체를 여과하고 EtOAc로 세척하여 4-(2-메톡시-4-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리미딘-5-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(28mg, 0.082mmol, 74.5% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR(300 MHz, d₆-DMSO) δ 11.98(s, 1 H); 9.25(s, 1 H); 8.53(s, 1 H); 8.16(dd, J=8.84, 2.56 Hz, 1 H); 7.84(s, 1 H); 7.68(s, 1 H); 6.88(d, J=8.77 Hz, 1 H); 5.76(s, 1 H); 3.89(s, 3 H); 3.86(s, 3 H); 2.40(s, 3 H). m/z(ESI, 양이온) 341.0(M+H)⁺.

[1276] 실시예 120. 4-(4-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-2-모르폴리노피리미딘-5-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민



[1277] 단계 1: 5-요오도-N-(6-메톡시피리딘-3-일)-2-모르폴리노피리미딘-4-아민

[1279] 유리 마이크로파 반응 용기에 2-클로로-5-요오도-N-(6-메톡시피리딘-3-일)피리미딘-4-아민(160mg, 0.441mmol), 모르폴린(0.077mL, 0.883mmol) 및 에탄올(3mL)을 채웠다. 상기 반응 혼합물을 교반하고 앰리스 옵티마이저 마이크로파 반응기(공급원: Personal Chemistry, Biotage AB, Inc., 스웨덴 업살라 소재)에서 140°C에서 20분 동안 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 물(10mL)로 희석시키며 EtOAc(2x30mL)로 추출하였다. 상기 유기 추출물을 포화 NaCl(10mL)로 세척하고 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 상기 용액을 여과하고 진공에서 농축시켜 상기 미정제 물질을 회백색 고체로서 수득하였다. 상기 미정제 생성물을 50% EtOAc/헥산으로 용출하면서 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 5-요오도-N-(6-메톡시피리딘-3-일)-2-모르폴리노피리미딘-4-아민(162mg, 0.392mmol, 89% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 8.26(d, J=1.90 Hz, 1 H); 8.20(s, 1 H); 7.72(dd, J=8.77, 2.34 Hz, 1 H); 6.75(d, J=8.92 Hz, 1 H); 6.67(s, 1 H); 3.95(s, 3 H); 3.68(d, J=5.26 Hz, 8 H). m/z(ESI, 양이온) 414.0(M+H)⁺.

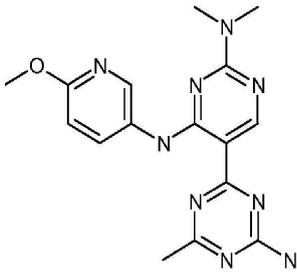
[1280] 단계 2: N-(6-메톡시피리딘-3-일)-5-(4-메틸-6-(메틸티오)-1,3,5-트리아진-2-일)-2-모르폴리노피리미딘-4-아민

[1281] 유리 마이크로파 반응 용기에 5-요오도-N-(6-메톡시피리딘-3-일)-2-모르폴리노피리미딘-4-아민(118mg, 0.286mmol), 2-메틸-4-(메틸티오)-6-(트리부틸스테인)-1,3,5-트리아진(123mg, 0.286mmol), 구리(I) 요오다이드(11mg, 0.057mmol), 불소화세슘(87mg, 0.571mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(33.0mg, 0.029mmol) 및 디옥산(2mL)를 채웠다. 상기 반응 혼합물을 교반하고 앰리스 옵티마이저 마이크로파 반응기(공급원: Personal Chemistry, Biotage AB, Inc., 스웨덴 업살라 소재)에서 140°C에서 30분 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 물(10mL)로 희석시키며 EtOAc(2x30mL)로 추출하였다. 상기 유기 추출물을 포화 NaCl(5mL)로 세척하고 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 상기 용액을 여과하고 진공에서 농축시켜 상기 미정제 물질을 오렌지색 고체로서 수득하였다. 상기 미정제 생성물을 60% EtOAc/헥산으로 용출하면서 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 N-(6-메톡시피리딘-3-일)-5-(4-메틸-6-(메틸티오)-1,3,5-트리아진-2-일)-2-모르폴리노피리미딘-4-아민(43mg, 0.101mmol, 35.3% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 11.63(s, 1 H); 9.41(s, 1 H); 8.38(d, J=1.90 Hz, 1 H); 7.90(dd, J=8.77, 2.34 Hz, 1 H); 6.78(d, J=8.77 Hz, 1 H); 3.96(s, 3 H); 3.88(s, 4 H); 3.65 - 3.81(m, 4 H); 2.60(s, 3 H); 2.58(s, 3 H). m/z(ESI, 양이온) 427.1(M+H)⁺.

[1282] 단계 3: 4-(4-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-2-모르폴리노피리미딘-5-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민

[1283] 유리 마이크로파 반응 용기에 N-(6-메톡시피리딘-3-일)-5-(4-메틸-6-(메틸티오)-1,3,5-트리아진-2-일)-2-모르폴리노피리미딘-4-아민(34mg, 0.080mmol), 암모니아(0.5mL, 23.11mmol)(수중 30%) 및 디옥산(1mL)를 채웠다. 상기 반응 혼합물을 교반하고 오일 욕에서 100°C에서 16시간 동안 가열하였다. 상기 용매를 진공에서 제거하고, 상기 잔류물을 EtOAc 로 용출하면서 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 4-(4-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-2-모르폴리노피리미딘-5-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(22mg, 0.056mmol, 69.8% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR(300 MHz, d₆-DMSO) δ 11.91(s, 1 H); 9.16(s, 1 H); 8.50(s, 1 H); 8.08(d, J=4.97 Hz, 1 H); 7.67(s, 1 H); 7.51(s, 1 H); 6.85(d, J=8.77 Hz, 1 H); 3.85(s, 3 H); 3.74(s, 4 H); 3.66(s, 4 H); 2.36(s, 3 H). m/z(ESI, 양이온) 396.0(M+H)⁺.

[1284] 실시예 121. 5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-N4-(6-메톡시피리딘-3-일)-N2,N2-디메틸피리미딘-2,4-디아민



[1285] 단계 1: 5-요오도-N4-(6-메톡시피리딘-3-일)-N2,N2-디메틸피리미딘-2,4-디아민

[1287] 유리 마이크로파 반응 용기에 2-클로로-5-요오도-N-(6-메톡시피리딘-3-일)피리미딘-4-아민(150mg, 0.414mmol), 디메틸아민(테트라하이드로푸란 중의 2.0 M 용액)(0.044mL, 0.827mmol) 및 에탄올(2mL)를 채웠다. 상기 반응 혼합물을 교반하고 엠리스 옵티마이저 마이크로파 반응기(공급원: Personal Chemistry, Biotage AB, Inc., 스웨덴 업살라 소재)에서 140°C에서 20분 동안 가열하였다. 상기 용매를 진공에서 제거하고, 상기 잔류물을 50% EtOAc/헥산으로 용출하면서 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 5-요오도-N4-(6-메톡시피리딘-3-일)-N2,N2-디메틸피리미딘-2,4-디아민(123mg, 0.331mmol, 80% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 8.30(s, 1 H); 8.18(s, 1 H); 7.84(dd, J=8.92, 2.48 Hz, 1 H); 6.75(d, J=8.92 Hz, 1 H); 6.65(s, 1 H); 3.94(s, 3 H); 3.09(s, 6 H). m/z(ESI, 양이온) 371.9(M+H)⁺.

[1288] 단계 2: N4-(6-메톡시피리딘-3-일)-N2,N2-디메틸-5-(4-메틸-6-(메틸티오)-1,3,5-트리아진-2-일)피리미딘-2,4-디아민

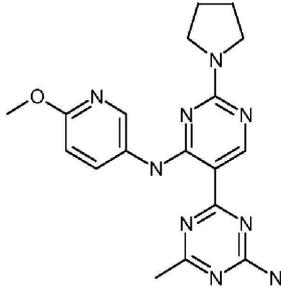
[1289] 유리 마이크로파 반응 용기에 5-요오도-N4-(6-메톡시피리딘-3-일)-N2,N2-디메틸피리미딘-2,4-디아민(98mg, 0.264mmol), 2-메틸-4-(메틸티오)-6-(트리부틸스탄닐)-1,3,5-트리아진(114mg, 0.264mmol), 불소화세슘(80mg, 0.528mmol), 구리(I) 요오다이드(10mg, 0.053mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(30.5mg, 0.026mmol) 및 디옥산(2mL)를 채웠다. 상기 반응 혼합물을 교반하고 엠리스 옵티마이저 마이크로파 반응기(공급원: Personal Chemistry, Biotage AB, Inc., 스웨덴 업살라 소재)에서 140°C에서 30분 동안 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 물(5mL)로 희석시키며 EtOAc(2x30mL)로 추출하였다. 상기 유기 추출물을 포화 NaCl(10mL)로 세척하고 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 상기 용액을 여과하고 진공에서 농축시켜 상기 미정제 물질을 오렌지색 고체로서 수득하였다. 상기 미정제 생성물을 60% EtOAc/헥산 로 용출하면서 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 N4-(6-메톡시피리딘-3-일)-N2,N2-디메틸-5-(4-메틸-6-(메틸티오)-1,3,5-트리아진-2-일)피리미딘-2,4-디아민(32 mg, 0.083mmol, 31.5% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 11.66(s, 1 H); 9.43(s, 1 H); 8.42(s, 1 H); 8.05(dd, J=8.70, 2.27 Hz, 1 H); 6.77(d, J=8.92 Hz, 1 H); 3.95(s, 3 H); 3.25(s, 6 H); 2.59(s, 3 H); 2.57(s, 3 H). m/z(ESI, 양이온) 385.1(M+H)⁺.

[1290] 단계 3: 5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-N4-(6-메톡시피리딘-3-일)-N2,N2-디메틸피리미딘-2,4-디아민

[1291] 유리 마이크로파 반응 용기에 N4-(6-메톡시피리딘-3-일)-N2,N2-디메틸-5-(4-메틸-6-(메틸티오)-1,3,5-트리아진-2-일)피리미딘-2,4-디아민(16mg, 0.042mmol), 암모니아(0.5mL, 23.11mmol)(수중 30%) 및 디옥산(1mL)를 채웠다. 상기 반응 혼합물을 교반하고 오일 욕에서 100°C에서 16시간 동안 가열하였다. 상기 용매를 진공에서 제거하고, 상기 잔류물을 5% MeOH/EtOAc로 용출하면서 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-N4-(6-메톡시피리딘-3-일)-N2,N2-디메틸피리미딘-2,4-디아민(11mg, 0.031mmol, 74.8% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 11.94(s, 1 H); 9.29(s, 1 H); 8.42(s, 1 H); 8.07(dd, J=8.92, 2.34 Hz, 1 H); 6.76(d, J=8.77 Hz, 1 H); 5.29(s, 2 H); 3.95(s, 3 H); 3.23(s, 6 H); 2.48(s, 3 H). m/z(ESI, 양이온) 354.0(M+H)⁺.

[1292] 실시예 122. 4-(4-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-2-(피롤리딘-1-일)피리미딘-5-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아

민



[1293]

[1294]

단계 1: 5-요오도-N-(6-메톡시피리딘-3-일)-2-(피롤리딘-1-일)피리미딘-4-아민

[1295]

유리 마이크로파 반응 용기에 2-클로로-5-요오도-N-(6-메톡시피리딘-3-일)피리미딘-4-아민(181mg, 0.499mmol), 피롤리딘(0.084mL, 0.998mmol) 및 에탄올(2mL)을 채웠다. 상기 반응 혼합물을 교반하고 앰리스 옵티마이저 마이크로파 반응기(공급원: Personal Chemistry, Biotage AB, Inc., 스웨덴 업살라 소재)에서 140℃에서 20분 동안 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 물(5mL)로 희석시키며 EtOAc(2x40mL)로 추출하였다. 상기 유기 추출물을 포화 NaCl(20mL)로 세척하고 및 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 상기 용액을 여과하고 진공에서 농축시켜 상기 미정제 물질을 백색 고체로서 수득하였다. 상기 미정제 생성물을 50% EtOAc/헥산으로 용출하면서 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 5-요오도-N-(6-메톡시피리딘-3-일)-2-(피롤리딘-1-일)피리미딘-4-아민(172mg, 0.433mmol, 87% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 8.19(s, 1 H); 7.89(dd, J=8.33, 2.34 Hz, 1 H); 6.74(d, J=8.92 Hz, 1 H); 6.67(s, 1 H); 3.94(s, 3 H); 3.50(s, 4 H); 1.95(s, 4 H). m/z(ESI, 양이온) 398.0(M+H)⁺.

[1296]

단계 2: N-(6-메톡시피리딘-3-일)-5-(4-메틸-6-(메틸티오)-1,3,5-트리아진-2-일)-2-(피롤리딘-1-일)피리미딘-4-아민

[1297]

유리 마이크로파 반응 용기에 5-요오도-N-(6-메톡시피리딘-3-일)-2-(피롤리딘-1-일)피리미딘-4-아민(141mg, 0.355mmol), 2-메틸-4-(메틸티오)-6-(트리부틸스탄닐)-1,3,5-트리아진(153mg, 0.355mmol), 구리(I) 요오다이드(14mg, 0.071mmol), 불소화세슘(108mg, 0.710mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(41.0mg, 0.035mmol) 및 디옥산(3mL)를 채웠다. 상기 반응 혼합물을 교반하고 앰리스 옵티마이저 마이크로파 반응기(공급원: Personal Chemistry, Biotage AB, Inc., 스웨덴 업살라 소재)에서 140℃에서 30분 동안 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 물(10mL)로 희석시키며 EtOAc(2x30mL)로 추출하였다. 상기 유기 추출물을 포화 NaCl(10mL)로 세척하고 Na₂SO₄상에서 건조시켰다. 상기 용액을 여과하고 진공에서 농축시켜 상기 미정제 물질을 갈색 오일로서 수득하였다. 상기 미정제 생성물을 60% EtOAc/헥산으로 용출하면서 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 N-(6-메톡시피리딘-3-일)-5-(4-메틸-6-(메틸티오)-1,3,5-트리아진-2-일)-2-(피롤리딘-1-일)피리미딘-4-아민(28mg, 0.068mmol, 19.22% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 11.74(s, 1 H); 9.45(s, 1 H); 8.49(s, 1 H); 8.13(dd, J=8.92, 2.34 Hz, 1 H); 6.77(d, J=8.77 Hz, 1 H); 3.95(s, 3 H); 3.58 - 3.76(m, 4 H); 2.59(s, 3 H); 2.57(s, 3 H); 1.93 - 2.09(m, 4 H). m/z(ESI, 양이온) 411.0(M+H)⁺.

[1298]

단계 3: 4-(4-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-2-(피롤리딘-1-일)피리미딘-5-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민

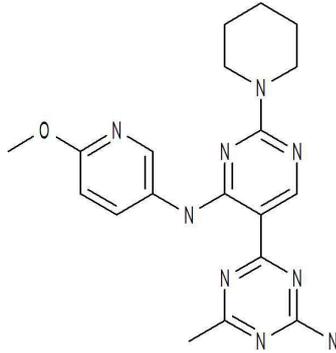
[1299]

유리 마이크로파 반응 용기에 N-(6-메톡시피리딘-3-일)-5-(4-메틸-6-(메틸티오)-1,3,5-트리아진-2-일)-2-(피롤리딘-1-일)피리미딘-4-아민(18mg, 0.044mmol), 암모니아(0.5mL, 23.11mmol)(수중 30%) 및 디옥산(1mL)를 채웠다. 상기 반응 혼합물을 교반하고 오일 욕에서 100℃에서 18시간 동안 가열하였다. 상기 용매를 진공에서 제거하고, 상기 잔류물을 EtOAc 로 용출하면서 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 4-(4-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-2-(피롤리딘-1-일)피리미딘-5-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(12mg, 0.032mmol, 72.1% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 12.03(s, 1 H); 9.30(s, 1 H); 8.48(s, 1 H); 8.15(dd, J=8.92, 2.48 Hz, 1 H); 6.76(d, J=9.06 Hz, 1 H); 5.24(s, 2 H); 3.95(s, 3 H); 3.66(dd, J=5.85, 4.09 Hz, 4 H); 2.49(s, 3 H); 2.00(t, J=6.43 Hz, 4 H). m/z(ESI, 양이온) 380.1(M+H)⁺.

[1300]

실시예 123. 4-(4-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-2-(피롤리딘-1-일)피리미딘-5-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아

민



[1301]

[1302]

단계 1: 5-요오도-N-(6-메톡시피리딘-3-일)-2-(피페리딘-1-일)피리미딘-4-아민

[1303]

유리 마이크로파 반응 용기에 2-클로로-5-요오도-N-(6-메톡시피리딘-3-일)피리미딘-4-아민(181mg, 0.499mmol), 피페리딘(0.099mL, 0.998mmol) 및 에탄올(2mL)을 채웠다. 상기 반응 혼합물을 교반하고 엠리스 옵티마이저 마이크로파 반응기(공급원: Personal Chemistry, Biotage AB, Inc., 스웨덴 업살라 소재)에서 140°C에서 20분 동안 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 물(20mL)로 희석시키며 EtOAc(2x30mL)로 추출하였다. 상기 유기 추출물을 포화 NaCl(10mL)로 세척하고 Na₂SO₄상에서 건조시켰다. 상기 용액을 여과하고 진공에서 농축시켜 상기 미정제 물질을 오렌지색 오일로서 수득하였다. 상기 미정제 생성물을 40% EtOAc/헥산으로 용출하면서 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 5-요오도-N-(6-메톡시피리딘-3-일)-2-(피페리딘-1-일)피리미딘-4-아민(189mg, 0.460mmol, 92% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 8.24(s, 1 H); 8.17(s, 1 H); 7.79(dd, J=8.84, 2.56 Hz, 1 H); 6.75(d, J=8.77 Hz, 1 H); 6.63(s, 1 H); 3.94(s, 3 H); 3.57 - 3.73(m, 4 H); 1.47 - 1.69(m, J=4.68 Hz, 6 H). m/z(ESI, 양이온) 412.0(M+H)⁺.

[1304]

단계 2: N-(6-메톡시피리딘-3-일)-5-(4-메틸-6-(메틸티오)-1,3,5-트리아진-2-일)-2-(피페리딘-1-일)피리미딘-4-아민

[1305]

유리 마이크로파 반응 용기에 5-요오도-N-(6-메톡시피리딘-3-일)-2-(피페리딘-1-일)피리미딘-4-아민(161mg, 0.391mmol), 2-메틸-4-(메틸티오)-6-(트리부틸스탄닐)-1,3,5-트리아진(168mg, 0.391mmol), 불소화세슘(119mg, 0.783mmol), 구리(I) 요오다이드(15mg, 0.078mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(45.2mg, 0.039mmol) 및 디옥산(2mL)를 채웠다. 상기 반응 혼합물을 교반하고 엠리스 옵티마이저 마이크로파 반응기(공급원: Personal Chemistry, Biotage AB, Inc., 스웨덴 업살라 소재)에서 140°C에서 30분 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 물(10mL)로 희석시키며 EtOAc(2x30mL)로 추출하였다. 상기 유기 추출물을 포화 NaCl(10mL)로 세척하고 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 상기 용액을 여과하고 진공에서 농축시켜 상기 미정제 물질을 오렌지색 고체로서 수득하였다. 상기 미정제 생성물을 40% EtOAc/헥산으로 용출하면서 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 N-(6-메톡시피리딘-3-일)-5-(4-메틸-6-(메틸티오)-1,3,5-트리아진-2-일)-2-(피페리딘-1-일)피리미딘-4-아민(36mg, 0.085mmol, 21.66% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 11.61(s, 1 H); 9.41(s, 1 H); 7.99(d, J=8.48 Hz, 1 H); 6.77(d, J=8.77 Hz, 1 H); 3.95(s, 3 H); 3.78 - 3.91(m, 4 H); 2.59(s, 3 H); 2.56(s, 3 H); 1.56 - 1.78(m, J=2.63 Hz, 6 H). m/z(ESI, 양이온) 425.0(M+H)⁺.

[1306]

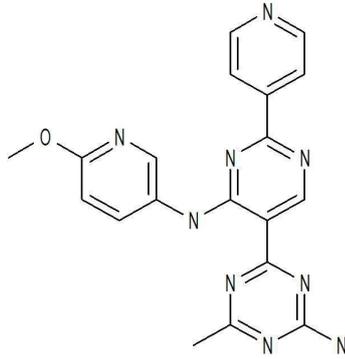
단계 3: 4-(4-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-2-(피페리딘-1-일)피리미딘-5-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민

[1307]

유리 마이크로파 반응 용기에 N-(6-메톡시피리딘-3-일)-5-(4-메틸-6-(메틸티오)-1,3,5-트리아진-2-일)-2-(피페리딘-1-일)피리미딘-4-아민(22mg, 0.052mmol), 암모니아(0.5mL, 수증 30%) 및 디옥산(2mL)을 채웠다. 상기 반응 혼합물을 교반하고 오일 욕에서 100°C에서 23시간 동안 가열하였다. 상기 용매를 진공에서 제거하고, 상기 잔류물을 EtOAc로 용출하면서 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 4-(4-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-2-(피페리딘-1-일)피리미딘-5-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(18mg, 0.046mmol, 88% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 11.88(s, 1 H); 9.27(s, 1 H); 8.35(s, 1 H); 7.97 - 8.06(m, J=8.18, 1.46 Hz, 1 H); 6.76(d, J=8.92 Hz, 1 H); 5.21(s, 2 H); 3.95(s, 3 H); 3.83(s, 4 H); 2.48(s, 3 H); 1.57 - 1.76(m, 6

H). m/z(ESI, 양이온) 394.1(M+H)⁺.

[1308] 실시예 124. 4-(4-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-2-(피리딘-4-일)피리미딘-5-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민



[1309]

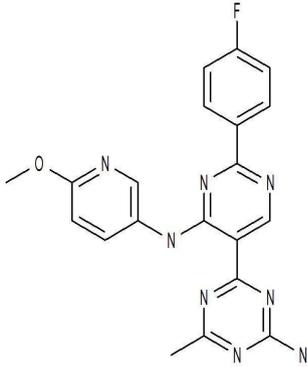
[1310] 단계 1: N-(6-메톡시피리딘-3-일)-5-(4-메틸-6-(메틸티오)-1,3,5-트리아진-2-일)-2-(피리딘-4-일)피리미딘-4-아민

[1311] 디옥산(1mL) 중의 2-클로로-N-(6-메톡시피리딘-3-일)-5-(4-메틸-6-(메틸티오)-1,3,5-트리아진-2-일)피리미딘-4-아민(38mg, 0.101mmol), 피리딘-4-보론산(14.91mg, 0.121mmol), 디클로로 1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센 팔라듐(II)(8.26mg, 10.11 μmol) 및 탄산세슘(39mg, 0.121mmol)의 혼합물을 100℃에서 1시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 상기 반응 혼합물을 포화 NH₄Cl(10mL)로 희석하고 EtOAc(2x20mL)로 추출하였다. 상기 유기 추출물을 포화 NaCl(5mL)로 세척하고 Na₂SO₄상에서 건조시켰다. 상기 용액을 여과하고 진공에서 농축시켜 상기 미정제 생성물을 오렌지색 고체로서 수득하였다. 상기 미정제 생성물을 10% MeOH/EtOAc로 용출하면서 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 N-(6-메톡시피리딘-3-일)-5-(4-메틸-6-(메틸티오)-1,3,5-트리아진-2-일)-2-(피리딘-4-일)피리미딘-4-아민(11mg, 0.026mmol, 26.0% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 11.69(s, 1 H); 9.78(s, 1 H); 8.62 - 9.02(m, 2 H); 8.46(s, 1 H); 8.29 - 8.43(m, 1 H); 8.24(d, J=4.53 Hz, 1 H); 8.04 - 8.14(m, 1 H); 6.79 - 6.93(m, 1 H); 5.30(s, 2 H); 4.00(s, 3 H); 2.69(s, 3 H); 2.67(s, 3 H). m/z(ESI, 양이온) 419.1(M+H)⁺.

[1312] 단계 2: 4-(4-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-2-(피리딘-4-일)피리미딘-5-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민

[1313] 유리 마이크로파 반응 용기에 N-(6-메톡시피리딘-3-일)-5-(4-메틸-6-(메틸티오)-1,3,5-트리아진-2-일)-2-(피리딘-4-일)피리미딘-4-아민(8mg, 0.019mmol), 암모니아(0.5mL, 23.11mmol)(수중 30%) 및 디옥산(1mL)를 채웠다. 상기 반응 혼합물을 교반하고 엠리스 옵티마이저 마이크로파 반응기(공급원: Personal Chemistry, Biotage AB, Inc., 스웨덴 업살라 소재)에서 100℃에서 18시간 동안 가열하였다. 상기 용매를 진공에서 제거하고, 상기 잔류물을 10% MeOH/EtOAc로 용출하면서 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 4-(4-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-2-(피리딘-4-일)피리미딘-5-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(4mg, 10.33 μmol, 54.0% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR(300 MHz, d₆-DMSO) δ 11.96(s, 1 H); 8.77(d, J=5.12 Hz, 1 H); 8.59(s, 1 H); 8.21(dd, J=9.06, 2.34 Hz, 1 H); 8.15(d, J=5.12 Hz, 1 H); 7.99(s, 1 H); 7.82(s, 1 H); 6.96(d, J=8.77 Hz, 1 H); 3.90(s, 2 H); 2.45(s, 3 H). m/z(ESI, 양이온) 388.1(M+H)⁺.

[1314] 실시예 125. 4-(2-(4-플루오로페닐)-4-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리미딘-5-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민



[1315]

[1316]

단계 1: 2-(4-플루오로페닐)-N-(6-메톡시피리딘-3-일)-5-(4-메틸-6-(메틸티오)-1,3,5-트리아진-2-일)피리미딘-4-아민

[1317]

디옥산(3mL) 및 물(0.5mL) 중의 2-클로로-N-(6-메톡시피리딘-3-일)-5-(4-메틸-6-(메틸티오)-1,3,5-트리아진-2-일)피리미딘-4-아민(38mg, 0.101mmol), 4-플루오로벤젠보론산(16.98mg, 0.121mmol), 디클로로 1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센 팔라듐(II)(8.26mg, 10.11 μmol) 및 탄산세슘(66mg, 0.202mmol)의 혼합물을 100°C에서 1시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 상기 반응 혼합물을 포화 NH₄Cl(5mL)로 희석하고 EtOAc(2x30mL)로 추출하였다. 상기 유기 추출물을 포화 NaCl(5mL)로 세척하고 Na₂SO₄상에서 건조시켰다. 상기 용액을 여과하고 진공에서 농축시켜 상기 미정제 물질을 오렌지색 고체로서 수득하였다. 상기 미정제 생성물을 30% EtOAc/헥산으로 용출하면서 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 2-(4-플루오로페닐)-N-(6-메톡시피리딘-3-일)-5-(4-메틸-6-(메틸티오)-1,3,5-트리아진-2-일)피리미딘-4-아민(23mg, 0.053mmol, 52.2% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 11.64(s, 1 H); 9.73(s, 1 H); 8.39 - 8.50(m, 3 H); 8.11(dd, J=8.77, 2.48 Hz, 1 H); 7.16(t, J=8.62 Hz, 2 H); 6.87(d, J=8.92 Hz, 1 H); 4.00(s, 3 H); 2.67(d, J=4.38 Hz, 6 H). m/z(ESI, 양이온) 436.1(M+H)⁺.

[1318]

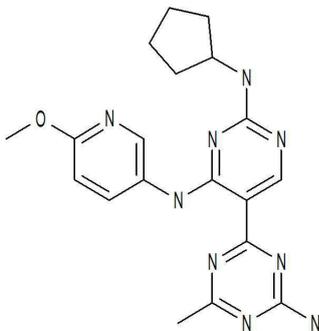
단계 2: 4-(2-(4-플루오로페닐)-4-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리미딘-5-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민

[1319]

유리 마이크로파 반응 용기에 2-(4-플루오로페닐)-N-(6-메톡시피리딘-3-일)-5-(4-메틸-6-(메틸티오)-1,3,5-트리아진-2-일)피리미딘-4-아민(12mg, 0.028mmol), 암모니아(0.5mL, 수증 30%) 및 디옥산(1mL)를 채웠다. 상기 반응 혼합물을 교반하고 오일 욕에서 100°C에서 17시간 동안 가열하였다. 상기 용매를 진공에서 제거하고, 상기 잔류물을 80% EtOAc/헥산으로 용출하면서 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 4-(2-(4-플루오로페닐)-4-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리미딘-5-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민을 수득하였다. ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 9.60(s, 1 H); 8.35 - 8.54(m, 3 H); 8.12(dd, J=8.84, 2.41 Hz, 1 H); 7.15(t, J=8.62 Hz, 2 H); 6.86(d, J=8.92 Hz, 1 H); 5.44(s, 2 H); 3.99(s, 3 H); 2.56(s, 3 H). m/z(ESI, 양이온) 405.0(M+H)⁺.

[1320]

실시예 126. 5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-N₂-사이클로펜틸-N₄-(6-메톡시피리딘-3-일)피리미딘-2,4-디아민



[1321]

[1322]

단계 1: N₂-사이클로펜틸-5-요오도-N₄-(6-메톡시피리딘-3-일)피리미딘-2,4-디아민

[1323]

유리 마이크로파 반응 용기에 2-클로로-5-요오도-N-(6-메톡시피리딘-3-일)피리미딘-4-아민(181mg, 0.499mmol),

사이클로펜틸아민(85mg, 0.998mmol) 및 에탄올(3mL)를 채웠다. 상기 반응 혼합물을 교반하고 엠리스 옵티마이저 마이크로파 반응기(공급원: Personal Chemistry, Biotage AB, Inc., 스웨덴 업살라 소재)에서 140℃에서 30분 동안 교반하였다. 상기 용매를 진공에서 제거하고, 상기 잔류물을 50% EtOAc/헥산으로 용출하면서 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 N2-사이클로펜틸-5-요오도-N4-(6-메톡시피리딘-3-일)피리미딘-2,4-디아민(188mg, 0.457mmol, 92% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 8.30(s, 1 H); 8.14(s, 1 H); 7.82(d, J=10.38 Hz, 1 H); 6.75(d, J=8.92 Hz, 1 H); 6.66(s, 1 H); 4.79 - 4.96(m, 1 H); 4.10(dd, J=13.15, 4.53 Hz, 1 H); 3.94(s, 3 H); 1.97(dd, J=11.62, 5.19 Hz, 2 H); 1.56 - 1.78(m, 4 H); 1.35 - 1.50(m, 2 H). m/z(ESI, 양이온) 412.0(M+H)⁺.

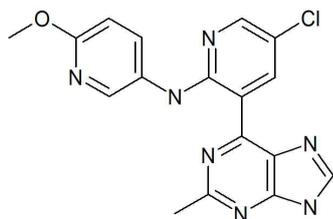
[1324] 단계 2: N2-사이클로펜틸-N4-(6-메톡시피리딘-3-일)-5-(4-메틸-6-(메틸티오)-1,3,5-트리아진-2-일)피리미딘-2,4-디아민

[1325] 유리 마이크로파 반응 용기에 N2-사이클로펜틸-5-요오도-N4-(6-메톡시피리딘-3-일)피리미딘-2,4-디아민(145mg, 0.353mmol), 2-메틸-4-(메틸티오)-6-(트리부틸스테인)-1,3,5-트리아진(152mg, 0.353mmol), 구리(I) 요오다이드(14mg, 0.071mmol), 불소화세슘(107mg, 0.705mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(40.7mg, 0.035mmol) 및 디옥산(3mL)를 채웠다. 상기 반응 혼합물을 교반하고 엠리스 옵티마이저 마이크로파 반응기(공급원: Personal Chemistry, Biotage AB, Inc., 스웨덴 업살라 소재)에서 140℃에서 20분 동안 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 물(10mL)로 희석시키며 EtOAc(2x30mL)로 추출하였다. 상기 유기 추출물을 포화 NaCl(5mL)로 세척하고 Na₂SO₄상에서 건조시켰다. 상기 용액을 여과하고 진공에서 농축시켜 상기 미정제 물질을 흑색 고체로서 수득하였다. 상기 미정제 생성물을 50% EtOAc/헥산으로 용출하면서 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 N2-사이클로펜틸-N4-(6-메톡시피리딘-3-일)-5-(4-메틸-6-(메틸티오)-1,3,5-트리아진-2-일)피리미딘-2,4-디아민(52mg, 0.122mmol, 34.7% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 11.46 - 11.87(m, 1 H); 9.15 - 9.62(m, 1 H); 8.26 - 8.63(m, 1 H); 7.84 - 8.26(m, 1 H); 6.77(d, J=8.77 Hz, 1 H); 5.11 - 5.52(m, 1 H); 4.12 - 4.56(m, 1 H); 3.95(s, 3 H); 2.59(d, J=6.87 Hz, 6 H); 1.87 - 2.21(m, 2 H); 1.56 - 1.87(m, 4 H). m/z(ESI, 양이온) 425.1(M+H)⁺.

[1326] 단계 3: 5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-N2-사이클로펜틸-N4-(6-메톡시피리딘-3-일)피리미딘-2,4-디아민

[1327] 유리 마이크로파 반응 용기에 N2-사이클로펜틸-N4-(6-메톡시피리딘-3-일)-5-(4-메틸-6-(메틸티오)-1,3,5-트리아진-2-일)피리미딘-2,4-디아민(36mg, 0.085mmol), 암모니아(0.5mL, 23.11mmol) 및 디옥산(2mL)를 채웠다. 상기 반응 혼합물을 교반하고 오일 욕에서 100℃에서 24시간 동안 가열하였다. 상기 용매를 진공에서 제거하고, 상기 잔류물을 EtOAc로 용출하면서 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-N2-사이클로펜틸-N4-(6-메톡시피리딘-3-일)피리미딘-2,4-디아민(28mg, 0.071mmol, 84% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 11.99(s, 1 H); 9.21(s, 1 H); 8.29 - 8.56(m, 1 H); 8.19(s, 1 H); 6.76(d, J=8.92 Hz, 1 H); 5.26(s, 3 H); 4.25(s, 1 H); 3.95(s, 3 H); 2.49(s, 3 H); 2.04(s, 2 H); 1.34 - 1.87(m, 6 H). m/z(ESI, 양이온) 394.1(M+H)⁺.

[1328] 실시예 127. 5-클로로-N-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)피리딘-2-아민

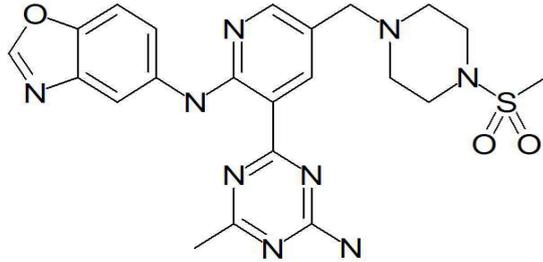


[1329]

[1330] 상기 표제 화합물은 실시예 62에 기술된 과정에 따라 제조되며, 상기 퓨린의 탈보호는 다음과 같이 수행된다. 유리 마이크로파 반응 용기에 THF(2mL) 중의 5-클로로-N-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(2-메틸-9-(테트라하이드로 2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-일)피리딘-2-아민(0.100g, 0.221mmol) 및 1.0M 염산(1.106mL, 1.106mmol)를 채웠다.

상기 반응 혼합물을 교반하고 디스커버 모델 마이크로파 반응기(공급원: CEM, 미국 노쓰 캐롤라이나주 매튜스 소재)에서 100℃에서 10분 동안 가열하였다(100와트, 파워맥스 특성 작동). 상기 혼합물을 DCM으로 희석하고 1N NaOH를 사용하여 염기성(pH 약 12)이 되게 하고 상기 혼합물을 10분 동안 교반하였다. 상기 침전물을 여과에 의해 수집하고 디에틸 에테르로 세척하여 5-클로로-N-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)피리딘-2-아민(0.060g, 0.163mmol, 73.7% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, d6-DMSO) δ 13.83(s, 1 H); 10.24(s, 1 H); 8.54(s, 1 H); 8.18(s, 2 H); 8.06(s, 1 H); 3.85(s, 3 H); 2.73(s, 3 H); 1.62(s, 2 H). m/z(ESI, 양이온) 367.9(M+H)⁺.

[1331] 실시예 128. N-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-((4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메틸)피리딘-2-일)벤조[d]옥사졸-5-아민



[1332]

[1333] 단계 1: 3급-부틸 4-((5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-플루오로피리딘-3-일)메틸)피페라진-1-카복실레이트

[1334] 마이크로파 바이알(80mL)에 4-클로로-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(2.496g, 6.49mmol), 5-((4-(3급-부톡시카보닐)피페라진-1-일)메틸)-2-플루오로피리딘-3-일보론산(2.000g, 5.90mmol), 칼륨 아세테이트(1.777g, 18.10mmol), Am-Phos(0.403g, 0.649mmol), 디옥산(20mL) 및 물(3.00mL, 167mmol)을 채웠다. 상기 바이알을 CEM 보이이저(Voyager) 마이크로파(대규모 유닛)에서 25분 동안 120℃에서 가열하면서 100와트의 에너지가 파워맥스(동시 가열 및 냉각 기술)를 통해 공급되었다. 상기 반응 혼합물을 물(15mL)로 희석시키며 클로로포름 (3x50mL)으로 추출하였다. 상기 유기 추출물을 합하고 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 상기 용액을 여과하고 진공에서 농축시켜 상기 미정제 생성물을 황색 오일로서 수득하였다. 상기 미정제 생성물을 실리카 겔의 플러그 상에 흡착시키고, 45분에 걸쳐서 10% 내지100% 에틸 아세테이트/헥산의 구배를 사용하여 실리사이클 실리아셉(SiliaSep) 예비 충전된 실리카 겔 컬럼(220g)을 통한 크로마토그래피에 의해 정제하여 3급-부틸 4-((5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-플루오로피리딘-3-일)메틸)피페라진-1-카복실레이트(3.000g, 4.66mmol, 79% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, d6-DMSO) δ 8.50(dd, J=9.39, 2.35 Hz, 1 H); 8.28(d, J=1.37 Hz, 1 H); 7.25(d, J=8.61 Hz, 4 H); 6.89(dd, J=11.15, 8.61 Hz, 4 H); 6.70 - 6.81(m, 1 H); 4.77(d, J=4.69 Hz, 4 H); 3.65 - 3.82(m, 6 H); 3.58(s, 2 H); 3.24 - 3.37(m, 4 H); 2.47(s, 3 H); 2.28 - 2.38(m, 4 H); 1.33 - 1.50(m, 9 H). m/z(ESI, 양이온) 644.2(M+H)⁺.

[1335] 단계 2: 4-(2-플루오로-5-((4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메틸)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민

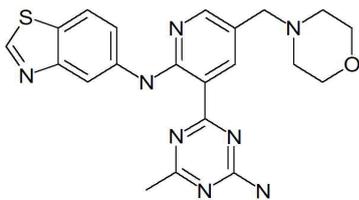
[1336] 유리 마이크로파 반응 용기(80mL)에 1,2-디클로로에탄(20mL) 중의 3급-부틸 4-((5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-플루오로피리딘-3-일)메틸)피페라진-1-카복실레이트(3.000g, 4.66mmol) 및 트리플루오로아세트산(5.39mL, 69.9mmol)을 채웠다. 상기 반응 혼합물을 교반하고 CEM 보이이저 모델(대규모 유닛)에서 5분 동안 80℃에서 가열하였다(100와트, 파워맥스 특성 작동). 상기 혼합물을 진공에서 농축시켜 가능한 많은 잔여 TFA를 제거하였다. 상기 미정제 혼합물(3.4g)을 THF(30mL)에 용해시키고 -20℃로 냉각시킨 다음, 탄산나트륨(4.94g, 46.6mmol)을 상기 혼합물에 첨가하였다. 10분 후, 메탄설포닐 클로라이드(3.63mL, 46.6mmol)를 한 방울씩 첨가하였다. 상기 한 방울씩 첨가 후, 상기 혼합물을 주변 온도로 밤새 서서히 가온하였다. 상기 혼합물을 DCM 및 물(30mL)로 희석하였다. 상기 반응 혼합물을 CH₂Cl₂(3x20mL)로 추출하였다. 상기 조합된 유기 추출물을 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 상기 용액을 여과하고 진공에서 농축시켜 미정제 생성물을 황갈색 오일로서 수득하였다. 이를 30분에 걸친 헥산 중의 10% 내지100% EtOAc의 구배에 이어서 20분에 걸친 1% 내지15% MeOH의 구배로 용출시키면서 실리사이클 실리셉 예비 충전된 실리카 겔 컬럼(120 gram)을 통해 크로마토그래피에 의해 정제하여 4-(2-플루오로-5-((4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메틸)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡

시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(1.702g, 2.74mmol, 58.7% 수율)을 밝은 황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 8.46(dd, J=9.00, 2.15 Hz, 1 H); 8.24(d, J=1.37 Hz, 1 H); 7.23(dd, J=8.51, 6.94 Hz, 4 H); 6.86(t, J=8.71 Hz, 4 H); 4.81(d, J=1.96 Hz, 4 H); 3.81(d, J=6.26 Hz, 6 H); 3.60(s, 2 H); 3.23(s, 4 H); 2.74 - 2.80(m, 3 H); 2.56 - 2.61(m, 4 H); 2.55(s, 3 H). m/z(ESI, 양이온) 622.1(M+H)⁺.

[1337] 단계 3: N-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-((4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메틸)피리딘-2-일)벤조[d]옥사졸-5-아민

[1338] THF(20mL) 중의 4-(2-플루오로-5-((4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메틸)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(0.900g, 1.448mmol) 및 벤조[d]옥사졸-5-아민(0.388g, 2.90mmol)의 혼합물을 -20℃로 냉각시키고 THF(5.07mL, 5.07mmol) 중의 1.0M 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드로 한 방울씩 첨가하여 처리하였다. 상기 혼합물을 주변 온도로 서서히 가온하였다. 상기 반응 혼합물을 물(50mL)로 희석시키며 CH₂Cl₂(3x50mL)로 추출하였다. 상기 조합된 유기 추출물을 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 상기 용액을 여과하고 농축시켜 상기 미정제 생성물을 황갈색 고체로서 수득하였다. 이를 30분에 걸친 CH₂Cl₂ 중의 0% 내지 10% MeOH의 구배로 용출시키면서 실리사이클 실라셉 예비 충전된 실리카 겔 컬럼(120g)을 통해 크로마토그래피에 의해 정제하여 N-(3-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-((4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메틸)피리딘-2-일)벤조[d]옥사졸-5-아민을 황갈색 오일로서 수득하였다. 이를 트리플루오로아세트산(7.75mL, 101mmol) 중의 트리플루오로메탄설포산(0.916mL, 10.32mmol)으로 처리하고 70℃에서 20분 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 주변 온도로 냉각시키고 진공에서 농축시켰다. 상기 미정제 잔류물을 DCM(20mL)으로 희석하고 중탄산나트륨(10g)으로 중화시켰다. 상기 혼합물을 10분 동안 격렬하게 교반하였다. 이어서, 물(10mL)을 한 방울씩 첨가하고 5분 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 미세 프리트화 깔대기를 통해 여과하였다. 상기 수집된 고체를 물로 세정하여 중탄산나트륨을 씻어 냈다. 상기 황색 고체를 디에틸 에테르로 세척하고 고온 DMF으로부터 재결정화하여 N-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-((4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메틸)피리딘-2-일)벤조[d]옥사졸-5-아민(0.300g, 0.605mmol, 46.9% 수율)을 밝은 황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO) δ 12.11(s, 1 H); 8.68(s, 2 H); 8.50(s, 1 H); 8.29(s, 1 H); 7.90(s, 1 H); 7.72(d, J=11.35 Hz, 3 H); 3.51(s, 2 H); 3.12(s, 4 H); 2.87(s, 3 H); 2.50(m, 7 H). m/z(ESI, 양이온) 496.1(M+H)⁺.

[1339] 실시예 129. N-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-(모르폴리노메틸)피리딘-2-일)벤조[d]티아졸-5-아민



[1340] 단계 1: 5-(브로모메틸)-2-플루오로피리딘

[1342] 사염화탄소(100mL) 중의 2-플루오로-5-메틸-피리딘(15.00mL, 135mmol), N-브로모석신이미드(24.03g, 135mmol) 및 벤조일 퍼옥사이드(1.635g, 6.75mmol)의 혼합물을 환류에서 2.5시간 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 냉각시키고 중간-프리트화 깔대기를 통해 여과하였다. 상기 고체를 DCM(3x50mL)으로 세정하였다. 상기 여과물을 농축시켜 5-(브로모메틸)-2-플루오로피리딘(25.7g, 135mmol, 100% 수율)을 오렌지색 오일로서 수득하였다. m/z(ESI, 양이온) 191.9(M+H)⁺. 상기 혼합물을 추가의 정제 없이 상기 합성의 후속 단계에서 바로 사용하였다.

[1343] 단계 2: 4-((6-플루오로피리딘-3-일)메틸)모르폴린

[1344] THF(30mL) 중의 5-(브로모메틸)-2-플루오로피리딘(26.000g, 137mmol)의 용액을 -30℃로 냉각시키고, 모르폴린(17.88mL, 205mmol)을 서서히 첨가하였다. 5분 후, 트리에틸아민(57.2mL, 410mmol)을 서서히 첨가하였다. 첨가 후, 상기 냉각 욕을 제거하고, 상기 혼합물을 주변 온도로 가온하였다. 30분 후, 상기 혼합물을 미세-프리트화 깔대기를 통해 여과하고, 상기 여과액을 농축시켜 오렌지색 오일을 수득하였다. 상기 미정제 물질을 50분에 걸쳐 헥산 중의 0% 내지 100% EtOAc의 구배로 용출시키면서 튜슨 인스트루먼트즈(Thompson Instruments) 예비 충

전된 실리카 겔(330 gram) 컬럼을 통한 크로마토그래피에 의해 정제하여 4-((6-플루오로피리딘-3-일)메틸)모르폴린(15.767g, 80mmol, 58.7% 수율)을 오렌지색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 8.13(s, 1 H); 7.79(td, J=8.07, 2.45 Hz, 1 H); 6.90(dd, J=8.31, 2.84 Hz, 1 H); 3.67 - 3.72(m, 4 H); 3.49(s, 2 H); 2.39 - 2.48(m, 4 H). m/z(ESI, 양이온) 197.1(M+H)⁺.

[1345] 단계 3: 2-플루오로-5-(모르폴리노메틸)피리딘-3-일보론산

[1346] 테트라하이드로푸란(66mL) 중의 디이소프로필아민(13.51mL, 96mmol)의 용액을 -40℃에서 헥산(48.2mL, 96mmol) 중의 2.0 M n-부틸 리튬으로 처리하고 1시간 동안 교반하였다. 상기 생성된 LDA 용액을 -78℃로 냉각시키고, THF(50mL) 중의 4-((6-플루오로피리딘-3-일)메틸)모르폴린(15.767g, 80mmol)의 용액을 20분에 걸쳐서 캐놀라를 통해 첨가하였다. 상기 진적색 혼합물을 -78℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. THF(22mL) 중의 트리아소프로필 보레이트(27.7mL, 121mmol)의 용액을 서서히 첨가하였다. 상기 생성된 혼합물을 -78℃에서 30분 동안 교반한 다음, 냉각 욕을 제거하고, 상기 반응 혼합물을 실온으로 가온하였다. 상기 혼합물을 1N NaOH(수성)(50mL)로 퀴칭시키고 교반하였다. 상기 수성층을 분리시키고, 상기 유기 층을 1N NaOH(2x20mL)로 추출하였다. 상기 조합된 수성층을 산성(pH 5 내지 약 6)이 될 때까지 5N HCl로 조심스럽게 산성화시키고, 상기 생성된 탁한 혼합물을 EtOAc(3x100mL)로 추출하였다. 상기 수성층을 동결건조시켰다. 상기 생성된 1:1MeOH/DCM으로 희석하고 초음파발생기 내에 5분 동안 두었다. 상기 혼합물을 미세-프릿화 깔대기를 통해 여과하였다. 상기 여과물을 농축시켜 2-플루오로-5-(모르폴리노메틸)피리딘-3-일보론산(19.000g, 79mmol, 99% 수율)을 황갈색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, d4-MeOH) δ 8.46(s, 1 H); 8.32(d, J=6.06 Hz, 1 H); 4.42(s, 2 H); 3.82 - 4.00(m, 4 H); 3.23 - 3.36(m, 4 H); 2.01(s, 1 H). m/z(ESI, 양이온)241.1(M+H)⁺.

[1347] 단계 4: 4-(2-플루오로-5-(모르폴리노메틸)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민

[1348] 디옥산(40mL) 및 물(3.00mL, 167mmol) 중의 4-클로로-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(8.82g, 22.91mmol), 2-플루오로-5-(모르폴리노메틸)피리딘-3-일보론산(5.000g, 20.83mmol), 칼륨 아세테이트(6.28g, 63.9mmol) 및 Am-Phos(1.036g, 1.666mmol)의 혼합물을 CEM 보이저 마이크로파(대규모 유닛)에서 25분 동안 120℃에서 가열하면서 100와트의 에너지를 파워맥스(동시 가열 및 냉각 기술)를 통해 공급하였다. 상기 반응 혼합물을 포화 수성 중탄산나트륨 용액(50mL)으로 희석하고 CHCl₃(3x100mL)으로 추출하였다. 상기 유기 추출물을 조합하고 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 상기 용액을 여과하고 농축시켜 미정제 생성물을 황색 오일로서 수득하였다. 이를 40분에 걸친 0-100% 에틸 아세테이트/헥산의 구배에 이어서 30분에 걸친 1-20% 메탄올/디클로로메탄의 구배를 사용하는 실리사이클 실라셉 예비 충전된 실리카 겔 컬럼(330g)을 통한 크로마토그래피에 의해 정제하여 황갈색 오일을 수득하였다. 이를 DCM 및 디에틸 에테르로 트리터레이션하고, 상기 혼합물을 여과하였다. 상기 여과물을 농축시켜 4-(2-플루오로-5-(모르폴리노메틸)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(2.615g, 4.80mmol, 23% 수율)을 담황색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 8.13(d, J=1.56 Hz, 1 H); 7.79(td, J=7.97, 2.05 Hz, 1 H); 7.22(dd, J=8.61, 7.04 Hz, 4 H); 6.81 - 6.92(m, 4 H); 4.82(d, J=3.33 Hz, 2 H); 3.76 - 3.86(m, 4 H); 3.70(ddd, J=9.54, 4.99, 4.84 Hz, 4 H); 3.45 - 3.57(m, 6 H); 2.55(s, 3 H); 2.46(dq, J=12.79, 4.41 Hz, 4 H). m/z(ESI, 양이온) 545.2(M+H)⁺.

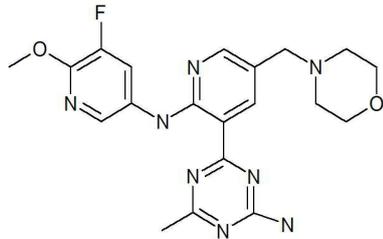
[1349] 단계 5: N-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-(모르폴리노메틸)피리딘-2-일)벤조[d]티아졸-5-아민

[1350] THF(10mL) 중의 4-(2-플루오로-5-(모르폴리노메틸)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(0.500g, 0.918mmol) 및 벤조[d]티아졸-5-아민(0.276g, 1.836mmol)의 혼합물을 -20℃로 냉각시키고 THF(3.21mL, 3.21mmol) 중의 1.0M 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드로 한 방울씩 첨가하여 처리하였다. 상기 혼합물을 서서히 주변 온도로 가온하면서 불활성 대기하에 1시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 물(50mL)로 희석시키며 CHCl₃(3x50mL)로 추출하였다. 상기 조합된 유기 추출물을 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 상기 용액을 여과하고 농축시켜 상기 미정제 생성물을 황갈색 고체로서 수득하였다. 이를 30분에 걸친 헥산 중의 10% 내지 100% EtOAc의 구배에 이어서 25분에 걸친 1-20% MeOH/DCM의 구배로 용출시키는 실리사이클 실라셉 예비 충전된 실리카 겔 컬럼(80g)을 통한 크로마토그래피에 의해 정제하여 상기 비스-PMB 보호된 물질(0.437g)을 황갈색 오일로서 수득하였다. 이를 트리플루오로아세트산(1.8mL, 23.36mmol) 및 트리플루오로메탄술폰산(0.2mL, 2.252mmol)의 혼합물로 처리하고, 상기 생성된 용액을 70℃에서 20분 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 주변 온

도로 냉각시키고 농축시켜 황갈색 오일을 수득하였다. 상기 혼합물을 DCM(10mL) 중에 용해시키고 5분 동안 교반한 다음, 탄산나트륨(2.5g)을 상기 혼합물에 서서히 첨가하고 20분 동안 격렬하게 교반하였다. 상기 고체를 여과에 의해 수집하고 디클로로메탄(2x30mL)에 이어서 물(3x20mL)로 세정하였다. 상기 고체를 건조시켜 N-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-(모르폴리노메틸)피리딘-2-일)벤조[d]티아졸-5-아민(0.155g,

0.357mmol, 38.9% 수율)을 황갈색 고체로서 수득하였다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, d6-DMSO) δ 12.25(s, 1 H); 9.36(s, 1 H); 8.91(s, 1 H); 8.76(s, 1 H); 8.33(s, 1 H); 8.06(d, J=8.80 Hz, 1 H); 7.94(s, 1 H); 7.80(s, 2 H); 3.58(s, 4 H); 3.46(s, 2 H); 2.44 - 2.54(m, 3 H); 2.39(s, 4 H). m/z (ESI, 양이온) 435(M+H) $^+$.

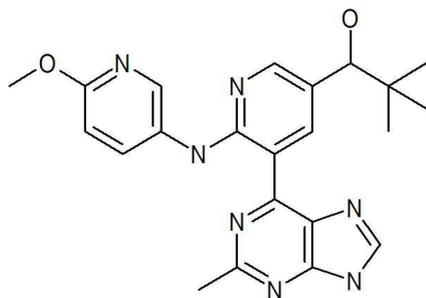
[1351] 실시예 130. 4-(2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(모르폴리노메틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민



[1352]

[1353] THF(20mL) 중의 4-(2-플루오로-5-(모르폴리노메틸)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(0.500g, 0.918mmol) 및 5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-아민(0.261g, 1.836mmol)의 혼합물을 -20°C로 냉각시키고, 한 방울씩 첨가된 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드(3.21mL, 3.21mmol)의 1.0M 용액으로 처리하였다. 상기 혼합물을 1시간에 걸쳐서 주변 온도로 서서히 가온하였다. 상기 반응 혼합물을 물(50mL)로 희석시키며 CH_2Cl_2 (3x50mL)로 추출하였다. 상기 조합된 유기 추출물을 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축시켜 상기 미정제 생성물을 황갈색 고체로서 수득하였다. 이를 30분에 걸친 헥산 중의 0% 내지 100% EtOAc의 구배로 용출시키는 실리카겔 실리아셉 예비 충전된 실리카 겔 컬럼(80g)을 통한 크로마토그래피에 의해 정제하여 4-(2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(모르폴리노메틸)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(0.095g)을 황갈색 오일로서 수득하였다. 이를 트리플루오로아세트산(1.8mL, 23.36mmol) 및 트리플루오로메탄설폰산(0.2mL, 2.252mmol)로 처리하고 70°C에서 20분 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 주변 온도로 냉각시키고 농축시켜 황갈색 오일을 수득하였다. 이를 DCM(10mL) 중에 용해시키고 5분 동안 교반한 다음, 탄산나트륨(1.6g)을 상기 혼합물에 서서히 첨가하고 20분 동안 격렬하게 교반하였다. 상기 혼합물을 여과하고 농축시켰다. 상기 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고 여과하였다. 상기 여과물을 농축시키고, 상기 잔류물을 디에틸 에테르(20mL)로 희석하고 초음파발생기 속에 2분 동안 두었다. 상기 침전물을 여과에 의해 수집하였다. 상기 고체를 고온 에틸 아세테이트로부터 재결정화하여 4-(2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(모르폴리노메틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(0.025g, 0.059mmol, 6.39% 수율)을 황갈색 고체로서 수득하였다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, d6-DMSO) δ 11.94(s, 1 H); 8.72(s, 1 H); 8.41(s, 1 H); 8.36(d, J=12.91 Hz, 1 H); 8.24(s, 1 H); 7.90(s, 1 H); 7.75(s, 1 H); 3.93(s, 3 H); 3.57(s, 4 H); 3.43(s, 2 H); 2.44(s, 7 H). m/z (ESI, 양이온) 427(M+H) $^+$.

[1354] 실시예 131. 1-(6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(2-메틸-9-(테트라하이드로피란-2-일)-9H-퓨린-6-일)피리딘-3-일)-2,2-디메틸프로판-1-올

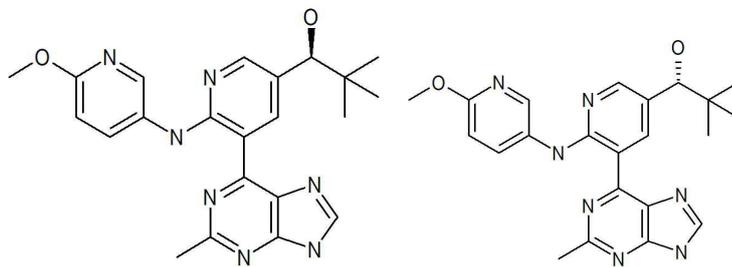


[1355]

[1356] 6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(2-메틸-9-(테트라하이드로피란-2-일)-9H-퓨린-6-일)니코틴알데히드(95.0m

g, 0.213mmol)를 THF(2.5mL)에 용해시키고, 상기 플라스크를 빙수욕에서 냉각시켰다. 이어서, 3급-부틸마그네슘 클로라이드(테트라하이드로푸란 중의 1.0M 용액, 0.60mL, 0.60mmol)를 시린지를 통해 첨가하면 상기 반응물이 적색이 되었다. 상기 반응물을 질소하에 교반하면서 실온으로 가온하고, 70분 후 상기 반응물을 MeOH(1.0mL) 및 5N HCl(0.50mL)로 처리하였다. 상기 플라스크에 환류 응축기를 장착하고 예열된 오일욕(약 50 °C)에 넣고, 1시간 동안 계속 교반하였다. 이어서, 상기 반응물을 실온으로 냉각시키고, MeOH로 희석하며 농축시키고 제조용 HPLC(100mL/min의 총 유속으로 28분에 걸친 10% 내지 100% MeCN /0.1% TFA를 갖는 물)에 의해 정제하여 1-(6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(2-메틸-9-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-일)피리딘-3-일)-2,2-디메틸프로판-1-올(45.9mg, 97.4% 순도, 52% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR(d6-DMSO, 400 MHz) δ 12.62(br s, 1 H), 9.61(s, 1 H), 8.63(s, 1 H), 8.53(d, J = 2.74 Hz, 1 H), 8.21-8.14(m, 2 H), 6.88(d, J = 9.0 Hz, 1 H), 4.31(s, 1 H), 3.86(s, 3 H), 2.85(s, 3 H), 0.91(s, 9 H). m/z(ESI, 양이온) 420(M+H)⁺.

[1357] 실시예 132 및 133. (1S)-1-(6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(2-메틸-9-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-일)피리딘-3-일)-2,2-디메틸프로판-1-올 및 (1R)-1-(6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(2-메틸-9-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-일)피리딘-3-일)-2,2-디메틸프로판-1-올



[1358]

[1359] 1-(6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(2-메틸-9-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-일)피리딘-3-일)-2,2-디메틸프로판-1-올(실시예 131)의 이성체들의 혼합물은 키랄성 SFC 제조용 크로마토그래피를 사용하여 정제하였다. 하기 조건이 사용되었다:

- [1360] 컬럼: IC (250 x 21mm, 5 μm) x 2
- [1361] 이동 상: 65:35(A:B)
- [1362] A: 액체 CO₂
- [1363] B: 메탄올(0.2% DEA)
- [1364] 유속: 50mL/min
- [1365] 오븐/컬럼 온도: 40°C
- [1366] 약 2 mg/주입
- [1367] 상기 2개의 에난티오머를 함유하는 2개의 별개의 피크를 수집하고 농축시키며 고진공하에 건조하여 상기 2개의 에난티오머를 수득하였다.

[1368] 제1 용출 피크 (실시예 132):

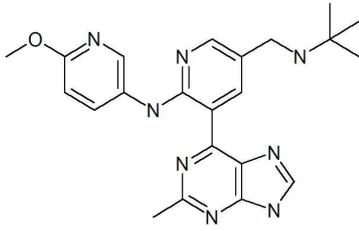
[1369] ¹H NMR(d6-DMSO, 400 MHz) δ 12.80(s, 1 H), 9.80(s, 1 H), 8.54(d, J = 2.74 Hz, 1 H), 8.48(s, 1 H), 8.21(dd, J = 8.90 Hz, 2.84 Hz, 1 H), 8.17(d, J = 2.35 Hz, 1 H), 6.84(8.80 Hz, 1 H), 5.24(d, J = 3.72 Hz, 1 H), 4.29(d, J = 3.52 Hz, 1 H), 3.84(s, 3 H), 2.83(s, 3 H), 0.90(s, 9 H). m/z(ESI, 양이온) 420(M+H)⁺.

[1370] 제2 용출 피크 (실시예 133):

[1371] ¹H NMR(d6-DMSO, 400 MHz) δ 12.65(s, 1 H), 9.78(s, 1 H), 8.57(s, 1 H), 8.54(d, J = 2.15 Hz, 1 H), 8.22(d, J = 2.35 Hz, 1 H), 8.19(s, 1 H), 6.84(d, J = 8.80 Hz, 1 H), 5.26(s, 1 H), 4.29(s, 1 H), 3.84(s, 3 H), 2.85(s, 3 H), 0.90(s, 9 H). m/z(ESI, 양이온) 420(M+H)⁺.

[1372] 키랄성 HPLC 분석은 분해된 에난티오머가 둘 다 99.9%를 넘는(>99.9%) 에난티오머 과량(ee)을 가짐을 보여준다.

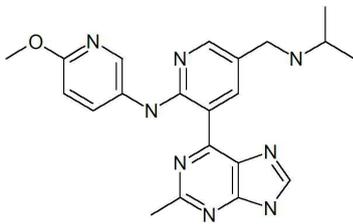
[1373] 실시예 134. 5-((3급-부틸아미노)메틸)-N-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)피리딘-2-아민



[1374]

[1375] 6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(2-메틸-9-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-일)니코틴알데히드(99.5mg, 0.223mmol)를 CH_2Cl_2 (1.5mL) 및 에탄올(1.5mL) 중에 현탁시키고, 3급-부틸아민(0.075mL, 0.71mmol) 및 테트라이소프로폭시타타늄(0.20mL, 0.68mmol)을 첨가하였다. 상기 반응물을 질소하에 실온에서 20분 동안 교반한 다음, 환류 응축기를 장착하고, 예열된 오일욕(약 50°C)에 넣고 90분 동안 교반하였다. 이어서, 상기 반응물을 실온으로 냉각시키고, 나트륨 보로하이드라이드(28.7mg, 0.759mmol) 및 MeOH(1.0mL)를 첨가하였다. 상기 반응물을 실온에서 45분 동안 교반한 다음, 추가의 MeOH 및 5N HCl(0.50mL)을 첨가하고, 실온에서 밤새 계속 교반하였다. 이어서, 상기 반응물을 DCM 및 MeOH로 희석하고 셀라이트®(규조토) 패드를 통해 여과하며, 여과물을 DCM, MeOH, 및 이들 두 용매의 1:1 혼합물로 세척하였다. 상기 여과물을 농축시키고 DCM 및 MeOH로 희석하며 또 다른 셀라이트®(규조토) 패드를 통해 여과하고, 여과물을 DCM 및 MeOH로 세척하였다. 상기 여과물을 농축시키고 제조용 HPLC에 의해 정제하여 5-((3급-부틸아미노)메틸)-N-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)피리딘-2-아민(51.1mg, 98.3% 순도, 43% 수율)을 TFA 염으로서 수득하였다. ^1H NMR(d_6 -DMSO, 400 MHz) δ 12.74(br s, 1 H), 9.81(br s, 1 H), 8.70(s, 1 H), 8.65(br s, 2 H), 8.59(d, J = 2.74 Hz, 1 H), 8.42(d, J = 2.35 Hz, 1 H), 8.14(dd, J = 8.80 Hz, 2.74 Hz, 1 H), 6.89(d, J = 8.80 Hz, 1 H), 4.18(br s, 2 H), 3.86(s, 3 H), 2.87(s, 3 H), 1.39(s, 9 H). m/z(ESI, 양이온) 419(M+H)⁺.

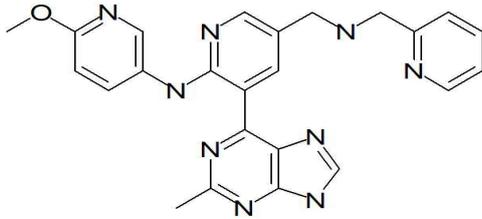
[1376] 실시예 135. 5-((이소프로필아미노)메틸)-N-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)피리딘-2-아민



[1377]

[1378] 6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(2-메틸-9-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-일)니코틴알데히드(90.6mg, 0.203mmol)를 에탄올(1.2mL) 및 DCM(1.2mL)에 현탁시키고, 이소프로필아민(0.060mL, 0.70mmol) 및 테트라이소프로폭시타타늄(0.20mL, 0.68mmol)을 첨가하였다. 상기 반응물을 실온에서 75분 동안 교반한 다음, 나트륨 보로하이드라이드(26.8mg, 0.708mmol)를 MeOH(1mL)와 함께 첨가하고, 실온에서 계속 교반하였다. 2시간 후, 추가의 MeOH 및 5N HCl(0.50mL)을 첨가하고, 밤새 계속 교반하였다. 상기 현탁액을 DCM 및 MeOH로 희석하고 셀라이트®(규조토) 패드를 통해 여과하고, 여과물을 DCM 및 MeOH로 세척하였다. 상기 여과물을 농축시키고 제조용 HPLC에 의해 정제하여 5-((이소프로필아미노)메틸)-N-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)피리딘-2-아민(79.5mg, 97.1% 순도, 76% 수율)을 TFA 염으로서 수득하였다. ^1H NMR(d_6 -DMSO, 400 MHz) δ 12.71(br s, 1 H), 9.80(br s, 1 H), 8.69(s, 1 H), 8.65(br s, 2 H), 8.58(d, J = 2.74 Hz, 1 H), 8.42(d, J = 2.15 Hz, 1 H), 8.14(dd, J = 9.00 Hz, 2.74 Hz, 1 H), 6.89(d, J = 9.00 Hz, 1 H), 4.24 - 4.18(m, 2 H), 3.86(s, 3 H), 3.48 - 3.38(m, 1 H), 2.87(s, 3 H), 1.31(d, J = 6.46 Hz, 6 H). m/z(ESI, 양이온) 405(M+H)⁺.

[1379] 실시예 136. N-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)-5-((피리딘-2-일메틸아미노)메틸)피리딘-2-아민



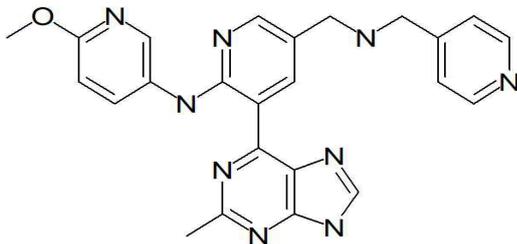
[1380]

[1381]

6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(2-메틸-9-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-일)니코틴알데히드(73.8mg, 0.166mmol)를 CH₂Cl₂(1.5mL) 및 EtOH(1.5mL)에 현탁시키고, 2-(아미노메틸)피리딘(0.050mL, 0.49mmol) 및 테트라이소프로폭시티타늄(0.15mL, 0.51mmol)을 시린지를 통해 첨가하였다. 상기 반응물을 질소하에 실온에서 90분 동안 교반한 다음, 나트륨 보로하이드라이드(26.3mg, 0.695mmol) 및 MeOH(1.0mL)를 첨가하고 계속 교반하였다. 70분 후, 추가의 MeOH 및 5N 수성 HCl(0.50mL)을 첨가하고 밤새 계속 교반하였다. 상기 현탁액을 DCM 및 MeOH로 희석하고 셀라이트®(규조토) 패드를 통해 여과하며, 여과물을 DCM 및 MeOH로 세척하였다. 상기 여과물을 농축시키고 DMSO 및 TFA로 처리하며 제조용 HPLC(100mL/min의 총 유속으로 28분에 걸친 10% 내지 100% MeCN / 0.1% TFA를 갖는 물)에 의해 정제하여 N-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)-5-((피리딘-2-일메틸아미노)메틸)피리딘-2-아민(52.1mg, 55% 수율)을 TFA 염으로서 수득하였다. ¹H NMR(d₆-DMSO, 400 MHz) δ 12.69(br s, 1 H), 9.81(br s, 1 H), 9.46(br s, 2 H), 8.68(s, 1 H), 8.66(d, J = 4.30 Hz, 1 H), 8.56(d, J = 2.74 Hz, 1 H), 8.41(d, J = 2.35 Hz, 1 H), 8.14(dd, J = 9.00 Hz, 2.74 Hz, 1 H), 7.89(dt, J = 7.73 Hz, 1.76 Hz, 1 H), 7.51(d, J = 7.82 Hz, 1 H), 7.46 - 7.41(m, 1 H), 6.88(d, J = 8.80 Hz, 1 H), 4.41(s, 2 H), 4.29(s, 2 H), 3.85(s, 3 H), 2.86(s, 3 H). m/z(ESI, 양이온) 454(M+H)⁺.

[1382]

실시예 137. N-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)-5-((피리딘-4-일메틸아미노)메틸)피리딘-2-아민

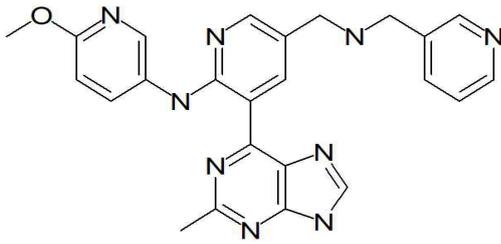


[1383]

[1384]

6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(2-메틸-9-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-일)니코틴알데히드(102.5mg, 0.230mmol)를 디클로로메탄(1.3mL) 및 EtOH(1.3mL) 중에 현탁시키고, 4-(아미노메틸)피리딘(0.070mL, 0.69mmol) 및 테트라이소프로폭시티타늄(0.20mL, 0.68mmol)을 첨가하였다. 상기 반응물을 질소하에 실온에서 교반하였다. 50분 후, 나트륨 보로하이드라이드(30.8mg, 0.814mmol) 및 MeOH(1mL)를 첨가하고, 실온에서 계속 교반하였다. 1시간 후, 추가의 MeOH 및 5N 수성 HCl(0.60mL)을 첨가하고, 주말 내내 실온에서 계속 교반하였다. 이어서, 상기 반응물을 DCM 및 MeOH로 처리하고 셀라이트®(규조토) 패드를 통해 여과하며, 여과물을 DCM 및 MeOH로 세척하였다. 상기 여과물을 농축시키고 DCM 및 TFA와 약간의DMSO(약 1mL)로 처리하고 농축시켰다. 상기 물질을 물에 용해시키고 부분적으로 농축시켜 침전물을 형성시켰다. 상기 현탁액을 여과하고, 상기 고체를 MeOH로 세척하였다. 상기 고체를 옆에 두었다. 상기 여과물을 농축시키고 다시 여과하였다. 상기 고체를 제1 여과로부터 수집된 고체들과 합쳤다. 상기 여과물을 농축시키고 제조용 HPLC(100mL/min의 총 유속으로 28분에 걸친 10% 내지 100% MeCN / 0.1% TFA를 갖는 물)에 의해 정제하였다. 생성물을 갖는 분획들을 상기 수집된 고체들과 합치고 농축시키며 고진공하에 처음에는 약 50°C에서 이후 실온에서 밤새 건조시켜 N-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)-5-((피리딘-4-일메틸아미노)메틸)피리딘-2-아민(126.6mg, 96.7% 순도, 97% 수율)을 TFA 염으로서 수득하였다. ¹H NMR(D₂O, 400 MHz) δ 8.83 - 8.77(m, 4 H), 8.43(s, 1 H), 8.21(dd, J = 8.41 Hz, 2.35 Hz, 2 H), 8.08 - 8.03(m, 3 H), 7.82(dd, J = 9.00 Hz, 2.74 Hz, 1 H), 6.95(dd, J = 9.00 Hz, 1 H), 4.63(s, 2 H), 4.51(s, 2 H), 4.42(s, 2 H), 3.91(s, 3 H), 2.69(s, 3 H). m/z(ESI, 양이온) 454(M+H)⁺.

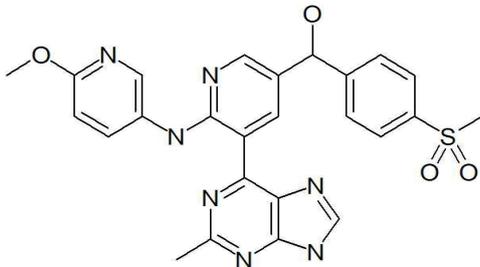
[1385] 실시예 138. N-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)-5-((피리딘-3-일메틸아미노)메틸)피리딘-2-아민



[1386]

[1387] 6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(2-메틸-9-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-일)니코틴알데히드(113.7 mg, 0.255mmol)를 디클로로메탄(1.3mL) 및 에탄올(1.3mL) 중에 현탁시키고, 3-(아미노메틸)피리딘(0.080mL, 0.79mmol) 및 테트라이소프로폭시티타늄(0.23mL, 0.78mmol)을 첨가하였다. 상기 반응물을 질소하에 실온에서 교반하였다. 85분 후, 나트륨 보로하이드라이드(33.8mg, 0.893mmol) 및 MeOH(1mL)를 첨가하고, 실온에서 계속 교반하였다. 또 다른 70분 후, 5N HCl(0.50mL)을 MeOH와 함께 첨가하고, 실온에서 3일 동안 계속 교반하였다. 추가의 5N HCl(0.20mL) 및 MeOH를 첨가하고, 실온에서 밤새 계속 교반하였다. 상기 현탁액을 DCM 및 MeOH로 희석하고 셀라이트®(규조토) 패드를 통해 여과하며, 여과물을 DCM 및 MeOH로 세척하였다. 상기 여과물을 농축시키고 DCM, MeOH, TFA로 처리하고 다시 농축시켰다. 상기 물질을 물 및 MeOH로 용해시키고 제조용 HPLC(100mL/min의 총 유속으로 28분에 걸친 10% 내지 100% MeCN /0.1% TFA를 갖는 물)에 의해 정제하였다. 생성물을 갖는 상기 HPLC 분획들을 수집하고 농축시키며 고진공하에 처음에는 수욕 중에서 50°C에서 이후에는 실온에서 밤새 건조시켜 N-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)-5-((피리딘-3-일메틸아미노)메틸)피리딘-2-아민(117.1mg, 81% 수율)을 TFA 염으로서 수득하였다. ¹H NMR(D₂O, 400 MHz) δ 8.94(s, 1 H), 8.92 - 8.87(m, 1 H), 8.83(d, J = 5.87 Hz, 1 H), 8.69(d, J = 8.22 Hz, 1 H), 8.47(s, 1 H), 8.37(s, 1 H), 8.26(d, J = 2.15 Hz, 1 H), 8.13 - 8.06(m, 1 H), 7.98(dd, J = 9.19 Hz, 2.54 Hz, 1 H), 7.11(d, J = 9.19 Hz, 1 H), 4.61(s, 2 H), 4.44(s, 2 H), 3.99(s, 3 H), 2.73(s, 3 H). m/z(ESI, 양이온) 454(M+H)⁺.

[1388] 실시예 139. (6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)피리딘-3-일)(4-(메틸설포닐)페닐)메탄올



[1389]

[1390] 단계 1:
(6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(2-메틸-9-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-일)피리딘-3-일)(4-(메틸티오)페닐)메탄올

[1391] 6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(2-메틸-9-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-일)니코틴알데히드(209.2 mg, 0.470mmol)를 THF(5.0mL) 중에 현탁시키고, 상기 반응 플라스크를 질소하에 빙수욕 중에서 냉각시켰다. 이어서, 4-티오아니솔마그네슘 브로마이드(테트라하이드로푸란 중의 0.5M 용액, 1.3mmol)을 시린지를 통해 첨가하고, 상기 반응물을 실온으로 서서히 가온하였다. 1시간 후, 상기 반응물을 포화 염화암모늄으로 퀀칭시키고 물로 희석하였다. 상기 반응물을 10:1 DCM/MeOH로 추출하였다. 이들 유기 추출물을 조합하고 농축시키며 실리카 겔 필터(50:1 DCM/MeOH 중의 2N 암모니아로부터 20:1 DCM/MeOH 중의 2N 암모니아를 거쳐 5:1 DCM/MeOH 중의 2N 암모니아로의 구배를 갖는 30mL 프릿화 필터 중의 약 1인치) 상에서 정제하였다. 생성물들을 갖는 분획들을 수집하고 농축시키며 고진공하에 농축시켜 (6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(2-메틸-9-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-일)피리딘-3-일)(4-(메틸티오)페닐)메탄올(241mg)을 수득하였다. ¹H NMR(CDCl₃) δ 12.51(s, 1 H), 9.80(s, 1 H), 8.39(s, 1 H), 8.26 - 8.18(m, 3 H), 7.43 - 7.38(m, 2 H), 7.26 - 7.20(m, 2 H),

6.77(d, J = 8.41 Hz, 1 H), 5.90(s, 1 H), 5.85(d, J = 10.17 Hz, 1 H), 4.20(d, J = 11.35 Hz, 1 H), 3.95(s, 3 H), 3.83(t, J = 11.25 Hz, 1 H), 2.89(s, 3 H), 2.74(s, 1 H), 2.47(s, 3 H), 2.17 - 1.65(m, 6 H). m/z(ESI, 양이온) 570(M+H)⁺.

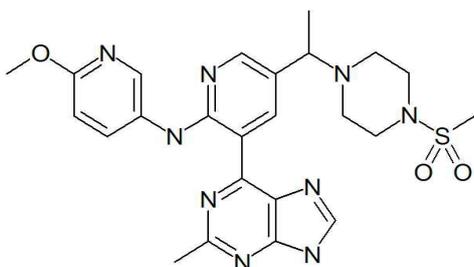
[1392] 단계 2: (6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(2-메틸-9-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-일)피리딘-3-일)(4-(메틸설포닐)페닐)메탄올

[1393] (6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(2-메틸-9-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-일)피리딘-3-일)(4-(메틸티오)페닐)메탄올(241mg, 0.423mmol)을 DCM(4.0mL) 중에 용해시키고, 상기 반응 플라스크를 질소하에 빙수욕 중에서 냉각시켰다. 이어서, mCPBA(180.5mg, 1.046mmol)를 시린지를 통해 DCM(5mL) 중의 용액으로서 첨가하고, 상기 반응물을 실온으로 가온하고 교반하였다. 45분 후, 추가의 mCPBA(58mg, 0.34mmol)를 첨가하고 계속 교반하였다. 25분 후, 추가의 mCPBA(27.3mg, 0.158mmol)를 첨가하고 계속 교반하였다. 15분 후, 상기 반응물을 10mL의 포화 중탄산나트륨 및 2mL의 포화 나트륨 티오설파이트로 이루어진 용액으로 처리하였다. 상기 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, 상기 층들을 분리시키고, 상기 수성 상을 DCM에 이어서 10:1 DCM/MeOH로 추출하였다. 상기 유기 추출물을 조합하고, 염수로 세척하고 농축하며 고진공하에 수욕(약 40 °C) 중에서 건조시켜 (6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(2-메틸-9-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-일)피리딘-3-일)(4-(메틸설포닐)페닐)메탄올을 수득하고, 이를 후속 단계에서 바로 사용하였다. ¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ 12.54(s, 1 H), 9.75(s, 1 H), 8.40(s, 1 H), 8.27 - 8.21(m, 2 H), 8.17(d, J = 8.22 Hz, 1 H), 7.95 - 7.89(m, 2 H), 7.74 - 7.68(m, 2 H), 6.78(d, J = 10.17 Hz, 1 H), 6.01(s, 1 H), 5.85(d, J = 11.93 Hz, 1 H), 4.21(d, J = 13.11 Hz, 1 H), 3.95(s, 3 H), 3.87 - 3.77(m, 1 H), 3.03(s, 3 H), 2.97 - 2.89(m, 1 H), 2.89(s, 3 H), 2.19 - 1.95(m, 3 H), 1.93 - 1.65(m, 3 H). m/z(ESI, 양이온) 602(M+H)⁺.

[1394] 단계 3: (6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)피리딘-3-일)(4-(메틸설포닐)페닐)메탄올

[1395] (6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(2-메틸-9-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-일)피리딘-3-일)(4-(메틸설포닐)페닐)메탄올(이전 단계로부터의 상기 미정제 물질)을 MeOH(5.0mL) 중에 현탁시키고, 수성 염산 (5N, 0.50mL, 2.5mmol)을 첨가하였다. 상기 반응물을 실온에서 약 2시간 동안 교반한 다음, DCM 및 MeOH로 희석하였다. 3.5시간 후, 상기 현탁액을 여과하였다. 고체도 여과물도 HPLC 에 의해 95%를 초과하여(> 95%) 순수하지 않으므로, 이들을 합하여 농축하고 물로 처리하며 여과하였다. 상기 고체를 수집하고 DMSO 및 TFA로 처리하고 셀라이트®(규조토) 패드를 통해 여과하였다. 상기 여과물을 제조용 HPLC(100mL/min의 총 유속으로 28분에 걸친 10% 내지 100% MeCN /0.1% TFA를 갖는 물)에 의해 정제하여 (6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)피리딘-3-일)(4-(메틸설포닐)페닐)메탄올(122.4mg, 56% 2단계에 걸친 수율)을 수득하였다. ¹H NMR(d6-DMSO, 400 MHz) δ 12.62(br s, 1 H), 9.84(br s, 1 H), 8.62(s, 1 H), 8.52(d, J = 2.54 Hz, 1 H), 8.29(d, J = 2.15 Hz, 1 H), 8.16(dd, J = 8.71 Hz, 2.64 Hz, 1 H), 7.90(d, J = 8.22 Hz, 2 H), 7.73(d, J = 8.22 Hz, 2 H), 6.84(d, J = 8.80 Hz, 1 H), 5.91(s, 1 H), 3.84(s, 3 H), 3.17(s, 3 H), 2.84(s, 3 H). m/z(ESI, 양이온) 518(M+H)⁺.

[1396] 실시예 140. N-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)-5-(1-(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)에틸)피리딘-2-아민



[1397]

[1398] 단계 1: 1-(6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(2-메틸-9-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-일)피리딘-3-일)에탄올

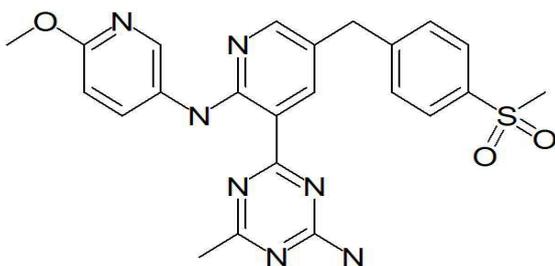
[1399] 6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(2-메틸-9-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-일)니코틴알데히드(641.5 mg, 1.440mmol)를 THF(14mL) 중에 현탁시키고, 상기 반응물을 질소하에 빙욕 중에서 냉각시켰다. 이어서, 메틸 마그네슘 브로마이드 (디에틸 에테르 중의 3.0 M 용액, 1.65mL, 4.95mmol)를 시린지를 통해 첨가하고, 상기 반응물을 실온으로 가온하였다. 1시간 45분 후, 상기 반응물을 빙욕 중에서 냉각시키고, 기체 발생이 관찰됨에 따라 상기 반응물을 포화 염화암모늄으로 한 방울씩 첨가하여 처리하였다. 이어서, 상기 반응물을 실온으로 가온하고 물(15mL)로 희석시켰다. 상기 층들을 분리시키고, 상기 수성 상을 10:1 DCM/MeOH로 추출하였다. 상기 유기 층 및 상기 유기 추출물들을 조합하고 농축시키며 고진공하에 건조시켜 1-(6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(2-메틸-9-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-일)피리딘-3-일)에탄올(725mg)을 수득하였다. ¹H NMR(CDC1₃, 400 MHz) δ 12.52(s, 1 H), 9.81(s, 1 H), 8.43(s, 1 H), 8.36 - 8.19(m, 3 H), 6.83 - 6.77(m, 1 H), 5.88(d, J = 9.00 Hz, 1 H), 5.01(d, J = 5.87 Hz, 1 H), 4.21(d, J = 10.95 Hz, 1 H), 3.89 - 3.81(m, 1 H), 2.91(s, 3 H), 2.21 - 1.65(m, 6 H), 1.63 - 1.61(m, 3 H). m/z(ESI, 양이온) 462(M+H)⁺.

[1400] 단계 2: N-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)-5-(1-(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)에틸)피리딘-2-아민

[1401] 1-(6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(2-메틸-9-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-일)피리딘-3-일)에탄올(14.2mg, 0.031mmol)을 DCM(1mL) 중에 용해시키고, 트리에틸아민(공급원: Aldrich 99.5%, 0.020mL, 0.14mmol)을 첨가하였다. 상기 반응물을 질소하에 빙욕 중에서 냉각시키고, 메탄설포닐 클로라이드(0.010mL, 0.13mmol)를 첨가하였다. 상기 반응물을 질소하에 0°C에서 15분 동안 교반한 다음, 1-메탄설포닐피페라진(35mg, 0.21mmol)을 첨가하였다. 상기 반응물을 실온으로 가온하고, 계속 교반하였다. 90분 후, 상기 반응물을 MeOH(1mL)로 희석하고, 5N 수성 HCl(0.20mL)을 첨가하였다. 실온에서 3.5시간 동안 계속 교반하였다. 물을 또한 첨가하였다.

[1402] 별도로, 1-(6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(2-메틸-9-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-일)피리딘-3-일)에탄올(231mg, 0.501mmol)을 DCM(10mL) 중에 용해시키고 트리에틸아민(공급원: Aldrich 99.5%, 0.28mL, 2.0mmol)을 첨가하였다. 상기 반응물을 빙수욕 중에서 냉각시키고, 메탄설포닐 클로라이드(0.15mL, 1.9mmol)를 첨가하였다. 상기 반응물을 0°C에서 15분 동안 교반한 다음, 1-메탄설포닐피페라진(474.4mg, 2.89mmol)을 첨가하여 침전을 생성시켰다. 상기 반응물을 실온으로 가온하고, 계속 교반하였다. 2시간 후, 상기 MeOH(10mL)로 희석하고, 5N HCl(2.0mL)을 첨가하였다. 실온에서 계속 교반하였다. 또 다른 1시간 후, 이러한 반응물을 다른 반응물과 조합하고 5N NaOH 및 5N HCl로 처리하여 상기 pH 를 약 6으로 조정하고 주말 내내 실온에서 정치시켰다. 상기 생성된 현탁액을 여과하고, 상기 고체를 DCM 및 MeOH로 세척하였다. 상기 여과물을 농축시키고 물로 처리하며 여과하였다. 상기 고체를 물로 세척하였다. 상기 여과물을 폐기하였다. 상기 고체를 수집하고 제조용 HPLC(100mL/min의 총 유속으로 28분에 걸친 10% 내지 100% MeCN /0.1% TFA를 갖는 물)에 의해 정제하여 N-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)-5-(1-(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)에틸)피리딘-2-아민(81.0mg, 24% 수율)을 TFA 염으로서 수득하였다. ¹H NMR(d₆-DMSO, 400 MHz) δ 12.61(br s, 1 H), 9.78(s, 1 H), 8.67(s, 1 H), 8.54(d, J = 2.54 Hz, 1 H), 8.40(d, J = 2.35 Hz, 1 H), 8.16(dd, J = 9.0 Hz, 2.74 Hz, 1 H), 6.87(d, J = 8.80 Hz, 1 H), 4.69(br, s, 1 H), 3.85(s, 3 H), 3.45 - 3.00(m, 6 H), 2.98(s, 3 H), 2.86(s, 3 H), 1.76(d, J = 7.04 Hz, 3 H). m/z(ESI, 양이온) 524(M+H)⁺.

[1403] 실시예 141. 4-(2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(4-(메틸설포닐)벤질)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민



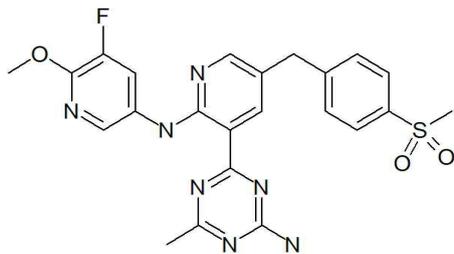
[1404] 단계 1: 4-(2-플루오로-5-(4-(메틸티오)벤질)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민

- [1406] 4-클로로-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(2.37g, 6.15mmol), 2-플루오로-5-(4-(메틸티오)벤질)피리딘-3-일보론산(1.89g, 6.83mmol), Am-Phos(224mg, 0.316mmol) 및 칼륨 아세테이트(2.72g, 27.7mmol)를 EtOH(30mL) 및 물(7.5mL) 중에서 현탁시켰다. 질소를 약 20초 동안 상기 현탁액을 통해 버블링한 다음, 상기 플라스크에 환류 응축기를 장착하고 예열된 오일욕(80°C - 88°C)에 넣고, 상기 반응물을 질소하에 2시간 45분 동안 교반하였다. 이어서, 상기 반응물을 실온으로 냉각시키고 물(90mL)로 처리하며 DCM으로 추출하였다. 상기 유기 추출물을 합하여 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축시켰다. 상기 잔류물을 헥산으로 세척하지만, 상기 헥산 세정물은 여전히 생성물을 함유한다. 따라서, 이들 세정물은 상기 잔류물과 합치고 농축시켰다. 상기 물질을 실리카 겔 필터(약 3인치의 실리카 겔을 갖는 600mL 프릿화 필터 깔대기; 5:1 DCM/헥산으로부터 DCM 및 40:1 DCM/MeOH를 거쳐 30:1 DCM/MeOH로의 구배) 상에서 정제하여 4-(2-플루오로-5-(4-(메틸티오)벤질)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(2.843g)을 수득하였다. ¹H NMR(CDC₁₃, 400 MHz) δ 8.32(dd, J = 9.00 Hz, 2.35 Hz, 1 H), 8.14(dd, J = 1.56 Hz, 1 H), 7.24 - 7.18(m, 6 H), 7.13 - 7.09(m, 2 H), 6.90 - 6.83(m, 4 H), 4.81(s, 2H), 4.78(s, 2 H), 3.99(s, 2 H), 3.82(s, 3 H), 3.80(s, 3 H), 2.53(s, 3 H), 2.46(s, 3 H). m/z(ESI, 양이온) 582(M+H)⁺.
- [1407] 단계 2: 4-(2-플루오로-5-(4-(메틸설포닐)벤질)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민
- [1408] 4-(2-플루오로-5-(4-(메틸티오)벤질)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(624.5mg, 1.074mmol)을 DCM(11mL)에 용해시키고, 상기 플라스크를 빙수욕 중에서 냉각시켰다. 이어서, mCPBA(557mg, 3.23mmol)를 DCM(17.5mL) 중의 용액으로서 첨가하고, 상기 반응물을 실온으로 가온하고 질소하에 교반하였다. 35분 후, 상기 반응물을 포화 중탄산나트륨(25mL) 및 포화 나트륨 티오설파이트(6mL)의 혼합물로 처리하고, 실온에서 계속 교반하였다. 50분 후, 상기 층들을 분리시키고, 상기 수성 상을 DCM으로 추출하였다. 상기 유기 상을 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하며 농축시키고, 실리카 겔 필터(약 1인치의 실리카 겔을 갖는 30mL 프릿화 필터; DCM 내지 50:1 DCM/MeOH) 상에서 정제하여 4-(2-플루오로-5-(4-(메틸설포닐)벤질)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(539.6mg, 91% 순도를 기준으로 하여 75% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR(CDC₁₃, 400 MHz) δ 8.34(dd, J = 8.90 Hz, 2.45 Hz, 1 H), 8.16(d, J = 1.76 Hz, 1 H), 7.89(d, J = 8.41 Hz, 2 H), 7.40(d, J = 8.22 Hz, 2 H), 7.21(d, J = 8.61 Hz, 4 H), 6.90 - 6.82(m, 4 H), 4.82(s, 2 H), 4.79(s, 2 H), 4.13(s, 2 H), 3.82(s, 3 H), 3.80(s, 3 H), 3.03(s, 3 H), 2.54(s, 3 H). m/z(ESI, 양이온) m/z 614(M+H)⁺.
- [1409] 단계 3: N,N-비스(4-메톡시벤질)-4-(2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(4-(메틸설포닐)벤질)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민
- [1410] 4-(2-플루오로-5-(4-(메틸설포닐)벤질)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(503 mg, 0.820mmol) 및 5-아미노-2-메톡시피리딘(112mg, 0.905mmol)을 THF(8.0mL) 중에 용해시키고, 상기 플라스크를 빙수욕 중에 냉각시키면서, 상기 반응물을 질소하에 교반하였다. 이어서, 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드(테트라하이드로푸란 중의 1.0M 용액, 2.5mL, 2.500mmol)를 시린지를 통해 첨가하고, 상기 반응물을 40분 동안 교반하였다. 이어서, 상기 반응물을 빙수(0.60mL)로 처리하고, 상기 반응물을 DCM으로 희석하고 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하며 농축시키고 실리카 겔 필터(약 2인치의 실리카 겔을 갖는 150mL 프릿화 필터; DCM 내지 100:1 DCM/MeOH 내지 50:1 DCM/MeOH) 상에서 정제하였다. 상기 순수한 분획들을 옆에 두면서, 불순한 분획들을 수집하고 농축시키며 또 다른 실리카 겔 필터(약 1인치의 실리카 겔을 갖는 30mL 프릿화 필터; DCM 내지 100:1 DCM/MeOH) 상에서 정제하였다. 생성물을 갖는 분획들을 제1 컬럼으로부터의 순수한 분획들과 조합하고 농축시켜 N,N-비스(4-메톡시벤질)-4-(2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(4-(메틸설포닐)벤질)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(412mg)을 수득하였다. ¹H NMR(CDC₁₃, 400 MHz) δ 11.58(s, 1 H), 8.61(d, J = 2.35 Hz, 1 H), 8.26(d, J = 2.54 Hz, 1 H), 8.13(d, J = 2.35 Hz, 1 H), 7.87(dd, J = 8.90 Hz, 2.64 Hz, 1 H), 7.81(d, J = 8.22 Hz, 2 H), 7.37(d, J = 8.22 Hz, 2 H), 7.21(d, J = 8.61 Hz, 2 H), 7.15(d, J = 8.61 Hz, 2 H), 6.87(d, J = 8.61 Hz, 2 H), 6.82(d, J = 8.41 Hz, 2 H), 6.70(d, J = 8.80 Hz, 1 H), 4.85(s, 2 H), 4.77(s, 2 H), 4.00(s, 2 H), 3.93(s, 3 H), 3.82(s, 3 H), 3.80(s, 3 H), 2.98(s, 3 H), 2.57(s, 3 H). m/z(ESI, 양이온) 718(M+H)⁺.
- [1411] 단계 4: 4-(2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(4-(메틸설포닐)벤질)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아

민

[1412] N,N-비스(4-메톡시벤질)-4-(2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(4-(메틸설포닐)벤질)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(412mg, 0.574mmol)을 트리플루오로아세트산(공급원: Aldrich, 재증류된99%, 6.0mL, 78mmol) 중에 현탁시키고, 상기 플라스크에 환류 응축기를 장착하며, 예열된 오일욕(75℃)에 넣고, 상기 반응물을 밤새 교반하였다. 이어서, 상기 반응물을 실온으로 냉각시키고 농축시키며 포화 중탄산나트륨에 이어서 5N NaOH로 희석하여 상기 pH 를 약 8 내지 9로 상승시켰다. 상기 현탁액을 여과하고, 상기 고체를 물로 세척하였다. 상기 여과물을 폐기하고, 상기 고체를 DCM 및 MeOH와 함께 수집하고 농축하며 MeOH로 처리하고 여과하였다. 상기 고체를 MeOH로 세척하였다. HPLC에 의하면 상기 고체는 >95%의 순도가 아니므로, 상기 여과물 및 고체를 조합하고 농축시키며 실리카 겔 컬럼(30:1 내지 20:1 DCM/MeOH) 상에서 정제하였다. 생성물들을 갖는 분획들을 수집하고 농축시키며 MeOH로 처리하고 여과하였다. 상기 황색 고체를 MeOH로 세척하고 수집하며 고진공하에 실온에서 밤새 건조시켜 4-(2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(4-(메틸설포닐)벤질)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(126.1mg, 46% 수율)을 황색 분말로서 수득하였다. ¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ 11.64(s, 1 H), 8.65(d, J = 2.15 Hz, 1 H), 8.36(d, J = 2.35 Hz, 1 H), 8.17(d, J = 1.56 Hz, 1 H), 8.11(dd, J = 8.90 Hz, 2.25 Hz, 1 H), 7.88(d, J = 8.22 Hz, 2 H), 7.42(d, J = 7.82 Hz, 2 H), 6.78(d, J = 8.80 Hz, 1 H), 5.36(br s, 2 H), 4.04(s, 2 H), 3.95(s, 3 H), 3.04(s, 3 H), 2.56(s, 3 H). m/z(ESI, 양이온) 478(M+H)⁺.

[1413] 실시예 142. 4-(2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(4-(메틸설포닐)벤질)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민



[1414]

[1415] 단계 1: 4-(2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(4-(메틸설포닐)벤질)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민

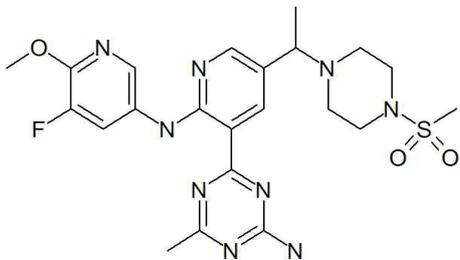
[1416] 4-(2-플루오로-5-(4-(메틸설포닐)벤질)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(602.4mg, 0.9816mmol) 및 5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-아민(159.0mg, 1.119mmol)을 THF(10mL) 중에 용해시키고, 상기 반응 플라스크를 빙수욕 중에 냉각시켰다. 이어서, 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드(테트라하이드로푸란 중의 1.0M 용액, 3.0mL, 3.0mmol)를 시린지를 통해 첨가하고, 상기 반응물을 질소하에 35분 동안 교반하였다. 이어서, 상기 반응물을 물(20mL)로 희석시킨 다음, DCM으로 추출하였다. 염수를 상기 2상 혼합물에 첨가하고, DCM으로의 추출을 계속하였다. 물 및 MeOH를 또한 상기 수성 상에 첨가하여 에멀전 파괴를 도왔다. 상기 유기 추출물(총 약 350mL)을 조합하고 염수(50mL)로 세척하였다. 상기 염수층을 DCM으로 추출하고, 상기 유기 추출물을 모두 합하여 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하며 농축시키고 실리카 겔 필터(약 2인치의 실리카 겔을 갖는 150mL 프릿화 깔대기; 100:1 DCM/MeOH) 상에서 정제하여 4-(2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(4-(메틸설포닐)벤질)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(384.7mg)을 수득하였다. ¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ 11.82(br s, 1 H), 8.63(d, J = 1.96 Hz, 1 H), 8.17(d, J = 2.15 Hz, 1 H), 8.00(d, J = 12.32 Hz, 1 H), 7.95(d, J = 2.15 Hz, 1 H), 7.82(d, J = 8.02 Hz, 2 H), 7.37(d, J = 8.22 Hz, 2 H), 7.21(d, J = 8.41 Hz, 2 H), 7.15(d, J = 8.41 Hz, 2 H), 6.90 - 6.81(m, 4 H), 4.86(s, 2 H), 4.77(s, 2 H), 4.01(s, 5 H), 3.82(s, 3 H), 3.80(s, 3 H), 2.96(s, 3 H), 2.58(s, 3 H). m/z(ESI, 양이온) 736(M+H)⁺.

[1417] 단계 2: 4-(2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(4-(메틸설포닐)벤질)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민

[1418] 4-(2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(4-(메틸설포닐)벤질)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(384.7mg, 0.5228mmol)을 트리플루오로아세트산(공급원: Aldrich, 재증류된

99%, 5.0mL, 65mmol) 중에 용해시키고, 상기 반응 플라스크에 환류 응축기를 장착하고 예열된 오일욕(75℃)에 넣고 밤새 교반하였다. 이어서, 상기 반응물을 실온으로 냉각시키고 농축시키며 포화 중탄산나트륨 및 5N NaOH로 처리한 다음, 5N HCl로 처리하여 상기 pH를 6으로 조정하였다. 이어서, DCM를 첨가하고, 상기 층들을 분리시켰다. 상기 수성 상을 여과하고, 상기 수집된 고체를 상기 유기 상과 합하였다. 상기 수성 상을 DCM으로 추출하고, 이들 유기 추출물을 유기 상과 조합하고 농축시키며 실리카 겔 컬럼(30:1 DCM /MeOH 중의 2N 암모니아 내지 10:1 DCM/MeOH 중의 2N 암모니아) 상에서 정제하였다. 상기 생성물의 대부분을 용출시킨 후 상기 용매 극성이 증가되었다. 생성물들을 갖는 분획들을 수집하고 농축시키며 MeOH로 처리하고 여과하였다. 상기 고체를 MeOH로 세척하고 수집하며 고진공하에 건조시켰다. 상기 물질은 HPLC에 의해 95% 미만의(< 95%) 순도이므로, 상기 고체를 EtOAc로 세척하고 여과하며 수집하고 고진공하에 수욕(40℃) 중에서 건조시킨 다음 실온에서 밤새 건조시켜 4-(2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(4-(메틸설포닐)벤질)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(61.3mg, 24% 수율)을 황색 분말로서 수득하였다. ¹H NMR(d6-DMSO, 400 MHz) δ 11.89(s, 1 H), 8.65(d, J = 2.15 Hz, 1 H), 8.40(d, J = 2.15 Hz, 1 H), 8.38 - 8.30(m, 2 H), 7.86(d, J = 8.22 Hz, 2 H), 7.90 - 7.84(m, 1 H), 7.74(br s, 1 H), 7.53(d, J = 8.22 Hz, 2 H), 4.09(s, 2 H), 3.93(s, 3 H), 3.17(s, 3 H), 2.41(s, 3 H). m/z(ESI, 양이온) 496(M+H)⁺.

[1419] 실시예 143. 4-(2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(1-(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)에틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민



[1420]

[1421] 단계 1: 4-(5-(1,3-디옥솔란-2-일)-2-플루오로피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민

[1422] 4-클로로-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(실시예 51; (2.102g, 5.462mmol), 5-(1,3-디옥솔란-2-일)-2-플루오로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보톨란-2-일)피리딘(실시예 234; 1.901g, 6.442mmol), Am-Phos(200.6mg, 0.2833mmol) 및 칼륨 아세테이트(1.51g, 15.4mmol)를 물(4mL) 및 1,4-디옥산(20mL) 중에 현탁시키고, 질소를 30초 동안 상기 현탁액을 통해 버블링시켰다. 이어서, 상기 플라스크에 환류 응축기를 장착하고 예열된 오일욕(100℃)에 넣고 질소 하에 4시간 동안 교반하였다. 이어서, 상기 반응물을 실온으로 냉각시키고 물(40mL)로 처리하며 EtOAc로 추출하였다. 상기 유기 추출물을 합하여 황산나트륨 상에서 건조시키고 셀라이트®(규조토) 패드를 통해 여과하여 농축시켰다. 상기 미정제 물질을 실리카 겔 필터(약 3 인치의 실리카 겔을 갖는 600mL 프릿화 깔대기; DCM으로부터 100:1 DCM/MeOH을 거쳐 50:1 DCM/MeOH로의 구배) 상에서 정제하여 4-(5-(1,3-디옥솔란-2-일)-2-플루오로피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(3.175g)을 수득하였다. ¹H NMR(CDC1₃, 400 MHz) δ 8.65(dd, J = 8.90 Hz, 2.45 Hz, 1 H), 8.42(d, J = 1.37 Hz, 1 H), 7.23(dd, J = 8.41 Hz, 5.87 Hz, 4 H), 6.87(dd, J = 10.27 Hz, 8.71 Hz, 4 H), 5.93(s, 1 H), 4.83(s, 2 H), 4.81(s, 2 H), 4.17 - 4.04(m, 4 H), 3.82(s, 3 H), 3.80(s, 3 H), 2.55(s, 3 H). m/z(ESI, 양이온) 518(M+H)⁺.

[1423] 단계 2: 5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)니코틴알데히드

[1424] 4-(5-(1,3-디옥솔란-2-일)-2-플루오로피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(1.688g, 3.262mmol) 및 5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-아민(0.477g, 3.36mmol)을 THF(28mL) 중에 용해시키고, 상기 플라스크를 질소하에 빙수욕 중에 냉각시켰다. 이어서, 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드(테트라하이드로푸란 중의 1.0M 용액, 9.5mL, 9.5mmol)를 첨가하고, 상기 반응물을 질소하에 35분 동안 교반하였다. 이어서, 수성 HCl(5.0 M, 4.5mL, 22.50mmol) 및 MeOH(5.8mL)를 첨가하고, 상기 반응물을 실온으로 가온하고 교반하였다. 10분 후, 상기 반응물을 물(20mL)로 처리하고 DCM으로 추출하였다. 상기 유기 추출물을 조합하고 황산나트륨 상

에서 건조시키며 여과하고 농축시키며 실리카 겔 필터(약 2인치의 실리카 겔을 갖는 150mL 프릿화 필터; DCM 내지 100:1 DCM/MeOH) 상에서 정제하였다. 생성물들을 갖는 분획들을 수집하고 농축시키며 고진공하에 건조시켰다. LCMS는 대부분 생물을 나타내지만, 일부 비가수분해화 아세트나이드가 또한 존재하였다. 상기 물질을 THF(20mL) 및 MeOH(4.0mL) 중에 용해시키고, 수성 HCl(5.0 M, 2.0mL, 10mmol)을 첨가하며, 상기 용액을 실온에서 교반하였다. 25분 후, 상기 반응물을 물(20mL) 및 DCM 으로 희석시켰다. 상기 층들을 분리시키고, 상기 수성 상을 DCM으로 추출하였다. 상기 유기 추출물을 조합하고 황산나트륨 상에서 건조시키며 여과하고 농축시키며 고진공하에 밤새 건조시켜 5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)니코틴알데히드(1.098g)를 수득하였다. $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400 \text{ MHz}) \delta$ 12.58(s, 1 H), 9.92(s, 1 H), 9.25(d, J = 2.35 Hz, 1 H), 8.75(d, J = 2.15 Hz, 1 H), 8.03 - 7.97(m, 2 H), 7.21(dd, J = 15.06 Hz, 8.41 Hz, 4 H), 6.87(dd, J = 11.15 Hz, 8.61 Hz, 4 H), 4.89(s, 2 H), 4.85(s, 2 H), 4.04(s, 3 H), 3.82(s, 3 H), 3.79(s, 3 H), 2.61(s, 3 H). m/z(ESI, 양이온) 596(M+H)⁺.

[1425] 단계 3: 1-(5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)에탄올

[1426] 5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)니코틴알데히드(1.0538g, 1.769mmol)를 THF(16mL) 중에 현탁시키고, 상기 반응 플라스크를 빙수욕 중에서 냉각시켰다. 이어서, 메틸마그네슘 브로마이드(디에틸 에테르 중의 3.0M, 1.80mL, 5.40mmol)를 시린지를 통해 첨가하고, 상기 반응물을 0°C에서 25분 동안 교반하였다. 이어서, 상기 반응물을 포화 염화암모늄(3mL, 기체 방출이 관찰됨에 따라 처음에는 한 방울씩 첨가함) 및 물(20mL)로 처리하였다. 상기 반응물을 EtOAc로 희석하고, 상기 층들을 분리시켰다. 상기 수성 상을 EtOAc로 추출하였다. 상기 유기 추출물을 조합하고 황산나트륨 상에서 건조시키며 여과하며 농축시키고 실리카 겔 필터(약 2인치의 실리카 겔을 갖는 150mL 프릿화 필터 ; 100:1 DCM/MeOH(비극성 불순물 용출용) 내지 40:1(생성물 용출용)) 상에서 정제 하여 1-(5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)에탄올(893.8mg)을 수득하였다. $^1\text{H NMR}(400 \text{ MHz}, \text{CDCl}_3) \delta$ 11.86(s, 1 H), 8.83(d, J = 2.35 Hz, 1 H), 8.32(d, J = 2.35 Hz, 1 H), 8.01(dd, J = 12.13 Hz, 2.15 Hz, 1 H), 7.96(d, J = 2.35 Hz, 1 H), 7.21(dd, J = 10.76 Hz, 8.61 Hz, 4 H), 6.87(dd, J = 12.13 Hz, 8.80 Hz, 4 H), 4.94 - 4.81(m, 5 H), 4.02(s, 3 H), 3.82(s, 3 H), 3.79(s, 3 H), 2.59(s, 3 H), 1.73(d, J = 3.72 Hz, 1 H), 1.53(d, J = 6.46 Hz, 3 H). m/z(ESI, 양이온) 612(M+H)⁺.

[1427] 단계 4: 4-(2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(1-(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)에틸)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민

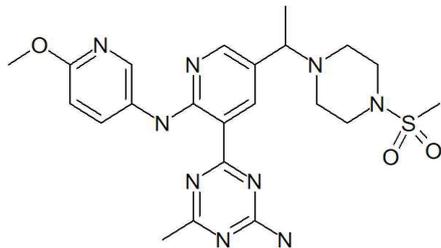
[1428] 1-(5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)에탄올(867.1mg, 1.418mmol)을 DCM(22mL) 중에 용해시키고, 상기 플라스크를 빙수욕 중에 냉각시켰다. 이어서, 트리에틸아민(0.90mL, 6.5mmol) 및 메탄설포닐 클로라이드(0.41mL, 5.3mmol)을 첨가하고, 상기 반응물을 질소하에 교반하였다. 20분 후, 상기 반응물을 DCM(125mL)으로 희석 하고 물(25mL)로 처리하였다. 상기 층들을 분리시키고, 상기 수성 상을 DCM으로 추출하였다. 상기 유기 추출물을 합하여 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하며 농축시키고 DCM(15mL) 중에서 용해시켰다. 트리에틸아민(0.90mL, 6.5mmol) 및 1-메탄설포닐피페라진(753.9mg, 4.591mmol)을 첨가하고, 상기 반응물을 질소하에 실온에서 밤새 교반하였다. 이어서, 상기 반응물을 물(20mL)로 처리하고 DCM으로 희석하였다. 상기 층들을 분리시키고, 상기 수성 상을 DCM으로 추출하였다. 상기 유기 추출물을 합하여 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하며 농축시키고 실리카 겔 필터 상에서 정제(약 2인치의 실리카 겔을 갖는 150mL 프릿화 필터; DCM으로부터 50:1 DCM/MeOH, 30:1 DCM/MeOH 중의 2N 암모니아 및 15:1 DCM/MeOH 중의 2N 암모니아를 거쳐 10:1 DCM/MeOH 중의 2N 암모니아로의 구배)하였다. 상기 생성물을 50:1 DCM/MeOH로 용출하였다. 생성물들을 갖는 분획들을 수집하고 농축시키며 실리카 겔 필터 상에서 재정제(약 2인치의 실리카 겔을 갖는 150mL 프릿화 필터; 불순물을 용출하기 위한 100:1 DCM/MeOH 내지 생성물을 용출하기 위한 40:1 DCM/MeOH)하여 4-(2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(1-(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)에틸)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(456.7mg)을 수득하였다. $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400 \text{ MHz}) \delta$ 11.87(s, 1 H), 8.72(d, J = 2.35 Hz, 1 H), 8.25(d, J = 2.35 Hz, 1 H), 8.07(d, J = 12.32 Hz, 2.15 Hz, 1 H), 7.97(d, J = 2.35 Hz, 1 H), 7.22(t, J = 8.51 Hz, 4 H), 6.91 - 6.82(m, 4 H), 4.93 - 4.76(m, 4 H), 4.02(s, 3 H), 3.82(s, 3 H), 3.79(s, 3 H), 3.55(q, J = 6.78 Hz, 1 H), 3.16(t, J = 4.60 Hz, 4 H), 2.69(s, 3 H), 2.60(s, 3 H), 2.58 - 2.49(m, 4 H), 1.38(d, J = 6.65 Hz, 3 H).

m/z(ESI, 양이온) 758(M+H)⁺.

[1429] 단계 5: 4-(2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(1-(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)에틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민

[1430] 4-(2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(1-(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)에틸)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(456.7mg, 0.6026mmol)을 트리플루오로아세트산(9.5mL) 중에 용해시키고, 상기 반응 플라스크에 환류 응축기를 장착하고 예열된 오일욕(75 - 77°C)에 넣고 16시간 동안 교반하였다. 상기 반응물을 실온으로 냉각시키고 농축시켰다. 상기 반응물을 DCM(40mL)으로 희석하고 포화 중탄산나트륨 및 5N NaOH로 처리하여 상기 수성상의 pH를 약 8로 상승시켰다. 이어서, 상기 층들을 분리시키고, 상기 수성 상을 DCM 및 10:1 DCM/MeOH로 추출하였다. 상기 유기 추출물을 합하여 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하며 농축시키고 MeOH로 처리하며 여과하였다. 상기 고체를 MeOH로 세척하였다. HPLC에 의하면 상기 고체는 95%를 초과하는(>95%) 순도가 아니므로, 상기 여과물 및 고체를 합하여 농축시키고 스틸(Still) 등에 의해 기술된 과정(Journal of Organic Chemistry, 1978, 43, 2923 - 2925)에 따라 30:1 DCM/MeOH 중의 2N 암모니아로부터 20:1 DCM/MeOH 중의 2N 암모니아 및 15:1 DCM/MeOH 중의 2N 암모니아를 거쳐 5:1 DCM/MeOH 중의 2N 암모니아로의 용출제 시스템을 사용하여 실리카 겔 컬럼 상에서 정제하였다. 생성물들을 갖는 분획들을 수집하고 농축시키며 MeOH로 처리하고 여과하였다. 상기 고체를 MeOH로 세척하고 여과하며 고진공하에 건조시켜 4-(2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(1-(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)에틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(194.7mg, 62% 수율)을 황색 분말로서 수득하였다. ¹H NMR(CDC1₃, 400 MHz) δ 11.93(s, 1 H), 8.71(d, J = 2.54 Hz, 1 H), 8.31(t, J = 2.25 Hz, 1 H), 8.27(d, J = 2.35 Hz, 1 H), 8.05(d, J = 2.15 Hz, 1 H), 5.42(br s, 2 H), 4.04(s, 3 H), 3.56(quartet, J = 6.65 Hz, 1 H), 3.24(t, J = 4.69 Hz, 4 H), 2.78(s, 3 H), 2.68 - 2.54(m, 7 H), 1.44(t, J = 6.85 Hz, 3 H). m/z(ESI, 양이온) 518(M+H)⁺.

[1431] 실시예 144. 4-(2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(1-(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)에틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민



[1432]

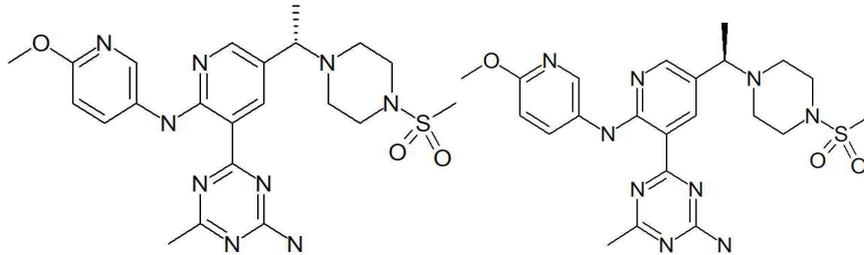
[1433] 단계 1: 5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)니코틴알데히드

[1434] 교반 바아를 갖는 250mL 환저 플라스크에 내장된 벤젠(50mL) 중의 4-(5-(1,3-디옥솔란-2-일)-2-플루오로피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(실시예 143, 단계 1)(5.85g, 11.30mmol)의 스톱 용액을 냉동시키고 밤새 동결건조시켰다(담황색 고체가 수득되었다). 상기 플라스크를 N₂에 개방하고, THF(50mL)에 이어서 6-메톡시피리딘-3-아민(1.332mL, 12.43mmol)을 첨가하였다. 상기 용액을 빙욕 중에 냉각시키고, LiHMDS(THF 중의 1.0M 용액 44mL, 44mmol)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 40분 동안 교반한 다음, 물(3mL)로 쿨링시키고 농축 건조시켰다. 상기 잔류물을 DCM 및 2 N 수성 HCl의 혼합물에 취하고 30분 동안 교반하였다. 상기 생성물을 2N HCl로부터 DCM 내로 추출하고 포화 수성 NaHCO₃ 으로 세척하며 건조시키며(MgSO₄) 농축시켜 갈색 고체를 수득하였다. 이를 DCM 중에 용해시키며 플래쉬 크로마토그래피(30% EtOAc, 10% DCM, 60% 헥산)에 의해 정제하여 5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)니코틴알데히드(3.98g, 6.89mmol, 61.0% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO) δ 12.09(s, 1 H); 9.90(s, 1 H); 9.14(d, J=2.35 Hz, 1 H); 8.77(d, J=2.35 Hz, 1 H); 8.31(d, J=2.74 Hz, 1 H); 7.87(dd, J=8.80, 2.74 Hz, 1 H); 7.28(d, J=8.61 Hz, 2 H); 7.21(d, J=8.80 Hz, 2 H); 6.87 - 6.94(m, 2 H); 6.78 - 6.87(m, 3 H); 4.83(d, J=7.24 Hz, 4 H); 3.85(s, 3 H); 3.74(s, 3 H); 3.69(s, 3 H); 2.58(s, 3 H). m/z(ESI, 양이온) 578(M+H)⁺.

- [1435] 단계 2: 1-(5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)에탄올
- [1436] 5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)니코틴알데히드 (877.5mg, 1.519mmol)를 THF(15mL) 중에 현탁시키고, 메틸마그네슘 브로마이드(디에틸 에테르 중의 3.0M, 1.5mL, 4.5mmol)를 첨가하였다. 약 10분 후, 추가의 THF(2.5mL)를 첨가하였다. 추가의 40분 후, 상기 반응물을 포화 염화암모늄으로 퀀칭시키고 물(20mL)로 희석시켰다. 상기 층들을 분리시키고, 상기 수성 상을 EtOAc로 추출하였다. 상기 유기 추출물을 합하여 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하며 농축시키고 실리카 겔 필터(약 2인치의 실리카 겔을 갖는 150mL 프릿화 필터; 100:1 DCM/MeOH 내지 40:1 DCM/MeOH) 상에서 정제하여 1-(5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)에탄올(878.2mg)을 수득하였다. $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400 \text{ MHz}) \delta$ 11.62(s, 1 H), 8.82(d, J = 2.54 Hz, 1 H), 8.30(d, J = 2.54 Hz, 1 H), 8.26(d, J = 2.74 Hz, 1 H), 7.88(dd, J = 8.80 Hz, 2.74 Hz, 1 H), 7.21(dd, J = 12.91 Hz, 8.61 Hz, 4 H), 6.90 - 6.82(m, 4 H), 6.71(d, J = 8.80 Hz, 1 H), 4.93 - 4.86(m, 3 H), 4.82(d, J = 6.26 Hz, 2 H), 3.93(s, 3 H), 3.82(s, 3 H), 3.79(s, 3 H), 2.58(s, 3 H), 1.72(d, J = 3.91 Hz, 1 H), 1.52(d, J = 6.46 Hz, 3 H). m/z(ESI, 양이온) 594(M+H)⁺.
- [1437] 단계 3: N,N-비스(4-메톡시벤질)-4-(2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(1-(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)에틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민
- [1438] 1-(5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)에탄올(732.1mg, 1.233mmol)을 디클로로메탄(22mL) 중에 용해시키고, 상기 반응 플라스크를 빙수욕 중에 냉각시켰다. 상기 반응물을 질소하에 교반하고, 트리에틸아민(0.77mL, 5.5mmol) 및 메탄설포닐클로라이드(0.37mL, 4.8mmol)를 시린지를 통해 첨가하였다. 상기 반응물을 0°C에서 질소하에 15분 동안 교반한 다음, 디클로로메탄(125mL)으로 희석하고 물(20mL)로 처리하였다. 상기 층들을 분리시키고, 상기 수성 상을 디클로로메탄으로 추출하였다. 상기 유기 추출물을 합하여 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하며 농축시키고 디클로로메탄(13mL) 중에서 용해시켰다. 상기 용액에 트리에틸아민(0.77mL, 5.5mmol) 및 1-메탄설포닐피페라진(648mg, 3.95mmol)을 첨가하였다. 상기 반응물을 질소하에 실온에서 밤새 교반한 다음 농축시키고 실리카 겔 필터(약 2인치의 실리카 겔을 갖는 150mL 프릿화 필터; 분출물을 용출하기 위한 100:1 DCM/MeOH 내지 생성물을 용출하기 위한 50:1 DCM/MeOH) 상에서 정제하였다. 생성물들을 갖는 분획들을 수집하고 농축시키며 헥산으로 세척하였다. 상기 물질을 고진공하에 실온에서 건조시켜 N,N-비스(4-메톡시벤질)-4-(2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(1-(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)에틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(501.6mg)을 수득하였다. $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400 \text{ MHz}) \delta$ 11.63(s, 1 H), 8.70(d, J = 2.54 Hz, 1 H), 8.28(d, J = 2.54 Hz, 1 H), 8.22(d, J = 2.54 Hz, 1 H), 7.92(dd, J = 9.00 Hz, 2.74 Hz, 1 H), 7.22(t, J = 9.29 Hz, 4 H), 6.86(dd, J = 18.58 Hz, 8.61 Hz, 4 H), 6.72(d, J = 8.80 Hz, 1 H), 4.93 - 4.76(m, 4 H), 3.93(s, 3 H), 3.82(s, 3 H), 3.79(s, 3 H), 3.54(quartet, J = 6.78 Hz, 1 H), 3.16(t, J = 4.40 Hz, 4 H), 2.68(s, 3 H), 2.61 - 2.49(m, 7 H), 1.38(d, J = 6.65 Hz, 3 H). m/z(ESI, 양이온) 740(M+H)⁺.
- [1439] 단계 4: 4-(2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(1-(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)에틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민
- [1440] N,N-비스(4-메톡시벤질)-4-(2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(1-(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)에틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(499.0mg, 0.6744mmol)을 트리플루오로아세트산(10.4mL, 140mmol) 중에 용해시키고, 상기 플라스크에 환류 응축기를 장착한 다음, 예열된 오일욕(75°C)에 넣고 밤새 교반하였다. 이어서, 상기 반응물을 실온으로 냉각시키고 농축시키며 DCM(40mL)으로 희석하고, 상기 수성 상의 pH가 약 7이 될 때까지 포화 중탄산나트륨, 물 및 5N NaOH로 처리하였다. 이어서, 상기 층들을 분리시키고, 상기 수성 상을 DCM 및 10:1 DCM/MeOH로 추출하였다. 이들 추출 동안, 5N NaOH를 상기 수성 상에 첨가하여 상기 pH를 약 5로부터 약 11로 상승시켰다. 상기 유기 추출물을 합하여 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하며 농축시키고 실리카 겔 필터(약 2인치의 실리카 겔을 갖는 150mL 프릿화 필터; 75:1 DCM/MeOH로부터 50:1 DCM/MeOH, 35:1 DCM/MeOH 중의 2N 암모니아, 및 20:1 DCM/MeOH 중의 2N 암모니아를 거쳐 10:1 DCM/MeOH 중의 2N 암모니아로의 구배) 상에서 정제하여 4-(2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(1-(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)에틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(241.9mg, 72% 수율)을 황색 분말로서 수득하였다. $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400 \text{ MHz})$

δ 11.68(s, 1 H), 8.71(s, 1 H), 8.36(d, J = 2.74 Hz, 1 H), 8.27(d, J = 2.35 Hz, 1 H), 8.13(dd, J = 8.80 Hz, 2.74 Hz, 1 H), 6.79(d, J = 8.80 Hz, 1 H), 5.42(br s, 2 H), 3.95(s, 3 H), 3.60 - 3.52(m, 1 H), 3.30 - 3.20(m, 4 H), 2.77(s, 3 H), 2.70 - 2.53(m, 7 H), 1.45(d, J = 6.06 Hz, 3 H). m/z(ESI, 양이온) 500(M+H)⁺.

[1441] 실시예 145 및 146. (S)-4-(2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(1-(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)에틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(실시예 145) 및 (R)-4-(2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(1-(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)에틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(실시예 146)



[1442]

[1443] 4-(2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(1-(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)에틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(실시예 144)(235mg)의 이성체의 혼합물을 키랄성 SFC 제조용 크로마토그래피를 사용하여 분리하였다. 하기 조건이 사용되었다:

[1444] 컬럼: 키랄셀(Chiralcel) OJ-H (250 x 21mm, 5 μ m)

[1445] 이동 상: 76:24(A:B)

[1446] A: 초임계 CO₂

[1447] B: 메탄올(약 0.2% 디에틸아민 함유)

[1448] 유속: 70mL/min

[1449] 오븐/컬럼 온도: 40°C

[1450] 상기 2개의 생성된 피크를 별도로 수집하고 진공에서 농축시키며 고진공하에 건조하여 상기 2개의 에난티오머를 수득하였다. 상기 에난티오머의 절대 입체화학구조는 2.9 Å 용해에서의 PI3K γ 와 복합적으로 상기 제2 용출 피크로부터의 화합물(실시예 146)의 X-선 결정학적 분석에 의해 결정되었다.

[1451] (S)-4-(2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(1-(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)에틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(제1 용출 피크로부터의 물질)을 황색 분말로서 분리하였다. ¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ 11.66(s, 1 H), 8.70(d, J = 2.35 Hz, 1 H), 8.36(d, J = 2.54 Hz, 1 H), 8.27(d, J = 2.35 Hz, 1 H), 8.13(dd, J = 8.80 Hz, 2.74 Hz, 1 H), 6.79(d, J = 8.80 Hz, 1 H), 5.38(br s, 2 H), 3.95(s, 3 H), 3.55(q, J = 6.78 Hz, 1 H), 3.23(t, J = 4.89 Hz, 4 H), 2.77(s, 3 H), 2.66 - 2.54(m, 4 H), 2.58(s, 3 H), 1.44(d, J = 6.65 Hz, 3 H). m/z(ESI, 양이온) 500(M+H)⁺.

[1452] (R)-4-(2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(1-(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)에틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(제2 용출 피크로부터의 물질)을 황색 분말로서 분리하였다. ¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ 11.66(s, 1 H), 8.70(d, J = 2.35 Hz, 1 H), 8.36(d, J = 2.54 Hz, 1 H), 8.27(d, J = 2.35 Hz, 1 H), 8.13(dd, J = 8.80 Hz, 2.74 Hz, 1 H), 6.79(d, J = 8.80 Hz, 1 H), 5.38(br s, 2 H), 3.95(s, 3 H), 3.55(q, J = 6.78 Hz, 1 H), 3.23(t, J = 4.89 Hz, 4 H), 2.77(s, 3 H), 2.66 - 2.54(m, 4 H), 2.58(s, 3 H), 1.44(d, J = 6.65 Hz, 3 H). m/z(ESI, 양이온) 500(M+H)⁺.

[1453] 실시예 146은 또한 하기 반응 조건 순서에 의해 제조하였다:

[1454] 단계 1. 1-(6-플루오로피리딘-3-일)에탄올

[1455] THF(100mL) 중의 6-플루오로니코틴알데히드(공급원: Frontier Scientific, 미국 유타주 로간 소재; 9.88g,

79mmol)의 투명한 용액(약간 탁한 현탁액의 여과에 의해 제조)을 -6°C 에서 THF(280mL) 중의 메틸마그네슘 브로마이드(3.0 M in 디에틸 에테르; 31.6mL, 95mmol)의 용액에 부가 깔대기를 통해 한 방울씩 첨가하였다. (약 20분에 걸쳐 첨가가 종결되며; 상기 첨가 동안 반응 온도가 -5°C 미만으로 유지되었다.) 이어서, MeOH(10mL)를 첨가(한 방울씩 첨가)한 다음, 포화 수성 NH_4Cl (300mL) 및 충분한 물을 첨가하여 침전물을 용해시켰다. 이어서, EtOAc(200mL)를 첨가하고, 상기 유기층을 분리하였다. 상기 수성층을 DCM($2 \times 150\text{mL}$)으로 추출하고, 모든 유기 추출물을 합하여 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하며 진공하여 농축시켜 1-(6-플루오로피리딘-3-일)에탄올(10.55g, 95% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다. ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 8.18(d, $J=2.0$ Hz, 1 H) 7.85(td, $J=8.1, 2.5$ Hz, 1 H) 6.92(dd, $J=8.5, 2.8$ Hz, 1 H) 4.98(q, $J=6.5$ Hz, 1 H) 2.21(br. s., 1 H) 1.53(d, $J=6.5$ Hz, 3 H).

[1456] 단계 2. 5-(1-브로모에틸)-2-플루오로피리딘

[1457] 티오닐 브로마이드(11.60mL, 149mmol)를 25°C 에서 DCM(300mL) 중의 1-(6-플루오로피리딘-3-일)에탄올(10.55g, 74.7mmol)의 용액에 첨가(15분에 걸쳐 한 방울씩 첨가; 기체 방출)하고, 상기 생성된 오렌지색 용액을 25°C 에서 3시간 동안 교반하였다. 이어서, 과량의 SOBr_2 를 격렬하게 교반하면서 0°C 에서 조심스럽게 물(150mL)로 퀀칭시킨 다음, 5.0 N 수성 NaOH(100mL)를 0°C 에서(약 10분에 걸쳐서) 조심스럽게 첨가하여 HBr 및 SO_2 를 중화시켰다. (황색 혼합물이 생성된다; 최종 pH 약 9; 필요에 따라 포화 수성 NaHCO_3 을 사용하여 pH 약 9로 조정한다.) 상기 생성된 혼합물을 0°C 에서 5분 동안 격렬하게 교반하여 산성 종들이 완전히 퀀칭되도록 한 다음, 상기 생성된 혼합물을 DCM(200mL) 및 pH 약 9가 되게 하는 반포화 수성 NaHCO_3 (600mL)에 분배하였다. 상기 유기층을 분리하고, 상기 수성층을 DCM(300mL)으로 추출하였다. 상기 조합된 유기 추출물을 순차적으로 포화 수성 NaHCO_3 (500mL) 및 염수(500mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하며 농축시켜 5-(1-브로모에틸)-2-플루오로피리딘(14.58g, 96% 수율)을 황색 오일로서 수득하고(71% LCAP; m/z (ESI, 양이온) 204.0(M+H) $^+$), 이를 단계 3에서 바로 사용하였다.

[1458] 단계 3. (R)-3급-부틸 4-(1-(6-플루오로피리딘-3-일)에틸)피페라진-1-카복실레이트

[1459] 3급-부틸 피페라진-1-카복실레이트(공급원: Aldrich, 미국 미주리주 세인트 루이스 소재; 13.31g, 71.5mmol), 칼륨 요오다이드(2.37g, 14.29mmol) 및 탄산칼륨(11.85g, 86mmol)을 25°C 에서 아세토니트릴(300mL) 중의 5-(1-브로모에틸)-2-플루오로피리딘(14.58g, 71.5mmol)의 용액에 순차적으로 첨가하고, 상기 생성된 혼합물을 80°C 에서 1시간 동안 가열하였다. 이어서, 상기 반응 혼합물을 진공에서 부분적으로 농축시키고(최종 용적: 약 80mL) EtOAc(600mL)로 희석하며 4:1 물:염수($2 \times 600\text{mL}$) 및 염수(600mL)로 순차적으로 세척하였다. 상기 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하며 진공에서 농축시켰다. 상기 잔류물의 크로마토그래피 정제(실리카 겔, 0 내지 100% EtOAc/헥산)에 의해 3급-부틸 4-(1-(6-플루오로피리딘-3-일)에틸)피페라진-1-카복실레이트(16.9g, 2단계에 걸쳐서 73% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다. ^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ 8.12(d, $J=1.8$ Hz, 1 H), 7.78(td, $J=8.1, 2.3$ Hz, 1 H), 6.90(dd, $J=8.4, 2.9$ Hz, 1 H), 3.47(q, $J=6.7$ Hz, 1 H), 3.39(t, $J=4.8$ Hz, 4 H), 2.37-2.49(m, 2 H), 2.25-2.36(m, 2 H), 1.44(s, 9 H), 1.36(d, $J=6.7$ Hz, 3 H). ^{19}F NMR(377 MHz, CDCl_3) δ -70.50(dd, $J=8.0, 2.3$ Hz, 1 F). m/z (ESI, 양이온) 310.3(M+H) $^+$.

[1460] 3급-부틸 4-(1-(6-플루오로피리딘-3-일)에틸)피페라진-1-카복실레이트를 하기 조건을 사용하여 초임계 유체 크로마토그래피(SFC)에 의해 이의 구성 에난티오머들로 분리하였다:

[1461] 컬럼: 키랄팩(Chiralpak) $^{\text{®}}$ AD-H(250 \times 30 mm, 5 μm)

[1462] 이동 상: 75:25(A:B)

[1463] A: 초임계 CO_2

[1464] B: 메탄올(+0.2% 디에틸아민)

[1465] 유속: 120mL/min

[1466] 오븐/컬럼 온도: 40°C

- [1467] 샘플을 메탄올 중에서 70mg/mL에서 용해시켰다; 50mg/주입(반복 주입). 주입 사이클 시간: 1.2분/주입
- [1468] 이들 조건하에 상기 컬럼으로부터 용출하는 제1 피크를 수집하고 진공에서 농축시키고 고진공에 건조시켜 (R)-3-급-부틸 4-(1-(6-플루오로피리딘-3-일)에틸)피페라진-1-카복실레이트(6.86g, 22.2mmol)를 담황색 고체(>99% ee)로서 수득하였다.
- [1469] 단계 4. (R)-5-(1-(4-(3-급-부톡시카보닐)피페라진-1-일)에틸)-2-플루오로피리딘-3-일보론산
- [1470] n-부틸리튬(헥산 중의 2.5M, 공급원: Aldrich; 20.0mL, 50.0mmol)를 -78°C에서 THF(150mL) 중의 (R)-3-급-부틸 4-(1-(6-플루오로피리딘-3-일)에틸)피페라진-1-카복실레이트(10.0g, 32.3mmol)의 용액에 첨가(20분에 걸쳐 한 방울씩 첨가)하고, 상기 생성된 혼합물을 -78°C에서 20분 동안 교반하였다. 이어서, 트리이소프로필 보레이트(15.0mL, 65.2mmol)를 첨가(10분에 걸쳐서 한 방울씩 첨가)한 다음, 추가의 THF(20mL)를 첨가하여 상기 플라스크 쪽으로부터의 고형화 트리이소프로필 보레이트를 세정하였다. 상기 생성된 혼합물을 -78°C에서 15분 동안 교반한 다음, 상기 냉각욕을 제거하였다. 상기 반응 혼합물을 1시간 동안 교반한 다음, 1N 수성 NaOH(100mL) 및 물(40mL)을 순차적으로 첨가하였다. 상기 생성된 혼합물을 10분 동안 교반하고, 상기 유기층을 분리하였다. 상기 유기층을 1N 수성 NaOH(40mL)로 추출한 다음, 상기 수성층들을 조합하고 5N 수성 HCl을 사용하여 최종 pH가 약 5가 되도록 pH를 조정하였다. 상기 생성된 혼합물을 EtOAc(3×200mL)로 추출하고, 상기 조합된 유기 추출물을 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하며 진공에서 농축시켜 (R)-5-(1-(4-(3-급-부톡시카보닐)피페라진-1-일)에틸)-2-플루오로피리딘-3-일보론산(9.27g, 81% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, d₄-MeOH) δ 8.39(br. s., 1 H), 8.26(d, J=6.5 Hz, 1 H), 4.54 - 4.63(m, 1 H), 3.31(br. s., 4 H; MeOH에 의하여 마스킹됨), 3.13(br. s., 4 H), 1.80(d, J=6.8 Hz, 3 H), 1.45(s, 9 H). ¹⁹F NMR(377 MHz, d₄-MeOH) δ -60.93(br. s., 1 F). m/z(ESI, 양이온) 354.2(M+H)⁺.
- [1471] 단계 5. (R)-3-급-부틸 4-(1-(5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-플루오로피리딘-3-일)에틸)피페라진-1-카복실레이트
- [1472] (R)-5-(1-(4-(3-급-부톡시카보닐)피페라진-1-일)에틸)-2-플루오로피리딘-3-일보론산(9.27g, 26.2mmol), 4-클로로-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(실시예 51)(11.47g, 29.8mmol), 비스-(디-3-급-부틸(4-디메틸아미노페닐)포스핀)디클로로팔라듐(II)(공급원: Aldrich, 미국 미주리주 세인트 루이스 소재)(1.820g, 2.57mmol) 및 칼륨 아세테이트(8.17g, 83.0mmol)를 1,4-디옥산(150mL) 및 물(30mL)의 혼합물 중에 현탁시켰다. 상기 생성된 혼합물을 질소로 (약 30초 동안) 스파징한 다음, 100°C에서 3.5시간 동안 교반하였다. 이어서, 상기 반응 혼합물을 25°C로 냉각시키고, 물(150mL)을 첨가하며, 상기 생성된 혼합물을 EtOAc(3×300mL)로 추출하였다. 상기 유기 추출물을 합하여 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하며 진공에서 농축시켰다. 상기 잔류물의 크로마토그래피 정제(실리카 겔, 3% MeOH/DCM)에 의해 (R)-3-급-부틸 4-(1-(5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-플루오로피리딘-3-일)에틸)피페라진-1-카복실레이트(13.63g, 79% 수율)를 무색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 8.44(dd, J=9.0, 2.3 Hz, 1 H), 8.25(d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.24(d, J=5.7 Hz, 2 H), 7.22(d, J=5.5 Hz, 2 H), 6.86(t, J=8.9 Hz, 4 H), 4.83(s, 2 H), 4.80(s, 2 H), 3.81(s, 3 H), 3.79(s, 3 H), 3.54 - 3.61(m, 1 H), 3.40(d, J=3.7 Hz, 4 H), 2.55(s, 3 H), 2.44(d, J=2.7 Hz, 2 H), 2.27 - 2.39(m, 2 H), 1.44(s, 9 H), 1.40(d, J=6.7 Hz, 3 H). ¹⁹F NMR(377 MHz, CDCl₃) δ -67.83(d, J=9.2 Hz, 0.7 F), -70.47(d, J=5.7 Hz, 0.3 F). m/z(ESI, 양이온) 658.4(M+H)⁺.
- [1473] 단계 6. (R)-4-(2-플루오로-5-(1-(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)에틸)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민
- [1474] 2,2,2-트리플루오로아세트산(45.9mL, 596mmol)을 0°C에서 DCM(106mL) 중의 (R)-3-급-부틸 4-(1-(5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-플루오로피리딘-3-일)에틸)피페라진-1-카복실레이트(7.00g, 10.64mmol)의 용액에 (약 10분에 걸쳐서) 첨가하고, 상기 생성된 혼합물을 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 상기 반응 혼합물을 진공에서 농축시켜(5torr, 25°C) 점성 오일을 수득하고, 이를 DCM(100mL) 중에 취하고 0°C로 냉각시켰다. 얼음(20mL)을 첨가한 다음, 고체 중탄산나트륨을 첨가하였다(기체 방출이 중단될 때까지 상기 급속 교반 혼합물에 몇 분획으로 나누어 첨가하였다). 이어서, 물(300mL) 및 DCM(50mL)을 첨가하였다. 상기 유기층을 분리하고, 상기 수성층을 DCM(2×150mL)으로 추출하였다. 이어서, 모

든 유기 추출물을 합하여 황산나트륨 상에서 건조시키고 0.45 μ M ZAPCAP 필터(공급원: Sigma-Aldrich Corp., 미국 미주리주 세인트 루이스 소재)를 통해 여과하였다. 상기 투명한 여과물을 진공에서 부분적으로 농축시키고(최종 용적, 100mL), 0°C로 냉각시켰다. 이어서, 트리에틸아민(5.93mL, 42.6mmol) 및 메탄설폰닐 클로라이드(1.647mL, 21.28mmol)(한 방울씩 첨가됨)를 순차적으로 첨가하고, 상기 생성된 혼합물을 0°C에서 1시간 동안 교반하였다. 포화 수성 NaHCO₃(50mL)을 첨가하고, 상기 생성된 혼합물을 DCM(150mL) 및 물(200mL)에 분배하였다. 상기 유기층을 분리하고, 상기 수성층을 DCM(3×100mL)으로 추출하였다. 이어서, 모든 유기층들을 합하여 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하며 진공에서 농축시켰다. 상기 잔류물의 크로마토그래피 정제(실리카 겔, 20 내지 100%(10% MeOH/EtOAc)/헥산)에 의해 (R)-4-(2-플루오로-5-(1-(4-(메틸설폰닐)피페라진-1-일)에틸)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(6.28g, 9.88mmol, 93% 수율)을 백색 발포체로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 8.45(dd, J=9.0, 2.3 Hz, 1 H), 8.27(s, 1 H), 7.23(t, J=8.0 Hz, 4 H), 6.87(t, J=8.6 Hz, 4 H), 4.82(s, 2 H), 4.81(s, 2 H), 3.81(s, 3 H), 3.80(s, 3 H), 3.63(q, J=6.8 Hz, 1 H), 3.20(br. s., 4H), 2.73(s, 3 H), 2.59 - 2.67(m, 2 H), 2.55(s, 3 H), 2.49 - 2.54(m, 2 H), 1.41(d, J=6.7 Hz, 3 H). ¹⁹F NMR(377 MHz, CDCl₃) δ -67.44(d, J=9.2 Hz, 0.92 F), -70.10(br. s., 0.08 F). m/z(ESI, 양이온) 636.2(M+H)⁺.

[1475] 단계 7. (R)-4-(2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(1-(4-(메틸설폰닐)피페라진-1-일)에틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민

[1476] (R)-4-(2-플루오로-5-(1-(4-(메틸설폰닐)피페라진-1-일)에틸)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(19.64g, 30.9mmol) 및 5-아미노-2-메톡시피리딘(4.13mL, 33.3mmol)을 교반 바 및 적하 깔대기가 장착된 2구 환저 플라스크 내의 THF(300mL) 중에 용해시켰다. 상기 적하 깔대기에 테트라하이드로푸란/에틸벤젠 중의 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드의 1.0M 용액(Acros; 96.0mL, 96mmol)을 캐놀라를 통해 첨가하고, 상기 반응 플라스크를 질소하에 빙수욕 중에 냉각시켰다. 이어서, 상기 LiHMDS 용액을 상기 반응 혼합물에 20분에 걸쳐서 한 방울씩 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 후속적으로 30분 동안 교반한 다음, 포화 염화암모늄(40mL)을 적하 깔대기를 통해 한 방울씩 첨가한 다음, 물(200mL)을 적하였다. 상기 반응물을 실온으로 가온하고 EtOAc(150mL)로 희석하였다. 상기 유기층을 분리하고, 상기 수성층을 EtOAc로 추출하였다. 이어서, 상기 조합된 유기층들을 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하며 진공에서 농축시켰다. 상기 잔류물의 크로마토그래피 정제(실리카 겔, 75:1 DCM/MeOH로부터 50:1 DCM/MeOH 및 50:1 DCM/MeOH 중의 2N 암모니아를 거쳐 40:1 DCM/MeOH 중의 2N 암모니아로의 구배)에 의해 (R)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-4-(2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(1-(4-(메틸설폰닐)피페라진-1-일)에틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(18.47g)을 제공하였다.

[1477] (R)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-4-(2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(1-(4-(메틸설폰닐)피페라진-1-일)에틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(18.47g, 24.96mmol)을 트리플루오로아세트산(200mL, 2596mmol) 중에 용해시키고, 상기 플라스크에 환류 응축기를 장착하며 예열된 오일욕(75 - 85°C) 속에 두었다. 상기 반응물을 질소하에 밤새 교반하였다. 이어서, 상기 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 진공에서 농축시켰다. 상기 농축물을 DCM으로 희석하고, 포화 수성 중탄산나트륨을 첨가한 다음, (상기 수성 상의 pH 를 약 14로 상승시키기 위한) 수성 5N NaOH 에 이어서 (상기 수성 상의 pH 를 약 5로 낮추기 위한) 5N HCl를 첨가하였다. 최종적으로, 포화 수성 중탄산나트륨을 첨가하여 상기 pH 를 약 6 내지 7로 상승시켰다. 상기 유기층을 분리시키고, 상기 유기 상에서 용해하지 않는 잔여 고체와 합하였다. 상기 수성 상을 염수로 처리하고 10:1 DCM/MeOH로 추출하였다. 이어서, 상기 유기 추출물 전부와 용해되지 않은 고체를 합하여 진공에서 농축시켰다.

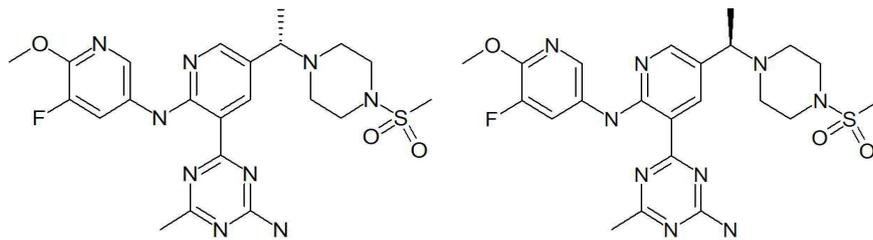
[1478] 상기 잔류물을 DCM에 취하고 여과하였다. 상기 고체를 DCM으로 세척하였다. 상기 여과물을 농축시키고 MeOH로 처리하고 여과하였다. 이어서, 상기 조합된 고체들을 MeOH 및 DCM으로 세척하고 옆에 두었다(고체 A).

[1479] 상기 조합된 여과물들을 진공에서 농축시키고 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 50:1 DCM/MeOH로부터 40:1 DCM/MeOH, 30:1 DCM/MeOH, 20:1 DCM/MeOH, 20:1 DCM/MeOH 중의 2N 암모니아, 및 15:1 DCM/MeOH 중의 2N 암모니아를 거쳐 10:1 DCM/MeOH 중의 2N 암모니아로의 구배)에 의해 정제하였다. 생성물 함유 분획들을 조합하여 진공에서 농축시키고, 상기 생성된 고체를 고체 A와 조합하였다. 여기서, 상기 조합된 고체들을 Et₂O 중에 현탁시키고 여과하였다. 상기 수집된 고체를 Et₂O로 세척하고, 상기 여과물을 폐기하였다. 상기 고체를 MeOH 및 Et₂O로 세척한 다음, DCM, MeOH 및 Et₂O로 세척하였다. 상기 고체를 옆에 두고 (고체 B), 상기 여과물을 진공에서 농축시키고 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100:1 DCM/MeOH로부터 50:1 DCM/MeOH, 20:1 DCM/MeOH, 20:1

DCM/MeOH 중의 2N 암모니아, 및 15:1 DCM/MeOH 중의 2N 암모니아를 거쳐 10:1 DCM/MeOH 중의 2N 암모니아로의 구배)에 의해 정제하였다. 생성물 함유 분획들을 조합하고 진공에서 농축시키며, 상기 생성된 고체를 고체 B와 함께 조합하고 건조시켰다.

[1480] 상기 생성된 고체를 DMSO(약 50mL) 중에 용해시키고 고체가 형성되기 시작할 때까지 진공에서 부분적으로 농축시켰다. 충분한 DMSO를 첨가하여 상기 침전된 고체를 용해하고, 상기 용액을 물(약 400mL)에 부었다. 물을 첨가하여 상기 최종 용적이 약 600mL가 되게 하였다(단지 소량의 침전물이 형성되었다). 염수(100mL)를 첨가하고, 황색 고체를 침전시켰다. 상기 생성된 현탁액을 여과시키고, 상기 수집된 고체(고체 C)를 물로 세척하였다. 고체 염화나트륨을 상기 여과물에 첨가하여 포화 용액을 수득하고, 이를 실온에서 밤새 정치시켜 추가의 침전된 고체를 수득하였다. 이러한 침전물을 여과에 의해 수집하고 물로 세척하며 고체 C와 합쳐서 진공에서 건조시켰다. 상기 건조된 고체를 물(200mL) 및 포화 중탄산나트륨(50mL)으로 처리하고 10분 동안 혼합시켰다. 이어서, 상기 생성된 현탁액을 여과하고, 물 및 EtOH로 순차적으로 세척하였다. 이어서, 상기 수집된 고체를 진공에서 건조시켜 (R)-4-(2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(1-(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)에틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(8.46g, 2단계에 걸쳐서 55%)을 황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ 11.66(s, 1 H), 8.70(d, J = 2.35 Hz, 1 H), 8.36(d, J = 2.54 Hz, 1 H), 8.27(d, J = 2.35 Hz, 1 H), 8.13(dd, J = 8.80 Hz, 2.74 Hz, 1 H), 6.79(d, J = 8.80 Hz, 1 H), 5.38(br s, 2 H), 3.95(s, 3 H), 3.55(q, J = 6.78 Hz, 1 H), 3.23(t, J = 4.89 Hz, 4 H), 2.77(s, 3 H), 2.66 - 2.54(m, 4 H), 2.58(s, 3 H), 1.44(d, J = 6.65 Hz, 3 H). m/z(ESI, 양이온) 500(M+H)⁺.

[1481] 실시예 147 및 148. (S)-4-(2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(1-(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)에틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(실시예 147) 및 (R)-4-(2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(1-(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)에틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(실시예 148)



[1482]

[1483] 4-(2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(1-(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)에틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(실시예 143)(187mg)의 이성체의 혼합물을 키랄성 SFC 제조용 크로마토그래피를 사용하여 분리하였다. 하기 조건들을 사용하였다:

[1484] 컬럼: 키랄셀(Chiralcel) OJ-H (250 x 20mm, 5 μm)

[1485] 이동 상: 78:22(A:B)

[1486] A: 액체 CO₂

[1487] B: 메탄올(약 1% 디에틸아민 함유)

[1488] 유속: 70mL/min

[1489] 오븐/컬럼 온도: 40°C

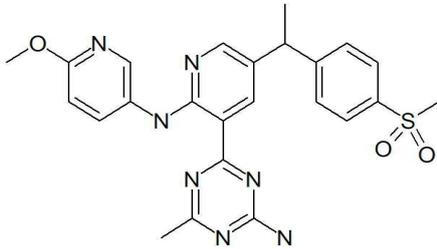
[1490] 상기 2개의 생성된 피크를 별도로 수집하고 진공에서 농축시키며 고진공하에 건조하여 상기 2개의 에난티오머를 수득하였다.

[1491] (S)-4-(2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(1-(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)에틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(제1 용출 피크로부터의 물질)을 황색 분말로서 분리하였다. ¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ 11.93(s, 1 H), 8.71(d, J = 2.35 Hz, 1 H), 8.32 - 8.26(m, 2 H), 8.05(d, J = 2.35 Hz, 1 H), 5.40(br s, 2 H), 4.03(s, 3 H), 3.56(q, J = 7.04 Hz, 1 H), 3.24(t, J = 4.89 Hz, 4 H), 2.78(s, 3 H), 2.68 - 2.53(m, 4 H), 2.59(s, 3 H), 1.44(d, J = 6.65 Hz, 3 H). m/z(ESI, 양이온) 518(M+H)⁺.

- [1492] (R)-4-(2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(1-(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)에틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(제2 용출 피크로부터의 물질)을 황색 분말로서 분리하였다. ¹H NMR(CDC₁₃, 400 MHz) δ 11.93(s, 1 H), 8.71(d, J = 2.35 Hz, 1 H), 8.32 - 8.26(m, 2 H), 8.05(d, J = 2.15 Hz, 1 H), 5.41(br s, 2 H), 4.04(s, 3 H), 3.56(q, J = 6.39 Hz, 1 H), 3.24(t, J = 4.50 Hz, 4 H), 2.78(s, 3 H), 2.68 - 2.53(m, 4 H), 2.59(s, 3 H), 1.44(d, J = 6.65 Hz, 3 H). m/z(ESI, 양이온) 518(M+H)⁺.
- [1493] 실시예 148은 하기 반응 조건 순서에 의해 제조되므로 상기 2개의 에난티오머에 대해 할당된 절대 입체화학구조를 확인한다:
- [1494] 단계 1. (R)-4-(2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(1-(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)에틸)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민
- [1495] 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드(핵산 중의 1.0M; 31.9mL, 31.9mmol)를 0°C에서 THF(100mL) 중의 (R)-4-(2-플루오로-5-(1-(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)에틸)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(실시예 146, 단계 6; 6.75g, 10.62mmol) 및 5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-아민(Anichem, 미국 뉴저지주 노쓰 브런스윅 소재; 2.264g, 15.93mmol)의 혼합물에 첨가(10분에 걸쳐서 한 방울씩 첨가)하고, 상기 생성된 용액을 0°C 에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 과량의 LiHMDS를 포화 수성 NH₄Cl(140mL)로 퀴칭시키고, 상기 반응 혼합물을 EtOAc(500mL) 및 반-포화 수성 NH₄Cl(200mL)에 분배하였다. 상기 유기층을 분리하고, 상기 수성층을 EtOAc(2×200mL)로 추출하였다. 상기 조합된 유기 추출물을 순차적으로 염수(300mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하며 진공에서 농축시켰다. 상기 잔류물의 크로마토그래피 정제(실리카 겔, 0 내지 100% EtOAc/핵산)에 의해 (R)-4-(2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(1-(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)에틸)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(7.25g, 90% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, CDC₁₃) δ 11.88(1 H, s), 8.72(1 H, d, J=2.0 Hz), 8.25(1 H, d, J=2.2 Hz), 8.06(1 H, dd, J=12.3, 1.6 Hz), 7.96(1 H, d, J=2.0 Hz), 7.21(4 H, t, J=8.2 Hz), 6.86(4 H, dd, J=14.1, 8.4 Hz), 4.70 - 4.96(4 H, m), 4.01(3 H, s), 3.81(3 H, s), 3.78(3 H, s), 3.55(1 H, q, J=6.7 Hz), 3.15(4 H, br s), 2.68(3 H, s), 2.59(3 H, s), 2.48 - 2.57(4 H, m), 1.38(3 H, d, J=6.7 Hz). ¹⁹F NMR(376 MHz, CDC₁₃) δ -139.13(1 F, d, J=13.0 Hz). m/z(ESI, 양이온) 758.3(M+H)⁺.
- [1496] 단계 2. (R)-4-(2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(1-(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)에틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민
- [1497] TFA(65mL) 중의 (R)-4-(2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(1-(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)에틸)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(9.94g, 13.12mmol) 및 트리플루오로메탄 설포산(6.5mL, 73.2mmol)의 용액을 70°C에서 2시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 순차적으로 25°C로 냉각시키고 진공하에 농축시켰다. 상기 잔류물을 0°C 욕에 걸쳐서 냉각시키고, 얼음(약 250g), NaOH(1N, 수성; 220mL) 및 포화 수성 NaHCO₃(110mL)을 순차적으로 첨가하여 상기 생성된 혼합물의 pH를 약 9가 되게 하였다. 상기 생성된 황색-갈색 슬러리를 DCM(3×400mL)로 추출하고, 상기 조합된 유기 추출물을 황산나트륨 상에서 건조시키고 실리카 겔 상에서 농축시켰다. 크로마토그래피 정제(실리카 겔 0 내지 10% MeOH/EtOAc)에 의해 황색 고체를 수득하였다. 상기 고체를 제조용SFC 크로마토그래피(컬럼: 키랄셀 OD-H (250×20 mm, 5 μm), 이동상: 77:23(A:B), A: 액체 CO₂, B: 메탄올(+1% 디에틸아민), 유속: 70mL/min, 오븐/컬럼 온도: 40°C)에 의해 정제하여 황색 고체를 수득한 다음, 이를 MeOH + 0.2% 디에틸아민(175mL) 중에서 현탁시켰다. 상기 생성된 혼합물을 2분 동안 초음파 처리하고 원심분리 (3000×g, 5 min) 하며, 상기 펠릿화 물질을 수집하였다. 이어서, 이러한 세척 공정을 반복하고, 상기 수집된 물질을 순차적으로 이소프로판올 + MeOH 중의 0.2% 2M NH₃(175mL) 중에서 순차적으로 현탁시켰다. 상기 생성된 혼합물을 2분 동안 초음파 처리하고 원심분리 (3000×g, 5 min) 하며, 상기 펠릿화 물질을 수집하였다. 이러한 세척 공정을 반복한 다음, 상기 수집된 물질을 진공에서 건조시켜 (R)-4-(2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(1-(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)에틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(3.50g, 52% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, CDC₁₃) δ 11.90(s, 1 H), 8.70(d, J=1.6 Hz, 1 H), 8.30(d, J=2.2 Hz, 1 H), 8.27(dd, J=12.5, 2.0 Hz, 1 H), 8.04(d, J=2.3 Hz, 1 H), 5.41(br. s., 2 H), 4.03(s, 3 H), 3.55(q, J=6.4 Hz, 1 H), 3.23(br. s., 4 H), 2.77(s, 3 H), 2.60 -

2.68(m, 2 H), 2.58(s, 5 H), 1.44(d, J=6.7 Hz, 3 H). ¹⁹F NMR(377 MHz, CDCl₃) δ -138.85(d, J=12.6 Hz, 1 F). m/z(ESI, 양이온) 518.2(M+H)⁺.

[1498] 실시예 149. 4-(2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(1-(4-(메틸설포닐)페닐)에틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민



[1499] 단계 1: (6-플루오로피리딘-3-일)(4-(메틸티오)페닐)메타논

[1501] (6-플루오로피리딘-3-일)(4-(메틸티오)페닐)메탄올(실시예 103)(1.5304g, 6.1387mmol)을 DCM(60mL) 중에 용해시키고, 망간(IV) 옥사이드(공급원: Aldrich, 5 μ m 미만, 활성화, 2.546g, 29.28mmol)를 첨가하였다. 상기 반응물을 실온에서 90분 동안 교반한 다음, 추가의 활성화 망간(IV) 옥사이드(2.736g, 31.47mmol)를 첨가하였다. 상기 반응물을 밤새 교반한 다음, 셀라이트®(규조토) 패드를 통해 여과하고, 이를 DCM으로 세척하였다. 상기 여과물을 농축시키고 고진공하에 건조시켜 (6-플루오로피리딘-3-일)(4-(메틸티오)페닐)메타논(1.334g)을 수득하였다. ¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ 8.64(d, J = 2.35 Hz, 1 H), 8.26(td, J = 8.07 Hz, 2.45 Hz, 1 H), 7.75(d, J = 8.61 Hz, 2 H), 7.33(d, J = 8.41 Hz, 2 H), 7.09(dd, J = 8.41 Hz, 2.54 Hz, 1 H), 2.56(s, 3 H). m/z(ESI, 양이온) 248(M+H)⁺.

[1502] 단계 2: 1-(6-플루오로피리딘-3-일)-1-(4-(메틸티오)페닐)에탄올

[1503] (6-플루오로피리딘-3-일)(4-(메틸티오)페닐)메타논(1.256g, 5.079mmol) 중의 THF(19mL) 중에 용해시키고, 상기 플라스크를 빙수욕 중에서 냉각시켰다. 이어서, 메틸마그네슘 브로마이드(디에틸 에테르 중의 3.0M, 3.40mL, 10.2mmol)를 5분에 걸쳐서 시린지를 통해 첨가하였다. 상기 반응물을 0°C 에서 질소하에 20분 동안 교반한 다음, 포화 염화암모늄(2.5mL, 기체 방출이 관찰됨에 따라 처음에는 한 방울씩 첨가하였다)으로 처리하였다. 상기 반응물을 0°C로 퀴팅시켰다. 이어서, 상기 반응물을 물(15mL)로 희석시키며, 상기 층들을 분리시켰다. 상기 수성 상을 DCM으로 추출하고, 상기 유기 상들을 합하여 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하며 농축시키고 고진공하에 실온에서 밤새 건조시켜 1-(6-플루오로피리딘-3-일)-1-(4-(메틸티오)페닐)에탄올(1.375g)을 수득하였다. ¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ 8.26(d, J = 2.35 Hz, 1 H), 7.82 - 7.76(m, 1 H), 7.35 - 7.30(m, 2 H), 7.25 - 7.20(m, 2 H), 6.86(dd, J = 8.61 Hz, 2.93 Hz, 1 H), 2.48(s, 3 H), 2.30(s, 1 H), 1.96(s, 3 H). m/z(ESI, 양이온) 264(M+H)⁺.

[1504] 단계 3: 2-플루오로-5-(1-(4-(메틸티오)페닐)비닐)피리딘

[1505] 1-(6-플루오로피리딘-3-일)-1-(4-(메틸티오)페닐)에탄올(1.261g, 4.789mmol)을 DCM(30mL) 중에 용해시키고 트리플루오로아세트산(1.0mL, 13mmol)을 첨가하면 상기 용액이 진녹색으로 변하였다. 상기 반응물을 실온에서 45분 동안 교반한 다음, 포화 중탄산나트륨(15mL)으로 처리하였다. 상기 반응물을 약 5분 동안 교반한 다음, 상기 층들을 분리시키고, 상기 수성 상을 DCM으로 추출하였다. 상기 유기 상들을 조합하고 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하며 농축시키고 고진공하에 건조시켜 2-플루오로-5-(1-(4-(메틸티오)페닐)비닐)피리딘(1.183g)을 수득하였다. ¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ 8.23(d, J = 2.35 Hz, 1 H), 7.71(td, J = 8.12 Hz, 2.54 Hz, 1 H), 7.26 - 7.21(m, 4 H), 6.91(dd, J = 8.51 Hz, 2.64 Hz, 1 H), 5.55(s, 1 H), 5.43(s, 1 H), 2.51(s, 3 H). m/z(ESI, 양이온) 246(M+H)⁺.

[1506] 단계 4: 2-플루오로-5-(1-(4-(메틸티오)페닐)에틸)피리딘

[1507] 2-플루오로-5-(1-(4-(메틸티오)페닐)비닐)피리딘(992mg, 4.04mmol)을 THF(12mL) 및 물(4mL) 중에 용해시키고,

상기 플라스크를 빙수욕 중에서 질소하에 냉각시켰다. 이어서, 삼염화루테튬 수화물(212.4mg, 0.9422mmol)을 첨가한 다음, 나트륨 보로하이드라이드(393mg, 10.4mmol)를 약 5분에 걸쳐서 몇 분획으로 나누어 첨가하였다. 추가의 THF(2mL)를 첨가하고, 상기 반응물을 실온으로 가온하고 교반하였다. 2시간 15분 후, 추가의 RuCl₃*H₂O(214mg, 0.951mmol)를 첨가하고, 상기 플라스크를 빙수욕 중에서 다시 냉각시켰다. 이어서, 추가의 나트륨 보로하이드라이드(384mg, 10.2mmol)를 첨가하고, 상기 반응물을 실온으로 가온하였다. 계속 교반하였다. 기체 방출이 관찰되었다. 50분 후, 추가의 나트륨 보로하이드라이드(139mg, 3.67mmol)를 첨가하고, 1시간 동안 계속 교반하였다. 상기 반응물을 물(20mL) 및 DCM(30mL)으로 희석시켰다. 상기 현탁액을 셀라이트®(규조토) 패드를 통해 여과하고, 이를 DCM으로 반복적으로 세척하였다. 상기 2상 혼합물을 포화 중탄산 나트륨(50mL)으로 처리하고, 상기 층들을 분리시켰다. 상기 수성 상을 DCM으로 추출하고, 모든 유기 상들을 합하여 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하며 농축시키고 실리카 겔 필터(약 2인치의 실리카 겔을 갖는 150mL 프릿화 깔대기; DCM) 상에서 정제하여 2-플루오로-5-(1-(4-(메틸티오)페닐)에틸)피리딘(875mg)을 수득하였다. ¹H NMR(CDC₁₃, 400 MHz) δ 8.10(d, J = 1.96 Hz, 1 H), 7.56(td, J = 8.07 Hz, 2.64 Hz, 1 H), 7.24 - 7.19(m, 2 H), 7.15 - 7.09(m, 2 H), 6.84(dd, J = 8.41 Hz, 2.93 Hz, 1 H), 4.15(q, J = 7.24 Hz, 1 H), 2.47(s, 3 H), 1.64(d, J = 7.24 Hz, 3 H). m/z(ESI, 양이온) 248(M+H)⁺.

[1508] 단계 5: 2-플루오로-5-(1-(4-(메틸티오)페닐)에틸)피리딘-3-일보론산

[1509] 2-플루오로-5-(1-(4-(메틸티오)페닐)에틸)피리딘(1.078g, 4.359mmol) 및 트리아소프로필 보레이트(2.50mL, 10.9mmol)를 THF(11.5mL) 중에 용해시켰다. 별도의 플라스크에서, 2,2,6,6-테트라메틸피페리딘(1.11mL, 6.54mmol)을 THF(12mL) 중에 용해시키고, 상기 플라스크를 빙수욕 중에 냉각시켰다. 이어서, n-부틸리튬 용액(헥산 중의 1.6M, 3.8mL, 6.1mmol)을 시린지를 통해 첨가하고, 상기 황색 용액을 질소하에 15분 동안 교반하였다. 이어서, 상기 내용물을 시린지를 통해 다른 플라스크에 옮기고, 이를 드라이 아이스/ 아세톤 욕 중에서 예비-냉각시켰다. 상기 전달이 종결된 후, 상기 반응물을 질소하에 -78°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 상기 반응물을 실온으로 서서히 가온하면서 밤새 교반하였다. 상기 반응물을 물(30mL)로 처리하고 약 30분 동안 교반하였다. 상기 층들을 분리시키고, 상기 유기 상을 1N 수성 NaOH(15mL)로 추출하였다. 상기 유기 상을 폐기하고, 상기 수성 상을 수성 5N HCl로 처리하여 상기 pH를 약 5 내지 6으로 낮췄다. 상기 수성 상을 10:1 DCM/MeOH로 추출하였다. 상기 추출물들을 합하여 농축하고 고진공하에 건조시켜 2-플루오로-5-(1-(4-(메틸티오)페닐)에틸)피리딘-3-일보론산(1.2342g)을 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, CDC₁₃) δ 8.17 - 8.05(m, 2 H), 7.25 - 7.19(m, 2 H), 7.15 - 7.10(m, 2 H), 4.16(q, J = 7.37 Hz, 1 H), 2.47(s, 3 H), 1.66(d, J = 7.24 Hz, 3 H). m/z(ESI, 양이온) 292(M+H)⁺.

[1510] 단계 6: 4-(2-플루오로-5-(1-(4-(메틸티오)페닐)에틸)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민

[1511] 4-클로로-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(1.4126g, 3.6704mmol), 2-플루오로-5-(1-(4-(메틸티오)페닐)에틸)피리딘-3-일보론산(1.2342g, 4.2390mmol), Am-Phos(140.4mg, 0.1983mmol) 및 칼륨 아세테이트(1.531g, 15.60mmol)를 1,4-디옥산(20mL) 및 물(4mL) 중에 현탁시키고, 질소를 상기 현탁액을 통해 15초 동안 버블링시켰다. 이어서, 상기 플라스크에 환류 응축기를 장착하고, 이를 예열된 오일욕(100°C)에 넣고 질소하에 밤새 교반하였다. 이어서, 상기 반응물을 실온으로 냉각시키고 물(40mL)로 희석시키며 EtOAc로 추출하였다. 상기 유기 추출물을 합하여 황산나트륨 상에서 건조시키고 셀라이트®(규조토) 패드를 통해 여과시키며 농축시키고 실리카 겔 필터(약 3인치의 실리카 겔을 갖는 600mL 프릿화 필터; DCM으로부터 100:1 DCM/MeOH을 거쳐 75:1 DCM/MeOH로의 구배) 상에서 정제하였다. 생성물들을 갖는 분획들을 수집하고 농축시키며 고진공하에 처음에는 실온에서 건조시키고 이후 수욕(약 50°C) 중에서 건조시켜 4-(2-플루오로-5-(1-(4-(메틸티오)페닐)에틸)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(1.797g)을 수득하였다. ¹H NMR(CDC₁₃, 400 MHz) δ 8.34(dd, J = 8.90 Hz, 2.45 Hz, 1 H), 8.15(d, J = 1.96 Hz, 1 H), 7.24 - 7.17(m, 6 H), 7.16 - 7.11(m, 2 H), 6.86(dd, J = 10.17 Hz, 8.61 Hz, 4 H), 4.82(s, 2 H), 4.78(s, 2 H), 4.20(q, J = 7.30 Hz, 1 H), 3.82(s, 3 H), 3.81(s, 3 H), 2.53(s, 3 H), 2.45(s, 3 H), 1.67(d, J = 7.24 Hz, 3 H). m/z(ESI, 양이온) 596(M+H)⁺.

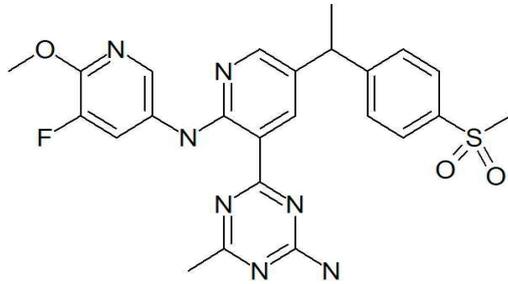
[1512] 단계 7: 4-(2-플루오로-5-(1-(4-(메틸설포닐)페닐)에틸)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-

트리아진-2-아민

- [1513] 4-(2-플루오로-5-(1-(4-(메틸티오)페닐)에틸)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(1.797g, 3.016mmol)을 DCM(30mL) 중에 용해시키고, 상기 반응 플라스크를 질소하에 빙수욕 중에 냉각시켰다. 이어서, 3-클로로벤조퍼옥소산(1.668g, 9.666mmol)을 DCM(52mL) 중의 용액으로서 첨가하고, 상기 반응물을 실온으로 가온하고 교반하였다. 30분 후, 상기 반응물을 빙수욕 중에서 냉각시키고, 포화 중탄산나트륨(50mL) 및 포화 나트륨 티오설페이트(15mL)의 혼합물로 처리하였다. 상기 2상 혼합물을 실온으로 가온하고 교반하였다. 1시간 후, 상기 층들을 분리시키고, 상기 수성 상을 DCM으로 추출하였다. 상기 유기 상들을 합하여 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하며 농축시키고 실리카 겔 필터(약 2인치의 실리카 겔을 갖는 150mL 프릿화 필터; DCM으로부터 100:1 DCM/MeOH를 거쳐 50:1 DCM/MeOH로의 구배) 상에서 정제하였다. 생성물들을 갖는 분획들을 수집하고 농축시키며 고진공하에 건조시켜 4-(2-플루오로-5-(1-(4-(메틸설포닐)페닐)에틸)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(1.517g)을 수득하였다. $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400 \text{ MHz}) \delta$ 8.34(dd, J = 8.90 Hz, 2.45 Hz, 1 H), 8.17(s, 1 H), 7.88(d, J = 8.41 Hz, 2 H), 7.42(d, J = 8.22 Hz, 2 H), 7.21(d, J = 8.02 Hz, 4 H), 6.86(t, J = 8.90 Hz, 4 H), 4.82(s, 2 H), 4.78(s, 2 H), 4.34(q, J = 7.69 Hz, 1 H), 3.82(s, 3 H), 3.81(s, 3 H), 3.02(s, 3 H), 2.54(s, 3 H), 1.74(d, J = 7.24 Hz, 3 H). m/z(ESI, 양이온) 628(M+H)⁺.
- [1514] 단계 8: N,N-비스(4-메톡시벤질)-4-(2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(1-(4-(메틸설포닐)페닐)에틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민
- [1515] 4-(2-플루오로-5-(1-(4-(메틸설포닐)페닐)에틸)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(764.7mg, 1.218mmol) 및 5-아미노-2-메톡시피리딘(162.9mg, 1.312mmol)을 THF(12mL) 중에 용해시키고, 상기 플라스크를 빙수욕 중에 냉각시키면서 질소하에 교반하였다. 이어서, 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드(테트라하이드로푸란/에틸 벤젠 중의 1.0M 용액, 3.6mL, 3.6mmol)를 시린지를 통해 첨가하고, 상기 반응물을 0°C에서 교반하였다. 40분 후, 상기 반응물을 빙수(1.5mL)로 처리하고 DCM으로 희석시키며 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하며 농축시키고 실리카 겔 필터(약 2인치의 실리카 겔을 갖는 150mL 프릿화 깔대기; DCM으로부터 100:1 DCM/MeOH 및 75:1 DCM/MeOH를 거쳐 40:1 DCM/MeOH로의 구배) 상에서 정제하였다. 생성물들을 갖는 분획들을 수집하고 농축시키며 수욕(약 40°C) 중에서 고진공하에 건조시켜 N,N-비스(4-메톡시벤질)-4-(2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(1-(4-(메틸설포닐)페닐)에틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(459.4mg)을 수득하였다. $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400 \text{ MHz}) \delta$ 11.57(s, 1 H), 8.65(d, J = 2.35 Hz, 1 H), 8.25(d, J = 2.35 Hz, 1 H), 8.14(d, J = 2.35 Hz, 1 H), 7.89(dd, J = 8.71 Hz, 2.45 Hz, 1 H), 7.81(d, J = 8.22 Hz, 2 H), 7.40(d, J = 8.02 Hz, 2 H), 7.24 - 7.14(m, 4 H), 6.90 - 6.81(m, 4 H), 6.70(d, J = 8.80 Hz, 1 H), 4.87(d, J = 4.89 Hz, 2 H), 4.77(d, J = 5.09 Hz, 2 H), 4.23 - 4.16(m, 1 H), 3.92(s, 3 H), 3.82(s, 3 H), 3.80(s, 3 H), 2.98(s, 3 H), 2.57(s, 3 H), 1.66(d, J = 7.24 Hz, 3 H). m/z(ESI, 양이온) 732(M+H)⁺.
- [1516] 단계 9: 4-(2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(1-(4-(메틸설포닐)페닐)에틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민
- [1517] N,N-비스(4-메톡시벤질)-4-(2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(1-(4-(메틸설포닐)페닐)에틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(459.4mg, 0.6277mmol)을 트리플루오로아세트산(공급원: Aldrich, 재증류됨, 99+%, 7.5mL) 중에 용해시키고, 상기 플라스크에 환류 응축기를 장착하고 예열된 오일욕(75°C)에 넣고 밤새 교반하였다. 이어서, 상기 반응물을 실온으로 냉각시키고 농축시키며 DCM으로 희석하고 포화 중탄산나트륨 및 5N NaOH로 처리하여 상기 수성 상의 pH를 약 6으로 상승시켰다. 상기 층들을 분리시키고, 상기 수성 상을 DCM으로 추출하였다. 상기 유기 상들을 합하여 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하며 농축시키고 실리카 겔 컬럼(25:1 DCM/MeOH 내지 20:1 DCM/MeOH) 상에서 정제하였다. 생성물들을 갖는 분획들을 수집하고 농축시키며 MeOH로 처리하고 여과하였다. 상기 고체를 MeOH로 세척하지만, HPLC에 의하면 이는 아직 95% 순도를 갖지 않는다. 따라서, 상기 여과물과 고체를 합하여 농축시키고 EtOAc 및 아세톤(이들은 배합하여 상기 화합물을 용해시킨다)으로 처리하고 농축시키며 HPLC(28분에 걸친 10% 내지 100% MeCN / 0.1% TFA를 갖는 물; 총 유속 100mL/min)에 의해 정제하여 4-(2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(1-(4-(메틸설포닐)페닐)에틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(192.4mg)을 수득하였다. $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400 \text{ MHz}) \delta$ 8.87(s, 1 H), 8.48(s, 1 H), 8.16(d, J = 1.57 Hz, 1 H), 8.07(d, J = 8.02 Hz, 1 H), 7.91(d, J = 8.22 Hz, 2 H), 7.45(d, J = 8.22 Hz,

2 H), 6.93(d, J = 9.00 Hz, 1 H), 4.28(q, J = 7.56 Hz, 1 H), 4.03(s, 3 H), 3.06(s, 3 H), 2.63(s, 3 H), 1.74(d, J = 7.04 Hz, 3 H). m/z(ESI, 양이온) 492(M+H)⁺.

[1518] 실시예 150. 4-(2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(1-(4-(메틸설포닐)페닐)에틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민



[1519]

[1520] 단계 1: 4-(2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(1-(4-(메틸설포닐)페닐)에틸)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민

[1521] 4-(2-플루오로-5-(1-(4-(메틸설포닐)페닐)에틸)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(752mg, 1.20mmol) 및 5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-아민(175.0mg, 1.231mmol)을 THF(12.0mL) 중에 용해시키고, 상기 플라스크를 질소하에 빙수욕 중에서 냉각시켰다. 이어서, 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드(테트라하이드로푸란/에틸벤젠 중의 1.0M 용액, 3.6mL, 3.6mmol)를 시린지를 통해 첨가하고, 상기 반응물을 질소하에 교반하였다. 15분 후, 상기 반응물을 빙수(1.5mL)로 처리하고 DCM(150mL)으로 희석하였다. 상기 용액을 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하며 농축시키고 실리카 겔 필터(2인치의 실리카 겔을 갖는 150mL 프릿화 필터; DCM으로부터 100:1 DCM/MeOH를 거쳐 50:1 DCM/MeOH로의 구배) 상에서 정제하였다. 생성물들을 갖는 분획들을 수집하고 농축시키며 고진공하에 건조시켜 4-(2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(1-(4-(메틸설포닐)페닐)에틸)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(744.3mg)을 수득하였다. ¹H NMR(CDC1₃, 400 MHz) δ 11.82(s, 1 H), 8.66(d, J = 2.35 Hz, 1 H), 8.17(d, J = 2.54 Hz, 1 H), 8.03(dd, J = 12.13 Hz, 2.15 Hz, 1 H), 7.95(d, J = 2.15 Hz, 1 H), 7.81(d, J = 8.41 Hz, 2 H), 7.40(d, J = 8.41 Hz, 2 H), 7.24 - 7.14(m, 4 H), 7.90 - 7.81(m, 4 H), 4.87(d, J = 5.09 Hz, 2 H), 4.77(d, J = 5.48 Hz, 2 H), 4.21(q, J = 7.04 Hz, 1 H), 4.01(s, 3 H), 3.82(s, 3 H), 3.81(s, 3 H), 2.98(s, 3 H), 2.58(s, 3 H), 1.67(d, J = 7.24 Hz, 3 H). m/z(ESI, 양이온) 750(M+H)⁺.

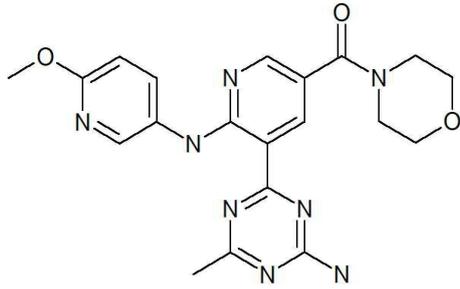
[1522] 단계 2: 4-(2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(1-(4-(메틸설포닐)페닐)에틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민

[1523] 4-(2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(1-(4-(메틸설포닐)페닐)에틸)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(744mg, 0.992mmol)을 트리플루오로아세트산(공급원: Aldrich, 재증류됨, 99+%, 10mL) 중에 용해시키고, 상기 플라스크에 환류 응축기를 장착하고 예열된 오일욕(75°C)에 넣고 밤새 교반하였다. 이어서, 상기 반응물을 실온으로 냉각시키고 농축시키며 DCM(30mL)으로 희석하고 포화 중탄산나트륨(30mL) 및 5N NaOH로 처리하여 상기 수성 상의 pH를 약 7로 상승시켰다. 상기 층들을 분리시키고, 상기 수성 상을 DCM으로 추출하고 10:1 DCM/MeOH으로 추출하였다. 상기 유기 추출물을 합하여 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하며 농축시키고 실리카 겔 필터(약 2인치의 실리카 겔을 갖는 150mL 프릿화 필터; 100:1 DCM/MeOH로부터 75:1 DCM/MeOH를 거쳐 50:1 DCM/MeOH로의 구배) 상에서 정제하였다. 생성물들을 갖는 분획들을 수집하고 농축시키며 HPLC(100mL/min의 총 유속으로 28분에 걸친 10% 내지 100% MeCN /0.1% TFA를 갖는 물) 상에서 정제하여 4-(2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(1-(4-(메틸설포닐)페닐)에틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(187.7mg, 36% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR(CDC1₃, 400 MHz) δ 11.60(s, 1 H), 8.73(d, J = 2.35 Hz, 1 H), 8.24(d, J = 2.74 Hz, 1 H), 8.06(dd, J = 11.93 Hz, 1.76 Hz, 1 H), 8.01(d, J = 2.35 Hz, 1 H), 7.90(d, J = 8.41 Hz, 2 H), 7.45(d, J = 8.22 Hz, 2 H), 4.30 - 4.23(m, 1 H), 4.04(s, 3 H), 3.06(s, 3 H), 2.64(s, 3 H), 1.74(d, J = 7.24 Hz, 3 H). m/z(ESI, 양이온) 510(M+H)⁺.

[1524] 실시예 151. 4-(2-((6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-5-(4-모르폴리닐카보닐)-3-피리디닐)-6-메틸-1,3,5-트리아진

-2-아민

[1525]



[1526]

[1527]

단계 1: N,N-비스(4-메톡시벤질)-4-(2-((6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-5-(4-모르폴리닐카보닐)-3-피리디닐)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민

[1528]

THF(2.00mL) 중의 5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-((6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-3-피리딘카발데히드(0.127g, 0.220mmol)의 용액을 주변 온도에서 시안화나트륨(10.77mg, 0.220mmol), 모르폴린(0.096mL, 1.099mmol) 및 망간(IV) 옥사이드(0.287g, 3.30mmol)으로 처리하였다. 30분 후, 추가의 망간(IV) 옥사이드(0.287g, 3.30mmol)를 첨가하고, 상기 혼합물을 주변 온도에서 밤새 교반하였다. 상기 혼합물을 셀라이트®(규조토)를 통해 여과하고, 상기 유기 층을 물에 이어서 포화 NaCl(수성)로 세척한 다음, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 여과하며 농축시켜 N,N-비스(4-메톡시벤질)-4-(2-((6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-5-(4-모르폴리닐카보닐)-3-피리디닐)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(0.128g, 0.193mmol, 88% 수율)을 갈색 발포체로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 11.95(s, 1 H); 8.90(d, J=2.54 Hz, 1 H); 8.39(d, J=2.35 Hz, 1 H); 8.28(d, J=2.74 Hz, 1 H); 7.89(dd, J=8.80, 2.74 Hz, 1 H); 7.13 - 7.24(m, 4 H); 6.81 - 6.90(m, 4 H); 6.73(d, J=8.80 Hz, 1 H); 4.85(s, 2 H); 4.82(s, 2 H); 3.94(s, 3 H); 3.81(s, 3 H); 3.78(s, 3 H); 3.57 - 3.69(m, 8 H); 2.59(s, 3 H). m/z(ESI, 양이온) 663.2(M+H)⁺.

[1529]

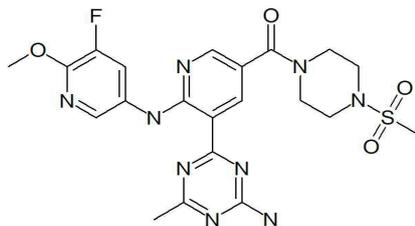
단계 2: 4-(2-((6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-5-(4-모르폴리닐카보닐)-3-피리디닐)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민

[1530]

주변 온도에서 TFA(2.00mL) 중의 N,N-비스(4-메톡시벤질)-4-(2-((6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-5-(4-모르폴리닐카보닐)-3-피리디닐)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(0.128g, 0.193mmol)의 용액을 트리플산(0.051mL, 0.579mmol)으로 처리하고 80°C에서 4시간 동안 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 농축시키지만, 건조시키지는 않는다. 몇 개의 얼음 조각을 첨가하고, pH가 약 7이 될 때까지 포화 NaHCO₃(수성)을 첨가하였다. 상기 고체를 여과에 의해 수집하고 물 및 CH₂Cl₂로 세척하며 진공하에 건조시켜 4-(2-((6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-5-(4-모르폴리닐카보닐)-3-피리디닐)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(0.056g, 0.133mmol, 68.6% 수율)을 갈색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO) δ 11.92(s, 1 H); 8.87(s, 1 H); 8.52(s, 1 H); 8.38(s, 1 H); 8.11 - 8.22(m, 1 H); 7.92(br. s., 1 H); 7.78(br. s., 1 H); 6.85(d, J=8.80 Hz, 1 H); 3.84(s, 3 H); 3.54 - 3.65(m, 8 H); 2.44(s, 3 H). m/z(ESI, 양이온) 423.1(M+H)⁺.

[1531]

실시예 152. 4-(2-((5-플루오로-6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-5-((4-(메틸설포닐)-1-피페라지닐)카보닐)-3-피리디닐)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민



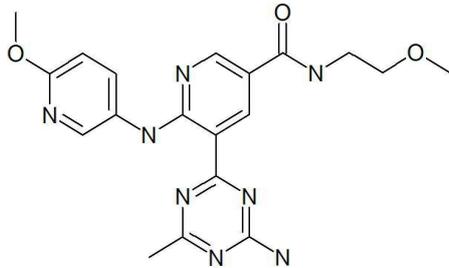
[1532]

[1533]

상기 표제 화합물은 5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-((5-플루오로-6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-3-피리딘카발데히드 및 1-메탄설포닐피페라진(공급원: Oakwood Products, 미국 사우스캐롤

라이나주 웨스트 콜럼비아 소재)을 사용하여 실시예 151에 기술된 바와 유사한 방식으로 제조하고, 상기 목적하는 생성물 4-(2-((5-플루오로-6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-5-((4-(메틸설포닐)-1-피페라지닐)카보닐)-3-피리디닐)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민을 황색 고체(두 단계에 대해 52%)로서 분리하였다. ¹H NMR(400 MHz, d6-DMSO) δ 12.11(s, 1 H) 8.85 - 8.93(m, 1 H) 8.45(dd, J=2.15, 0.39 Hz, 1 H) 8.42(d, J=2.35 Hz, 1 H) 8.30 - 8.39(m, 1 H) 7.95(br. s., 1 H) 7.83(br. s., 1 H) 3.95(s, 3 H) 3.61 - 3.73(m, 4 H) 3.19(t, 4 H) 2.91(s, 3 H) 2.45(s, 3 H). m/z(ESI, 양이온) 518.0(M+H)⁺.

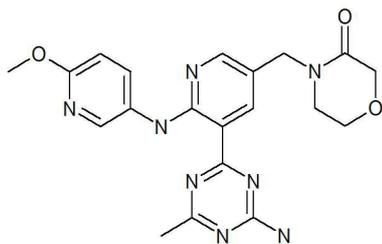
[1534] 실시예 153. 5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-N-(2-메톡시에틸)-6-((6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-3-피리딘카복사미드



[1535]

[1536] 상기 표제 화합물은 5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-((6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-3-피리딘카발데히드 및 2-메톡시에틸아민(공급원: Sigma-Aldrich, 미국 미주리주 세인트 루이스 소재)을 사용하여 실시예 151에 기술된 바와 유사한 방식으로 제조하고, 상기 목적하는 생성물 5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-N-(2-메톡시에틸)-6-((6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-3-피리딘카복사미드를 황색 고체(2개의 단계에 대해 8%)로서 분리하였다. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 12.08(s, 1 H); 9.19(d, J=2.54 Hz, 1 H); 8.78(d, J=2.54 Hz, 1 H); 8.35(d, J=2.54 Hz, 1 H); 8.12(dd, J=8.80, 2.74 Hz, 1 H); 6.79(d, J=8.80 Hz, 1 H); 6.72 - 6.76(m, 1 H); 3.95(s, 3 H); 3.66 - 3.72(m, 2 H); 3.63(q, J=4.56 Hz, 2 H); 3.38(s, 3 H); 2.55(s, 3 H). m/z(ESI, 양이온) 411.0(M+H)⁺.

[1537] 실시예 154. 4-((5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-((6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-3-피리디닐)메틸)-3-모르폴리논



[1538]

[1539] 단계 1: N-((5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-((6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-3-피리디닐)메틸)-2-클로로-N-(2-하이드록시에틸)아세트아미드

[1540] THF(1mL) 중의 2-(((5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-((6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-3-피리디닐)메틸)아미노)에탄올(실시예 225, 단계 1; 0.118g, 0.189mmol), 클로로아세틸 클로라이드(0.023mL, 0.284mmol) 및 트리에틸아민(0.040mL, 0.284mmol)의 혼합물을 주변 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 2M K₂CO₃(0.2mL, 수성) 및 MeOH(1mL)를 첨가하였다. 1시간 후, 물을 상기 혼합물에 첨가하고, 이를 EtOAc(3X)로 추출하였다. 상기 조합된 유기층들을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 여과하며 농축시켜 N-((5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-((6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-3-피리디닐)메틸)-2-클로로-N-(2-하이드록시에틸)아세트아미드(0.110g, 0.157mmol, 83% 수율)을 수득하였다. m/z(ESI, 양이온) 699.2(M+H)⁺.

[1541]

단계

2:

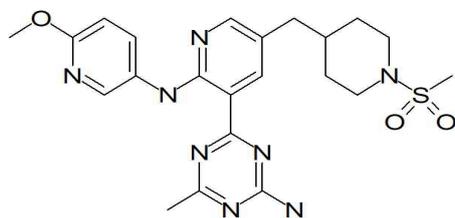
4-((5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-((6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-3-피리디닐)메틸)-3-모르폴리논

[1542] 수산화나트륨(광유 중의 60%)(0.014g, 0.346mmol)을 0℃에서 3mL의 THF 중의 N-((5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-((6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-3-피리디닐)메틸)-2-클로로-N-(2-하이드록시에틸)아세트아미드(0.110g, 0.157mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 주변 온도로 가온하였다. 1시간 후, 물을 첨가하고, 상기 혼합물을 EtOAc(3x)로 추출하였다. 상기 조합된 유기층들을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 농축시켜 4-((5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-((6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-3-피리디닐)메틸)-3-모르폴리논(0.101g, 0.152mmol, 97% 수율)을 황색 발포체로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 11.66(s, 1 H); 8.71(d, J=2.54 Hz, 1 H); 8.23 - 8.27(m, 1 H); 8.20(d, J=2.54 Hz, 1 H); 7.89(dd, J=8.80, 2.74 Hz, 1 H); 7.15 - 7.24(m, 4 H); 6.80 - 6.90(m, 4 H); 6.70(d, J=8.80 Hz, 1 H); 4.86(s, 2 H); 4.81(s, 2 H); 4.55(s, 2 H); 4.10(s, 2 H); 3.92(s, 3 H); 3.81(s, 3 H); 3.78(s, 3 H); 3.74 - 3.77(m, 2 H); 3.23 - 3.28(m, 2 H); 2.57(s, 3 H). m/z(ESI, 양이온) 663.2(M+H)⁺.

[1543] 단계3: 4-((5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-((6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-3-피리디닐)메틸)-3-모르폴리논

[1544] 몇 방울의 트리플산을 실온에서 2mL의 TFA 중의 4-((5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-((6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-3-피리디닐)메틸)-3-모르폴리논(0.115g, 0.174mmol)의 용액에 첨가하였다. 상기 혼합물을 1시간 동안 80℃로 가열하였다. 상기 반응물을 냉각시키고 농축시키지만, 건조시키지 않았다. 몇 조각의 얼음을 첨가하고, pH=7이 될 때까지 포화 NaHCO₃(수성)을 첨가하였다. 상기 황색 고체를 여과하고 물, CH₂Cl₂, MeOH 및 Et₂O로 세척하며 수집하고 진공하에 건조시켰다. 상기 수성층을 3/1 CHCl₃/n-BuOH(3X)로 추출하였다. 상기 조합된 유기층들을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 여과하며 농축시켰다. 상기 미정제 물질을 실리카 겔의 플러그 상에 흡착시키고, CH₂Cl₂ 중의 0% 내지 10% MeOH의 구배로 용출시키면서 레디-셍 예비-충전된 실리카 겔 컬럼(4g)을 통한 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 상기 물질을 위에서 수집된 황색 고체와 합하여 4-((5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-((6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-3-피리디닐)메틸)-3-모르폴리논(0.040g, 0.095mmol, 54.6% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO) δ 11.76(s, 1 H) ; 8.70(dd, J=2.15, 0.39 Hz, 1 H); 8.53(dd, J=2.54, 0.39 Hz, 1 H); 8.24(dd, J=2.05, 0.49 Hz, 1 H); 8.13 - 8.19(m, 1 H); 7.88(br. s., 1 H); 7.72(br. s., 1 H); 6.82(d, J=8.80 Hz, 1 H); 4.52(s, 2 H); 4.10(s, 2 H); 3.84(s, 3 H); 3.79 - 3.83(m, 2 H); 3.27 - 3.32(m, 2 H); 2.43(s, 3 H). m/z(ESI, 양이온) 423.2(M+H)⁺.

[1545] 실시예 155. 4-(2-(6-메톡시피리딘-3-일)아미노)-5-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)메틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민



[1546]

[1547] 단계 1: 4-(5-클로로-2-플루오로피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민

[1548] 에탄올(100mL) 및 물(10mL) 중의 5-클로로-2-플루오로피리딘-3-일보론산(공급원: Combi Block, Inc., 2.507g, 14.30mmol), 4-클로로-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(5.24g, 13.62mmol), Amphos(비스-4-(디-3급-부틸포스파닐)-N,N-디메틸아닐린 - 디클로로팔라듐, 0.482g, 0.681mmol) 및 칼륨 아세테이트(4.10g, 41.8mmol)의 혼합물을 아르곤으로 퍼징하고 100℃에서 밤새 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 냉각시키고 농축시켜 상기 EtOH를 제거하고, 물(50mL) 및 EtOAc(50mL)에 분배하였다. 상기 수성 상을 EtOAc(2x20mL)로 추출하였다. 상기 조합된 유기 상들을 포화 수성 염화나트륨(100mL)으로 세척하였다. 상기 유기 상을 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하며 농축시켰다. 상기 미정제 생성물을 ISCO 크로마토그래피(헥산/EtOAc, 15 내지 50%)에 의해 정제하여 4-(5-클로로-2-플루오로피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-

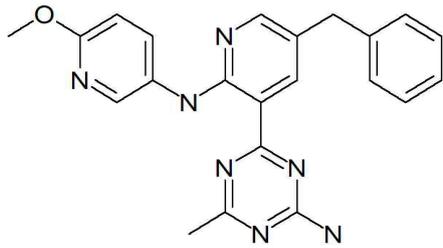
2-아민(3.62g, 7.54mmol, 55.4% 수율)을 무색 점착성 고체로서 수득하였다. m/z (ESI, 양이온) 481.0(M+H)⁺.

- [1549] 단계 2: 4-(5-클로로-2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민
- [1550] THF(15.00mL) 중의 6-메톡시피리딘-3-아민(공급원: Sigma-Aldrich Inc., 1.405g, 11.31mmol) 및 4-(5-클로로-2-플루오로피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(3.62g, 7.54mmol)의 용액을 병속 중에서 0°C로 냉각시키고, THF 중의 1.0M LiHMDS로 처리하였다. 상기 반응 혼합물을 0°C에서 NH₄Cl의 포화 용액으로 퀀칭시키고 EtOAc(50mL)로 추출하며 MgSO₄ 상에서 건조시키고 여과하며 농축시켰다. 상기 미정제 잔류물을 DCM으로 다시 희석하고 SiO₂로 농축시키며 ISCO 상의 레디캡 예비-충전된 실리카 겔 컬럼(40 g 컬럼, 헥산 중의 20→100% EtOAc)을 통해 크로마토그래피하여 4-(5-클로로-2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(3.77g, 6.45mmol, 86% 수율)을 담황색 결정질 고체로서 수득하였다. m/z (ESI, 양이온) 584.1(M+H)⁺.
- [1551] 단계 3: 3급-부틸 4-((5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)메틸)피페리딘-1-카복실레이트
- [1552] 3급-부틸 4-메틸렌피페리딘-1-카복실레이트(0.117g, 0.592mmol)를 9-BBN(THF 중의 0.5M, 1.183mL, 0.592mmol)로 처리하고, 상기 혼합물을 환류에서 4시간 동안 가열하였다. 냉각시킨 후, 상기 생성된 용액을 1,4-디옥산(1.0mL) 및 물(0.25mL) 중의 4-(5-클로로-2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(0.288g, 0.493mmol), Pd₂(dba)₃(0.023g, 0.025mmol), 디사이클로헥실(2',4',6'-트리이소프로필비페닐-2-일)포스핀(0.024g, 0.049mmol) 및 Na₂CO₃(0.131g, 1.233mmol)의 교반된 혼합물 내로 옮겼다. 상기 혼합물을 밀봉하고 140°C에서 30분 동안 마이크로파하에 가열하였다. 냉각시킨 후, 상기 생성된 혼합물을 EtOAc(3x10mL)로 세척하면서 셀라이트®(규조토)의 짧은 경로를 통과시킨다. 상기 조합된 유기 상들을 농축시키고 플래쉬 크로마토그래피(짧은 컬럼, SiO₂, 순수한 헥산 → 헥산 중의 30% EtOAc)에 의해 정제하여 3급-부틸 4-((5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)메틸)피페리딘-1-카복실레이트(0.261g, 0.349mmol, 70.9% 수율)를 점착성 황색 시럽으로서 수득하였다. m/z (ESI, 양이온) 747.2(M+H)⁺.
- [1553] 단계 4: N,N-비스(4-메톡시벤질)-4-(2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)메틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민
- [1554] TFA(4.00mL, 51.9mmol)를 DCM(5.00mL, 78mmol) 중의 3급-부틸 4-((5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)메틸)피페리딘-1-카복실레이트(0.2611g, 0.350mmol)의 약간 냉각되고 교반된 용액에 서서히 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 (가능한 한 많은 TFA를 제거하기 위해 진공하에) 농축시켰다. 상기 점착성 잔류물을 DCM(10.00mL)에 취한 다음, TEA(0.487mL, 3.50mmol)에 이어서 메탄설포닐 클로라이드(0.082mL, 1.049mmol)를 0°C에서 서서히 첨가하였다. 상기 혼합물을 1시간 동안 교반한 다음, 농축시켰다. 상기 미정제 생성물을 1N NaOH(수정) 및 DCM(각각 20mL)에 분배하였다. 상기 분리된 수성층을 DCM(2x20mL)으로 추출하고, 상기 조합된 유기층들을 염수로 세척하고 Na₂SO₄ 상에서 건조시키며 농축시켜 상기 미정제 잔류물을 수득하고, 이를 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(ISCO 콤비플래쉬 시스템, 헥산 중의 10% 내지 50% 에틸 아세테이트)로 정제하여 상기 목적하는 생성물 N,N-비스(4-메톡시벤질)-4-(2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)메틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(0.1923g, 0.265mmol, 76% 수율)을 황색 필름으로서 수득하였다. m/z (ESI, 양이온) 725.2(M+H)⁺.
- [1555] 단계 5: 4-(2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)메틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민
- [1556] TFA(1.022mL, 13.26mmol) 중의 N,N-비스(4-메톡시벤질)-4-(2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)메틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(0.1923g, 0.265mmol)의 현탁액을 두 방울의 메탄설포닉산(0.017mL, 0.265mmol)으로 처리하고, 상기 황색 용액을 80°C에서 밤새 가열하였다. 상기 휘발성

물질을 제거하고, 상기 잔류물을 MeOH/DCM 중의 5% 2M NH₃로 조심스럽게 희석하였다. 상기 용액을 SiO₂로 농축시키고 레디셉 예비-충전된 실리카 겔 컬럼(순수한 DCM→ NH₃을 함유하는 DCM 중의 10% MeOH)을 통해 크로마토그래피하였다. 상기 용출제를 농축시킨 후, 상기 생성된 황색 고체를 IPA로 세척하여 4-(2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-((1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일)메틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(88mg,

0.182mmol, 68.5% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, d6-DMSO) δ 11.66(s, 1 H); 8.60(d, J=2.54 Hz, 1 H); 8.54(d, J=2.54 Hz, 1 H); 8.17(dd, J=8.90, 2.64 Hz, 1 H); 8.14(d, J=2.15 Hz, 1 H); 7.84(br. s., 1 H); 7.71(br. s., 1 H); 6.81(d, J=8.80 Hz, 1 H); 3.84(s, 3 H); 3.45 - 3.62(m, 2 H); 2.82(s, 3 H); 2.61 - 2.72(m, 2 H); 2.43(s, 3 H); 1.67 - 1.68(m, 2 H); 1.46 - 1.64(m, 1 H); 1.15 - 1.32(m, 2 H). m/z(ESI, 양이온) 485.2(M+H)⁺.

[1557] 실시예 156. 4-(5-벤질-2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민



[1558]

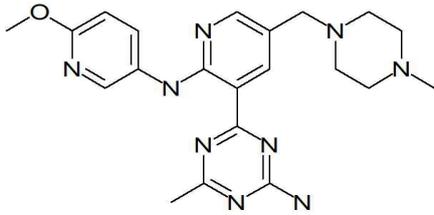
[1559] 단계 1: 4-(5-벤질-2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민

[1560] 2-벤질-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(공급원: Frontier Scientific Inc., 90mg, 0.411mmol), 4-(5-클로로-2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(160mg, 0.274mmol), Pd₂dba₃(12.54mg, 0.014mmol), 2-(디사이클로헥실포스포)-2',4',6', -트리-*i*-프로필-1,1'-비페닐(X-Phos, 13.06mg, 0.027mmol)(공급원: Strem Co.)의 혼합물을 아르곤으로 퍼징한 다음, 디옥산(2.50mL), 물(0.25mL) 및 탄산나트륨(72.6mg, 0.685mmol)으로 처리하고, 140°C에서 30분 동안 마이크로파로 조사하였다. 상기 혼합물을 셀라이트®(규조토)의 짧은 플러그를 통해 여과하고 EtOAc(x3)로 세척하며 농축시켰다. 상기 미정제 생성물 실리카 겔의 플러그 상에 흡착시키고 레디셉 예비-충전된 실리카 겔 컬럼(순수한 헥산 내지 헥산 중의 30% EtOAc)을 통해 크로마토그래피하여 4-(5-벤질-2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(110mg, 62.8%)을 황색 시럽으로서 수득하였다. m/z(ESI, 양이온) 640.0(M+H)⁺.

[1561] 단계 2: 4-(5-벤질-2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민

[1562] TFA(265μL, 3.44mmol) 중의 4-(5-벤질-2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(110mg, 0.172mmol)의 혼합물을 두 방울의 트리플루오로메탄설포산(15.27μL, 0.172mmol)으로 처리하고, 상기 혼합물을 80°C에서 밤새 가열하였다. 냉각시킨 후, 상기 혼합물을 농축시키고, 상기 잔류물을 5% MeOH/DCM 중에 용해시키고 실리카 겔의 플러그 상에 흡착시키고, 레디셉 예비-충전된 실리카 겔 컬럼(순수한 DCM 내지 NH₃을 함유하는 DCM 중의 3% MeOH)을 통해 크로마토그래피하여 4-(5-벤질-2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(15mg, 0.038mmol, 21.84% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, d6-DMSO) δ 11.68(s, 1 H); 8.61(d, J=2.15 Hz, 1 H); 8.53(d, J=2.54 Hz, 1 H); 8.23(d, J=2.15 Hz, 1 H); 8.16(dd, J=8.80, 2.74 Hz, 1 H); 7.83(br. s., 1 H); 7.69(br. s., 1 H); 7.11 - 7.45(m, 5 H); 6.81(d, J=8.80 Hz, 1 H); 3.94(s, 2 H); 3.84(s, 3 H); 2.41(s, 3 H). m/z(ESI, 양이온) 400.0(M+H)⁺.

[1563] 실시예 157. 4-(2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민



[1564]

[1565]

단계1:

N,N-비스(4-메톡시벤질)-4-(2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민

[1566]

4-(5-클로로-2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(160mg, 0.274mmol), 2-(디사이클로헥실포스포노)-2',4',6',-트리-*i*-프로필-1,1'-비페닐(X-Phos, 13.06mg, 0.027mmol), 탄산세슘(268mg, 0.822mmol), 칼륨 1-메틸-4-트리플루오로보레이트메틸피페라진(공급원: Frontier Scientific Co., 66.3mg, 0.301mmol) 및 팔라듐 아세테이트(3.08mg, 0.014mmol)의 혼합물을 아르곤으로 퍼징하였다. 이어서, 상기 혼합물을 THF(1.0mL) 및 물(0.1mL)로 처리하고, 140°C에서 30분 동안 마이크로파 조사하에 가열하였다. 상기 혼합물을 셀라이트®(규조토)의 짧은 경로를 통해 여과시키고 EtOAc(x3)로 세척하며 농축시켰다. 상기 미정제 생성물을 실리카 겔의 플러그 상에 흡착시키고 레디셉 예비-충전된 실리카 겔 컬럼(순수한 DCM 내지 DCM 중의 5% MeOH)을 통해 크로마토그래피하여 N,N-비스(4-메톡시벤질)-4-(2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(161mg, 0.243mmol, 89% 수율)을 황색 시럽으로서 수득하였다. m/z (ESI, 양이온) 662.0(M+H)⁺.

[1567]

단계 2: 4-(2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민

[1568]

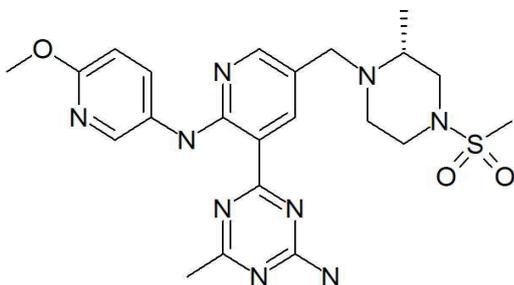
상기 표제 화합물을 N,N-비스(4-메톡시벤질)-4-(2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민으로부터 실시예 156, 단계 2에 기술된 바와 유사한 방식으로 제조하고, 황색 고체로서 분리시켰다 (96%). ¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO) δ 11.74(s, 1 H); 8.69(d, J=2.15 Hz, 1 H); 8.54(d, J=2.74 Hz, 1 H); 8.00 - 8.33(m, 2 H); 7.86(br. s., 1 H); 7.71(br. s., 1 H); 6.82(d, J=8.80 Hz, 1 H); 3.84(s, 3 H); 3.49 - 3.81(m, 4 H); 3.40(s, 2 H); 2.44(s, 3 H); 2.35(m, 4 H); 2.14(s, 3 H). m/z (ESI, 양이온) 422.1(M+H)⁺.

[1569]

실시예

158.

(R)-4-(2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-((2-메틸-4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민



[1570]

[1571]

단계1: 칼륨(R)-((4-(3급-부톡시카보닐)-2-메틸피페라진-1-일)메틸)트리플루오로보레이트.

[1572]

THF(7.00mL) 중의 칼륨(브로모메틸)트리플루오로보레이트(1.20g, 5.38mmol) 및 (R)-4-N-Boc-2-메틸-피페라진(1.166g, 5.65mmol)의 혼합물을 질소하에 80°C에서 24시간 동안 가열하였다. 냉각시킨 후, 상기 혼합물을 농축시키고 아세톤(125mL) 중에서 재용해시키며 K₂CO₃(1당량)으로 처리하였다. 상기 현탁액을 30분 동안 교반하고, 추가의 아세톤으로 세척하면서 셀라이트®(규조토)의 짧은 플라그를 통해 여과하며, 상기 조합된 유기 상을 농축시켜 칼륨(R)-((4-(3급-부톡시카보닐)-2-메틸피페라진-1-일)메틸)트리플루오로보레이트를 담황색 발포체(1.627g, 94%)로서 수득하였다. ¹⁹F-NMR(377 MHz, d₆-아세톤) δ -141.36.

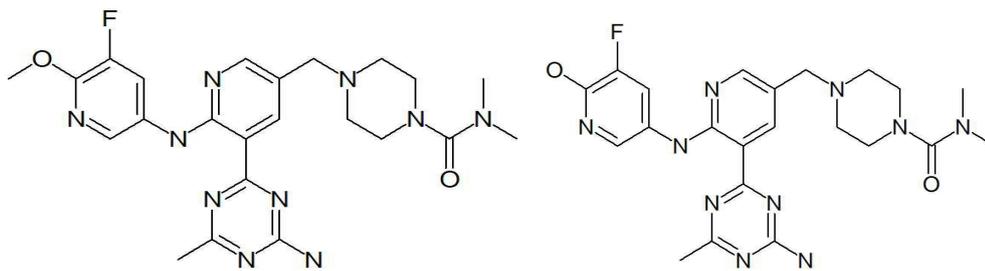
[1573] 단계2: (R)-3급-부틸 4-((5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)메틸)-3-메틸피페라진-1-카복실레이트

[1574] 상기 표제 화합물은 칼륨(R)-((4-(3급-부톡시카보닐)-2-메틸피페라진-1-일)메틸)트리플루오로보레이트 및 4-(5-클로로-2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민을 사용하여 실시예 157, 단계1에서 상술한 바와 유사한 방법으로 제조하여 (R)-3급-부틸 4-((5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)메틸)-3-메틸피페라진-1-카복실레이트(188mg, 0.247mmol, 74.3% 수율)를 황색 시럽으로서 수득하였다. m/z(ESI, 양이온) 761.7(M+H)⁺.

[1575] 단계3: (R)-4-(2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-((2-메틸-4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민

[1576] 단계 1로부터 상기 분리된 물질을 실시예 155(단계 4 내지 단계 5)에서 기술된 바와 유사한 방식으로 (1) BOC 그룹의 탈보호; (2) N-피페라진 설포나미드 형성; 및 (3) 아미노트리아진 상의 비스-PMB 그룹의 탈보호를 수반하는 변형 순서로 처리하여 (R)-4-(2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-((2-메틸-4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(38mg, 0.076mmol, 85% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. m/z(ESI, 양이온) 499.9(M+H)⁺.

[1577] 실시예 159 및 실시예 160. 4-((5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)메틸)-N,N-디메틸피페라진-1-카복사미드(실시예 159) 및 4-((5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(5-플루오로-6-하이드록시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)메틸)-N,N-디메틸피페라진-1-카복사미드(실시예 160)



[1578]

[1579] 단계 1: 3급-부틸 4-((5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)메틸)피페라진-1-카복실레이트

[1580] 상기 표제 화합물은 5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-아민 및 3급-부틸 4-((5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-플루오로피리딘-3-일)메틸)피페라진-1-카복실레이트를 사용하여 실시예 155, 단계 2에 기술된 바와 유사한 방식으로 제조되었다. 3급-부틸 4-((5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)메틸)피페라진-1-카복실레이트를 을 황색 고체로서 분리하였다(90%). m/z(ESI, 양이온) 765.8(M+H)⁺.

[1581] 단계 2: 4-((5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)메틸)-N,N-디메틸피페라진-1-카복사미드

[1582] DCM(25.00mL, 389mmol) 중의 3급-부틸 4-((5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)메틸)피페라진-1-카복실레이트(8.77g, 11.45mmol)의 약간 냉각되고 교반된 용액을 TFA(15.00mL, 195mmol)로 처리하고, 상기 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 농축시키고, 상기 잔여 점착성 물질을 DCM(100mL)에 취하고, 약한 염기성이 될 때까지 포화 NaHCO₃(수성)로 조심스럽게 퀀칭하였다. 상기 수층을 DCM(2x100mL)으로 추출하고, 상기 조합된 유기층들을 염수로 세척하며 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 농축시켜 4-(2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(피페라진-1-일)메틸)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민을 황색 고체로서 수득하였다. 상기 고체(0.349g, 0.524mmol)의 일부를 -15°C에서 DCM(5.00mL, 78mmol) 및 Et₃N(0.365mL, 2.62mmol) 중에 용해시켰다. 상기 혼합물을 디메틸카바산 클로라이드(0.169g, 1.573mmol)로 서서히 처리하고 1시간 동안 교반한

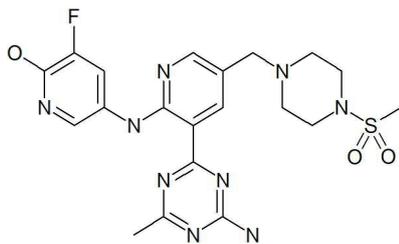
후 실온으로 밤새 가온하였다. 상기 반응 혼합물을 농축시키고, 상기 미정제 생성물을 실리카 겔의 플러그 상에 흡착시키고, 레디셴 예비-충전된 실리카 겔 컬럼(헥산 중의 10 내지 100% EtOAc)을 통해 크로마토그래피하여 4-((5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)메틸)-N,N-디메틸피페라진-1-카복스아미드(0.3555g, 92%)을 황색 고체로서 수득하였다(ESI, 양이온) 736.7(M+H)⁺.

[1583] 단계 3:
4-((5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)메틸)-N,N-디메틸피페라진-1-카복스아미드 및 4-((5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(5-플루오로-6-하이드록시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)메틸)-N,N-디메틸피페라진-1-카복스아미드

[1584] TFA(1.859mL, 24.12mmol) 중의 4-((5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)메틸)-N,N-디메틸피페라진-1-카복스아미드(0.3555g, 0.482mmol)의 교반된 혼합물을 메탄설폰산(0.031mL, 0.482mmol)으로 처리하고, 상기 용액을 85℃에서 밤새 가열하였다. 냉각시킨 후, 상기 잔류물을 조심스럽게 농축시키고, 5% MeOH/NH₃ 함유 DCM으로 희석하였다. 상기 용액을 SiO₂로 농축시키고 레디셴 예비-충전된 실리카 겔 컬럼(순수한 DCM 내지 DCM 중의 10% MeOH)을 통해 크로마토그래피하여 4-((5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)메틸)-N,N-디메틸피페라진-1-카복스아미드(88mg, 0.177mmol, 36.7% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, d6-DMSO) δ 12.04(s, 1 H); 8.92(br. s., 1 H); 8.45(s, 1 H); 8.40(br. s., 1 H); 8.33(d, J=11.35 Hz, 1 H); 7.96(br. s., 1 H); 7.87(br. s., 1 H); 4.40(br. s., 2 H); 3.95(s, 3 H); 3.64(d, J=14.87 Hz, 2 H); 3.25 - 3.35(m, 2 H); 2.88 - 3.15(m, 4 H); 2.78(s, 6 H); 2.44(s, 3 H). m/z(ESI, 양이온) 497.1(M+H)⁺.

[1585] 상기 컬럼을 NH₃을 함유하는 DCM 중의 20% MeOH로 추가로 용출시켜 상기 부산물 4-((5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(5-플루오로-6-하이드록시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)메틸)-N,N-디메틸피페라진-1-카복스아미드(51mg, 0.106mmol, 21.91% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, d6-DMSO) δ 11.94(br. s., 1 H); 11.39(s, 1 H); 8.69(s, 1 H); 8.20(s, 1 H); 7.92(br. s., 1 H); 7.85 - 7.91(m, 1 H); 7.80(d, J=12.32 Hz, 1 H); 7.72(br. s., 1 H); 3.44(s, 2 H); 3.09(br. s., 4 H); 2.72(s, 6 H); 2.42(s, 3 H); 2.30 - 2.40(m, 4 H). m/z(ESI, 양이온) 483.1(M+H)⁺.

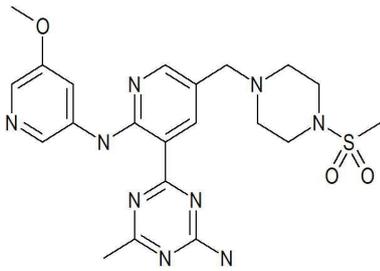
[1586] 실시예 161. 5-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-((4-(메틸설폰닐)피페라진-1-일)메틸)피리딘-2-일아미노)-3-플루오로피리딘-2-올



[1587]

[1588] 상기 표제 화합물은 실시예 40의 최종 단계 동안 부산물(황색 고체)로서 분리하였다. ¹H NMR(400 MHz, d6-DMSO) δ 11.99(br. s., 1 H); 11.39(br. s., 1 H); 8.70(br. s., 1 H); 8.20(br. s., 1 H); 7.91(br. s., 2 H); 7.80(d, J=11.35 Hz, 1 H); 7.73(br. s., 1 H); 3.48(br. s., 2 H); 3.10(br. s., 4 H); 2.86(s, 3 H); 2.44 - 2.49(m, 4 H); 2.42(s, 3 H). m/z(ESI, 양이온) 489.8(M+H)⁺.

[1589] 실시예 162. 4-(2-(5-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-((4-(메틸설폰닐)피페라진-1-일)메틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민



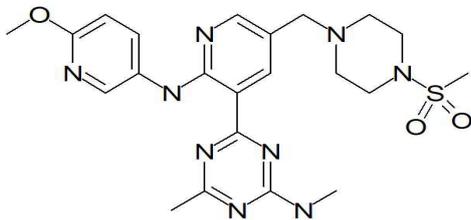
[1590]

[1591]

DMF(5.00mL, 1.000mmol) 중의 2-(2-플루오로-5-((4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메틸)피리딘-3-일)-4-메틸-6-(메틸티오)-1,3,5-트리아진(200mg, 0.485mmol) 및 5-메톡시피리딘-3-아민(공급원: Astatech, Inc., 90mg, 0.727mmol)의 교반된 용액을 0℃에서 THF 중의 1.0M LiHMDS(1.939mL, 1.939mmol)로 처리하고, 상기 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 물(각각 10mL) 및 에틸 아세테이트(15mL)로 희석시켰다. 상기 분리된 수성 층을 에틸 아세테이트(2x10mL)로 추출하고, 상기 조합된 유기층들을 염수로 세척하며 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 농축시켜 미정제 생성물을 수득하고, 이를 밀봉관 속에서 IPA 중의 2.0 M 암모니아(3.00mL, 6.00mmol)과 함께 90℃에서 밤새 가열하였다. 냉각시킨 후, 상기 혼합물을 실리카 겔의 플러그 상에 흡착시키고, 레디셉 예비-충전된 실리카 겔 컬럼(순수한 DCM 내지 DCM 중의 5% MeOH)을 통해 크로마토그래피하여 4-(2-(5-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-((4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(44mg, 0.091mmol, 18.69% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO) δ 12.13(s, 1 H); 8.74(s, 1 H); 8.55(s, 1 H); 8.31(s, 1 H); 8.19(br. s., 1 H); 7.93(br. s., 2 H); 7.78(br. s., 1 H); 3.86(s, 3 H); 3.52(s, 2 H); 3.11(br. s., 4 H); 2.87(s, 3 H); 2.46 - 2.50(m, 4 H); 2.46(s, 3 H). m/z(ESI, 양이온) 486.1(M+H)⁺.

[1592]

실시예 163. 4-(2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-((4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메틸)피리딘-3-일)-N,6-디메틸-1,3,5-트리아진-2-아민



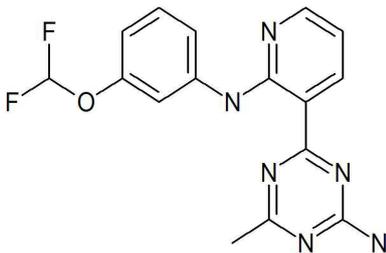
[1593]

[1594]

메틸아민을 IPA(1.50mL, 19.47mmol) 중의 N-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(4-메틸-6-(메틸티오)-1,3,5-트리아진-2-일)-5-((4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메틸)피리딘-2-아민(33mg, 0.064mmol)의 혼합물을 통해 15분 동안 버블링시킨 다음, 밤새 정치시켰다. 상기 생성된 침전물을 여과에 의해 수집하고 최소량의 IPA로 세척하여 4-(2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-((4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메틸)피리딘-3-일)-N,6-디메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(17.1mg, 1.761mmol, 54.7% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO) 회전이성체들의 혼합물 δ 11.26 - 12.03(m, 1 H); 8.73(d, J=13.69 Hz, 1 H); 8.38 - 8.63(m, 1 H); 7.96 - 8.38(m, 3 H); 6.83(d, J=8.41 Hz, 1 H); 3.84(br. s., 3 H); 3.50(d, J=12.72 Hz, 2 H); 3.11(br. s., 4 H); 2.90 - 3.03(m, 3 H); 2.86(br. s., 3 H); 2.47 - 2.50(m, 4 H); 2.44(br. s., 3 H). m/z(ESI, 양이온) 500.1(M+H)⁺.

[1595]

실시예 164. 4-(2-(3-(디플루오로메톡시)페닐아미노)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민



[1596]

[1597]

단계 1: 4-(2-(3-(디플루오로메톡시)페닐아미노)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-

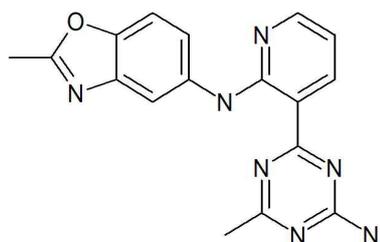
2-아민

[1598] 0℃에서 THF(3.0mL) 중의 3-(디플루오로메톡시)아닐린(0.038mL, 0.303mmol)(공급원: Aldrich) 및 4-(2-플루오로피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(0.090g, 0.202mmol)의 용액을 THF 중의 LiHMDS 1.0M(0.606mL, 0.606mmol)(공급원: Aldrich)으로 한 방울씩 첨가하여 처리하였다. 상기 용액을 0℃에서 1.5시간 동안 교반한 다음, 0℃에서 NH₄Cl의 포화 용액으로 쿨링하였다. 상기 혼합물을 EtOAc(15mL)로 추출하고 MgSO₄ 상에서 건조시키고 여과하며 농축시켜 4-(2-(3-(디플루오로메톡시)페닐아미노)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(0.121g, 0.207mmol, 99% 수율)을 갈색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 12.12(br. s., 1 H); 8.84(d, J=8.2 Hz, 1 H); 8.35(br. s., 1 H); 7.72(br. s., 1 H); 7.31(d, J=8.4 Hz, 1 H); 7.20(d, J=7.8 Hz, 5 H); 7.11(t, J=8.0 Hz, 4 H); 6.84 - 6.90(m, 4 H); 6.80(d, J=7.8 Hz, 1 H); 6.71(d, J=8.4 Hz, 1 H); 6.65(br. s., 1 H); 6.45 - 6.54(m, 10 H); 6.42(br. s., 4 H); 6.28(br. s., 1 H); 4.84(br. s., 4 H); 3.80(d, J=3.5 Hz, 7 H); 2.60(br. s., 3 H). m/z(ESI, 양이온) 585.1(M+H)⁺.

[1599] 단계 2: 4-(2-(3-(디플루오로메톡시)페닐아미노)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민

[1600] TFA(8.0mL) 중의 4-(2-(3-(디플루오로메톡시)페닐아미노)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(0.121g, 0.207mmol)의 용액(공급원: Aldrich)을 열판 및 금속 가열 블록을 사용하여 80℃에서 밤새 가열하였다. 상기 미정제 생성물을 2.5mL의 DMSO 중에 용해시키고 역상 크로마토그래피(공급원: Gilson; TFA 첨가제를 함유하는 물 중의 10-90% CH₃CN: 각각의 용매 중의 0.1% v/v)에 의해 정제하였다. 상기 분획들을 조합하고, CH₃CN을 제거하였다. DCM을 첨가하고, 전체를 NaHCO₃의 포화 용액(1X) 및 염수(1X)로 세척하고 MgSO₄ 상에서 건조시키며 여과하고 농축시켜 4-(2-(3-(디플루오로메톡시)페닐아미노)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(24mg, 6.97 μmol, 3.37% 수율)을 황색 무정형 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 12.17(br. s., 1 H); 8.80(d, J=8.2 Hz, 1 H); 8.41(br. s., 1 H); 7.97(br. s., 1 H); 7.83 - 7.90(m, 1 H); 7.78(br. s., 1 H); 7.62(d, J=8.6 Hz, 1 H); 7.31 - 7.40(m, 1 H); 6.93 - 7.01(m, 1 H); 6.78(d, J=8.2 Hz, 1 H); 2.45(br. s., 3 H). m/z(ESI, 양이온) 345.1(M+H)⁺.

[1601] 실시예 165. N-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)피리딘-2-일)-2-메틸벤조[d]옥사졸-5-아민



[1602] 단계 1: N-(3-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)피리딘-2-일)-2-메틸벤조[d]옥사졸-5-아민

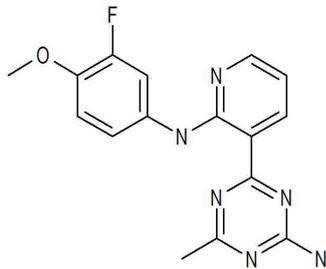
[1604] 상기 표제 화합물은 2-메틸벤조[d]옥사졸-5-아민(공급원: Bionet Research Intermediates) 및 4-(2-플루오로피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민을 사용하여 실시예 164에 기술된 바와 유사한 방식으로 제조 하고 갈색 오일(100%)로서 분리하였다. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 11.94(s, 1 H); 8.31(br. s., 1 H); 8.04(br. s., 1 H); 7.31 - 7.42(m, 1 H); 7.27 - 7.30(m, 2 H); 7.14 - 7.24(m, 3 H); 6.79 - 6.96(m, 5 H); 4.84(br. s., 4 H); 3.80(d, J=9.6 Hz, 6 H); 2.62(br. s., 3 H); 2.59(br. s., 4 H). m/z(ESI, 양이온) 574.0(M+H)⁺.

[1605] 단계 2: N-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)피리딘-2-일)-2-메틸벤조[d]옥사졸-5-아민

[1606] TFA(8.0mL) 중의 N-(3-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)피리딘-2-일)-2-메틸벤조[d]옥사졸-5-아민(0.116g, 0.202mmol)의 용액(공급원: Aldrich)을 80℃에서 밤새 가열하였다. 상기 TFA를 진공에서 제거하였다. 상기 미정제 생성물을 4mL의 DMSO 중에 용해시키고, 역상 크로마토그래피(공급원: Gilson;

TFA 첨가제를 함유하는 물 중의 10-90% CH₃CN: 각각의 용매 중의 0.1% v/v)에 의해 정제하였다. 상기 분획들을 조합하고, CH₃CN을 제거하였다. DCM을 첨가하고, 전체를 NaHCO₃의 포화 용액(1X) 및 염수(1X)로 세척하고 MgSO₄ 상에서 건조시키고 여과하며 농축시켰다. 상기 화합물 및 불순물들을 공용출시켰다. 상기 물질은 ISCO 콤비플래쉬 콤파넨(Combiflash Companion)(4g 컬럼; 40분에 걸친 DCM 중의 1-10% MeOH)을 사용하여 플래쉬 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 상기 화합물 및 불순물들을 공용출시켰다. 상기 미정제 생성물을 4mL의 DMSO에 용해시켰다. 역상 크로마토그래피(공급원: Gilson; NH₄OH 첨가제를 함유하는 물 중의 10-90% CH₃CN: 각각의 용매 중의 0.1% v/v)에 의해 정제한 후, 제네박 시리즈(Genevac Series) II 시스템 중에서 건조시켜 N-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)피리딘-2-일)-2-메틸벤조[d]옥사졸-5-아민(1.079mg, 3.24 μmol, 1.6% 수율)을 황색 무정형 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO) δ 12.04(s, 1 H); 8.79(dd, J=7.7, 2.1 Hz, 1 H); 8.37(dd, J=4.7, 2.0 Hz, 1 H); 8.33(d, J=2.0 Hz, 1 H); 7.86(q, J=3.2 Hz, 1 H); 7.70 - 7.77(m, 1 H); 7.62 - 7.68(m, 1 H); 7.54 - 7.60(m, 1 H); 6.91(dd, J=7.8, 4.7 Hz, 1 H); 2.60(s, 3 H); 2.45(s, 4 H). m/z(ESI, 양이온) 334.1(M+H)⁺.

[1607] 실시예 166. 4-(2-(3-플루오로-4-메톡시페닐아미노)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민



[1608]

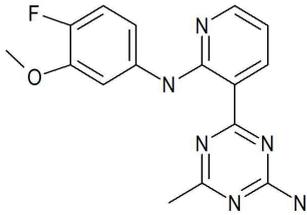
[1609] 단계 1: 4-(2-(3-플루오로-4-메톡시페닐아미노)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민

[1610] 상기 표제 화합물은 3-플루오로-4-메톡시아닐린(공급원: Aldrich)을 사용하여 실시예 164에 기술된 바와 유사한 방식으로 제조하고, 4-(2-플루오로피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민을 갈색 고체(100%)로서 분리하였다. ¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO) δ 11.82(br. s., 1 H); 8.77(d, J=7.0 Hz, 1 H); 8.34(br. s., 1 H); 7.75(d, J=14.1 Hz, 1 H); 7.18 - 7.31(m, 4 H); 7.11 - 7.17(m, 1 H); 7.05(t, J=9.8 Hz, 1 H); 6.89(t, J=7.4 Hz, 5 H); 4.81(d, J=8.6 Hz, 3 H); 3.80(br. s., 3 H); 3.72(d, J=10.4 Hz, 7 H); 2.56(br. s., 3 H). m/z(ESI, 양이온) 567.1(M+H)⁺.

[1611] 단계 2: 4-(2-(3-플루오로-4-메톡시페닐아미노)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민

[1612] TFA(8.0mL) 중의 4-(2-(3-플루오로-4-메톡시페닐아미노)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(0.1253g, 0.221mmol)의 용액(공급원: Aldrich)을 80°C에서 밤새 가열하였다. 상기 TFA를 진공에서 제거하고, 상기 잔류물을 NaHCO₃의 포화 용액으로 처리하였다. 상기 혼합물을 DCM(3x15mL)으로 추출하고 농축시켰다. 상기 미정제 갈색 오일을 2.5mL의 DMSO 중에 용해시키고 역상 크로마토그래피(공급원: Gilson; NH₄OH 첨가제를 함유하는 물 중의 10-90% CH₃CN: 각각의 용매 중의 0.1% v/v)에 의해 정제하였다. 상기 분획들을 제네박 시리즈 II 시스템에서 농축시켜 4-(2-(3-플루오로-4-메톡시페닐아미노)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(3.3mg, 10.11 μmol, 4.57% 수율)을 황색 무정형 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO) δ 11.91(s, 1 H); 8.77(dd, J=7.8, 2.0 Hz, 1 H); 8.35(dd, J=4.7, 2.0 Hz, 1 H); 7.94(dd, J=14.2, 2.6 Hz, 1 H); 7.48 - 7.53(m, 1 H); 7.11(t, J=9.4 Hz, 1 H); 6.90(dd, J=7.8, 4.7 Hz, 1 H); 3.82(s, 3 H); 2.43(s, 3 H). m/z(ESI, 양이온) 327.1(M+H)⁺.

[1613] 실시예 167. 4-(2-(4-플루오로-3-메톡시페닐아미노)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민



[1614]

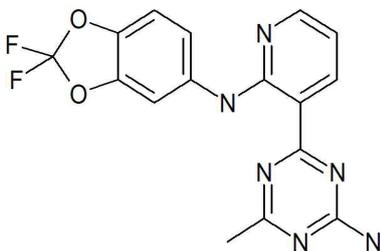
[1615] 단계 1: 4-(2-(4-플루오로-3-메톡시페닐아미노)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민

[1616] 상기 표제 화합물은 4-플루오로-3-메톡시아닐린(공급원: Combi-Blocks Inc.) 및 4-(2-플루오로피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민을 사용하여 실시예 164에 기술된 바와 유사한 방식으로 제조하고, 갈색 고체(100%)로서 분리하였다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 11.91(br. s., 1 H); 8.80(br. s., 1 H); 8.35(br. s., 1 H); 7.55(br. s., 1 H); 7.24(br. s., 4 H); 7.11(d, $J=1.2$ Hz, 1 H); 6.77 - 6.94(m, 6 H); 4.79(br. s., 4 H); 3.77(br. s., 3 H); 3.72(d, $J=10.6$ Hz, 6 H); 2.56(br. s., 3 H). m/z (ESI, 양이온) 567.0(M+H) $^+$.

[1617] 단계 2: 4-(2-(4-플루오로-3-메톡시페닐아미노)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민

[1618] TFA(8.0mL) 중의 4-(2-(4-플루오로-3-메톡시페닐아미노)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(0.1196g, 0.211mmol)의 용액을 80°C에서 밤새 가열하였다. 상기 용액을 실온으로 냉각시키고, 상기 TFA를 진공에서 제거하였다. 상기 미정제 생성물을 NaHCO_3 의 포화 용액으로 처리하고, 상기 수성층을 DCM(3x15mL)으로 추출하며, 상기 층들을 분리시키고, 상기 조합된 유기층들을 건조시켜 농축시켰다. 상기 미정제 갈색 오일을 2.5mL의 DMSO 중에 용해시키고, 역상 크로마토그래피(공급원: Gilson; NH_4OH 첨가제를 함유하는 물 중의 10-90% CH_3CN : 각각의 용매 중의 0.1% v/v)에 의해 정제하였다. 상기 분획들을 제네박 시리즈 II 시스템 중에서 농축시켜 4-(2-(4-플루오로-3-메톡시페닐아미노)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(0.0025g, 7.66 μmol , 3.63% 수율)을 황색 무정형 고체로서 수득하였다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 11.94(s, 1 H); 8.77(dd, $J=7.7, 1.9$ Hz, 1 H); 8.35(dd, $J=4.8, 1.9$ Hz, 1 H); 7.70 - 7.77(m, 1 H); 7.34(s, 1 H); 7.14(dd, $J=11.4, 8.9$ Hz, 1 H); 6.91(dd, $J=7.7, 4.8$ Hz, 1 H); 3.87(s, 3 H); 2.64 - 2.70(m, 1 H); 2.44(s, 3 H). m/z (ESI, 양이온) 327.1(M+H) $^+$.

[1619] 실시예 168. 4-(2-(2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일아미노)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민



[1620]

[1621] 단계 1: 4-(2-(2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일아미노)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민

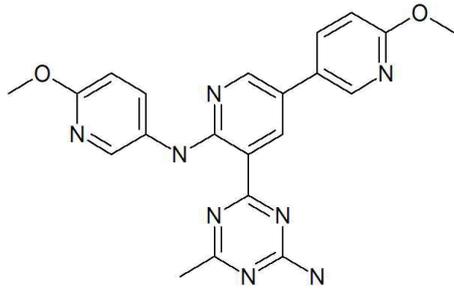
[1622] 상기 표제 화합물은 2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-아민(0.055g, 0.320mmol)(공급원: Apollo Scientific Limited) 및 4-(2-플루오로피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(0.095g, 0.213mmol)을 사용하여 실시예 164에 기술된 바와 유사한 방식으로 제조하고 갈색 오일(100%)로서 분리하였다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 11.98(br. s., 1 H); 8.79(d, $J=7.6$ Hz, 1 H); 8.35(br. s., 1 H); 7.92(br. s., 1 H); 7.20 - 7.29(m, 5 H); 7.16(d, $J=8.4$ Hz, 1 H); 6.83 - 6.97(m, 5 H); 4.81(d, $J=7.4$ Hz, 4 H);

3.72(d, J=12.7 Hz, 6 H); 2.57(br. s., 3 H). m/z(ESI, 양이온) 599.0(M+H)⁺.

[1623] 단계 2: 4-(2-(2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일아미노)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민

[1624] TFA(8.0mL) 중의 4-(2-(2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일아미노)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(0.1352g, 0.226mmol)의 용액(공급원: Aldrich)을 80℃에서 밤새 가열하였다. 상기 용액을 실온으로 냉각시키고, 상기 TFA를 진공에서 제거하였다. 상기 잔류물을 NaHCO₃의 포화 용액으로 처리하고, 상기 수성층을 DCM(3x15mL)으로 추출하고, 상기 층들을 분리시키고, 상기 조합된 유기층들을 건조시키며 농축시켰다. 상기 미정제 갈색 오일을 2.5mL의 DMSO 중에 용해시키고, 역상 크로마토그래피(공급원: Gilson; NH₄OH 첨가제를 함유하는 물 중의 10-90% CH₃CN: 각각의 용매 중의 0.1% v/v)에 의해 정제하였다. 상기 분획들을 제네박 시리즈 II 시스템 중에서 농축시켜 4-(2-(2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일아미노)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(3.1mg, 8.65 μmol, 3.83% 수율)을 황색 무정형 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO) δ 12.11(s, 1 H); 8.80(dd, J=7.8, 2.0 Hz, 1 H); 8.37(dd, J=4.6, 2.1 Hz, 1 H); 8.15(d, J=2.2 Hz, 1 H); 7.87(br. s., 1 H); 7.77(br. s., 1 H); 7.55(dd, J=8.8, 2.2 Hz, 1 H); 7.35(d, J=8.8 Hz, 1 H); 6.95(dd, J=7.9, 4.6 Hz, 1 H); 2.44(s, 3 H). m/z(ESI, 양이온) 359.0(M+H)⁺.

[1625] 실시예 169. 5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6'-메톡시-N-(6-메톡시피리딘-3-일)-3,3'-비피리딘-6-아민



[1626]

[1627] 단계 1: 5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6'-메톡시-N-(6-메톡시피리딘-3-일)-3,3'-비피리딘-6-아민

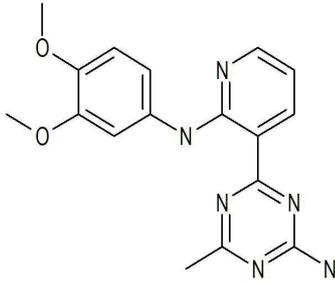
[1628] 6-메톡시피리딘-3-일보론산(0.039g, 0.256mmol), 4-(5-클로로-2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(0.1244g, 0.213mmol), Pd₂dba₃(7.80mg, 8.52 μmol) 및 디사이클로헥실(2',4',6'-트리아이소프로필비페닐-2-일)포스핀(8.12mg, 0.017mmol)의 혼합물을 아르곤으로 퍼징하였다. 상기 혼합물을 디옥산(2.0mL) 및 탄산나트륨(0.27mL, 0.53mmol)으로 처리하고, 바이오티지 이니셔이터 마이크로파에서 140℃에서 30분 동안 가열하였다. 상기 냉각된 반응 혼합물을 1N NaOH로 처리하고 EtOAc(30mL)로 추출하며 염수로 세척하고 MgSO₄ 상에서 건조시키며 여과하고 농축시켰다. 상기 미정제 생성물을 후속 단계에서 바로 사용하였다. m/z(ESI, 양이온) 657.0(M+H)⁺.

[1629] 단계 2: 5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6'-메톡시-N-(6-메톡시피리딘-3-일)-3,3'-비피리딘-6-아민

[1630] TFA(8.0mL) 중의 5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6'-메톡시-N-(6-메톡시피리딘-3-일)-3,3'-비피리딘-6-아민(0.163g, 0.249mmol)의 용액(공급원: Aldrich)을 80℃에서 밤새 가열하였다. 상기 용액을 실온으로 냉각시키고, 상기 혼합물을 농축시키며, 상기 미정제 잔류물을 MeOH 중의 2M NH₃으로 처리하고, 실리카 겔로 무수-충전하였다. ISCO 콤팩트플래쉬 콤파넌을 사용한 정제(40g 컬럼; 25분에 걸친 DCM 중의 1-20% MeOH; 10% MeOH로 용출시킨 생성물)에 의해 5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6'-메톡시-N-(6-메톡시피리딘-3-일)-3,3'-비피리딘-6-아민(0.0572g, 0.137mmol, 55.2% 수율)을 오렌지색 무정형 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO) δ 11.81(s, 1 H); 8.98(d, J=2.7 Hz, 1 H); 8.62(d, J=2.5 Hz, 1 H); 8.56(d, J=2.7 Hz, 1 H); 8.47(d, J=2.3 Hz, 1 H); 8.20(dd, J=8.8, 2.7 Hz, 1 H); 8.00(dd, J=8.6, 2.7 Hz, 1 H); 7.90(br. s., 1 H); 7.76(br. s., 1 H); 6.94(d, J=8.6 Hz, 1 H); 6.85(d, J=8.8 Hz, 1 H); 3.90(s, 3

H); 3.86(s, 3 H); 2.46(s, 3 H). m/z(ESI, 양이온) 417.0(M+H)⁺.

[1631] 실시예 170. 4-(2-(3,4-디메톡시페닐아미노)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민



[1632]

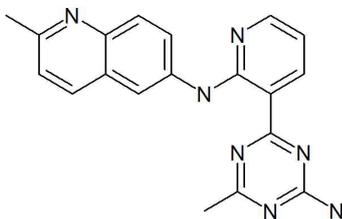
[1633] 단계 1: 4-(2-(3,4-디메톡시페닐아미노)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민

[1634] 상기 표제 화합물은 3,4-디메톡시아닐린(공급원: Aldrich) 및 4-(2-플루오로피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민을 사용하여 실시예 164에 기술된 바와 유사한 방식으로 제조하고, 갈색 오일(100%)로서 분리하였다. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 11.69(s, 1 H); 8.82(dd, J=7.8, 2.0 Hz, 1 H); 8.30(dd, J=4.7, 1.8 Hz, 1 H); 7.31(d, J=2.2 Hz, 1 H); 7.20(d, J=8.2 Hz, 4 H); 6.98(dd, J=8.6, 2.3 Hz, 1 H); 6.78 - 6.91(m, 5 H); 6.72(dd, J=7.8, 4.7 Hz, 1 H); 4.83(s, 4 H); 3.86(s, 3 H); 3.81(s, 6 H); 3.79(s, 3 H); 2.57(s, 3 H). m/z(ESI, 양이온) 579.0(M+H)⁺.

[1635] 단계 2: 4-(2-(3,4-디메톡시페닐아미노)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민

[1636] TFA(8.0mL) 중의 4-(2-(3,4-디메톡시페닐아미노)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(0.255g, 0.441mmol)의 용액(공급원: Aldrich)을 80°C에서 밤새 가열하였다. 상기 용액을 실온으로 냉각시키고, 상기 혼합물을 농축시키고, 상기 미정제 잔류물을 MeOH 중의 2M NH₃으로 처리하고, 실리카 겔을 사용하여 무수 충전하였다. ISCO 콤비플래쉬 콤페션을 사용한 정제(12g 컬럼; 30분에 걸친 DCM 중의 1-25% MeOH; 11% MeOH로 용출시킨 생성물)에 의해 시험용으로 불충분한 순도를 제공한다. 상기 잔류물을 MeOH 중에 현탁시키고, 상기 고체를 여과에 의해 제거하여 4-(2-(3,4-디메톡시페닐아미노)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(0.017g, 0.049mmol, 11.12% 수율)을 갈색 무정형 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO) δ 11.77(s, 1 H); 8.75(dd, J=7.7, 1.9 Hz, 1 H); 8.31(dd, J=4.5, 2.0 Hz, 1 H); 7.79(br. s., 1 H); 7.70(br. s., 1 H); 7.47(d, J=2.3 Hz, 1 H); 7.30(dd, J=8.7, 2.4 Hz, 1 H); 6.91(d, J=8.8 Hz, 1 H); 6.84(dd, J=7.8, 4.7 Hz, 1 H); 3.79(s, 3 H); 3.74(s, 3 H); 2.44(s, 3 H). m/z(ESI, 양이온) 339.0(M+H)⁺.

[1637] 실시예 171. N-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)피리딘-2-일)-2-메틸퀴놀린-6-아민



[1638]

[1639] 단계 1: N-(3-(4-비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)피리딘-2-일)-2-메틸퀴놀린-6-아민

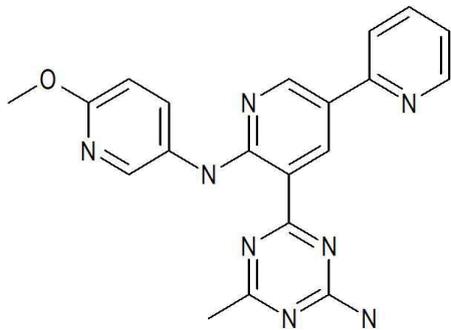
[1640] 상기 표제 화합물은 2-메틸퀴놀린-6-아민(Across Organics) 및 4-(2-플루오로피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민을 사용하여 실시예 164에 기술된 바와 유사한 방식으로 제조하였다. 콤비플래쉬 콤페션을 사용한 정제(12 g 컬럼, 30분에 걸친 헥산 중의 20-60% EtOAc, 35-45% EtOAc로 용출시킨 생성물)에 의하여 상기 표제 화합물을 황색 무정형 고체(49.1%)로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO) δ 12.19(s, 1 H); 8.84(dd, J=7.8, 2.0 Hz, 1 H); 8.45(dd, J=4.7, 2.0 Hz, 1 H); 8.39(d, J=2.2 Hz, 1 H); 8.08(d, J=8.2 Hz, 1 H); 7.78 - 7.83(m, 1 H); 7.71 - 7.77(m, 1 H); 7.34(d, J=8.4 Hz, 1 H); 7.26(dd, J=8.6, 6.3 Hz, 4 H); 6.98(dd, J=7.8, 4.7 Hz, 1 H); 6.90(t, J=8.3 Hz, 4 H); 4.84(d, J=17.6 Hz, 4 H);

3.72(d, J=14.5 Hz, 6 H); 2.62(d, J=2.0 Hz, 6 H). m/z(ESI, 양이온) 584.0(M+H)⁺.

[1641] 단계 2: N-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)피리딘-2-일)-2-메틸퀴놀린-6-아민

[1642] TFA(5.0mL) 중의 N-(3-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)피리딘-2-일)-2-메틸퀴놀린-6-아민(0.116g, 0.199mmol)의 용액(공급원: Aldrich)을 80°C에서 밤새 가열하였다. 상기 용액을 실온으로 냉각시키고, 상기 혼합물을 원래 용적의 약 50%로 농축시켰다. 상기 잔여 혼합물을 NaHCO₃의 포화 용액 내로 조심스럽게 피펫팅하고, 이를 병욕 중에서 냉각시켰다. 상기 생성된 침전물을 여과에 의해 수집하고 물로 세척하였다. 이어서, 상기 고체를 IPA 중에 현탁시키고, 상기 침전물을 여과에 의해 수집하여 N-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)피리딘-2-일)-2-메틸퀴놀린-6-아민(0.0581g, 0.169mmol, 85% 수율)을 황색 무정형 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, d6-DMSO) δ 12.30(s, 1 H); 8.83(d, J=7.0 Hz, 1 H); 8.62(s, 1 H); 8.45(d, J=2.7 Hz, 1 H); 8.15(d, J=8.4 Hz, 1 H); 8.03(d, J=8.0 Hz, 1 H); 7.82 - 7.93(m, 2 H); 7.80(br. s., 1 H); 7.36(d, J=8.6 Hz, 1 H); 6.99(dd, J=7.3, 4.8 Hz, 1 H); 2.63(s, 3 H); 2.48(br. s., 3 H). m/z(ESI, 양이온) 344.0(M+H)⁺.

[1643] 실시예 172. 5'-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-N-(6-메톡시피리딘-3-일)-2,3'-비피리딘-6'-아민



[1644]

[1645] 단계 1: 5'-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-N-(6-메톡시피리딘-3-일)-2,3'-비피리딘-6'-아민

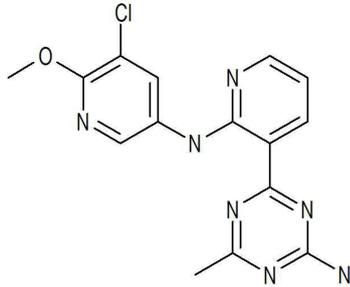
[1646] 4-(5-클로로-2-(6-메톡시피리딘-3-일)아미노)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(0.100g, 0.171mmol), 디사이클로헥실(2',4',6'-트리이소프로필비페닐-2-일)포스핀(4.08mg, 8.56 μmol), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)(7.84mg, 8.56 μmol) 및 2-(트리부틸스탄닐)피리딘(0.082g, 0.223mmol)(공급원: Alfa Aesar)의 혼합물을 아르곤으로 피징하고, 톨루엔(0.9mL)을 첨가하였다. 상기 반응관을 밀봉하고, 상기 혼합물을 110°C에서 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 물로 처리하며 DCM(2x15mL)으로 추출하고 MgSO₄ 상에서 건조시키고 여과하고 농축시켰다. 상기 미정제 물질을 ISCO 콤비플래쉬 콤파넌(12g 컬럼, 30분에 걸친 헥산 중의 20 내지 50% EtOAc; 약 30-35% EtOAc로 용출시킨 생성물)을 사용하는 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하였다. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 11.82(s, 1 H); 9.41(d, J=2.5 Hz, 1 H); 8.93(d, J=2.3 Hz, 1 H); 8.66(d, J=4.9 Hz, 1 H); 8.30(d, J=2.7 Hz, 1 H); 7.93(dd, J=8.9, 2.6 Hz, 1 H); 7.67 - 7.75(m, 1 H); 7.59 - 7.65(m, 1 H); 7.15 - 7.24(m, 5 H); 6.85(dd, J=20.0, 8.6 Hz, 4 H); 6.72(d, J=8.8 Hz, 1 H); 4.87(d, J=17.2 Hz, 4 H); 3.94(s, 3 H); 3.81(s, 3 H); 3.76(s, 3 H); 2.59(s, 3 H). m/z(ESI, 양이온) 627.0(M+H)⁺.

[1647] 단계 2: 5'-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-N-(6-메톡시피리딘-3-일)-2,3'-비피리딘-6'-아민

[1648] TFA(3.0mL) 중의 5'-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-N-(6-메톡시피리딘-3-일)-2,3'-비피리딘-6'-아민(0.0419g, 0.067mmol)의 용액(공급원: Aldrich)을 80°C에서 밤새 가열하였다. 상기 용액을 실온으로 냉각시키고 농축시켰다. 상기 미정제 잔류물을 MeOH 중의 2M NH₃으로 처리하고, 실리카 겔로 무수 충전시켰다. ISCO 콤비플래쉬 콤파넌 상의 정제(12g 컬럼, 25분에 걸친 DCM 중의 1-15% MeOH, 10% MeOH로 용출시킨 생성물)에 의하여 5'-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-N-(6-메톡시피리딘-3-일)-2,3'-비피리딘-6'-아민(0.0106g, 0.027mmol, 41.0% 수율)을 황색 무정형 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, d6-DMSO) δ 11.98(s, 1 H); 9.53(d, J=2.5 Hz, 1 H); 9.00(d, J=2.5 Hz, 1 H); 8.67(d, J=5.3 Hz, 1 H);

8.58(d, J=2.7 Hz, 1 H); 8.21(dd, J=9.0, 2.9 Hz, 1 H); 7.96(t, J=7.8 Hz, 2 H); 7.88(td, J=7.6, 1.8 Hz, 1 H); 7.76(d, J=2.7 Hz, 1 H); 7.33(s, 1 H); 6.86(d, J=9.0 Hz, 1 H); 3.86(s, 3 H); 2.47(s, 3 H).
m/z(ESI, 양이온) 387.0(M+H)⁺.

[1649] 실시예 173. 4-(2-(5-클로로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민



[1650]

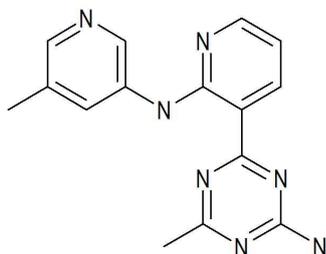
[1651] 단계 1: 4-(2-(5-클로로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민

[1652] 상기 표제 화합물은 5-클로로-6-메톡시피리딘-3-아민 및 4-(2-플루오로피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민을 사용하여 실시예 164에 기술된 바와 유사한 방식으로 제조하고, 갈색 오일(100%)로서 분리하였다. ¹H NMR(400 MHz, d6-DMSO) δ 11.71(s, 1 H); 8.78(dd, J=7.8, 2.2 Hz, 1 H); 8.33(dd, J=4.7, 2.0 Hz, 1 H); 8.26(d, J=2.5 Hz, 1 H); 8.19(d, J=2.3 Hz, 1 H); 7.17 - 7.29(m, 4 H); 6.82 - 6.96(m, 5 H); 4.81(d, J=6.5 Hz, 4 H); 3.91(s, 3 H); 3.74(s, 3 H); 3.70(s, 3 H); 2.55 - 2.58(m, 3 H).
m/z(ESI, 양이온) 584.0(M+H)⁺.

[1653] 단계 2: 4-(2-(5-클로로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민

[1654] TFA(8.0mL) 중의 4-(2-(5-클로로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(0.3068g, 0.525mmol)의 용액(공급원: Aldrich)을 80°C에서 밤새 가열하였다. 상기 용액을 실온으로 냉각시키고 원래 용적의 약 50%로 농축시켰다. 상기 잔여 혼합물을 NaHCO₃의 포화 용액 내로 조심스럽게 피펫팅하고, 이를 빙욕 중에서 냉각하였다. 상기 생성된 침전물을 여과에 의해 제거하고 물로 세척하였다. 상기 고체를 DCM 및 MeOH 중에 용해시키고, 실리카 겔로 무수 충전하였다. 콤비플래쉬 콤파넌을 사용한 정제(12g 컬럼, 40분에 걸친 DCM 중의 1-6% MeOH, 4% MeOH로 용출시킨 생성물)에 의해 4-(2-(5-클로로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(0.0434g, 0.126mmol, 24.03% 수율)을 황갈색 무정형 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, d6-DMSO) δ 11.89(s, 1 H); 8.80(dd, J=7.8, 2.0 Hz, 1 H); 8.51 - 8.56(m, 2 H); 8.35(dd, J=4.7, 2.0 Hz, 1 H); 7.92(br. s., 1 H); 7.76(br. s., 1 H); 6.94(dd, J=7.8, 4.7 Hz, 1 H); 3.93(s, 3 H); 2.43(s, 3 H). m/z(ESI, 양이온) 344.0(M+H)⁺.

[1655] 실시예 174. 4-메틸-6-(2-(5-메틸피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-1,3,5-트리아진-2-아민



[1656]

[1657] 단계 1: N,N-비스(4-메톡시벤질)-4-메틸-6-(2-(5-메틸피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-1,3,5-트리아진-2-아민

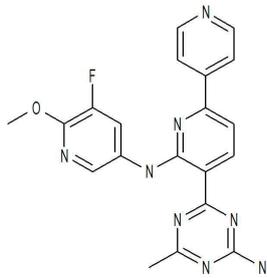
[1658] 상기 표제 화합물은 5-메틸피리딘-3-아민(0.075g, 0.690mmol)(공급원: Aldrich) 및 4-(2-플루오로피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민을 사용하여 실시예 164에 기술된 바와 유사한 방식으로 제조하였다. 콤비플래쉬 콤파넌을 사용한 정제(12 g 컬럼, 30분에 걸친 헥산 중의 30-70% EtOAc; 45% EtOAc로 용출시킨 생성물)에 의하여 상기 표제 화합물을 황색 무정형 고체(25.7%)로서 수득하였다. ¹H NMR(400

MHz, d6-DMSO) δ 11.93(s, 1 H); 8.81(dd, J=7.8, 1.8 Hz, 1 H); 8.61(d, J=2.3 Hz, 1 H); 8.39(dd, J=4.7, 2.0 Hz, 1 H); 8.02(s, 1 H); 7.93(s, 1 H); 7.25(dd, J=10.2, 8.8 Hz, 4 H); 6.85 - 7.00(m, 5 H); 4.82(d, J=14.7 Hz, 4 H); 3.74(s, 3 H); 3.71(s, 3 H); 2.59(s, 3 H); 2.26(s, 3 H). m/z(ESI, 양이온) 534.0(M+H)⁺.

[1659] 단계 2: 4-메틸-6-(2-(5-메틸피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-1,3,5-트리아진-2-아민

[1660] TFA(3.0mL) 중의 N,N-비스(4-메톡시벤질)-4-메틸-6-(2-(5-메틸피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-1,3,5-트리아진-2-아민(0.063g, 0.118mmol)의 용액(공급원: Aldrich)을 80°C에서 밤새 가열하였다. 상기 용액을 실온으로 냉각시키고 원래 용적의 약 50%로 농축시켰다. 상기 잔여 혼합물을 NaHCO₃의 포화 용액 내로 조심스럽게 피펫팅하고, 이를 빙욕 중에 냉각시켰다. 상기 생성된 침전물을 여과에 의해 제거하고 물로 세척하였다. 상기 물질을 DMSO(5mL) 중에 현탁시키고 물(10방울)을 첨가하였다. 상기 고체를 여과에 의해 수집하여 4-메틸-6-(2-(5-메틸피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-1,3,5-트리아진-2-아민(0.0137g, 0.047mmol, 39.6% 수율)을 황색 무정형 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, d6-DMSO) δ 11.96 - 12.04(m, 1 H); 8.81(br. s., 2 H); 8.39(br. s., 1 H); 8.23(br. s., 1 H); 8.05(s, 1 H); 7.89(br. s., 1 H); 7.77(br. s., 1 H); 6.96(br. s., 1 H); 2.45(br. s., 3 H); 2.32(s, 3 H). m/z(ESI, 양이온) 294.0(M+H)⁺.

[1661] 실시예 175. 5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-N-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일)-2,4'-비피리딘-6-아민



[1662]

[1663] 단계 1: 5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-N-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일)-2,4'-비피리딘-6-아민

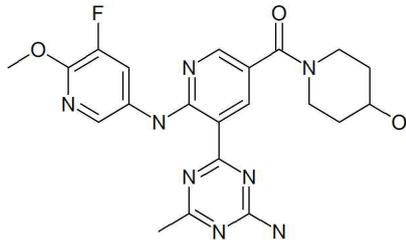
[1664] 상기 표제 화합물은 5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-아민(공급원: Anichem) 및 4-(6-플루오로-2,4'-비피리딘-5-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민을 사용하여 실시예 164에 기술된 바와 유사한 방식으로 제조하였다. 콤비플래쉬 콤파넌을 사용한 정제(12g 컬럼 및 샘플 로더(loader), 20분에 걸친 헥산 중의 30-100% EtOAc; 82% EtOAc로 용출시킨 생성물)에 의하여 상기 표제 화합물을 갈색 오일(39.6%)로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, d6-DMSO) δ 11.86(s, 1 H); 8.91(d, J=8.2 Hz, 1 H); 8.70 - 8.76(m, 2 H); 8.21(d, J=2.2 Hz, 1 H); 8.09(dd, J=12.4, 2.2 Hz, 1 H); 7.94 - 7.99(m, 2 H); 7.66(d, J=8.0 Hz, 1 H); 7.26(dd, J=18.4, 8.6 Hz, 4 H); 6.89(dd, J=18.7, 8.7 Hz, 4 H); 4.83(d, J=9.2 Hz, 4 H); 3.95(s, 3 H); 3.74(s, 3 H); 3.70(s, 3 H); 2.59(s, 3 H). m/z(ESI, 양이온) 645.0(M+H)⁺.

[1665] 단계 2: 5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-N-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일)-2,4'-비피리딘-6-아민

[1666] TFA(8.0mL) 중의 5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-N-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일)-2,4'-비피리딘-6-아민(0.139g, 0.216mmol)의 용액(공급원: Aldrich)을 80°C에서 밤새 가열하였다. 상기 용액을 실온으로 냉각시키고 아르곤 증기하에 원래 용적의 약 50%로 농축시켰다. 상기 잔여 혼합물을 NaHCO₃의 포화 용액 내로 조심스럽게 피펫팅하고, 이를 빙욕 중에 냉각시켰다. 상기 생성된 침전물을 여과에 의해 제거하고 물로 세척하였다. 상기 불순한 고체를 IPA 중에 현탁시키고, 상기 현탁액을 여과시켰다. 상기 고체를 DMSO에 이어서 물로 세척하여 5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-N-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일)-2,4'-비피리딘-6-아민(0.0565g, 0.140mmol, 64.8% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, d6-DMSO) δ 12.03(s, 1 H); 8.93(d, J=8.0 Hz, 1 H); 8.75(d, J=5.9 Hz, 2 H); 8.54(d, J=1.8 Hz, 1 H); 8.32 - 8.38(m, 1 H); 8.00(d, J=5.7 Hz, 2 H); 7.95(br. s., 1 H); 7.81(br. s., 1 H); 7.67(d, J=8.0 Hz, 1 H); 3.97(s, 3

H); 2.46(s, 3 H). m/z(ESI, 양이온) 405.0(M+H)⁺.

[1667] 실시예 176. 5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-N-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일)-2,4'-비피리딘-6-아민



[1668]

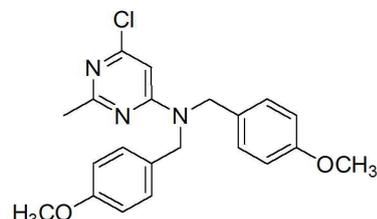
[1669] 단계 1: (5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)(4-하이드록시피페리딘-1-일)메탄올

[1670] 실온에서 THF(1.0mL) 중의 5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)니코틴알데히드(0.054g, 0.091mmol)의 용액을 실온에서 시안화나트륨(4.44mg, 0.091mmol)(공급원: Sigma-Aldrich), 피페리딘-4-올(0.046g, 0.453mmol)(공급원: Aldrich) 및 망간(IV) 옥사이드(0.118g, 1.360mmol)(공급원: Sigma-Aldrich)로 처리하였다. 상기 혼합물을 실온에서 교반하였다. 1시간 후, 상기 반응이 불완전하므로, 몇개의 NaCN 과립 및 또 다른 15당량의 망간(IV) 옥사이드(0.118g, 1.360mmol)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반한 다음, 셀라이트®(규조토)를 통해 여과하였다. 상기 유기 층을 물에 이어서 염수로 세척하고 MgSO₄ 상에서 건조시키며 농축시켜 상기 표제 화합물을 황색 필름(85%)으로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, d6-DMSO) δ 11.86(s, 1 H); 8.77(d, J=2.3 Hz, 1 H); 8.38(d, J=2.3 Hz, 1 H); 8.02 - 8.11(m, 2 H); 7.23 - 7.32(m, 2 H); 7.19(m, J=8.6 Hz, 2 H); 6.91(m, 2 H); 6.83(d, J=8.8 Hz, 2 H); 4.72 - 4.87(m, 5 H); 3.90 - 3.95(m, 3 H); 3.66 - 3.76(m, 8 H); 3.17 - 3.28(m, 2 H); 2.58(s, 3 H); 1.71(br. s., 2 H); 1.36(br. s., 2 H). m/z(ESI, 양이온) 695.0(M+H)⁺.

[1671] 단계 2: 5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-N-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일)-2,4'-비피리딘-6-아민

[1672] TFA(7.0mL) 중의 (5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)(4-하이드록시피페리딘-1-일)메탄올(0.109g, 0.157mmol)의 용액(공급원: Aldrich)을 80°C에서 밤새 가열하였다. 상기 용액을 실온으로 냉각시키고 아르곤 증기하에 원래 용적의 약 50%로 농축시켰다. 몇 조각의 얼음을 첨가한 다음, NaHCO₃의 포화 용액을 pH 7이 될 때까지 서서히 첨가하였다. 상기 침전물을 여과에 의해 분리하고, 상기 여과 케이크를 물로 세척하였다. 상기 고체를 3mL의 MeOH 및 1mL의 THF 중에 현탁시킨 다음, 0.5mL의 1N NaOH를 첨가하였다. 상기 현탁액을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 상기 고체를 여과에 의해 분리하고 건조시켜 (5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)(4-하이드록시피페리딘-1-일)메탄올(0.0406g, 0.089mmol, 56.9% 수율)을 무정형 황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, d6-DMSO) δ 12.08(s, 1 H); 8.85(d, J=2.3 Hz, 1 H); 8.41(dd, J=4.8, 2.2 Hz, 2 H); 8.35(dd, J=12.6, 2.2 Hz, 1 H); 7.96(br. s., 1 H); 7.81(br. s., 1 H); 4.79(d, J=3.7 Hz, 1 H); 3.95(s, 3 H); 3.74(s, 3 H); 3.20 - 3.27(m, 2 H); 2.44(s, 3 H); 1.76(br. s., 2 H); 1.40(br. s., 2 H). m/z(ESI, 양이온) 455.0(M+H)⁺.

[1673] 실시예 177. 6-클로로-N,N-비스(4-메톡시벤질)-2-메틸피리미딘-4-아민



[1674]

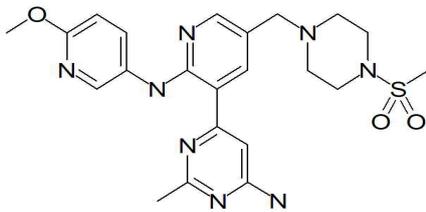
[1675] 단계 1: 6-클로로-N-(4-메톡시벤질)-2-메틸피리미딘-4-아민

[1676] DMF(10.0mL) 중의 4,6-디클로로-2-메틸피리미딘(공급원: Aldrich)(1.45g, 8.90mmol), 4-메톡시벤질아민(공급원: Alfa Aesar)(1.278mL, 9.78mmol) 및 트리에틸아민(1.488mL, 10.67mmol)의 혼합물을 25°C에서 18시간 동안 교반하였다. 상기 생성된 혼합물을 EtOAc(300mL) 및 반-포화 수성 NaHCO₃(80mL)에 분배하였다. 상기 유기 층을 분리하고, 물(2x80mL) 및 염수(80mL)로 순차적으로 세척하며 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하며 진공에서 농축시켰다. 상기 잔류물의 크로마토그래피 정제(ISCO, 120g, 0 내지 100% EtOAc/헥산)에 의하여 6-클로로-N-(4-메톡시벤질)-2-메틸피리미딘-4-아민(2.30g, 8.72mmol, 98% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.23(d, J=8.41 Hz, 2 H); 6.89(d, J=8.61 Hz, 2 H); 6.18(s, 1 H); 4.42(br. s., 2 H); 3.81(s, 3 H); 2.50(s, 3 H). m/z(ESI, 양이온) 264.1(M+H)⁺.

[1677] 단계 2: 6-클로로-N,N-비스(4-메톡시벤질)-2-메틸피리미딘-4-아민

[1678] 수소화나트륨(광유 중의 60중량%)(0.340g, 8.51mmol)을 0°C에서 DMF(50mL) 중의 6-클로로-N-(4-메톡시벤질)-2-메틸피리미딘-4-아민(1.87g, 7.09mmol) 및 1-(클로로메틸)-4-메톡시벤젠(1.059mL, 7.80mmol)의 혼합물에 한꺼번에 첨가하였다. 상기 생성된 혼합물을 0°C에서 5분 동안 교반한 다음, 25°C로 가온하고 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 물(200mL)을 첨가하고, 상기 침전된 고체를 진공 여과에 의해 수집하고 물(150mL)로 세척하며 진공에서 건조시켜 6-클로로-N,N-비스(4-메톡시벤질)-2-메틸피리미딘-4-아민(2.69g, 7.01mmol, 99% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.11(d, J=7.24 Hz, 4 H); 6.86(d, J=7.24 Hz, 4 H); 6.26(s, 1 H); 4.65(br. s., 4 H); 3.80(s, 6 H); 2.53(s, 3 H). m/z(ESI, 양이온) 384.1(M+H)⁺.

[1679] 실시예 178. 6-(2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-((4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메틸)피리딘-3-일)-2-메틸피리미딘-4-아민



[1680]

[1681] 단계 1: 3급-부틸 4-((5-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-2-메틸피리미딘-4-일)-6-플루오로피리딘-3-일)메틸)피페라진-1-카복실레이트

[1682] 에탄올(3.0mL) 및 물(0.300mL)의 혼합물 중의 6-클로로-N,N-비스(4-메톡시벤질)-2-메틸피리미딘-4-아민(214.0mg, 0.557mmol), 5-((4-(3급-부톡시카보닐)피페라진-1-일)메틸)-2-플루오로피리딘-3-일보론산(실시예 34, 단계 3)(189mg, 0.557mmol), PdCl₂(AmPhos)₂(공급원: Aldrich, 미국 미주리주 세인트 루이스 소재)(19.74mg, 0.028mmol) 및 칼륨 아세테이트(164mg, 1.672mmol)를 아르곤으로 스파킹한 다음, 20mL 마이크로파 바이알 중에서 100°C에서 20분 동안 가열(마이크로파)하였다. 이어서, 상기 반응 혼합물을 실리카 겔 상에서 농축시키고 크로마토그래피에 의해 정제(ISCO, 24g, 0 내지 100% EtOAc/헥산)하여 3급-부틸 4-((5-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-2-메틸피리미딘-4-일)-6-플루오로피리딘-3-일)메틸)피페라진-1-카복실레이트(152.0mg, 0.236mmol, 42.4% 수율)를 무색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 8.44(dd, J=9.39, 2.15 Hz, 1 H); 8.14(s, 1 H); 7.17(d, J=7.82 Hz, 4 H); 6.86(d, J=8.61 Hz, 5 H); 4.74(br. s., 4 H); 3.79(s, 6 H); 3.55(s, 2 H); 3.42(t, J=4.69 Hz, 4 H); 2.62(s, 3 H); 2.37 - 2.43(m, 4 H); 1.45(s, 9 H). ¹⁹F NMR(377 MHz, CDCl₃) δ -71.01(d, J=9.16 Hz, 1 F). m/z(ESI, 양이온) 643.2(M+H)⁺.

[1683] 단계 2: 6-(2-플루오로-5-((4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메틸)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-2-메틸피리미딘-4-아민

[1684] 2,2,2-트리플루오로아세트산(0.7mL, 9.09mmol)을 25°C에서 디클로로메탄(1.0mL) 중의 3급-부틸 4-((5-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-2-메틸피리미딘-4-일)-6-플루오로피리딘-3-일)메틸)피페라진-1-카복실레이트(64.3mg, 0.100mmol)에 한 방울씩 첨가하고, 상기 생성된 용액을 25°C에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, 상기 반응 혼

합물을 진공에서 농축시키고, 상기 잔류물을 DCM(3.0mL) 중에 취하고 0°C로 냉각시켰다. 트리에틸아민(0.105mL, 0.750mmol)을 상기 생성된 용액에 첨가하고, 바로 메탄설포닐 클로라이드(0.015mL, 0.200mmol)를 첨가하였다. 상기 생성된 혼합물을 0°C에서 20분 동안 교반한 다음, 실리카 겔 상에서 농축시키고 크로마토그래피에 의해 정제(ISCO, 4g, 0 내지 100%(10% MeOH-EtOAc)/헥산)하여 6-(2-플루오로-5-((4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메틸)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-2-메틸피리미딘-4-아민(54.5mg, 0.088mmol, 88% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 8.45(d, J=9.39 Hz, 1 H); 8.14(s, 1 H); 7.17(d, J=6.85 Hz, 4 H); 6.86(d, J=8.80 Hz, 5 H); 4.74(br. s., 4 H); 3.79(s, 6 H); 3.60(s, 2 H); 3.25(br. s., 4 H); 2.78(s, 3 H); 2.62(s, 3 H); 2.58(br. s., 4 H). ¹⁹F NMR(377 MHz, CDCl₃) δ -70.62(d, J=8.01 Hz, 1 F). m/z(ESI, 양이온) 621.1(M+H)⁺.

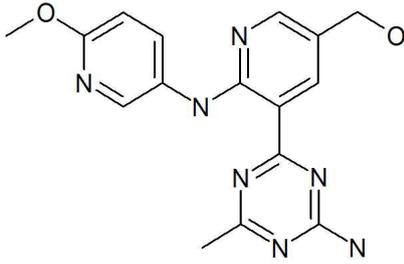
[1685] 단계 3: N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-(2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-((4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메틸)피리딘-3-일)-2-메틸피리미딘-4-아민

[1686] 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드(공급원: Acros, 미국 뉴저지주 모리스 플레인스 소재; THF/에틸 벤젠 중의 1.0M 용액)(0.599mL, 0.599mmol)를 0°C에서 THF(3.0mL) 중의 6-(2-플루오로-5-((4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메틸)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-2-메틸피리미딘-4-아민(124.0mg, 0.200mmol) 및 6-메톡시피리딘-3-아민(0.037mL, 0.300mmol)의 용액에 한 방울씩 첨가하고, 상기 생성된 암갈색 용액을 0°C에서 1시간 동안 교반하였다. 과량의 LiHMDS를 포화 수성 NH₄Cl(5mL)에 의해 킨칭하고, 상기 생성된 혼합물을 EtOAc(50mL) 및 반-포화 수성 NH₄Cl(15mL)에 분배하였다. 상기 유기 층을 분리하고 염수(10mL)로 세척하며 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하며 진공에서 농축시켰다. 상기 잔류물의 크로마토그래피 정제(ISCO, 12g, 0 내지 10% MeOH/DCM)에 의하여 N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-(2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-((4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메틸)피리딘-3-일)-2-메틸피리미딘-4-아민(137.7mg, 0.190mmol, 95% 수율)을 갈색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 11.67(br. s., 1 H); 8.36(d, J=2.54 Hz, 1 H); 8.06 - 8.11(m, 2 H); 7.54(br. s., 1 H); 7.18(d, J=7.43 Hz, 4 H); 6.84 - 6.90(m, 4 H); 6.75(d, J=8.80 Hz, 1 H); 6.56(s, 1 H); 4.77(br. s., 4 H); 3.93(s, 3 H); 3.80(s, 6 H); 3.42(br. s., 2 H); 3.19(br. s., 4 H); 2.76(s, 3 H); 2.65(s, 3 H); 2.50(br. s., 4 H). m/z(ESI, 양이온) 561.2(M-피페라진 설펜아미드)⁺.

[1687] 단계 4: 6-(2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-((4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메틸)피리딘-3-일)-2-메틸피리미딘-4-아민

[1688] TFA(2.5mL) 중의 N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-(2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-((4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메틸)피리딘-3-일)-2-메틸피리미딘-4-아민(137.7mg, 0.190mmol) 및 트리플루오로메탄설포닉산(50μL, 0.563mmol)의 용액을 80°C에서 2.5시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 후속적으로 25°C로 냉각시키고 진공에서 농축시켰다. 포화 수성 NaHCO₃(25mL)을 상기 잔류물(최종 pH 약 8)에 조심스럽게 첨가하였다. 상기 생성된 현탁액을 2분 동안 초음파 처리하고, 상기 침전된 고체를 진공 여과에 의해 수집하고 물(30mL)로 세척하며 공기 건조시켰다. 상기 잔류물을 MeOH 중에 취하고 공기 건조시켰다. 상기 잔류물을 MeOH 중에 취하고 실리카 겔 상에 농축시키며 크로마토그래피에 의해 정제(ISCO, 12g, 0 내지 10% MeOH/DCM)하여 6-(2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-((4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메틸)피리딘-3-일)-2-메틸피리미딘-4-아민(55.6mg, 0.115mmol, 60.4% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 11.80(br. s., 1 H); 8.37(d, J=2.74 Hz, 1 H); 8.14(d, J=1.96 Hz, 1 H); 8.10(dd, J=8.90, 2.84 Hz, 1 H); 7.86(br. s., 1 H); 6.76(d, J=8.80 Hz, 1 H); 6.70(br. s., 1 H); 4.95(br. s., 2 H); 3.93(s, 3 H); 3.43 - 3.56(m, 2 H); 3.26(br. s., 4 H); 2.78(s, 3 H); 2.63(s, 3 H); 2.58(br. s., 4 H). m/z(ESI, 양이온) 485.1(M+H)⁺.

[1689] 실시예 179. (5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)메탄올



[1690]

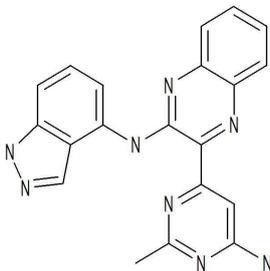
[1691] 단계 1: (5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)메탄올

[1692] 나트륨 보로하이드라이드(103mg, 2.72mmol)를 0°C에서 메탄올(5.0mL) 및 DCM(5.0mL)의 혼합물 중의 5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)니코틴알데히드(실시예 144, 단계 1)(522.8mg, 0.905mmol)의 현탁액에 첨가하였다. 상기 생성된 용액을 0°C에서 5분 동안 교반한 다음, 25°C로 가온하고 45분 동안 교반하였다. 포화 수성 염화암모늄(10mL) 및 물(20mL)을 후속적으로 첨가하고, 상기 생성된 혼합물을 DCM(2x50mL)으로 추출하였다. 상기 조합된 유기 추출물을 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하며 진공에서 농축시켜 (5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)메탄올(504.5mg, 0.870mmol, 96% 수율)을 황색-오렌지색 고체로서 수득하였다. m/z(ESI, 양이온) 580.2(M+H)⁺.

[1693] 단계 2: (5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)메탄올

[1694] 2,2,2-트리플루오로아세트산(3.5mL) 중의 (5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)메탄올(100.7mg, 0.174mmol) 및 트리플루오로메탄설포산(0.07mL, 0.788mmol)의 용액을 75°C에서 1시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 후속적으로 25°C로 냉각시키고 진공에서 농축시켰다. NaOH(1.0 N, 수성; 2.0mL)를 첨가한 다음, MeOH(1.0mL)(최종 pH >10)를 첨가하고, 상기 생성된 혼합물을 25°C에서 5분 동안 교반하였다. MeOH를 진공에서 제거하고, 상기 생성된 혼합물을 진공에서 여과하였다. 상기 수집된 고체를 후속적으로 물(20mL) 및 에틸 에테르(6mL)로 세척한 다음, 진공에서 건조시켰다. 상기 고체의 크로마토그래피 정제(ISCO, 4g, 0 내지 10% MeOH/DCM)에 의하여 (5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)메탄올(41.8mg, 0.123mmol, 70.9% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, d4-MeOH) δ 8.94(d, J=2.54 Hz, 1 H); 8.48(d, J=2.35 Hz, 1 H), 8.25(d, J=2.54 Hz, 1 H); 8.07(dd, J=8.80, 2.74 Hz, 1 H); 6.85(d, J=9.00 Hz, 1 H); 4.60(s, 2 H); 3.94(s, 3 H); 3.38(s, 2 H); 2.52(s, 3 H). m/z(ESI, 양이온) 340.1(M+H)⁺.

[1695] 실시예 180. 3-(6-아미노-2-메틸피리미딘-4-일)-N-(1H-인다졸-4-일)퀴놀살린-2-아민



[1696]

[1697] 단계 1: 4-클로로-2-메틸-6-(메틸티오)피리미딘

[1698] 톨루엔(50mL) 중의 4,6-디클로로-2-메틸피리미딘(11.5g, 70.6mmol, 공급원: Aldrich) 및 나트륨 메탄티올레이트(5.93g, 85mmol, 공급원: Aldrich)의 혼합물을 25°C에서 24시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 진공에서 농축시켰다. 상기 잔류물을 EtOAc로 희석하고 염수로 세척하며 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 상기 미정제 생성물을 헥산으로부터의 재결정화에 의해 정제하여 4-클로로-2-메틸-6-(메틸티오)피리미딘(5.5g, 31.5mmol, 44.6% 수율)을 백색 결정으로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.01(s, 1 H); 2.64(s, 3 H); 2.56(s,

3 H). m/z (ESI, 양이온) 175(M+H)⁺.

[1699] 단계 2: 4-요오도-2-메틸-6-(메틸티오)피리미딘

[1700] DCM(20mL) 중의 4-클로로-2-메틸-6-(메틸티오)피리미딘(5.3g, 30.3mmol) 및 요오드산(67% 용액, 5.71mL, 76mmol, 공급원: Alfea Aesar, 랭카스터 아보카도 소재)의 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반하고 여과하였다. 상기 수집된 고체를 DCM으로 세척한 다음, 포화 NaHCO₃ 중에서 현탁시키고 EtOAc(2x)로 추출하였다. 상기 조합된 유기 추출물을 염수로 세척하고 Na₂SO₄ 상에서 건조시키며 농축시켜 4-요오도-2-메틸-6-(메틸티오)피리미딘(7.3g, 27.4mmol, 90% 수율)을 담황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.43(s, 1 H); 2.62(s, 3 H); 2.52(s, 3 H). m/z (ESI, 양이온) 266(M+H)⁺.

[1701] 단계 3: 2-메틸-4-(메틸티오)-6-(트리부틸스탄닐)피리미딘

[1702] THF(20mL) 중의 4-요오도-2-메틸-6-(메틸티오)피리미딘(2.35g, 8.83mmol)의 용액을 -78°C로 냉각시키고 이소프로필마그네슘 클로라이드(THF 중의 2N 용액, 2mL, 4.0mmol, 공급원: Aldrich)으로 한 방울씩 첨가하여 처리하였다. 10분 후, 클로로트리부틸스탄닐(2.4mL, 8.83mmol, 공급원: Aldrich)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 -78°C에서 1시간 동안 교반한 다음 실온으로 가온하고 밤새 교반하였다. 상기 혼합물을 진공에서 농축시키고, 헥산 중의 0-10% EtOAc의 구배로 용출시키면서 알루미늄을 사용하는 플래쉬 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 2-메틸-4-(메틸티오)-6-(트리부틸스탄닐)피리미딘(2.5g, 5.82mmol, 65.9% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다. 이는 추가의 정제 없이 그대로 사용하였다. m/z (ESI, 양이온) 430(M+H)⁺.

[1703] 단계 4: 2-클로로-3-(2-메틸-6-(메틸티오)피리미딘-4-일)퀴녹살린

[1704] 유리 마이크로파 반응 용기에 톨루엔(5mL) 중의 2-메틸-4-(메틸티오)-6-(트리부틸스탄닐)피리미딘(1.6g, 3.73mmol), 2,3-디클로로퀴녹살린(1.484g, 7.45mmol, 공급원: Aldrich) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0.431g, 0.373mmol, 공급원: Strem Chemicals)을 채웠다. 아르곤을 2분 동안 버블링시켰다. 상기 반응 혼합물을 교반하고 120°C에서 36시간 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 10% 메탄올-DCM 으로 세척하면서 셀라이트®(규조토)를 통해 여과하고, 상기 여과물을 농축시켰다. 상기 미정제 생성물을 0-100% DCM-헥산의 구배로 용출시키면서 레디셍 예비-충전된 실리카 겔 컬럼(40g)을 통한 크로마토그래피에 의해 정제하여 2-클로로-3-(2-메틸-6-(메틸티오)피리미딘-4-일)퀴녹살린(0.8g, 2.64mmol, 70.9% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO) δ 8.23(dd, J=8.02, 1.56 Hz, 1 H); 8.13 - 8.19(m, 1 H); 7.96 - 8.05(m, 2 H); 7.73(s, 1 H); 2.67(s, 3 H); 2.61(s, 3 H). m/z (ESI, 양이온) 303(M+H)⁺.

[1705] 단계 5: N-(1H-인다졸-4-일)-3-(2-메틸-6-(메틸티오)피리미딘-4-일)퀴녹살린-2-아민

[1706] 유리 마이크로파 반응 용기에 1H-인다졸-4-아민(220mg, 1.651mmol, 공급원: Key Organics Limited/Bionet Research, 영국 소재), 1방울의 농축된 HCl, 2-클로로-3-(2-메틸-6-(메틸티오)피리미딘-4-일)퀴녹살린(250mg, 0.826mmol) 및 에탄올(2mL)을 채웠다. 상기 반응 혼합물을 교반하고 엠리스 옵티마이저 마이크로파 반응기(공급원: Personal Chemistry, Biotage AB, Inc., 스웨덴 업살라 소재)에서 160°C에서 1시간 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 실온으로 냉각시킨 다음, MeOH 중의 2N NH₃으로 중화시키고 DCM으로 희석하며 셀라이트®(규조토)를 통해 여과하였다. 상기 여과물을 진공에서 농축시켰다. 상기 미정제 생성물을 DCM 중의 0% 내지 10% 2M NH₃·MeOH의 구배로 용출시키면서 레디셍 예비-충전된 실리카 겔 컬럼(40g)을 통한 크로마토그래피에 의해 정제하여 N-(1H-인다졸-4-일)-3-(2-메틸-6-(메틸티오)피리미딘-4-일)퀴녹살린-2-아민(150mg, 0.375mmol, 45.5% 수율)을 옐로우색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO) δ 13.23(s, 1 H); 12.59(s, 1 H); 8.50(d, J=7.63 Hz, 1 H); 8.42(s, 1 H); 8.31(s, 1 H); 8.03(d, J=8.22 Hz, 1 H); 7.74 - 7.85(m, 2 H); 7.59(t, J=7.43 Hz, 1 H); 7.41(t, J=7.92 Hz, 1 H); 7.27(d, J=8.22 Hz, 1 H); 2.91(s, 3 H); 2.68(s, 3 H). m/z (ESI, 양이온) 400(M+H)⁺.

[1707] 단계 6: N-(1H-인다졸-4-일)-3-(2-메틸-6-(메틸설피닐)피리미딘-4-일)퀴녹살린-2-아민

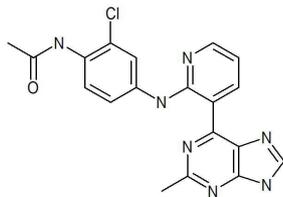
[1708] 50mL 들이 환저 플라스크에 DCM-DMF(5 :1, 6mL) 중의 N-(1H-인다졸-4-일)-3-(2-메틸-6-(메틸티오)피리미딘-4-일)퀴녹살린-2-아민(150mg, 0.375mmol)을 채웠다. mCPBA(130mg, 0.751mmol, 공급원: Aldrich)를 0°C에서 상

기 용액에 첨가하고, 상기 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반한 다음, 실온으로 가온하고 포화 NaHCO₃으로 희석하였다. 상기 수성층을 DCM(3 x)으로 추출하고, 상기 조합된 유기 추출물을 염수로 세척하며 MgSO₄ 상에서 건조시키고 진공에서 농축시켰다. 상기 미정제 물질을 DCM 중의 2% 내지 10% 2M NH₃·MeOH의 구배로 용출시키면서 레디셍 예비-충전된 실리카 겔 컬럼(40g)을 통한 크로마토그래피에 의해 정제하여 N-(1H-인다졸-4-일)-3-(2-메틸-6-(메틸설피닐)피리미딘-4-일)퀴녹살린-2-아민(36mg, 0.087mmol, 23% 수율)을 오렌지색 고체로서 수득하였다. m/z(ESI, 양이온) 416(M+H)⁺.

[1709] 단계 7: 3-(6-아미노-2-메틸피리미딘-4-일)-N-(1H-인다졸-4-일)퀴녹살린-2-아민

[1710] 유리 마이크로파 반응 용기에 디옥산(2mL) 중의 N-(1H-인다졸-4-일)-3-(2-메틸-6-(메틸설피닐)피리미딘-4-일)퀴녹살린-2-아민(36mg, 0.087mmol)을 채우고, 암모니아를 5분 동안 버블링시켰다. 상기 반응 혼합물을 교반하고 100℃에서 4시간 동안 가열하였다. 추가의 NH₃을 버블링시키고, 상기 혼합물을 추가의 2시간 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 실온으로 냉각시키고 진공에서 농축시켰다. 제조용 TLC 정제(전개된 시약으로서 DCM 중의 5% MeOH)에 의해 3-(6-아미노-2-메틸피리미딘-4-일)-N-(1H-인다졸-4-일)퀴녹살린-2-아민(10mg, 0.027mmol, 31.3% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO) δ 13.22(s, 2 H); 8.52(d, J=7.07 Hz, 1 H); 8.31(s, 1 H); 7.95(d, J=8.09 Hz, 1 H); 7.82(d, J=9.10 Hz, 1 H); 7.72 - 7.80(m, 1 H); 7.64(s, 1 H); 7.55 - 7.62(m, 1 H); 7.34 - 7.46(m, 2 H); 7.26(d, J=9.10 Hz, 1 H); 2.70(s, 3 H). m/z(ESI, 양이온) 369(M+H)⁺.

[1711] 실시예 181. N-(2-클로로-4-(3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)피리딘-2-일아미노)페닐)아세트아미드



[1712]

[1713] 단계 1: N-(2-클로로-4-(3-(2-메틸-9-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-일)피리딘-2-일아미노)페닐)아세트아미드

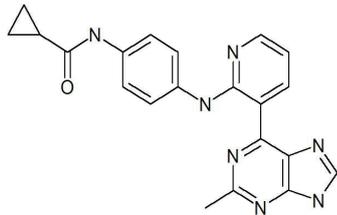
[1714] 유리 마이크로파 반응 용기에 THF(5mL) 중의 6-(2-플루오로피리딘-3-일)-2-메틸-9-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-9H-퓨린(100mg, 0.319mmol) 및 N-(4-아미노-2-클로로페닐)아세트아미드(64.8mg, 0.351mmol, 공급원: Aldrich)를 채우고, 아르곤을 2분 동안 버블링시키고, 상기 반응관을 밀봉하였다. 상기 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 리튬 비스(트리메틸실릴)아민(THF 중의 1N, 1mL, 0.957mmol)을 한 방울씩 첨가하였다. 상기 적색 용액을 0℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 실온으로 가온하였다. 상기 혼합물을 포화 NaHCO₃으로 희석하고 EtOAc(3x)로 추출하였다. 상기 유기 추출물을 포화 NaCl로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 상기 용액을 여과하고 진공에서 농축시켰다. 상기 미정제 물질을 DCM 중의 2% 내지 5% 2 M NH₃·MeOH의 구배로 용출시키면서 레디셍 예비-충전된 실리카 겔 컬럼(25g)을 통해 크로마토그래피에 의해 정제하여 N-(2-클로로-4-(3-(2-메틸-9-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-일)피리딘-2-일아미노)페닐)아세트아미드(120mg, 0.251mmol, 79% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO) δ 12.84(s, 1 H); 9.74(dd, J=7.92, 1.86 Hz, 1 H); 9.47(s, 1 H); 8.89(s, 1 H); 8.42(dd, J=4.70, 1.76 Hz, 1 H); 8.30(d, J=2.35 Hz, 1 H); 7.55 - 7.63(m, 1 H); 7.45 - 7.54(m, 1 H); 7.08(dd, J=7.82, 4.69 Hz, 1 H); 5.85(dd, J=10.95, 2.15 Hz, 1 H); 4.01 - 4.10(m, 1 H); 3.72 - 3.85(m, 1 H); 2.92(s, 3 H); 2.24 - 2.39(m, 1 H); 2.08(s, 3 H); 1.96 - 2.05(m, 2 H); 1.73 - 1.91(m, 1 H); 1.56 - 1.70(m, 2 H). m/z(ESI, 양이온) 478(M+H)⁺.

[1715] 단계 2: N-(2-클로로-4-(3-(2-메틸-9-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-일)피리딘-2-일아미노)페닐)아세트아미드

[1716] DCM(3mL) 중의 N-(2-클로로-4-(3-(2-메틸-9-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-일)피리딘-2-일아미노)페닐)아세트아미드(100mg, 0.209mmol)의 혼합물을 0℃로 냉각시키고 트리플루오로아세트산(3mL, 40.4mmol)으로 처

리하며, 상기 황색 용액을 0°C에서 1시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 진공에서 농축시키고, 상기 잔류물을 MeOH 중의 2M NH₃으로 처리하고 진공에서 농축시켰다. 상기 미정제 생성물을 DCM 중의 2% 내지 10% 2M NH₃·MeOH의 구배로 용출시키면서 레디캡 예비-충전된 실리카 겔 컬럼(40g)을 통한 크로마토그래피에 의해 정제하여 N-(2-클로로-4-(3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)피리딘-2-일아미노)페닐)아세트아미드(70mg, 0.178mmol, 58.3% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO) δ 13.62(s, 1 H); 13.01(s, 1 H); 9.80(s, 1 H); 9.47(s, 1 H); 8.38 - 8.43(m, 1 H); 8.31(d, J=1.57 Hz, 1 H); 7.54 - 7.60(m, 1 H); 7.47 - 7.52(m, 1 H); 7.07(dd, J=7.82, 4.69 Hz, 1 H); 2.88(s, 3 H); 2.07(s, 3 H). m/z(ESI, 양이온) 394(M+H)⁺.

[1717] 실시예 182. N-(4-(3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)피리딘-2-일아미노)페닐)사이클로프로판카복사미드



[1718]

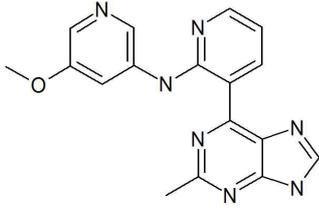
[1719] 단계 1: N-(4-(3-(2-메틸-9-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-일)피리딘-2-일아미노)페닐)사이클로프로판카복사미드

[1720] 유리 마이크로 반응 용기에 THF(5mL) 중의 6-(2-플루오로피리딘-3-일)-2-메틸-9-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-9H-퓨린(100mg, 0.319mmol) 및 N-(4-아미노페닐)사이클로프로판카복사미드(56.2mg, 0.319mmol, 공급원: Enamine Ltd, 우크라이나 소재)를 채우고, 아르곤을 2분 동안 버블링시키고, 상기 반응관을 밀봉시켰다. 상기 반응 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 리튬 비스(트리메틸실릴)아민(THF 중의 1N, 1mL, 1mmol)을 한 방울씩 첨가하였다. 상기 적색 용액을 0°C에서 1시간 동안 교반한 다음, 실온으로 가온하였다. 상기 혼합물을 포화 NH₄Cl로 퀀칭시키고 EtOAc(3x)로 추출하였다. 상기 유기 추출물을 포화 NaCl로 세척하고 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 상기 용액을 여과하고 진공에서 농축시켰다. 상기 미정제 물질을 DCM 중의 2% 내지 5% 2 M NH₃·MeOH의 구배로 용출시키면서 레디캡 예비-충전된 실리카 겔 컬럼(25g)을 통한 크로마토그래피에 의해 정제하여 N-(4-(3-(2-메틸-9-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-일)피리딘-2-일아미노)페닐)사이클로프로판카복사미드(90mg, 0.192mmol, 60% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO) δ 12.69(s, 1 H); 10.12(s, 1 H); 9.73(dd, J=7.92, 1.86 Hz, 1 H); 8.87(s, 1 H); 8.35(dd, J=4.70, 1.76 Hz, 1 H); 7.76(d, J=9.00 Hz, 2 H); 7.57(d, J=8.80 Hz, 2 H); 6.99(dd, J=7.82, 4.69 Hz, 1 H); 5.84(dd, J=10.95, 1.76 Hz, 1 H); 4.04(d, J=12.63 Hz, 1 H); 3.71 - 3.81(m, 1 H); 2.91(s, 3 H); 2.27 - 2.38(m, 1 H); 1.97 - 2.07(m, 2 H); 1.73 - 1.85(m, 2 H); 1.56 - 1.67(m, 2 H); 0.72 - 0.82(m, 4 H). m/z(ESI, 양이온) 470(M+H)⁺.

[1721] 단계 2: N-(4-(3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)피리딘-2-일아미노)페닐)사이클로프로판카복사미드

[1722] DCM(3mL) 중의 N-(4-(3-(2-메틸-9-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-일)피리딘-2-일아미노)페닐)사이클로프로판카복사미드(80mg, 0.170mmol)의 현탁액을 0°C로 냉각시키고 트리플루오로아세트산(3mL, 40.4mmol)으로 처리하였다. 상기 황색 용액을 0°C에서 1시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 진공에서 농축시키고, 상기 잔류물을 MeOH 중의 2M NH₃으로 중화시킨 다음, 진공에서 농축시켰다. 상기 미정제 물질을 DCM 중의 2% 내지 10% 2 M NH₃·MeOH의 구배로 용출시키면서 레디캡 예비-충전된 실리카 겔 컬럼(40g)을 통한 크로마토그래피에 의해 정제하여 N-(4-(3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)피리딘-2-일아미노)페닐)사이클로프로판카복사미드(20mg, 0.052mmol, 30.5% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO) δ 13.47 - 13.72(m, 1 H); 12.82(s, 1 H); 10.10(s, 1 H); 9.78(s, 1 H); 8.59(s, 1 H); 8.33(d, J=3.20 Hz, 1 H); 7.75(d, J=76.46 Hz, 2 H); 7.58(d, J=8.53 Hz, 2 H); 6.94 - 7.03(m, 1 H); 2.87(s, 3 H); 1.72 - 1.82(m, 1 H); 0.72 - 0.84(m, 4 H). m/z(ESI, 양이온) 386(M+H)⁺.

[1723] 실시예 183. N-(5-메톡시피리딘-3-일)-3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)피리딘-2-아민



[1724]

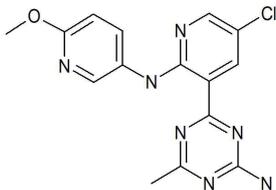
[1725] 단계 1: N-(5-메톡시피리딘-3-일)-3-(2-메틸-9-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-일)피리딘-2-아민

[1726] THF(5mL) 중의 6-(2-플루오로피리딘-3-일)-2-메틸-9-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-9H-퓨린(100mg, 0.319mmol) 및 5-메톡시피리딘-3-아민(47.5mg, 0.383mmol, 공급원: Astatech, Inc, 미국 펜실베이니아주 브리스톨 소재)을 내장하는 유리 마이크로파 반응 용기를 통해 2분 동안 아르곤을 버블링시키고, 상기 반응관을 밀봉하였다. 상기 반응 혼합물을 0°C에서 냉각시키고, 리튬 비스(트리메틸실릴)아민(THF 중의 1N, 1mL, 0.957mmol)을 한 방울씩 첨가하였다. 상기 적색 용액을 0°C에서 1시간 동안 교반한 다음, 실온으로 가온하였다. 상기 혼합물을 포화 NH₄Cl로 퀀칭시키고 EtOAc(3x)로 추출하였다. 상기 조합된 유기 추출물을 포화 NaCl로 세척하고 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 상기 용액을 여과하고 진공에서 농축시켰다. 상기 미정제 물질을 DCM 중의 2% 내지 5% 2 M NH₃·MeOH의 구배로 용출시키면서 레디셉 예비-충전된 실리카 겔 컬럼(25g)을 통한 크로마토그래피에 의해 정제하여 N-(5-메톡시피리딘-3-일)-3-(2-메틸-9-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-일)피리딘-2-아민(60mg, 0.144mmol, 45.0% 수율)을 오렌지색 고체로서 수득하였다. m/z(ESI, 양이온) 418(M+H)⁺.

[1727] 단계 2: N-(5-메톡시피리딘-3-일)-3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)피리딘-2-아민

[1728] DCM(3mL) 중의 N-(5-메톡시피리딘-3-일)-3-(2-메틸-9-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-일)피리딘-2-아민(60mg, 0.144mmol)의 현탁액을 0°C로 냉각시키고 트리플루오로아세트산(3mL, 40.4mmol)으로 처리하며, 상기 황색 용액을 0°C에서 1시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 진공에서 농축시키고, 상기 잔류물을 MeOH 중의 2M NH₃으로 중화시킨 다음, 진공에서 농축시켰다. 상기 미정제 물질을 DCM 중의 2% 내지 10% 2 M NH₃·MeOH의 구배로 용출시키면서 레디셉 예비-충전된 실리카 겔 컬럼(40g)을 통한 크로마토그래피에 의해 정제하여 N-(5-메톡시피리딘-3-일)-3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)피리딘-2-아민(30mg, 0.090mmol, 62.6% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, d6-DMSO) δ 13.66(s, 1 H); 13.09(s, 1 H); 9.84(dd, J=7.82, 1.56 Hz, 1 H); 8.63(s, 1 H); 8.46(d, J=1.76 Hz, 1 H); 8.41(dd, J=4.69, 1.76 Hz, 1 H); 8.20(s, 1 H); 7.95(d, J=2.54 Hz, 1 H); 7.10(dd, J=7.82, 4.69 Hz, 1 H); 3.87(s, 3 H); 2.89(s, 3 H). m/z(ESI, 양이온) 334(M+H)⁺.

[1729] 실시예 184. 4-(5-클로로-2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민



[1730]

[1731] 단계 1: 4-(5-클로로-2-플루오로피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민

[1732] 디옥산(10mL)-물(2.0mL) 중의 5-클로로-2-플루오로피리딘-3-일보론산(1220mg, 6.96mmol)(공급원: Asymchem Laboratories, Inc.), 4-클로로-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(2300mg, 5.98mmol) 및 칼륨 아세테이트(1200mg, 12.23mmol)의 혼합물을 아르곤하에 100mL 들이 플라스크 내에 넣었다. A-Phos-PdCl₂(150mg, 0.212mmol)를 첨가하고, 상기 혼합물을 질소하에 95°C로 가열하였다. 2시간 후, 추가의 보론산(600mg)을 첨가하고, 상기 혼합물을 또 다른 1시간 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 포화 NH₄Cl을 첨가하였다. 상기 혼합물을 물(5mL) 및 EtOAc(30mL)에 분배하였다. 상기 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 농축시켰다. 상기 잔류물을 헥산 중의 10-50% EtOAc를 사용하여 실리카 겔 상에서 정제하여 상기 목적하는 생성물을 담황색 고체(2.3g)로서 수득하였다. LCMS(ES, 양이온): C₂₅H₂₃ClF₅N₅O₂에 대한 계산치: 479.2;

실측치: 480.1(M+H)⁺. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 8.53(dd, J=8.02, 2.74 Hz, 1 H); 8.25(d, J=1.37 Hz, 1 H); 7.21(d, J=8.41 Hz, 4 H); 6.86(t, J=8.22 Hz, 4 H); 4.81(d, J=7.24 Hz, 4 H); 3.80(2s, 6 H); 2.54(s, 3 H).

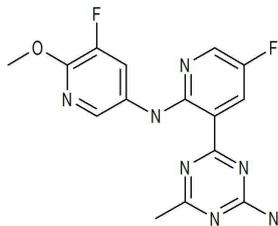
[1733] 단계 2: 4-(5-클로로-2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민

[1734] LiHMDS(THF 중의 1M, 1250μl, 1.250mmol)를 질소하에 실온에서 THF(5mL) 중의 5-아미노-2-메톡시피리딘(123mg, 0.990mmol) 및 4-(5-클로로-2-플루오로피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(190mg, 0.396mmol)의 용액에 첨가하였다. 어두운 오렌지색 혼합물이 형성되었다. 2시간 후, HCl(5N, 0.3mL)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 EtOAc-물(각각 10mL)에 분배하였다. 상기 수성층을 EtOAc로 3회 추출하였다. 상기 조합된 유기층들을 물로 3회 세척하고 NaHCO₃(포화)로 세척하며 MgSO₄ 상에서 건조시키고 농축시켰다. 상기 잔류물을 실리카(헥산 중의 10-80% EtOAc) 상에서 정제하여 황색 오일을 수득하고, 이를 MeOH로 트리터레이션하면 황색 고체(110mg)가 생성된다. LCMS(ES, 양이온): C₃₁H₃₀CIN₇O₃에 대한 계산치: 583.2; 실측치: 584.1(M+H)⁺. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 11.64(s, 1 H); 8.73(d, J=2.74 Hz, 1 H); 8.25(d, J=2.54 Hz, 1 H); 8.19(d, J=2.74 Hz, 1 H); 7.83(dd, J=9.00, 2.74 Hz, 1 H); 7.19(dd, J=16.43, 8.61 Hz, 4 H); 6.78 - 6.92(m, 4 H); 6.70(d, J=8.80 Hz, 1 H); 4.86(s, 2 H); 4.81(s, 2 H); 3.92(s, 3 H); 3.80(d, J=9.19 Hz, 6 H); 2.57(s, 3 H).

[1735] 단계 3: 4-(5-클로로-2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민

[1736] TFA(10mL) 중의 4-(5-클로로-2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(110mg, 0.188mmol)의 용액을 80°C에서 16시간 동안 가열하였다. 상기 오렌지색 혼합물을 슬러리로 농축시키고 포화 NaHCO₃(5mL)으로 희석하며 여과하였다. 상기 고체를 물, MeOH, 및 (3:1) 헥산-EtOAc로 세척하여 상기 생성물을 갈색 고체(65mg)로서 수득하였다. LCMS(ES, 양이온): C₁₅H₁₄CIN₇O에 대한 계산치: 343.1; 실측치: 344.1(M+H)⁺. ¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO) δ 11.69(br. s., 1 H); 8.72(br. s., 1 H); 8.50(d, J=3.33 Hz, 1 H); 8.31(br. s., 1 H); 8.09(br. s., 1 H); 7.94(br. s., 1 H); 7.80(br. s., 1 H); 6.84(br. s., 2 H); 3.85(br. s., 3 H); 2.43(br. s., 3 H).

[1737] 실시예 185. 4-(5-플루오로-2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민



[1738]

[1739] 단계 1: 4-(2-클로로-5-플루오로피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민

[1740] 디옥산(10mL)-물(2mL) 중의 2-클로로-5-플루오로피리딘-3-보론산(470mg, 2.68mmol)(공급원: Asymchem Laboratories, Inc.), 4-클로로-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(780mg, 2.027mmol) 및 칼륨 아세테이트(460mg, 4.69mmol)의 혼합물을 질소로 10분 동안 스파징하였다. Pd(Ph₃P)₄(2342mg, 2.027mmol)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 100°C에서 60분 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 실온으로 냉각시키고 EtOAc(100mL) 및 물(30mL)로 희석하였다. 상기 유기 상을 물(2x20mL)로 세척하고 MgSO₄의 패드를 통해 여과하였다. 상기 유기 잔류물을 실리카 카트릿지에 부하하고 1:3 EtOAc-헥산으로 용출시켜, 소량의 Ph₃P로 오염된 생성물(380mg)을 수득하였다. LCMS(ES, 양이온): C₂₅H₂₃CIFN₅O₂에 대한 계산치: 479.2; 실측치: 480.1(M+H)⁺. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 8.33(d, J=2.93 Hz, 1 H); 7.94(dd, J=8.02, 2.93 Hz, 1 H); 7.20(dd, J=15.45, 8.41 Hz, 4 H); 6.86(dd, J=12.13, 8.61 Hz, 4 H); 4.81(d, J=2.15 Hz, 4 H); 3.81(s, 3 H); 3.80(s, 3 H);

2.55(s, 3 H).

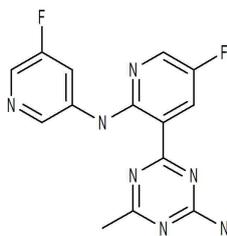
[1741] 단계 2: 4-(2-클로로-5-플루오로피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민

[1742] TFA(10mL) 중의 4-(2-클로로-5-플루오로피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민 (570mg, 1.188mmol)의 용액을 TfOH(0.2mL)로 처리하였고, 상기 혼합물을 80°C로 가열하였다. 24시간 후, 상기 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 물(10mL)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 여과하고, 상기 푸른빛 고체를 물 (3x5mL)로 세척하였다. 상기 수성 상을 pH 약 8이 될 때까지 고체 LiOH로 서서히 중화시켰다. 상기 생성된 슬러리를 여과하여 백색 고체(85mg)를 수득하였다. 상기 여과물을 NaCl로 포화시키고, 상기 생성된 슬러리를 여과하여 추가의 생성물(100mg)을 수득하였다. LCMS(ES, 양이온): C₉H₇ClFN₅에 대한 계산치: 239.0; 실측치: 240.0(M+H)⁺. ¹H NMR(400 MHz, d6-DMSO) δ 8.60(d, J=2.74 Hz, 1 H); 8.04 - 8.14(m, 1 H); 7.74(br. s., 2 H); 2.37(s, 3 H).

[1743] 단계 3: 4-(5-플루오로-2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민

[1744] THF(2.0mL) 중의 4-(2-클로로-5-플루오로피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(100mg, 0.417mmol) 및 5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-아민(120mg, 0.844mmol)(공급원: Anichem, 미국 뉴저지주 소재)의 용액을 질소하에 병용 중에서 냉각시켰다. LiHMDS(THF 중의 1M, 2500 μl, 2.500mmol)의 THF 용액을 한 방울씩 첨가하였다. 5분 후, 상기 병용을 제거하였다. 총 22분 후, HCl(5N, 0.5mL)을 첨가하였다. 5분 후, EtOAc(10mL) 및 포화 NH₄Cl(10mL)을 첨가하였다. 상기 유기층을 물(2x5mL)로 세척하였다. 상기 조합된 수성 층을 EtOAc(2x5mL)로 추출하였다. 상기 조합된 유기층들을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 농축시켰다. 상기 생성된 잔류물을 MeOH(5mL) 중에 현탁시키고 여과하였다. 상기 고체를 MeOH(2x2mL), DCM(3x3mL) 및 EtOAc(3x3mL)로 세척하여 제1 생성물 배치를 갈색 고체로서 수득하였다. 상기 조합된 세척물을 농축시키고 DCM 중의 0-3% MeOH를 사용하여 실리카 상에서 정제하였다. 암청색 분획은 상기 목적하는 생성물(m/z 346)을 제2 배치로서 수득하였다. 상기 조합된 배치를 에테르(4mL) 중에 현탁시키고 여과하여 상기 최종 생성물을 녹색 고체(60mg)로서 수득하였다. LCMS(ES, 양이온): C₁₅H₁₃F₂N₇O에 대한 계산치: 345.1; 실측치: 346.2(M+H)⁺. ¹H NMR(400 MHz, d6-DMSO) δ 11.78(s, 1 H); 8.56(dd, J=9.78, 2.93 Hz, 1 H); 8.38(br. s., 2 H); 8.28(dd, J=12.81, 1.86 Hz, 1 H); 7.97(br. s., 1 H); 7.84(br. s., 1 H); 3.93(s, 3 H); 2.44(s, 3 H). ¹⁹F NMR(377 MHz, d6-DMSO) δ -140.84(s, 1 F); -139.70(s, 1 F).

[1745] 실시예 186. 4-(5-플루오로-2-(5-플루오로피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민

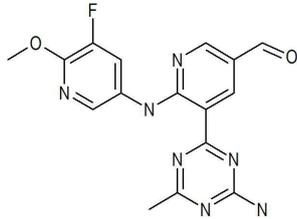


[1746]

[1747] THF(3mL) 중의 4-(2-클로로-5-플루오로피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(85mg, 0.355mmol) 및 3-아미노-5-플루오로피리딘(118mg, 1.053mmol)의 용액을 질소하에 병용 중에서 냉각시켰다. 5분 후, LiHMDS(THF 중의 1M, 2500 μl, 2.500mmol)의 용액을 첨가하였다. 10분 후, 상기 냉각 용을 제거하였다. 2시간 후, HCl(5N, 0.5mL)을 첨가하였다. EtOAc(10mL) 및 포화 NH₄Cl(10mL)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 15분 동안 격렬하게 교반하였다. 상기 생성된 에멀전을 유리 프리트를 통해 여과하였다. 상기 수집된 고체를 따뜻한 DMSO 중에 용해시키고 제조용 HPLC(20분에 걸쳐서 30-75% MeCN/0.1% TFA 함유 물)에 의해 정제하였다. 상기 수집된 생성물 분획들을 농축 건조시켰다. 포화 NaHCO₃(10mL)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 HCl(5N)로 중화시키고 여과하였다. 상기 여과물을 CHCl₃(3x5mL) 중에서 iPrOH(5%)로 추출하였다. 상기 조합된 유기층들 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 황색 고체로 농축시키고, 이를 에테르 중의 현탁액으로서 여과시켜 상기 생성물을 황색 분말(18mg)로서 수득하

였다. LCMS(ES, 양이온): $C_{14}H_{11}F_2N_7$ 에 대한 계산치: 315.1; 실측치: $316.1(M+H)^+$. 1H NMR(400 MHz, d6-DMSO) δ 12.18(s, 1 H); 8.82(s, 1 H); 8.62(dd, J=9.78, 3.13 Hz, 1 H); 8.44 - 8.53(m, 2 H); 8.18(d, J=2.54 Hz, 1 H); 8.04(br. s., 1 H); 7.90(br. s., 1 H); 2.46(s, 3 H). ^{19}F NMR(377 MHz, d6-DMSO) δ -139.21(s, 1 F); -127.41(s, 1 F).

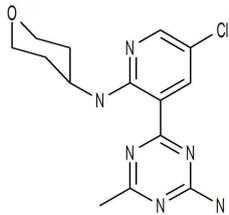
[1748] 실시예 187. 5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)니코틴알데히드



[1749]

[1750] DCM(5mL) 중의 5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)니코틴알데히드(380mg, 0.638mmol)의 용액을 TFA(6.0mL, 78mmol)로 처리한 다음, TfOH(0.050mL, 0.563mmol)로 처리하였다. 상기 용액을 응축기하에 80°C에서 가열하였다. 2.5시간 후, 추가의 TfOH(0.050mL, 0.563mmol)를 첨가하였다. 24시간 후, 상기 혼합물을 농축시켰다. 상기 잔류물을 농축시켰다. 상기 잔류물을 일단 톨루엔(10mL)과 공비시켰다. 상기 혼합물을 1:1 DMSO-물(각각 5mL) 중에 현탁시키고 여과하였다. 이어서, 상기 생성된 고체를 몇 시간 동안 포화 $NaHCO_3$ 중에 현탁시키고 여과하였다. 상기 모액을 폐기하였다. 상기 생성된 슬러지를 고온 DMSO 중에 용해시키고 여과하였다. 상기 여과물을 MeOH(2x v/v)로 희석하고 안정화시켰다. 상기 생성된 현탁액을 여과하였다. 상기 생성된 고체를 다시 고온 DMSO 중에 용해시키고 MeOH로 희석하였다. 3회 반복한 후, 상기 고체는 약 95% 순도의 생성물(50mg)이 되었다. LCMS(ES, 양이온): $C_{16}H_{14}FN_7O_2$ 에 대한 계산치: 355.1; 실측치: $356.2(M+H)^+$. 1H NMR(400 MHz, d6-DMSO) δ 12.47(br. s., 1 H); 9.92(s, 1 H); 9.17(br. s., 1 H); 8.81(br. s., 1 H); 8.42(br. s., 1 H); 8.32(d, J=13.11 Hz, 1 H); 8.01(br. s., 1 H); 7.85(d, J=0.78 Hz, 1 H); 3.96(s, 3 H); 2.46(br. s., 3 H). ^{19}F NMR(377 MHz, d6-DMSO) δ -139.31(d, J=11.44 Hz, 1 F).

[1751] 실시예 188. 4-(5-클로로-2-(테트라하이드로피란-4-일아미노)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민



[1752]

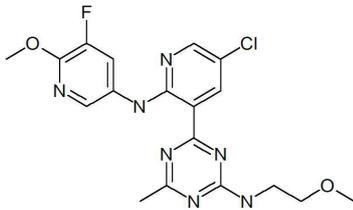
[1753] 단계 1: 4-(5-클로로-2-(테트라하이드로피란-4-일아미노)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민

[1754] THF(2.5mL)의 혼합물테트라하이드로피란-4-아민(130 mg, 1.285mmol), 4-(5-클로로-2-플루오로피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(345mg, 0.719mmol) 및 탄산세슘(165mg, 0.506mmol)을 마이크로파 조사(100°C, 15분; 120°C, 2x15 min) 하에 가열하였다. 상기 혼합물을 EtOAc(10mL) 및 물(5mL)에 분배하였다. 상기 유기층을 물 및 포화 NH_4Cl 로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축시켰다. 상기 생성된 고체를 고온 MeOH(10mL)로 트리테이션하여 황색 고체(300mg)를 수득하였다. LCMS(ES, 양이온): $C_{30}H_{33}ClN_6O_3$ 에 대한 계산치: 560.2; 실측치: $561.2(M+H)^+$. 1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.48(d, J=7.24 Hz, 1 H); 8.67(d, J=2.54 Hz, 1 H); 8.13(d, J=2.54 Hz, 1 H); 7.18(t, J=9.10 Hz, 4 H); 6.87(d, J=8.61 Hz, 4 H); 4.82(s, 2 H); 4.77(s, 2 H); 4.17 - 4.29(m, 1 H); 3.91(dt, J=11.74, 3.62 Hz, 2 H); 3.81(s, 3 H); 3.80(s, 3 H); 3.55(td, J=11.25, 1.96 Hz, 2 H); 2.52(s, 3 H); 1.96(br. s., 2 H); 1.33 - 1.48(m, 2 H).

[1755] 단계 2: 4-(5-클로로-2-(테트라하이드로2H-피란-4-일아미노)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민

[1756] TFA(5000 μ l, 64.9mmol) 및 TfOH(100 μ l, 1.126mmol) 중의 4-(5-클로로-2-(테트라하이드로2H-피란-4-일아미노)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(190mg, 0.339mmol)의 용액을 80°C에서 3시간 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 농축시키고 포화 NaHCO₃(10mL)로 30분 동안 교반하였다. 상기 현탁액을 여과하고 물(2x5mL)로 세척하였다. 상기 생성된 고체를 DCM(5mL) 및 EtOAc(5mL)로 짧게 세정하여 상기 생성물을 황색 고체(68mg)로서 수득하였다. LCMS(ES, 양이온): C₁₄H₁₇ClN₆O에 대한 계산치: 320.1; 실측치: 321.2(M+H)⁺. ¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO) δ 9.61(d, J=7.24 Hz, 1 H); 8.58(d, J=2.15 Hz, 1 H); 8.23(d, J=2.15 Hz, 1 H); 7.68(d, J=17.41 Hz, 2 H); 4.21(br. s., 1 H); 3.88(d, J=11.54 Hz, 2 H); 3.47(t, J=10.66 Hz, 2 H); 2.38(s, 3 H); 1.92(d., J = 11.932 Hz); 1.64(q, J=9.59 Hz, 2 H).

[1757] 실시예 189. 4-(5-클로로-2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-N-(2-메톡시에틸)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민



[1758] 단계 1: 4-클로로-N-(2-메톡시에틸)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민

[1760] 2-메톡시에탄아민(공급원: Aldrich, 0.350g, 4.66mmol)을 디옥산(10mL) 중의 2,4-디클로로-6-메틸-1,3,5-트리아진(0.80g, 4.88mmol)의 용액에 첨가하였다. 열이 발생하였다. 휘니그 염기(1.0mL, 5.73mmol)를 첨가하고, 상기 혼합물을 5분 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 DCM(15mL) 및 물에 분배하였다. 상기 유기 상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 농축시켰다. 상기 생성된 황색 오일을 헥산 중의 EtOAc(20-80%)를 사용하는 실리카 상의 크로마토그래피에 의해 정제하여 상기 목적하는 생성물을 황색 고체(300mg)로서 수득하였다. LCMS(ES, 양이온): C₇H₁₁ClN₄O에 대한 계산치: 202.1; 실측치: 203.0(M+H)⁺. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 5.93(br. s., 1 H); 3.60 - 3.70(m, 2 H); 3.49 - 3.58(m, 2 H); 3.38(s, 3 H); 2.42(d, 3 H).

[1761] 단계 2: 4-(5-클로로-2-플루오로피리딘-3-일)-N-(2-메톡시에틸)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민

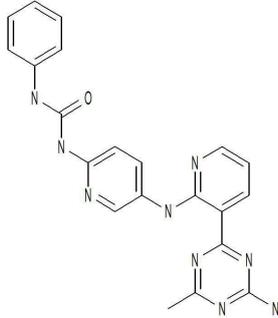
[1762] 디옥산(10mL) 중의 4-클로로-N-(2-메톡시에틸)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(300mg, 1.480mmol), 5-클로로-2-플루오로피리딘-3-일보론산(320mg, 1.825mmol), 칼륨 아세테이트(298mg, 3.04mmol) 및 Am-phos PdCl₂(47mg, 0.066mmol)의 혼합물을 100°C에서 질소하에 가열하였다. 6시간 후, 상기 혼합물을 시리온으로 냉각시키고 물(10mL) 및 EtOAc(20mL)에 분배하였다. 상기 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 농축시켰다. 상기 오일을 헥산 중의 EtOAc(10-80%)을 사용하여 실리카 상에서 정제하고 상기 생성물을 황색 고체(130mg)로서 수득하였다. LCMS(ES, 양이온): C₁₂H₁₃ClFN₅O에 대한 계산치: 297.1; 실측치: 298.1(M+H)⁺. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 8.55(ddd, J=16.24, 7.92, 2.64 Hz, 1 H); 8.27(br. s., 1 H); 5.91(br. s., 1 H); 3.72(quin, J=5.62 Hz, 2 H); 3.59(t, J=5.09 Hz, 2 H); 3.40(2s, 3 H); 2.51(2s, 3 H).

[1763] 단계 3: 4-(5-클로로-2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-N-(2-메톡시에틸)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민

[1764] THF(5mL) 중의 5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-아민(공급원: Anichem, 미국 뉴저지, 100mg, 0.704mmol) 및 4-(5-클로로-2-플루오로피리딘-3-일)-N-(2-메톡시에틸)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(130mg, 0.437mmol)의 혼합물을 빙욕 중에서 냉각시키고, LiHMDS(1.0 M, 1500 μ l, 1.500mmol)를 질소하에 첨가하였다. 5분 후, 상기 냉각욕을 제거하였다. 10분 후, 상기 혼합물을 HCl(5N, 0.3mL)로 중화시킨 다음, EtOAc(20mL) 및 물(10mL)에 분배하였다. 상기 유기층을 물(5mL)로 세척하였다. 상기 조합된 수성층을 EtOAc(2x5mL)로 추출하였다. 상기 조합된 유기층들을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 농축시켰다. 상기 생성된 고체를 EtOAc(5mL)로 트리터레이션하고 여과하였다. 상기 황색 고체를 에테르(2x3mL)로 세정하여 상기 목적하는 생성물을 황색 분말(115mg)로서

수득하였다. LCMS(ES, 양이온): C₁₈H₁₉ClFN₇O₂에 대한 계산치: 419.1; 실측치: 420.2(M+H)⁺. ¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO) 회전이성체들의 혼합물 δ 11.89, 11.67(s, 1 H); 8.73(dd, J=6.75, 2.64 Hz, 1 H); 8.14 - 8.58(m, 4 H); 3.94(2s, 3 H); 3.46 - 3.65(m, 4 H); 3.23, 3.29(s, 3 H); 2.46, 2.47(s, 3 H). ¹⁹F NMR(377 MHz, d₆-DMSO) δ -139.65(s); 139.26(s).

[1765] 실시예 190. 1-(5-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)피리딘-2-일아미노)피리딘-2-일)-3-페닐우레아



[1766]

[1767] 단계 1: 3급-부틸 5-니트로피리딘-2-일카바메이트

[1768] DCM(50mL) 중의 5-니트로피리딘-2-아민(공급원: Aldrich)(3.05g, 21.9mmol), 디-3급-부틸 디카보네이트(공급원: Fluka)(5.76g, 26.4mmol) 및 N,N-디메틸피리딘-4-아민(공급원: Aldrich)(0.272g, 2.23mmol)의 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. EtOAc를 첨가하고, 상기 생성된 침전물을 수집하며 DCM으로 세척하였다. 상기 여과물 및 세척물을 합하여 농축시킨 다음, EtOAc를 상기 잔류물에 첨가하여 추가의 침전물을 도입하였다. 상기 침전물을 합하여 3급-부틸 5-니트로피리딘-2-일카바메이트(3.52g, 67% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(300 MHz, d₆-DMSO) δ 10.70(s, 1 H); 9.09(d, J=2.19 Hz, 1 H); 8.54(dd, J=9.35, 2.63 Hz, 1 H); 8.02(d, J=9.35 Hz, 1 H); 1.50(s, 9 H).

[1769] 단계 2: 3급-부틸 5-아미노피리딘-2-일카바메이트

[1770] EtOH(100mL) 중의 3급-부틸 5-니트로피리딘-2-일카바메이트(3.76g, 15.7mmol) 및 Pd/C(공급원: Aldrich)(0.588g, 5.52mmol)의 혼합물을 진공하에 배기시키고 수소로 재충전(6회)하였다. 상기 혼합물을 실온에서 2.5시간 동안 벌룬압하에 수소화시켰다. 상기 반응 혼합물을 셀라이트®(규조토)의 패드를 통해 여과시키고(용출제: EtOH) 농축시켜 3급-부틸 5-아미노피리딘-2-일카바메이트(3.22g, 98% 수율)를 크림색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(300 MHz, d₆-DMSO) δ 9.06(s, 1 H); 7.62(d, J=1.75 Hz, 1 H); 7.40(d, J=8.62 Hz, 1 H); 6.94(dd, J=8.70, 2.27 Hz, 1 H); 4.93(s, 2 H); 1.44(s, 9 H). m/z(ESI, 양이온) 210.2(M+H)⁺.

[1771] 단계 3: 3급-부틸 5-(3-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)피리딘-2-일아미노)피리딘-2-일카바메이트

[1772] 4-(2-플루오로피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(0.150g, 0.337mmol) 및 3급-부틸 5-아미노피리딘-2-일카바메이트(0.0841g, 0.402mmol)를 THF(3mL) 중에 용해시켰다. 상기 혼합물을 0°C로 냉각시키고, LiHMDS(공급원: Acros)(1.4mL, 1.4mmol)를 서서히 첨가하였다. 상기 암적색 혼합물을 0°C에서 1시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 포화 수성 염화암모늄(20mL) 및 EtOAc(20mL)에 분배하였다. 상기 수성 상을 EtOAc(2x20mL)로 추출하였다. 상기 조합된 유기 상들을 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하며 진공에서 농축시켰다. 상기 미정제 생성물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(25g, 용출제: 헥산 중의 EtOAc 0% - 50%)에 의해 정제하여 3급-부틸 5-(3-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)피리딘-2-일아미노)피리딘-2-일카바메이트(0.145g, 68% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 11.83(s, 1 H); 8.76 - 8.87(m, 1 H); 8.39 - 8.48(m, 1 H); 8.25 - 8.34(m, 1 H); 7.91 - 8.03(m, 1 H); 7.76 - 7.87(m, 1 H); 7.10 - 7.24(m, 5 H); 6.86(t, J=7.09 Hz, 4 H); 6.70 - 6.81(m, 1 H); 4.83(br. s., 4 H); 3.80(d, J=5.70 Hz, 6 H); 2.58(s, 3 H); 1.53(s, 9 H). m/z(ESI, 양이온) 635.0(M+H)⁺.

[1773] 단계 4: N5-(3-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)피리딘-2-일)피리딘-2,5-디아민

[1774] DCM(3mL) 중의 3급-부틸 5-(3-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)피리딘-2-일아미노)피리딘-2-일카바메이트(0.145g, 0.228mmol) 및 TFA(공급원: Aldrich) (1.0mL, 13mmol)의 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 포화 수성 중탄산나트륨(40mL) 및 DCM(20mL)에 분배하였다. 상기 수성 상을 CHCl₃ 중의 25% iPrOH + 1% NH₄OH(2x40mL)로 추출하였다. 상기 조합된 유기 상들을 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하며 진공에서 농축시켰다. 상기 미정제 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피(25g, 용출제: CHCl₃ 중의 iPrOH(10% NH₄OH 함유) 0% - 10%)에 의해 정제하여 N5-(3-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)피리딘-2-일)피리딘-2,5-디아민(0.116g, 95%)을 오렌지색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 11.51(s, 1 H); 8.80(dd, J=7.67, 1.53 Hz, 1 H); 8.18 - 8.33(m, 1 H); 8.12(d, J=1.75 Hz, 1 H); 7.78(dd, J=8.70, 2.27 Hz, 1 H); 7.19(t, J=8.84 Hz, 4 H); 6.85(t, J=8.84 Hz, 4 H); 6.70(dd, J=7.67, 4.75 Hz, 1 H); 6.50(d, J=8.77 Hz, 1 H); 4.83(d, J=6.58 Hz, 4 H); 4.26(br. s., 2 H); 3.69 - 3.91(m, 6 H); 2.56(s, 3 H). m/z(ESI, 양이온) 535.1(M+H)⁺.

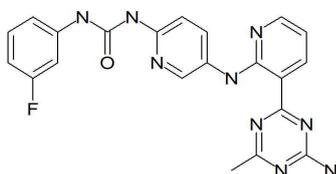
[1775] 단계 5: 1-(5-(3-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)피리딘-2-일아미노)피리딘-2-일)-3-페닐우레아

[1776] THF(3mL) 중의 N5-(3-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)피리딘-2-일)피리딘-2,5-디아민(0.150g, 0.281mmol) 및 페닐 이소시아네이트(공급원:Fluka)(0.077mL, 0.70mmol)의 용액을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 상기 생성된 고체를 여과에 의해 수집하여 1-(5-(3-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)피리딘-2-일아미노)피리딘-2-일)-3-페닐우레아(0.0707g)를 황색 고체로서 수득하였다. 상기 여과물 및 세척물을 농축시키고 실리카 겔 크로마토그래피(25g, 용출제: 헥산 중의 EtOAc 0% - 30%)에 의해 정제하여 상기 생성물(0.0924g)의 또 다른 배치를 수득하였다. 총 수율은 0.1631g, 89%이었다. ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 11.83(s, 1 H); 11.66(br. s., 1 H); 8.80 - 8.89(m, 1 H); 8.41(br. s., 1 H); 8.27 - 8.36(m, 1 H); 7.88 - 7.99(m, 1 H); 7.62(d, J=8.18 Hz, 2 H); 7.31 - 7.41(m, 3 H); 7.15 - 7.24(m, 4 H); 7.03 - 7.12(m, 1 H); 6.75 - 6.93(m, 5 H); 6.64 - 6.73(m, 1 H); 4.85(br. s., 4 H); 3.79(d, J=10.96 Hz, 6 H); 2.61(s, 3 H). m/z(ESI, 양이온) 654.0(M+H)⁺.

[1777] 단계 6: 1-(5-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)피리딘-2-일아미노)피리딘-2-일)-3-페닐우레아

[1778] 1mL의 TFA 중의 1-(5-(3-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)피리딘-2-일아미노)피리딘-2-일)-3-페닐우레아(0.0707g, 0.108mmol) 및 트리플루오로메탄설포산(TfOH)(0.02mL, 0.225mmol)의 용액을 실온에서 3시간 동안 교반한 다음, 50°C로 가열하고 3시간 동안 교반하였다. 이어서, 상기 혼합물을 75°C에서 밤새 가열하였다. 포화 중탄산나트륨을 서서히 가하여 상기 반응물을 퀀칭시키고, 생성된 침전물을 여과에 의해 수집하였다. 상기 미정제 생성물을 페노메넥스(Phenomenex), 겐미(Gemini) NX 5μm C18 150 x 30mm 컬럼(10분 내에 0.1% TFA 함유 10% - 90% CH₃CN/0.1% TFA 함유 H₂O)을 사용하는 제조용 HPLC에 의해 정제하였다. 상기 생성된 분획을 진공에서 농축 건조시켰다. 포화 중탄산나트륨을 상기 잔류물에 첨가하고, 상기 생성된 황색 침전물을 여과에 의해 수집하고 물로 세척하며 진공 오븐에서 건조시켜 1-(5-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)피리딘-2-일아미노)피리딘-2-일)-3-페닐우레아(0.0210g, 47% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, d6-DMSO) δ 11.87(s, 1 H); 10.28(br. s., 1 H); 9.30(s, 1 H); 8.71 - 8.84(m, 2 H); 8.34(dd, J=4.60, 1.86 Hz, 1 H); 8.22(dd, J=9.00, 2.74 Hz, 1 H); 7.87(br. s., 1 H); 7.74(br. s., 1 H); 7.47 - 7.58(m, 3 H); 7.31(t, J=7.92 Hz, 2 H); 7.01(t, J=7.43 Hz, 1 H); 6.92(dd, J=7.83, 4.69 Hz, 1 H); 2.44(s, 3 H). m/z(ESI, 양이온) 414.0(M+H)⁺.

[1779] 실시예 191. 1-(5-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)피리딘-2-일아미노)피리딘-2-일)-3-(3-플루오로페닐)우레아



[1780]

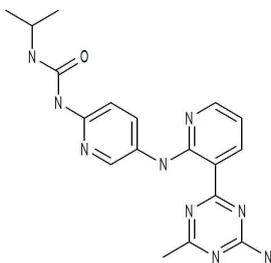
[1781] 단계 1: 1-(5-(3-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)피리딘-2-일아미노)피리딘-2-일)-3-(3-플루오로페닐)우레아

[1782] THF(3mL) 중의 N5-(3-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)피리딘-2-일)피리딘-2,5-디아민(실시예 190, 단계 4, 0.156g, 0.293mmol) 및 3-플루오로페닐 이소시아네이트(0.084mL, 0.73mmol)의 용액을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 상기 생성된 침전물을 수집하여 1-(5-(3-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)피리딘-2-일아미노)피리딘-2-일)-3-(3-플루오로페닐)우레아(0.0707g)를 황색 고체로서 수득하였다. 상기 여과물 및 세척물을 농축시키고 실리카 겔 크로마토그래피(25g, 용출제: 헥산 중의 EtOAc 0% - 30%)에 의해 정제하여 상기 생성물(0.1218g)의 또 다른 배치를 수득하였다. 상기 조합된 수율은 0.1925 g(98%)이었다. ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 11.77 - 11.96(m, 2 H); 8.80 - 8.93(m, 1 H); 8.43(br. s., 1 H); 8.32(br. s., 1 H); 7.93(br. s., 1 H); 7.45 - 7.63(m, 2 H); 7.27 - 7.35(m, 2 H); 7.15 - 7.24(m, 4 H); 6.66 - 6.95(m, 7 H); 4.85(br. s., 4 H); 3.79(d, J=10.08 Hz, 6 H); 2.62(s, 3 H). m/z(ESI, 양이온) 672.0(M+H)⁺.

[1783] 단계 2: 1-(5-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)피리딘-2-일아미노)피리딘-2-일)-3-(3-플루오로페닐)우레아

[1784] TFA(1mL) 중의 1-(5-(3-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)피리딘-2-일아미노)피리딘-2-일)-3-(3-플루오로페닐)우레아(0.0824g, 0.123mmol) 및 트리플루오로메탄설포산(TfOH)(0.02mL, 0.225mmol)의 용액을 실온에서 3시간 동안과 50°C에서 3시간 동안에 이어서 75°C에서 밤새 교반하였다. 포화 중탄산나트륨을 서서히 첨가하여 상기 반응물을 퀀칭하고, 상기 생성된 침전물을 여과에 의해 수집하였다. 상기 미정제 생성물을 페노메넥스, 잼니 NX 5μm C18 150 x 30mm 컬럼(10분 내에 0.1% TFA 함유 10% - 90% CH₃CN/0.1% TFA 함유 H₂O)을 사용하는 제조용 HPLC에 의해 정제하였다. 상기 생성된 분획을 진공에서 농축 건조시켰다. 포화 중탄산나트륨을 상기 잔류물에 첨가하고, 상기 생성된 황색 침전물을 여과에 의해 수집하고 물로 세척하며 진공 오븐에서 건조시켜 1-(5-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)피리딘-2-일아미노)피리딘-2-일)-3-(3-플루오로페닐)우레아(0.0305g, 58% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO) δ 11.89(s, 1 H); 10.49(br. s., 1 H); 9.38(s, 1 H); 8.71 - 8.83(m, 2 H); 8.29 - 8.39(m, 1 H); 8.23(dd, J=9.00, 2.35 Hz, 1 H); 7.87(br. s., 1 H); 7.74(br. s., 1 H); 7.47 - 7.65(m, 2 H); 7.34(q, J=7.89 Hz, 1 H); 7.20(d, J=8.02 Hz, 1 H); 6.92(dd, J=7.63, 4.69 Hz, 1 H); 6.76 - 6.87(m, 1 H); 2.44(s, 3 H). m/z(ESI, 양이온) 432.0(M+H)⁺.

[1785] 실시예 192. 1-(5-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)피리딘-2-일아미노)피리딘-2-일)-3-이소프로필우레아



[1786]

[1787] 단계 1: 1-(5-(3-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)피리딘-2-일아미노)피리딘-2-일)-3-이소프로필우레아

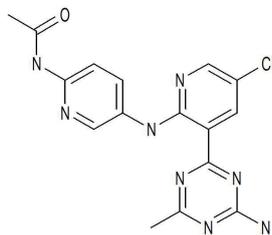
[1788] THF(2mL) 중의 N5-(3-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)피리딘-2-일)피리딘-2,5-디아민(실시예 190, 단계 4, 0.124g, 0.233mmol)의 교반된 용액을 2-이소시아네이트프로판(공급원: Aldrich)(0.046mL, 0.465mmol)으로 처리하고, 상기 황색 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 혼합물을 농축시키고, 상기 미정제 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피(25g, 용출제: CHCl₃ 중의 iPrOH(10% NH₄OH 함유) 0% - 7.5%)에 의해 정제하여 1-(5-(3-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)피리딘-2-일아미노)피리딘-2-일)-3-이소프로필우레아(0.1044g, 72% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(300 MHz,

CDCl_3) δ 11.74(s, 1 H); 8.98 - 9.14(m, 1 H); 8.83(d, J=7.75 Hz, 1 H); 8.35(d, J=1.75 Hz, 1 H); 8.24 - 8.33(m, 1 H); 7.84(dd, J=8.77, 1.90 Hz, 1 H); 7.35(s, 1 H); 7.20(t, J=8.33 Hz, 4 H); 6.86(t, J=7.38 Hz, 4 H); 6.77(dd, J=7.75, 4.82 Hz, 1 H); 6.65(d, J=8.77 Hz, 1 H); 4.84(d, J=4.97 Hz, 4 H); 4.01 - 4.18(m, 1 H); 3.80(d, J=7.31 Hz, 6 H); 2.60(s, 3 H); 1.28(d, J=6.58 Hz, 6 H). m/z (ESI, 양이온) 620.0(M+H)⁺.

[1789] 단계 2: 1-(5-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)피리딘-2-일아미노)피리딘-2-일)-3-이소프로필우레아

[1790] TFA(2mL) 중의 1-(5-(3-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)피리딘-2-일아미노)피리딘-2-일)-3-이소프로필우레아(0.104g, 0.168mmol)의 교반된 용액을 트리플루오로메탄설포산(TCI)(0.02mL, 0.2mmol)으로 처리하고, 상기 반응 혼합물을 70°C에서 2시간 동안 교반한 다음, 80°C에서 2시간 동안 교반하였다. TFA(2mL) 및 트리플루오로메탄설포산(0.05mL)을 첨가하였다. 상기 가열을 75°C에서 또 다른 2시간 동안 재개하였다. 상기 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 상기 TFA 중의 일부를 진공에서 제거하였다. 포화 NaHCO_3 을 비등이 더 이상 관찰될 때까지 서서히 첨가되었다. 상기 수성 상을 CHCl_3 중의 25% iPrOH + 1% NH_4OH (3x10mL)로 추출하였다. 상기 조합된 유기 상들을 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하며 진공에서 농축시켰다. 상기 미정제 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피(25g, 용출제: CHCl_3 중의 iPrOH(10% NH_4OH 함유) 0% - 10%)에 의해 정제하여 1-(5-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)피리딘-2-일아미노)피리딘-2-일)-3-이소프로필우레아(0.0312g, 49% 수율)를 황색 분말로서 수득하였다. ^1H NMR(300 MHz, d_6 -DMSO) δ 11.77(s, 1 H); 8.92(s, 1 H); 8.77(d, J=7.75 Hz, 1 H); 8.65(br. s., 1 H); 8.31(br. s., 1 H); 8.10(br. s., 1 H); 7.85(br. s., 2 H); 7.71(br. s., 1 H); 7.38(d, J=8.92 Hz, 1 H); 6.80 - 6.99(m, 1 H); 3.77 - 3.91(m, 1 H); 2.43(s, 3 H); 1.15(d, J=6.28 Hz, 6 H). m/z (ESI, 양이온) 380.1(M+H)⁺.

[1791] 실시예 193. N-(5-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로피리딘-2-일아미노)피리딘-2-일)아세트아미드



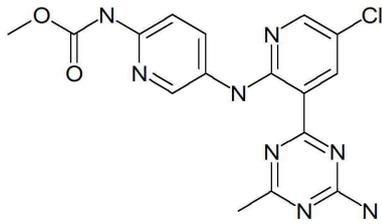
[1792]

[1793] 단계 1: 3급-부틸 5-(3-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로피리딘-2-일아미노)피리딘-2-일카바메이트

[1794] THF(5mL) 중의 4-(5-클로로-2-플루오로피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(0.723g, 1.51mmol) 및 3급-부틸 5-아미노피리딘-2-일카바메이트(실시예 190, 단계 2, 0.317g, 1.52mmol)의 용액을 0°C에서 LiHMDS(4.52mL, 4.52mmol)로 한 방울씩 첨가하여 처리하였다. 상기 암적색 혼합물을 0°C에서 30분 동안 교반하였다. 물(0.2mL)을 첨가하여 상기 반응물을 퀵칭시켰다. 상기 반응 혼합물을 포화 수성 염화암모늄(40mL) 및 EtOAc(40mL)에 분배하였다. 상기 수성 상을 EtOAc(20mL)로 추출하였다. 상기 조합된 유기 상들을 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하며 진공에서 농축시켰다. 상기 미정제 생성물을 컬럼 크로마토그래피(50g, 용출제: 헥산 중의 EtOAc 0% - 35%)에 의해 정제하여 3급-부틸 5-(3-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로피리딘-2-일아미노)피리딘-2-일카바메이트(0.697g, 69% 수율)를 황색 발포체로서 수득하였다. ^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ 11.77(s, 1 H); 8.74(d, J=2.34 Hz, 1 H); 8.39(br. s., 1 H); 8.22(s, 1 H); 7.79 - 7.94(m, 2 H); 7.28(br. s., 1 H); 7.19(t, J=9.28 Hz, 4 H); 6.86(dd, J=8.18, 3.95 Hz, 4 H); 4.83(d, J=11.55 Hz, 4 H); 3.80(d, J=4.97 Hz, 6 H); 2.58(s, 3 H); 1.53(s, 9 H). m/z (ESI, 양이온) 669.2(M+H)⁺.

[1795] 단계 2: N5-(3-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로피리딘-2-일)피리딘-2,5-디아민

- [1796] DCM(10mL) 중의 3급-부틸 5-(3-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로피리딘-2-일아미노)피리딘-2-일카바메이트(0.827g, 1.24mmol) 및 TFA(5.0mL, 64.9mmol)의 용액을 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 톨루엔(3mL)을 첨가하고, 상기 혼합물을 진공에서 농축시켰다. 포화 수성 중탄산나트륨(50mL)을 조심스럽게 첨가하였다. 상기 수성 상을 CHCl_3 중의 25% iPrOH + 1% NH_4OH (2x50mL)로 추출하였다. 상기 조합된 유기 상들을 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하며 진공에서 농축시켜 N-(5-(3-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로피리딘-2-일)피리딘-2,5-디아민(0.664g, 94% 수율)을 밝은 오렌지색 고체로서 수득하였다. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 11.46(s, 1 H); 8.72(d, J=2.48 Hz, 1 H); 8.17(d, J=2.34 Hz, 1 H); 8.06 - 8.13(m, 1 H); 7.64 - 7.75(m, 1 H); 7.18(dd, J=12.57, 8.48 Hz, 4 H); 6.86(t, J=7.89 Hz, 4 H); 6.49(d, J=8.77 Hz, 1 H); 4.83(d, J=15.05 Hz, 4 H); 4.31(br. s., 2 H); 3.80(d, J=5.85 Hz, 6 H); 2.56(s, 3 H). m/z(ESI, 양이온) 569.2(M+H)⁺.
- [1797] 단계 3: N-(5-(3-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로피리딘-2-일아미노)피리딘-2-일)아세트아미드
- [1798] DMF(2mL) 중의 N-(5-(3-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로피리딘-2-일)피리딘-2,5-디아민(0.0551g, 0.097mmol) 및 피리딘(0.05mL, 0.618mmol)의 용액을 0°C에서 아세트산 무수물(공급원: Aldrich)(10.0 μl , 0.107mmol)로 한 방울씩 첨가하여 처리하였다. 상기 오렌지색 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 혼합물을 진공에서 농축시켜 상기 용매 용적을 약 1mL로 감소시켰다. 물(2mL) 및 염수(20mL)를 첨가하고, 상기 수성 상을 CHCl_3 중의 25% iPrOH + 1% NH_4OH (2x20mL)로 추출하였다. 상기 조합된 유기 상들을 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하며 진공에서 농축시켜 N-(5-(3-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로피리딘-2-일아미노)피리딘-2-일)아세트아미드(0.060g, 100% 수율)를 황색 분말로 수득하였다. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 11.88(s, 1 H); 8.75(d, J=2.19 Hz, 1 H); 8.47(s, 1 H); 8.24(d, J=2.34 Hz, 1 H); 8.06 - 8.16(m, 1 H); 7.86 - 7.95(m, 1 H); 7.83(br. s., 1 H); 7.19(t, J=8.48 Hz, 4 H); 6.87(d, J=6.58 Hz, 4 H); 4.84(d, J=10.96 Hz, 4 H); 3.80(d, J=4.09 Hz, 6 H); 2.59(s, 3 H); 2.20(s, 3 H). m/z(ESI, 양이온) 611.2(M+H)⁺.
- [1799] 단계 4: N-(5-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로피리딘-2-일아미노)피리딘-2-일)아세트아미드
- [1800] TFA(2mL) 중의 N-(5-(3-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로피리딘-2-일아미노)피리딘-2-일)아세트아미드(0.060g, 0.098mmol) 및 트리플루오로메탄설포산(TfI)(40 μl , 0.450mmol)의 용액을 실온에서 2.5시간 동안 교반하였다. 이어서, 상기 혼합물을 75°C에서 2시간 동안 교반하였다. 대부분의 TFA를 진공에서 제거한 다음, 상기 잔류물을 소량의 DCM 중에 취하였다. 더 이상 비등이 관찰되지 않을 때까지 고체 NaHCO_3 을 몇 분획으로 나누어 첨가하였다. 물을 첨가하고, 상기 생성된 고체를 여과에 의해 수집하였다. 상기 미정제 생성물을 페노메넥스, 쥘니 NX 5 μm C18 150 x 30mm 컬럼(10분 내에 0.1% TFA 함유 0% - 10% CH_3CN /0.1% TFA 함유 H_2O)을 사용하는 제조용 HPLC에 의해 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획들이 침전물을 형성하고, 이를 여과에 의해 수집하며 진공 오븐에서 건조시켜 N-(5-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로피리딘-2-일아미노)피리딘-2-일)아세트아미드(0.0173g, 36% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, d6-DMSO) δ 11.87(s, 1 H); 10.43(s, 1 H); 8.67 - 8.78(m, 2 H); 8.37(br. s., 1 H); 8.15 - 8.24(m, 1 H); 7.93 - 8.07(m, 2 H); 7.84(br. s., 1 H); 2.45(s, 3 H); 2.09(s, 3 H). m/z(ESI, 양이온) 371.0(M+H)⁺.
- [1801] 실시예 194. 메틸 5-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로피리딘-2-일아미노)피리딘-2-일카바메이트



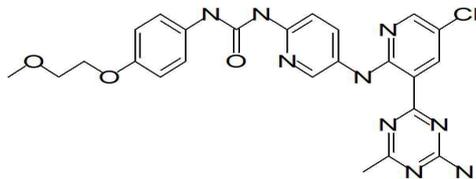
[1802]

[1803]

DCM(3mL) 중의 N5-(3-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로피리딘-2-일)피리딘-2,5-디아민(실시예 194, 단계 2, 0.152g, 0.266mmol) 및 Et₃N(0.111mL, 0.799mmol)의 용액을 메틸 클로로포르메이트(공급원: Aldrich)(0.025mL, 0.319mmol)로 처리하고, 상기 혼합물을 실온에서 2일 동안 교반하는데, 그동안 용매가 증발로 인해 소실된다. 상기 잔류물을 혼합 용매(1:1 DCM/THF, 5mL) 내에 취하고, Et₃N(0.5mL) 및 메틸 클로로포르메이트(0.1mL)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 상기 생성된 고체를 수집하고, MeOH 및 DMSO를 사용하여 엘렌메이어 플라스크로 옮겼다. 물을 첨가하고, 상기 혼합물을 초음파 처리하였다. 상기 생성된 오렌지색 고체를 수집하고, 상기 혼합물을 트리플루오로메탄설폰산(TfOH)(0.2mL)의 존재하에 TFA(2mL) 중에서 실온에서 30분 동안에 이어서 60°C에서 밤새 가열하였다. 비등이 진정될 때까지 고체 탄산나트륨을 첨가하였다. 상기 생성된 고체를 여과에 의해 수집되었다. 상기 미정제 생성물을 페노메넥스, 켈미 NX 5 μ m C18 150 x 30mm 컬럼(15분 내에 0.1% TFA 함유 1% - 90% CH₃CN/0.1% TFA 함유 H₂O)을 사용하는 제조용 HPLC에 의해 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획들을 수집하고 동결건조시켜 오렌지색 습털상 고체를 수득하고, 이를 물속에 취하며, 상기 생성된 황색 침전물을 수집하고 물로 세척하며 건조시켜 메틸 5-(3-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로피리딘-2-일아미노)피리딘-2-일카바메이트(0.0074g, 7% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO) δ 11.84(s, 1 H); 10.10(s, 1 H); 8.74(d, J=2.74 Hz, 1 H); 8.64(d, J=2.54 Hz, 1 H); 8.37(d, J=2.74 Hz, 1 H); 8.19(dd, J=9.00, 2.74 Hz, 1 H); 7.98(br. s., 1 H); 7.82 - 7.90(m, 1 H); 7.80(d, J=8.80 Hz, 1 H); 3.68(s, 3 H); 2.45(s, 3 H). m/z(ESI, 양이온) 386.9(M+H)⁺.

[1804]

실시예 195. 1-(5-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로피리딘-2-일아미노)피리딘-2-일)-3-(4-(2-메톡시에톡시)페닐)우레아



[1805]

[1806]

단계 1: 1-(2-메톡시에톡시)-4-니트로벤젠

[1807]

DMF(10mL) 중의 4-니트로페놀(공급원: Fluka)(0.511g, 3.67mmol)의 교반된 용액을 0°C에서 몇 분획으로 나누어 첨가되는 60% 수소화나트륨(공급원: Aldrich)(0.170g, 4.25mmol)으로 처리하였다. 상기 황색 혼합물을 이 온도에서 10분 동안 교반한 다음, 2-브로모에틸 메틸 에테르(공급원: Aldrich)(0.380mL, 4.04mmol)를 0°C에서 한 방울씩 첨가하였다. 상기 혼합물을 이 온도에서 5분 동안 교반한 다음, 실온으로 가온하고 3.5시간 동안 교반한 다음, 70°C에서 밤새 교반하였다. 상기 반응 혼합물은 빙-수(100mL) 내에 부었다. 상기 수성 상을 EtOAc(2x70mL)로 추출하였다. 상기 조합된 유기 상들을 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하며 진공에서 농축시켜 1-(2-메톡시에톡시)-4-니트로벤젠(0.753 g, 105% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 8.16 - 8.25(m, 2 H); 6.95 - 7.03(m, 2 H); 4.17 - 4.26(m, 2 H); 3.73 - 3.84(m, 2 H); 3.46(s, 3 H). m/z(ESI, 양이온) 198.1(M+H)⁺.

[1808]

단계 2: 4-(2-메톡시에톡시)아닐린

[1809]

EtOH(10mL) 중의 1-(2-메톡시에톡시)-4-니트로벤젠(0.724g, 3.67mmol) 및 10% Pd/C(공급원: Aldrich)(0.201g, 1.89mmol)의 혼합물을 진공하에 배기시키고 수소로 재충전(4회)하였다. 상기 혼합물을 벌룬압하에 실온에서 1.5시간 동안 수소화하였다. 상기 반응 혼합물을 셀라이트®(규조토)의 패드를 통해 여과(용출제: EtOH)하고

농축시켰다. 상기 미정제 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피(25g, 용출제: 헥산 중의 EtOAc 0% - 60%)에 의해 정제하여 4-(2-메톡시에톡시)아닐린(0.548g, 89% 수율)을 투명한 오일로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 6.73 - 6.82(m, 2 H); 6.58 - 6.68(m, 2 H); 4.01 - 4.08(m, 2 H); 3.67 - 3.76(m, 2 H); 3.29 - 3.52(m, 5 H). m/z(ESI, 양이온) 168.1(M+H)⁺.

[1810] 단계 3: 4-니트로페닐 4-(2-메톡시에톡시)페닐카바메이트

[1811] DCM(3mL) 중의 4-(2-메톡시에톡시)아닐린(0.397g, 2.37mmol) 및 피리딘(1mL, 12.4mmol)의 용액을 수분획으로 나누어 첨가되는 4-니트로페닐 클로로포름에이트(공급원: Aldrich)(0.505g, 2.51mmol)로 처리하였다(발열반응!). 상기 담황색 용액을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 0.5N HCl(20mL) 및 DCM(30mL)에 분배하였다. 상기 유기 상을 0.5N HCl(30mL), 포화 수성 중탄산나트륨(30mL), 물(30mL) 및 포화 수성 염화나트륨(30mL)로 세척하였다. 상기 유기 상을 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하며 진공에서 농축시켰다. 상기 미정제 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피(50g, 용출제: 헥산 중의 EtOAc 10% - 50%)에 의해 정제하여 4-니트로페닐 4-(2-메톡시에톡시)페닐카바메이트(0.57g, 72% 수율)를 희백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 8.25 - 8.32(m, 2 H); 7.32 - 7.43(m, 4 H); 6.87 - 6.97(m, 3 H); 4.09 - 4.15(m, 2 H); 3.72 - 3.79(m, 2 H); 3.46(s, 3 H). m/z(ESI, 양이온) 333.0(M+H)⁺.

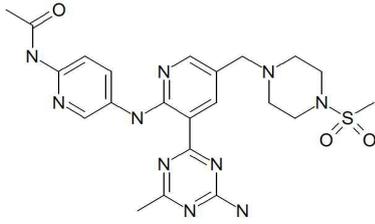
[1812] 단계 4: 1-(5-(3-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로피리딘-2-일아미노)피리딘-2-일)-3-(4-(2-메톡시에톡시)페닐)우레아

[1813] DCM(3mL) 중의 N5-(3-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로피리딘-2-일)피리딘-2,5-디아민(실시예 4, 단계 2, 0.158g, 0.277mmol) 및 4-니트로페닐 4-(2-메톡시에톡시)페닐카바메이트(0.118g, 0.354mmol)의 혼합물을 실온에서 3일 동안 교반하였다. Et₃N(0.20mL)을 첨가한 다음, 4-니트로페닐 4-(2-메톡시에톡시)페닐카바메이트(0.142g, 0.428mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 상기 황색 고체를 수집하고 DCM으로 세척하여 0.176g의 미정제 1-(5-(3-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로피리딘-2-일아미노)피리딘-2-일)-3-(4-(2-메톡시에톡시)페닐)우레아를 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 후속 단계에서 사용하였다.

[1814] 단계 5: 1-(5-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로피리딘-2-일아미노)피리딘-2-일)-3-(4-(2-메톡시에톡시)페닐)우레아

[1815] TFA(2mL) 중의 1-(5-(3-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로피리딘-2-일아미노)피리딘-2-일)-3-(4-(2-메톡시에톡시)페닐)우레아(0.176g, 0.231mmol) 및 트리플루오로메탄설포산(0.020mL, 0.231mmol)의 용액을 실온에서 30분 동안 교반한 다음, 60℃까지 가온하고 밤새 교반하였다. 실온으로 냉각시키고, 비등이 진정될 때까지 고체 탄산나트륨을 수분획으로 나누어 첨가하였다. CHCl₃ 중의 25% iPrOH(+1% NH₄OH)를 상기 잔류물에 첨가하고, 상기 유기 상을 상기 잔류물에 첨가하며, 상기 유기 상을 중탄산나트륨으로 세척하였다. 상기 물질을 유기층 중에서 완전히 가용성이 아니므로, 고체를 함유하는 유기층을 진공하에 바로 건조시켰다(건조제가 첨가되지 않는다). 상기 미정제 생성물을 페노메넥스, 썬니 NX 5μm C18 150 x 30mm 컬럼(15분 내에 0.1% TFA 함유 1% - 90% CH₃CN/0.1% TFA 함유 H₂O)을 사용하는 제조용 HPLC에 의해 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획들을 수집하고 진공에서 농축시켰다. 중탄산나트륨을 첨가하고, 상기 생성된 고체를 수집하여 1-(5-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로피리딘-2-일아미노)피리딘-2-일)-3-(4-(2-메톡시에톡시)페닐)우레아(0.0834g, 69% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO) δ 11.82(br. s., 1 H); 10.10(br. s., 1 H); 9.30(br. s., 1 H); 8.62 - 8.86(m, 2 H); 8.36(d, J=2.54 Hz, 1 H); 8.13(br. s., 1 H); 7.96(br. s., 1 H); 7.84(br. s., 1 H); 7.51(br. s., 1 H); 7.33 - 7.46(m, 2 H); 6.90(d, J=8.41 Hz, 2 H); 4.04(br. s., 2 H); 3.64(d, J=3.72 Hz, 2 H); 3.30(d, J=5.87 Hz, 3 H); 2.44(d, J=5.48 Hz, 3 H). m/z(ESI, 양이온) 521.9(M+H)⁺.

[1816] 실시예 196. N-(5-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-((4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메틸)피리딘-2-일아미노)피리딘-2-일)아세트아미드



[1817]

[1818]

단계 1: 3급-부틸 5-(3-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-((4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메틸)피리딘-2-일아미노)피리딘-2-일카바메이트

[1819]

LiHMDS(공급원: Aldrich)(2.44mL, 2.44mmol)를 0°C 에서 THF(2mL) 중의 4-(2-플루오로-5-((4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메틸)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(0.507g, 0.815mmol) 및 3급-부틸 5-아미노피리딘-2-일카바메이트(0.204g, 0.976mmol)의 교반된 용액에 한 방울씩 첨가하였다. 상기 압적색 혼합물을 0°C에서 2시간 동안 교반하였다. 추가의 LiHMDS(1.6mL, 1.6mmol)를 0°C에서 한 방울씩 첨가하고, 또 다른 30분 동안 계속 교반하였다. 0.3mL의 포화 NH₄Cl을 첨가함으로써 상기 반응물을 퀀칭시켰다. 상기 반응 혼합물을 물(40mL) 및 EtOAc(40mL)에 분배하였다. 상기 수성 상을 EtOAc(2x30mL)로 추출하였다. 상기 조합된 유기층들을 포화 수성 염화나트륨(40mL)으로 세척하고 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하며 진공에서 농축시켰다. 상기 미정제 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피(100g, 용출제: CHCl₃ 중의 iPrOH(10% NH₄OH 함유) 0% - 10%)에 의해 정제하여 3급-부틸 5-(3-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-((4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메틸)피리딘-2-일아미노)피리딘-2-일카바메이트(0.306g, 46% 수율)를 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 11.76(s, 1 H); 8.71(d, J=2.54 Hz, 1 H); 8.42(d, J=2.35 Hz, 1 H); 8.23(d, J=2.35 Hz, 1 H); 7.94(dd, J=9.00, 2.54 Hz, 1 H); 7.83(d, J=9.00 Hz, 1 H); 7.15 - 7.25(m, 5 H); 6.86(dd, J=11.15, 8.61 Hz, 4 H); 4.83(d, J=10.17 Hz, 4 H); 3.76 - 3.85(m, 6 H); 3.50(s, 2 H); 3.18(br. s., 4 H); 2.71(s, 3 H); 2.59(s, 3 H); 2.55(t, J=4.50 Hz, 4 H); 1.53(s, 9 H).

[1820]

단계 2: N5-(3-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-((4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메틸)피리딘-2-일)피리딘-2,5-디아민

[1821]

3급-부틸 5-(3-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-((4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메틸)피리딘-2-일아미노)피리딘-2-일카바메이트(0.306g, 0.377mmol)를 2개의 20mL 신틸레이션 바이알 내의 DCM(총 5mL) 내로 용해시켰다. TFA(총 2.5mL)를 첨가하고, 상기 용액을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 합하여 20mL의 포화 수성 중탄산나트륨 내에 부었다. 상기 수성 상을 CHCl₃ 중의 25% iPrOH + 1% NH₄OH(2x20mL)로 추출하였다. 상기 조합된 유기층들을 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하고 진공에서 농축시켰다. 상기 미정제 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피(25g, 용출제: CHCl₃ 중의 iPrOH(10% NH₄OH 함유) 0% - 20%)에 의해 정제하여 N5-(3-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-((4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메틸)피리딘-2-일)피리딘-2,5-디아민(0.221g, 82% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 11.44(br. s., 1 H); 8.69(br. s., 1 H); 8.15 - 8.21(m, 1 H); 8.12(br. s., 1 H); 7.69 - 7.79(m, 1 H); 7.21(d, J=8.61 Hz, 4 H); 6.85(dd, J=15.75, 8.51 Hz, 4 H); 6.49(d, J=8.80 Hz, 1 H); 4.83(d, J=15.85 Hz, 4 H); 4.27(br. s., 2 H); 3.75 - 3.85(m, 6 H); 3.48(br. s., 2 H); 3.18(br. s., 4 H); 2.68 - 2.76(m, 3 H); 2.49 - 2.61(m, 7 H). m/z(ESI, 양이온) 711.0(M+H)⁺.

[1822]

단계 3: N-(5-(3-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-((4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메틸)피리딘-2-일아미노)피리딘-2-일)아세트아미드

[1823]

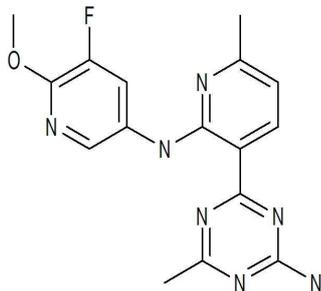
아세트산 무수물(공급원: Aldrich)(0.13mL, 1.4mmol)을 0°C에서 DMF(2mL) 중의 N5-(3-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-((4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메틸)피리딘-2-일)피리딘-2,5-디아민(0.0864g, 0.122mmol) 및 피리딘(0.60mL, 7.4mmol)의 교반된 용액에 서서히 첨가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하고, 상기 생성된 고체를 여과에 의해 수집하고 공기 건조시켜 N-(5-(3-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-((4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메틸)피리딘-2-일아미노)피리딘-2-일)아세트아미드(0.0857g, 94% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(400

MHz, CDCl₃) δ 11.86(s, 1 H); 8.72(d, J=2.15 Hz, 1 H); 8.51(d, J=2.54 Hz, 1 H); 8.24(d, J=2.35 Hz, 1 H); 8.09(s, 1 H); 7.96(d, J=2.15 Hz, 1 H); 7.91(s, 1 H); 7.20(dd, J=8.22, 6.26 Hz, 4 H); 6.86(t, J=8.61 Hz, 4 H); 4.84(d, J=8.80 Hz, 4 H); 3.80(d, J=7.43 Hz, 6 H); 3.51(s, 2 H); 3.18(br. s., 4 H); 2.71(s, 3 H); 2.60(s, 3 H); 2.55(t, J=4.21 Hz, 4 H); 2.20(s, 3 H). m/z(ESI, 양이온) 753.0(M+H)⁺.

[1824] 단계 4: N-(5-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-((4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메틸)피리딘-2-일아미노)피리딘-2-일)아세트아미드

[1825] N-(5-(3-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-((4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메틸)피리딘-2-일아미노)피리딘-2-일)아세트아미드(0.0806g, 0.107mmol) 및 트리플루오로메탄설포산(0.02mL, 0.2mmol)을 TFA(2mL) 내로 용해시켰다. 상기 담황색 용액을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, 상기 혼합물을 65℃에서 밤새 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 고체 탄산나트륨을 첨가한 다음, 수성 중탄산나트륨을 첨가하였다. 상기 생성된 녹색빛 고체를 수집하고, 상기 미정제 생성물을 페노메닉스, 겐니 NX 5μm C18 150 x 30mm 컬럼(10분 내에 0.1% TFA 함유 1% - 90% CH₃CN/0.1% TFA 함유 H₂O)을 사용하는 제조용 HPLC에 의해 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획들을 수집하고 진공에서 농축 건조시켰다. 상기 황색 잔류물을 포화 중탄산나트륨에 취하고 초음파 처리하였다. 상기 생성된 황색 고체를 수집하고 물로 세척하며 진공 오븐에서 밤새 건조시켜 N-(5-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-((4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메틸)피리딘-2-일아미노)피리딘-2-일)아세트아미드(0.0361g, 66% 수율)를 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO) δ 11.90(s, 1 H); 10.35(s, 1 H); 8.74(d, J=2.54 Hz, 1 H); 8.71(d, J=2.54 Hz, 1 H); 8.21 - 8.28(m, 2 H); 8.02(d, J=9.00 Hz, 1 H); 7.89(br. s., 1 H); 7.74(br. s., 1 H); 3.49(s, 2 H); 3.10(d, J=4.50 Hz, 4 H); 2.86(s, 3 H); 2.44(s, 3 H); 2.07(s, 3 H). 피페라진 상의 4개의 양성자는 약한 피크하에 숨겨져서 적분될 수 없다. m/z(ESI, 양이온) 513.0(M+H)⁺.

[1826] 실시예 197. 4-(2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)-6-메틸피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민



[1827]

[1828] 단계 1: 4-(2-(5-플루오로-6-메틸피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민

[1829] 8mL의 디옥산 및 2mL의 물 중의 2-플루오로-6-피콜린-3-보론산(공급원: Asynchem Laboratories, Inc.)(430mg, 2.77mmol), 4-클로로-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(970mg, 2.52), 칼륨 아세테이트(742mg, 7.56mmol) 및 비스(디-3급-부틸(4-디메틸아미노페닐)포스핀)디클로로팔라듐(II)(공급원: Aldrich)(89mg, 0.126mmol)의 혼합물을 마이크로파에서 110℃에서 30분 동안 가열하였다. 이를 EtOAc로 희석하고 1N NaOH로 세척하였다. 상기 유기층을 건조시키고 농축시켰다. 상기 잔류물을 헥산 중의 25-50% EtOAc의 구배로 용출시키면서 레디셉 예비-충전된 실리카 겔 컬럼(12g)을 통한 크로마토그래피에 의해 정제하여 4-(2-(5-플루오로-6-메틸피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(939mg, 2.043mmol, 81% 수율)을 황색 무정형 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO) δ 8.53(1 H, m); 7.37(1 H, d, J = 6.5 Hz); 7.24(4 H, dd, J = 8.6, 1.2 Hz); 6.89(4 H, t, J = Hz); 4.75(4 H, d, J = 6.5 Hz); 3.74(3 H, s); 3.72(s, 3 H); 2.51(3 H, s); 2.45(3 H, s). m/z(ESI, 양이온) 460(M+H)⁺.

[1830] 단계 2: 4-(2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)-6-메틸피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민

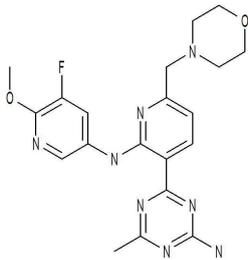
[1831] THF(6.0mL) 중의 4-플루오로-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(286mg, 0.776mmol) 및 5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-아민(공급원: Anichem, Inc.)(199mg, 1.397mmol)의 혼합물을 아르곤으로 퍼징하고 0℃로 냉각시키며 LiHMDS(THF 중의 1M 용액 1.4mL, 1.4mmol)로 서서히 처리하였다. 상기 생성된 진자주색 용액

을 0℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 포화 NH₄Cl 용액으로 퀀칭시키고 EtOAc로 2회 추출하였다. 상기 조합된 유기 추출물을 MgSO₄ 상에서 건조시키고 여과하며 농축시켰다. 상기 잔류물을 헥산 중의 25-50% EtOAc의 구배로 용출시키면서 레디셍 예비-충전된 실리카 겔 컬럼(12g)를 통한 크로마토그래피에 의해 정제하여 상기 표제 화합물(120mg, 26%)을 황색 결정질 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO) δ 11.89(1 H, s); 8.68(1 H, d, J = 7.8 Hz); 8.18(1 H, d, J = 2.3 Hz); 8.13(1 H, m); 7.23(4 H, m); 6.89(4 H, m); 6.81(1 H, d, J = 2.3 Hz); 4.80(4 H, d, J = 7.9 Hz); 3.93(3 H, s); 3.74(3 H, s); 3.70(3 H, s); 2.56(3 H, s); 2.43(3 H, s). m/z(ESI, 양이온) 582(M+H)⁺.

[1832] 단계 3: 4-(2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)-6-메틸피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민

[1833] 2mL의 TFAA 중의 4-(2-(5-플루오로피리딘-3-일아미노)-6-메틸피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(118mg, 0.214mmol)의 용액을 2방울의 트리플산으로 처리하였다. 상기 갈색 용액을 80℃에서 8시간 동안 오일 욕에서 가열하였다. 상기 용액을 농축시키고, 상기 잔류물을 5mL의 EtOAc 및 2mL의 0.5N NaOH 중에서 교반하였다. 상기 침전된 고체를 여과에 의해 수집하고 2x2mL의 물에 이어서 2mL의 EtOAc 및 2x2mL의 DCM으로 세정하였다. 상기 황색 결정질 고체를 수집하고 진공 오븐에서 40℃에서 18시간 동안 건조시켜 4-(2-(5-플루오로피리딘-3-일아미노)-6-메틸피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(60mg, 0.193mmol, 90% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO) δ 12.33(1 H, s); 8.66(1 H, s); 8.73(1 H, d, J = 8.2 Hz); 8.60(1 H, d, J = 12.9 Hz); 8.16(1 H, s); 7.90(1 H, br.); 7.75(1 H, br.); 6.91(1 H, d, J = 8.0 Hz); 2.48(3 H, s); 2.44(3 H, s). m/z(ESI, 양이온) 312(M+H)⁺.

[1834] 실시예 198. 4-(2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)-6-(모르폴리노메틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민



[1835]

[1836] 단계 1: 4-((5-브로모-6-플루오로피리딘-2-일)메틸)모르폴린

[1837] LCMS가 출발 물질, 모노-브롬화 생성물 및 비스-브롬화 생성물을 검출할 때, 사염화탄소(15mL) 중의 3-브로모-2-플루오로-6-메틸피리딘(1.44g, 7.58mmol)(공급원: Waterstone Technology)의 용액을 N-브로모석신이미드(1.42g, 7.96mmol) 및 디벤조일 퍼옥사이드(184mg, 0.758mmol)로 처리하고 오일 욕 중에서 80℃에서 2시간 동안 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 프릿화 깔대기를 통해 여과하였다. 상기 여과물을 농축시키고, 상기 생성된 갈색 오일을 헥산 중의 1-20% EtOAc의 구배로 용출시키면서 레디셍 예비-충전된 실리카 겔 컬럼(40g) 상에서 정제하여 출발 물질, 모노-브롬화 생성물 및 비스-브롬화 생성물의 혼합물을 함유하는 고점성 오일을 수득하였다. 상기 잔류물을 0℃에서 5mL의 DMF 중에서 용해시키고, 모르폴린(0.715mL, 8.21mmol) 및 탄산칼륨(1.1g, 7.70mmol)으로 처리하고 0℃에서 45분 동안 교반하였다. 얼음같은 물(10mL)을 첨가하고 실온에서 15분 동안 교반하였다. 상기 회백색 고체를 여과하고 2x5mL의 물로 세정하고 수집하였다. 상기 고체를 진공 오븐에서 40℃에서 48시간 동안 건조시켜 268mg의 4-((5-브로모-6-플루오로피리딘-2-일)메틸)모르폴린을 수득하였다. 상기 여과물을 별도의 깔대기에 옮겨서 2x50mL의 EtOAc로 추출하였다. 상기 EtOAc 용액을 염수로 세척하고 건조시키며 농축시켰다. 상기 잔류물을 헥산 중의 50-75% EtOAc의 구배로 용출시키면서 레디셍 예비-충전된 실리카 겔 컬럼(40g) 상에서 정제하여 432mg의 4-((5-브로모-6-플루오로피리딘-2-일)메틸)모르폴린을 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO) δ 8.26(1 H, m); 7.36(1 H, dd, J = 7.8, 1.4 Hz); 3.58(4 H, t, J = 4.3 Hz); 3.52(2 H, s); 2.41(4 H, t, J = 4.3 Hz). m/z(ESI, 양이온) 275/277(M+H)⁺.

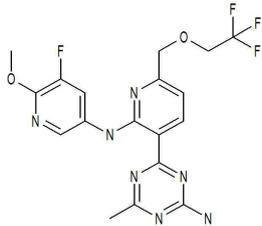
[1838] 단계 2: 4-(2-플루오로-6-(모르폴리노메틸)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민

[1839] 2mL의 디옥산 중의 4-((5-브로모-6-플루오로피리딘-2-일)메틸)모르폴린(277mg, 1.007mmol), 1,1'-비스(디페닐 포스포노)페로센-팔라듐 디클로라이드(49.3mg, 0.060mmol), 비스(피나콜레이트)디보론(307mg, 1.208mmol) 및 칼륨 아세테이트(198mg, 2.014mmol)의 혼합물을 마이크로파에서 125℃에서 20분 동안 가열하였다. 물(0.7mL), KOAc(100mg), 4-클로로-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(504mg, 1.309mmol) 및 Am-Phos(35mg)를 첨가하고, 상기 혼합물을 마이크로파에서 102℃에서 35분 동안 가열하였다. 이를 5mL의 EtOAc로 희석시키고 1mL의 0.5N NaOH로 세척하였다. 상기 EtOAc 층을 농축시키고, 헥산 중의 50-75% EtOAc의 구배로 용출시키면서 레디셉 예비-충전된 실리카 겔 컬럼(12g) 상에서 정제하여 4-(2-플루오로-6-(모르폴리노메틸)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(115mg, 21% 수율)을 갈색 무정형 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, d6-DMSO) δ 8.60(1 H, dd, J = 9.8, 1.8 Hz); 7.55(1 H, d, J = 7.4 Hz); 7.24(4 H, d, J = 8.2 Hz); 6.89(4 H, t, J = 8.1 Hz); 4.76(4 H, d, J = 7.4 Hz); 3.74(3 H, s); 3.72(3 H, s); 3.60(6 H, m); 2.44(7 H, m). m/z(ESI, 양이온) 545(M+H)⁺.

[1840] 단계 3: 4-(2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)-6-(모르폴리노메틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민

[1841] 상기 표제 화합물은 4-(2-플루오로-6-(모르폴리노메틸)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민을 사용하여 실시예 197에 기술된 바와 유사한 방식으로 (단계 2로부터 출발하여) 제조하였다. ¹H NMR(400 MHz, d6-DMSO) δ 12.00(1 H, s); 8.77(1 H, d, J = 8.0 Hz); 8.52(1 H, d, J = 11.2 Hz); 8.51(1 H, s); 7.87(1 H, s); 7.73(1 H, s); 7.01(1 H, d, J = 8.0 Hz); 3.94(3 H, s); 3.63(4 H, m); 3.59(2 H, s); 2.48(4 H, m); 2.42(3 H, s). m/z(ESI, 양이온) 427(M+H)⁺.

[1842] 실시예 199. 4-(2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)-6-((2,2,2-트리플루오로에톡시)메틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민



[1843]

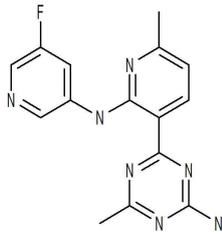
[1844] 단계 1: 3-브로모-2-플루오로-6-((2,2,2-트리플루오로에톡시)메틸)피리딘

[1845] 상기 표제 화합물은 실시예 3-브로모-2-플루오로-6-메틸피리딘(1.44g, 7.58mmol)(공급원: Waterstone Technology) 및 2,2,2-트리플루오로에탄올을 사용하여 198(단계 1)에 기술된 바와 유사한 방식으로 제조하였다. ¹H NMR(400 MHz, d6-DMSO) δ 8.34(1 H, t, J = 8.5 Hz); 7.34(1 H, d, J = 7.9 Hz); 4.69(2 H, s); 4.22(2 H, q, J = 9.5 Hz). m/z(ESI, 양이온) 288/290(M+H)⁺.

[1846] 단계 2. 4-(2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)-6-((2,2,2-트리플루오로에톡시)메틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민

[1847] 상기 표제 화합물은 3-브로모-2-플루오로-6-((2,2,2-트리플루오로에톡시)메틸)피리딘을 사용하여 실시예 198에 기술된 바와 유사한 방식으로 (단계 2로부터 출발하여) 제조하였다. ¹H NMR(400 MHz, d6-DMSO) δ 12.00(1 H, s); 8.83(1 H, d, J = 8.0 Hz); 8.47(1 H, d, J = 2.1 Hz); 8.41(1 H, dd, J = 12.8, 2.2 Hz); 7.89(1 H, br.); 7.75(1 H, br.); 6.97(1 H, d, J = 8.0 Hz); 4.74(2 H, s); 4.24(2 H, q, J = 9.4 Hz); 3.93(3 H, s); 2.43(3 H, s). m/z(ESI, 양이온) 440(M+H)⁺.

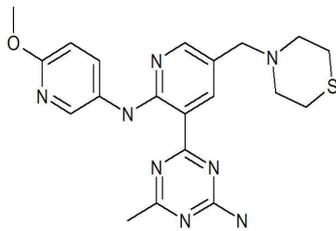
[1848] 실시예 200. 4-(2-(5-플루오로피리딘-3-일아미노)-6-메틸피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민



[1849]

[1850] 상기 표제 화합물은 2-플루오로-6-피콜린-3-보론산(공급원: Asynchem Laboratories, Inc.) 및 3-아미노-5-플루오로피리딘(공급원: Matrix Scientific)으로부터 출발하여 실시예 197에 기술된 바와 유사한 방식으로 제조하였다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 12.33(1 H, s); 8.66(1 H, s); 8.73(1 H, d, $J = 8.2$ Hz); 8.60(1 H, d, $J = 12.9$ Hz); 8.16(1 H, s); 7.90(1 H, br.); 7.75(1 H, br.); 6.91(1 H, d, $J = 8.0$ Hz); 2.48(3 H, s); 2.44(3 H, s). m/z (ESI, 양이온) 312(M+H) $^+$.

[1851] 실시예 201. 4-(2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(티오모르폴리노메틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민



[1852]

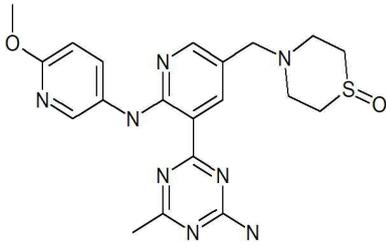
[1853] 단계 1: 4-((6-플루오로피리딘-3-일)메틸)티오모르폴린

[1854] 0°C에서 무수 DMF(22mL) 중의 5-(브로모메틸)-2-플루오로피리딘(3.61g, 19.00mmol)의 용액을 3mL의 DMF 및 탄산칼륨(3.28g, 23.75mmol) 중의 티오모르폴린(2.254g, 21.85mmol)(공급원: TCI America)으로 처리하였다. 상기 현탁액을 실온으로 서서히 가온하고 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 상기 현탁액을 실온으로 서서히 가온하고 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 상기 반응물을 30mL의 빙수로 쿨칭시키고 실온에서 30분 동안 교반하며, 상기 고체를 여과에 의해 수집하고 물에 이어서 에테르로 세정하여 4-((6-플루오로피리딘-3-일)메틸)티오모르폴린(3.33g, 15.69mmol, 83% 수율)을 희백색 결정질 고체로서 수득하였다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 8.12(s, 1 H); 7.89(td, $J = 8.20, 2.2$ Hz, 1 H); 7.14(dd, $J = 8.10, 2.80$ Hz, 1 H); 3.53(s, 2 H); 2.63-2.59(br. 8 H). m/z (ESI, 양이온) 213(M+H) $^+$.

[1855] 단계 2: 2-플루오로-5-(티오모르폴리노메틸)피리딘-3-일보론산

[1856] -40°C에서 2mL의 THF 중의 디이소프로필아민(0.767mL, 5.43mmol)의 용액을 n-부틸리튬(헥산 중의 1.6M 용액 3.4mL, 5.43mmol)으로 처리하고 이 온도에서 30분 동안 교반하였다. 상기 용액을 -78°C로 냉각시키고 THF(2 + 2mL) 중의 4-((6-플루오로피리딘-3-일)메틸)티오모르폴린(922mg, 4.34mmol)의 용액으로 10분에 걸쳐서 캐뉼러를 통해 한 방울씩 첨가하여 처리하였다. 상기 갈색 혼합물을 -78°C에서 90분 동안 교반한 다음, THF(1mL) 중의 트라이소프로필 보레이트(1.49mL, 6.51mmol)의 용액으로 시린지를 통해 한 방울씩 첨가하여 처리하였다. 상기 혼합물을 -78°C에서 30분 동안 교반하였다. 상기 냉각 욕을 제거하고, 상기 반응 혼합물을 실온까지 가온하였다. 상기 혼합물을 1.0 N NaOH(5mL)로 쿨칭하고 추가의 30분 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 별도의 깔대기로 옮겨 5mL의 에테르로 추출하였다. 상기 에테르층을 폐기하고, 상기 수성층을 산성(pH 4 내지 약 5)이 될 때까지 2.5N 수성 HCl로 조심스럽게 산성화시키고, 상기 생성된 탁한 혼합물을 EtOAc(50mL)로 회석시켰다. 상기 분리된 수성층을 EtOAc(2x15mL)로 추출하고, 상기 조합된 유기 추출물을 염수로 세척하고 건조시키며(Na_2SO_4) 여과하고 농축시켜 2-플루오로-5-(티오모르폴리노메틸)피리딘-3-일보론산(790mg, 3.08mmol, 71.0% 수율)을 희백색 결정질 고체로서 수득하였다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, d_4 -MeOH) δ 8.11(1 H, d, $J = 2.5$ Hz); 8.00(1 H, dd, $J = 8.0, 2.5$ Hz); 3.75(2 H, s.); 2.91(4 H, m); 2.73(4 H, br. s.). m/z (ESI, 양이온) 257(M+H) $^+$.

- [1857] 단계 3: 4-(2-플루오로-5-(티오모르폴리노메틸)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민
- [1858] EtOH(3.5mL) 및 물(1.5mL) 중의 4-클로로-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(312mg, 0.811mmol), 2-플루오로-5-(티오모르폴리노메틸)피리딘-3-일보론산(249mg, 0.973mmol), Am-Phos(40mg, 0.057mmol) 및 칼륨 아세테이트(239mg, 2.432mmol)의 혼합물을 마이크로파에서 100℃에서 30분 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 EtOAc(20mL) 및 1N NaOH(3mL)에 분배하였다. 상기 분리된 EtOAc 층을 염수로 세척하고 농축시키며, 헥산 중의 30-70% EtOAc의 구배로 용출시키면서 레디캡 예비-충전된 실리카 겔 컬럼(40g) 상에서 정제하여 4-(2-플루오로-5-(티오모르폴리노메틸)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(306mg, 67.3% 수율)을 황색 점성 오일로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz) δ 8.47(dd, J = 9.3, 1.9 Hz, 1 H); 8.28(s, 1 H); 7.24(d, J = 8.4 Hz, 4 H); 6.90(t, J = 8.5 Hz, 4 H); 4.76(d, J = 4.9 Hz, 4 H); 3.74(s, 3 H); 3.73(s, 3 H); 3.60(s, 2 H); 2.66-2.58(m, 8 H); 2.47(s, 3 H). m/z(ESI, 양이온) 561(M+H)⁺.
- [1859] 단계 4: N,N-비스(4-메톡시벤질)-4-(2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(티오모르폴리노메틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민
- [1860] 0℃에서 3mL의 THF 중의 4-(2-플루오로-5-(티오모르폴리노메틸)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(390mg, 0.696mmol) 및 6-메톡시피리딘-3-아민(130mg, 1.043mmol)의 용액을 LiHMDS(THF 중의 1.0M 용액 2.08mL, 2.08mmol)로 처리하였다.
- [1861] 0℃에서 10분 동안 교반한 후, 상기 혼합물을 포화 NH₄Cl 용액으로 쿨링하고 EtOAc로 추출하였다. 상기 유기층을 염수로 세척하고 건조시키며 농축시켰다. 상기 갈색 잔류물을 30mL의 EtOAc와 함께 교반하였다. 상기 고체를 여과에 의해 수집하고 5mL의 EtOAc로 세정하였다. 상기 황색 결정질 고체를 진공 오븐에서 45℃에서 18시간 동안 건조시켜 상기 표제 화합물(403mg, 87% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, d6-DMSO) δ 11.50(s, 1 H); 8.65(d, J = 2.3 Hz, 1 H); 8.30(d, J = 2.6 Hz, 1 H); 8.17(s, 1 H); 7.88(dd, J = 8.3, 2.7 Hz, 1 H); 7.25(m, 4 H); 6.91(m, 4 H); 6.75(d, J = 8.8 Hz, 1 H); 4.85(s, 2 H); 4.80(s, 2 H); 3.82(s, 3 H); 3.74(s, 3 H); 3.70(s, 3 H); 3.46(s, 2 H); 3.31(br., 4 H); 2.60(m, 4 H); 2.56(s, 3 H). m/z(ESI, 양이온) 665(M+H)⁺.
- [1862] 단계 5: 4-(2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(티오모르폴리노메틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민
- [1863] 2mL의 TFAA 중의 N,N-비스(4-메톡시벤질)-4-(2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(티오모르폴리노메틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(86mg, 0.129mmol)의 용액을 2방울의 트리플산으로 처리하였다. 상기 갈색 용액을 오일 욕 중에서 80℃에서 5시간 동안 가열하였다. 상기 휘발물을 제거하고, 상기 암색 잔류물을 1N NaOH로 염기성화하며 EtOAc로 2회 추출한 다음, DCM으로 1회 추출하였다. 상기 조합된 유기 추출물을 농축시키고 DCM 중의 2-6% MeOH의 구배로 용출하면서 레디캡 예비-충전된 실리카 겔 컬럼(12g) 상에서 정제하여 4-(2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(티오모르폴리노메틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(30mg, 55% 수율)을 오렌지색 결정질 고체를 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, d6-DMSO) δ 11.75(1 H, s); 8.68(1 H, d, J = 2.4 Hz); 8.54(1 H, d, J = 2.7 Hz); 8.18(1 H, d, J = 2.5 Hz); 8.16(1 H, d, J = 2.9 Hz); 7.87(1 H, br. s); 7.73(1 H, br. s); 6.82(1 H, d, J = 9.0 Hz); 3.84(3 H, s); 3.46(2 H, s); 2.67-2.60(8 H, m); 2.44(3 H, s). m/z(ESI, 양이온) 425(M+H)⁺.
- [1864] 실시예 202. 4-(2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(1-설포사이드모르폴리노메틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민



[1865]

[1866]

단계 1: N,N-비스(4-메톡시벤질)-4-(2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(1-설폭사이드모르폴리노메틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민

[1867]

0°C에서 0.5mL의 DCM 및 0.25mL의 TFAA 중의 N,N-비스(4-메톡시벤질)-4-(2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(티오모르폴리노메틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(100mg, 0.150mmol)의 용액을 PTFA(0.47mL의 TFA에 0.3mL의 과산화수소(30중량%)(17mg, 0.15mmol)를 첨가함으로써 제조)의 용액으로 한 방울씩 첨가하여 처리하였다. 0 내지 5°C에서 30분 동안 교반한 후, 상기 혼합물을 DCM으로 희석하고 1N NaOH에 이어서 염수로 세척하였다. 상기 DCM 층을 건조시키고 농축시켰다. 상기 잔류물을 DCM 중의 2-10% MeOH의 구배로 용출시키면서 레디캡 예비-충전된 실리카 겔 컬럼(12g) 상에서 정제하여 상기 표제 화합물(66mg, 64% 수율)을 갈색 무정형 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, d6-DMSO) δ 11.50(s, 1 H); 8.67(d, J = 2.1 Hz, 1 H); 8.30(d, J = 2.7 Hz, 1 H); 8.21(d, J = 2.7 Hz, 1 H); 7.87(dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1 H); 7.25(m, 4 H); 6.90(m, 4 H); 6.75(d, J = 8.8 Hz, 1 H); 4.84(s, 2 H); 4.80(s, 2 H); 3.82(s, 3 H); 3.74(s, 3 H); 3.70(s, 3 H); 3.53(s, 2 H); 2.86(m, 4 H); 2.60(m, 4 H); 2.56(s, 3 H). m/z(ESI, 양이온) 681(M+H)⁺.

[1868]

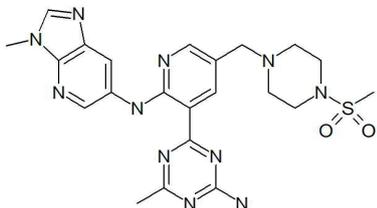
단계 2: 4-(2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(1-설폭사이드모르폴리노메틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민

[1869]

2mL의 TFAA 중의 N,N-비스(4-메톡시벤질)-4-(2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(1-설폭사이드모르폴리노메틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(66mg, 0.097mmol)의 용액을 2방울의 트리플산으로 처리하였다. 상기 갈색 용액을 오일 욕 중에서 80°C에서 5시간 동안 가열하였다. 상기 휘발물을 감압하에 제거하였다. 상기 압색 잔류물을 1N NaOH로 처리하고 DCM(2x10mL)에 이어서 EtOAc(10mL)로 추출하였다. 상기 조합된 유기 추출물을 건조시키고 농축시켰다. 상기 잔류물을 DCM 중의 2-10% MeOH의 구배로 용출시키면서 레디캡 예비-충전된 실리카 겔 컬럼(12g) 상에서 정제시켜 상기 표제 화합물(20mg, 47% 수율)을 황색 결정질 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, d6-DMSO) δ 11.76(1 H, s); 8.71(1 H, d, J = 2.3 Hz); 8.54(1 H, d, J = 2.5 Hz); 8.22(1 H, d, J = 2.3 Hz); 8.18(1 H, m); 7.88(1 H, br. s); 7.73(1 H, br. s); 6.82(1 H, d, J = 8.8 Hz); 3.84(3 H, s); 3.53(2 H, s); 2.87(4 H, m); 2.74(2 H, m); 2.67(2 H, m); 2.44(3 H, s). m/z(ESI, 양이온) 441(M+H)⁺.

[1870]

실시예 203. N-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-((4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메틸)피리딘-2-일)-3-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-아민

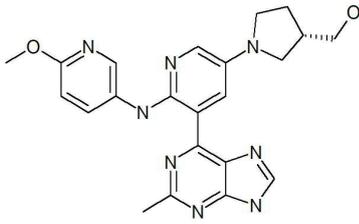


[1871]

[1872]

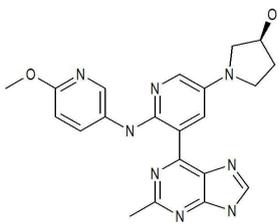
상기 표제 화합물은 4-(2-플루오로-5-((4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메틸)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(388mg, 0.624mmol) 및 3-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-아민(공급원: Adesis)을 출발 물질로서 사용하여 실시예 197(단계 2로부터 출발)에 기술된 바와 유사한 방식으로 제조 하였다. ¹H NMR(400 MHz, d6-DMSO) δ 12.00(s, 1 H); 8.73(d, J = 2.3 Hz, 1 H); 8.67(m, 2 H); 8.36(s, 1 H); 8.26(d, J = 2.5 Hz, 1 H); 7.93(br, 1 H); 7.74(br, 1 H); 3.84(s, 3 H); 3.50(s, 2 H); 3.11(m, 4 H); 2.87(s, 3 H); 2.48 - 2.49(m, 4 H); 2.49(m, 3 H). m/z(ESI, 양이온) 510(M+H)⁺.

[1873] 실시예 204. ((3S)-1-(6-((6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-5-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)-3-피리디닐)-3-피롤리디닐)메탄올



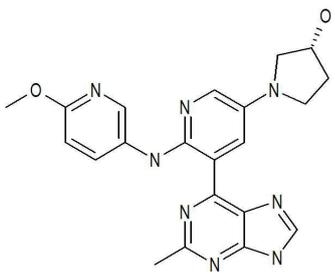
[1874] [1875] 상기 표제 화합물은 실시예 97과 유사한 과정에 따르면서 모르폴린 대신 (S)-3-하이드록시메틸피롤리딘(공급원: Aldrich)을 사용하여 합성하였다. ¹H NMR(400 MHz, d6-DMSO) δ 13.56(br. s., 1 H); 12.14(br. s., 1 H); 9.25(br. s., 1 H); 8.61(d, J=0.59 Hz, 1 H); 8.49(br. s., 1 H); 8.13(br. s., 1 H); 7.79(br. s., 1 H); 6.80(dd, J=8.51, 1.08 Hz, 1 H); 4.75(br. s., 1 H); 3.83(s, 3 H); 3.41 - 3.53(m, 6 H); 3.11(t, J=7.82 Hz, 1 H); 2.84(d, J=0.59 Hz, 3 H); 2.08(br. s., 1 H); 1.77(dt, J=13.35, 6.72 Hz, 1 H). m/z(ESI, 양이온) 433.48(M+H)⁺.

[1876] 실시예 205. (3S)-1-(6-((6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-5-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)-3-피리디닐)-3-피롤리디놀



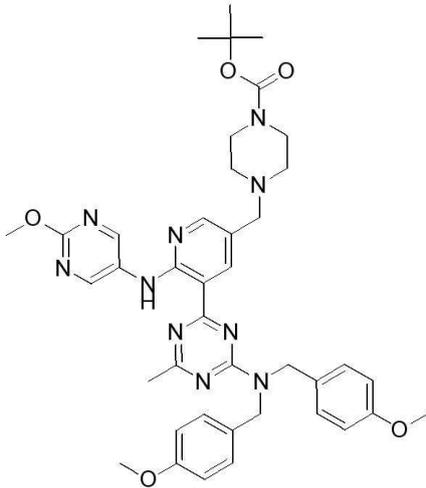
[1877] [1878] 상기 표제 화합물은 실시예 97과 유사한 과정에 따르면서 모르폴린 대신 (R)-(+)-3-피롤리디놀(공급원: Aldrich)을 사용하여 합성하였다. ¹H NMR(400 MHz, d6-DMSO) δ 13.56(br. s., 1 H); 12.11(br. s., 1 H); 9.25(s, 1 H); 8.61(s, 1 H); 8.49(br. s., 1 H); 8.15(d, J=9.19 Hz, 1 H); 7.80(br. s., 1 H); 6.80(d, J=0.39 Hz, 1 H); 4.99(d, J=0.39 Hz, 1 H); 4.46(br. s., 1 H); 3.83(s, 3 H); 3.30 - 3.54(m, 4 H); 3.16(d, J=9.98 Hz, 1 H); 2.84-2.85(br. s., 3 H); 2.06 - 2.16(m, 1H). m/z(ESI, 양이온) 419.2(M+H)⁺.

[1879] 실시예 206. (3R)-1-(6-((6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-5-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)-3-피리디닐)-3-피롤리디놀



[1880] [1881] 상기 표제 화합물은 실시예 97과 유사한 과정에 따르면서 모르폴린 대신 (S)-3-하이드록시피롤리딘(공급원: Aldrich)을 사용하여 합성하였다. ¹H NMR(400 MHz, d6-DMSO) δ 13.55(s, 1 H); 12.10(s, 1 H); 9.25(d, J=2.74 Hz, 1 H); 8.61(s, 1 H); 8.49(d, J=1.17 Hz, 1 H); 8.15(dd, J=8.51, 2.64 Hz, 1 H); 7.81(br. s., 1 H); 6.79(d, J=8.80 Hz, 1 H); 4.99(d, J=4.11 Hz, 1 H); 4.45(d, J=1.56 Hz, 1 H); 3.83(s, 3 H); 3.50(dd, J=9.88, 5.38 Hz, 1 H); 3.29 - 3.45(m, 2 H); 3.17(d, J=1.17 Hz, 1 H); 2.85(s, 3 H); 2.09 - 2.16(m, 1 H); 1.88 - 1.97(m, 1 H). m/z(ESI, 양이온) 419.2(M+H)⁺.

[1882] 실시예 207. 3급-부틸 4-((5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(2-메톡시피리미딘-5-일아미노)피리딘-3-일)메틸)피페라진-1-카복실레이트



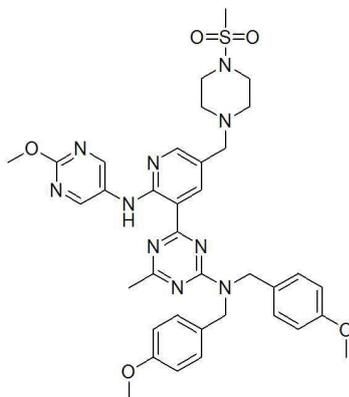
[1883]

[1884]

테트라하이드로푸란(10mL, 123mmol) 중의 3급-부틸 4-((5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-플루오로피리딘-3-일)메틸)피페라진-1-카복실레이트(0.500g, 0.777mmol) 및 2-메톡시피리미딘-5-아민(0.117g, 0.932mmol)(공급원: ACES PHARMA)의 용액을 0°C에서 교반하고, 시린지를 통해 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드(테트라하이드로푸란 중의 1.0M 용액; 2.330mL, 2.330mmol)로 한 방울씩 첨가하여 처리하였다. 상기 용액을 0°C에서 1시간 동안 교반하였다. 상기 용액을 물(10mL)로 퀀칭시키고 물(15mL) 및 EtOAc(100mL)로 희석시켰다. 상기 유기층을 분리하고 Na₂SO₄ 상에서 건조시키며 여과하고 진공에서 농축시켜 3급-부틸 4-((5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(2-메톡시피리미딘-5-일아미노)피리딘-3-일)메틸)피페라진-1-카복실레이트(0.420mg, 0.561mmol, 72% 수율)를 수득하였다. m/z(ESI, 양이온) 749.4 (M+H)⁺.

[1885]

실시예 208. N,N-비스(4-메톡시벤질)-4-(2-(2-메톡시피리미딘-5-일아미노)-5-((4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민

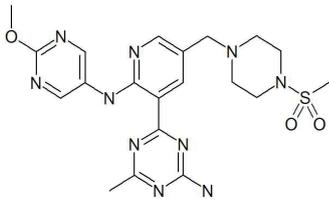


[1886]

[1887]

TFA(4.00mL, 51.9mmol)를, 디클로로메탄(5.00mL, 78mmol) 중의 3급-부틸 4-((5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(2-메톡시피리미딘-5-일아미노)피리딘-3-일)메틸)피페라진-1-카복실레이트(413mg, 0.551mmol)의 병용 냉각되고 교반된 용액에 서서히 첨가하고, 상기 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 진공하에 농축시켜 TFA를 가능한 한 많이 제거하였다. 상기 점착성 잔류물을 디클로로메탄(5.00mL) 중에 취하고, 여기에 트리에틸아민(0.384mL, 2.76mmol) 및 메탄설포닐 클로라이드(0.129mL, 1.654mmol)를 0°C에서 서서히 첨가하였다. 상기 혼합물을 0°C에서 1시간 동안 교반하고 농축시켰다. 상기 미정제 생성물을 1N NaOH(수성) 및 디클로로메탄(각각 20mL)에 분배하고, 상기 분리된 수성층을 디클로로메탄(2x20mL)으로 추출하였다. 상기 조합된 유기층들을 염수로 세척하고 Na₂SO₄ 상에서 건조시키며 농축시켜 상기 미정제 생성물을 수득하고, 이를 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(ISCO 콤비플래쉬 시스템, 순수한 DCM 내지 NH₃을 함유하는 DCM 중의 3% MeOH)에 의해 정제하여 N,N-비스(4-메톡시벤질)-4-(2-(2-메톡시피리미딘-5-일아미노)-5-((4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(277mg, 0.381mmol, 69.1% 수율)을 갈색 발포체로서 수득하였다. m/z(ESI, 양이온) 727.2(M+H)⁺.

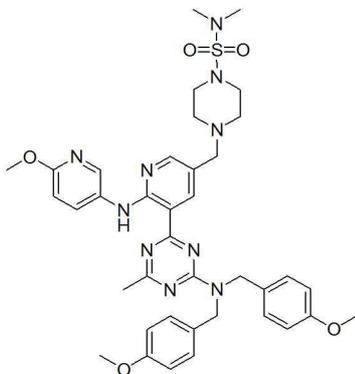
[1888] 실시예 209. 4-(2-(2-메톡시피리미딘-5-일아미노)-5-((4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민



[1889]

[1890] 트리플루오로아세트산(638 μ l, 8.28mmol) 중의 N,N-비스(4-메톡시벤질)-4-(2-(2-메톡시피리미딘-5-일아미노)-5-((4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(301mg, 0.414mmol)의 혼합물을 두 방울의 트리플루오로메탄설포닉산으로 처리하고, 상기 혼합물을 80 $^{\circ}$ C에서 밤새 가열하였다. 냉각시킨 후, 상기 혼합물을 농축시키고, 상기 잔류물을 5%(MeOH 중의 2M NH₃)/DCM(5mL)중에 용해시키고, 상기 미정제 생성물을 실리카 겔의 플러그 상에 흡착시키고 레디셉 예비-충전된 실리카 겔 컬럼(순수한 DCM \rightarrow DCM 중의 3% MeOH)을 통해 크로마토그래피하였다. 상기 분리된 황색 고체를 DMSO 중에 용해시키고 역상 제조용 HPLC(H₂O 중의 10% MeCN 내지 0.1%(v/v) TFA를 함유하는 100% MeCN)로 정제하였다. 상기 생성물 분획을 포화 NaHCO₃(수성)으로 염기성화하고 디클로로메탄(3x20mL)으로 추출하며, 상기 조합된 유기층들을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 여과하며 농축시켜 4-(2-(2-메톡시피리미딘-5-일아미노)-5-((4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(65mg, 0.134mmol, 32.3% 수율)을 밝은 황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, d6-DMSO) δ 11.78(s, 1 H); 9.03(s, 2 H); 8.73(d, J=1.56 Hz, 1 H); 8.23(d, J=1.76 Hz, 1 H); 7.91(br. s., 1 H); 7.75(br. s., 1 H); 3.91(s, 3 H); 3.50(s, 2 H); 3.11(br. s., 4 H); 2.86(s, 3 H); 2.46 - 2.49(m, 4 H); 2.44(s, 3 H). m/z(ESI, 양이온) 486.8(M+H)⁺.

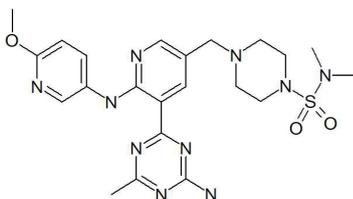
[1891] 실시예 210. 4-((5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-((6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-3-피리디닐)메틸)-N,N-디메틸-1-피페라진설포나미드



[1892]

[1893] 상기 표제 화합물은 실시예 85, 단계 2와 유사한 과정에 따라 메탄설포닐 클로라이드 대신 디메틸설파모일 클로라이드(0.259mL, 2.408mmol)(공급원: Aldrich)를 사용하여 합성하였다. m/z(ESI, 양이온) 755.3(M+H)⁺.

[1894] 실시예 211. 4-((5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-((6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-3-피리디닐)메틸)-N,N-디메틸-1-피페라진설포나미드

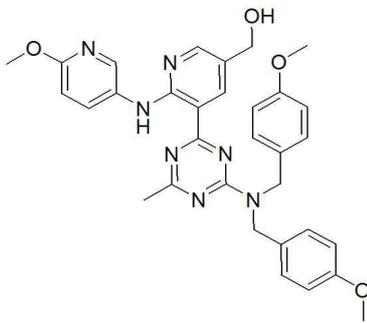


[1895]

[1896] 트리플루오로아세트산(5mL, 67.3mmol) 및 트리플루오로메탄설포닉산(0.2mL, 0.278mmol) 중의 4-((5-(4-(비스(4-

메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)메틸)-N,N-디메틸피페라진-1-설폰아미드(0.210g, 0.278mmol)의 용액을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 상기 암색 용액을 실온으로 냉각시키고 슬러리로 농축시켰다. 상기 슬러리를 수성 NaHCO₃을 사용하여 pH 8로 중화시켰다. 상기 침전물을 DCM/MeOH 중에 용해시키고, 실리카 겔의 플러그 상에 흡착시키며, CH₂Cl₂ 중의 5% 내지 10% 2 M NH₃·MeOH의 구배로 용출시키면서 레디캡 예비-충전된 실리카 겔 컬럼(40g)을 통해 크로마토그래피하여 4-((5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)메틸)-N,N-디메틸피페라진-1-설폰아미드(0.110g, 0.214mmol, 77% 수율)를 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, d6-DMSO) δ 11.75(s, 1 H); 8.70(d, J=2.15 Hz, 1 H); 8.55(d, J=0.39 Hz, 1 H); 8.19(d, J=2.54 Hz, 2 H); 8.17(dd, J=8.90, 2.84 Hz, 1 H); 7.86(d, J=0.98 Hz, 1 H); 7.71(d, J=1.76 Hz, 1 H); 6.82(d, J=8.80 Hz, 1 H); 3.84(s, 3 H); 3.47(s, 2 H); 3.31(s, 2 H); 3.16(d, J=4.89 Hz, 3 H); 2.75(s, 6 H); 2.47(s, 2 H); 2.44(s, 3 H). m/z(ESI, 양이온) 515.2 (M+H)⁺.

[1897] 실시예 212. (5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-((6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-3-피리디닐)메탄올

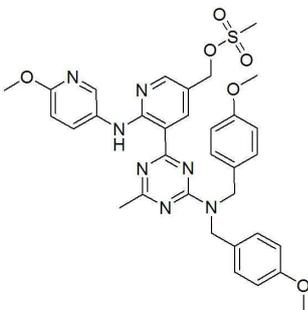


[1898]

[1899] 디클로로메탄(20mL, 306mmol) 및 메탄올(20mL, 494mmol) 중의 5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)니코틴알데히드(1.0g, 1.731mmol)의 현탁액을 0℃에서 교반하고 나트륨 보로하이드라이드 분말(공급원: Aldrich)(0.211g, 5.57mmol)로 수분획으로 나누어 처리하였다. 상기 생성된 현탁액을 실온으로 가온하고 1시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 포화 NH₄Cl(10mL)로 처리하고 물(40mL)로 희석시키며 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 물(10mL)로 희석시키며 디클로로메탄(3x50mL)으로 추출하였다. 상기 조합된 유기 추출물을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 여과하며 진공에서 농축시켜

(5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)메탄올(0.850g, 1.466mmol, 85% 수율)을 수득하였다. m/z(ESI, 양이온) 580.2 (M+H)⁺.

[1900] 실시예 213. (5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)메틸 메탄설포네이트

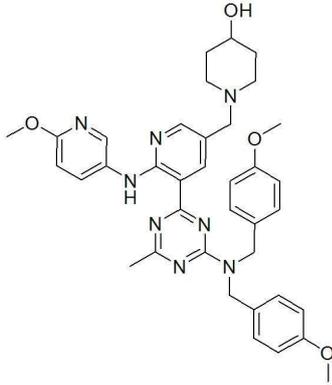


[1901]

[1902] 디클로로메탄(25mL, 1.725mmol) 중의 (5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)메탄올(1.0g, 1.725mmol)의 현탁액을 0℃에서 교반하고 트리에틸아민(1.092mL, 7.85mmol) 및 메탄설포닐 클로라이드(0.497mL, 6.42mmol)로 한꺼번에 처리하였다. 상기 생성된 용

액을 질소하에 30분 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 디클로로메탄(10mL)으로 희석시키고 물(10mL)로 처리하였다. 상기 층들을 분리시키고, 상기 수성층을 디클로로메탄(2x50mL)으로 추출하며 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 여과하며 진공에서 농축시켜 (5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)메틸 메탄설포네이트(0.935g, 1.422mmol, 82% 수율)를 수득하였다. m/z(ESI, 양이온) 658.2 (M+H)⁺

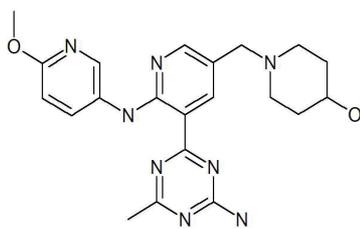
[1903] 실시예 214. 1-((5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)메틸)피페리딘-4-올



[1904]

[1905] 디클로로메탄(25mL) 중의 (5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)메틸 메탄설포네이트(0.510g, 0.775mmol), 4-하이드록시피페리딘(0.254g, 2.51mmol) 및 트리에틸아민(0.491mL, 3.53mmol)의 현탁액을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 물(20mL)로 희석시키며 디클로로메탄(3x25mL)으로 추출하였다. 상기 조합된 유기 추출물을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 여과하며 농축시켰다. 상기 미정제 생성물을 실리카 겔의 플러그 상에 흡착시키고, CH₂Cl₂ 중의 5% 내지 20% 2 M NH₃·MeOH로 용출시키면서 레디캡 예비-충전된 실리카 겔 컬럼(40g)을 통해 크로마토그래피하여 1-((5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)메틸)피페리딘-4-올(0.385g, 0.581mmol, 74.9% 수율)을 수득하였다. m/z(ESI, 양이온) 663.3(M+H)⁺.

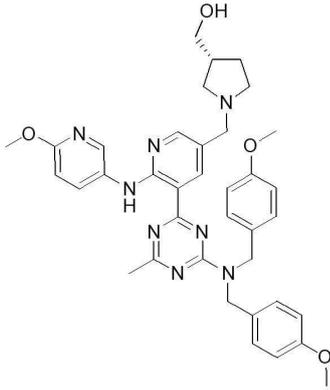
[1906] 실시예 215. 1-((5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)메틸)피페리딘-4-올



[1907]

[1908] 상기 표제 화합물은 실시예 209와 유사한 과정에 따라 1-((5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)메틸)피페리딘-4-올(실시예 213)로부터 합성하였다. ¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO) δ 11.75(s, 1 H); 8.68(d, J=0.78 Hz, 1 H); 8.54(d, J=2.74 Hz, 1 H); 8.18(d, J=2.74 Hz, 1 H); 8.16(t, J=2.35 Hz, 1 H); 7.87(d, J=1.37 Hz, 1 H); 7.71(br. s., 1 H); 6.80-6.83(d, J=9.00 Hz, 1 H); 4.54(d, J=4.11 Hz, 1 H); 3.84(s, 3 H); 3.38(br. s., 3 H); 2.67(dd, J=4.60, 2.64 Hz, 2 H); 2.44(s, 3 H); 1.99(m, 2 H); 1.69(d, J=3.33 Hz, 2 H); 1.38(d, J=10.76 Hz, 2 H). m/z(ESI, 양이온) 423.2(M+H)⁺.

[1909] 실시예 216. (R)-(1-((5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)메틸)피롤리딘-3-일)메탄올



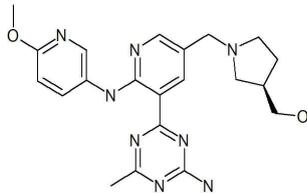
[1910]

[1911]

디클로로메탄(0.035mL, 0.537mmol) 및 메탄올(0.022mL, 0.537mmol) 중의 5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)니코틴알데히드(0.310g, 0.537mmol) 및 (R)-피롤리딘-3-일-메탄올(0.163mL, 1.610mmol)의 혼합물을 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(0.341g, 1.610mmol)로 처리하였다. 상기 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 미정제 생성물을 실리카 겔의 플러그 상에 흡착시키고, CH₂Cl₂ 중의 5% 내지 10% 2M NH₃·MeOH의 구배로 용출시키면서 레디셉 예비-충전된 실리카 겔 컬럼(40g)을 통해 크로마토그래피하여 (R)-(1-((5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)메틸)피롤리딘-3-일)메탄올(0.188g, 0.284mmol, 52.9% 수율)을 수득하였다. m/z(ESI, 양이온) 663.2(M+H)⁺.

[1912]

실시예 217. (R)-(1-((5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)메틸)피롤리딘-3-일)메탄올



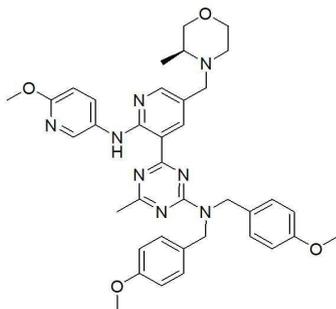
[1913]

[1914]

상기 표제 화합물은 실시예 209와 유사한 과정에 따라 (R)-(1-((5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)메틸)피롤리딘-3-일)메탄올(실시예 216)로부터 합성하였다. ¹H NMR(400 MHz, d6-DMSO) δ 11.83(s, 1 H); 10.01-10.12(dd, J=5.28, 2.35 Hz, 1 H); 8.91(dd, J=5.28, 2.35 Hz, 1 H); 8.54(dd, J=2.54, 0.39 Hz, 1 H); 8.42(dd, J=3.72, 2.35 Hz, 1 H); 8.15(dd, J=8.90, 2.84 Hz, 1 H); 7.93(d, J=1.17 Hz, 1 H); 7.82(d, J=0.78 Hz, 1 H); 6.85(d, J=9.00 Hz, 1 H); 4.38(dd, J=6.85, 0.39 Hz, 2 H); 3.85(s, 3 H); 3.31 - 3.51(m, 4 H); 3.07 - 3.29(m, 2 H); 2.55 - 2.86(m, 1 H); 2.44(s, 3 H); 1.92-2.14(m, 1 H); 1.61-1.82(m, 1 H). m/z(ESI, 양이온) 423.2(M+H)⁺.

[1915]

실시예 218. (S)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-4-(2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-((3-메틸모르폴리노)메틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민



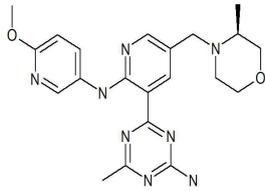
[1916]

[1917]

4Å 분자체를 톨루엔(50mL, 470mmol) 중의 5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)니코틴알데히드(0.300g, 0.519mmol) 및 3(S)-3-메틸모르폴린(0.158mL, 1.558mmol)

1)의 혼합물에 첨가하고, 상기 혼합물을 N₂ 하에 환류에서 3시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 셀라이트® (규조토)를 통해 여과하고 진공에서 농축시켜 황색 오일을 수득하였다. 상기 오일을 0°C에서 메탄올(50mL, 1234mmol) 중에 용해시키고, 상기 교반된 용액을 나트륨 시아노보로하이드라이드(0.082mL, 1.558mmol)로 처리하였다. 빙초산(0.500mL, 8.66mmol)을 서서히 첨가하였다. 상기 혼합물을 실온으로 가온하고 3시간 동안 교반하였다. 상기 반응물을 20% NaOH 수용액(5mL) 및 물(2mL)로 퀀칭하고 EtOAc로 추출하며 K₂CO₃ 상에서 건조시키고 진공에서 농축시켰다. 상기 미정제 생성물을 실리카 겔의 플러그 상에 흡착시키고, 20% 내지 50% EtOAc/헥산의 구배로 용출시키면서 레디셉 예비-충전된 실리카 겔 컬럼(40g)을 통해 크로마토그래피하여 (S)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-4-(2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-((3-메틸모르폴리노)메틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(0.095g, 0.143mmol, 27.6% 수율)을 수득하였다. m/z(ESI, 양이온) 663.3(M+H)⁺.

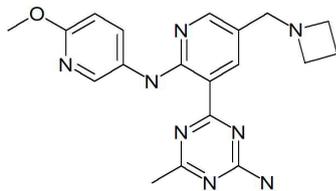
[1918] 실시예 219. (S)-4-(2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-((3-메틸모르폴리노)메틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민



[1919]

[1920] 상기 표제 화합물은 실시예 209와 유사한 과정에 따라 (S)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-4-(2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-((3-메틸모르폴리노)메틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민으로부터 합성하였다. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 11.71(br. s., 1 H); 8.85(br. s., 1 H); 8.35(dd, J=2.35, 0.39 Hz, 1 H); 8.21(d, J=0.59 Hz, 1 H); 8.09(d, J=8.80 Hz, 1 H); 6.77(d, J=8.80 Hz, 1 H); 5.70(br. s., 2 H); 3.94(s, 3 H); 3.64 - 3.84(m, 3 H); 3.49(s, 2 H); 2.62(s, 1 H); 2.44(s, 3 H); 1.24 - 1.26(m, 3 H); 1.20 - 1.22(s, 3 H). m/z(ESI, 양이온) 423.2(M+H)⁺.

[1921] 실시예 220. 4-(5-(아제티딘-1-일메틸)-2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민



[1922]

[1923] 단계 1: 4-(5-(아제티딘-1-일메틸)-2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민

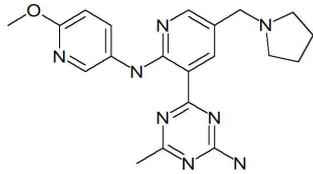
[1924] 5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)니코틴알데히드 (228mg, 0.395mmol) 및 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(125mg, 0.592mmol)를 메탄올(2mL), DCM(2mL) 및 디이소프로필에틸아민(103μL, 0.592mmol) 중의 아제티딘 하이드로클로라이드(공급원: Aldrich, 미국 미주리주 세인트 루이스 소재)(48.0mg, 0.513mmol)의 용액에 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 주변 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 추가의 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드를 첨가하고, 상기 혼합물을 주변 온도에서 30분 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 농축시키고 150mL의 DCM으로 희석시키며 분리 깔대기에 첨가하고 물로 분배하고 50mL의 중탄산나트륨(포화, 수성)으로 2회 세척하고 분리하며 소량의 메탄올로 희석시켜 상기 용액을 투명하게 만들고 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축시켜 4-(5-(아제티딘-1-일메틸)-2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(150mg, 61.4% 수율)을 수득하였다. m/z(ESI, 양이온) 619.2(M+H)⁺.

[1925] 단계 2: 4-(5-(아제티딘-1-일메틸)-2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민

[1926] TFA(2424) 중의 4-(5-(아제티딘-1-일메틸)-2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤

질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(150mg, 0.242mmol)의 용액을 트리플루오로메탄설폰산(63.5 μ l, 0.727mmol)으로 처리하고 80°C에서 1시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 농축시키고 100mL의 DCM으로 희석하며 분리 깔대기에 첨가하고 중탄산나트륨(포화, 수성)으로 분배하며 75mL의 중탄산나트륨(포화, 수성)으로 2회 세척하고 분리하며 소량의 메탄올로 희석하여 상기 용액을 투명하게 만들고 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축시켜 미정제 생성물을 수득하였다. 상기 미정제 생성물을 MeOH/DCM 중의 100% DCM 내지 8% 2M 암모니아를 사용하여 플래쉬 크로마토그래피(실리카 겔)를 통해 정제하여 4-(5-(아제티딘-1-일메틸)-2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(11mg, 11.99% 수율)을 수득하였다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 11.75(s, 1 H); 8.90(d, J=2.35 Hz, 1 H); 8.37(d, J=2.74 Hz, 1 H); 8.17(d, J=2.35 Hz, 1 H); 8.08(dd, J=8.90, 2.64 Hz, 1 H); 6.77(d, J=8.80 Hz, 1 H); 3.94(s, 3 H); 3.76(s, 2 H); 3.53(t, J=7.34 Hz, 4 H); 2.53(s, 3 H); 2.28(quin, J=7.38 Hz, 2 H). m/z (ESI, 양이온) 379.1(M+H) $^+$.

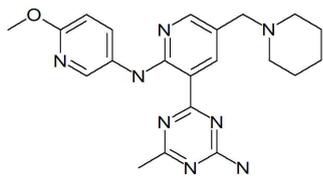
[1927] 실시예 221. 4-(2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(피롤리딘-1-일메틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민



[1928]

[1929] 상기 표제 화합물은 5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)니코틴알데히드 및 피롤리딘(공급원: Aldrich, 미국 미주리주 세인트 루이스 소재)을 사용하여 실시예 220과 유사한 과정에 따라 합성하였다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 11.64(s, 1 H); 8.71(d, J=2.35 Hz, 1 H); 8.36(d, J=2.54 Hz, 1 H); 8.20(d, J=2.35 Hz, 1 H); 8.13(dd, J=8.80, 2.74 Hz, 1 H); 6.76(d, J=8.80 Hz, 1 H); 6.33(br. s., 2 H); 3.94(s, 3 H); 3.58(s, 2 H); 2.57(br. s., 4 H); 2.54(s, 3 H); 1.80 - 1.90(m, 4 H). m/z (ESI, 양이온) 392.9(M+H) $^+$.

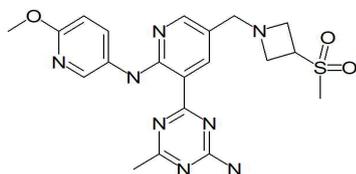
[1930] 실시예 222. 4-(2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(피페리딘-1-일메틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민



[1931]

[1932] 상기 표제 화합물은 5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)니코틴알데히드(264mg, 0.457mmol) 및 피페리딘(공급원: Aldrich, 미국 미주리주 세인트 루이스 소재)(67.7 μ l, 0.686mmol)을 사용하여 실시예 220과 유사한 과정에 따라 합성하였다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 11.64(s, 1 H); 8.72(d, J=2.35 Hz, 1 H); 8.35(d, J=2.54 Hz, 1 H); 8.21(d, J=2.35 Hz, 1 H); 8.14(dd, J=8.90, 2.84 Hz, 1 H); 6.77(d, J=9.00 Hz, 1 H); 5.56(br. s., 2 H); 3.94(s, 3 H); 3.45(s, 2 H); 2.56(s, 3 H); 2.41(br. s., 3 H); 1.60(dt, J=10.95, 5.48 Hz, 5 H); 1.39-1.46(m, 2 H). m/z (ESI, 양이온) 407.0(M+H) $^+$.

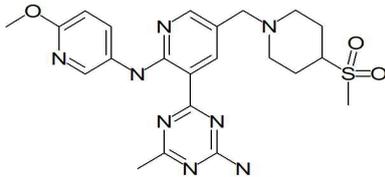
[1933] 실시예 223. 4-(2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-((3-(메틸설폰닐)아제티딘-1-일)메틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민



[1934]

[1935] 상기 표제 화합물은 5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)니코틴알데히드(0.200g, 0.346mmol) 및 3-(메틸설포닐)아제티딘(공급원: PharmaBlock, 미국 노쓰캐롤라이나주 카르보로 소재)(0.070g, 0.519mmol)을 사용하여 실시예 220과 유사한 과정에 따라 합성하였다. ¹H NMR(400 MHz, d6-DMSO) δ 11.81(s, 1 H); 8.88(br. s., 1 H); 8.54(d, J=2.74 Hz, 1 H); 8.38(d, J=1.76 Hz, 1 H); 8.13(dd, J=8.90, 2.64 Hz, 1 H); 7.77 - 7.94(m, 2 H); 6.85(d, J=8.80 Hz, 1 H); 4.09 - 4.58(m, 7 H); 3.85(s, 3 H); 3.12(s, 3 H); 2.44(s, 3 H). m/z(ESI, 양이온) 456.8(M+H)⁺.

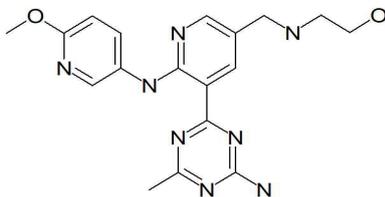
[1936] 실시예 224. 4-(2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-((4-(메틸설포닐)피페리딘-1-일)메틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민



[1937]

[1938] 상기 표제 화합물은 5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)니코틴알데히드(0.200g, 0.346mmol) 및 4-(메틸설포닐)피페리딘(공급원: PharmaBlock, 미국 노쓰캐롤라이나주 카르보로 소재)(0.085g, 0.519mmol)을 사용하여 실시예 220과 유사한 과정에 따라 합성하였다. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 11.67(s, 1 H); 8.71(d, J=2.15 Hz, 1 H); 8.36(d, J=2.54 Hz, 1 H); 8.18(d, J=2.35 Hz, 1 H); 8.11(dd, J=9.00, 2.74 Hz, 1 H); 6.77(d, J=8.80 Hz, 1 H); 5.76(s, 2 H); 3.94(s, 3 H); 3.49(s, 2 H); 3.10(d, J=11.35 Hz, 2 H); 2.80 - 2.86(m, 4 H); 2.55(s, 3 H); 2.00 - 2.18(m, 4 H); 1.84 - 2.00(m, 3 H). m/z(ESI, 양이온) 484.9(M+H)⁺.

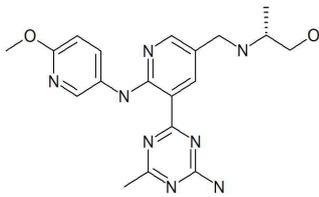
[1939] 실시예 225. 2-((5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)메틸아미노)에탄올



[1940]

[1941] 상기 표제 화합물은 5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)니코틴알데히드(0.200g, 0.346mmol) 및 에탄올아민(공급원: Aldrich, 미국 미주리주 세인트 루이스 소재)(0.031mL, 0.519mmol)을 사용하여 실시예 220과 유사한 과정에 따라 합성하였다. ¹H NMR(400 MHz, d6-DMSO) δ 11.79(s, 1 H); 8.89(d, J=2.35 Hz, 1 H); 8.55(d, J=2.54 Hz, 1 H); 8.34(d, J=2.35 Hz, 1 H); 8.13(dd, J=8.90, 2.64 Hz, 1 H); 7.74 - 7.93(m, 1 H); 6.84(d, J=9.00 Hz, 1 H); 5.08(br. s., 1 H); 4.08(s, 2 H); 3.82 - 3.88(m, 3 H); 3.63(q, J=4.96 Hz, 2 H); 2.95(t, J=5.09 Hz, 2 H); 2.44(s, 3 H). m/z(ESI, 양이온) 383.1(M+H)⁺.

[1942] 실시예 226. (R)-2-((5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)메틸아미노)프로판-1-올

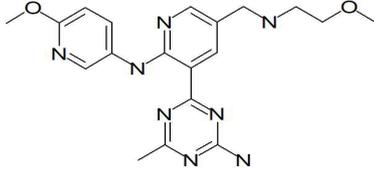


[1943]

[1944] 상기 표제 화합물은 5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)니코틴알데히드(0.230g, 0.398mmol) 및 (R)-2-아미노프로판올(공급원: Aldrich, 미국 미주리주 세인트 루

이스 소재)(0.047mL, 0.597mmol)을 사용하여 실시예 220과 유사한 과정에 따라 합성하였다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, d6-DMSO) δ 11.82(s, 1 H); 8.93(d, J=2.35 Hz, 1 H); 8.60 - 8.80(m, 2 H); 8.56(d, J=2.54 Hz, 1 H); 8.38(d, J=2.54 Hz, 1 H); 8.13(dd, J=8.90, 2.84 Hz, 1 H); 7.76 - 7.95(m, 2 H); 6.85(d, J=8.80 Hz, 1 H); 4.17(t, J=5.67 Hz, 2 H); 3.85(s, 3 H); 3.50 - 3.56(m, 2 H); 3.22 - 3.32(m, 1 H); 2.44(s, 3 H); 1.26(d, J=6.65 Hz, 3 H). m/z (ESI, 양이온) 397.1(M+H) $^+$.

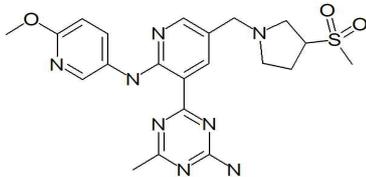
[1945] 실시예 227. 4-(5-((2-메톡시에틸아미노)메틸)-2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민



[1946]

[1947] 상기 표제 화합물은 5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)니코틴알데히드(0.24g, 0.415mmol) 및 2-메톡시에탄아민(공급원: Aldrich, 미국 미주리주 세인트 루이스 소재)(0.054mL, 0.623mmol)을 사용하여 실시예 220과 유사한 과정에 따라 합성하였다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 11.63(s, 1 H); 8.78(d, J=2.54 Hz, 1 H); 8.35(d, J=2.54 Hz, 1 H); 8.24(d, J=2.54 Hz, 1 H); 8.12(dd, J=8.80, 2.74 Hz, 1 H); 6.77(d, J=8.80 Hz, 1 H); 5.63(s, 2 H); 3.94(s, 3 H); 3.78(s, 2 H); 3.52 - 3.57(m, 2 H); 3.36(s, 3 H); 2.80 - 2.86(m, 2 H); 2.55(s, 3 H). m/z (ESI, 양이온) 397.0(M+H) $^+$.

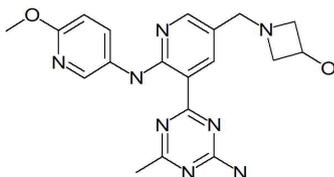
[1948] 실시예 228. (rac)-4-(2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-((3-(메틸설포닐)피롤리딘-1-일)메틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민



[1949]

[1950] 상기 표제 화합물은 5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)니코틴알데히드(0.23g, 0.398mmol) 및 3-(메틸설포닐)피롤리딘(공급원: PharmaBlock, 미국 노스캐롤라이나 주 카르보로 소재)(0.089g, 0.597mmol)을 사용하여 실시예 220과 유사한 과정에 따라 합성하였다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 11.63(s, 1 H); 8.73(d, J=2.35 Hz, 1 H); 8.36(d, J=2.54 Hz, 1 H); 8.21(d, J=2.15 Hz, 1 H); 8.10(dd, J=8.80, 2.74 Hz, 1 H); 6.78(d, J=8.80 Hz, 1 H); 5.55(br. s., 2 H); 3.94(s, 3 H); 3.56 - 3.68(m, 3 H); 2.99 - 3.05(m, 1 H); 2.88 - 2.95(m, 1 H); 2.87(s, 3 H); 2.76 - 2.84(m, 1 H); 2.61 - 2.70(m, 1 H); 2.56(s, 3 H); 2.25 - 2.35(m, 2 H). m/z (ESI, 양이온) 470.9(M+H) $^+$.

[1951] 실시예 229. 1-((5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)메틸)아제티딘-3-올

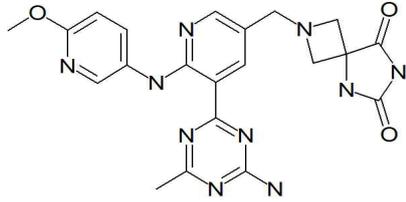


[1952]

[1953] 상기 표제 화합물은 5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)니코틴알데히드(0.22g, 0.381mmol) 및 3-하이드록시아제티딘 하이드로클로라이드(공급원: Oakwood Products, Inc., 미국 사우스 캐롤라이나주 웨스트 콜롬비아 소재)(0.063g, 0.571mmol)를 사용하여 실시예 220과 유사한 과정에 따라 합성하였다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 11.46(s, 1 H); 8.53(br. s., 1 H); 8.36(d,

J=2.54 Hz, 1 H); 8.14(d, J=2.15 Hz, 1 H); 8.09(dd, J=8.90, 2.64 Hz, 1 H); 6.77(d, J=8.80 Hz, 1 H); 4.46 - 4.55(m, 1 H); 3.94(s, 3 H); 3.64(s, 2 H); 3.59(t, J=7.73 Hz, 2 H); 3.30 - 3.40(m, 2 H); 2.56(s, 3 H). m/z(ESI, 양이온) 395.0(M+H)⁺.

[1954] 실시예 230. 2-((5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)메틸)-2,5,7-트리아자스피로[3.4]옥탄-6,8-디온



[1955]

[1956] 단계 1: 2-벤즈하이드릴-2,5,7-트리아자스피로[3.4]옥탄-6,8-디온

[1957] 시안화칼륨(0.151g, 2.32mmol), 탄산암모늄(0.445g, 4.64mmol) 및 1-벤즈하이드릴아제티딘-3-온(WO 2007109334)(0.500g, 2.11mmol)을 10mL 2:1 EtOH/H₂O 중에 조합하고 밀봉관 중에서 3일 동안 60°C에서 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 냉각시키고 진공에서 농축시켜 EtOH를 제거하였다. 추가의 물을 첨가하고, 상기 고체를 물 및 최소 용량의 MeOH로 세정하면서 여과에 의해 수집하였다. 이로써 441mg의 백색 고체가 수득되었다. 상기 물질을 10mL의 MeOH에 현탁시키고 10분 동안 초음파 처리하였다. 상기 고체를 수집하고 MeOH로 세정하여 2-벤즈하이드릴-2,5,7-트리아자스피로[3.4]옥탄-6,8-디온(0.283g, 43.7% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. m/z(ESI, 양이온) 308.1(M+H)⁺.

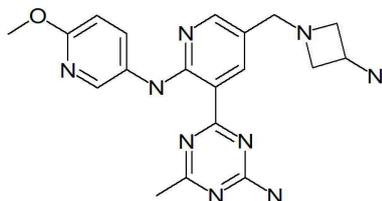
[1958] 단계 2: 2,5,7-트리아자스피로[3.4]옥탄-6,8-디온 아세테이트

[1959] 4mL의 MeOH 중의 2-벤즈하이드릴-2,5,7-트리아자스피로[3.4]옥탄-6,8-디온(0.258g, 0.839mmol) 및 탄소상 10% 팔라듐(0.179g, 0.168mmol)의 혼합물을 아세트산(0.0961mL, 1.68mmol)으로 처리하고, 상기 슬러리를 수소를 함유하는 벌룬하에 밤새 교반하였다. 상기 반응물을 여과하고 MeOH로 세정하며 진공에서 농축시켜 오일을 수득하였다. 벤젠으로부터의 농축은 고체를 수득하고, 이를 디에틸에테르에 현탁시키고 초음파처리하며 여과하고 진공에서 건조시켜 2,5,7-트리아자스피로[3.4]옥탄-6,8-디온 아세테이트(0.117g, 69.3% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[1960] 단계 3: 2-((5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)메틸)-2,5,7-트리아자스피로[3.4]옥탄-6,8-디온

[1961] 상기 표제 화합물은 5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)니코틴알데히드(109mg, 0.189mmol) 및 2,5,7-트리아자스피로[3.4]옥탄-6,8-디온 아세테이트(56.9mg, 0.283mmol)를 사용하여 실시예 220과 유사한 과정에 따라 합성하였다. ¹H NMR(400 MHz, d6-DMSO) δ 11.75(s, 1 H); 10.71(br. s., 1 H); 8.72(br. s., 1 H); 8.60(s, 1 H); 8.54(d, J=2.54 Hz, 1 H); 8.20(br. s., 1 H); 8.16(dd, J=9.00, 2.74 Hz, 1 H); 7.90(br. s., 1 H); 7.75(br. s., 1 H); 6.82(d, J=8.80 Hz, 1 H); 3.84(s, 3 H); 2.44(s, 3 H). m/z(ESI, 양이온) 463.1(M+H)⁺.

[1962] 실시예 231. 4-(5-((3-아미노아제티딘-1-일)메틸)-2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민

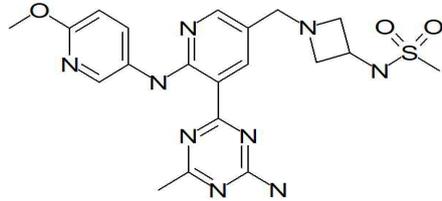


[1963]

[1964] 상기 표제 화합물은 5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(6-메톡시피리딘-3-일아

미노)니코틴알데히드(0.56g, 0.969mmol) 및 3급-부틸 아제티딘-3-일카바메이트(공급원: Astatech, 미국 펜실베니아주 브리스틀 소재)(0.250g, 1.454mmol)를 사용하여 실시예 220과 유사한 과정에 따라 합성하였다. ¹H NMR(400 MHz, d4-MeOH) δ 8.85(d, 1 H); 8.46(d, J=2.54 Hz, 1 H); 8.18(d, J=2.35 Hz, 1 H); 8.01(dd, J=8.80, 2.74 Hz, 1 H); 6.81(d, J=8.80 Hz, 1 H); 3.91(s, 3 H); 3.83 - 3.88(m, 1 H); 3.82(s, 2 H); 3.75(t, J=7.92 Hz, 2 H); 3.36 - 3.40(m, 2 H); 2.47(s, 3 H). m/z(ESI, 양이온) 394.0(M+H)⁺.

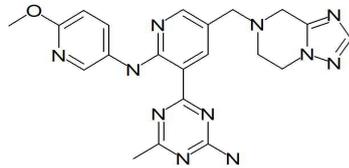
[1965] 실시예 232. N-(1-((5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)메틸)아제티딘-3-일)메탄설포나미드



[1966]

[1967] DCM(2.7mL) 중의 4-(5-((3-아미노아제티딘-1-일)메틸)-2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(106mg, 0.269mmol) 및 트리에틸아민(56.2μL, 0.404mmol)의 용액을 MsCl(20.85μL, 0.269mmol)로 처리하고 주변 온도에서 3시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 100mL의 DCM으로 희석하고 분리 깔대기에 첨가하며 중탄산나트륨(포화, 수성)으로 분배하고 50mL의 중탄산나트륨(포화, 수성)으로 2회 세척하고 분리시키며 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축시켰다. 상기 미정제 생성물을 100% DCM 내지 MeOH/DCM 중의 6% 2M 암모니아를 사용하여 플래쉬 크로마토그래피(실리카 겔)을 통해 정제하여 N-(1-((5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)메틸)아제티딘-3-일)메탄설포나미드(10mg, 7% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. m/z(ESI, 양이온) 472.1(M+H)⁺.

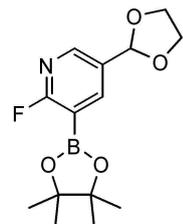
[1968] 실시예 233. 4-(5-((5,6-디하이드로-[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피라진-7(8H)-일)메틸)-2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민



[1969]

[1970] 상기 표제 화합물은 5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)니코틴알데히드(178mg, 0.308mmol) 및 5,6,7,8-테트라하이드로[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피라진(공급원: GeneTech, 미국 인디애나주 인디애나폴리스 소재)(57.4mg, 0.462mmol)을 사용하여 실시예 220과 유사한 과정에 따라 합성하였다. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 11.70(s, 1 H); 8.78(d, J=2.54 Hz, 1 H); 8.36(d, J=2.74 Hz, 1 H); 8.25(d, J=2.35 Hz, 1 H); 8.10(dd, J=8.80, 2.74 Hz, 1 H); 7.87(s, 1 H); 6.78(d, J=8.61 Hz, 1 H); 5.59(s, 2 H); 4.20(t, J=5.38 Hz, 2 H); 3.94(s, 3 H); 3.84(s, 2 H); 3.73(s, 2 H); 3.00(t, J=5.48 Hz, 2 H); 2.56(s, 3 H). m/z(ESI, 양이온) 445.9(M+H)⁺.

[1971] 실시예 234. 5-(1,3-디옥솔란-2-일)-2-플루오로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘



[1972]

[1973] 단계 1: 5-(1,3-디옥솔란-2-일)-2-플루오로피리딘

[1974] 6-플루오로니코틴알데히드(21.96g, 176mmol)를 톨루엔(340mL) 중에 현탁시키고, 에틸렌글리콜(10.4mL,

186mmol) 및 p-톨루엔설폰산(공급원: Acros, 아세트산 중의 15%, 1.10mL)을 첨가하였다. 상기 플라스크에 딥스타크 헤드 및 환류 응축기를 장착하고, 예열된 오일욕(120℃)에 넣으며, 상기 반응물을 교반하였다. 45분 후, 상기 반응물을 실온으로 냉각시켰다. 상기 반응물을 포화 중탄산나트륨(50mL), 물(150mL) 및 EtOAc(150mL)로 희석하였다. 상기 층들을 분리시키고, 상기 수성 상을 EtOAc로 추출하였다. 상기 유기 상들을 합하여 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하며 농축시키고, 실리카 겔 필터(약 3인치의 실리카 겔을 갖는 600mL 프릿화 필터; DCM으로부터 100:1 내지 50:1 DCM/MeOH를 거쳐 40:1 DCM/MeOH로의 구배) 상에서 정제하여 19.055g의 5-(1,3-디옥솔란-2-일)-2-플루오로피리딘을 수득하였다. m/z(ESI, 양이온) 170(M+H)⁺.

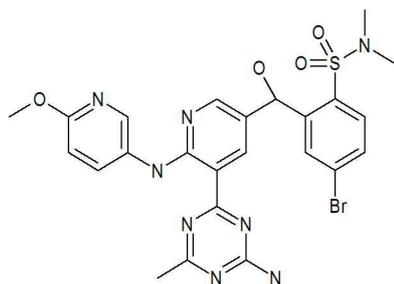
[1975] 단계 2: 5-(1,3-디옥솔란-2-일)-2-플루오로피리딘-3-일보론산

[1976] 5-(1,3-디옥솔란-2-일)-2-플루오로피리딘(18.803g, 111mmol)을 1L 환저 플라스크 내에서 THF(300mL) 중에 용해시키고, 상기 플라스크를 질소하에 드라이 아이스/아세톤 욕 중에 냉각시켰다. 이어서, 리튬 디소프로필아미드(헵탄/테트라하이드로푸란/에틸벤젠 중의 2.0M; 공급원: Acros)(89mL, 178mmol)를 시린지를 통해 20분에 걸쳐서 첨가하였다. 75분 후, 트리소프로필 보레이트(40.8mL, 178mmol)를 시린지를 통해 5분에 걸쳐서 첨가한 다음, 상기 반응물을 실온으로 서서히 가온하면서 질소하에 교반하였다. 4.5시간 후, 상기 반응 혼합물을 1N NaOH(300mL)로 처리하였다. 상기 층들을 분리시키고, 상기 유기 상을 폐기하였다. 상기 수성 상을 농축 HCl 및 5N 수성 HCl로 처리하여 상기 pH를 약 5로 낮췄다. 이어서, 상기 수성 상을 10:1 DCM/MeOH로 추출하였다. 상기 수성 상을 상기 추출 동안 5N HCl로 처리하여 상기 pH를 5 내지 6으로 유지시켰다. 염수를 또한 상기 수성 상에 첨가하여 추출을 도왔다. 상기 추출물을 조합하고 농축시키며 고진공하에 건조시켜 14.56g의 생성물을 수득하였다. m/z(ESI, 양이온) 214(M+H)⁺.

[1977] 단계 3: 5-(1,3-디옥솔란-2-일)-2-플루오로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘

[1978] 5-(1,3-디옥솔란-2-일)-2-플루오로피리딘-3-일보론산(14.56g, 68.4mmol)을 PhMe(300mL) 중에 현탁시키고, 무수 황산마그네슘(41.223g, 342mmol) 및 피나콜(8.27g, 70.0mmol)을 첨가하였다. 상기 반응물을 질소하에 실온에서 주말에 걸쳐서 교반하였다. 상기 현탁액을 여과하고, 상기 고체를 EtOAc로 세척하였다. 상기 여과물을 염수(2x200mL)로 세척하고, 상기 유기 상을 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하며 농축시키고 건조시켜 19.19g의 5-(1,3-디옥솔란-2-일)-2-플루오로-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘을 담황색 분말로 수득하였다. ¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ 8.39(d, J = 2.54 Hz, 1 H); 8.28(dd, J = 8.02 Hz, 2.54 Hz, 1 H); 5.84(s, 1 H); 4.17 - 4.04(m, 4 H); 1.37(s, 12 H).

[1979] 실시예 235. 2-((5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)(하이드록시)메틸)-4-브로모-N,N-디메틸벤젠설폰아미드



[1980] 단계 1: 2-((5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)(하이드록시)메틸)-4-브로모-N,N-디메틸벤젠설폰아미드

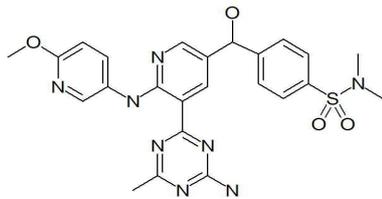
[1982] THF(1.0mL) 중의 4-브로모-N,N-디메틸벤젠설폰아미드(공급원: Aldrich; 152mg, 0.575mmol)의 용액을 -78℃로 냉각시키고, n-부틸리튬(헥산 중의 1.60M 용액)(359μL, 0.575mmol)으로 한 방울씩 첨가하여 처리하였다. 상기 생성된 열은 용액을 30분에 걸쳐서 0℃로 서서히 가온하여 암갈색 용액을 수득한 다음, -78℃로 냉각시킨 THF(2.0mL) 중의 5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)니코틴알데히드(110.7mg, 0.192mmol)의 현탁액에 한 방울씩 첨가하였다. 상기 혼합물을 2시간 동안 교반하고 서서히 0℃로 가온하고, 상기 생성된 황색 현탁액을 퀴칭시키고(물), 포화 수성 NaHCO₃으로부터 DCM 내로 추출하였다. 상기 추출물을 건조시키고(MgSO₄) 농축시키고 플래쉬 크로마토그래피(DCM 중의 0%로부터 10%, 20% 및 30%를 거쳐 40%까지의 EtOAc)에 의해 정제하여 회수된 5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리

아진-2-일)-6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)니코틴알데히드(54.6mg, 49%, 20% EtOAc/DCM으로 용출)를 수득한 다음, 2-((5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)(하이드록시)메틸)-4-브로모-N,N-디메틸벤젠설포나미드(30.0mg, 0.036mmol, 18.60% 수율)(30% EtOAc/DCM으로 용출)를 수득한 후, 4-((5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)(하이드록시)메틸)-N,N-디메틸벤젠설포나미드(38.3mg, 0.050mmol, 26.2% 수율)(40% EtOAc/DCM으로 용출)를 수득하였다.

[1983] 단계 2: 2-((5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)(하이드록시)메틸)-4-브로모-N,N-디메틸벤젠설포나미드

[1984] DCM(0.5mL) 중의 2-((5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)(하이드록시)메틸)-4-브로모-N,N-디메틸벤젠설포나미드(30.0mg, 0.036mmol)의 용액을 TFA(0.5mL)로 처리한 다음, 트리에틸실란(0.3mL)으로 처리하였다. 상기 혼합물을 72°C에서 16시간 동안 교반하였다. 추가의 1mL의 TFA를 첨가하였다. 상기 혼합물을 밀봉관 속에 넣고, 100°C에서 4시간 동안 가열하여 훨씬 더 어두운 오렌지색 용액을 수득하였다. 상기 혼합물을 농축시키고 2 N NH₃/MeOH로 중화시키며 농축시키고 제조용 HPLC에 의해 정제하여 2-((5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)(하이드록시)메틸)-4-브로모-N,N-디메틸벤젠설포나미드(20mg, 0.033mmol, 93% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. m/z(ESI, 양이온) 601/603(M+H)⁺.

[1985] 실시예 236. 4-((5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)(하이드록시)메틸)-N,N-디메틸벤젠설포나미드



[1986] 단계 1: 4-((5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)(하이드록시)메틸)-N,N-디메틸벤젠설포나미드

[1988] THF(0.5mL) 중의 Mg 조각들(49mg)의 현탁액을 1,2-디브로모에탄(25 μl)으로 처리하고 5분 동안 정치시켰다. 비등이 관찰되었다. 상기 현탁액을 교반하고, THF(3.4mL 총 용적) 중의 4-브로모-N,N-디메틸벤젠설포나미드(500mg, 1.893mmol)의 용액을 첨가하였다. 상기 현탁액을 1시간 동안 교반한 다음, 대부분의 Mg를 용해시켜 THF 중의 (4-(N,N-디메틸설포나미드)페닐)마그네슘 브로마이드의 약 0.48M 용액을 수득하였다.

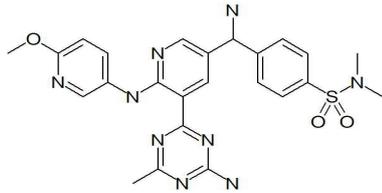
[1989] (4-(N,N-디메틸설포나미드)페닐)마그네슘 브로마이드(THF 중의 0.48M)(2545 μl, 1.222mmol)를 5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)니코틴알데히드(176.4mg, 0.305mmol)에 첨가하여 짙은 오렌지색 용액을 수득하였다. 상기 용액을 16시간 동안 교반한 다음, MeOH(1.0mL)로 킨칭하였다. 상기 생성물을 물로부터 DCM 내로 추출하고 건조시키며(MgSO₄) 플래쉬 크로마토그래피(0%로부터 10% 및 20%를 거쳐 30%로의 EtOAc/DCM)에 의해 정제하여 4-((5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)(하이드록시)메틸)-N,N-디메틸벤젠설포나미드(171.5mg, 0.225mmol, 73.6% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO) δ 11.51(s, 1 H); 8.74(s, 1 H); 8.30(dd, J=4.11, 2.54 Hz, 2 H); 7.85(d, J=2.35 Hz, 1 H); 7.55 - 7.72(m, 4 H); 7.26(d, J=8.22 Hz, 2 H); 7.19(d, J=8.41 Hz, 2 H); 6.90(d, J=8.41 Hz, 2 H); 6.83(d, J=8.61 Hz, 2 H); 6.74(d, J=9.00 Hz, 1 H); 6.19(d, J=3.91 Hz, 1 H); 5.86(d, J=4.11 Hz, 1 H); 4.68 - 4.91(m, 4 H); 3.82(s, 3 H); 3.74(s, 3 H); 3.70(s, 3 H); 2.56(s, 6 H); 2.54(s, 3 H). m/z(ESI, 양이온) 763.1(M+H)⁺.

[1990] 단계 2: 4-((5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)(하이드록시)메틸)-N,N-디메틸벤젠설포나미드

[1991] TFA(1.0mL) 중의 4-((5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)(하이드록시)메틸)-N,N-디메틸벤젠설포나미드(38.3mg, 0.050mmol)의 용액을 밀봉관에서 100°C에서 5시간 동안 가열하였다. 상기 암색 용액을 농축시키고 제조용 HPLC에 의해 정제하여 4-((5-(4-아미노-

6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)(하이드록시)메틸)-N,N-디메틸벤젠설포나미드 트리플루오로아세테이트(25mg, 0.039mmol, 78% 수율)를 수득하였다. 상기 샘플을 디옥산으로부터 재결정화하고 건조시켜 황색 고체를 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, d6-DMSO) δ 11.79(s, 1 H); 10.37(br. s., 1 H); 9.20(d, J=2.35 Hz, 1 H); 8.60(d, J=2.54 Hz, 1 H); 8.49(d, J=2.54 Hz, 1 H); 8.12(dd, J=8.80, 2.74 Hz, 1 H); 7.85 - 8.00(m, 3 H); 7.78(br. s., 1 H); 7.56(td, J=7.58, 1.27 Hz, 1 H); 7.35 - 7.46(m, 1 H); 6.83(d, J=8.80 Hz, 1 H); 6.61(d, J=9.39 Hz, 1 H); 3.84(s, 3 H); 2.84(d, J=4.50 Hz, 3 H); 2.76(d, J=4.69 Hz, 3 H); 2.46(s, 3 H). ¹⁹F NMR(376 MHz, d6-DMSO) δ -74.57(br. s., 3 F). m/z(ESI, 양이온) 523(M+H)⁺.

[1992] 실시예 237. 4-(아미노(5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)메틸)-N,N-디메틸벤젠설포나미드



[1993]

[1994] 단계 1: (5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)(4-(N,N-디메틸설포닐)페닐)메틸 메탄설포네이트

[1995] DCM(0.2mL) 중의 4-((5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)(하이드록시)메틸)-N,N-디메틸벤젠설포나미드(12.9mg, 0.017mmol)의 용액을 피리딘(20μl, 0.25mmol)으로 처리한 다음, 메탄설포닐 클로라이드(20μl, 0.258mmol)로 처리하였다. 상기 혼합물을 밤새 정치시켰다. 일부 결정이 형성되었다. 상기 결정은 무색이고 DCM 중에서 불용성이지만, 물 속에서 가용성이었다. 상기 혼합물을 DCM(10mL)으로 희석하고 포화 수성 NaHCO₃(5mL)으로 세척하였다. 상기 DCM 층을 건조시키고 농축시켜 황색 고체를 수득하는데, 이는 DCM 중에서 가용성이지만, EtOAc 중에서 불용성이고 디옥산 중에서 난용성이었다. 상기 미정제 생성물을 후속 단계에서 바로 사용하였다.

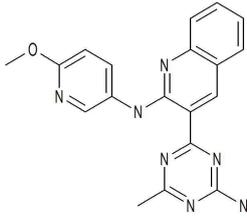
[1996] 단계 2: 4-(아미노(5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)메틸)-N,N-디메틸벤젠설포나미드

[1997] DCM(0.1mL) 중의 (5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)(4-(N,N-디메틸설포닐)페닐)메틸 메탄설포네이트(14.22mg, 0.017mmol)의 용액을 디옥산(2mL) 중의 0.5M NH₃으로 처리하였다. 상기 혼합물을 밤새 정치시킨 후, 상기 아민의 부분적 전환이 LCMS에 의해 관찰되었다. 이어서, 상기 혼합물을 밀봉시키고 80℃에서 2시간 동안 가열한 후, 상기 출발 물질이 소비되었다. 상기 혼합물을 농축시키고 후속 단계에서 바로 사용하였다.

[1998] 단계 3: 4-(아미노(5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)메틸)-N,N-디메틸벤젠설포나미드

[1999] TFA(1mL) 중의 4-(아미노(5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)메틸)-N,N-디메틸벤젠설포나미드(12.88mg, 0.017mmol)의 용액을 밀봉관에서 100℃에서 4시간 동안 가열된 후, 반응을 종결시켰다. 상기 혼합물을 농축시키고 제조용 HPLC에 의해 정제하여 4-(아미노(5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)메틸)-N,N-디메틸벤젠설포나미드 트리플루오로아세테이트(3.2mg)를 수득하였다. m/z(ESI, 양이온) 522(M+H)⁺.

[2000] 실시예 238. 3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-N-(6-메톡시피리딘-3-일)퀴놀린-2-아민



[2001]

[2002] 단계1: 4-(2-클로로퀴놀린-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민

[2003] 10mL 반응 바이알에 4-요오도-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(0.36g, 0.75mmol, 실시예 115), 2-클로로퀴놀린-3-일보론산(0.31g, 1.50mmol, 공급원: Aldrich, 미국 미주리주 세인트 루이스 소재), 탄산나트륨(0.16g, 1.50mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(43mg, 0.04mmol, 공급원: Strem, 미국 매사추세츠주 뉴베리포트 소재), DME(4mL) 및 물(1mL)을 채웠다. 상기 바이알을 밀봉시키고, 몇 분 동안 아르곤으로 피징하였다. 상기 반응 혼합물을 90°C에서 5시간 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각시켰다. 상기 유기 상을 취하고, 상기 용매를 진공하에 제거하였다. 상기 미정제 물질을 실리카 겔의 플러그 상에 흡착시키고 CH₂Cl₂ 중의 0% 내지 1% 2M NH₃·MeOH의 구배로 용출시키면서 레디셍 예비-충진된 실리카 겔 컬럼(12g)을 통한 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 상기 표제 화합물을 황색 고체(90% 순도)로서 수득하고, 추가의 정제 없이 사용하였다. m/z(ESI, 양이온) 511.8(M+H)⁺.

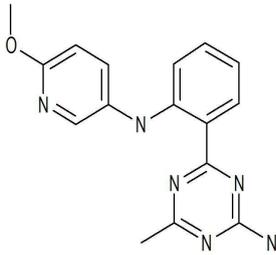
[2004] 단계 2: 3-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-N-(6-메톡시피리딘-3-일)퀴놀린-2-아민

[2005] THF(3mL) 중의 5-아미노-2-메톡시피리딘(0.08mL, 0.61mmol, 공급원: Aldrich, 미국 미주리주 세인트 루이스 소재) 및 4-(2-클로로퀴놀린-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(210mg, 0.410mmol)의 혼합물을 0°C로 냉각시키고, LiHMDS(THF 중의 1M, 1.23mL, 1.23mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 0°C에서 1시간 동안 교반하고 NH₄Cl(5mL)의 수성 포화 용액으로 희석하고 EtOAc(20mL)로 추출하였다. 상기 유기 추출물을 물로 세척하고 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 상기 용액을 여과하고 진공에서 농축시키고, 상기 잔류물은 실리카 겔의 플러그 상에 흡착시켰다. CH₂Cl₂ 중의 2% 내지 3% 2M NH₃·MeOH의 구배로 용출시키면서 레디셍 예비-충진된 실리카 겔 컬럼(12g)을 통해 크로마토그래피함으로써 정제하여 상기 표제 화합물을 옐로우 고체(65% 순도)로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다. m/z(ESI, 양이온) 599.8(M+H)⁺.

[2006] 단계 3: 3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-N-(6-메톡시피리딘-3-일)퀴놀린-2-아민

[2007] TFA(3mL) 중의 3-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-N-(6-메톡시피리딘-3-일)퀴놀린-2-아민(0.16g, 0.26mmol)의 용액을 두 방울의 트리플루오로메탄 설펜산으로 처리하였다. 상기 반응 혼합물을 90°C에서 18시간 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각시키며, 상기 용매를 진공에서 제거하였다. 페노메텍스 케미 니 컬럼(10μm, C18, 100Å, 150 x 30 mm, CH₃CN/H₂O 중의 0.1% TFA, 18분에 걸친 10% 내지 90%의 구배)을 사용하는 역상 제조용 HPLC에 의해 정제하여 3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-N-(6-메톡시피리딘-3-일)퀴놀린-2-아민(31mg, 0.09mmol, 33% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 11.99(br. s., 1 H); 9.33(s, 1 H); 8.88(br. s., 1 H); 8.42(d, J=7.43 Hz, 1 H); 7.77 - 8.09(m, 3 H); 7.67(br. s., 2 H); 7.33(br. s., 1 H); 6.87(d, J=8.80 Hz, 1 H); 3.87(s, 3 H); 2.49(s, 3H). m/z(ESI, 양이온) 359.9(M+H)⁺.

[2008] 실시예 239. 4-(2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)페닐)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민



[2009]

[2010] 단계 1: 4-(2-아미노페닐)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민

[2011] 20mL 반응 바이알에 2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)아닐린(0.31g, 1.42mmol, 공급원: Oakwood Products, 미국 사우스캐롤라이나주 웨스트 콜럼비아 소재), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(63mg, 0.06mmol, , 미국 매사추세츠주 뉴베리포트 소재), 4-클로로-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(0.42g, 1.10mmol), 탄산나트륨(0.29g, 2.73mmol), DME(5mL) 및 물(1.5mL)을 채웠다. 상기 바이알을 밀봉하고 아르곤으로 몇 분 동안 퍼징하였다. 상기 반응 혼합물을 90°C에서 2시간 동안 교반하고 실온으로 냉각시켰다. 상기 반응 혼합물을 물(10mL)로 희석시키며 EtOAc(20mL)로 추출하였다. 상기 유기 추출물을 물로 세척하고 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 상기 용액을 여과하고 진공에서 농축시켜 상기 미정제 물질을 수득하였다. 상기 미정제 물질을 실리카 겔 상에서 흡착하고, CH₂Cl₂ 중의 0% 내지 1% MeOH의 구배로 용출시키면서 레디셍 예비-충전된 실리카 겔 컬럼(40g)을 통한 크로마토그래피에 의해 정제하여 상기 표제 화합물을 담황색 오일로서 수득하였다. m/z(ESI, 양이온) 441.9(M+H)⁺.

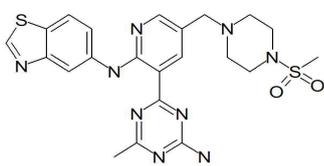
[2012] 단계 2: N,N-비스(4-메톡시벤질)-4-(2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)페닐)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민

[2013] DCM(15mL) 중의 4-(2-아미노페닐)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(0.54g, 1.22mmol), 구리 아세테이트(0.33g, 1.83mmol, 공급원: Aldrich, 미국 미주리주 세인트 루이스 소재), 6-메톡시피리딘-3-일 보론산(0.56 gm, 3.67mmol, 공급원: Boron Molecular, 미국 노스캐롤라이나주 리서치 트라이앵글 파크 소재) 및 디이소프로필에틸아민(0.85mL, 4.89mmol)의 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하고 셀라이트®(규조토)의 패드를 통해 여과하며, 상기 용매를 진공에서 제거하였다. 상기 미정제 물질을 CH₂Cl₂ 중의 0% 내지 2% 2M NH₃·MeOH의 구배로 용출시키면서 레디셍 예비-충전된 실리카 겔 컬럼(40g)을 통한 크로마토그래피에 의해 정제하여 상기 표제 화합물을 암황색 오일로서 수득하였다. m/z(ESI, 양이온) 548.8(M+H)⁺.

[2014] 단계 3: 4-(2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)페닐)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민

[2015] TFA(3mL) 중의 N,N-비스(4-메톡시벤질)-4-(2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)페닐)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(0.38g, 0.70mmol)의 용액을 몇 방울의 트리플루오로메탄 설펜산으로 처리하고 80°C에서 3시간 동안 가열하였다. 상기 용매를 진공에서 제거하고, 상기 잔류물을 페노메넥스 게미니 컬럼(10μm, C18, 100Å, 150 x 30 mm, MeCN/H₂O 중의 0.1% TFA의 구배)을 사용하는 역상 제조용 HPLC에 의해 정제하여 4-(2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)페닐)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(47mg, 0.15mmol, 22% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 10.92(s, 1 H); 8.44(dd, J=8.12, 1.66 Hz, 1 H); 8.12(d, J=2.74 Hz, 1 H); 7.68(dd, J=8.80, 2.74 Hz, 2 H); 7.53(br. s., 1 H); 7.28(ddd, J=8.46, 6.99, 1.57 Hz, 1 H); 6.88(dd, J=12.81, 8.51 Hz, 2 H); 6.69 - 6.82(m, 1 H); 3.86(s, 3 H); 2.38(s, 3 H). m/z(ESI, 양이온) 309.0(M+H)⁺.

[2016] 실시예 240. N-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-((4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메틸)피리딘-2-일)벤조[d]티아졸-5-아민



[2017]

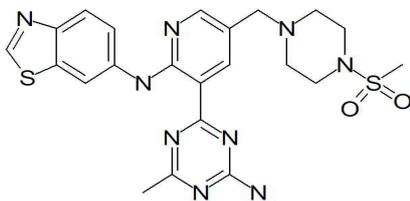
[2018] 단계 1: N-(3-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-((4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메틸)피리딘-2-일)벤조[d]티아졸-5-아민

[2019] 0°C에서 THF(1.0mL) 중의 4-(2-플루오로-5-((4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메틸)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(실시예 128; 60.0mg, 0.097mmol) 및 벤조[d]티아졸-5-아민(29.0mg, 0.193mmol)(공급원: Maybridge, 영국 트레빌레 소재)의 혼합물을 시린지를 통해 LiHMDS(THF 중의 1.0M, 공급원: Aldrich, 미국 미주리주 세인트 루이스 소재)(483 μ l, 0.483mmol)로 한 방울씩 첨가하여 처리하였다. 상기 반응물을 0°C에서 15분 동안 교반한 다음, 포화 수성 NH₄Cl(3mL)로 킨칭하였다. 상기 수성층을 EtOAc(3x20mL)로 추출하고, 상기 조합된 유기층들을 건조시키며(MgSO₄) 여과하고 진공에서 농축시켰다. 상기 잔류물을 1% MeOH를 함유하는 DCM 중의 10-35% EtOAc의 구배로 용출시키면서 실리카 상에서 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 N-(3-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-((4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메틸)피리딘-2-일)벤조[d]티아졸-5-아민(51.0mg, 0.068mmol, 70.3% 수율)을 오렌지색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 9.16(1 H, br. s.); 8.99(1 H, s); 8.40 - 8.54(2 H, m); 7.84(1 H, d, J=8.8 Hz); 7.58(1 H, d, J=8.6 Hz); 7.12 - 7.25(4 H, m); 6.77 - 6.92(4 H, m); 4.93(2 H, s); 4.89(2 H, s); 4.15(2 H, s); 3.79(12 H, d, J=18.0 Hz); 3.35 - 3.51(2 H, m); 2.87 - 2.97(2 H, m); 2.85(3 H, s); 2.69(3 H, s). m/z(ESI, positive ion) 752(M+H)⁺.

[2020] 단계 2: N-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-((4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메틸)피리딘-2-일)벤조[d]티아졸-5-아민

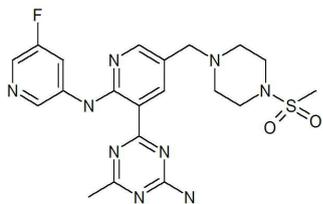
[2021] 마이크로파 바이알(5mL)에 트리플루오로아세트산(공급원: Aldrich, 미국 미주리주 세인트 루이스 소재)(1.50mL, 20.19mmol) 중의 N-(3-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-((4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메틸)피리딘-2-일)벤조[d]티아졸-5-아민(45.0mg, 0.060mmol)을 채웠다. 상기 혼합물을 마이크로파에서 120°C에서 45분 동안 가열하고, 상기 용매를 진공에서 제거하였다. 상기 잔류물을 페노메닉스 케미니 컬럼(5 μ m, C18, 100Å, 150 x 30 mm, 45mL/min의 총 유속으로 30분에 걸친 10% 내지 55% MeCN /0.1% TFA를 갖는 물로 용출)을 사용하는 역상 제조용 HPLC로 정제하여 용매 제거 및 중화 후 N-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-((4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메틸)피리딘-2-일)벤조[d]티아졸-5-아민(16.0mg, 0.031mmol, 52.3% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO) δ 12.23(1 H, s); 9.35(1 H, s); 8.90(1 H, d, J=1.8 Hz); 8.76(1 H, d, J=2.0 Hz); 8.34(1 H, d, J=2.0 Hz); 8.06(1 H, d, J=8.8 Hz); 7.91(1 H, br. s.); 7.72 - 7.86(2 H, m); 3.53(2 H, s); 3.12(4 H, d, J=4.1 Hz); 2.87(3 H, s); 2.48(7 H, br. s.). m/z(ESI, 양이온) 512(M+H)⁺.

[2022] 실시예 241. N-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-((4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메틸)피리딘-2-일)벤조[d]티아졸-6-아민



[2023] 상기 표제 화합물은 단계 1에서 벤조[d]티아졸-6-아민을 사용하여 실시예 240에 기술된 바와 유사한 방식으로 제조하고, 황색 고체로서 분리하였다. ¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO) δ 12.30(1 H, s); 9.21(1 H, s); 8.87(1 H, d, J=1.4 Hz); 8.76(1 H, d, J=2.0 Hz); 8.33(1 H, d, J=2.2 Hz); 8.01(1 H, d, J=8.8 Hz); 7.90(2 H, dd, J=9.3, 1.7 Hz); 7.79(1 H, br. s.); 3.52(2 H, s); 3.12(4 H, br. s.); 2.87(3 H, s); 2.48(7 H, br. s.). m/z(ESI, 양이온) 512(M+H)⁺.

[2025] 실시예 242. 4-(2-(5-플루오로피리딘-3-일아미노)-5-((4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민



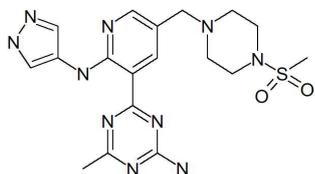
[2026]

[2027]

상기 표제 화합물은 단계 1에서 3-아미노-5-플루오로피리딘(공급원: SynChem, 미국 일리노이주 엘크 그로브 빌리지 소재)을 사용하여 실시예 240에 기술된 바와 유사한 방식으로 제조하고, 황색 고체로서 분리하였다. ^1H NMR(400 MHz, d_6 -DMSO) δ 12.33(1 H, s); 8.82(1 H, s); 8.77(1 H, s); 8.56(1 H, d, $J=12.1$ Hz); 8.35(1 H, s); 8.17(1 H, d, $J=2.0$ Hz); 7.97(1 H, br. s.); 7.81(1 H, br. s.); 3.54(2 H, s); 3.12(4 H, br. s.); 2.87(3 H, s); 2.46(7 H, br. s.). m/z (ESI, 양이온) 474(M+H) $^+$.

[2028]

실시예 243. 4-(2-(1H-피라졸-4-일아미노)-5-((4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민



[2029]

[2030]

단계 1: 1-(4-메톡시벤질)-4-니트로-1H-피라졸

[2031]

DMF(5mL) 중의 4-니트로-1H-피라졸(500mg, 4.42mmol; 공급원: Bionet Research, 영국 콘월 소재)의 용액을 탄산칼륨(400 μ l, 6.63mmol) 및 4-메톡시벤질 클로라이드(600 μ l, 4.42mmol)로 처리하였다. 상기 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, DCM(200mL)으로 희석하고 물(4 x 40mL)로 세척하였다. 이어서, 유기 층을 건조시키고(MgSO_4) 여과하며 진공에서 농축시켜 상기 미정제 생성물을 수득하고 이를 추가의 정제 없이 후속 단계에서 사용하였다.

[2032]

단계 2: 1-(4-메톡시벤질)-1H-피라졸-4-아민

[2033]

밀봉관(125mL) 내의 EtOH(25mL) 및 포화 수성 NH_4Cl (15mL) 중의 1-(4-메톡시벤질)-4-니트로-1H-피라졸(1031mg, 4.42mmol)의 용액을 철(1234mg, 22.10mmol, 공급원: Aldrich, 미국 미주리주 세인트 루이스 소재)로 처리하였다. 상기 혼합물을 105 $^\circ\text{C}$ 에서 1시간 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각시켰다. 상기 혼합물을 EtOAc(200mL)로 희석하고 및 셀라이트[®](규조토)의 플러그를 통해 여과하였다. 상기 여과물을 분리하고, 상기 유기층을 건조시키며(MgSO_4) 여과하고 진공에서 농축시켰다. 상기 잔류물을 실리카 겔의 플러그(DCM:EtOAc: MeOH=25:25:1로 용출)를 통해 여과하여 1-(4-메톡시벤질)-1H-피라졸-4-아민(560mg, 2.76mmol, 62.3% 수율)을 갈색 고체로서 수득하였다. m/z (ESI, 양이온) 204(M+H) $^+$.

[2034]

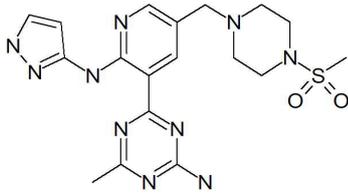
단계 3: 4-(2-(1H-피라졸-4-일아미노)-5-((4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민

[2035]

상기 표제 화합물은 단계 1에서 1-(4-메톡시벤질)-1H-피라졸-4-아민을 사용하여 실시예 240에 기술된 바와 유사한 방식으로 제조하고, 황색 고체로서 분리하였다. ^1H NMR(400 MHz, d_6 -DMSO) δ 12.46(1 H, br. s.); 11.59(1 H, s); 8.67(1 H, d, $J=2.0$ Hz); 8.24(1 H, d, $J=2.2$ Hz); 7.92 - 8.07(2 H, m); 7.83(1 H, br. s.); 7.69(1 H, br. s.); 3.47(2 H, s); 3.11(4 H, br. s.); 2.86(3 H, s); 2.46 - 2.48(4 H, m); 2.43(3 H, s). m/z (ESI, 양이온) 445(M+H) $^+$.

[2036]

실시예 244. 4-(2-(1H-피라졸-3-일아미노)-5-((4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민



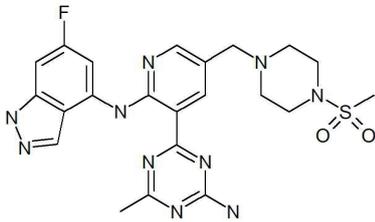
[2037]

[2038]

상기 표제 화합물은 단계 1에서 1-(4-메톡시벤질)-1H-피라졸-3-아민(단계 1에서 3-니트로-1H-피라졸(공급원: Maybridge, 영국 트레빌레트 소재)을 사용하여 실시예 243에서 기술된 바와 유사한 방식으로 제조)을 사용하여 실시예 243에 기술된 바와 유사한 방식으로 제조하고, 황색 고체로서 분리하였다. ¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO) δ 12.21(1 H, d, J=1.0 Hz); 12.04(1 H, s); 8.67(1 H, s); 8.23(1 H, s); 7.69(2 H, br. s.); 7.62(1 H, s); 6.76(1 H, s); 3.47(2 H, s); 3.10(4 H, br. s.); 2.87(3 H, s); 2.46 - 2.49(4 H, m); 2.44(3 H, s). m/z(ESI, 양이온) 445(M+H)⁺.

[2039]

실시예 245. N-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-((4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메틸)피리딘-2-일)-6-플루오로-1H-인다졸-4-아민



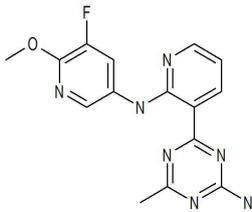
[2040]

[2041]

상기 표제 화합물은 단계 1에서 6-플루오로-1-(4-메톡시벤질)-1H-인다졸-4-아민(단계 1에서 6-플루오로-4-니트로-1H-인다졸(공급원: Aldrich, 미국 미주리주 세인트 루이스 소재)을 사용하여 실시예 243에서 기술된 바와 유사한 방식으로 제조)을 사용하여 실시예 240에 기술된 바와 유사한 방식으로 제조하고, 황색 고체로서 분리하였다. ¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO) δ 13.19(1 H, br. s.); 12.51(1 H, s); 8.77(1 H, s); 8.41(1 H, s); 8.15 - 8.29(2 H, m); 7.83(2 H, br. s.); 6.90(1 H, d, J=8.8 Hz); 3.55(2 H, s); 3.12(4 H, br. s.); 2.87(3 H, s); 2.59(4 H, s). m/z(ESI, 양이온) 513(M+H)⁺.

[2042]

실시예 246. 4-(2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민



[2043]

[2044]

단계 1: 4-(2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민

[2045]

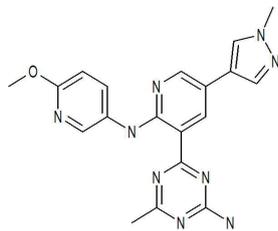
5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-아민(87mg, 0.613mmol)(공급원: Anichem) 및 4-(2-(플루오로피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(실시예 52; 182mg, 0.409mmol)을 함유하는 THF(3mL)의 용액을 빙욕 중에서 0°C로 냉각시키고, 1M LiHMDS(1.226mL, 1.226mmol)로 한 방울씩 첨가하여 처리하였다. 상기 용액을 이 온도에서 1.5시간 동안 교반하고 NH₄Cl의 포화 용액으로 킨칭하였다. 상기 생성물을 EtOAc(15mL)로 추출하고 MgSO₄ 상에서 건조시키며 여과하고 농축시켜 미정제 4-(2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(269.7mg, 0.475mmol)을 밝은 황색 무정형 고체로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 후속 단계에서 사용하였다. m/z(ESI, 양이온) 568.0(M+H)⁺. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 11.94(1 H, s); 8.82(1 H, dd, J=7.8, 2.0 Hz); 8.29(1 H, dd, J=4.8, 2.1 Hz); 8.05(1 H, dd, J=12.3, 2.2 Hz); 7.97(1 H, d, J=2.3 Hz); 7.20(4 H, dd, J=10.6, 8.6 Hz); 6.86(4 H, t, J=9.0 Hz); 6.78(1 H, dd, J=7.8, 4.7 Hz); 4.84(2 H, br. s.); 4.83(2 H, br. s.); 4.01(3 H, s); 3.81(3 H, s); 3.79(3

H, s); 2.58(3 H, s).

[2046] 단계 2: 4-(2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민

[2047] 4-(2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(232mg, 0.409mmol)을 TFA(8.0mL)(공급원: Aldrich)로 처리하고 75°C에서 환류 응축기로 17시간 동안 가열하였다. 상기 TFA를 진공에서 제거하고, 상기 미정제 생성물을 MeOH 중에서 2M NH₃으로 처리하여 현탁액을 생성시키고, 이를 여과하고 물로 세척하여 상기 목적하는 생성물을 약 80% 순도로 수득하였다. 이어서, 이를 MeOH 중에 재현탁시키고 여과하며 1N NaOH(수성), MeOH 및 헥산으로 세척하고 건조시켜 올리브색 무정형 고체를 수득하였다. 이를 ISCO(12 g 컬럼, 1-25% DCM 중의 MeOH) 상에서 추가로 정제시켜 4-(2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(68.6mg, 0.210mmol, 51.3% 수율)을 섬유상 황색 무정형 고체로서 수득하였다. m/z(ESI, 양이온) 328.1(M+H)⁺. ¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO) δ 11.95(1 H, s); 8.80(1 H, dd, J=7.8, 2.0 Hz); 8.42(1 H, d, J=2.3 Hz); 8.33 - 8.40(2 H, m); 7.91(1 H, br. s.); 7.77(1 H, br. s.); 6.94(1 H, dd, J=7.8, 4.7 Hz); 3.94(3 H, s); 2.43(3 H, s).

[2048] 실시예 247. 4-(2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민



[2049]

[2050] 단계 1: 4-(5-클로로-2-플루오로피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민

[2051] EtOH(15mL) 및 물(1.5mL) 중의 5-클로로-2-플루오로피리딘-3-일보론산(454mg, 2.59mmol)(Combi-Blocks Inc.), 4-클로로-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(950mg, 2.468mmol), Amphos 2(87mg, 0.123mmol) 및 칼륨 아세테이트(744mg, 7.58mmol)(공급원: Aldrich)의 혼합물을 아르곤으로 퍼징시키고 마이크로로파 반응기에서 100°C에서 30분 동안 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 농축시켜 EtOH를 제거하고 물(20mL) 및 EtOAc(20mL)에 분배하였다. 상기 수성 상을 EtOAc(20mL)로 추가로 추출하였다. 상기 조합된 유기 상들을 포화 수성 염화나트륨(40mL)으로 세척하였다. 상기 유기 상을 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하며 농축시켰다. 상기 미정제 생성물을 ISCO(40 g 컬럼, 용출제: 헥산 중의 30-80% EtOAc) 상에서 정제하여 4-(5-클로로-2-플루오로피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(913mg, 1.902mmol, 77% 수율)을 담황색 점착성 고체로서 수득하였다. 상기 물질을 후속 단계에서 추가의 정제 없이 사용하였다. m/z(ESI, 양이온) 480.1(M+H)⁺. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 8.53(1 H, dd, J=7.9, 2.6 Hz); 8.25(1 H, dd, J=2.6, 1.3 Hz); 7.21(4 H, d, J=8.6 Hz); 6.80 - 6.90(4 H, m); 4.82(2 H, s); 4.80(2 H, s); 3.81(3 H, s); 3.80(3 H, s); 2.54(3 H, s).

[2052] 단계 2: 4-(5-클로로-2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민

[2053] THF(15mL) 중의 6-메톡시피리딘-3-아민(354mg, 2.85mmol)(공급원: Aldrich) 및 4-(5-클로로-2-플루오로피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(913mg, 1.902mmol)의 용액을 빙욕 중에서 0°C로 냉각시키고 1M LiHMDS(5.71mL, 5.71mmol)로 한 방울씩 첨가하여 처리하였다. 이 온도에서 1시간 동안 교반한 후, 상기 반응 혼합물을 0°C에서 NH₄Cl의 포화 용액으로 퀀칭하고 EtOAc(50mL)로 추출하며 MgSO₄ 상에서 건조시키고 여과하며 농축시켰다. ISCO(40g 컬럼, 헥산 중의 20 내지 100% EtOAc) 상에서 정제하여 4-(5-클로로-2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(717.3mg, 1.228mmol, 64.6% 수율)을 밝은 황색 결정질 고체로서 수득하였다. m/z(ESI, 양이온) 584.1(M+H)⁺. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 11.65(1 H, s); 8.73(1 H, d, J=2.7 Hz); 8.26(1 H, d, J=2.7 Hz); 8.19(1 H, d, J=2.7 Hz); 7.83(1 H, dd, J=8.8, 2.7 Hz); 7.19(4 H, dd, J=16.2, 8.6 Hz); 6.86(4 H, dd, J=10.4, 8.8 Hz); 6.70(1 H, d, J=8.8 Hz); 4.86(2 H, s); 4.81(2 H, s); 3.93(3 H, s); 3.81(3 H, s); 3.79(3 H, s); 2.57(3

H, s).

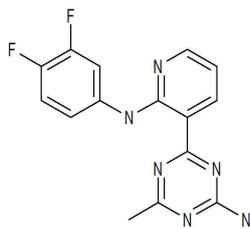
[2054] 단계 3: N,N-비스(4-메톡시벤질)-4-(2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민

[2055] 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(41.5mg, 0.199mmol)(공급원: Aldrich), 4-(5-클로로-2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(97mg, 0.166mmol), Pd₂dba₃(6.08mg, 6.64 μmol)(공급원: Strem Chemicals) 및 2-(디사이클로헥실포스포노)-2',4',6', -트리-*i*-프로필-1,1'-비페닐(6.33mg, 0.013mmol)(공급원: Strem Chemicals)의 혼합물을 아르곤으로 퍼징하고 디옥산(2mL) 및 1M 수성 탄산나트륨(0.415mL, 0.415mmol)으로 처리하며 마이크로파에서 140°C에서 30분 동안 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 1N NaOH로 처리하고 EtOAc(30mL)로 추출하며 염수로 세척하고 MgSO₄ 상에서 건조시키고 여과하며 농축시켜 N,N-비스(4-메톡시벤질)-4-(2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(140mg, 0.222mmol)을 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 후속 단계에서 사용하였다. m/z(ESI, 양이온) 630.0(M+H)⁺. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 11.60(1 H, s); 8.83(1 H, d, J=2.5 Hz); 8.41(1 H, d, J=2.5 Hz); 8.27(1 H, d, J=2.7 Hz); 7.89(1 H, dd, J=8.8, 2.7 Hz); 7.68(1 H, s); 7.52(1 H, s); 7.21(4 H, dd, J=13.5, 8.6 Hz); 6.86(4 H, dd, J=13.1, 8.6 Hz); 6.71(1 H, d, J=9.0 Hz); 4.88(2 H, s); 4.82(2 H, s); 3.93(3 H, s); 3.93(3 H, s); 3.81(3 H, s); 3.78(3 H, s); 2.59(3 H, s).

[2056] 단계 4: 4-(2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민

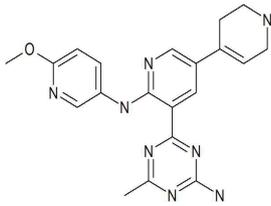
[2057] N,N-비스(4-메톡시벤질)-4-(2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(140mg, 0.222mmol)을 TFA(10mL)로 처리하고, 80°C에서 환류 응축기로 18시간 동안 가열하였다. 상기 TFA를 진공에서 제거하고, 상기 잔류물을 MeOH 중의 2M NH₃로 처리하여 pH 7이 되게 하고 실리카 겔로 무수 층전시켰다. ISCO(12g 컬럼, DCM 중의 1-20% MeOH) 상에서 정제하여 4-(2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(71.7mg, 0.184mmol, 83% 수율)을 오렌지색 결정질 고체로서 수득하였다. m/z(ESI, 양이온) 390.0(M+H)⁺. ¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO) δ 11.69(1 H, s); 8.87(1 H, d, J=2.5 Hz); 8.55(2 H, t, J=3.1 Hz); 8.18(1 H, dd, J=8.8, 2.7 Hz); 8.12(1 H, s); 7.90(1 H, s); 7.82(1 H, s); 7.77(1 H, s); 6.84(1 H, d, J=8.8 Hz); 3.88(3 H, s); 3.85(3 H, s); 2.46(3 H, s).

[2058] 실시예 248. 4-(2-(5,6-디플루오로피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민



[2059] 상기 표제 화합물은 4-(2-플루오로피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민 및 3,4-디플루오로아닐린(공급원: Aldrich)을 사용하여 실시예 246에 기술된 바와 유사한 방식으로 제조하고, 오렌지색 무정형 고체(59%)로서 분리하였다. m/z(ESI, 양이온) 315.0(M+H)⁺. ¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO) δ 12.11(1 H, s); 8.80(1 H, dd, J=7.8, 2.0 Hz); 8.39(1 H, dd, J=4.7, 2.0 Hz); 8.19(1 H, ddd, J=13.8, 7.5, 2.5 Hz); 7.89(1 H, br. s.); 7.78(1 H, br. s.); 7.55 - 7.62(1 H, m); 7.32 - 7.41(1 H, m); 6.97(1 H, dd, J=7.8, 4.7 Hz); 2.44(3 H, s).

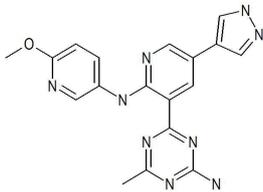
[2061] 실시예 249. 4-(2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민



[2062]

[2063] 상기 표제 화합물은 4-(5-클로로-2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민 및 3급-부틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-5,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트를 사용하여 실시예 247에 기술된 바와 유사한 방식으로 제조하고, 밝은 황색 무정형 고체(13%)로서 분리하였다. m/z (ESI, 양이온) 391.1(M+H)⁺. ¹H NMR(400 MHz, d6-DMSO) δ 11.74(1 H, br. s.); 8.81(1 H, br. s.); 8.54(1 H, br. s.); 8.40(1 H, br. s.); 8.17(1 H, br. s.); 7.88(1 H, br. s.); 7.73(1 H, br. s.); 6.83(1 H, br. s.); 6.17(1 H, d, J=1.0 Hz); 3.84(3 H, s); 2.93(2 H, br. s.); 2.44(4 H, br. s.); 1.56(4 H, s).

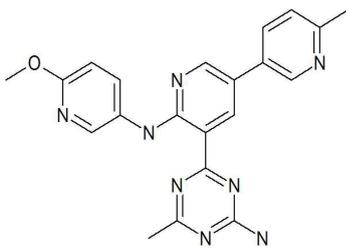
[2064] 실시예 250. 4-(2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민



[2065]

[2066] 상기 표제 화합물은 4-(5-클로로-2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민 및 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(공급원: Strem Chemicals)을 사용하여 실시예 247에 기술된 바와 유사한 방식으로 제조하고, 오렌지색 무정형 고체(95%)로서 분리하였다. m/z (ESI, 양이온) 376.1(M+H)⁺. ¹H NMR(400 MHz, d6-DMSO) δ 12.98(1 H, br. s.); 11.70(1 H, s); 8.89(1 H, br. s.); 8.59(2 H, br. s.); 8.17(2 H, br. s.); 7.87(2 H, br. s.); 7.74(1 H, br. s.); 6.84(1 H, s); 3.85(3 H, s); 2.46(3 H, br. s.).

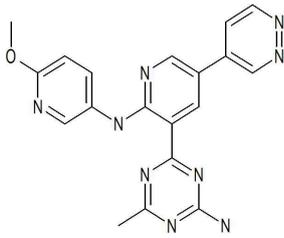
[2067] 실시예 251. 5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-N-(6-메톡시피리딘-3-일)-6'-메틸-3,3'-비피리딘-6-아민



[2068]

[2069] 상기 표제 화합물은 4-(5-클로로-2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민 및 6-메틸피리딘-3-일보론산(40.5mg, 0.296mmol)(공급원: Frontier Scientific)을 사용하여 실시예 247에 기술된 바와 유사한 방식으로 제조하고, 황색 결정질 고체(56%)로서 분리하였다. m/z (ESI, 양이온) 401.0(M+H)⁺. ¹H NMR(400 MHz, d6-DMSO) δ 11.85(1 H, s); 9.03(1 H, d, J=2.7 Hz); 8.77(1 H, d, J=2.2 Hz); 8.67(1 H, d, J=2.5 Hz); 8.56(1 H, d, J=2.7 Hz); 8.20(1 H, dd, J=8.8, 2.7 Hz); 7.99(1 H, dd, J=8.1, 2.2 Hz); 7.91(1 H, br. s.); 7.77(1 H, br. s.); 7.38(1 H, d, J=8.2 Hz); 6.85(1 H, d, J=8.8 Hz); 3.86(3 H, s); 2.52(3 H, s); 2.46(3 H, s).

[2070] 실시예 252. 4-(2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(피리다진-4-일)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민



[2071]

[2072]

단계 1: N,N-비스(4-메톡시벤질)-4-(2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(피리다진-4-일)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민

[2073]

4-(5-클로로-2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(190mg, 0.325mmol), 디사이클로헥실(2',4',6'-트리이소프로필비페닐-2-일)포스핀(15.51mg, 0.033mmol)(공급원: Strem Chemicals), 트리스(디벤질리텐아세톤)디팔라듐(0)(14.89mg, 0.016mmol)(공급원: Strem Chemicals) 및 4-(트리부틸스탈닐)피리다진(156mg, 0.423mmol)(공급원:Synthonix)을 바이알 내에 계량 공급하고 아르곤으로 퍼징한 다음, 톨루엔(1.6mL)으로 처리하였다. 상기 바이알을 밀봉하고 오일 욕 중에서 110°C에서 21시간 동안 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 물로 처리하고 EtOAc(2x30mL)로 추출하며 염수(20mL)로 세척하고 MgSO₄ 상에서 건조시키며 여과하고 농축시켰다. 상기 잔류물을 ISCO 콤비플래쉬 콤파넨(12g 컬럼, 헥산 중의 20-100% EtOAc)을 사용하는 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 N,N-비스(4-메톡시벤질)-4-(2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(피리다진-4-일)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(157.1mg, 0.250mmol, 77% 수율)을 밝은 황색 결정질 고체로서 수득하였다. m/z(ESI, 양이온) 628.0(M+H)⁺. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 11.96(1 H, s); 9.44(1 H, d, J=1.4 Hz); 9.16(1 H, d, J=5.1 Hz); 9.10(1 H, d, J=2.7 Hz); 8.64(1 H, d, J=2.7 Hz); 8.30(1 H, d, J=2.5 Hz); 7.88(1 H, dd, J=8.7, 2.6 Hz); 7.58(1 H, dd, J=5.4, 2.6 Hz); 7.23(2 H, d, J=8.6 Hz); 7.17(2 H, d, J=8.8 Hz); 6.87(4 H, dd, J=12.7, 8.6 Hz); 6.75(1 H, d, J=8.8 Hz); 4.91(2 H, s); 4.83(2 H, s); 3.95(3 H, s); 3.81(3 H, s); 3.78(3 H, s); 2.62(3 H, s).

[2074]

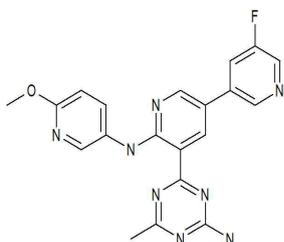
단계 2: 4-(2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(피리다진-4-일)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민

[2075]

N,N-비스(4-메톡시벤질)-4-(2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(피리다진-4-일)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(140mg, 0.223mmol)을 TFA(10mL)로 처리하고, 환류 응축기를 장착하고 80°C에서 15시간 동안 가열하였다. 상기 TFA를 진공에서 제거하고, 상기 잔류물을 NaHCO₃의 빙냉 포화 용액 내로 피펫팅하여 황색 현탁액을 생성시키고, 이를 소결 유리 프리트 상에서 여과에 의해 수집하였다. 상기 생성된 황색 고체를 물, 및 실리카 겔 상의 무수 충전된 MeOH로 세척하고 상기 ISCO(12g 컬럼, DCM 중의 1-40% MeOH(DCM 중의 MeOH 중의 25% 2M NH₃으로도 시도됨)) 상에서의 정제 시도는 상기 목적하는 생성물을 실리카 겔로부터 유리시킬 수 없다. 상기 실리카 겔을 DMSO(20mL)로 세척하고 0.45μm 아크로디스크를 통해 여과하며, 상기 DMSO를 주말 내내 제네박에서 제거하여 4-(2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(피리다진-4-일)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(9.5mg, 0.025mmol, 10.99% 수율)을 밝은 황색 무정형 고체로서 수득하였다. m/z(ESI, 양이온) 388.1(M+H)⁺. ¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO) δ 11.99(1 H, s); 9.66(1 H, s); 9.25(1 H, s); 9.21(1 H, d, J=2.3 Hz); 8.91(1 H, d, J=2.3 Hz); 8.55(1 H, d, J=2.7 Hz); 8.16 - 8.20(1 H, m); 7.98 - 8.02(1 H, m); 7.92(1 H, s); 7.81(1 H, s); 6.88(1 H, d, J=8.8 Hz); 3.87(3 H, s); 2.54(3 H, s).

[2076]

실시예 253. 5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5'-플루오로-N-(6-메톡시피리딘-3-일)-3,3'-비피리딘-6-아민



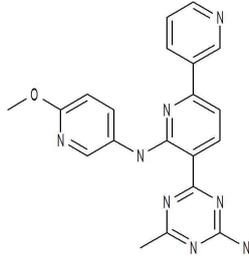
[2077]

[2078]

상기 표제 화합물은 4-(5-클로로-2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-

1,3,5-트리아진-2-아민 및 5-플루오로피리딘-3-일보론산(공급원: Combi-Blocks Inc.)을 사용하여 실시예 247에 기술된 바와 유사한 방식으로 제조 하고, 오렌지색 결정질 고체(22%)로서 분리하였다. m/z(ESI, 양이온) 405.0(M+H)⁺. ¹H NMR(400 MHz, d6-DMSO) δ 11.90(1 H, s); 9.09(1 H, d, J=2.7 Hz); 8.80(1 H, s); 8.75(1 H, d, J=2.7 Hz); 8.56(2 H, t, J=2.5 Hz); 8.19(1 H, dd, J=8.9, 2.8 Hz); 8.10(1 H, br. s.); 7.92(1 H, br. s.); 7.77(1 H, br. s.); 6.86(1 H, d, J=9.0 Hz); 3.86(3 H, s), 2.47(3 H, s).

[2079] 실시예 254. 5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-N-(6-메톡시피리딘-3-일)-2,3'-비피리딘-6-아민



[2080]

[2081] 단계 1: 6-플루오로-2,3'-비피리딘

[2082] 2-클로로-6-플루오로-피리딘(0.436mL, 3.31mmol)(공급원: Oakwood,), 3-피리딜보론산(448mg, 3.65mmol)(공급원: Combi-Blocks Inc.) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(77mg, 0.066mmol)(공급원: Strem Chemicals)의 혼합물을 아르곤으로 퍼징하고, 디옥산(10mL) 및 탄산나트륨의 1M 용액(4.97mL, 4.97mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 마이크로파에서 110°C에서 30분 동안 가열하였다. 상기 냉각된 반응 혼합물을 1N NaOH로 처리하고 EtOAc(30mL)로 추출하며 염수로 세척하고 MgSO₄ 상에서 건조시키며 여과하고 농축시켰다. ISCO(12 g 컬럼, 헥산 중의 70-100% EtOAc) 상에서 정제하여 6-플루오로-2,3'-비피리딘(581mg, 3.34mmol, 99% 수율)을 담황색 결정질 고체로서 수득하였다. m/z(ESI, 양이온) 175.1(M+H)⁺. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 9.20(1 H, d, J=1.6 Hz); 8.67(1 H, d, J=3.9 Hz); 8.34(1 H, d, J=8.0 Hz); 7.90(1 H, q, J=8.0 Hz); 7.67(1 H, dd, J=7.5, 2.4 Hz); 7.42(1 H, dd, J=7.9, 4.8 Hz); 6.94(1 H, dd, J=8.0, 2.9 Hz).

[2083] 단계 2: 6-플루오로-2,3'-비피리딘-5-일보론산

[2084] THF(4mL) 중의 디소프로필아민(0.531mL, 3.79mmol)(공급원: Aldrich)의 교반된 용액을 -40°C에서 헥산 중의 1.6 M n-부틸리튬(2.368mL, 3.79mmol)(공급원: Aldrich)으로 처리하고, 상기 담황색 용액을 1시간 동안 교반한 다음, -78°C로 냉각시켰다. THF(5mL) 중의 6-플루오로-2,3'-비피리딘(550mg, 3.16mmol)의 용액을 케놀라에 의해 2분에 걸쳐서 서서히 첨가하였다. 상기 생성된 밝은 오렌지색 용액을 -78°C에서 1.5시간 동안 교반한 다음, THF(4mL) 중의 트리소프로필 보레이트(1.089mL, 4.74mmol)(공급원: Aldrich)의 용액을 서서히 첨가하였다. 상기 생성된 혼합물을 -78°C에서 30분 동안 교반한 다음, 상기 냉각 욕을 제거하였다. 상기 반응 혼합물을 실온까지 가온한 후, 상기 황색 불균질 혼합물을 1N NaOH(수성)(10mL)로 퀴칭하고 30분 동안 교반하였다. 상기 분리된 수성층을 제거하고, 산성(pH 5 내지 약 6)이 될 때까지 5N HCl로 조심스럽게 산성화시키고, 상기 생성된 탁한 혼합물을 EtOAc(20mL)로 추출하였다. 대부분의 생성물이 상기 수성 상에 잔류하므로, 상기 물을 동결 건조기 상에서 밤새 제거하여, 염으로 오염된 백색 승털상 생성물을 생성시켰다. m/z(ESI, 양이온) 219.1(M+H)⁺. ¹H NMR(400 MHz, MeOH) δ 9.22(1 H, s); 8.62(1 H, d, J=4.5 Hz); 8.51(1 H, d, J=8.0 Hz); 8.12(1 H, t, J=7.9 Hz); 7.89(1 H, dd, J=7.3, 2.8 Hz); 7.59(1 H, dd, J=8.0, 4.9 Hz).

[2085] 단계 3: 4-(6-플루오로-2,3'-비피리딘-5-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민

[2086] 디옥산(12mL) 및 물(3.0mL) 중의 6-플루오로-2,3'-비피리딘-5-일보론산(555mg, 2.55mmol), 4-클로로-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(700mg, 1.819mmol), Amphos 2(64.4mg, 0.091mmol)(공급원: Aldrich) 및 칼륨 아세테이트(548mg, 5.58mmol)(공급원: Aldrich)의 혼합물을 아르곤으로 퍼징하며, 마이크로파 반응기에서 120°C에서 30분 동안 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 1N NaOH(15mL)로 처리하고 EtOAc(50mL)로 추출하며 염수로 세척하고 MgSO₄ 상에서 건조시키고 여과하며 농축시켰다. 상기 미정제 생성물을 ISCO(40g 컬럼, 헥산 중의 40 내지 100% EtOAc) 상에서 정제하여 4-(6-플루오로-2,3'-비피리딘-5-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(490.3mg, 0.938mmol, 51.6% 수율)을 밝은 황색 결정질 고체로서 수득하였다. m/z(ESI, 양이온) 523.0(M+H)⁺. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 9.26(1 H, d, J=1.8 Hz); 8.67 - 8.72(2 H, m);

8.40(1 H, dt, J=8.0, 2.0 Hz); 7.77(1 H, dd, J=7.8, 1.6 Hz); 7.43(1 H, dd, J=8.0, 5.3 Hz); 7.20 - 7.25(4 H, m); 6.83 - 6.90(4 H, m); 4.83(4 H, s); 3.82(3 H, s); 3.80(3 H, s); 2.56(3 H, s).

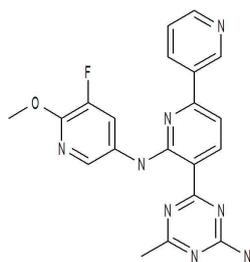
[2087] 단계 4: 5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-N-(6-메톡시피리딘-3-일)-2,3'-비피리딘-6-아민

[2088] THF(6.0mL) 중의 4-(6-플루오로-2,3'-비피리딘-5-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민 (230mg, 0.440mmol) 및 5-아미노-2-메톡시피리딘(0.082mL, 0.660mmol)(공급원: Aldrich)의 용액을 빙욕 중에서 0°C로 냉각시키고 1M LiHMDS(1.320mL, 1.320mmol)(공급원: Aldrich)로 처리하여 진자주색 용액을 생성시키고, 이를 0°C에서 30분 동안 교반하였다. 상기 반응물을 NH₄Cl의 포화 용액의 첨가에 의해 퀀칭하고 EtOAc(20mL)로 추출하며 염수로 세척하고 MgSO₄ 상에서 건조시키며 여과하고 농축시켰다. 상기 미정제 물질을 추가의 정제 없이 후속 단계에서 사용하였다. m/z(ESI, 양이온) 627.0(M+H)⁺. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 11.89(1 H, s); 9.25(1 H, d, J=1.6 Hz); 8.91(1 H, d, J=8.2 Hz); 8.64(1 H, dd, J=4.8, 1.7 Hz); 8.37(1 H, d, J=2.5 Hz); 8.31(1 H, dt, J=8.0, 2.0 Hz); 8.01(1 H, dd, J=8.9, 2.6 Hz); 7.66(1 H, d, J=2.7 Hz); 7.39(1 H, dd, J=7.8, 4.7 Hz); 7.18 - 7.25(4 H, m); 7.03(1 H, dd, J=8.6, 2.9 Hz); 6.82 - 6.91(4 H, m); 4.85(4 H, s); 3.86(3 H, s); 3.81(3 H, s); 3.79(3 H, s); 2.60(3 H, s).

[2089] 단계 5: 5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-N-(6-메톡시피리딘-3-일)-2,3'-비피리딘-6-아민

[2090] TFA(10mL) 중의 5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-N-(6-메톡시피리딘-3-일)-2,3'-비피리딘-6-아민(276mg, 0.440mmol)의 용액을 15시간 동안 75°C로 가열하였다. 약 80%의 TFA를 진공에서 제거하고, 상기 미정제 오일성 잔류물을 NaHCO₃의 빙냉 용액 내로 피펫팅하였다. 상기 생성된 현탁액을 여과에 의해 수집하고 물 및 MeOH로 세척하였다. 이어서, 상기 고체를 실리카 겔 상에서 무수-충전시키고 ISCO(12g 컬럼, 1-25% DCM 중의 MeOH) 상에서 정제하여 부분적으로 정제된 생성물을 수득하였다. 이를 MeOH 중에서 현탁시키고 여과하며, 상기 필터케이크를 실리카 겔로 무수 충전시키고 ISCO(12g 컬럼, DCM 중의 3-15% MeOH) 상에서 정제하여 5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-N-(6-메톡시피리딘-3-일)-2,3'-비피리딘-6-아민(17.2mg, 0.045mmol, 10.11% 수율)을 갈색 무정형 고체로서 수득하였다. m/z(ESI, 양이온) 387.0(M+H)⁺. ¹H NMR(400 MHz, d6-DMSO) δ 11.86(1 H, s); 9.26(1 H, d, J=2.0 Hz); 8.88(1 H, d, J=8.0 Hz); 8.66(2 H, d, J=2.9 Hz); 8.41(1 H, dt, J=8.1, 1.8 Hz); 8.21(1 H, dd, J=8.9, 2.6 Hz); 7.89(1 H, br. s.); 7.74(1 H, br. s.); 7.58(1 H, d, J=8.0 Hz); 7.52 - 7.56(1 H, m); 6.90(1 H, d, J=9.0 Hz); 3.87(3 H, s); 2.45(3 H, s).

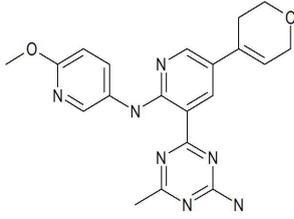
[2091] 실시예 255. 5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-N-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일)-2,3'-비피리딘-6-아민



[2092]

[2093] 상기 표제 화합물은 4-(6-플루오로-2,3'-비피리딘-5-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민 및 5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-아민(공급원: Anichem)을 사용하여 실시예 254에 기술된 바와 유사한 방식으로 제조하고 오렌지색 무정형 고체(5.7%)로서 분리하였다. m/z(ESI, 양이온) 405.0(M+H)⁺. ¹H NMR(400 MHz, d6-DMSO) δ 12.03(1 H, s); 9.27(1 H, d, J=2.0 Hz); 8.91(1 H, d, J=8.2 Hz); 8.67(1 H, dd, J=4.8, 1.5 Hz); 8.55(1 H, d, J=2.2 Hz); 8.39 - 8.43(1 H, m); 8.36(1 H, dd, J=12.7, 2.3 Hz); 7.93(1 H, br. s.); 7.79(1 H, br. s.); 7.62(1 H, d, J=8.2 Hz); 7.57(1 H, dd, J=7.9, 4.8 Hz); 3.96(3 H, s); 2.45(3 H, s).

[2094] 실시예 256. 4-(5-(3,6-디하이드로-2H-피란-4-일)-2-(6-메톡시피리딘-3-일)아미노)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민



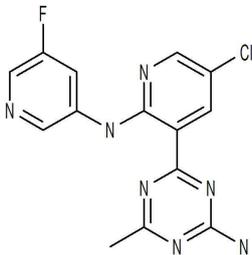
[2095]

[2096]

상기 표제 화합물은 4-(5-클로로-2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민 및 2-(3,6-디하이드로-2H-피란-4-일)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(공급원: Frontier Scientific)을 사용하여 실시예 247에 기술된 바와 유사한 방식으로 제조하고, 황색 무정형 고체(35%)로서 분리하였다. m/z(ESI, 양이온) 392.0(M+H)⁺. ¹H NMR(400 MHz, d6-DMSO) δ 11.76(1 H, s); 8.83(1 H, d, J=2.5 Hz); 8.54(1 H, d, J=2.7 Hz); 8.44(1 H, d, J=2.5 Hz); 8.17(1 H, dd, J=8.8, 2.7 Hz); 7.87(1 H, br. s.); 7.73(1 H, br. s.); 6.83(1 H, d, J=8.8 Hz); 6.22(1 H, br. s.); 4.24(2 H, d, J=2.5 Hz); 3.82 - 3.87(5 H, m); 2.47(2 H, m); 2.44(3 H, s).

[2097]

실시예 257. 4-(5-클로로-2-(5-플루오로피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민



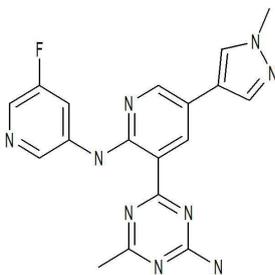
[2098]

[2099]

상기 표제 화합물은 4-(5-클로로-2-플루오로피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민 및 5-플루오로피리딘-3-아민(공급원: Matrix Scientific)을 사용하여 실시예 246에 기술된 바와 유사한 방식으로 제조하고 오렌지색 무정형 고체(10%)로서 분리하였다. m/z(ESI, 양이온) 332.0(M+H)⁺. ¹H NMR(400 MHz, d6-DMSO) δ 12.27(1 H, s); 8.77 - 8.84(2 H, m); 8.44 - 8.51(2 H, m); 8.21(1 H, d, J=2.5 Hz); 8.05(1 H, br. s.); 7.91(1 H, br. s.); 2.47(3 H, s).

[2100]

실시예 258. 4-(2-(5-플루오로피리딘-3-일아미노)-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민



[2101]

[2102]

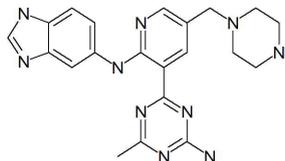
상기 표제 화합물은 4-(5-클로로-2-플루오로피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민 및 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(공급원: Aldrich)을 사용하여 실시예 247에 기술된 바와 유사한 방식으로 제조하고, 암갈색 무정형 고체(82%)로서 분리하였다. m/z(ESI, 양이온) 378.0(M+H)⁺. ¹H NMR(400 MHz, d6-DMSO) δ 12.27(1 H, br. s.); 8.93(1 H, br. s.); 8.84(1 H, br. s.); 8.71(1 H, br. s.); 8.58(1 H, br. s.); 8.17(2 H, br. s.); 8.00(1 H, br. s.); 7.87(2 H, br. s.); 3.90(3 H, br. s.); 2.50(3 H, s).

[2103]

실시예 259. 4-(2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)-6-(2-메톡시에톡시)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민

민 레지오이성체들의 혼합물을 사용하여 실시예 246에 기술된 바와 유사한 방식으로 제조하고, 황색 무정형 고체(5.5%)로서 분리하였다. m/z (ESI, 양이온) 495.2(M+H)⁺. ¹H NMR(400 MHz, d6-DMSO) δ 12.29(1 H, br. s.); 12.04(1 H, br. s.); 8.72(1 H, d, J=2.5 Hz); 8.39(1 H, br. s.); 8.25(1 H, d, J=2.3 Hz); 8.11(1 H, s); 7.80 - 7.86(1 H, m); 7.72(1 H, br. s.); 7.51(1 H, br. s.); 7.37(1 H, br. s.); 3.50(2 H, s); 3.11(4 H, d, J=4.5 Hz); 2.87(3 H, s); 2.50(4 H, s); 2.47(3 H, s).

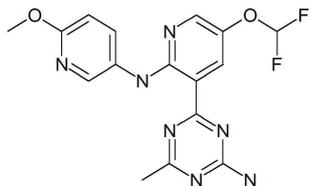
[2114] 실시예 261. N-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-(피페라진-1-일메틸)피리딘-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-5-아민



[2115]

[2116] 상기 표제 화합물은 N-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-((4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메틸)피리딘-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸-5-아민의 합성(실시예 260) 동안 형성되고, 황색 무정형 고체(3.1%)로서 분리하였다. m/z (ESI, 양이온) 417.2(M+H)⁺. ¹H NMR(400 MHz, d4-MeOH) δ 8.84(1 H, d, J=2.3 Hz); 8.23(1 H, d, J=1.6 Hz); 8.17(1 H, d, J=2.3 Hz); 8.08(1 H, s); 7.55(1 H, d, J=8.8 Hz); 7.36(1 H, dd, J=8.7, 1.7 Hz); 3.48(2 H, s); 2.83(4 H, t, J=4.9 Hz); 2.63(2 H, s); 2.49(6 H, s).

[2117] 실시예 262. 4-(5-(디플루오로메톡시)-2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민



[2118]

[2119] 단계 1: 5-(벤질옥시)-2-플루오로피리딘

[2120] DMF(12mL) 중의 2-플루오로-5-하이드록시피리딘(Combi-block)(1.00g, 8.84mmol)의 용액을 N₂하에 실온에서 광유 중의 수소화나트륨의 60% 분산액(공급원: Alfa-Aesar)(0.88g, 22.1mmol)으로 처리하였다. 40분 동안 교반한 후, 벤질 클로라이드(공급원: Aldrich)(3.05mL, 26.5mmol) 및 테트라부틸암모늄 요오다이드(공급원: Aldrich)(0.33g, 0.88mmol)를 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 추가로 2시간 동안 교반하였다. 물(2mL)을 첨가하여 상기 반응물을 퀀칭시키고, 상기 반응 혼합물을 EtOAc 및 포화 NaHCO₃에 분배하였다. 상기 수성층을 EtOAc(2x15mL)로 추출하였다. 상기 조합된 유기 추출물을 포화 NaHCO₃ 및 염수로 세척하고 MgSO₄ 상에서 건조시키며 농축시켰다. 상기 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(120g, 헥산 중의 10% 내지 20% 악톤)에 의해 정제하여 상기 생성물을 무색 액체(1.32g)로서 수득하였다. m/z (ESI, 양이온) 204.0(M+H)⁺. ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 7.91(br. s., 1 H); 7.32 - 7.51(m, 6 H); 6.86(dd, J=8.84, 3.29 Hz, 1 H); 5.10(s, 2 H).

[2121] 단계 2: 5-(벤질옥시)-2-플루오로피리딘-3-일보론산

[2122] THF(5mL) 중의 디이소프로필아민(공급원: Aldrich)(0.33mL, 2.16mmol)의 용액을 0°C로 냉각시키고 n-부틸리튬(공급원: Aldrich)(0.94mL, 2.36mmol)으로 처리하였다. 상기 생성된 혼합물을 0°C에서 30분 동안 교반한 다음, -78°C로 냉각시켰다. THF(3mL) 중의 5-(벤질옥시)-2-플루오로피리딘(공급원: Aldrich)(0.200g, 0.982mmol)을 한 방울씩 첨가하고, 상기 용액을 -78°C에서 40분 동안 교반한 다음, THF(2mL) 중의 트리이소프로필 보레이트(공급원: Aldrich)(0.50mL, 2.16mmol)로 처리하였다. 상기 첨가 후, 상기 냉각을 제거하고, 상기 반응 혼합물을 실온까지 서서히 가온하고 1시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 5% NaOH(10mL)로 퀀칭하였다. 상기 수성층을 분리하고 5N HCl을 사용하여 pH 5로 산성화시켰다. 상기 생성된 혼합물을 EtOAc(2x15mL)로 추출하였다. 상기 조합된 유기 추출물을 MgSO₄ 상에서 건조시키고 농축시켜 상기 미정제 생성물을 황색 고체(0.210g)로서 수득하였다. m/z (ESI, 양이온) 248.0(M+H)⁺. ¹H NMR(300 MHz, d4-MeOH) δ 6.60(br. s., 1 H);

6.36(br. s., 1 H); 6.00 - 6.24(m, 5 H); 3.87(s, 2 H).

[2123] 단계 3: 4-(5-(벤질옥시)-2-플루오로피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민

[2124] 4-클로로-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(0.150g, 0.390mmol), 5-(벤질옥시)-2-플루오로피리딘-3-일보론산(0.107g, 0.432mmol), Amphos(공급원: Aldrich)(0.014g, 0.020mmol), 칼륨 아세테이트(공급원: Strem)(0.119g, 1.22mmol), EtOH(3mL) 및 물(0.3mL)의 혼합물을 N₂ 하에 밀봉하고 마이크로파에서 100°C에서 20분 동안 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 EtOAc 및 물에 분배하였다. 상기 수성층을 EtOAc(2x10mL)로 추출하였다. 상기 조합된 유기층들을 MgSO₄ 상에서 건조시키고 농축시켰다. 상기 미정제 생성물을 컬럼 크로마토그래피(40g, 헥산 중의 10% 내지 20% EtOAc)에 의해 정제하여 상기 생성물을 백색 고체(0.090g)로서 수득하였다. m/z(ESI, 양이온) 552.0(M+H)⁺. ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 8.17(d, J=7.31 Hz, 1 H); 8.01(br. s., 1 H); 7.31 - 7.48(m, 5 H); 7.23(d, J=7.89 Hz, 4 H); 6.87(t, J=7.60 Hz, 4 H); 5.13(s, 2 H); 4.81(d, J=6.28 Hz, 3 H); 3.81(d, J=8.33 Hz, 6 H); 2.55(s, 3 H).

[2125] 단계 4: 5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-플루오로피리딘-3-올

[2126] N₂ 기체하에 EtOAc(8mL) 중의 4-(5-(벤질옥시)-2-플루오로피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(0.080g, 0.145mmol)의 용액을 탄소상 10% 팔라듐(공급원: Aldrich)(7.72mg, 0.073mmol)으로 정제하였다. 상기 반응 혼합물을 N₂로 퍼징한 다음, H₂ 하에 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 셀라이트®(규조토)를 통과시켰다. 상기 여과물을 농축시켰다. 상기 미정제 생성물을 컬럼 크로마토그래피(12g, 헥산 중의 20% 내지 30% 아세톤)에 의해 정제하여 상기 생성물을 백색 고체(0.050g)로서 수득하였다. m/z(ESI, 양이온) 462.0(M+H)⁺. ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 8.03(dd, J=7.60, 3.07 Hz, 1 H); 7.89(br. s., 1 H); 7.23(d, J=6.43 Hz, 4 H); 6.87(t, J=7.53 Hz, 4 H); 5.78(br. s., 1 H); 4.82(s, 4 H); 3.81(d, J=4.82 Hz, 6 H); 2.55(s, 3 H).

[2127] 단계 5: 4-(5-(디플루오로메톡시)-2-플루오로피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민

[2128] DMF(3mL) 중의 5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-플루오로피리딘-3-올(0.050g, 0.108mmol)의 용액을 나트륨 2-클로로-2,2-디플루오로아세테이트(공급원: Aldrich)(0.033g, 0.217mmol) 및 탄산세슘(공급원: Aldrich)(0.053g, 0.163mmol)으로 처리하였다. 상기 반응 혼합물을 N₂ 하에 100°C에서 2시간 동안 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 EtOAc 및 물에 분배하였다. 상기 유기 층을 포화 NaHCO₃, 물 및 염수로 세척하고 MgSO₄ 상에서 건조시키고 농축시켰다. 상기 미정제 생성물을 컬럼 크로마토그래피(12g, 헥산 중의 10% 내지 20% EtOAc)에 의해 정제하여 상기 생성물을 백색 고체(0.030g)로서 수득하였다. m/z(ESI, 양이온) 512.0(M+H)⁺. ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 8.39(d, J=7.45 Hz, 1 H); 8.18(br. s., 1 H); 7.23(d, J=7.89 Hz, 4 H); 6.87(t, J=7.60 Hz, 4 H); 6.23 - 6.83(m, 1 H); 4.82(d, J=8.04 Hz, 4 H); 3.81(d, J=4.82 Hz, 6 H); 2.55(s, 3 H).

[2129] 단계 6: 4-(5-(디플루오로메톡시)-2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민

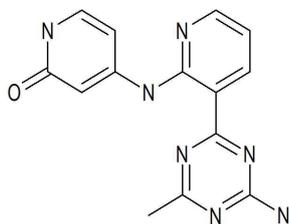
[2130] THF(1mL) 중의 4-(5-(디플루오로메톡시)-2-플루오로피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(0.030g, 0.059mmol) 및 5-아미노-2-메톡시피리딘(공급원: Aldrich)(8.06μL, 0.065mmol)의 용액을 N₂ 하에 0°C로 냉각시키고, 테트라하이드리오프란 중의 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드의 1.0M 용액(공급원: Aldrich)(0.039mL, 0.235mmol)으로 처리하였다. 상기 암색 혼합물을 0°C에서 1시간 동안 교반한 다음, EtOAc 및 포화 NH₄Cl에 분배하였다. 상기 수성층을 EtOAc(2x10mL)로 추출하였다. 상기 조합된 유기층들을 물 및 염수로 세척하고 MgSO₄ 상에서 건조시키며 농축시켰다. 상기 미정제 생성물을 컬럼 크로마토그래피(12g, 헥산 중의 10% 내지 20% EtOAc)에 의해 정제하여 상기 생성물을 황색 고체(0.022g)로서 수득하였다. m/z(ESI, 양이온) 616.0(M+H)⁺. ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 11.65(s, 1 H); 8.63(br. s., 1 H); 8.26(s, 1 H); 8.17(br. s., 1 H); 7.89(d, J=8.77 Hz, 1 H); 7.11 - 7.25(m, 4 H); 6.78 - 6.95(m, 4 H); 6.72(d, J=8.77

Hz, 1 H); 6.11 - 6.69(m, 1 H); 4.74 - 4.93(m, 4 H); 3.94(s, 3 H); 3.81(d, J=8.48 Hz, 6 H); 2.59(s, 3 H).

[2131] 단계 7: 4-(5-(디플루오로메톡시)-2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민

[2132] 트리플루오로아세트산(공급원: Aldrich)(0.531mL, 7.15mmol) 및 트리플루오로메탄 설폰산(TCI)(3.16 μ L, 0.036mmol) 중의 4-(5-(디플루오로메톡시)-2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(0.022g, 0.036mmol)의 용액을 80°C에서 20분 동안 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 농축시키고, 상기 잔류물을 포화 NaHCO₃(8mL)로 우선 희석시킨 다음, CHCl₃(3x10mL)으로 추출하였다. 상기 조합된 유기층들을 MgSO₄ 상에서 건조시키고 농축시켰다. 상기 미정제 생성물을 컬럼 크로마토그래피(12g, 헥산 중의 10% 내지 20% 아세톤)에 의해 정제하여 상기 생성물을 황색 고체(0.010g)로서 수득하였다. m/z(ESI, 양이온) 376.0(M+H)⁺. ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 11.65(s, 1 H); 8.67(br. s., 1 H); 8.35(br. s., 1 H); 8.20(br. s., 1 H); 8.09(d, J=9.94 Hz, 1 H); 6.79(d, J=8.92 Hz, 1 H); 6.11 - 6.75(m, 1 H); 5.41(br. s., 2 H); 3.95(s, 3 H); 2.58(s, 3 H).

[2133] 실시예 263. 4-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)피리딘-2-일아미노)피리딘-2(1H)-온



[2134]

[2135] 단계 1: 2-(4-메톡시벤질옥시)피리딘-4-아민

[2136] 4-메톡시벤질 알콜(공급원: Fluka)(9.66mL, 78mmol) 중의 4-아미노-2-클로로피리딘(공급원: Aldrich)(1.000g, 7.78mmol)의 용액을 수산화나트륨(공급원: J.T. Baker)(0.584mL, 31.1mmol) 및 테트라부틸암모늄 요오다이드(공급원: Aldrich)(0.287g, 0.778mmol)으로 처리하였다. 상기 생성된 혼합물을 N₂ 하에 160°C에서 2시간 동안 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 EtOAc 및 물에 분배하였다. 상기 수성층을 EtOAc(2x15mL)로 추출하였다. 상기 조합된 유기층들을 MgSO₄ 상에서 건조시키고 농축시켰다. 상기 미정제 생성물을 컬럼 크로마토그래피(120g, 헥산 중의 20% 내지 30% 아세톤)에 의해 정제하여 상기 생성물을 백색 고체(1.32g)로서 수득하였다. m/z(ESI, 양이온) 231.1(M+H)⁺. ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 7.85(d, J=5.70 Hz, 1 H); 7.38(d, J=8.18 Hz, 2 H); 6.91(d, J=8.48 Hz, 2 H); 6.22(d, J=7.02 Hz, 1 H); 5.99(s, 1 H); 5.27(s, 2 H); 4.04(br. s., 2 H); 3.82(s, 3 H).

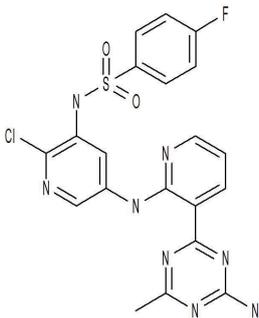
[2137] 단계 2: N,N-비스(4-메톡시벤질)-4-(2-(2-(4-메톡시벤질옥시)피리딘-4-일아미노)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민

[2138] THF(10mL) 중의 2-(4-메톡시벤질옥시)피리딘-4-아민(0.500g, 2.171mmol)의 용액을 N₂ 하에 0°C로 냉각시켰다. 테트라하이드로푸란(공급원: Aldrich)(6.51mL, 6.51mmol) 중의 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드의 1.0M 용액을 한 방울씩 첨가하고, 상기 혼합물을 0°C에서 30분 동안 교반하였다. 4-(2-플루오로피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(1.161g, 2.61mmol)을 상기 반응 혼합물에 첨가하였다. 상기 첨가 후, 상기 생성된 혼합물을 0°C에서 10분 동안 교반한 다음, 상기 병용으로부터 제거하고 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 상기 반응물을 물로 킁칭시켰다. 상기 생성된 혼합물을 EtOAc 및 포화 NH₄Cl에 분배하였다. 상기 유기층을 물 및 염수로 세척하고 MgSO₄ 상에서 건조시키며 농축시켰다. 상기 미정제 생성물을 컬럼 크로마토그래피(120g, 헥산 중의 20% 내지 30% EtOAc)에 의해 정제하여 상기 생성물을 백색 고체(0.950g)로서 수득하였다. m/z(ESI, 양이온) 656.0(M+H)⁺. ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 12.36(s, 1 H); 8.85(d, J=7.75 Hz, 1 H); 8.40(d, J=4.38 Hz, 1 H); 7.98(d, J=5.41 Hz, 1 H); 7.50(s, 1 H); 7.43(d, J=8.33 Hz, 2 H); 7.21(d, J=8.18 Hz, 4 H); 7.02(d, J=4.38 Hz, 1 H); 6.73 - 6.98(m, 7 H); 5.32(s, 2 H); 4.85(br. s., 4 H); 3.69 - 3.96(m, 9 H); 2.62(s, 3 H).

[2139] 단계 3: 4-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)피리딘-2-일아미노)피리딘-2(1H)-온

[2140] 트리플루오로아세트산(공급원: Aldrich)(1.631mL, 21.96mmol) 및 트리플루오로메탄 설펜산(TCI)(0.810mL, 9.15mmol) 중의 N,N-비스(4-메톡시벤질)-4-(2-(2-(4-메톡시벤질옥시)피리딘-4-일아미노)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(0.120g, 0.183mmol)의 용액을 밀봉관 속에서 80℃에서 1시간 동안 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 포화 NaHCO₃으로 중화시켰다. 상기 침전물을 여과에 의해 수집하였다. 상기 침전물을 제조용 HPLC에 의해 정제하여 상기 생성물을 백색 고체(0.010g)로서 수득하였다. m/z(ESI, 양이온) 296.1(M+H)⁺. ¹H NMR(300 MHz, d6-DMSO) δ 12.14(s, 1 H); 10.94(br. s., 1 H); 8.81(d, J=6.87 Hz, 1 H); 8.46(d, J=4.09 Hz, 1 H); 7.66 - 8.04(m, 2 H); 7.24(d, J=7.31 Hz, 1 H); 7.19(s, 1 H); 7.08(dd, J=7.97, 4.75 Hz, 1 H); 6.53(d, J=5.70 Hz, 1 H); 2.44(s, 3 H).

[2141] 실시예 264. N-(5-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)피리딘-2-일아미노)-2-클로로피리딘-3-일)-4-플루오로벤젠설펜아미드



[2142] 단계 1: N-(2-클로로-5-(디페닐메틸렌아미노)피리딘-3-일)-4-플루오로벤젠설펜아미드

[2144] N-(5-브로모-2-클로로피리딘-3-일)-4-플루오로벤젠설펜아미드(공급원: Inogent, Inc.)(1.000g, 2.74mmol), 팔라듐(II) 아세테이트(공급원: Aldrich)(0.035g, 0.156mmol), (디페닐포스포노)크산텐(공급원: Acros)(0.176g, 0.304mmol), 나트륨 3급-부톡사이드(공급원: Fluka)(0.620g, 6.45mmol), 톨루엔(10mL) 및 벤조페논 이민(공급원: Aldrich)(0.459mL, 2.74mmol)의 혼합물을 밀봉관 내에서 100℃에서 6시간 동안 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 EtOAc 및 트리스 HCl(1M, pH 7)에 분배하였다. 상기 수성층을 EtOAc(2x10mL)로 추출하였다. 상기 조합된 유기층들을 MgSO₄ 상에서 건조시키고 농축시켰다. 상기 미정제 생성물을 컬럼 크로마토그래피(120g, 헥산 중의 10% 내지20% 아세톤)에 의해 정제하여 상기 생성물을 황색 고체(0.520g)로서 수득하였다. m/z(ESI, 양이온) 466.0(M+H)⁺. ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 7.75(d, J=7.45 Hz, 2 H); 7.61(d, J=2.05 Hz, 1 H); 7.50 - 7.59(m, 3 H); 7.40 - 7.49(m, 3 H); 7.35(br. s., 3 H); 7.03 - 7.17(m, 4 H); 6.73(br. s., 1 H).

[2145] 단계 2: N-(5-아미노-2-클로로피리딘-3-일)-4-플루오로벤젠설펜아미드

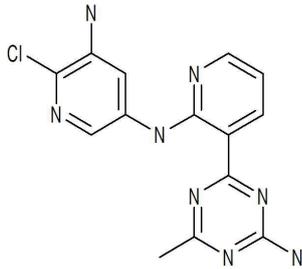
[2146] THF(8mL) 및 2N 염산(공급원: J.T. Baker)(0.837mL, 1.674mmol) 중의 N-(2-클로로-5-(디페닐메틸렌아미노)피리딘-3-일)-4-플루오로벤젠설펜아미드(0.520g, 1.116mmol)의 용액을 밀봉관 내에서 실온에서 30분 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 EtOAc 및 포화 NaHCO₃에 분배하였다. 상기 수성층을 EtOAc(2x10mL)로 추출하였다. 상기 조합된 유기층들을 MgSO₄ 상에서 건조시키고 농축시켰다. 상기 미정제 생성물을 컬럼 크로마토그래피(80g, 헥산 중의 20% 내지40% 아세톤)에 의해 정제하여 상기 생성물을 황색 고체(0.270g)로서 수득하였다. m/z(ESI, 양이온) 302.0(M+H)⁺. ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 7.80(dd, J=8.77, 4.97 Hz, 2 H); 7.61(d, J=2.63 Hz, 1 H); 7.34(d, J=2.48 Hz, 1 H); 7.16(t, J=8.48 Hz, 2 H); 6.82(br. s., 1 H); 3.84(br. s., 2 H).

[2147] 단계 3: N-(5-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)피리딘-2-일아미노)-2-클로로피리딘-3-일)-4-플루오로벤젠설펜아미드

[2148] THF(5mL) 중의 N-(5-아미노-2-클로로피리딘-3-일)-4-플루오로벤젠설펜아미드(0.124g, 0.409mmol)의 용액을 N₂ 하에 0℃로 냉각시키고, 테트라하이드로푸란 중의 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드의 1.0M 용액(공급원: Aldrich)(1.706mL, 1.706mmol)을 한 방울씩 첨가하고, 상기 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 4-(2-플루오로피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(0.070g, 0.341mmol)을 첨가하고, 상기 혼합물을 0℃에서 10

분 동안 교반하였다. 이어서, 상기 반응 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반하였다. 상기 반응물을 포화 NH_4Cl 로 퀀칭시키고, 상기 생성된 혼합물을 포화 NaHCO_3 및 CHCl_3 에 분배하였다. 상기 수성층을 $\text{CHCl}_3(2 \times 15\text{mL})$ 으로 추출하였다. 상기 조합된 유기층들을 MgSO_4 상에서 건조시키고 농축시켰다. 상기 미정제 생성물을 제조용 HPLC에 의해 정제하였다. 상기 생성물을 함유하는 분획들을 조합하고 농축시켰다. 상기 잔류물을 포화 $\text{NaHCO}_3(10\text{mL})$ 을 사용하여 염기성화시켰다. $\text{CHCl}_3(3 \times 15\text{mL})$ 으로 추출하였다. 상기 조합된 유기층들을 MgSO_4 상에서 건조시키고 농축시켜 상기 생성물을 황색 고체(0.050g)로서 수득하였다. $m/z(\text{ESI}, \text{양이온})$ 486.8($\text{M}+\text{H}$)⁺. $^1\text{H NMR}(300 \text{ MHz}, \text{CDCl}_3)$ δ 12.38(s, 1 H); 8.74 - 9.01(m, 2 H); 8.44(d, J=3.22 Hz, 1 H); 8.39(d, J=2.34 Hz, 1 H); 7.95(dd, J=8.62, 5.12 Hz, 2 H); 7.15(t, J=8.48 Hz, 2 H); 6.86 - 7.03(m, 2 H); 5.43(br. s., 2 H); 2.60(s, 3 H).

[2149] 실시예 265. N5-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)피리딘-2-일)-2-클로로피리딘-3,5-디아민



[2150]

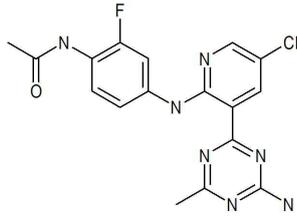
[2151] 단계 1: N-(5-(3-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)피리딘-2-일아미노)-2-클로로피리딘-3-일)-4-플루오로벤젠설포나미드

[2152] THF(5mL) 중의 N-(5-아미노-2-클로로피리딘-3-일)-4-플루오로벤젠설포나미드(0.08g, 0.265mmol)의 혼합물을 N_2 하에 0°C에서 냉각시켰다. 테트라하이드로푸란 중의 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드의 1.0M 용액(공급원: Aldrich)(0.795mL, 0.795mmol)을 한 방울씩 첨가하고, 상기 혼합물을 0°C에서 30분 동안 교반한 다음, 4-(2-플루오로피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(0.142g, 0.318mmol)을 첨가하였다. 상기 생성된 혼합물을 0°C에서 10분 동안 교반한 다음, 빙욕으로부터 제거하고 3시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 물로 퀀칭하였다. 상기 생성된 혼합물을 EtOAc 및 포화 NH_4Cl 에 분배하였다. 상기 수성층을 EtOAc(2x10mL)로 추출하였다. 상기 조합된 유기층들을 물 및 염수로 세척하고 MgSO_4 상에서 건조시키고 농축시켰다. 상기 미정제 생성물을 컬럼 크로마토그래피(40g, 헥산 중의 20% 내지 30% 아세톤)에 의해 정제하여 상기 생성물을 황색 고체(0.090g)로서 수득하였다. $m/z(\text{ESI}, \text{양이온})$ 727.1($\text{M}+\text{H}$)⁺. $^1\text{H NMR}(300 \text{ MHz}, \text{CDCl}_3)$ δ 12.48(s, 1 H); 8.78 - 8.95(m, 2 H); 8.41(d, J=3.51 Hz, 1 H); 8.27(s, 1 H); 7.93(dd, J=8.62, 4.97 Hz, 2 H); 7.22(d, J=6.58 Hz, 4 H); 7.14(t, J=8.48 Hz, 2 H); 6.77 - 6.97(m, 6 H); 4.85(d, J=3.36 Hz, 4 H); 3.81(d, J=5.12 Hz, 6 H); 2.61(s, 3 H).

[2153] 단계 2: N5-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)피리딘-2-일)-2-클로로피리딘-3,5-디아민

[2154] 트리플루오로아세트산(공급원: Aldrich)(0.622mL, 8.37mmol) 및 트리플루오로메탄 설포나(TCI)(0.265mL, 2.99mmol) 중의 N-(5-(3-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)피리딘-2-일아미노)-2-클로로피리딘-3-일)-4-플루오로벤젠설포나미드(0.087g, 0.120mmol)의 용액을 밀봉관에서 80°C에서 20분 동안 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 먼저 포화 NaHCO_3 로 중화시킨 다음, $\text{CHCl}_3(3 \times 15\text{mL})$ 로 추출하였다. 상기 조합된 유기층들을 물 및 염수로 세척하고 MgSO_4 상에서 건조시키고 농축시켰다. 상기 미정제 생성물을 컬럼 크로마토그래피(40g, 헥산 중의 20% 내지 30% 아세톤)에 의해 정제하여 상기 생성물을 백색 고체(0.025g)로서 수득하였다. $m/z(\text{ESI}, \text{양이온})$ 329.0($\text{M}+\text{H}$)⁺. $^1\text{H NMR}(300 \text{ MHz}, \text{d}_6\text{-DMSO})$ δ 12.01(s, 1 H); 8.79(d, J=7.16 Hz, 1 H); 8.37(d, J=4.39 Hz, 1 H); 7.96(s, 2 H); 7.61 - 7.88(m, 2 H); 6.96(dd, J=7.89, 4.82 Hz, 1 H); 5.48(s, 2 H); 2.45(s, 3 H).

[2155] 실시예 266. N-(4-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로피리딘-2-일아미노)-2-플루오로페닐)아세트아미드



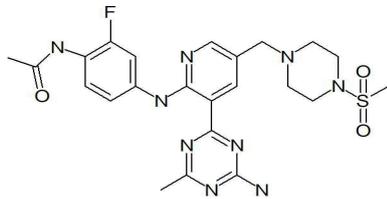
[2156]

[2157]

THF(5mL) 중의 N-(4-아미노-2-플루오로페닐)아세트아미드(0.084g, 0.501mmol)의 혼합물을 N₂ 하에 0°C로 냉각시켰다. 테트라하이드로푸란 중의 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드의 1.0M 용액(공급원: Aldrich)(0.487mL, 2.504mmol)을 첨가하고, 상기 혼합물을 0°C에서 30분 동안 교반한 다음, 4-(5-클로로-2-플루오로피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(0.100g, 0.417mmol)을 첨가하였다. 상기 생성된 혼합물을 0°C에서 10분 동안 교반한 다음, 빙욕 중으로부터 제거하고 2시간 동안 교반하였다. 상기 반응물을 포화 NH₄Cl로 퀀칭시켰다. 상기 생성된 혼합물을 pH 7 버퍼(1M 트리스-HCl) 및 CHCl₃에 분배하였다. 상기 수성층을 CHCl₃(2x15mL)으로 추출하였다. 상기 조합된 유기층들을 MgSO₄ 상에서 건조시키고 농축시켰다. 상기 미정제 생성물을 제조용 HPLC에 의해 정제하였다. 상기 생성물을 함유하는 분획들을 조합하고, 상기 용매를 진공에서 제거하였다. 상기 잔류물을 포화 NaHCO₃(10mL)을 사용하여 염기성화하였다. 상기 수성층을 CHCl₃(3x15mL)으로 추출하였다. 상기 조합된 유기층들을 MgSO₄ 상에서 건조시키고 농축시키며 상기 생성물을 갈색 고체(40mg)로서 수득하였다. m/z(ESI, 양이온) 388.0(M+H)⁺. ¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO) δ 12.08(s, 1 H); 9.63(s, 1 H); 8.75(d, J=2.74 Hz, 1 H); 8.43(d, J=2.74 Hz, 1 H); 7.93 - 8.06(m, 2 H); 7.88(br. s., 1 H); 7.71(t, J=8.80 Hz, 1 H); 7.45(dd, J=8.80, 1.76 Hz, 1 H); 2.45(s, 3 H); 2.06(s, 3 H).

[2158]

실시예 267. N-(4-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-((4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메틸)피리딘-2-일아미노)-2-플루오로페닐)아세트아미드



[2159]

[2160]

단계 1: N-(4-(3-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-((4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메틸)피리딘-2-일아미노)-2-플루오로페닐)아세트아미드

[2161]

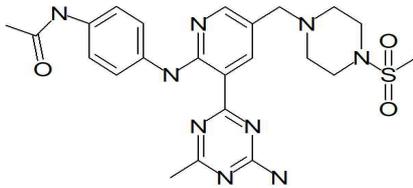
THF(5mL) 중의 N-(4-아미노-2-플루오로페닐)아세트아미드(0.110g, 0.654mmol)의 혼합물을 N₂ 하에 0°C로 냉각시켰다. 테트라하이드로푸란 중의 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드의 1.0M 용액(공급원: Aldrich)(0.636mL, 3.27mmol)을 첨가하고, 상기 혼합물을 0°C에서 30분 동안 교반한 다음, 4-(2-플루오로-5-((4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메틸)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(0.447g, 0.720mmol)을 첨가하였다. 상기 생성된 혼합물을 0°C에서 10분 동안 교반한 다음, 상기 빙욕을 제거하고, 2시간 동안 계속 교반하였다. 상기 반응물을 포화 NH₄Cl로 퀀칭하였다. 상기 생성된 혼합물을 pH 7 버퍼(1M 트리스-HCl) 및 CHCl₃에 분배하였다. 상기 수성층을 CHCl₃(2x15mL)으로 추출하였다. 상기 조합된 유기층들을 MgSO₄ 상에서 건조시키고 농축시켰다. 상기 미정제 생성물을 컬럼 크로마토그래피(40g, DCM 중의 3% MeOH 및 12% EtOAc)에 의해 정제하여 상기 생성물을 황색 고체(0.125g)로서 수득하였다. m/z(ESI, 양이온) 770.0(M+H)⁺. ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 11.99(br. s., 1 H); 8.73(s, 1 H); 8.28(s, 1 H); 8.02 - 8.16(m, 1 H); 7.91(s, 1 H); 7.22(d, J=7.45 Hz, 5 H); 6.96(d, J=8.33 Hz, 1 H); 6.88(d, J=8.18 Hz, 4 H); 4.86(br. s., 4 H); 3.81(d, J=2.92 Hz, 6 H); 3.52(s, 2 H); 3.19(br. s., 4 H); 2.72(s, 3 H); 2.61(s, 3 H); 2.48 - 2.59(m, 4 H); 2.21(s, 3 H).

[2162]

단계 2: N-(4-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-((4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메틸)피리딘-2-일아미노)-2-플루오로페닐)아세트아미드

[2163] 트리플루오로아세트산(공급원: Aldrich)(1.206mL, 16.24mmol) 및 트리플루오로메탄 설펜산(TCI)(0.431mL, 4.87mmol) 중의 N-(4-(3-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-((4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메틸)피리딘-2-일아미노)-2-플루오로페닐)아세트아미드(0.125g, 0.162mmol)의 용액을 밀봉관 내에서 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 우선 포화 NaHCO₃으로 중화시킨 다음, CHCl₃(3x15mL)으로 추출하였다. 상기 조합된 유기층들을 MgSO₄ 상에서 건조시키고 농축시켰다. 상기 미정제 생성물을 컬럼 크로마토그래피(120g, DCM 중의 3% MeOH)에 의해 정제하여 상기 생성물을 황색 고체(0.070g)로서 수득하였다. m/z(ESI, 양이온) 530.(M+H)⁺. ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 12.03(s, 1 H); 8.73(s, 1 H); 8.31(s, 1 H); 8.19(t, J=8.70 Hz, 1 H); 8.07(d, J=13.74 Hz, 1 H); 7.15(d, J=9.50 Hz, 1 H); 5.44(br. s., 2 H); 3.54(s, 2 H); 3.27(br. s., 4 H); 2.79(s, 3 H); 2.60(s, 7 H); 2.22(s, 3 H).

[2164] 실시예 268. N-(4-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-((4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메틸)피리딘-2-일아미노)페닐)아세트아미드



[2165]

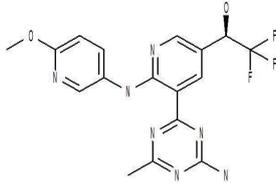
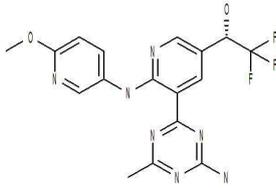
[2166] 단계 1: N-(4-(3-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-((4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메틸)피리딘-2-일아미노)페닐)아세트아미드

[2167] THF(5mL) 중의 4'-아미노아세트아닐라이드(0.097g, 0.643mmol)의 용액을 N₂ 하에 0°C로 냉각시켰다. 테트라하이드로푸란 중의 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드의 1.0M 용액(공급원: Aldrich)(0.313mL, 1.608mmol)을 첨가하고, 상기 혼합물을 0°C에서 30분 동안 교반한 다음, 4-(2-플루오로-5-((4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메틸)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(0.200g, 0.322mmol)을 첨가하였다. 상기 생성된 혼합물을 0°C에서 10분 동안 교반한 다음, 상기 병용을 제거하고 2시간 동안 계속 교반하였다. 상기 반응물을 포화 NH₄Cl로 퀀칭하였다. 상기 생성된 혼합물을 pH 7 버퍼(1M 트리스-HCl) 및 CHCl₃에 분배하였다. 상기 수성층을 CHCl₃(2x10mL)으로 추출하였다. 상기 조합된 유기층들을 MgSO₄ 상에서 건조시키고 농축시켰다. 상기 미정제 생성물을 컬럼 크로마토그래피(40g, DCM 중의 3% MeOH 및 12% EtOAc)에 의해 정제하여 상기 생성물을 황색 고체(0.140g)로서 수득하였다. m/z(ESI, 양이온) 752.0(M+H)⁺. ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 11.82(s, 1 H); 8.72(s, 1 H); 8.24(s, 1 H); 7.54(d, J=8.48 Hz, 2 H); 7.40(d, J=8.62 Hz, 2 H); 7.22(d, J=7.75 Hz, 4 H); 7.07(br. s., 1 H); 6.87(dd, J=8.18, 4.09 Hz, 4 H); 4.85(d, J=4.68 Hz, 4 H); 3.81(d, J=3.95 Hz, 6 H); 3.51(s, 2 H); 3.19(br. s., 4 H); 2.71(s, 3 H); 2.60(s, 3 H); 2.44 - 2.58(m, 4 H); 2.18(s, 3 H).

[2168] 단계 2: N-(4-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-((4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메틸)피리딘-2-일아미노)페닐)아세트아미드

[2169] 트리플루오로아세트산(공급원: Aldrich)(1.383mL, 18.62mmol) 및 트리플루오로메탄 설펜산(TCI)(0.494mL, 5.59mmol) 중의 N-(4-(3-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-((4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메틸)피리딘-2-일아미노)페닐)아세트아미드(0.140g, 0.186mmol)의 용액을 밀봉관 내에서 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 우선 포화 NaHCO₃으로 중화시킨 다음, CHCl₃(2x10mL)으로 추출하였다. 상기 조합된 유기층들을 MgSO₄ 상에서 건조시키고 농축시켰다. 상기 미정제 생성물을 컬럼 크로마토그래피(120g, DCM 중의 4% MeOH)에 의해 정제하여 상기 생성물을 황색 고체(0.070g)로서 수득하였다. m/z(ESI, 양이온) 512.0(M+H)⁺. ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 11.85(s, 1 H); 8.72(s, 1 H); 8.28(d, J=0.73 Hz, 1 H); 7.68(s, 2 H); 7.48(d, J=8.48 Hz, 2 H); 7.12(br. s., 1 H); 5.43(br. s., 2 H); 3.53(s, 2 H); 3.26(br. s., 4 H); 2.78(s, 3 H); 2.59(s, 7 H); 2.19(s, 3 H).

[2170] 실시예 269. (R,S)-1-(5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-2,2,2-트리플루오로에탄올



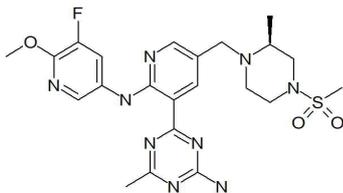
[2171]

[2172]

DMF(2.00mL, 25.8mmol) 중의 5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)니코틴알데히드(130mg, 0.225mmol)의 교반된 용액을 CsF(34.2mg, 0.225mmol)에 이어서 트리메틸(트리플루오로메틸)실란(96mg, 0.675mmol)으로 0℃에서 10분 동안 처리한 다음, 실온으로 2시간 동안 가온하였다. 상기 반응 혼합물을 NH₄Cl(수성) 및 물(각각 10mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(5mL)로 희석하였다. 상기 분리된 수성층을 에틸 아세테이트(2x10mL)로 추출하고, 상기 조합된 유기층들을 염수로 세척하며 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 농축시켰다. 상기 잔류물을 TFA(3mL) 중에 취하고, 두 방울의 TfOH를 첨가하였다. 상기 혼합물을 75℃에서 4시간 동안 가열한 다음, 실온으로 냉각시키고 농축시켰다. 상기 잔류물을 DCM(NH₃ 함유) 중의 5% MeOH 중에 재용해시키고 SiO₂로 농축시키며 레디캡 예비-충전된 실리카 겔 컬럼(순수한 DCM → DCM 중의 5% MeOH)을 통한 크로마토그래피에 의해 정제하여 상기 생성물(9.3mg, 10%)을 황색 고체로서 수득하였다. m/z(ESI, 양이온) 408(M+H)⁺. ¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO) δ 11.87(s, 1 H); 8.92(d, J=2.15 Hz, 1 H); 8.53(d, J=2.74 Hz, 1 H); 8.35(d, J=2.35 Hz, 1 H); 8.15(dd, J=8.80, 2.74 Hz, 1 H); 7.92(br. s., 1 H); 7.76(br. s., 1 H); 6.93(d, J=5.48 Hz, 1 H); 6.84(d, J=8.80 Hz, 1 H); 5.09 - 5.35(m, 1 H); 3.85(s, 3 H); 2.44(s, 3 H).

[2173]

실시예 270. (S)-4-(2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-((2-메틸-4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민



[2174]

[2175]

단계 1. 칼륨(S)-((4-(3급-부톡시카보닐)-2-메틸피페라진-1-일)메틸)트리플루오로보레이트

[2176]

THF(7.00mL) 중의 칼륨(브로모메틸)트리플루오로보레이트(공급원: Aldrich, 1.20g, 5.38mmol) 및 (S)-3급-부틸 3-메틸피페라진-1-카복실레이트(공급원: Aldrich, 1.131g, 5.65mmol)의 혼합물을 80℃에서 질소하에 24시간 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 주변 온도로 냉각시킨 다음, 진공에서 농축시켰다. 상기 잔류물을 아세톤(125mL) 중에 재용해시키고 K₂CO₃(1당량)으로 처리하였다. 상기 현탁액을 30분 동안 교반한 다음, 셀라이트®(규조토)의 짧은 플러그를 통해 여과하였다. 상기 여과 케이크를 추가의 아세톤으로 세척하고, 상기 조합된 유기 여과물을 농축시켜 상기 미정제 생성물을 무색 발포체(1.51g, 88%)로서 수득하였다. 아세톤-에테르(2:1)를 발포체에 첨가한 다음 헥산을 서서히 첨가하면서 상기 혼합물을 초음파 처리함으로써 상기 순수한 물질을 베이 지색 분말로서 수득하였다. ¹⁹F-NMR(377 MHz, d₆-아세톤) δ -141.28.

[2177]

단계 2. 4-(5-클로로-2-플루오로피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민

[2178]

에탄올(100mL) 및 물(10mL) 중의 5-클로로-2-플루오로피리딘-3-일보론산(공급원: Combi Blocks, 2.507g, 14.30mmol), 4-클로로-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(5.24g, 13.62mmol), 비스-(디-

3급-부틸(4-디메틸아미노페닐)포스핀)디클로로팔라듐(II)(0.482g, 0.681mmol) 및 칼륨 아세테이트(4.10g, 41.8mmol)의 혼합물을 탈기시키고 N₂ 하에 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 상기 반응 혼합물을 주변 온도로 냉각시키고 진공에서 농축시키며, 상기 잔류물을 물(50mL) 및 EtOAc(50mL)에 분배하였다. 상기 수성 상을 EtOAc(2x20mL)로 추출하고, 상기 조합된 유기층들을 포화 수성 염화나트륨(100mL)으로 세척하였다. 상기 유기 상을 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하며 농축시켰다. 상기 잔류물의 크로마토그래피 정제(실리카 겔, 15 내지 50% EtOAc/헥산)에 의하여 4-(5-클로로-2-플루오로피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(3.62g, 7.54mmol, 55.4% 수율)을 수득하였다. m/z(ESI, 양이온) 480(M+H)⁺.

[2179] 단계 3. (S)-3급-부틸 4-((5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-플루오로피리딘-3-일)메틸)-3-메틸피페라진-1-카복실레이트

[2180] THF(100mL) 및 물(10.0mL) 중의 4-(5-클로로-2-플루오로피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(8.99g, 18.73mmol), 칼륨(S)-((4-(3급-부톡시카보닐)-2-메틸피페라진-1-일)메틸)트리플루오로보레이트(6.00g, 18.73mmol), 디아세톡시팔라듐(0.210g, 0.937mmol), 디사이클로헥실(2',4',6'-트리아소프로필비페닐-2-일)포스핀(0.893g, 1.873mmol) 및 탄산세슘(18.31g, 56.2mmol)의 혼합물을 80℃에서 밤새 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 상기 혼합물을 EtOAc(3x30mL)로 세척하면서 셀라이트®(규조토)의 짧은 플러그를 통과시켰다. 상기 조합된 유기 여과물을 농축시키고 플래쉬 크로마토그래피(실리카 겔, 5% 내지 50% 에틸 아세테이트/헥산)에 의해 정제하여 (S)-3급-부틸 4-((5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-플루오로피리딘-3-일)메틸)-3-메틸피페라진-1-카복실레이트(10.39g, 15.80mmol, 84% 수율)를 담황색 발포체로서 수득하였다. m/z(ESI, 양이온) 658(M+H)⁺.

[2181] 단계 4. (S)-4-(2-플루오로-5-((2-메틸-4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메틸)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민

[2182] DCM(25.0mL, 389mmol) 중의 (S)-3급-부틸 4-((5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-플루오로피리딘-3-일)메틸)-3-메틸피페라진-1-카복실레이트(10.386g, 15.79mmol)의 교반된 용액을 빙욕 중에서 냉각시키고 TFA(25.0mL, 324mmol)로 서서히 처리하였다. 상기 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 농축시켰다. 상기 침착성 잔류물을 DCM(100mL)에 취하고 -45℃로 냉각시켰다. 이어서, TEA(22.0mL, 158mmol)를 첨가 깔대기를 통해 첨가한 다음, DCM(20mL) 중의 메탄설포닐 클로라이드(6.15mL, 79mmol)를 서서히 첨가하였다. 상기 불균질 혼합물을 -30℃에서 30분 동안 교반한 다음, 물 및 NH₄Cl(수성)(각각 50mL)로 퀀칭하였다. 상기 유기층을 분리하고, 상기 수성층을 DCM(2x50mL)으로 추출하였다. 이어서, 상기 조합된 유기층들을 염수로 세척하고 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 농축시켜 (S)-4-(2-플루오로-5-((2-메틸-4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메틸)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(13.6g, 미정제)을 담황색 발포체로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 후속 단계에서 바로 사용하였다. m/z(ESI, 양이온) 636(M+H)⁺.

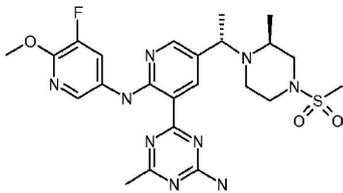
[2183] 단계 5. (S)-4-(2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일)아미노)-5-((2-메틸-4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메틸)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민

[2184] -10℃에서 THF(150mL) 중의 5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-아민(3.34g, 23.53mmol) 및 (S)-4-(2-플루오로-5-((2-메틸-4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메틸)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(13.6g, 전 단계로부터의 미정제물)의 혼합물을 LiHMDS(THF 중의 1.0M, 공급원: Aldrich; 64.2mL, 64.2mmol)로 한 방울씩 첨가하여 처리하고, 상기 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 상기 반응물을 물 및 포화 NH₄Cl(수성)(각각 100mL)로 퀀칭시키고 EtOAc(50mL)로 희석하였다. 상기 유기층을 분리하고, 침전된 고체를 여과에 의해 수집하였다. 이어서, 상기 여과된 유기층을 최소 용적으로 농축시키고, 상기 침전된 갈색빛-황색 고체를 여과에 의해 수집하고 최소량의 EtOAc로 세척하였다. 이어서, 모든 수집된 고체를 조합하고 이소프로판올 중에서 슬러리화하며 여과에 의해 수집하여 진공에서 건조시켜 (S)-4-(2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일)아미노)-5-((2-메틸-4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메틸)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(9.678g, 2단계에 걸쳐서 81%)을 황색 고체로서 수득하였다. m/z(ESI, 양이온) 758(M+H)⁺.

[2185] 단계 6. (S)-4-(2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일)아미노)-5-((2-메틸-4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민

[2186] TFA(65mL) 중의 (S)-4-(2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-((2-메틸-4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메틸)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(9.6775g, 12.77mmol)의 용액을 트리플루오로메탄설포산(5.67mL, 63.8mmol)으로 한 방울씩 첨가하여 처리하고, 상기 혼합물을 1시간 동안 70°C에서 교반하였다. 상기 휘발성 물질을 진공에서 제거하고, 상기 잔여 점착성 오일을 0°C(외부 냉각)로 냉각시켰다. 약 100g의 얼음을 첨가하고, 상기 혼합물을 약한 염기성이 될 때까지 1N NaOH(수성)로 조심스럽게 퀴칭시켰다. 상기 혼합물을 밤새 교반하고, 상기 생성된 황색 침전물을 여과에 의해 수집하고 이소프로판올(100mL)로 세척하였다. 상기 수집된 황색 고체를 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 0% 내지 5%(MeOH 중의 2.0M 암모니아)/DCM, 이후 실리카겔 상에서의 재정제, DCM으로부터 40% EtOAc/DCM을 거쳐 EtOAc로의 구배)에 의해 정제하여 황색 고체를 수득하였다. 상기 고체를 고온 톨루엔으로 수회 세척하여 (S)-4-(2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-((2-메틸-4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(3.808g, 58%)을 황색 고체로서 수득하였다. m/z(ESI, 양이온) 518(M+H)⁺; ¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO) δ 11.95(s, 1H), 8.67 - 8.75(m, 1H), 8.41(s, 1H), 8.38(d, J = 12.91 Hz, 1H), 8.27(s, 1H), 7.90(br s, 1H), 7.76(br s, 1H), 3.93(s, 3H), 3.91(br s, 1H), 3.12 - 3.30(m, 3H), 2.90(d, J = 14.28 Hz, 1H), 2.85(s, 3H), 2.65 - 2.78(m, 2H), 2.55 - 2.64(m, 1H), 2.44(s, 3H), 2.13 - 2.28(m, 1H), 1.16(d, J = 6.06 Hz, 3H).

[2187] 실시예 271. 4-(2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-((S)-1-((S)-2-메틸-4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)에틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민



[2188] 단계 1: 1-(5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)에탄올

[2190] 1,4-디옥산(5.00mL, 58.5mmol) 중의 4-(5-클로로-2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(실시예 313, 단계 2; 0.6020g, 1.000mmol), X-Phos-Pd(OAc)₂ 재 분쇄된 혼합물(1:1, 0.070g, 0.100mmol) 및 불소화세슘(0.129mL, 3.50mmol)의 교반된 혼합물을 질소하에 트리부틸(1-에톡시비닐)스타난(0.507mL, 1.500mmol)으로 처리하였다. 상기 혼합물을 110°C에서 16시간 동안 가열하였다. 이어서, 상기 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 셀라이트®(규조토)의 짧은 플러그를 통과시켰다. 상기 필터 케이크를 EtOAc(3x20mL)로 세척하고, 상기 조합된 여과물을 진공에서 농축시켰다. 상기 잔류물을 실리카 겔의 짧은 컬럼 상에 부하하고, 주석 부산물을 DCM으로 용출시킨 다음, 상기 목적하는 생성물을 5% MeOH/DCM으로 용출시켜 목적하는 생성물과 소량의 탈염소화 생성물의 혼합물을 수득하였다. 상기 혼합물의 크로마토그래피 정제(실리카 겔, 0% 내지 30% EtOAc/헥산)에 의해 1-(5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)에탄올(0.482g, 0.791mmol, 79% 수율)을 담황색 고체로서 수득하였다. m/z(ESI, 양이온) 610(M+H)⁺.

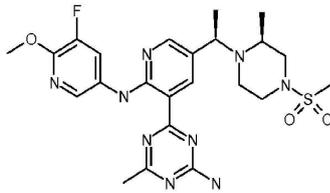
[2191] 단계 2: 1-(5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)에탄올

[2192] THF(5.00mL) 중의 1-(5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)에탄올(0.1350g, 0.221mmol)의 교반된 용액을 0°C에서 나트륨 보로하이드라이드(0.042g, 1.107mmol)로 처리하고, 상기 생성된 혼합물을 10분 동안 교반한 다음, 1시간 동안 실온으로 가온하였다. 상기 생성된 현탁액을 1 N 수성 NaOH로 퀴칭하고, 상기 유기층을 분리하며, 상기 수성층을 에틸 아세테이트(2x10mL)로 추출하였다. 이어서, 상기 조합된 유기층들을 염수로 세척하고 Na₂SO₄ 상에서 건조시키며 농축시켜 1-(5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)에탄올을 수득하며, 이를 추가의 정제 없이 바로 사용하였다.

[2193] 단계 3: 1-(5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)에틸 메탄설포네이트

- [2194] 0℃에서 DCM(10.00mL) 중의 1-(5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)에탄올(0.4361g, 0.713mmol)의 용액을 Et₃N(0.298mL, 2.139mmol) 및 메탄설포닐 클로라이드(0.139mL, 1.782mmol)로 처리하였다.
- [2195] 상기 생성된 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반한 다음, 물(10mL)로 퀴칭시켰다. 상기 수성층을 DCM(2x5mL)으로 추출하고, 상기 조합된 유기층들을 1N HCl(수성), 포화 수성 NaHCO₃ 및 염수로 순차적으로 세척하였다. 이어서, 상기 조합된 유기층들을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 농축시켜 미정제 1-(5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)에틸 메탄설포네이트를 황색 잔류물로서 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 바로 사용하였다.
- [2196] 단계 4: (S)-3급-부틸 4-((S)-1-(5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)에틸)-3-메틸피페라진-1-카복실레이트 및 (S)-3급-부틸 4-((R)-1-(5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)에틸)-3-메틸피페라진-1-카복실레이트
- [2197] CH₃CN(10.00mL, 191mmol) 중의 미정제 1-(5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)에틸 메탄설포네이트(0.492g, 0.713mmol)의 교반된 용액을 2,2,6,6-테트라메틸피페리딘(0.182mL, 1.070mmol) 및 (S)-3급-부틸 3-메틸피페라진-1-카복실레이트(공급원: Aldrich, 미국 미주리주 세인트 루이스 소재, 0.186g, 0.927mmol)로 처리하고, 상기 혼합물을 환류에서 밤새 가열하였다. 이어서, 상기 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 상기 생성된 현탁액을 물 및 DCM(각각 20mL)으로 희석하였다. 상기 유기층은 분리하고, 상기 수성층을 DCM(2x20mL)으로 추출하였다. 이어서, 모든 유기 층들을 합하여 염수로 세척하고 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 농축시켰다. 상기 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 0% 내지 15% 에틸 아세테이트/DCM, 이후 5% MeOH/DCM으로 용출)에 의해 정제하여 상기 2개의 분리된 부분입체 이성체 (S)-3급-부틸 4-((S)-1-(5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)에틸)-3-메틸피페라진-1-카복실레이트(제1 용출 부분입체 이성체; 101mg, 17.8%) 및 (S)-3급-부틸 4-((R)-1-(5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)에틸)-3-메틸피페라진-1-카복실레이트(제2 용출 부분입체 이성체; 101mg, 17.8%)를 수득하였다. 상기 2개의 부분입체 이성체의 절대 입체화구조는 2.9 Å 해상도에서 PI3K γ 과의 착물에서 실시예 272의 공-결정 구조(제2 용출 부분입체 이성체로부터 유도됨)에 의해 측정되었다. m/z(ESI, 양이온) 794(M+H)⁺.
- [2198] 단계 5: 4-(2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-((S)-1-((S)-2-메틸-4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)에틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민
- [2199] DCM(3.00mL, 46.6mmol) 중의 (S)-3급-부틸 4-((S)-1-(5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)에틸)-3-메틸피페라진-1-카복실레이트(0.101g, 0.127mmol)(실시예 271, 단계 4로부터의 제1 용출 부분입체 이성체)의 용액을 TFA(3.00mL, 38.9mmol)로 처리하고, 상기 생성된 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반한 다음, 농축시켜 갈색 오일을 수득하였다. 상기 오일을 DCM(3.00mL) 중에서 재용해시키고, -15℃에서 Et₃N(0.089mL, 0.636mmol) 및 메탄설포닐 클로라이드(0.030mL, 0.382mmol)(서서히 첨가)로 순차적으로 처리하고, 상기 생성된 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 상기 반응 혼합물을 포화 수성 NaHCO₃ 및 물로 퀴칭하였다. 상기 분리된 수성층을 DCM으로 추출하고(2x), 상기 조합된 유기층들을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 농축시켰다. 상기 미정제 생성물을 TFA(2.00mL)로 처리하고 80℃에서 밤새 가열하였다. 상기 생성된 혼합물을 실온으로 냉각시킨 다음, 진공에서 농축시켰다. 상기 미정제 생성물을 실리카 겔 상에서 흡착시키고 크로마토그래피에 의해 정제(실리카 겔, 0% 내지 5% MeOH/DCM)하여 4-(2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-((S)-1-((S)-2-메틸-4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)에틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(29mg, 0.055mmol, 42.9% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. m/z(ESI, 양이온) 532(M+H)⁺. ¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO) δ 11.95(s, 1 H); 8.74(d, J=2.54 Hz, 1 H); 8.27 - 8.46(m, 3 H); 7.90(br. s., 1 H); 7.77(br. s., 1 H); 3.99 - 4.09(m, 1 H); 3.93(s, 3 H); 3.20 - 3.30(m, 1 H); 2.94 - 3.11(m, 2 H); 2.84(s, 3 H); 2.75 - 2.84(m, 2 H); 2.45(s, 3 H); 2.40(dd, 1 H); 2.29 - 2.35(m, 1 H); 1.28(d, J=6.65 Hz, 3 H); 1.15(d, J=6.26 Hz, 3 H).

[2200] 실시예 272. 4-(2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-((R)-1-((S)-2-메틸-4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)에틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민



[2201]

[2202] 상기 표제 화합물은 (S)-3급-부틸 4-((R)-1-(5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)에틸)-3-메틸피페라진-1-카복실레이트(실시예 271, 단계 4로부터의 제2 용출 부분입체이성체)로부터 59% 수율로 황색 고체로서 실시예 271, 단계 5에서와 유사한 과정에 따라 제조되었다. 키랄성 중심들에서의 절대 입체화학구조는 2.9 Å 해상도에서 PI3K γ 과의 착물에서 실시예 272의 공-결정 구조에 의해 확인되었다. m/z (ESI, 양이온) 532(M+H)⁺. ¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO) δ 11.93(s, 1 H); 8.72(d, J=2.35 Hz, 1 H); 8.35 - 8.45(m, 2 H); 8.32(d, J=2.35 Hz, 1 H); 7.89(br. s., 1 H); 7.76(br. s., 1 H); 3.96 - 4.08(m, 1 H); 3.93(s, 3 H); 3.07 - 3.15(m, 2 H); 3.05(dd, J=10.86, 2.84 Hz, 1 H); 2.73 - 2.90(m, 5 H); 2.51 - 2.55(m, 2 H); 2.44(s, 3 H); 1.37(d, J=6.85 Hz, 3 H); 1.07(d, J=6.06 Hz, 3 H).

[2203] 실시예 272는 또한 하기 반응 조건의 순서에 의해 제조되었다:

[2204] 단계 1. 3급-부틸(3S)-4-((1R)-1-(6-플루오로-3-피리디닐)에틸)-3-메틸-1-피페라진카복실레이트

[2205] 아세트니트릴(200mL) 중의 5-(1-브로모에틸)-2-플루오로피리딘(실시예 146, 단계 2; 8.95g, 43.9mmol) 및 (S)-3급-부틸 3-메틸피페라진-1-카복실레이트(9.22g, 46.1mmol)(공급원: CNH Technologies Inc.)의 혼합물은 K₂CO₃(7.27g, 52.6mmol) 및 KI(1.456g, 8.77mmol)로 처리하였다. 상기 혼합물을 예열된(70°C) 오일 욕 속에 넣고 불활성 대기하에 밤새 교반하였다. 이어서, 상기 가열 욕을 제거하고, 상기 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 상기 반응 혼합물을 클로로포름(200mL) 및 물(300mL)로 희석하였다. 상기 유기층을 분리하고, 상기 수성층을 클로로포름(1x100mL)으로 추출하였다. 이어서, 상기 조합된 유기층들을 포화 염수 용액으로 세척하고 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 여과시키며 농축시켰다. 상기 미정제 물질을 실리카 겔 상에서 흡착시키고 컬럼 크로마토그래피(120g 실리카 겔, 0% 내지 40% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 3급-부틸(3S)-4-((1R)-1-(6-플루오로-3-피리디닐)에틸)-3-메틸-1-피페라진카복실레이트(5.02g, 15.52mmol, 35.4% 수율)(R_f가 더 낮은 부분입체이성체)를 점성 황색-오렌지색 오일로서 수득하였다. m/z (ESI, 양이온) 324.1(M+H)⁺. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 8.09 - 8.14(m, 1 H); 7.75(td, J = 8.0, 2.2 Hz, 1 H); 6.90(dd, J = 8.5, 2.8 Hz, 1 H); 3.94(br. s., 1 H,=); 3.55(br. s., 1 H); 3.37(br. s., 2 H); 3.20(br. s., 1 H); 2.71(ddd, J = 11.3, 7.6, 3.5 Hz, 1 H); 2.43(dd, J = 9.6, 5.5 Hz, 2 H); 1.43(s, 9 H); 1.38(d, J = 6.8 Hz, 3 H); 0.99(d, J = 6.3 Hz, 3 H).

[2206] 단계 2. 5-((1R)-1-((2S)-4-(3급-부톡시카보닐)-2-메틸-1-피페라지닐)에틸)-2-플루오로-3-피리디닐)보론산

[2207] n-부틸리튬(헥산 중의 2.5M; 7.23mL, 18.07mmol)을 -40°C에서 8mL의 THF 중의 디이소프로필아민(2.55mL, 18.07mmol)의 용액에 한 방울씩 첨가하였다. 상기 혼합물을 -40°C에서 1시간 동안 교반하였다. 상기 용액을, -78°C에서 60mL의 THF 중의 3급-부틸(3S)-4-((1R)-1-(6-플루오로-3-피리디닐)에틸)-3-메틸-1-피페라진카복실레이트(4.87g, 15.06mmol)의 용액을 내장하는 3구 250mL 들이 환저 플라스크 내로 캐놀라에 의해 공급하였다. -78°C에서 15분 후, 트리아소프로필 보레이트(공급원: Aldrich; 6.92mL, 30.1mmol)를 첨가하고, 상기 생성된 혼합물을 -78°C에서 15분 동안 교반한 다음, 주변 온도로 가온하였다. 상기 반응 혼합물을 1M NaOH(80mL)로 순차적으로 처리하고 20분 동안 교반하였다. 상기 수성층을 분리하고, 상기 유기 층을 폐기하였다. pH 약 5 내지 6이 도달할 때까지 상기 수성층을 10% HCl(수성)로 처리하였다. 상기 생성된 혼합물을 EtOAc(20mL)로 희석하고, 상기 혼합물을 8:2 EtOAc/MeOH(200mL)로 추출하였다. 상기 조합된 유기 추출물을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 여과하며 농축시켜 5-((1R)-1-((2S)-4-(3급-부톡시카보닐)-2-메틸-1-피페라지닐)에틸)-2-플루오로-3-피리디닐)보론산(5.01g, 13.64mmol, 91% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다. m/z (ESI, 양이온) 368.1(M+H)⁺.

[2208] 단계 3. 3급-부틸(3S)-4-((1R)-1-(5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-플루오로-

3-피리디닐)에틸)-3-메틸-1-피페라진카복실레이트

[2209] 1L 들이 환저 플라스크에 (5-((1R)-1-((2S)-4-(3급-부톡시카보닐)-2-메틸-1-피페라지닐)에틸)-2-플루오로-3-피리디닐)보론산(11.90g, 32.4mmol), 4-클로로-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(실시예 51; 13.72g, 35.6mmol), KOAc(10.18g, 104mmol), 디옥산(180mL) 및 물(36.0mL)을 채웠다. 질소 기체를 상기 혼합물을 통해 10분 동안 버블링시켰다. 비스-(디-3급-부틸(4-디메틸아미노페닐)포스핀)디클로로팔라듐(II)(2.295g, 3.24mmol)을 첨가하고, 환류 응축기를 상기 플라스크에 부착하였다. 상기 혼합물을 질소하에 밤새(17시간) 100°C에서 가열하였다. 주변 온도로 냉각시킨 후, 물을 첨가하고, 상기 혼합물을 EtOAc(3x200mL)로 추출하였다. 상기 조합된 유기 추출물을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 여과하며 농축시켰다. 상기 미정제 물질을 실리카 겔 상에서 흡착시키고 컬럼 크로마토그래피(330g의 실리카 겔, 5% 내지 75% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 3급-부틸(3S)-4-((1R)-1-(5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-플루오로-3-피리디닐)에틸)-3-메틸-1-피페라진카복실레이트(13.35g, 19.87mmol, 61.3% 수율)를 담황색 발포체로서 수득하였다. m/z(ESI, 양이온) 672.2(M+H)⁺. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 8.39 - 8.46(m, 1 H) 8.19 - 8.24(m, 1 H) 7.19 - 7.25(m, 4 H) 6.83 - 6.90(m, 4 H) 4.82(d, J = 11.93 Hz, 4 H) 3.97 - 4.07(m, 1 H) 3.81(s, 3 H) 3.80(br s, 1 H) 3.79(s, 3 H) 3.31 - 3.44(m, 2 H) 3.08 - 3.18(m, 1 H) 2.69 - 2.77(m, 1 H) 2.55(s, 3 H) 2.42 - 2.48(m, 2 H) 1.39 - 1.46(m, 12 H) 1.00(d, J = 6.26 Hz, 3 H).

[2210] 단계 4. 4-(2-플루오로-5-((1R)-1-((2S)-2-메틸-4-(메틸설포닐)-1-피페라지닐)에틸)-3-피리디닐)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민

[2211] 0°C에서 CH₂Cl₂(136mL) 중의 3급-부틸(3S)-4-((1R)-1-(5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-플루오로-3-피리디닐)에틸)-3-메틸-1-피페라진카복실레이트(9.17g, 13.65mmol)의 용액을 TFA(52.6mL, 682mmol)(10분에 걸쳐서 첨가)로 처리하였다. 이어서, 상기 병용을 제거하고, 상기 반응 혼합물을 주변 온도에서 90분 동안 교반하였다. 25°C에서 가열육을 사용하여 상기 용매를 진공에서 제거하여 점성 오일을 수득하고, 이를 0°C로 냉각시키고 150mL의 CH₂Cl₂로 희석하였다. 얼음을 상기 생성된 용액에 첨가한 다음, 비등이 중지될 때까지 신속하게 교반하면서 고체 NaHCO₃을 첨가하였다. 상기 생성된 혼합물을 물(100mL) 및 CH₂Cl₂(150mL)로 희석시켰다. 상기 유기층을 분리하고, 상기 수성층을 CH₂Cl₂(2x)로 추출하였다. 이어서, 모든 유기 층들을 조합하고 황산나트륨 상에서 건조시키고 0.45µm ZAPCAP 필터(공급원: Whatman, Schleicher & Schuell)를 통해 여과하였다. 이어서, 상기 여과물을 약 150mL로 농축시키고 0°C로 냉각시켰다. NEt₃(7.61mL, 54.6mmol)에 이어서 메탄설포닐 클로라이드(2.11mL, 27.3mmol)를 첨가하였다. 0°C에서 1시간 후, 포화 수성NaHCO₃을 첨가하고, 상기 생성된 혼합물을 CH₂Cl₂(3x)로 추출하였다. 상기 조합된 유기 추출물을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 여과하며 농축시켰다. 상기 미정제 물질을 실리카 겔 컬럼(330g) 상에 CH₂Cl₂ 중의 용액으로서 부하하고 컬럼 크로마토그래피(20% 내지100%(10% MeOH/EtOAc)/헥산)에 의해 정제하며 4-(2-플루오로-5-((1R)-1-((2S)-2-메틸-4-(메틸설포닐)-1-피페라지닐)에틸)-3-피리디닐)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(7.45g, 11.47mmol, 84% 수율)을 회백색 발포체로서 수득하였다. m/z(ESI, 양이온) 650.2(M+H)⁺. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 8.41 - 8.47(m, 1 H); 8.21 - 8.25(m, 1 H); 7.20 - 7.25(m, 4 H); 6.83 - 6.89(m, 4 H); 4.81(d, J = 8.61 Hz, 4 H); 4.02(q, J = 6.78 Hz, 1 H); 3.81(s, 3 H); 3.79(s, 3 H); 3.28 - 3.35(m, 1 H); 3.12 - 3.20(m, 1 H); 3.05 - 3.10(m, 1 H); 2.92 - 2.99(m, 1 H); 2.87(ddd, J = 11.44, 7.92, 3.33 Hz, 1 H); 2.70(s, 3 H) 2.60 - 2.68(m, 2 H) 2.55(s, 3 H) 1.43(d, J = 6.85 Hz, 3 H) 1.08(d, J = 6.46 Hz, 3 H).

[2212] 단계 5. 4-(2-((5-플루오로-6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-5-((1R)-1-((2S)-2-메틸-4-(메틸설포닐)-1-피페라지닐)에틸)-3-피리디닐)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민

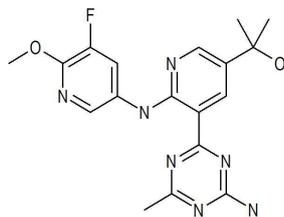
[2213] 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드(THF 중의 1.0M 용액, 제조원: Aldrich; 9.23mL, 9.23mmol)를 0°C에서 THF(30.8mL) 중의 4-(2-플루오로-5-((1R)-1-((2S)-2-메틸-4-(메틸설포닐)-1-피페라지닐)에틸)-3-피리디닐)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(2.000g, 3.08mmol) 및 5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-아민(공급원: Anichem, Inc., 0.656g, 4.62mmol)의 혼합물에 5분에 걸쳐서 한 방울씩 첨가하고, 상기 생성된 적색빛-갈색 용액을 1시간 동안 0°C에서 교반하였다. 포화 NH₄Cl(수성, 50mL)을 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 EtOAc(100mL) 및 반-포화 NH₄Cl(수성, 50mL)에 분배하였다. 상기 유기층을 분리하고, 상기 수성층을

EtOAc(2x100mL)로 추출하였다. 상기 조합된 유기 추출물을 염수로 세척하고 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 여과하며 농축시켰다. 상기 미정제 물질을 실리카 겔 상에 흡착시키고 컬럼 크로마토그래피(80g의 실리카 겔, 0% 내지 100% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 4-(2-((5-플루오로-6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-5-((1R)-1-((2S)-2-메틸-4-(메틸설포닐)-1-피페라지닐)에틸)-3-피리디닐)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(1.90g, 2.461mmol, 80% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. m/z(ESI, 양이온) 771.8(M+H)⁺. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 11.89(s, 1 H); 8.69 - 8.73(m, 1 H); 8.20 - 8.24(m, 1 H); 8.08(dt, J = 12.37, 1.05 Hz, 1 H); 7.95 - 7.98(m, 1 H); 7.18 - 7.24(m, 4 H); 6.82 - 6.90(m, 4 H); 4.78 - 4.88(m, 4 H); 4.01(s, 3 H); 3.97 - 4.01(m, 1 H); 3.81(s, 3 H); 3.78(s, 3 H); 3.18 - 3.20(m, 1 H); 3.08 - 3.15(m, 2 H); 2.75 - 2.87(m, 2 H); 2.67(s, 3 H); 2.56 - 2.63(m, 1 H); 2.59(s, 3H); 2.43 - 2.51(m, 1 H); 1.40(d, J = 6.85 Hz, 3 H); 1.07(d, J = 6.26 Hz, 3 H).

[2214] 단계 6. 4-(2-((5-플루오로-6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-5-((1R)-1-((2S)-2-메틸-4-(메틸설포닐)-1-피페라지닐)에틸)-3-피리디닐)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민

[2215] TFA(30.8mL) 중의 4-(2-((5-플루오로-6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-5-((1R)-1-((2S)-2-메틸-4-(메틸설포닐)-1-피페라지닐)에틸)-3-피리디닐)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(4.76g, 6.17mmol)의 용액을 유리 피펫을 통해 트리플루오로메탄설포산(3.12mL, 35.1mmol)으로 처리하였다. 상기 반응 혼합물을 70℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 상기 혼합물을 주변 온도로 냉각시키고 농축시켰다. 상기 갈색 잔류물을 빙욕 중에 냉각시키고, 얼음에 이어서 1M NaOH(수성, 60mL)를 첨가하여 상기 생성된 혼합물의 pH를 약 9가 되게 하였다. 상기 생성된 황색-갈색 슬러리를 CH₂Cl₂(3x75mL)로 추출하고, 상기 조합된 유기 추출물을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키며 농축시켰다. 상기 미정제 생성물을 실리카 겔 상에서 흡착시키고 컬럼 크로마토그래피(330g의 실리카 겔, 5% 내지 100%(EtOAc 중의 10% MeOH)/헥산)에 의해 정제하여 2.87g의 암황색 고체를 수득하였다. 상기 고체를 25mL의 EtOAc 중에 현탁시키고 주변 온도에서 밤새 교반하였다. 상기 황색 고체를 여과시키고 EtOAc로 세척한 다음, 고진공하에 건조시키면서 50℃로 가열하여 4-(2-((5-플루오로-6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-5-((1R)-1-((2S)-2-메틸-4-(메틸설포닐)-1-피페라지닐)에틸)-3-피리디닐)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(2.15g, 4.19mmol, 68% 수율)을 밝은 황색 고체로서 수득하였다. m/z(ESI, 양이온) 532.0(M+H)⁺. ¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO) δ 11.93(s, 1 H) 8.72(dd, J = 2.05, 0.49 Hz, 1 H) 8.36 - 8.43(m, 2 H) 8.32(dd, J = 1.96, 0.59 Hz, 1 H) 7.88(br. s, 1 H) 7.74(br. s, 1 H) 3.96 - 4.01(m, 1 H) 3.94(s, 3 H) 3.12(t, J = 5.09 Hz, 2 H) 3.04(d, J = 0.39 Hz, 1 H) 2.77 - 2.89(m, 5 H) 2.45(s, 3 H) 1.37(d, J = 6.85 Hz, 3 H) 1.07(d, J = 6.26 Hz, 3 H).

[2216] 실시예 273. 2-(5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일)아미노)피리딘-3-일)프로판-2-올



[2217]

[2218] 단계 1: 1-(5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일)아미노)에탄논

[2219] TFA(3mL) 중의 1-(5-(4-비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일)아미노)에탄논(실시예 271; 332mg, 0.54mmol)의 용액을 TfOH(0.1mL)로 처리하였다. 상기 용액을 오일 욕 중에서 80℃에서 4시간 동안 가열하여 실온으로 냉각시키고 농축시켰다. 상기 암색 잔류물을 신속하게 교반하면서 몇 조각의 얼음에 이어서 포화 NaHCO₃ 으로 처리하였다. 상기 침전된 황색 고체를 여과에 의해 수집하고 물(5mL)로 세정하였다. 상기 황색 고체를 DCM 중의 1-15% MeOH로 용출시키는 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 1-(5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일)아미노)에탄논(140mg, 69%)을 밝은 황색 결정질 고체로서 수득하였다. m/z(ESI, 양이온) 460(M+H)⁺. ¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO) δ 12.38(br., 1 H); 9.26(d, J = 2.2 Hz, 1 H); 8.96(d, J = 2.2 Hz, 1 H); 8.42(s,

1 H); 8.35(dd, J = 12.3, 1.6 Hz, 1 H); 8.00(s, 1 H); 7.83(s, 1 H); 3.96(s, 3 H); 2.57(s, 3 H); 2.46(s, 3 H).

[2220] 단계 2: 2-(5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)프로판-2-올

[2221] 0°C에서 THF(2mL) 중의 1-(5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)에탄올(140mg, 0.38mmol)의 현탁액을 메틸마그네슘 브로마이드(톨루엔/THF = 75/25 중의 1.4M 1.9mL, 2.65mmol)로 처리하였다. 상기 반응 혼합물을 0°C에서 5분 동안 교반한 다음, 실온에서 30분 동안 교반한 후, 포화 NH₄Cl 용액으로 퀴칭시키고 EtOAc로 추출하였다. 상기 유기 층을 농축시키고 DCM 중의 5-10% MeOH로 용출시키면서 실리카 겔 컬럼 상에서 정제하여 2-(5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)프로판-2-올(50mg, 34%)을 황색 결정질 고체로서 수득하였다. m/z(ESI, 양이온) 386.0(M+H)⁺. ¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO) δ 11.91(br., 1 H); 8.95(d, J = 2.6 Hz, 1 H); 8.43-8.37(m, 3 H); 7.89(s, 1 H); 7.73(s, 1 H); 5.15(s, 1 H); 3.93(s, 3 H); 2.45(s, 3 H); 1.47(s, 6 H).

[2222] 실시예 274. 2-플루오로-5-(1-모르폴리노에틸)피리딘-3-일보론산



[2223]

[2224] 단계 1: 1-(6-플루오로피리딘-3-일)에탄올

[2225] THF(11.0mL) 중의 6-플루오로니코틴알데히드(1.12g, 8.95mmol, 공급원: Frontier Scientific, 카탈로그#: F1911, 배치#: RP09-2154)의 용액을 메틸마그네슘 브로마이드(PhMe/THF(75:25) 중의 1.4 M 용액, 7.03mL, 9.85mmol, 공급원: Aldrich)로 한 방울씩 첨가하여 처리하고 실온에서 20분 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 NH₄Cl(수성)의 포화 용액의 첨가에 의해 퀴칭시키고 10분 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 EtOAc(2x60mL)로 추출하고 MgSO₄ 상에서 건조시키고 여과하며 농축시켰다. ISCO(12g 컬럼, 헥산 중의 25-70% EtOAc) 상에서 정제하여 상기 표제 화합물(1.05g, 83% 수율)을 담황색 점성 오일로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 8.20(d, J=2.0 Hz, 1H); 7.85(td, J=8.1, 2.5 Hz, 1 H); 6.93(dd, J=8.4, 2.9 Hz, 1 H); 4.98(qd, J=6.5, 3.9 Hz, 1 H); 1.53(d, J=6.5 Hz, 3 H). m/z(ESI, 양이온) 142.1(M+H)⁺.

[2226] 단계 2: 4-(1-(6-플루오로피리딘-3-일)에틸)모르폴린

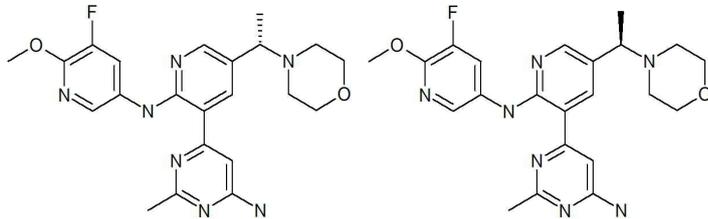
[2227] DCM(20.0mL) 중의 1-(6-플루오로피리딘-3-일)에탄올(1.05g, 7.44mmol)의 용액을 빙욕 중에서 냉각시키고, 0°C에서 메탄설폰일 클로라이드(0.863mL, 11.16mmol, 공급원: Aldrich) 및 Et₃N(2.074mL, 14.88mmol, 공급원: Aldrich, 카탈로그#: 471283-100ML, 배치#: 29296KJ)로 한 방울씩 첨가하여 처리하며 30분 동안 교반하였다. 상기 생성된 담황색 현탁액을 물로 퀴칭하고 DCM(2x25mL)으로 추출하며 MgSO₄ 상에서 건조시키고 여과하며 농축시켜 상기 메실화 알콜 중간체를 담황색 점성 오일로서 수득하였다. 이를 DCM(20.0mL), THF(3mL), 모르폴린(2.59mL, 29.8mmol, 공급원: Aldrich) 및 Et₃N(4.0mL)으로 처리하고 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 물로 처리하고 DCM(2x50mL)으로 추출하며 MgSO₄ 상에서 건조시키고 여과하며 농축시켰다. ISCO(40g 컬럼, 헥산 중의 5-100% EtOAc) 상에서 정제하여 상기 표제 화합물(1.14g, 73.0% 수율)을 점성 황색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 8.12(d, J=2.2 Hz, 1 H); 7.79(td, J=8.1, 2.3 Hz, 1 H); 6.90(dd, J=8.4, 2.9 Hz, 1 H); 3.63 - 3.74(m, 4 H); 3.40(q, J=6.7 Hz, 1 H); 2.49(d, J=4.9 Hz, 2 H); 2.29 - 2.39(m, 2 H); 1.35(d, J=6.7 Hz, 3 H). m/z(ESI, 양이온) 211.1(M+H)⁺.

[2228] 단계 3: 2-플루오로-5-(1-모르폴리노에틸)피리딘-3-일보론산

[2229] -40°C에서 THF(20mL) 중의 디이소프로필아민(2.152mL, 15.35mmol)의 용액에 n-부틸리튬(1.6 M in 헥산, 9.60mL, 15.35mmol)을 첨가함으로써 LDA의 용액을 제조하였다. 상기 LDA 용액을 -78°C로 냉각시키고

THF(15mL) 중의 4-(1-(6-플루오로피리딘-3-일)에틸)모르폴린(2.69g, 12.79mmol)의 용액을 20분에 걸쳐서 서서히 첨가하였다. 진적색 혼합물을 -78℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. THF(10mL) 중의 트리이소프로필 보레이트(4.41mL, 19.19mmol)의 용액을 서서히 첨가하였다. 상기 생성된 혼합물을 -78℃에서 30분 동안 교반한 다음, 냉각욕을 제거하였다. 상기 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 상기 황갈색 혼합물을 1N NaOH(수성)(15mL)로 퀴친시켰다. 상기 분리된 수성 층을 제거하고, 상기 플라스크를 1N NaOH(수성)(2x20mL)으로 세정하며, 상기 유기 층을 1N NaOH(2x10mL)로 추출하였다. 상기 수성층을 수집하고, 산성(pH 5 내지 약 6)이 될 때까지 5N HCl로 조심스럽게 산성화하였다. 상기 수성층을 냉동시키고, 상기 물을 동결건조에 의해 제거하였다. 상기 혼합물을 1:1MeOH/DCM으로 희석하고 초음파처리기 내에 5분 동안 두었다. 상기 혼합물을 미세-프릿와 깔대기를 통해 여과하였다. 상기 여과물을 진공에서 농축시켜 2-플루오로-5-(1-모르폴리노에틸)피리딘-3-일보론산(3.120g, 12.28mmol, 96% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, d4-MeOH) δ 8.00(dd, J=8.22, 2.54 Hz, 1 H); 7.88(d, J=2.35 Hz, 1 H); 3.68(t, J=4.69 Hz, 4 H); 3.40 - 3.54(m, 1 H); 2.56(d, J=10.76 Hz, 2 H); 2.35 - 2.50(m, 2 H); 1.41(t, J=6.65 Hz, 3 H). m/z(ESI, 양이온) 255.1(M+H)⁺.

[2230] 실시예 275 및 276. 6-(2-((5-플루오로-6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-5-((1S)-1-(4-모르폴리닐)에틸)-3-피리디닐)-2-메틸-4-피리미딘아민 및 6-(2-((5-플루오로-6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-5-((1R)-1-(4-모르폴리닐)에틸)-3-피리디닐)-2-메틸-4-피리미딘아민



[2231]

[2232] 단계 1: 6-(2-플루오로-5-(1-(4-모르폴리닐)에틸)-3-피리디닐)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-2-메틸-4-피리미딘아민

[2233] 디옥산(3.2mL) 및 물(0.533mL) 중의 (2-플루오로-5-(1-(4-모르폴리닐)에틸)-3-피리디닐)보론산(1.100g, 4.33mmol), 6-클로로-N,N-비스(4-메톡시벤질)-2-메틸-4-피리미딘아민(실시예 117; 1.828g, 4.76mmol), 비스(디-3급-부틸(4-디메틸아미노페닐)포스핀)디클로로팔라듐(II)(0.245g, 0.346mmol) 및 칼륨 아세테이트(1.275g, 12.99mmol)의 혼합물을 교반하고 이니셔터 마이크로파 반응기(공급원: Personal Chemistry, Biotage AB, Inc., 스웨덴 업살라 소재)에서 120℃에서 15분 동안 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 EtOAc 및 물로 희석하였다. 상기 층들을 분리시키고, 상기 수성층을 EtOAc(2x)로 추출하였다. 상기 조합된 유기층들을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 여과하며 농축시켰다. 상기 미정제 물질을 실리카 겔 상에서 흡착시키며 헥산 중의 0% 내지 100% EtOAc의 구배로 용출시키면서 레디셉 예비-충전된 실리카 겔 컬럼(120g)을 통한 크로마토그래피에 의해 정제하여 6-(2-플루오로-5-(1-(4-모르폴리닐)에틸)-3-피리디닐)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-2-메틸-4-피리미딘아민(0.570g, 1.022mmol, 23.61% 수율)을 담황색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 8.38 - 8.45(m, 1 H); 8.14 - 8.19(m, 1 H); 7.17(d, J=8.61 Hz, 4 H); 6.82 - 6.88(m, 5 H); 4.75(br s, 4 H); 3.79(s, 6 H); 3.69(ddd, J=5.62, 3.77, 1.76 Hz, 4 H); 3.48(q, J=6.72 Hz, 1 H); 2.62(s, 3 H); 2.46 - 2.56(m, 2 H); 2.33 - 2.42(m, 2 H); 1.39(d, J=6.65 Hz, 3 H). m/z(ESI, 양이온) 558.2(M+H)⁺.

[2234] 단계 2: 6-(2-((5-플루오로-6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-5-(1-(4-모르폴리닐)에틸)-3-피리디닐)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-2-메틸-4-피리미딘아민

[2235] 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드(헥산 중의 1.0M 용액, 0.592mL, 0.592mmol)를 -10℃에서 THF(1.5mL) 중의 6-(2-플루오로-5-(1-(4-모르폴리닐)에틸)-3-피리디닐)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-2-메틸-4-피리미딘아민(0.110g, 0.197mmol) 및 5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-아민(0.042g, 0.296mmol, Anichem, 미국 뉴저지주 노스 브린스워 소재)의 용액에 첨가하였다. 1시간 후, 추가의 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드(헥산 중의 1.0M 용액, 0.592mL, 0.592mmol) 및 5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-아민(0.042g, 0.296mmol)를 첨가하였다. 추가로 1시간 후, 포화 NH₄Cl(수성)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 EtOAc(3x)로 추출하였다. 상기 조합된 유기층들을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 여과하며 농축시켰다. 상기 미정제 물질을 실리카 겔의 플러그 상에 흡착시키고, 헥산 중의 0% 내지 100% EtOAc로 용출시키면서 레디셉 예비-충전된 실리카 겔 컬럼(12g)을 통한 크로마토그래피에

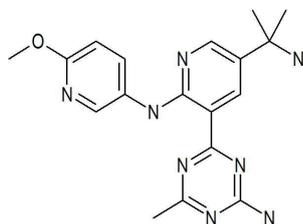
의해 정제하여 6-(2-((5-플루오로-6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-5-(1-(4-모르폴리닐)에틸)-3-피리디닐)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-2-메틸-4-피리미딘아민(0.104g, 0.153mmol, 78% 수율)을 갈색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 11.92(s, 1 H); 8.26(dd, J=12.72, 2.35 Hz, 1 H); 8.11(d, J=2.15 Hz, 1 H); 8.02(d, J=2.35 Hz, 1 H); 7.56 - 7.61(m, 1 H); 7.18(dd, J=8.61, 0.98 Hz, 4 H); 6.82 - 6.91(m, 4 H); 6.53(s, 1 H); 4.80(br s, 4 H); 4.01(s, 3 H); 3.79(s, 6 H); 3.62(t, J=4.69 Hz, 4 H); 3.30(q, J=6.65 Hz, 1 H); 2.66(s, 3 H); 2.39 - 2.47(m, 2 H); 2.30 - 2.37(m, 2 H); 1.31(d, J=6.85 Hz, 3 H). m/z(ESI, 양이온) 680.2(M+H)⁺.

[2236] 단계 3: 6-(2-((5-플루오로-6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-5-((1S)-1-(4-모르폴리닐)에틸)-3-피리디닐)-2-메틸-4-피리미딘아민 및 6-(2-((5-플루오로-6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-5-((1R)-1-(4-모르폴리닐)에틸)-3-피리디닐)-2-메틸-4-피리미딘아민

[2237] TFA(3mL) 중의 6-(2-((5-플루오로-6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-5-(1-(4-모르폴리닐)에틸)-3-피리디닐)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-2-메틸-4-피리미딘아민(0.272g, 0.400mmol)의 용액을 몇 방울의 트리플산으로 처리하고 80℃에서 3시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 상기 반응 혼합물을 농축시켰다. 몇 조각의 얼음을 첨가하고, pH가 약 7이 될 때까지 포화 NaHCO₃(수성)을 첨가하였다. 상기 수성층을 CH₂Cl₂/n-BuOH(3x)로 추출하였다. 상기 조합된 유기층들을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 여과하며 농축시켰다. 상기 잔류물을 실리카 겔의 플러그 상에 흡착시키고 CH₂Cl₂ 중의 0% 내지 30% MeOH의 구배로 용출시키면서 레디캡 예비-충전된 실리카 겔 컬럼(12g)을 통한 크로마토그래피에 의해 정제하여 120mg의 6-(2-((5-플루오로-6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-5-(1-(4-모르폴리닐)에틸)-3-피리디닐)-2-메틸-4-피리미딘아민을 에난티오머들의 혼합물로서 황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO) δ 12.21(s, 1 H); 8.33(dd, J=13.01, 2.25 Hz, 1 H); 8.12 - 8.21(m, 2 H); 7.96(d, J=2.15 Hz, 1 H); 7.04(s, 2 H); 6.79(s, 1 H); 3.92(s, 3 H); 3.57(t, J=4.79 Hz, 4 H); 3.43(q, J=6.65 Hz, 1 H); 2.51(s, 3 H); 2.38 - 2.47(m, 2 H); 2.27 - 2.36(m, 2 H); 1.34(d, J=6.65 Hz, 3 H). m/z(ESI, 양이온) 440.1(M+H)⁺.

[2238] 상기 에난티오머들을 70mL/min의 유속 및 100bar의 출구 압력에서 80/20 액체 CO₂/ EtOH(0.2% DEA)의 이동 상으로 용출시키면서 키랄 팩 AD-H 컬럼(250 x 21mm, 5 mm), 40℃ 컬럼 온도를 사용하여 SFC 크로마토그래피에 의해 분리하였다. 이들 조건들은 하기 SFC 조건들을 사용하여 > 99% ee(215nm에서 피크 영역을 기준으로 한 값)로 각각의 에난티오머를 제공하였다: 키랄 팩 AD-H 컬럼(150 x 4.6 mm, 5 mm), 40℃ 컬럼 온도, 4.0mL/min의 유속 및 100bar의 출구 압력에서 80/20 액체 CO₂/ EtOH(0.2% DEA)의 이동 상으로 용출. 상기 두 개의 에난티오머들의 입체화학구조는 실시예 146에서와 유사하게 추론되었다.

[2239] 실시예 277. 4-(5-(2-아미노프로판-2-일)-2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민



[2240] 단계 1: N,N-비스(4-메톡시벤질)-4-(2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(프로프-1-엔-2-일)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민

[2242] 4:1 디옥산/물(2.5mL) 중의 이소프로페닐보론산 피나콜 에스테르(0.119mL, 0.633mmol, 공급원: Aldrich, 미국 미주리주 세인트 루이스 소재), 탄산칼륨(0.175g, 1.267mmol), (Amphos)₂PdCl₂(0.022g, 0.032mmol) 및 4-(5-클로로-2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(실시예 155, 0.185g, 0.317mmol)의 혼합물을 밀봉관 내에서 24시간 동안 가열하였다. 상기 반응물을 냉각시키고 물 및 DCM에 분배하였다. 상기 수성층을 DCM(3x)으로 추출하고, 상기 조합된 유기층들을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하며 진공에서 농축시켰다. 상기 미정제 물질을 0 - 30% EtOAc/헥산을 사용하여 실리카 겔 크

로마토그래피(25g 컬럼)에 의해 정제하였다. 상기 생성물 함유 분획들을 농축시켜 N,N-비스(4-메톡시벤질)-4-(2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(프로프-1-엔-2-일)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(0.171g, 0.290mmol, 92% 수율)을 오렌지색 고체로서 수득하였다. m/z(ESI, 양이온) 590(M+H)⁺. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 11.71(br. s., 1 H); 8.94(s, 1 H); 8.44(d, J=2.5 Hz, 1 H); 8.27(d, J=2.3 Hz, 1 H); 7.91(br. s., 1 H); 7.22 range(m, 4 H); 6.86 range(m, 4 H); 6.73(d, J=9.0 Hz, 1 H); 5.33(s, 1 H); 5.01(s, 1 H); 4.89(s, 2 H); 4.82(s, 2 H); 3.94(s, 3 H); 3.82(s, 3 H); 3.79(s, 3 H); 2.59(s, 3 H); 2.13(s, 3 H).

[2243] 단계 2: 4-(5-(2-아지도프로판-2-일)-2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민

[2244] -15℃에서 CHCl₃(1mL) 중의 나트륨 아지드(0.075g, 1.160mmol) 및 N,N-비스(4-메톡시벤질)-4-(2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(프로프-1-엔-2-일)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(0.171g, 0.290mmol)의 슬러리를 CHCl₃(1mL) 중의 트리플루오로아세트산(0.223mL, 2.90mmol)의 용액으로 처리하고 10분에 걸쳐서 시린지를 통해 첨가하였다. 상기 냉각 반응 혼합물을 실온으로 서서히 가온하고 교반하였다. 상기 반응물을 밀봉하고 60℃에서 가열하였다. 2시간 후, 상기 반응물을 얼음 위에 붓고 10N NaOH로 염기성화하였다. 상기 반응물을 물 및 DCM에 분배하였다. 상기 수성층을 DCM(3x)으로 추출하고, 상기 조합된 유기층들을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하며 진공에서 농축시켜 4-(5-(2-아지도프로판-2-일)-2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(0.184g, 0.291mmol, 100% 수율)을 수득하였다. m/z(ESI, 양이온) 633(M+H)⁺. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 11.67(br. s., 1 H); 8.90(d, J=2.7 Hz, 1 H); 8.38(d, J=2.5 Hz, 1 H); 8.26(d, J=2.5 Hz, 1 H); 7.91(dd, J=8.8, 2.7 Hz, 1 H); 7.18 - 7.26(m, 4 H); 6.81 - 6.94(m, 4 H); 6.73(d, J=8.8 Hz, 1 H); 4.90(s, 2 H); 4.81(s, 2 H); 3.94(s, 3 H); 3.82(s, 3 H); 3.78(s, 3 H); 2.59(s, 3 H); 1.64(s, 6 H).

[2245] 단계 3: 4-(5-(2-아미노프로판-2-일)-2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민

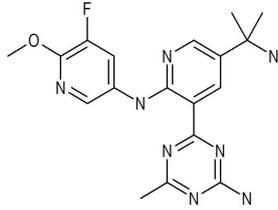
[2246] 4-(5-(2-아지도프로판-2-일)-2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(0.184g, 0.291mmol) 및 탄소상 10% 팔라듐(0.186g, 0.174mmol)을 플라스크 내에 합하여 질소로 플라싱하였다. THF(5mL)를 첨가하고, 상기 반응물을 H₂ 대기 하에 1.5시간 동안 교반하였다. 상기 반응물을 DCM으로 세정하면서 셀라이트®(규조토)를 통해 여과하고, 상기 여과물을 진공에서 농축시켜 4-(5-(2-아미노프로판-2-일)-2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(0.176g, 0.290mmol, 100% 수율)을 수득하였다. m/z(ESI, 양이온) 607(M+H)⁺. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 11.55(s, 1 H); 8.92(d, J=2.7 Hz, 1 H); 8.48(d, J=2.5 Hz, 1 H); 8.23(d, J=2.5 Hz, 2 H); 7.91(dd, J=8.8, 2.7 Hz, 1 H); 7.15 - 7.25(m, 4 H); 6.78 - 6.95(m, 4 H); 6.69(d, J=8.8 Hz, 1 H); 4.89(s, 2 H); 4.81(s, 2 H); 3.92(s, 3 H); 3.81(s, 3 H); 3.77(s, 3 H); 2.58(s, 3 H); 1.53(s, 6 H).

[2247] 단계 4: 4-(5-(2-아미노프로판-2-일)-2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민

[2248] TFA(1mL) 중의 4-(5-(2-아미노프로판-2-일)-2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(0.025g, 0.041mmol)의 용액을 트리플산(0.029mL, 0.330mmol)으로 처리하고 밀봉하며 80℃에서 2시간 동안 가열하였다. 상기 반응물을 냉각시키고, 염기성이 될 때까지 얼음 및 10 N NaOH로 처리하였다. 상기 반응물을 물 및 DCM에 분배하였다. 상기 수성층을 DCM(3x)으로 추출하고, 상기 조합된 유기 추출물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키며 여과하고 진공에서 농축시켰다. 상기 물질을 DMSO 중에 용해시키고, 제조용 HPLC(5 - 50% MeCN/0.1% TFA 함유 H₂O)에 의해 정제하였다. 생성물 함유 분획들을 진공에서 농축시켜 4-(5-(2-아미노프로판-2-일)-2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민 2,2,2-트리플루오로아세트레이트(9mg, 0.019mmol, 45.5% 수율)를 오렌지색 고체로서 수득하였다. m/z(ESI, 양이온) 367(M+H)⁺. ¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO) δ 11.76(s, 1 H); 8.93(d, J=2.7 Hz, 1 H); 8.54(d, J=2.5 Hz, 1 H); 8.50(d, J=2.7 Hz, 1 H); 8.37(br. s., 3 H); 8.13(dd, J=8.8, 2.7 Hz, 1 H); 7.90(br. s., 1 H);

7.80(br. s., 1 H); 6.84(d, J=9.0 Hz, 1 H); 3.85(s, 3 H); 2.45(s, 3 H); 1.68(s, 6 H).

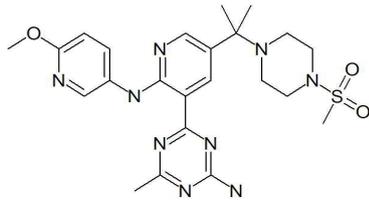
[2249] 실시예 278. 4-(5-(2-아미노프로판-2-일)-2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민



[2250]

[2251] 상기 표제 화합물은 단계 1에서 4-(5-클로로-2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(실시예 313)을 사용하면서 실시예 277에 기술된 바와 유사한 방식으로 제조하여 4-(5-(2-아미노프로판-2-일)-2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민을 황색 고체(52%, 3개의 단계)로서 수득하였다. m/z(ESI, 양이온) 385(M+H)⁺. ¹H NMR(400 MHz, d6-DMSO) δ 11.90(s, 1 H); 8.98(d, J=2.5 Hz, 1 H); 8.53(d, J=2.5 Hz, 1 H); 8.40(s, 2 H); 8.37(d, J=2.2 Hz, 1 H); 7.88(br. s., 1 H); 7.73(br. s., 1 H); 3.93(s, 3 H); 2.44(s, 3 H); 1.42(s, 6 H).

[2252] 실시예 279. 4-(2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(2-(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)프로판-2-일)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민



[2253]

[2254] 단계 1. N,N-비스(4-메톡시벤질)-4-(2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(2-(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)프로판-2-일)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민

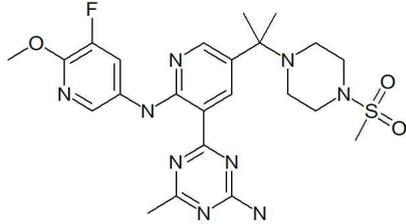
[2255] 4-(5-(2-아미노프로판-2-일)-2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(실시예 277, 0.176g, 0.290mmol) 및 2,2'-(메틸설포닐아잔디일)비스(에탄-2,1-디일)디메탄설포네이트(Tetrahedron **1985**, 41, 1959-1964; 0.118g, 0.348mmol)를 밀봉된 바이알 내의 DIPEA(2mL) 중에 합쳐 130°C에서 밤새 가열하였다. 상기 반응물을 포화 NaHCO₃ 및 DCM에 분배하였다. 상기 수성층을 DCM(3x)으로 추출하고, 상기 조합된 유기층들을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하며 진공에서 농축시켰다. 상기 물질을 DCM으로 처리하고 0 - 100% EtOAc/헥산을 사용하여 실리카 겔 크로마토그래피(25 g 컬럼)에 의해 정제하여 N,N-비스(4-메톡시벤질)-4-(2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(2-(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)프로판-2-일)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(0.034g, 0.045mmol, 15.55% 수율)을 수득하였다. m/z(ESI, 양이온) 754(M+H)⁺.

[2256] 단계 2: 4-(2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(2-(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)프로판-2-일)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민

[2257] 트리플루오로아세트산(1mL) 중의 N,N-비스(4-메톡시벤질)-4-(2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(2-(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)프로판-2-일)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(0.034g, 0.045mmol)의 용액을 트리플루오로아세트산(0.032mL, 0.361mmol)으로 처리하였다. 상기 담황색 반응물을 밀봉시키고 80°C에서 가열하였다. 30분 후, 상기 반응물을 얼음으로 냉각시키고 10 N NaOH로 염기성화한 다음, 물 및 DCM에 분배하였다. 상기 수성층을 DCM(3x)으로 추출하고, 상기 조합된 유기층들을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하며 진공에서 농축시켰다. 상기 물질을 MSO 중에 용해시키고, 제조용 HPLC(5-70% MeCN/0.1% TFA 함유 H₂O)에 의해 정제하였다. 생성물 함유 분획들을 농축한 다음, 포화 수성 NaHCO₃ 및 DCM으로 희석하였다. 상기 수성층을 DCM(3x)으로 추출하고, 상기 조합된 유기층들을 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하며 진공에서 농축시켜 4-(2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(2-(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)프로판-2-일)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민

(0.006g, 0.012mmol, 25.9% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. m/z (ESI, 양이온) 514(M+H)⁺. ¹H NMR(400 MHz, d6-DMSO) δ 11.70(s, 1 H); 8.83(d, J=2.5 Hz, 1 H); 8.53(d, J=2.7 Hz, 1 H); 8.45(d, J=2.5 Hz, 1 H); 8.19(dd, J=8.9, 2.8 Hz, 1 H); 7.61 - 7.93(m, 2 H); 6.81(d, J=9.0 Hz, 1 H); 3.84(s, 3 H); 3.01 - 3.16(m, 4 H); 2.86(s, 3 H); 2.48 - 2.63(m, 4 H); 2.44(s, 3 H); 1.36(s, 6 H).

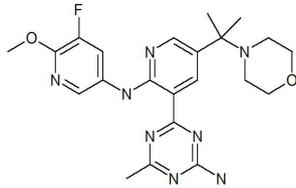
[2258] 실시예 280. 4-(2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(2-(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)프로판-2-일)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민



[2259]

[2260] 상기 표제 화합물은 단계 1에서 4-(5-(2-아미노프로판-2-일)-2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(실시예 279)을 사용하여 실시예 279에서 기술한 바와 유사한 방법으로 황색 고체(29% 수율, 2개의 단계)를 수득하였다. m/z (ESI, 양이온) 532(M+H)⁺. ¹H NMR(400 MHz, d6-DMSO) δ 11.91(s, 1 H); 8.86(d, J=2.5 Hz, 1 H); 8.51(d, J=2.5 Hz, 1 H); 8.37 - 8.45(m, 2 H); 7.88(br. s., 1 H); 7.74(br. s., 1 H); 3.93(s, 3 H); 3.09(m, 4 H); 2.86(s, 3 H); 2.51 - 2.58(m, 4 H); 2.44(s, 3 H); 1.37(s, 6 H).

[2261] 실시예 281. 4-(2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(2-모르폴리노프로판-2-일)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민



[2262]

[2263] 단계 1: 2-(5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-2-모르폴리노프로판니트릴

[2264] DCM(4.5mL) 중의 1-(5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)에탄논(실시예 271, 0.564g, 0.925mmol) 및 모르폴린(0.201mL, 2.313mmol)의 용액을 테트라이소프로폭시타타늄(0.678mL, 2.313mmol)으로 처리하였다. 상기 반응물을 밀봉하고 밤새 신속하게 교반하였다. 시아노디에틸알루미늄(톨루엔 중의 1.0M; 2.313mL, 2.313mmol)을 첨가하고, 상기 반응물을 재밀봉하고 밤새 교반하였다. EtOAc를 첨가한 다음, 포화 NaHCO₃를 (조심스럽게) 첨가하였다. 발열 및 비등이 관찰되므로, 상기 반응물을 얼음에 붓고 EtOAc 및 포화 수성 NaHCO₃으로 처리하였다. 상기 수성층을 EtOAc(2x)로 추출하였다. 상기 조합된 유기층들을 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하며 진공에서 농축시켜 2-(5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-2-모르폴리노프로판니트릴(0.650g, 0.921mmol, 100% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. m/z (ESI, 양이온) 706(M+H)⁺. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 11.99(br. s., 1 H); 9.00(d, J=2.5 Hz, 1 H); 8.50(d, J=2.5 Hz, 1 H); 8.03(dd, J=12.1, 2.2 Hz, 1 H); 7.97(d, J=2.2 Hz, 1 H); 7.17 - 7.26(m, 4 H); 6.82 - 6.93(m, 4 H); 4.73 - 5.01(m, 4 H); 4.03(s, 3 H); 3.82(s, 3 H); 3.79(s, 3 H); 3.61 - 3.71(m, 4 H); 2.64 - 2.76(m, 2 H); 2.60(s, 3 H); 2.44 - 2.54(m, 2 H); 1.75(s, 3 H).

[2265] 단계 2: 4-(2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(2-모르폴리노프로판-2-일)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민

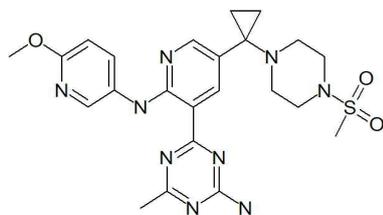
[2266] 0°C에서 THF(2mL) 중의 2-(5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-2-모르폴리노프로판니트릴(0.500g, 0.708mmol)의 용액을 메틸마그네슘 브

로마이드(디에틸 에테르 중의 3.0M; 1.181mL, 3.54mmol)로 처리하였다. 상기 냉각 욕을 10분 후 제거하였다. 상기 반응물을 주변 온도로 가온하였다. 총 2시간 후, 상기 반응물을 0°C로 냉각시키고 EtOAc(1mL)에 이어서 얼음 및 포화 수성 NH₄Cl로 킨칭하였다. 상기 반응물을 포화 NH₄Cl 및 DCM에 분배하였다. 상기 수성층을 DCM(3x)으로 추출 및 상기 조합된 유기 추출물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하며 진공에서 농축시켰다. 상기 물질을 DCM으로 처리하고 10 - 80% EtOAc/헥산을 사용하여 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 상기 생성물 함유 분획들을 농축시켜 4-(2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(2-모르폴리노프로판-2-일)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(0.363g, 0.522mmol, 73.7% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. m/z(ESI, 양이온) 695(M+H)⁺. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 11.86(s, 1 H); 8.96(d, J=2.5 Hz, 1 H); 8.47(d, J=2.5 Hz, 1 H); 8.13(dd, J=12.5, 2.2 Hz, 1 H); 7.91 - 8.01(m, 1 H); 7.17 - 7.26(m, 4 H); 6.75 - 6.96(m, 4 H); 4.89(s, 2 H); 4.84(s, 2 H); 4.02(s, 3 H); 3.82(s, 3 H); 3.79(s, 3 H); 3.55 - 3.65(m, 4 H); 2.59(s, 3 H); 2.42 - 2.51(m, 4 H); 1.35(s, 6 H).

[2267] 단계 3: 4-(2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(2-모르폴리노프로판-2-일)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민

[2268] TFA(3mL) 중의 4-(2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(2-모르폴리노프로판-2-일)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(0.363g, 0.522mmol)을 트리플루오로메탄설포산(0.232mL, 2.61mmol)으로 처리하였다. 상기 반응물을 밀봉시키고 30분 동안 80°C에서 가열하고 얼음에 부었다. 상기 혼합물을 10 N NaOH로 염기성화하고, 상기 반응물을 물 및 DCM에 분배하였다. 상기 수성층을 DCM(3x)으로 추출하고, 상기 조합된 유기 추출물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하며 진공에서 농축시켰다. 상기 물질을 DMSO 중에 용해시키고 제조용 HPLC(10-55% MeCN/0.1% TFA 함유 H₂O)에 의해 정제하였다. 생성물 함유 분획들을 포화 수성 NaHCO₃ 및 DCM으로 처리하였다. 상기 수성 층을 DCM(3x)으로 추출하고, 상기 조합된 유기 추출물을 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하며 진공에서 농축시켜 4-(2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(2-모르폴리노프로판-2-일)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(0.069g, 0.152mmol, 29.1% 수율)을 수득하였다. m/z(ESI, 양이온) 455(M+H)⁺. ¹H NMR(400 MHz, d6-DMSO) δ 11.91(s, 1 H); 8.90(d, J=2.5 Hz, 1 H); 8.48(d, J=2.5 Hz, 1 H); 8.33 - 8.44(m, 2 H); 7.88(br. s., 1 H); 7.73(br. s., 1 H); 3.93(s, 3 H); 3.57(br. s., 4 H); 2.44(s, 3 H); 2.36 - 2.43(m, 4 H); 1.35(s, 6 H).

[2269] 실시예 282. 4-(2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(1-(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)사이클로프로필)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민



[2270]

[2271] 단계 1: (5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메타논

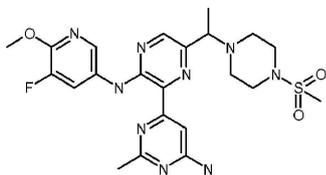
[2272] THF(15mL) 중의 5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)니코틴알데히드(실시예 144, 1.00g, 1.731mmol), 활성화 망간(IV) 옥사이드(< 5μm; 4.52g, 51.9mmol), 나트륨 시아나이드(0.053mL, 1.731mmol) 및 1-(메틸설포닐)피페라진(0.711g, 4.33mmol)의 혼합물을 질소하에 72시간 동안 신속하게 교반하였다. 상기 반응물을 10% MeOH/DCM에 이어서 EtOAc로 세정하면서 셀라이트®(규조토)를 통해 여과하였다. 상기 여과물을 농축시키고 5g의 실리카 겔 상에 흡착시키고, 20 - 100% EtOAc/헥산을 사용하여 80g의 컬럼을 통과하여 (5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메타논(0.352g, 0.476mmol, 27.5% 수율)을 황색 발포체로서 수득하였다. m/z(ESI, 양이온) 740(M+H)⁺. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 12.02(s, 1 H); 8.91(d, J=2.3 Hz, 1 H); 8.42(d, J=2.5 Hz, 1 H); 8.29(d, J=2.5 Hz, 1 H); 7.90(dd, J=8.8, 2.7 Hz, 1 H); 7.11 - 7.24(m, 4 H);

6.80 - 6.94(m, 4 H); 6.75(d, J=9.0 Hz, 1 H); 4.85(s, 2 H); 4.82(s, 2 H); 3.95(s, 3 H); 3.82(s, 3 H); 3.80(s, 3 H); 3.71 - 3.78(m, 4 H); 3.17 - 3.25(m, 4 H); 2.70(s, 3 H); 2.60(s, 3 H).

[2273] 단계 2: 4-(2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(1-(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)사이클로프로필)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민

[2274] 질소하에 0°C에서 THF(2mL) 중의 (5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메탄(0.163g, 0.220mmol) 및 티타늄(IV) 이소프로폭사이드(0.194mL, 0.661mmol)의 용액을 에틸마그네슘 브로마이드(3급-부틸 메틸 에테르 중의 1.0M 용액; 1.322mL, 1.322mmol)로 한 방울씩 첨가하여 처리하였다. 상기 반응물을 주변 온도로 가온하고, 추가로 3당량의 EtMgBr을 첨가하였다. 1시간 후, 상기 반응물을 얼음 및 DCM으로 쿼칭하고, 막대한 양의 DCM으로 세정하면서 셀라이트®(규조토)를 통해 여과하였다. 상기 반응물을 물 및 DCM에 분배하였다. 상기 수성층을 DCM(3x)으로 추출하고, 상기 조합된 유기 추출물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하며 진공에서 농축시켜 오렌지색 고체를 수득하였다. 상기 고체를 TFA(1.5mL)에 취하고, 20방울의 TfOH를 파스퇴르(Pasteur) 피펫으로부터 첨가하였다. 상기 생성된 혼합물을 밀봉하고 80°C에서 1시간 동안 가열하였다. 상기 반응물을 빙욕 중에서 냉각시키고, 염기성이 될 때까지 얼음 및 10N NaOH로 처리하였다. 상기 반응물을 물 및 DCM에 분배하였다. 상기 수성층을 DCM(3x)으로 추출하고, 상기 조합된 유기 추출물을 무수 황산 나트륨 상에서 건조시키고 진공에서 농축시켰다. 상기 물질을 DMSO 중에 용해시키고 제조용 HPLC(5-50% MeCN/0.1% TFA 함유 H₂O)에 의해 정제하였다. 생성물 함유 분획들을 농축시켜 4-(2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(1-(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)사이클로프로필)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민 2,2,2-트리플루오로아세트레이트(0.0063g, 10.07 μmol, 4.57% 수율)를 오렌지색 고체로서 수득하였다. m/z(ESI, 양이온) 512(M+H)⁺. ¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO) δ 11.80(s, 1 H); 8.68(d, J=2.3 Hz, 1 H); 8.52(d, J=2.5 Hz, 1 H); 8.27(d, J=2.2 Hz, 1 H); 8.16(dd, J=8.8, 2.7 Hz, 1 H); 7.90(br. s., 1 H); 7.74(br. s., 1 H); 6.83(d, J=8.8 Hz, 1 H); 3.85(s, 3 H); 3.01 - 3.23(m, 4 H); 2.84(s, 3 H); 2.60 - 2.79(m, 4 H); 2.44(s, 3 H); 1.00 - 1.13(m, 2 H); 0.84 - 0.97(m, 2 H).

[2275] 실시예 283. 6-(3-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)-6-(1-(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)에틸)피라진-2-일)-2-메틸피리미딘-4-아민



[2276] 단계 1. 3-브로모-5-클로로-N-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일)피라진-2-아민

[2277] 디클로로메탄(30mL) 중의 3-브로모-5-클로로피라진-2-아민(780mg, 3.74mmol, 공급원: Ark Phar. Inc., 미국 일리노이주 리버티빌 소재), 5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일보론산(1919mg, 11.23mmol, 공급원: Anichem), N,N-디이소프로필에틸아민(1.953mL, 11.23mmol, 공급원: Aldrich, 미국 미주리주 세인트 루이스 소재) 및 구리(II) 아세트레이트(1.12g, 5.61mmol, 공급원: Aldrich, 미국 미주리주 세인트 루이스 소재)의 혼합물을 실온에서 72시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 물(20mL)로 희석시키며 EtOAc(2x40mL)로 추출하였다. 상기 조합된 유기 추출물을 포화 NaCl(20mL)로 세척하고 Na₂SO₄상에서 건조시켰다. 상기 용액을 여과하고 진공에서 농축시켜 상기 미정제 물질을 담황색 고체로서 수득하였다. 상기 미정제 생성물을 20% EtOAc/헥산 으로 용출시키면서 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 3-브로모-5-클로로-N-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일)피라진-2-아민(218mg, 0.654mmol, 17.47% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 4.03(s, 3 H) 7.00(s, 1 H) 7.82(dd, J=11.25, 1.75 Hz, 1 H) 8.04(d, J=9.06 Hz, 2 H). m/z(ESI, 양이온) 331.9(M+H)⁺.

[2279] 단계 2. 5-클로로-N-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일)-3-(2-메틸-6-(메틸티오)피리미딘-4-일)피라진-2-아민

[2280] 유리 마이크로파 반응 용기에 디옥산(3mL) 중의 3-브로모-5-클로로-N-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일)피라진-2-아민(216mg, 0.648mmol), 2-메틸-4-(메틸티오)-6-(트리부틸스탄닐)피리미딘(334mg, 0.777mmol), 구리(I) 요오다이드(25mg, 0.130mmol, 공급원: Aldrich, 미국 미주리주 세인트 루이스 소재), 불소화세슘(197mg,

1.295mmol, 공급원: Alfa Aesar) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(74.8mg, 0.065mmol, 공급원: Strem)를 채웠다. 상기 반응 혼합물을 교반하고 엠리스 옵티마이저 마이크로파 반응기(공급원: Personal Chemistry, Biotage AB, Inc., 스웨덴 업살라 소재)에서 140°C에서 30분 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 물(5mL)로 희석시키며 CH₂Cl₂(2x30mL)로 추출하였다. 상기 조합된 유기 추출물을 포화 NaCl(5mL)로 세척하고 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 상기 용액을 여과하고 진공에서 농축시켜 상기 미정제 물질을 황색 고체로서 수득하였다. 상기 미정제 생성물을 5% EtOAc/CH₂Cl₂로 용출시키면서 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 5-클로로-N-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일)-3-(2-메틸-6-(메틸티오)피리미딘-4-일)피라진-2-아민(176mg, 0.448mmol, 69.2% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 2.63(s, 3 H) 2.79(s, 3 H) 4.04(s, 3 H) 8.01 - 8.29(m, 4 H) 12.45(s, 1 H). m/z(ESI, 양이온) 393.0(M+H)⁺.

[2281] 단계 3. 1-(5-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)-6-(2-메틸-6-(메틸티오)피리미딘-4-일)피라진-2-일)에타논

[2282] 디옥산(3mL) 중의 5-클로로-N-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일)-3-(2-메틸-6-(메틸티오)피리미딘-4-일)피라진-2-아민(151mg, 0.384mmol), 디사이클로헥실(2',4',6'-트리이소프로필비페닐-2-일)포스핀(36.6mg, 0.077mmol, 공급원: Aldrich, 미국 미주리주 세인트 루이스 소재), 팔라듐 디아세테이트(8.63mg, 0.038mmol, 공급원: Aldrich, 미국 미주리주 세인트 루이스 소재), 구리(I) 요오다이드(15mg, 0.077mmol, 공급원: Aldrich, 미국 미주리주 세인트 루이스 소재), 불소화세슘(117mg, 0.769mmol, 공급원: Alfa Aesar) 및 트리부틸(1-에톡시비닐)주석(0.195mL, 0.577mmol, 공급원: Aldrich, 미국 미주리주 세인트 루이스 소재)의 혼합물을 100°C에서 18시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 상기 반응 혼합물을 물(10mL)로 희석시키며 CH₂Cl₂(2x30mL)로 추출하였다. 상기 조합된 유기 추출물을 포화 NaCl(10mL)로 세척하고 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 상기 용액을 여과하고 진공에서 농축시켜 상기 미정제 물질을 황색 고체로서 수득하였다. 상기 미정제 생성물을 10% EtOAc/CH₂Cl₂로 용출시키면서 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 1-(5-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)-6-(2-메틸-6-(메틸티오)피리미딘-4-일)피라진-2-일)에타논(102mg, 0.255mmol, 66.3% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 2.66(s, 3 H) 2.71(s, 3 H) 2.81(s, 3 H) 4.05(s, 3 H) 8.04 - 8.33(m, 3 H) 8.92(s, 1 H) 12.99(s, 1 H). m/z(ESI, 양이온) 401.0(M+H)⁺.

[2283] 단계 4. 1-(5-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)-6-(2-메틸-6-(메틸설퍼닐)피리미딘-4-일)피라진-2-일)에타논

[2284] 디옥산(1mL) 중의 1-(5-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)-6-(2-메틸-6-(메틸티오)피리미딘-4-일)피라진-2-일)에타논(52mg, 0.130mmol) 및 3-클로로퍼옥시벤조산(44.8mg, 0.260mmol, 공급원: Aldrich, 미국 미주리주 세인트 루이스 소재)의 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 후처리 없이 후속 단계에서 바로 사용하였다.

[2285] 단계 5. 1-(6-(6-아미노-2-메틸피리미딘-4-일)-5-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피라진-2-일)에타논

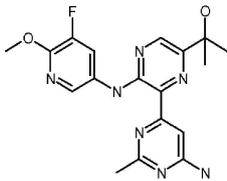
[2286] 이전 단계로부터의 반응 혼합물을 암모니아(0.5mL, 23.11mmol, 공급원: J. T. Baker)(수중 30%)로 처리하고, 상기 혼합물을 100°C에서 5시간 동안 교반하였다. 상기 용매를 진공에서 제거하고, 상기 잔류물을 5% EtOAc/헥산으로 용출하면서 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 1-(6-(6-아미노-2-메틸피리미딘-4-일)-5-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피라진-2-일)에타논(18mg, 0.049mmol, 37.5% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 2.67(s, 3 H) 2.70(s, 3 H) 4.05(s, 3 H) 5.08(s, 2 H) 7.53(s, 1 H) 8.16(d, J=2.19 Hz, 1 H) 8.25(dd, J=11.91, 2.12 Hz, 1 H) 8.91(s, 1 H) 13.36(s, 1 H). m/z(ESI, 양이온) 370.0(M+H)⁺.

[2287] 단계 6. 6-(3-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)-6-(1-(4-(메틸설퍼닐)피페라진-1-일)에틸)피라진-2-일)-2-메틸피리미딘-4-아민

[2288] 테트라하이드로푸란(0.5mL) 중의 1-(메틸설퍼닐)피페라진(13.34mg, 0.081mmol, 공급원: Apollo), 1-(6-(6-아미노-2-메틸피리미딘-4-일)-5-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피라진-2-일)에타논(15mg, 0.041mmol) 및 티타늄(iv) 이소프로폭사이드(0.048mL, 0.162mmol, 공급원: Aldrich, 미국 미주리주 세인트 루이스 소재)의 혼합물 75°C에서 25시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 20°C로 냉각시키고 CH₂Cl₂(1mL)에 이어서 나트륨 트리아

세톡시보로하이드라이드(34.4mg, 0.162mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 암모니아(3mL, 수중 30%)로 희석하고 CH₂Cl₂(2x20mL)로 추출하였다. 상기 조합된 유기 추출물을 포화 NaCl(5mL)로 세척하고 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 상기 용액을 여과하고 진공에서 농축시켜 상기 미정제 물질을 황색 고체로서 수득하였다. 상기 미정제 생성물을 5% MeOH/CH₂Cl₂로 용출하면서 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 6-(3-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)-6-(1-(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)에틸)피라진-2-일)-2-메틸피리미딘-4-아민(4.8mg, 9.27 μmol, 23% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 1.44(d, J=6.58 Hz, 3 H) 2.46 - 2.69(m, 7 H) 2.77(s, 3 H) 3.23(t, J=4.24 Hz, 4 H) 3.55(q, J=6.77 Hz, 1 H) 4.03(s, 3 H) 5.42(s, 2 H) 8.04(d, J=2.19 Hz, 1 H) 8.20 - 8.37(m, 2 H) 8.70(d, J=1.90 Hz, 1 H) 11.90(s, 1 H). m/z(ESI, 양이온) 518.2(M+H)⁺.

[2289] 실시예 284. 2-(6-(6-아미노-2-메틸피리미딘-4-일)-5-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피라진-2-일)프로판-2-올

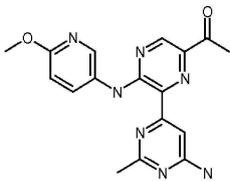


[2290]

[2291] 테트라하이드로푸란(1mL) 중의 중의

1-(6-(6-아미노-2-메틸피리미딘-4-일)-5-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피라진-2-일)에탄올(11mg, 0.030mmol) 및 디에틸 에테르 중의 메틸마그네슘 브로마이드의 3.0 M 용액(10.65 μl, 0.089mmol, 공급원: Aldrich, 미국 미주리주 세인트 루이스 소재)의 혼합물을 0°C에서 30분 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 포화 NH₄Cl(5mL)로 희석하고 CH₂Cl₂(2x10mL)로 추출하였다. 상기 유기 추출물을 포화 NaCl(5mL)로 세척하고 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 상기 용액을 여과하고 진공에서 농축시켜 상기 미정제 물질을 황색 고체 로서 수득 하였다. 상기 미정제 생성물을 5% MeOH/CH₂Cl₂로 용출하면서 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 2-(6-(6-아미노-2-메틸피리미딘-4-일)-5-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피라진-2-일)프로판-2-올(8.5mg, 0.022mmol, 74.1% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 1.63(s, 6 H) 2.66(s, 3 H) 3.66(s, 1 H) 4.03(s, 3 H) 5.01(s, 2 H) 7.45(s, 1 H) 8.11(d, J=1.90 Hz, 1 H) 8.22(dd, J=12.13, 2.05 Hz, 1 H) 8.39(s, 1 H) 12.66(s, 1 H). m/z(ESI, 양이온) 386.1(M+H)⁺.

[2292] 실시예 285. 1-(6-(6-아미노-2-메틸피리미딘-4-일)-5-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피라진-2-일)에탄올



[2293]

[2294] 단계 1. 3-브로모-5-클로로-N-(6-메톡시피리딘-3-일)피라진-2-아민

[2295] 디클로로메탄(20mL) 중의 3-브로모-5-클로로피라진-2-아민(624mg, 2.99mmol, 공급원: Ark Phar. Inc), 6-메톡시피리딘-3-일보론산(1374mg, 8.98mmol, Combi. Blocks), 구리(II) 아세테이트(896mg, 4.49mmol, 공급원: Aldrich, 미국 미주리주 세인트 루이스 소재) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(2.083mL, 11.97mmol, 공급원: Aldrich, 미국 미주리주 세인트 루이스 소재)의 혼합물을 실온에서 48시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 셀 라이트®(규조토)의 패드를 통해 여과시켜 EtOAc로 세척하였다. 상기 용매를 진공에서 제거하고, 상기 잔류물을 10% EtOAc/헥산으로 용출하면서 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 3-브로모-5-클로로-N-(6-메톡시피리딘-3-일)피라진-2-아민(165mg, 0.523mmol, 17.47% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 3.95(s, 3 H) 6.79(d, J=8.77 Hz, 1 H) 6.92(s, 1 H) 7.77(dd, J=8.84, 2.41 Hz, 1 H) 8.01(s, 1 H) 8.29(d, J=2.05 Hz,

1 H). m/z(ESI, 양이온) 316.9(M+H)⁺.

[2296]

단계 2. 5-클로로-N-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(2-메틸-6-(메틸티오)피리미딘-4-일)피라진-2-아민

[2297]

유리 마이크로파 반응 용기에 디옥산(2mL) 중의 3-브로모-5-클로로-N-(6-메톡시피리딘-3-일)피라진-2-아민 (83mg, 0.263mmol), 구리(I) 요오다이드(10mg, 0.053mmol, 공급원: Aldrich), 불소화세슘(80mg, 0.526mmol, 공급원: Alfa Aesar), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(30.4mg, 0.026mmol) 및 2-메틸-4-(메틸티오)-6-(트리부틸스탄닐)피리미딘(113mg, 0.263mmol)을 채웠다. 상기 반응 혼합물을 교반하고 엠리스 옵티마이저 마이크로파 반응기(공급원: Personal Chemistry, Biotage AB, Inc., 스웨덴 업살라 소재)에서 140°C에서 30분 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 물(10mL)로 희석시키며 CH₂Cl₂(2x30mL)로 추출하였다. 상기 조합된 유기 추출물을 포화 NaCl(10mL)로 세척하고 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 상기 용액을 여과하고 진공에서 농축시켜 상기 미정제 물질을 황색 고체로서 수득하였다. 상기 미정제 생성물을 10% EtOAc/헥산으로 용출하면서 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 5-클로로-N-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(2-메틸-6-(메틸티오)피리미딘-4-일)피라진-2-아민(72mg, 0.192mmol, 73.0% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 2.63(s, 3 H) 2.78(s, 3 H) 3.95(s, 3 H) 6.79(d, J=8.77 Hz, 1 H) 8.01(dd, J=8.70, 2.12 Hz, 1 H) 8.17(d, J=5.55 Hz, 2 H) 8.39(s, 1 H) 12.21(s, 1 H). m/z(ESI, 양이온) 375.0(M+H)⁺.

[2298]

단계 3. 1-(5-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-6-(2-메틸-6-(메틸티오)피리미딘-4-일)피라진-2-일)에타논

[2299]

디옥산(2mL) 중의 5-클로로-N-(6-메톡시피리딘-3-일)-3-(2-메틸-6-(메틸티오)피리미딘-4-일)피라진-2-아민 (30mg, 0.080mmol), 2-(디사이클로헥실포스피노)-2',4',6', -트리이소프로필-비페닐(7.63mg, 0.016mmol, 공급원: Aldrich), 구리(I) 요오다이드(17mg, 0.016mmol, 공급원: Aldrich), 팔라듐 디아세테이트(1.8mg, 8.00 μmol, 공급원: Aldrich), 불소화세슘(15mg, 0.160mmol, 공급원: Alfa Aesar) 및 트리부틸(1-에톡시비닐)주석(0.041mL, 0.120mmol, 공급원: Aldrich)의 혼합물을 100°C에서 18시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 물(5mL)로 희석시키며 EtOAc(2x20mL)로 추출하였다. 상기 조합된 유기 추출물을 포화 NaCl(5mL)로 세척하고 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 상기 용액을 여과하고 진공에서 농축시켜 상기 미정제 물질을 황색 고체로서 수득하였다. 상기 미정제 생성물을 10% EtOAc/CH₂Cl₂로 용출시키면서 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 1-(5-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-6-(2-메틸-6-(메틸티오)피리미딘-4-일)피라진-2-일)에타논(19mg, 0.050mmol, 62.1% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 2.66(s, 3 H) 2.71(s, 3 H) 2.80(s, 3 H) 3.96(s, 3 H) 6.82(d, J=8.92 Hz, 1 H) 8.14(dd, J=8.92, 2.78 Hz, 1 H) 8.25(s, 1 H) 8.45(d, J=2.63 Hz, 1 H) 8.91(s, 1 H) 12.79(s, 1 H). m/z(ESI, 양이온) 383.0(M+H)⁺.

[2300]

단계 4. 1-(5-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-6-(2-메틸-6-(메틸설피닐)피리미딘-4-일)피라진-2-일)에타논

[2301]

디옥산(1mL) 중의 1-(5-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-6-(2-메틸-6-(메틸티오)피리미딘-4-일)피라진-2-일)에타논 (25mg, 0.065mmol) 및 3-클로로퍼옥시벤조산(22.5mg, 0.131mmol, 공급원: Aldrich)의 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 후처리 없이 후속 단계에서 바로 사용하였다.

[2302]

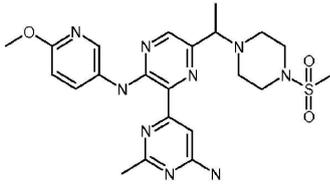
단계 5. 1-(6-(6-아미노-2-메틸피리미딘-4-일)-5-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피라진-2-일)에타논

[2303]

이전 단계로부터의 반응 혼합물을 암모니아(0.5mL, 수중 30% , 공급원: J.T. Baker)으로 처리하였다. 상기 반응 혼합물을 100°C에서 4시간 동안 교반하였다. 상기 용매를 진공에서 제거하고, 상기 잔류물을 5% MeOH/CH₂Cl₂로 용출하면서 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 1-(6-(6-아미노-2-메틸피리미딘-4-일)-5-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피라진-2-일)에타논(16mg, 0.046mmol, 69.8% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 2.66(s, 3 H) 2.70(s, 3 H) 3.96(s, 3 H) 5.10(s, 2 H) 6.81(d, J=8.77 Hz, 1 H) 7.53(s, 1 H) 8.09(s, 1 H) 8.15(dd, J=8.62, 2.34 Hz, 1 H) 8.46(d, J=2.48 Hz, 1 H) 8.88(s, 1 H) 13.14(s, 1 H). m/z(ESI, 양이온) 352.1(M+H)⁺.

[2304]

실시예 286. 6-(3-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-6-(1-(4-(메틸설피닐)피페라진-1-일)에틸)피라진-2-일)-2-메틸피리미딘-4-아민



[2305]

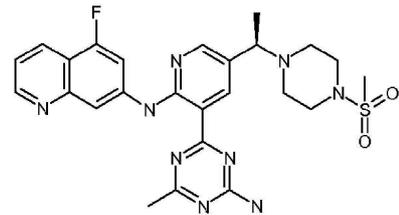
[2306]

테트라하이드로푸란(0.5mL) 중의 1-(메틸설포닐)피페라진(5.61mg, 0.034mmol, 공급원: Apollo), 1-(6-(6-아미노-2-메틸피리미딘-4-일)-5-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피라진-2-일)에탄논(6mg, 0.017mmol) 및 테트라이소프로폭시타늄(19.41mg, 0.068mmol, 공급원: Aldrich)의 혼합물을 75°C에서 48시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 20°C로 냉각시키고, CH₂Cl₂(1mL)에 이어서 나트륨 트리야세톡시보로하이드라이드(14.48mg, 0.068mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 암모니아(1mL, 수중 30%)를 첨가하고, 상기 혼합물을 CH₂Cl₂(2x10mL)로 추출하였다. 상기 조합된 유기 추출물을 포화 NaCl(5mL)로 세척하고 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 상기 용액을 여과하고 진공에서 농축시켜 상기 미정제 물질을 황색 고체로서 수득하였다. 상기 미정제 생성물을 5% MeOH/CH₂Cl₂로 용출하면서 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 6-(3-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-6-(1-(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)에틸)피라진-2-일)-2-메틸피리미딘-4-아민(5.2mg, 10.41 μmol, 61.0% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 1.48(d, J=6.87 Hz, 3 H) 2.64(s, 3 H) 2.78(s, 4 H) 3.14 - 3.40(m, 4 H) 3.81(q, J=6.72 Hz, 1 H) 5.10(s, 2 H) 6.78(d, J=8.77 Hz, 1 H) 7.46(s, 1 H) 8.08(dd, J=8.84, 2.70 Hz, 1 H) 8.20(s, 1 H) 8.43(d, J=2.63 Hz, 1 H). m/z(ESI, 양이온) 500.1(M+H)⁺.

[2307]

실시예 287. (R)-N-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-(1-(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)에틸)피리딘-2-일)-5-플루오로퀴놀린-7-아민

[2308]



[2309]

단계 1. (E)-2-(3,3-디에톡시프로프-1-엔일)-1-플루오로-3-니트로벤젠

[2310]

유리 마이크로와 반응 용기에 디옥산(3mL) 및 물(0.5mL) 중의 3,3-디에톡시-1-프로페닐보론산 피나콜 에스테르(0.154mL, 0.600mmol, 공급원: Frontier Scientific), 2-브로모-1-플루오로-3-니트로벤젠(110mg, 0.500mmol, 공급원: Aldrich), 디클로로 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센 팔라듐(II)(40.8mg, 0.050mmol, 공급원: Strem) 및 탄산세슘(326mg, 1.00mmol, 공급원: Aldrich)를 채웠다. 상기 반응 혼합물을 교반하고 엠리스 옵티마이저 마이크로와 반응기(공급원: Personal Chemistry, Biotage AB, Inc., 스웨덴 업살라 소재)에서 120°C에서 20분 동안 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 물(10mL)로 희석시키며 EtOAc(2x20mL)로 추출하였다. 상기 조합된 유기 추출물을 포화 NaCl(5mL)로 세척하고 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 상기 용액을 여과하고 진공에서 농축시켜 상기 미정제 물질을 수득하였다. 상기 미정제 생성물을 10% EtOAc/헥산으로 용출하면서 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 (E)-2-(3,3-디에톡시프로프-1-엔일)-1-플루오로-3-니트로벤젠(82mg, 0.305mmol, 60.9% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 1.26(t, J=7.02 Hz, 6 H) 3.45 - 3.81(m, 4 H) 5.09(d, J=4.09 Hz, 1 H) 6.16 - 6.37(m, 1 H) 6.76(d, J=17.25 Hz, 1 H) 7.29 - 7.53(m, 2 H) 7.57 - 7.75(m, 1 H). m/z(ESI, 양이온) 270(M+H)⁺.

[2311]

단계 2. (E)-3-(4-브로모-2-플루오로-6-니트로페닐)아크릴알데히드

[2312]

(E)-2-(3,3-디에톡시프로프-1-엔일)-1-플루오로-3-니트로벤젠(63.5mg, 0.22mmol), 1,3-디브로모-5,5-디메틸히단토인(63.5mg, 0.222mmol, 공급원: Aldrich) 및 95% 황산(0.5mL, 7.14mmol)의 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 얼음(5g)을 첨가하고, 상기 혼합물을 EtOAc(2x20mL)로 추출하였다. 상기 조합된 유기 추출물을 포화 NaCl(6mL)로 세척하고 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 상기 용액을 여과하고 진공에서 농축시켜 상기 미정제 물질을 황색 오일로서 수득하였다. 상기 미정제 생성물을 20% EtOAc/헥산으로 용출하면서 실리카 겔 크로마토

그래피에 의해 정제하여 (E)-3-(4-브로모-2-플루오로-6-니트로페닐)아크릴알데히드(46mg, 0.168mmol, 39.3% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 7.47 - 7.58(m, 1 H) 7.58 - 7.71(m, 1 H) 8.10(d, J=8.33 Hz, 1 H) 8.15(s, 1 H) 9.50(s, 1 H). m/z(ESI, 양이온) 273(M+H)⁺.

[2313] 단계 3. 7-브로모-5-플루오로퀴놀린

[2314] 유리 마이크로파 반응 용기에 에탄올(1mL) 중의 (E)-3-(4-브로모-2-플루오로-6-니트로페닐)아크릴알데히드(35mg, 0.128mmol), 철 분말(0.018mL, 2.55mmol, 공급원: Aldrich) 및 염화암모늄(6.83mg, 0.128mmol, 공급원: Aldrich)를 채웠다. 상기 반응 혼합물을 교반하고 엠리스 업티마이저 마이크로파 반응기(공급원: Personal Chemistry, Biotage AB, Inc., 스웨덴 업살라 소재)에서 120℃에서 5분 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 셀라이트®(규조토)의 패드를 통해 여과하고 EtOAc로 세척하였다. 상기 용매를 진공에서 제거하고, 상기 잔류물을 20%EtOAc/헥산 으로 용출하면서 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 7-브로모-5-플루오로퀴놀린(16mg, 0.071mmol, 55.4% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 7.20 - 7.34(m, 1 H) 7.59 - 7.74(m, 1 H) 7.90(d, J=8.48 Hz, 1 H) 8.58(d, J=1.61 Hz, 1 H) 8.95(d, J=2.34 Hz, 1 H). m/z(ESI, 양이온) 227.9(M+H)⁺.

[2315] 단계 4. N-(디페닐메틸렌)-5-플루오로퀴놀린-7-아민

[2316] 톨루엔(4mL) 중의 7-브로모-5-플루오로퀴놀린(128mg, 0.566mmol), 벤조페논 이민(0.143mL, 0.849mmol, 공급원: Aldrich), Pd(dba)₂(32.6mg, 0.057mmol, 공급원: Strem), 2,2'-비스(디페닐포스포노)-1,1'-비나프틸(70.5mg, 0.113mmol, 공급원: Aldrich) 및 나트륨 2-메틸프로판-2-올레이트(82mg, 0.849mmol, 공급원: Aldrich)의 혼합물을 110℃에서 5시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 상기 반응 혼합물을 포화 NH₄Cl(10mL)로 희석하고 EtOAc(2x40mL)로 추출하였다. 상기 조합된 유기 추출물을 포화 NaCl(10mL)로 세척하고 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 상기 용액을 여과하고 진공에서 농축시켜 상기 미정제 물질을 담황색 고체로서 수득하고, 이를 정제 없이 후속 단계에서 사용하였다.

[2317] 단계 5. 5-플루오로퀴놀린-7-아민

[2318] THF(5mL) 중의 N-(디페닐메틸렌)-5-플루오로퀴놀린-7-아민(185mg, 0.566mmol) 및 염산(1.132mL, 1.132mmol)의 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 포화 NaHCO₃(5mL)로 희석하고 EtOAc(2x30mL)로 추출하였다. 상기 유기 추출물을 포화 NaCl(5mL)로 세척하고 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 상기 용액을 여과하고 진공에서 농축시켜 상기 미정제 물질을 담황색 오일로서 수득하였다. 상기 미정제 생성물을 80% EtOAc/헥산으로 용출하면서 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 5-플루오로퀴놀린-7-아민(82mg, 0.506mmol, 89% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 4.02(s, 2 H) 7.11(dd, J=9.65, 8.18 Hz, 1 H) 7.29 - 7.40(m, 1 H) 7.45(d, J=2.48 Hz, 1 H) 7.76(d, J=8.48 Hz, 1 H) 8.53(d, J=2.78 Hz, 1 H). m/z(ESI, 양이온) 163.1(M+H)⁺.

[2319] 단계 6. (R)-N-(3-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-(1-(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)에틸)피리딘-2-일)-5-플루오로퀴놀린-7-아민

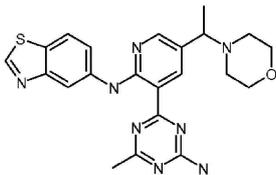
[2320] THF(3mL) 중의 (R)-4-(2-플루오로-5-(1-(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)에틸)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(실시예 146, 단계 6)(140mg, 0.220mmol), 5-플루오로퀴놀린-7-아민(35.7mg, 0.220mmol) 및 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드(THF 중의 1.0M; 0.661mL, 0.661mmol, 공급원: Aldrich)의 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 포화 NH₄Cl(10mL)로 희석하고 EtOAc(2x30mL)로 추출하였다. 상기 유기 추출물을 포화 NaCl(10mL)로 세척하고 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 상기 용액을 여과하고 진공에서 농축시켜 상기 미정제 물질을 황색 오일로서 수득하였다. 상기 미정제 생성물을 EtOAc 로 용출하면서 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 (R)-N-(3-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-(1-(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)에틸)피리딘-2-일)-5-플루오로퀴놀린-7-아민(122mg, 0.157mmol, 71.2% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 1.40(d, J=6.72 Hz, 3 H) 2.57(dd, J=11.91, 4.17 Hz, 4 H) 2.65(s, 3 H) 2.67(s, 3 H) 3.07 - 3.24(m, 4 H) 3.81(s, 3 H) 4.76 - 4.98(m, 4 H) 6.86(dd, J=12.28, 8.62

Hz, 4 H) 7.11 - 7.25(m, 9 H) 7.38 - 7.52(m, 1 H) 7.82(d, J=8.48 Hz, 1 H) 8.42(d, J=2.19 Hz, 1 H) 8.77(d, J=2.34 Hz, 1 H) 8.91(d, J=2.49 Hz, 1 H) 9.14(d, J=2.05 Hz, 1 H) 12.57(s, 1 H). m/z(ESI, 양이온) 778.1(M+H)⁺.

[2321] 단계 7. (R)-N-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-(1-(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)에틸)피리딘-2-일)-5-플루오로퀴놀린-7-아민

[2322] 유리 마이크로파 반응 용기에 (R)-N-(3-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-(1-(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)에틸)피리딘-2-일)-5-플루오로퀴놀린-7-아민(82mg, 0.105mmol) 및 트리플루오로아세트산(1mL, 13.46mmol, 공급원: Aldrich)을 채웠다. 상기 반응 혼합물을 교반하고 오일 욕에서 75°C에서 14시간 동안 가열하였다. 상기 용매를 진공에서 제거하였다. 상기 잔류물을 10% MeOH/CH₂Cl₂(40mL)로 처리하였다. 상기 반응 혼합물을 포화 NaHCO₃(10mL) 및 포화 NaCl(10mL)로 세척하고 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 상기 용액을 여과하고 진공에서 농축시켜 상기 미정제 물질을 황색 고체로서 수득하였다. 상기 미정제 생성물을 5% MeOH/CH₂Cl₂로 용출하면서 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 (R)-N-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-(1-(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)에틸)피리딘-2-일)-5-플루오로퀴놀린-7-아민(33mg, 0.061mmol, 58.2% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 1.47(d, J=6.72 Hz, 3 H) 2.52 - 2.72(m, 7 H) 2.78(s, 3 H) 3.25(t, J=4.17 Hz, 4 H) 3.60(q, J=6.53 Hz, 1 H) 5.49(s, 2 H) 7.12 - 7.24(m, 1 H) 7.39 - 7.54(m, 1 H) 7.83(d, J=8.33 Hz, 1 H) 8.48(d, J=2.19 Hz, 1 H) 8.77(d, J=2.05 Hz, 1 H) 8.96(d, J=2.34 Hz, 1 H) 9.25(d, J=1.90 Hz, 1 H) 12.51(s, 1 H). m/z(ESI, 양이온) 538.1(M+H)⁺.

[2323] 실시예 288. N-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-(1-모르폴리노에틸)피리딘-2-일)벤조[d]티아졸-5-아민



[2324]

[2325] 단계 1. 2-플루오로-5-(1-모르폴리노에틸)피리딘-3-일보론산

[2326] 테트라하이드로푸란(20mL) 중의 디소프로필아민(2.152mL, 15.35mmol)의 교반된 용액을 -40°C에서 헥산 중의 1.6M n-부틸리튬(9.60mL, 15.35mmol)으로 처리하였다. 상기 황색 용액을 상기 동일한 온도에서 1시간 동안 교반한 다음, -78°C로 냉각시켰다. THF(15mL) 중의 4-(1-(6-플루오로피리딘-3-일)에틸)모르폴린(2.69g, 12.79mmol)의 용액을 20분에 걸쳐서 캐놀라를 통해 첨가하였다. 상기 진적색 혼합물을 상기 동일 온도에서 1.5시간 동안 교반하였다. 이어서, THF(10mL) 중의 트라이소프로필 보레이트(4.41mL, 19.19mmol)의 용액을 상기 혼합물에 서서히 첨가하였다. 상기 생성된 혼합물을 상기 동일한 온도에서 30분 동안 교반한 다음, 상기 냉각욕을 제거하였다. 상기 반응 혼합물을 실온으로 가온한 후, 상기 황갈색 혼합물을 1N NaOH(수성)(15mL)로 퀀칭하고 교반하였다. 상기 분리된 수성층을 제거하고, 상기 플라스크를 1N NaOH(수성)(2x20mL)로 세정하고, 상기 유기층을 1N NaOH(2x10mL)로 추출하였다. 상기 수성층을 수집하고, 산성(pH 5 내지 약 6)이 될 때까지 5N HCl로 조심스럽게 산성화하고, 상기 생성된 탁한 혼합물을 EtOAc(3x30mL)로 추출하였다. 상기 조합된 유기 상들을 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하며 진공에서 농축시켰다. 상기 생성물이 상기 수성층에 남아 있다. 상기 수성층을 동결시키고, 상기 물을 동결건조에 의해 제거하였다. 상기 혼합물을 1:1MeOH/DCM으로 희석하고 초음파 처리기 내에 5분 동안 두었다. 상기 혼합물을 미세한-프릿화 깔대기를 통해 여과하고, 상기 여과물을 진공에서 농축시켜 2-플루오로-5-(1-모르폴리노에틸)피리딘-3-일보론산(3.120g, 12.28mmol, 96% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, d₄-MeOH) δ 8.00(dd, J=8.22, 2.54 Hz, 1 H) 7.88(d, J=2.35 Hz, 1 H) 3.68(t, J=4.69 Hz, 4 H) 3.40-3.54(m, 1 H) 2.56(d, J=10.76 Hz, 2 H) 2.35-2.50(m, 2 H) 1.41(t, J=6.65 Hz, 3 H). m/z(ESI, 양이온) 255.1(M+H)⁺.

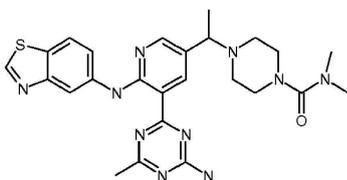
[2327] 단계 2. 4-(2-플루오로-5-(1-모르폴리노에틸)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민

[2328] 유리 마이크로파 반응 용기에 4-클로로-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(0.433g, 1.126mmol), 2-플루오로-5-(1-모르폴리노에틸)피리딘-3-일보르산(0.260g, 1.023mmol), 칼륨 아세테이트(0.308g, 3.14mmol), Am-Phos(0.051g, 0.082mmol), 디옥산(3mL) 및 물(0.5mL, 27.8mmol)를 채웠다. 상기 반응 혼합물을 교반하고, 100와트의 에너지를 파워맥스(Powermax)[®] (동시 가열 및 냉각 기술)를 통해 공급하면서 CEM 익스플로러(Explorer) 마이크로파 장치에서 10분 동안 120℃에서 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 포화 중탄산 나트륨(10mL)으로 희석하고 클로로포름(3x10mL)으로 추출하였다. 상기 유기 추출물을 조합하고 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 상기 용액을 여과하고 진공에서 농축시켜 상기 미정제 물질을 황색 오일로서 수득하였다. 상기 미정제 생성물을 실리카 겔의 플러그 상에 흡착시키고, 50% 에틸 아세테이트/헥산으로 용출시키면서 실리카 겔 컬럼(40 gram)을 통해 크로마토그래피하여 4-(2-플루오로-5-(1-모르폴리노에틸)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(0.300g, 0.537mmol, 52.5% 수율)을 담황색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO) δ 8.46(d, J=9.59 Hz, 1 H) 8.31(d, J=1.57 Hz, 1 H) 7.25(d, J=7.63 Hz, 4 H) 6.90(dd, J=10.27, 8.71 Hz, 4 H) 4.77(d, J=13.30 Hz, 3 H) 3.66 - 3.79(m, 6 H) 3.47 - 3.61(m, 5 H) 3.36(s, 4 H) 3.18(d, J=5.09 Hz, 1 H) 2.49 - 2.53(m, 3 H) 2.40(s, 2 H) 2.14 - 2.34(m, 2 H). m/z(ESI, 양이온) 559.2(M+H)⁺.

[2329] 단계 3. N-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-(1-모르폴리노에틸)피리딘-2-일)벤조[d]티아졸-5-아민

[2330] THF(10mL) 중의 4-(2-플루오로-5-(1-모르폴리노에틸)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(0.300g, 0.537mmol) 및 벤조[d]티아졸-5-아민(0.202g, 1.343mmol)의 혼합물을 빙욕 중에서 0℃로 냉각시켰다. 이어서, 나트륨 비스(트리메틸실릴)아미드(THF 중의 1.0M 용액, 공급원: Aldrich; 2.148mL, 2.148mmol)를 시린지를 통해 상기 혼합물 내로 첨가하였다. 상기 첨가 후, 상기 빙욕을 제거하고, 상기 혼합물을 불활성 대기하에 1시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 물(30mL)로 희석시키며, 상기 유기 층을 클로로포름(3x20mL)으로 추출하였다. 상기 조합된 유기 추출물을 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하며 진공에서 농축시켰다. 이로써 상기 미정제 비스-PMB 보호된 생성물이 황갈색 오일로서 수득되었다. 상기 미정제 물질을 트리플루오로아세트산(1.8mL) 및 트리플루오로메탄설폰산(0.2mL)으로 처리하였다. 상기 반응 혼합물을 예열된 욕(70℃) 내에 넣고 불활성 대기하에 10분 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 열 공급원으로부터 제거하고 주변 온도로 냉각시켰다. 상기 혼합물을 진공에서 농축시켰다. 상기 미정제 잔류물을 DCM(10mL)으로 희석한 다음, 탄산나트륨(1.5g)을 교반하면서 상기 혼합물에 첨가하였다. 상기 혼합물을 여과하고 진공에서 농축시켰다. 상기 미정제 물질을 역상 HPLC(Varian, 각각의 용매 중에 트리플루오로아세트산을 첨가제로서 0.1% v/v를 함유하는 수중 5-70% 아세토니트릴)에 의해 정제하여 N-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-(1-모르폴리노에틸)피리딘-2-일)벤조[d]티아졸-5-아민(0.015g, 0.033mmol, 6.23% 수율)을 황갈색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO) δ 12.24(s, 1 H) 9.36(s, 1 H) 8.92(s, 1 H) 8.75(s, 1 H) 8.36(s, 1 H) 8.06(d, J=8.61 Hz, 1 H) 7.92(s, 1 H) 7.82(d, J=8.61 Hz, 2 H) 3.57(s, 4 H) 3.29 - 3.46(m, 1 H) 2.50(d, J=7.82 Hz, 5 H) 2.34(s, 2 H) 1.36(d, J=6.46 Hz, 3 H). m/z(ESI, 양이온) 449.1(M+H)⁺.

[2331] 실시예 289.
4-(1-(5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(벤조[d]티아졸-5-일아미노)피리딘-3-일)에틸)-N,N-디메틸 피페라진-1-카복사미드



[2332]

[2333] 단계 1. 5-(1-브로모에틸)-2-플루오로피리딘

[2334] THF(300mL) 중의 6-플루오로니코틴알데히드(10.000g, 80mmol)의 혼합물을 드라이 아이스/아세톤 욕 중에서 -10℃로 냉각시킨 다음, 메틸마그네슘 브로마이드(디에틸 에테르 중의 3M 용액, 공급원: Aldrich; 27.4mL, 82mmol)를 부가 깔대기를 통해 상기 반응 혼합물 내로 첨가하였다. 상기 첨가 후, 상기 빙욕을 제거하고, 상기 반응 혼합물을 불활성 대기하에 45분 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 드라이 아이스/아세톤 욕 중에서 -10℃로 냉각시킨 다음, 메탄설폰닐 클로라이드(6.50mL, 84mmol)를 주사기를 통해 상기 반응 혼합물 내로 서서히 첨가하였

다. 상기 첨가 후, 상기 빙옥을 제거하고, 상기 반응 혼합물을 불활성 대기하에 2시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 물(100mL)로 퀴칭시키고 클로로포름(300mL)으로 희석하였다. 상기 유기 층을 클로로포름(3x50mL)으로 추출하였다. 상기 조합된 유기 추출물을 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하며 진공에서 농축시켜 5-(1-브로모에틸)-2-플루오로피리딘(16.31g, 80mmol, 100% 수율)을 황갈색 오일로서 수득하였다. 상기 물질을 상기 합성의 후속 단계로 바로 옮겨 분해를 방지하였다. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 8.25(d, J=2.35 Hz, 1 H) 7.93(td, J=8.02, 2.54 Hz, 1 H) 6.90 - 7.11(m, 1 H) 5.21(q, J=6.85 Hz, 1 H) 2.06(d, J=7.04 Hz, 3 H). m/z(ESI, 양이온) 205.9(M+H)⁺.

[2335] 단계 2. 3급-부틸 4-(1-(6-플루오로피리딘-3-일)에틸)피페라진-1-카복실레이트

[2336] 아세트니트릴(300mL) 중의 5-(1-브로모에틸)-2-플루오로피리딘(17.65g, 87mmol) 및 3급-부틸 피페라진-1-카복실레이트(16.92g, 91mmol)의 혼합물을 탄산칼륨(14.35g, 104mmol) 및 칼륨 요오다이드(2.87g, 17.30mmol)로 처리하였다. 상기 혼합물을 예열된(70℃) 욕 속에 넣고 불활성 대기하에 밤새 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 클로로포름(200mL) 및 물(100mL)로 희석하였다. 상기 유기 층을 클로로포름(3x50mL)으로 추출하였다. 상기 조합된 유기 추출물을 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하며 진공에서 농축시켰다. 상기 미정제 물질을 실리카 겔의 플러그 상에 흡착시키고, 50% 에틸 아세테이트/헥산으로 용출시키면서 실리카-겔 컬럼(330g)을 통한 크로마토그래피에 의해 정제하여 3급-부틸 4-(1-(6-플루오로피리딘-3-일)에틸)피페라진-1-카복실레이트(17.27g, 55.8mmol, 64.5% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다. m/z(ESI, 양이온) 310.1(M+H)⁺.

[2337] 단계 3. 5-(1-(4-(3급-부톡시카보닐)피페라진-1-일)에틸)-2-플루오로피리딘-3-일보론산

[2338] 테트라하이드로푸란(100mL) 중의 3급-부틸 4-(1-(6-플루오로피리딘-3-일)에틸)피페라진-1-카복실레이트(8.41g, 27.2mmol)의 용액을 드라이 아이스/아세톤 욕 중에서 -78℃로 냉각시켰다. 이어서, n-부틸리튬(헥산 중의 1.6M; 공급원: Aldrich; 18.69mL, 29.9mmol)을 캐놀라를 통해 상기 혼합물에 첨가하였다. 상기 진적색 용액을 상기와 동일한 온도에서 1시간 동안 교반한 다음, 트리아소프로필 보레이트(7.50mL, 32.6mmol)를 상기 혼합물 내로 첨가하였다. 상기 생성된 혼합물을 상기와 동일한 온도(-78℃)에서 30분 동안 교반한 다음, 상기 빙옥을 제거하였다. 상기 반응 혼합물을 실온으로 가온한 후, 상기 황갈색 혼합물을 1N NaOH(수성)(50mL)로 퀴칭하고 10분 동안 교반하였다. 상기 분리된 수성층을 수집하고, 상기 황색 플라스크를 1N NaOH(수성)(2x10mL)로 세정하였다. 상기 수성층을 산성(pH 약 5 내지 6)이 될 때까지 10% HCl로 조심스럽게 산성화시키고, 상기 생성된 탁한 혼합물을 3:1 디클로로메탄/메탄올(3x20mL)로 추출하였다. 상기 조합된 유기 추출물을 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하며 진공에서 농축시켰다. 이로써 5-(1-(4-(3급-부톡시카보닐)피페라진-1-일)에틸)-2-플루오로피리딘-3-일보론산(5.507g, 15.59mmol, 57.4% 수율)을 황갈색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO) δ 7.79-8.70(m, 2 H) 3.66(t, J=6.36 Hz, 1 H) 3.34(s, 4 H) 2.56(s, 3 H) 2.39(s, 4 H) 1.26 - 1.51(m, 12 H). m/z(ESI, 양이온) 354.2(M+H)⁺.

[2339] 단계 4. 3급-부틸 4-(1-(5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-플루오로피리딘-3-일)에틸)피페라진-1-카복실레이트

[2340] 유리 마이크로파 반응 용기에 디옥산(25mL) 중의 4-클로로-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(2.140g, 5.56mmol) 및 5-(1-(4-(3급-부톡시카보닐)피페라진-1-일)에틸)-2-플루오로피리딘-3-일보론산(4.12g, 11.68mmol)을 채웠다. 이어서, A-Phos(0.394g, 0.556mmol), 칼륨 아세테이트(1.637g, 16.68mmol) 및 물(3mL)을 상기 반응 혼합물 내로 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 교반하고 CEM 보이저 마이크로파(대규모 장치)로 120℃에서 20분 동안 가열하였다(160와트, 파워맥스 특성 작동). 상기 혼합물을 디클로로메탄(20mL), 물(20mL) 및 염수 용액(10mL)로 희석하였다. 상기 유기 층을 디클로로메탄(3x15mL)으로 추출함으로써 수집하였다. 상기 조합된 유기 추출물을 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하며 진공에서 농축시켰다. 이로써 상기 미정제 생성물을 황갈색 오일로서 수득하였다. 상기 미정제 물질을 실리카 겔의 플러그 상에 흡착시키고, 100% 에틸 아세테이트로 용출시키면서 실리카-겔 컬럼(220g)을 통해 크로마토그래피에 의해 정제하여 3급-부틸 4-(1-(5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-플루오로피리딘-3-일)에틸)피페라진-1-카복실레이트(3.65g, 5.55mmol, 99% 수율)를 황갈색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO) δ 8.47(dd, J=9.39, 2.35 Hz, 1 H) 8.31(d, J=1.57 Hz, 1 H) 7.26(dd, J=8.61, 3.33 Hz, 4 H) 6.90(dd, J=12.42, 8.71 Hz, 4 H) 4.78(d, J=12.91 Hz, 4 H) 3.74(d, J=8.02 Hz, 6 H) 3.70(d, J=6.85 Hz, 1 H) 3.28(d, J=6.06 Hz, 4

H) 2.50 - 2.53(m, 3 H) 2.21 - 2.39(m, 4 H) 1.37(d, J=1.76 Hz, 15 H). m/z(ESI, 양이온) 658.3(M+H)⁺.

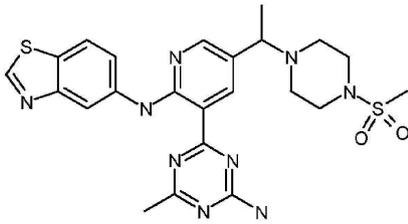
[2341] 단계 5. N-(3-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-(1-(피페라진-1-일)에틸)피리딘-2-일)벤조[d]티아졸-5-아민

[2342] 유리 마이크로파 반응 용기(80mL)에 디클로로에탄(30mL) 중의 3급-부틸 4-(1-(5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-플루오로피리딘-3-일)에틸)피페라진-1-카복실레이트(3.65g, 5.55mmol) 및 트리플루오로아세트산(6.41mL, 83mmol)을 채웠다. 상기 반응 혼합물을 교반하고CEM 보이저 모델(대규모 장치) 마이크로파로 80℃에서 5분 동안 가열하였다(100와트, 파워맥스 특성 작동). 상기 혼합물을 환저 플라스크에 첨가하고 진공에서 농축시켰다. 상기 미정제 잔류물을 THF(10mL)로 희석한 다음, 벤조[d]티아졸-5-아민(0.539g, 3.59mmol)을 교반하면서 상기 반응 혼합물에 첨가하였다. 상기 혼합물을 빙욕 중에서 0℃로 냉각시킨 다음, 나트륨 비스(트리메틸실릴)아미드(THF 중의 1.0M, 공급원: Aldrich; 5.74mL, 5.74mmol)을 시린지를 통해 상기 혼합물 내로 서서히 첨가하였다. 상기 첨가 후, 상기 빙욕을 제거하고, 상기 혼합물을 불활성 대기하에 1시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 포화 중탄산나트륨(10mL)으로 희석하고 클로로포름(3x15mL)으로 추출하였다. 상기 조합된 유기 추출물을 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하며 진공에서 농축하여 황갈색 오일로서 수득하였다. 상기 미정제 물질 실리카 겔의 플러그 상에 흡착시키고, 10:1 메탄올 및 수산화암모늄/디클로로메탄의 20% 혼합물로 용출시키면서 실리카-겔 컬럼(80g)을 통한 크로마토그래피에 의해 정제하여 N-(3-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-(1-(피페라진-1-일)에틸)피리딘-2-일)벤조[d]티아졸-5-아민(0.651g, 0.946mmol, 66.0% 수율)을 황갈색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 12.06(s, 1 H) 8.96(s, 1 H) 8.74(d, J=2.54 Hz, 1 H) 8.63(d, J=1.96 Hz, 1 H) 8.31(d, J=2.35 Hz, 1 H) 8.12(d, J=1.76 Hz, 1 H) 7.78(td, J=8.12, 2.35 Hz, 1 H) 7.60(dd, J=8.61, 1.96 Hz, 1 H) 7.14 - 7.28(m, 4 H) 6.80 - 6.91(m, 4 H) 4.76 - 4.91(m, 4 H) 3.72 - 3.82(m, 6 H) 3.37 - 3.51(m, 1 H) 2.86(dt, J=12.67, 4.72 Hz, 4 H) 2.40 - 2.55(m, 4 H) 2.62(s, 3 H) 2.32 - 2.40(m, 1 H). m/z(ESI, 양이온) 688.2(M+H)⁺.

[2343] 단계 6. 4-(1-(5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(벤조[d]티아졸-5-일아미노)피리딘-3-일)에틸)-N,N-디메틸피페라진-1-카복사미드

[2344] 디클로로메탄(10mL) 중의 N-(3-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-(1-(피페라진-1-일)에틸)피리딘-2-일)벤조[d]티아졸-5-아민(0.300g, 0.436mmol)의 혼합물을 빙욕 중에서 0℃로 냉각시킨 다음, 트리에틸아민(0.304mL, 2.181mmol)을 상기 혼합물에 첨가하였다. 10분 후, 디메틸카바산 클로라이드(공급원: Aldrich; 0.141g, 1.308mmol)를 시린지를 통해 상기 혼합물 내로 한 방울씩 첨가하였다. 상기 첨가 후, 상기 빙욕을 제거하고, 상기 혼합물을 불활성 대기하에 밤새 교반하였다. 상기 혼합물을 클로로포름(20mL) 및 물(10mL)로 희석하였다. 상기 유기층을 클로로포름(3x10mL)으로 추출하였다. 상기 조합된 유기 추출물을 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하며 진공에서 농축시켰다. 상기 미정제 물질을 실리카 겔의 플러그 상에 흡착시키고, CH₂Cl₂ 중의 20% MeOH의 구배로 용출시키면서 실리사이클 실리아셉 예비-충전된 실리카-겔 컬럼(40g)을 통해 크로마토그래피에 의해 정제하여 상기 우레아를 황갈색 오일로서 수득하였다. 상기 물질을 트리플루오로아세트산(1.803mL, 23.40mmol)으로 희석하고 5분 동안 교반하였다. 이어서, 트리플루오로메탄설폰산(0.214mL, 2.406mmol)을 상기 혼합물에 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 예열된(70℃) 욕 속에 넣고 불활성 대기하에 10분 동안 교반하였다. 상기 가열 욕을 제거하고, 상기 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 상기 혼합물을 진공에서 농축시켰다. 상기 잔류물을 디클로로메탄(10mL)으로 희석시킨 다음, 탄산나트륨(2.0g)을 교반하면서 상기 혼합물 내로 첨가하였다. 5분 후, 메탄올(5mL)을 상기 혼합물 내로 첨가하고 20분 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 여과하고 진공에서 농축시켰다. 상기 혼합물을 에틸 아세테이트/에틸 에테르로부터 재결정화하였다. 이로써 4-(1-(5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(벤조[d]티아졸-5-일아미노)피리딘-3-일)에틸)-N,N-디메틸피페라진-1-카복사미드(0.070g, 0.135mmol, 61.7% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO) δ 12.24(s, 1 H) 9.36(s, 1 H) 8.92(s, 1 H) 8.92(s, 1 H) 8.37(s, 1 H) 7.91(s, 1 H) 8.05(s, 1 H) 7.83(s, 2 H) 3.53(m, 1 H) 3.10(s, 4 H) 2.70(s, 6 H) 2.43 - 2.55(m, 3 H) 2.36(d, J=4.50 Hz, 4 H) 1.38(d, J=6.06 Hz, 3 H). m/z(ESI, 양이온) 519.1(M+H)⁺.

[2345] 실시예 290. N-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-(1-(4-(메틸설폰닐)피페라진-1-일)에틸)피리딘-2-일)벤조[d]티아졸-5-아민



[2346]

[2347]

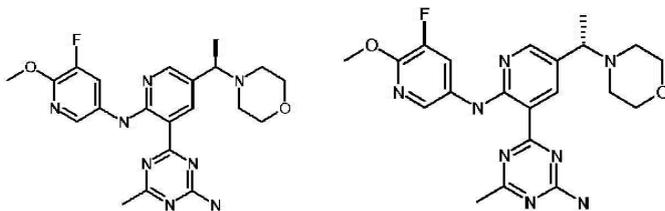
단계 1. N-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-(1-(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)에틸)피리딘-2-일)벤조[d]티아졸-5-아민

[2348]

디클로로메탄(10mL) 중의 N-(3-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-(1-(피페라진-1-일)에틸)피리딘-2-일)벤조[d]티아졸-5-아민(0.350g, 0.509mmol)의 교반된 혼합물을 트리에틸아민(0.355mL, 2.54mmol)으로 처리하였다. 10분 후, 메탄설포닐 클로라이드(공급원: Aldrich; 0.119mL, 1.526mmol)를 시린지를 통해 상기 혼합물 내로 첨가하였다. 상기 첨가 후, 상기 반응 혼합물을 예열된(70℃) 욕속에 두고, 불활성 대기하에 1.5시간 동안 교반하였다. 상기 가열 욕을 제거하고, 상기 혼합물을 주변 온도로 냉각시켰다. 상기 혼합물을 클로로포름(20mL) 및 물(10mL)로 희석하고, 상기 유기 층을 클로로포름(3x10mL)으로 추출하였다. 상기 조합된 유기 추출물을 건조시키고(황산마그네슘) 여과하며 진공에서 농축시켰다. 상기 미정제 물질을 실리카 겔의 플러그 상에 흡착시키고, 20% 메탄올/디클로로메탄으로 용출시키면서 실리카-겔 컬럼(40g)을 통해 크로마토그래피에 의해 정제하여 상기 비스-PMB 보호된 물질을 황갈색 오일로서 수득하였다. 상기 물질을 트리플루오로아세트산(1.8mL, 23.36mmol)으로 희석하고 5분 동안 교반하였다. 이어서, 트리플루오로메탄설포산(0.2mL, 2.252mmol)을 상기 혼합물 내로 첨가하였다. 상기 혼합물을 예열된(70℃) 욕 속에 넣고 불활성 대기에서 10분 동안 교반하였다. 상기 가열 욕을 제거하고, 상기 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 상기 혼합물을 진공에서 농축시켰다. 상기 혼합물을 디클로로메탄(10mL)으로 희석하고, 탄산나트륨(1.00g)을 상기 혼합물 내로 첨가한 다음, 5분 동안 교반하였다. 이어서, 메탄올(3mL)을 상기 혼합물 내로 첨가하여 20분 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 여과하고, 상기 여과물을 진공에서 농축시켰다. 상기 미정제 생성물을 에틸 아세테이트/디에틸 에테르로부터 재결정화하여 N-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-(1-(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)에틸)피리딘-2-일)벤조[d]티아졸-5-아민(0.035g, 0.067mmol, 17.71% 수율)을 황갈색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO) δ 12.23(s, 1 H) 9.36(s, 1 H) 8.92(s, 1 H) 8.74(s, 1 H) 8.39(s, 1 H) 8.05(s, 1 H) 7.91(s, 1 H) 7.79(m, 2 H) 3.59(m, 1 H) 3.10(s, 4 H) 2.86(s, 3 H) 2.50(d, J=8.80 Hz, 4 H) 1.99(s, 3 H) 1.38(d, J=6.06 Hz, 3 H). m/z(ESI, 양이온) 526.0(M+H)⁺.

[2349]

실시에 291 및 292.(R)-4-(2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(1-모르폴리노에틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민 및 (S)-4-(2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(1-모르폴리노에틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민



[2350]

[2351]

4-(2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(1-모르폴리노에틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민의 이성체들의 혼합물은, 실시에 288에서와 유사한 과정에 따르되 단계 2에서 벤조[d]티아졸-5-아민 대신 2-메톡시-3-플루오로-5-아미노피리딘을 사용하여 제조하였다. 상기 이성체들은 키랄성 SFC 제조용 크로마토그래피를 사용하여 분리하였다. 하기 조건들을 사용하였다:

[2352]

컬럼: 키랄셀 OJ-H (3x15 cm)

[2353]

A: 액체 CO₂

[2354]

B: 25% 1:1 헵탄:에탄올(0.2% DEA), 등용매성

[2355]

유속: 80mL/min, 220 nm.

[2356] 상기 2개의 분리된 피크를 함유하는 2개의 에난티오머를 수집하고 농축시키며 고진공하에 건조시켜 상기 2개의 에난티오머를 수득하였다. 절대 입체화학구조는 측정되지 않았다.

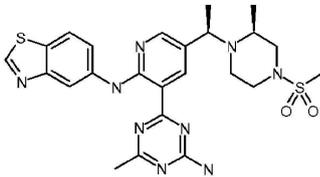
[2357] 제1 용출 피크:(이성체 1; 실시예 291)

[2358] ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 11.90(s, 1 H) 8.73(d, $J=2.35$ Hz, 1 H) 8.29(td, $J=6.16, 2.15$ Hz, 2 H) 8.04(d, $J=2.15$ Hz, 1 H) 5.52(s, 2 H) 4.02(s, 3 H) 3.71(t, $J=4.60$ Hz, 4 H) 3.40(q, $J=6.72$ Hz, 1 H) 2.57(s, 3 H) 2.51(s, 2 H) 2.39 - 2.45(m, 2 H) 1.41(d, $J=6.65$ Hz, 3 H). m/z (ESI, 양이온) 441.1(M+H) $^+$.

[2359] 제2 용출 피크:(이성체 2; 실시예 292)

[2360] ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 11.91(s, 1 H) 8.72(d, $J=2.35$ Hz, 1 H) 8.26 - 8.31(m, 2 H) 8.04(d, $J=2.35$ Hz, 1 H) 5.65(s, 2 H) 4.03(s, 3 H) 3.69 - 3.76(m, 4 H) 3.39(q, $J=6.65$ Hz, 1 H) 2.49 - 2.60(m, 5 H) 2.39 - 2.48(m, 2 H) 1.42(d, $J=6.65$ Hz, 3 H). m/z (ESI, 양이온) 441.1(M+H) $^+$.

[2361] 실시예 293. N-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-((R)-1-((S)-2-메틸-4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)에틸)피리딘-2-일)벤조[d]티아졸-5-아민



[2362]

[2363] 단계 1. N-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-((R)-1-((S)-2-메틸피페라진-1-일)에틸)피리딘-2-일)벤조[d]티아졸-5-아민

[2364] THF(10mL) 중의 (S)-3급-부틸 4-((R)-1-(5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-플루오로피리딘-3-일)에틸)-3-메틸피페라진-1-카복실레이트(0.300g, 0.447mmol) 및 벤조[d]티아졸-5-아민(0.101g, 0.670mmol)의 혼합물을 빙옥 중에서 0°C로 냉각시킨 다음, 나트륨 비스(트리메틸실릴)아미드(THF 중의 1.0M, 공급원: Aldrich; 1.563mL, 1.563mmol)를 시린지를 통해 상기 혼합물 내로 서서히 첨가하였다. 상기 첨가 후, 상기 빙옥을 제거하고, 상기 혼합물을 불활성 대기하에 1시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 포화 중탄산나트륨(10mL)으로 희석하고 클로로포름(3x15mL)으로 세척하였다. 상기 조합된 유기 추출물을 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하며 진공에서 농축시켜 상기 미정제 물질을 황갈색 오일로서 수득하였다. 상기 미정제 물질을 실리카 겔 상에서 흡착시키고, 100% 에틸 아세테이트로 용출시키면서 실리카-겔 컬럼(40g)을 통해 크로마토그래피에 의해 정제하여 상기 비스-PMB 보호된 물질(0.056g)을 황갈색 오일로서 수득하였다. 상기 미정제 잔류물을 트리플루오로아세트산(0.9mL) 및 트리플루오로메탄설포산(0.1mL)으로 희석시켰다. 상기 혼합물을 예열된(70°C) 욕 속에 넣고 불활성 대기하에 10분 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 가열 욕으로부터 회수하고 실온으로 냉각시켰다. 상기 혼합물을 진공에서 농축시켰다. 상기 혼합물을 DCM(10mL)으로 희석하고 교반하면서 탄산나트륨(1.0g)을 상기 혼합물 내로 서서히 첨가하였다. 2분 후, 메탄올(3mL)을 상기 혼합물 내로 첨가하고 추가로 20분 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 미세화-프릿화 깔대기를 통해 여과하였다. 상기 유기층을 진공에서 농축시켰다. 이로써 N-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-((R)-1-((S)-2-메틸피페라진-1-일)에틸)피리딘-2-일)벤조[d]티아졸-5-아민(0.206g, 0.446mmol, 100% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.

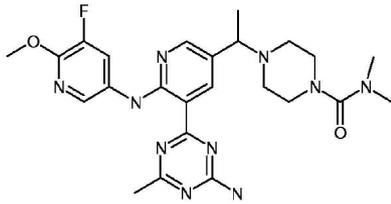
^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ 12.06(s, 1 H) 8.98(s, 1 H) 8.74(d, 1 H) 8.66(s, 1 H) 8.31(d, 1 H) 7.36 range(m, 1 H) 5.44(s, 2 H) 2.61(s, 9 H) 1.52(s, 3 H) 1.25(s, 6 H). m/z (ESI, 양이온) 462.1(M+H) $^+$.

[2365] 단계 2. N-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-((R)-1-((S)-2-메틸-4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)에틸)피리딘-2-일)벤조[d]티아졸-5-아민

[2366] THF(5mL) 중의 N-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-((R)-1-((S)-2-메틸피페라진-1-일)에틸)피리딘-2-일)벤조[d]티아졸-5-아민(0.100g, 0.217mmol)의 혼합물을 빙옥 중에서 0°C로 냉각시킨 다음, 탄산나트륨(0.115g, 1.083mmol)을 교반하면서 상기 혼합물에 첨가하였다. 10분 후, 메탄설포닐 클로라이드(0.051mL, 0.650mmol)를 시린지를 통해 상기 혼합물 내로 서서히 첨가하였다. 상기 첨가 후, 상기 빙옥을 제거하고, 상기

혼합물을 불활성 대기하에 밤새 교반하였다. 상기 혼합물을 클로로포름(20mL) 및 물(10mL)로 희석시켰다. 상기 유기층을 클로로포름(3x10mL)으로 추출하였다. 상기 조합된 유기 추출물을 건조시키고(황산마그네슘) 여과하며 진공에서 농축시켰다. 상기 미정제 물질을 실리카 겔 상에 흡착시키고, 디클로로메탄 중의 10:1 메탄올/수산화암모늄의 20% 혼합물로 용출시키면서 실리카-겔 컬럼(25g)을 통해 크로마토그래피에 의해 정제하여 N-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-((R)-1-((S)-2-메틸-4-(메틸실포닐)피페라진-1-일)에틸)피리딘-2-일)벤조[d]티아졸-5-아민(0.012g, 0.022mmol, 10.26% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 12.02(s, 1 H) 8.92(s, 1 H) 8.65(s, 1 H) 8.60(s, 1 H) 8.26(d, J=2.35 Hz, 1 H) 7.79 - 7.83(m, 1 H) 7.72(dd, J=8.61, 1.56 Hz, 1 H) 5.55(s, 2 H) 4.05(q, J=7.04 Hz, 1 H) 3.21(s, 2 H) 3.11(s, 1 H) 2.87(s, 2 H) 2.61 - 2.73(m, 4 H) 2.47 - 2.60(m, 4 H) 1.34 - 1.46(m, 3 H) 1.02 - 1.22(m, 3 H). m/z(ESI, 양이온) 540.0(M+H)⁺.

[2367] 실시예 294. 4-(1-(5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)에틸)-N,N-디메틸피페라진-1-카복사미드



[2368]

[2369] 단계 1. 3급-부틸 4-(1-(5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-플루오로피리딘-3-일)에틸)피페라진-1-카복실레이트

[2370] 유리 마이크로파 반응 용기에 디옥산(3mL) 중의 4-클로로-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(0.300g, 0.780mmol) 및 5-(1-(4-(3급-부톡시카보닐)피페라진-1-일)에틸)-2-플루오로피리딘-3-일보론산(0.385g, 1.091mmol)을 채웠다. 이어서, A-Phos(0.055g, 0.078mmol), 칼륨 아세테이트(0.230g, 2.339mmol) 및 물(0.5mL)을 상기 반응 혼합물 내로 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 교반하고 CEM 익스플로러 마이크로파로 120°C에서 10분 동안 가열하였다(120와트, 파워맥스 특성 작동). 상기 혼합물을 디클로로메탄(10mL), 물(10mL) 및 염수(5mL)로 희석하였다. 상기 유기층은 디클로로메탄(3x10mL)으로 추출함으로써 수집하였다. 상기 조합된 유기 추출물을 건조시키고(황산마그네슘) 여과하며 진공에서 농축시켜 상기 미정제 물질을 황갈색 오일로서 수득하였다. 상기 미정제 물질을 실리카 겔 상에 흡착시키고, 100% 에틸 아세테이트로 용출시키면서 실리카-겔 컬럼(40g)을 통해 크로마토그래피에 의해 정제시켜 3급-부틸 4-(1-(5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-플루오로피리딘-3-일)에틸)피페라진-1-카복실레이트(0.513g, 0.780mmol, 100% 수율)을 황갈색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 8.19 - 8.32(m, 1 H) 7.91(d, J=8.02 Hz, 1 H) 7.22(dd, J=8.61, 2.93 Hz, 4 H) 6.83 - 6.97(m, 4 H) 4.82(d, J=9.39 Hz, 4 H) 3.76 - 3.83(m, 6 H) 3.67 - 3.71(m, 3 H) 3.40(s, 4 H) 3.01(s, 1 H) 2.55(s, 3 H) 2.45(s, 2 H) 2.37(s, 2 H) 2.04 - 2.07(m, 3 H) 1.38 - 1.53(m, 9 H). m/z(ESI, 양이온) 658.3(M+H)⁺.

[2371] 단계 2. 4-(2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(1-(피페라진-1-일)에틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민

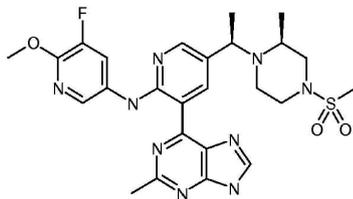
[2372] THF(10mL) 중의 3급-부틸 4-(1-(5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-플루오로피리딘-3-일)에틸)피페라진-1-카복실레이트(0.518g, 0.788mmol) 및 5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-아민(0.280g, 1.969mmol)의 혼합물을 빙욕 중에서 0°C로 냉각시킨 다음, 나트륨 비스(트리메틸실릴)아미드(THF 중의 1.0M, Aldrich; 3.15mL, 3.15mmol)를 시린지를 통해 상기 혼합물 내로 서서히 첨가하였다. 상기 첨가 후, 상기 빙욕을 제거하고, 상기 혼합물을 불활성 대기하에 1시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 포화 중탄산나트륨(10mL)으로 희석하고 클로로포름(3x15mL)으로 추출하였다. 상기 조합된 유기 추출물을 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하며 진공에서 농축시켜 상기 미정제 물질을 황갈색 오일로서 수득하였다. 상기 미정제 물질을 실리카 겔 상에 흡착시키고, 디클로로메탄 중의 10:1 메탄올/수산화암모늄의 20% 혼합물로 용출시키면서 실리카-겔 컬럼(80g)을 통해 크로마토그래피에 의해 정제하여 상기 중간체를 황갈색 오일로서 수득하였다. 상기 잔류물을 교반하면서 트리플루오로아세트산(5mL, 64.9mmol) 및 트리플루오로메탄설폰산(0.5mL, 5.63mmol)으로 희석

하였다. 상기 플라스크를 예열된(70℃) 욕 속에 넣고 10분 동안 교반하였다. 상기 가열 욕을 제거하고, 상기 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 상기 혼합물을 진공에서 농축시켰다. 상기 미정제 잔류물을 DCM(10mL)으로 희석한 다음, 탄산나트륨(0.500g)을 교반하면서 상기 혼합물 내로 첨가하였다. 2분 후, 메탄올(2mL)을 상기 혼합물 내로 첨가하고 20분 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 여과하고, 상기 여과물을 진공에서 농축시켰다. 상기 미정제 물질을 실리카 겔 상에 흡착시키고, 디클로로메탄 중의 10:1 메탄올/수산화암모늄의 20% 혼합물로 용출시키면서 실리카-겔 컬럼(40g)을 통해 크로마토그래피에 의해 정제하여 4-(2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(1-(피페라진-1-일)에틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(0.141g, 0.321mmol, 31.3% 수율)을 황갈색 고체로서 수득하였다. m/z(ESI, 양이온) 440.1(M+H)⁺.

[2373] 단계 3. 4-(1-(5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)에틸)-N,N-디메틸피페라진-1-카복사미드

[2374] 디클로로메탄(5mL) 중의 4-(2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(1-(피페라진-1-일)에틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(0.141g, 0.321mmol)의 혼합물을 빙욕 중에서 0℃로 냉각시킨 다음, 트리에틸아민(0.224mL, 1.604mmol)을 교반하면서 상기 혼합물에 첨가하였다. 10분 후, 디메틸카바미산 클로라이드(공급원: Aldrich; 0.104g, 0.962mmol)를 시린지를 통해 상기 혼합물 내로 서서히 첨가하였다. 상기 첨가 후, 상기 빙욕을 제거하고, 상기 혼합물을 불활성 대기하에 밤새 교반하였다. 상기 혼합물을 클로로포름(20mL) 및 물(10mL)로 희석하였다. 상기 유기 층을 클로로포름(3x10mL)으로 추출하였다. 상기 조합된 유기 추출물을 건조시키고(황산마그네슘) 여과하며 진공에서 농축시켰다. 상기 미정제 물질을 실리카 겔 상에 흡착시키고, 디클로로메탄 중의 10:1 메탄올/수산화암모늄의 20% 혼합물로 용출시키면서 실리카-겔 컬럼(25g)을 통해 크로마토그래피에 의해 정제하여 4-(1-(5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)에틸)-N,N-디메틸피페라진-1-카복사미드(0.070g, 0.137mmol, 42.7% 수율)를 황갈색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 12.34(s, 1 H) 9.40(d, J=2.15 Hz, 1 H) 8.17-8.23(dd, 1 H) 8.12(d, J=2.54 Hz, 1 H) 8.09(d, J=2.15 Hz, 1 H) 4.04(s, 3 H) 3.10-3.98(m, 9 H) 2.85(s, 6 H) 2.56(s, 3 H) 1.88(d, J=6.85 Hz, 3 H). m/z(ESI, 양이온) 533(M+Na)⁺.

[2375] 실시예 295. N-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일)-5-((R)-1-((S)-2-메틸-4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)에틸)-3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)피리딘-2-아민



[2376]

[2377] 단계 1. (3S)-3급-부틸 4-((1R)-1-(6-플루오로-5-(2-메틸-9-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-일)피리딘-3-일)에틸)-3-메틸피페라진-1-카복실레이트

[2378] 유리 마이크로파 반응 용기에 디옥산(3mL) 중의 6-클로로-2-메틸-9-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-9H-퓨린(0.200g, 0.791mmol) 및 5-((R)-1-((S)-4-(3급-부톡시카보닐)-2-메틸피페라진-1-일)에틸)-2-플루오로피리딘-3-일보론산(0.407g, 1.108mmol)을 채웠다. 이어서, A-Phos(0.056g, 0.079mmol), 칼륨 아세테이트(0.233g, 2.374mmol) 및 물(0.5mL)을 상기 반응 혼합물 내로 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 교반하고 CEM 익스플로러 마이크로파로 120℃에서 10분 동안 가열하였다(120와트, 파워맥스 특성 작동). 상기 혼합물을 디클로로메탄(10mL), 물(10mL) 및 염수 용액(5mL)으로 희석시켰다. 상기 유기층은 디클로로메탄(3x10mL)으로 추출함으로써 수집하였다. 상기 조합된 유기 추출물을 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하며 진공에서 농축시켜 상기 미정제 물질을 황갈색 오일로서 수득하였다. 상기 미정제 물질을 실리카 겔 상에 흡착시키고, 100% 에틸 아세테이트에 이어서 디클로로메탄 중의 10% 메탄올로 용출시키면서 실리카-겔 컬럼(40g)을 통해 크로마토그래피에 의해 정제시켜 (3S)-3급-부틸 4-((1R)-1-(6-플루오로-5-(2-메틸-9-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-일)피리딘-3-일)에틸)-3-메틸피페라진-1-카복실레이트(0.342g, 0.634mmol, 80% 수율)을 황갈색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 8.26 - 8.35(m, 3 H) 5.86(dd, J=10.37, 2.35 Hz, 1 H) 4.19(d, J=11.74 Hz, 2 H) 3.83(d, J=2.54 Hz, 1 H) 2.89(s, 3 H) 2.54(d, J=2.93 Hz, 2 H) 2.16(s, 1 H) 2.11(s, 1 H) 2.07(d, J=17.80

Hz, 1 H) 1.81(d, J=11.54 Hz, 2 H) 1.59 - 1.75(m, 3 H) 1.39 - 1.49(m, 15 H) 1.02(d, J=5.67 Hz, 3 H).
m/z(ESI, 양이온) 540.2(M+H)⁺.

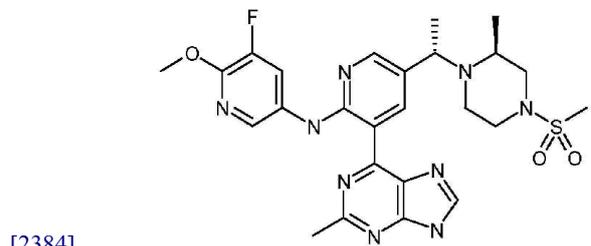
[2379] 단계 2. (3S)-3급-부틸 4-((1R)-1-(6-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(2-메틸-9-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-일)피리딘-3-일)에틸)-3-메틸피페라진-1-카복실레이트

[2380] THF(15mL) 중의 (3S)-3급-부틸 4-((1R)-1-(6-(5-플루오로-5-(2-메틸-9-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-일)피리딘-3-일)에틸)-3-메틸피페라진-1-카복실레이트(0.323g, 0.599mmol) 및 5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-아민(0.170g, 1.197mmol)의 혼합물을 희석된 드라이 아이스/아세톤 욕 중에서 -20℃로 냉각시킨 다음, 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드(THF 중의 1.0M, 공급원: Aldrich; 1.796mL, 1.796mmol)를 시린지를 통해 상기 반응 혼합물 내로 서서히 첨가하였다. 상기 첨가 후, 상기 병육을 제거하고, 상기 혼합물을 불활성 대기하에 1시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 클로로포름(20mL) 및 물(10mL)로 희석하였다. 상기 유기층을 클로로포름(3x10mL)으로 추출하였다. 상기 조합된 유기 추출물을 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하며 진공에서 농축시켰다. 상기 미정제 물질을 실리카 겔 상에 흡착시키고, 100% EtOAc로 용출하면서 실리카-겔 컬럼(80g)을 통해 크로마토그래피에 의해 정제하여 (3S)-3급-부틸 4-((1R)-1-(6-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(2-메틸-9-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-일)피리딘-3-일)에틸)-3-메틸피페라진-1-카복실레이트(0.155g, 0.234mmol, 39.1% 수율)을 황갈색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 12.63(s, 1 H) 9.71(d, J=2.15 Hz, 1 H) 8.32(dd, J=12.52, 2.15 Hz, 1 H) 8.22(s, 1 H) 8.17(d, J=2.35 Hz, 1 H) 8.03(d, J=2.15 Hz, 1 H) 5.80(dd, J=10.56, 2.15 Hz, 1 H) 4.12(s, 2 H) 3.96(s, 3 H) 3.76(d, J=2.54 Hz, 1 H) 3.53(m, 1 H) 3.23(m, 1 H) 2.84(s, 5 H) 2.41(m, 1 H) 2.08(s, 1 H) 2.03(s, 1 H) 1.97(s, 1 H) 1.64(s, 3 H) 1.58(s, 2 H) 1.45(d, J=6.85 Hz, 3 H) 1.32(s, 9 H) 1.07(d, J=5.87 Hz, 3 H). m/z(ESI, 양이온) 662.2(M+H)⁺.

[2381] 단계 3. N-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일)-5-((R)-1-((S)-2-메틸-4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)에틸)-3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)피리딘-2-아민

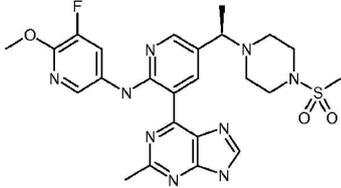
[2382] DCM(10mL) 중의 (3S)-3급-부틸 4-((1R)-1-(6-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(2-메틸-9-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-일)피리딘-3-일)에틸)-3-메틸피페라진-1-카복실레이트(0.180g, 0.272mmol) 및 트리플루오로아세트산(0.314mL, 4.08mmol)의 혼합물을 트리플루오로메탄설포닉산(0.01mL)으로 처리하고 불활성 대기하에 1시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 진공에서 농축시킨 다음, THF(10mL)를 상기 잔류물에 첨가하고 5분 동안 교반하였다. 이어서, 탄산나트륨(0.500g)을 상기 혼합물에 첨가하고 불활성 대기하에 추가로 5분 동안 교반하였다. 이어서, 메탄설포닐 클로라이드(0.064mL, 0.816mmol)를 시린지를 통해 상기 혼합물 내로 서서히 첨가하였다. 상기 혼합물을 불활성 대기하에 밤새 교반하였다. 상기 혼합물을 DCM(20mL), 물(20mL) 및 염수 용액(10mL)으로 희석하였다. 상기 유기 층을 DCM(3x15mL)으로 추출하였다. 상기 조합된 유기 추출물을 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하며 진공에서 농축시켰다. 상기 미정제 물질을 메탄올 및 디클로로메탄으로부터 재결정화하여 N-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일)-5-((R)-1-((S)-2-메틸-4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)에틸)-3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)피리딘-2-아민(0.007g, 0.013mmol, 4.63% 수율)을 황갈색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 12.69(s, 1 H) 9.84(s, 1 H) 8.38(dd, J=12.42, 2.05 Hz, 1 H) 8.28(d, J=2.15 Hz, 1 H) 8.22(s, 1 H) 8.11(d, J=2.15 Hz, 1 H) 7.26(s, 8 H) 4.16(dq, J=14.18, 6.94 Hz, 1 H) 4.04(s, 3 H) 3.30(s, 2 H) 3.14 - 3.21(m, 1 H) 2.93 - 3.06(m, 4 H) 2.85(dd, J=10.76, 7.24 Hz, 1 H) 2.69 - 2.78(m, 4 H) 2.55 - 2.64(m, 1 H) 1.54(d, J=6.85 Hz, 3 H) 1.13 - 1.32(m, 3 H). m/z(ESI, 양이온) 556.1(M+H)⁺.

[2383] 실시예 296. N-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일)-5-((S)-1-((S)-2-메틸-4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)에틸)-3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)피리딘-2-아민



[2385] 상기 표제 화합물은 5-((S)-1-((S)-4-(3급-부톡시카보닐)-2-메틸피페라진-1-일)에틸)-2-플루오로피리딘-3-일보론산, 6-클로로-2-메틸-9-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-9H-퓨린, 및 5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-아민을 사용하여 실시예 295에 기술된 바와 유사한 방식으로 제조하고, 황갈색 고체(38%)로서 분리하였다. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 9.60(s, 1 H) 8.24(d, J=1.37 Hz, 2 H) 8.11(s, 1 H) 7.97(s, 1 H) 4.01(s, 5 H) 3.76(s, 4 H) 2.89(s, 5 H) 2.61(s, 4 H) 1.88(s, 3 H) 1.70(s, 3 H). m/z(ESI, 양이온) 556.1(M+H)⁺.

[2386] 실시예 297. (R)-N-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일)-3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)-5-(1-(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)에틸)피리딘-2-아민



[2387]

[2388] 단계 1. 3급-부틸 4-((1R)-1-(6-플루오로-5-(2-메틸-9-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-일)피리딘-3-일)에틸)피페라진-1-카복실레이트

[2389] 유리 마이크로파 반응 용기에 디옥산(3mL) 중의 6-클로로-2-메틸-9-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-9H-퓨린 (0.250g, 0.989mmol) 및 (R)-5-(1-(4-(3급-부톡시카보닐)피페라진-1-일)에틸)-2-플루오로피리딘-3-일보론산 (0.489g, 1.385mmol)을 채웠다. 이어서, A-Phos(0.070g, 0.099mmol), 칼륨 아세테이트(0.291g, 2.97mmol) 및 물(0.5mL)을 상기 반응 혼합물 내로 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 교반하고 을 교반하고 CEM 익스플로러 마이크로파로 120℃에서 10분 동안 가열하였다(120와트, 파워맥스 특성 작동). 상기 혼합물을 디클로로메탄 (10mL), 물(10mL) 및 염수 용액(5mL)으로 희석하였다. 상기 유기 층은 디클로로메탄(3x10mL)으로 추출함으로써 수집하였다. 상기 조합된 유기 추출물을 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하며 진공에서 농축시켜 상기 미정제 물질을 황갈색 오일로서 수득하였다. 상기 미정제 물질 실리카 겔의 플러그 상에 흡착시키고, 100% 에틸 아세테이트로 용출시키면서 실리카-겔 컬럼(40g)을 통해 크로마토그래피에 의해 정제하여 3급-부틸 4-((1R)-1-(6-플루오로-5-(2-메틸-9-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-일)피리딘-3-일)에틸)피페라진-1-카복실레이트 (0.400g, 0.761mmol, 77% 수율)를 담황색 고체.로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 8.20 - 8.29(m, 3 H) 5.78(dd, J=10.37, 2.35 Hz, 1 H) 3.76(s, 1 H) 3.55(d, J=6.65 Hz, 1 H) 3.34(s, 5 H) 2.82(s, 3 H) 2.33(d, J=5.09 Hz, 5 H) 1.95 - 2.13(m, 3 H) 1.56 - 1.81(m, 5 H) 1.33 - 1.40(m, 9 H). m/z(ESI, 양이온) 526.2(M+H)⁺.

[2390] 단계 2. 3급-부틸 4-((1R)-1-(6-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(2-메틸-9-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-일)피리딘-3-일)에틸)피페라진-1-카복실레이트

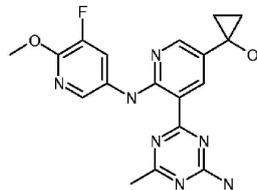
[2391] 불활성 대기하에 THF(15mL) 중의 3급-부틸 4-((1R)-1-(6-플루오로-5-(2-메틸-9-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-일)피리딘-3-일)에틸)피페라진-1-카복실레이트(0.673g, 1.280mmol)의 혼합물을 시린지를 통해 THF(10mL) 중의 5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-아민(0.364g, 2.56mmol)의 용액으로 처리하였다. 상기 혼합물을 희석된 드라이 아이스/아세톤 욕 중에서 -20℃로 냉각시킨 다음, 나트륨 비스(트리메틸실릴)아미드(THF 중의 1.0M, 공급원: Aldrich; 3.84mL, 3.84mmol)를 시린지를 통해 상기 반응 혼합물 내로 서서히 첨가하였다. 상기 첨가 후, 상기 빙욕을 제거하고, 상기 혼합물을 불활성 대기하에 1시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 클로로포름(20mL) 및 물(10mL)로 희석하였다. 상기 유기 층을 클로로포름(3x10mL)으로 추출하였다. 상기 조합된 유기 추출물을 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하며 진공에서 농축시켰다. 상기 미정제 물질을 실리카 겔의 플러그 상에 흡착시키고, 100% 에틸 아세테이트로 용출시키면서 실리카-겔 컬럼(80g)을 통해 크로마토그래피에 의해 정제하여 3급-부틸 4-((1R)-1-(6-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(2-메틸-9-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-일)피리딘-3-일)에틸)피페라진-1-카복실레이트(0.459g, 0.709mmol, 55.3% 수율)을 황갈색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 12.61(s, 1 H) 9.65(t, J=1.96 Hz, 1 H) 8.31(dd, J=12.52, 2.35 Hz, 1 H) 8.18 - 8.23(m, 2 H) 8.03(d, J=2.35 Hz, 1 H) 5.80(dd, J=10.47, 2.05 Hz, 1 H) 3.96(s, 3 H) 3.76(s, 1 H) 3.55(d, J=6.85 Hz, 1 H) 3.36(s, 4 H) 2.85(s, 3 H) 2.40(d, J=3.33 Hz, 4 H) 2.07(s, 1 H) 2.02(s, 1 H) 1.97(s, 1 H) 1.54 - 1.81(m, 2 H) 1.41(d, J=6.65 Hz, 3 H) 1.36(s, 9 H)

1.19(s, 1 H) 0.90(d, J=6.65 Hz, 1 H). m/z(ESI, 양이온) 648.2(M+H)⁺.

[2392] 단계 3. (R)-N-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일)-3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)-5-(1-(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)에틸)피리딘-2-아민

[2393] DCM(25mL) 중의 3급-부틸 4-((1R)-1-(6-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(2-메틸-9-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-일)피리딘-3-일)에틸)피페라진-1-카복실레이트(0.450g, 0.695mmol) 및 트리플루오로아세트산(0.803mL, 10.42mmol)의 혼합물을 트리플루오로메탄설포닉산(0.01mL)으로 처리하고, 불활성 대기하에 1시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 진공에서 농축시켰다. 상기 잔류물을 DCM(10mL)으로 희석시킨 다음, 탄산나트륨(2.50g)을 상기 혼합물에 첨가하고 10분 동안 교반하였다. 이어서, 메탄설포닐 클로라이드(0.271mL, 3.47mmol)를 시린지를 통해 상기 혼합물 내로 서서히 첨가하였다. 상기 혼합물을 불활성 대기하에 밤새 교반하였다. 상기 혼합물을 디클로로메탄(20mL), 물(20mL) 및 염수 용액(10mL)으로 희석하였다. 상기 유기층을 디클로로메탄(3x15mL)으로 추출하였다. 상기 조합된 유기 추출물을 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하며 진공에서 농축시켰다. 상기 미정제 물질을 페노메닉스 루나(Phenomenex Luna) 컬럼, 10_μm, C18(2), 100 Å, 250 x 50 mm, (Varian, 각각의 용매 중에 트리플루오로아세트산 첨가제 0.1% v/v를 함유하는 수중 5-70% 아세토니트릴)을 사용하는 역상 제조용 HPLC에 의해 정제한 다음, 디클로로메탄 중의 10% 메탄올로 용출시키면서 인터칩 퓨리플래쉬(Interchim puriflash)(25g) 컬럼 상에서 표준상 실리카-겔 크로마토그래피에 의해 추가로 정제하여 N-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일)-3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)-5-((R)-1-(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)에틸)피리딘-2-아민(0.010g, 0.018mmol, 2.66% 수율)을 담황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 12.69(s, 1 H) 9.77(d, J=1.96 Hz, 1 H) 8.39(dd, J=12.52, 2.15 Hz, 1 H) 8.32(d, J=2.15 Hz, 1 H) 8.21(s, 1 H) 8.11(d, J=2.15 Hz, 1 H) 4.04(s, 3 H) 3.67 - 3.73(m, 1 H) 3.26(t, J=4.69 Hz, 4 H) 2.94(s, 3 H) 2.77(s, 3 H) 2.62 - 2.71(m, 4 H) 1.51(d, J=6.65 Hz, 3 H). m/z(ESI, 양이온) 542.1(M+H)⁺.

[2394] 실시예 298. 1-(5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)사이클로프로판올



[2395]

[2396] 단계 1. 메틸 5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)니코티네이트

[2397] 4mL의 THF 중의 5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)니코틴알데히드(실시예 143, 0.200g, 0.336mmol), 이산화망간(0.584g, 6.72mmol), 메탄올(0.068mL, 1.679mmol), 아세트산(0.029mL, 0.504mmol) 및 나트륨 시아나이드(0.082g, 1.679mmol)의 슬러리를 밤새 신속하게 교반하였다. 이산화망간(0.584g, 6.72mmol)을 첨가하고, 상기 반응물을 밀봉하며 3일 동안 급속하게 교반하였다. 상기 반응물을 10% MeOH/DCM 으로 세정하면서 셀라이트®(규조토)를 통해 여과하였다. 상기 잔류물을 2g의 실리카 겔 상에 흡착시키고, 0 - 100% EtOAc/헥산을 사용하여 실리카 겔 크로마토그래피(40g 컬럼)에 의해 정제하였다. 상기 생성물 함유 분획들을 농축시켜 메틸 5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)니코티네이트(0.107g, 0.171mmol, 50.9% 수율)를 오렌지색 고체로서 수득하였다. m/z(ESI, 양이온) 626(M+H)⁺. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 12.33(br. s., 1 H), 9.41(d, J=2.3 Hz, 1 H), 8.92(d, J=2.3 Hz, 1 H), 7.98(d, J=2.3 Hz, 1 H,) 7.90 - 7.97(m, 1 H), 7.16 - 7.25(m, 4 H), 6.82 - 6.92(m, 4 H), 4.90(s, 2 H), 4.84(s, 2 H,) 4.04(s, 3 H), 3.92(s, 3 H), 3.82(s, 3 H), 3.79(s, 3 H), 2.61(s, 3 H).

[2398] 단계 2. 메틸 5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)니코티네이트

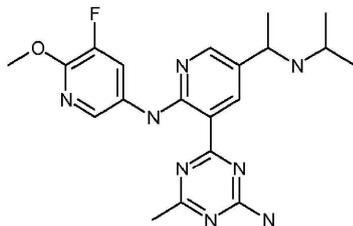
[2399] 6mL의 TFA 중의 메틸 5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)니코티네이트(0.965g, 1.542mmol) 및 트리플산(0.685mL, 7.71mmol)의 용액을 환류 응축기 및

건조된 관이 장착된 플라스크 내에서 80℃에서 30분 동안 가열하였다. 상기 암적색 반응물을 냉각시키고, 트리플산(0.685mL, 7.71mmol)을 첨가하며, 상기 반응물을 80℃로 재가열하였다. 30분 후, 상기 반응물은 종결된 것으로 판단된다. 상기 반응물을 0℃로 냉각시키고, 신속하게 교반하면서 얼음을 고체 중탄산나트륨과 함께 몇 분획으로 나누어 첨가하였다. DCM을 첨가하였다. 산의 퀀칭을 종결하면, 상기 고점성 혼합물을 10% iPrOH/DCM으로 3회, 10% iPrOH/EtOAc(EtOAc 층들은 염수로 1회 세척되었다)로 2회 추출하였다. 상기 조합된 유기 추출물을 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하며 진공에서 농축시켰다. 상기 고체를 디에틸 에테르 중에 현탁시키고 초음파 처리하고, 디에틸 에테르로 3회 세정하면서 여과하여 메틸 5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)니코티네이트(0.400g, 1.038mmol, 67.3% 수율)를 오렌지색 고체로서 수득하였다. m/z(ESI, 양이온) 386(M+H)⁺. ¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO) δ 12.37(s, 1 H), 9.26(d, J=2.3 Hz, 1 H), 8.83(d, J=2.3 Hz, 1 H), 8.41(d, J=2.3 Hz, 1 H), 8.31(dd, J=12.4, 2.2 Hz, 1 H), 8.01(br. s., 1 H), 7.84(br. s., 1 H), 3.95(s, 3 H), 3.88(s, 3 H), 2.46(s, 3 H).

[2400] 단계 3. 1-(5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)사이클로프로판올

[2401] 주변 온도에서 8mL THF 중의 메틸 5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)니코티네이트(0.400g, 1.038mmol) 및 티타늄(iv) 이소프로폭사이드(0.365mL, 1.246mmol)의 슬러리에 THF 중의 에틸마그네슘 브로마이드의 1.0M 용액(5.61mL, 5.61mmol)을 2 내지 3분에 걸쳐서 첨가하였다. 상기 반응물은 암갈색이 되고 버블링되면서 가온되었다. 상기 반응물을 빙욕으로 짧게 냉각시킨 다음, 주변 온도에서 교반하였다. 1시간 후, THF 중의 추가의 2.4당량의 1.0M 에틸마그네슘 브로마이드를 주변 온도에서 첨가하였다. 30분 후, 상기 반응물을 0℃로 냉각시키고 얼음 및 포화 수성 NH₄Cl로 퀀칭하였다. 상기 반응물을 포화 수성 NH₄Cl 및 DCM에 분배되었다. 상기 수성층을 DCM으로 3회 추출하고 에틸 아세테이트로 1회 추출하며, 상기 조합된 유기 상을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하며 진공에서 농축시켰다. RPHPLC(구배, 아세트니트릴 + 0.1% TFA/물 + 0.1% TFA)에 의해 정제하여 0.070g의 점착성 오렌지색 필름을 수득하였다. 상기 물질을 포화 수성 NaHCO₃ 및 10% iPrOH/DCM에 분배하였다. 상기 수성층을 10% iPrOH/DCM으로 3회 추출하고, 조합된 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키며 여과하며 진공에서 농축시켜 1-(5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)사이클로프로판올(0.027g, 0.070mmol, 7% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. m/z(ESI, 양이온) 384(M+H)⁺. ¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO) δ 11.90(s, 1 H), 8.82(d, J=2.5 Hz, 1 H), 8.29 - 8.48(m, 2 H), 8.20(d, J=2.5 Hz, 1 H), 7.91(br. s., 1 H), 7.75(br. s., 1 H), 6.03(s, 1 H), 3.93(s, 3 H), 2.44(s, 3 H), 1.04 - 1.13(m, 2 H), 0.86 - 0.98(m, 2 H).

[2402] 실시예 299. 4-(2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(1-(이소프로필아미노)에틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민

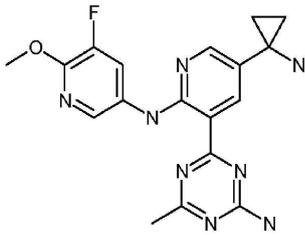


[2403]

[2404] 3mL의 THF 중의 1-(5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)에탄올(실시예 271, 0.270g, 0.443mmol), 티타늄(iv) 이소프로폭사이드(0.519mL, 1.772mmol) 및 이소프로필아민(0.152mL, 1.772mmol)의 혼합물을 밀봉하고 60℃로 밤새 가열하였다. 상기 반응물을 냉각시키고 3mL의 DCM으로 희석하며 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(0.375g, 1.772mmol)로 처리하였다. 1시간 후, 나트륨 시아노보로하이드라이드(0.111g, 1.772mmol)를 첨가하였다. 3시간 후, 상기 반응이 종결되었다. 상기 반응물을 얼음, 물, 농축 NH₄OH, 및 DCM으로 처리하였다. 상기 유기 층을 제거하였다. 추출 시도시, 오직 에멀전이 가능하므로, 상기 물질을 셀라이트를 통해 여과하였다. 상기 수성층을 DCM으로 1회 추출하였다. 상기 조합된 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하며 진공에서 농축시켜 불순한 4-(2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(1-(이소프로필아미노)에틸)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민을 함유하는 오렌지색 오일 0.331g을 수득하였다. m/z(ESI, 양이온) 653(M+H).

상기 불순한 물질을 밀봉된 용기 내에서 2mL의 TFA 및 트리플산(0.197mL, 2.214mmol)으로 처리하고, 30분 동안 80℃로 가열하였다. 상기 반응물을 냉각시키고 얼음에 부으며 10N NaOH로 염기성화하였다. 상기 물질을 DCM으로 3회 추출하고 10% iPrOH/DCM으로 1회 추출하였다. 상기 조합된 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하며 진공에서 농축시켰다. 상기 생성된 고체를 MeOH 중에 현탁시키고, MeOH로 세정하면서 여과하였다. 상기 고체를 진공에서 건조시켜 4-(2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(1-(이소프로필아미노)에틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(0.145g, 0.352mmol, 79% 수율)을 오렌지색 고체로서 수득하였다. m/z(ESI, 양이온) 413(M+H)⁺. ¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO) δ 11.91(s, 1 H), 8.77(br. s., 1 H), 8.28 - 8.49(m, 3 H), 7.89(br. s., 1 H), 7.74(br. s., 1 H), 3.93(s, 3 H), 3.76 - 3.91(m, 1 H), 3.26 - 3.32(m, 1 H), 2.44(s, 3 H), 1.27(br. s., 3 H), 0.84 - 1.08(m, 6 H).

[2405] 실시예 300. 4-(5-(1-아미노사이클로프로필)-2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민



[2406]

[2407] 단계 1. 5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)nicotino니트릴

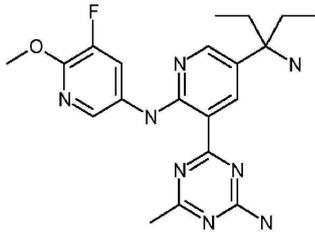
[2408] 15mL의 DMFA 중의 하이드록시염화암모늄(0.700g, 10.07mmol), 5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)니코틴알데히드(실시예 143, 2.00g, 3.36mmol) 및 피리딘(0.815mL, 10.07mmol)의 암갈색 용액을 2시간 동안 교반하였다. 상기 반응물을 물 및 EtOAc에 분배하였다. 상기 유기층을 물로 2회 세척하고 포화 수성 NaCl로 1회 세척하며, 상기 유기 상을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하고 진공에서 농축시켜 오렌지색 고체 2.0g을 수득하였다. 이를 아세트산 무수물(15.84mL, 168mmol)로 처리하고, 상기 플라스크에 수 냉각된 환류 응축기를 장착하여 오일 욕 속에 넣었다. 상기 반응물을 5시간 동안 가열 환류시킨 다음, 상기 반응물을 냉각시키고 밤새 교반하였다. 상기 슬러리를 80mL의 MeOH로 처리하고 여과하며 진공에서 건조시켜 5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)니코티노니트릴(1.50g, 2.53mmol, 75% 수율)을 녹색빛-갈색 고체로서 수득하였다. m/z(ESI, 양이온) 593(M+H)⁺. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 12.46(s, 1 H), 8.99(d, J=2.3 Hz, 1 H), 8.52(d, J=2.3 Hz, 1 H), 7.99(d, J=2.3 Hz, 1 H), 7.92(dd, J=11.7, 2.2 Hz, 1 H), 7.12 - 7.25(m, 4 H), 6.82 - 6.94(m, 4 H), 4.88(s, 2 H), 4.82(s, 2 H), 4.04(s, 3 H), 3.82(s, 3 H), 3.81(s, 3 H), 2.61(s, 3 H).

[2409] 단계 2. 4-(5-(1-아미노사이클로프로필)-2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민 2,2,2-트리플루오로아세트레이트

[2410] 7mL의 THF 중의 5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)니코티노니트릴(0.210g, 0.354mmol)의 암갈색 슬러리에 티타늄(IV) 이소프로폭사이드(0.125mL, 0.425mmol)를 첨가하고, 상기 반응물을 -78℃로 냉각시키고, THF 중의 에틸마그네슘 브로마이드의 1.0M 용액(2.268mL, 2.268mmol)을 서서히 한 방울씩 첨가하고, 상기 반응물을 -78℃에서 1시간 동안 교반하였다. 상기 반응물을 주변 온도로 가온하였다. 2시간 후, 삼불소화붕소 디에틸 에테레이트(0.108mL, 0.850mmol)를 첨가하였다. 1시간 후, 삼불소화붕소 디에틸 에테레이트(0.108mL, 0.850mmol)를 다시 첨가하였다. 1시간 후, 상기 반응물을 1N NaOH의 첨가에 의해 퀀칭하고 EtOAc로 처리하였다. 상기 수성층을 EtOAc로 3회, DCM으로 1회 추출하였다. 상기 조합된 유기 상들을 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하며 진공에서 농축시켰다. 상기 생성된 불순한 혼합물은 후속 반응을 위해 추가의 불순한 물질과 합쳤다. 4-(5-(1-아미노사이클로프로필)-2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민을 함유하는 불순한 혼합물 0.334g을 2mL의 TFA 중에 용해시키고 트리플산(0.238mL, 2.68mmol)으로 처리하며, 상기 반응물을 밀봉하고 0.5시간 동안 80℃로 가열하였다. 상기 반응물을 냉각시키고 얼음에 부으며 염기성이 될 때까지 10N

NaOH로 처리하였다. 상기 수성층을 DCM으로 3회, 10% iPrOH/DCM으로 1회 추출하며 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하며 진공에서 농축시켰다. 상기 물질을 DMSO/TFA 중에 용해시키고 역상 HPLC, 10-60% ACN/H₂O(+0.1% TFA)에 의해 정제하며; 생성물을 함유하는 분획들을 진공에서 농축시켜 4-(5-(1-아미노사이클로프로필)-2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민 2,2,2-트리플루오로아세트레이트 (0.010g, 0.020mmol, 3.76% 수율)를 오렌지색 고체로서 수득하였다. m/z(ESI, 양이온) 383(M+H)⁺. ¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO) δ 12.03(s, 1 H), 8.94(d, J=2.5 Hz, 1 H), 8.53(br. s., 3 H), 8.38 - 8.49(m, 2 H), 8.30(dd, J=12.7, 2.2 Hz, 1 H), 7.96(br. s., 1 H), 7.84(br. s., 1 H), 3.94(s, 3 H), 2.46(s, 3 H), 1.26 - 1.35(m, 2 H), 1.14 - 1.23(m, 2 H).

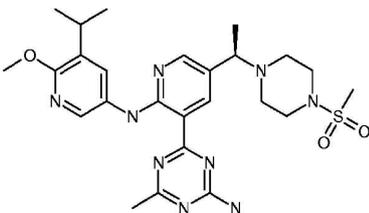
[2411] 실시예 301. 4-(5-(3-아미노펜탄-3-일)-2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민



[2412]

[2413] 0℃에서 7mL의 THF 중의 5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)니코티노니트릴(실시예 143, 0.205g, 0.346mmol)의 슬러리에 테트라이소프로폭시타늄 (0.122mL, 0.415mmol)에 이어서 THF 중의 1.0M 에틸마그네슘 브로마이드(2.214mL, 2.214mmol)를 첨가하였다. 상기 반응물은 암갈색이 되었다. 30분 후, 삼불소화붕소 디에틸 에테레이트(0.210mL, 1.660mmol)를 첨가하였다. 상기 반응물을 주변 온도로 가온하고, 15분 후 10 N NaOH로 퀀칭하였다. 상기 수성을 EtOAc로 3회 추출하였다. 상기 조합된 추출물들을 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하며 진공에서 농축시켜 0.234g을 수득하였다. 상기 물질을 2mL의 TFA 및 트리플산(0.154mL, 1.730mmol)으로 처리하였다. 상기 반응물을 밀봉하고 30분 동안 80℃로 가열하였다. 상기 반응물을 냉각시키고 얼음에 부으며 10N NaOH로 염기성화시키고 3xDCM으로 추출하였다. 상기 조합된 유기 상을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하며 농축시켰다. 상기 생성된 물질을 역상 HPLC, 10-60% ACN/H₂O(+0.1% TFA)에 의해 정제된 DMSO 및 TFA로 처리하고; 생성물 함유 분획들을 농축시키고 포화 수성 NaHCO₃ 및 DCM으로 처리하였다. 상기 수성층을 10% IPA/DCM으로 3회 추출하고, 조합된 유기 상들을 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하며 진공에서 농축시켜 4-(5-(3-아미노펜탄-3-일)-2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(0.018g, 0.044mmol, 12.62% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. m/z(ESI, 양이온) 413(M+H)⁺. ¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO) δ 11.92(s, 1 H), 8.88(d, J=2.5 Hz, 1 H), 8.35 - 8.46(m, 3 H), 7.88(br. s., 1 H), 7.72(br. s., 1 H), 3.93(s, 3 H), 2.44(s, 3 H), 1.53 - 1.84(m, 4 H), 0.69(t, J=7.3 Hz, 6 H).

[2414] 실시예 302. (R)-4-(2-(5-이소프로필-6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(1-(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)에틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민



[2415]

[2416] 단계 1. 3-브로모-2-메톡시-5-니트로피리딘

[2417] 0℃(빙/수 욕)에서 50mL의 무수 메탄올 중의 3-브로모-2-클로로-5-니트로피리딘(공급원: Atlantic Scitech, Linden, NJ, 5.10g, 21.48mmol)의 탁한 혼합물에 부가 깔대기에 의해 메탄올 중의 5.4M 나트륨 메톡사이드 (7.96mL, 43.0mmol)을 한 방울씩 첨가하였다. 상기 반응물이 투명해진 다음, 고점성 침전물이 형성되었다. 상기 빙/수 욕을 제거하고, 상기 반응물을 주변 온도로 가온하고 물 및 포화 수성 NH₄Cl 및 DCM으로 퀀칭하였다.

상기 수성층을 DCM으로 2회 추출하고, 상기 조합된 유기 상들을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하며 진공에서 농축시켜 3-브로모-2-메톡시-5-니트로피리딘(5.07g, 21.76mmol, 정량적 수율)을 담황색 고체로서 수득하였다. m/z(ESI, 양이온) 233(M+H)⁺. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 9.02(d, J=2.3 Hz, 1 H), 8.63(d, J=2.5 Hz, 1 H), 4.15(s, 3 H).

[2418] 단계 2. 5-이소프로필-6-메톡시피리딘-3-아민

[2419] 50mL의 디옥산 및 20mL의 물 중의 탄산칼륨(4.45g, 32.2mmol), 칼륨 이소프로페닐트리플루오로보레이트(3.18g, 21.46mmol), 비스(4-(디-3급-부틸포스포노)--N,N-디메틸벤젠아민)-팔라듐 디클로라이드(공급원: Aldrich, 미국 미주리주 세인트 루이스 소재, 0.152g, 0.215mmol) 및 3-브로모-2-메톡시-5-니트로피리딘(2.50g, 10.73mmol)의 슬러리를 통해 5분 동안 아르곤을 버블링시켰다. 상기 반응물을 밀봉하고 1시간 동안 80°C로 가열하였다. 상기 암적색 반응물을 냉각시키고 물 및 DCM에 분배하였다. 상기 수성층을 DCM으로 3회 추출하고, 상기 조합된 유기 상을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하며 진공에서 농축시켜 적색 고체를 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다. 상기 고체를 탄소상 10% 팔라듐 (50% 물로 습윤됨)(2.62g, 2.464mmol) 및 75mL의 MeOH로 처리하고, 수소 별론을 장착하고 3시간 동안 신속하게 교반하였다. 상기 반응물을 질소로 플라싱하고, 400mL의 MeOH로 세정하면서 셀라이트®(규조토)를 통해 여과하고 진공에서 농축시켜 5-이소프로필-6-메톡시피리딘-3-아민(1.81g, 10.89mmol, 정량적 수율)을 갈색 오일로서 수득하였다. m/z(ESI, 양이온) 167(M+H)⁺. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.51(d, J=2.9 Hz, 1 H), 6.94(d, J=2.7 Hz, 1 H), 3.90(s, 3 H), 3.13(m, 1 H), 1.14 - 1.22(m, 6 H).

[2420] 단계 3. (R)-4-(2-(5-이소프로필-6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(1-(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)에틸)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민

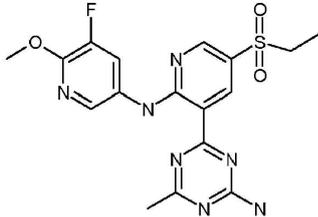
[2421] 0°C에서 3mL의 THF 중의 (R)-4-(2-플루오로-5-(1-(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)에틸)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(실시예 145 및 146) 0.380g, 0.598mmol) 및 5-이소프로필-6-메톡시피리딘-3-아민(0.149g, 0.897mmol)의 용액에 THF 중의 1.0M 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드(2.69mL, 2.69mmol)를 1분에 걸쳐서 시린지를 통해 한 방울씩 첨가하였다. 상기 암적색 반응물을 30분 동안 교반하고 포화 수성 NH₄Cl의 첨가에 의해 퀀칭하였다. 상기 반응물을 물 및 DCM에 분배하였다. 상기 수성층을 DCM으로 3회 추출하고, 상기 조합된 유기 상을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하며 진공에서 농축시켰다. 상기 물질을 DCM으로 처리하고 20 - 100% EtOAc/헥산에 이어서 10% MeOH/EtOAc을 사용하여 실리카 겔 크로마토그래피(80g 컬럼)에 의해 정제하여 상기 목적하는 생성물을 용출하였다. 상기 생성물 함유 분획들을 농축시켜 (R)-4-(2-(5-이소프로필-6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(1-(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)에틸)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(0.097g, 0.124mmol, 21% 수율)을 적색 오일로서 수득하였다. m/z(ESI, 양이온) 782(M+H)⁺. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 11.59(s, 1 H), 8.70(d, J=2.2 Hz, 1 H), 8.15 - 8.29(m, 2 H), 7.77(d, J=2.5 Hz, 1 H), 7.15 - 7.25(m, 4 H), 6.77 - 6.96(m, 4 H), 4.71 - 4.97(m, 4 H), 3.95(s, 3 H), 3.82(s, 3 H), 3.79(s, 3 H), 3.53(q, J=6.8 Hz, 1 H), 3.11 - 3.20(m, 5 H), 2.69(s, 3 H), 2.47 - 2.63(m, 7 H), 1.38(d, J=6.7 Hz, 3 H), 1.21(d, J=6.8 Hz, 6 H).

[2422] 단계 4. (R)-4-(2-(5-이소프로필-6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(1-(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)에틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민

[2423] 1mL의 TFA 중의 (R)-4-(2-(5-이소프로필-6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(1-(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)에틸)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(0.097g, 0.124mmol) 및 트리플루오로메탄설포닉산(0.055mL, 0.620mmol)의 암적색 용액을 밀봉하고 30분 동안 80°C로 가열하였다. 상기 반응물을 얼음으로 냉각시킨 다음, 염기성이 될 때까지 10N NaOH로 퀀칭하고, 물 및 DCM에 분배하였다. 상기 수성층을 DCM으로 2회 추출하고, 상기 조합된 유기 상들을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하며 진공에서 농축시켰다. 상기 물질을 DMSO(+ 몇 방울의 TFA) 중에 용해시키고 역상 HPLC, 10-80% ACN/H₂O(+ 0.1% TFA)에 의해 정제하며; 생성물 함유 분획들을 농축 건조시킨 다음, 포화 수성 NaHCO₃ 및 DCM으로 처리하였다. 상기 수성층을 DCM으로 3회 추출하고, 조합된 유기 상들을 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하며 진공에서 농축시켜 (R)-4-(2-(5-이소프로필-6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(1-(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)에틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민을 황색 고체(0.021g, 0.039mmol, 31% 수율)로서 수득하였다. m/z(ESI, 양이온) 542(M+H)⁺. ¹H

NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 11.58(br. s., 1 H), 8.69(br. s., 1 H), 8.17 - 8.34(m, 2 H), 7.92(br. s., 1 H), 5.38(br. s., 2 H), 3.97(s, 3 H), 3.47 - 3.62(m, 1 H), 3.11 - 3.31(m, 5 H), 2.77(br. s., 3 H), 2.49 - 2.68(m, 7 H), 1.44(d, J=6.1 Hz, 3 H), 1.27(d, J=6.8 Hz, 6 H).

[2424] 실시예 303. 4-(5-(에틸설포닐)-2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민



[2425]

[2426] 단계 1. 4-(5-(에틸설포닐)-2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민

[2427] 3mL의 DME 중의 4-(5-클로로-2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(실시예 313, 단계 2) 0.318g, 0.528mmol(R)-1-[(S)-2-(디사이클로헥실포스포노)페로세닐]에틸디-3급-부틸포스핀(공급원: Aldrich, 미국 미주리주 세인트 루이스 소재, 0.029g, 0.053mmol) 디아세톡시팔라듐(0.012g, 0.053mmol) 및 나트륨 에탄티올레이트(0.156g, 1.849mmol)의 슬러리를 통해 1분 동안 아르곤으로 버블링되었다. 상기 반응물을 밀봉하고 110°C로 밤새 가열하였다. 상기 반응물을 (R)-1-[(S)-2-(디사이클로헥실포스포노)페로세닐]에틸디-3급-부틸포스핀(0.029g, 0.053mmol), 디아세톡시팔라듐(0.012g, 0.053mmol) 및 나트륨 에탄티올레이트(0.156g, 1.849mmol)로 리프레싱하고 아르곤으로 플라싱하며 밀봉하고 밤새 재가열하였다. 상기 반응물을 냉각시키고 DCM으로부터의 2g의 실리카 겔 상에 흡착하고, 실리카 겔 크로마토그래피, 40g, 0-50% EA/헥산에 의해 정제하였다. 상기 생성물을 함유하는 분획들을 조합하고 농축시켜 0.249g의 황색 고체를 수득하였다. 상기 물질을 DCM으로부터 1.5g의 실리카 겔 상에 흡착시키고 실리카 겔 크로마토그래피(40g, 0 내지 5% EtOAc/DCM)에 의해 정제하여 4-(5-(에틸설포닐)-2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(0.090g, 0.140mmol, 27% 수율)을 수득하였다. m/z(ESI, 양이온) 644(M+H)⁺. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 11.75(br. s., 1 H), 8.76(d, J=2.5 Hz, 1 H), 8.18 - 8.24(m, 1 H), 8.02(d, J=2.3 Hz, 1 H), 7.88 - 7.98(m, 1 H), 7.12 - 7.24(m, 4 H), 6.81 - 6.94(m, 4 H), 4.87(s, 2 H), 4.82(s, 2 H), 4.04(s, 3 H), 3.82(s, 3 H), 3.80(s, 3 H), 2.91(q, J=7.4 Hz, 2 H), 2.59(s, 3 H), 1.37(t, J=7.3 Hz, 3 H).

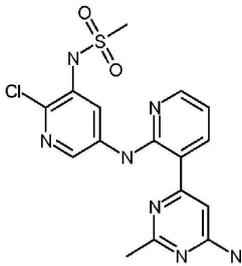
[2428] 단계 2. 4-(5-(에틸설포닐)-2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민

[2429] 2mL의 MeOH, 2mL의 디옥산 및 1mL의 물 중의 4-(5-(에틸설포닐)-2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(0.090g, 0.140mmol)의 슬러리에 칼륨 퍼옥시모노설페이트 설페이트(0.172g, 0.280mmol)에 첨가하였다. 상기 밝은 황색 슬러리를 밤새 신속하게 교반하였다. 상기 반응물을 포화 NaHCO₃ 및 DCM에 분배하였다. 상기 수성층을 DCM으로 3회 추출하고, 상기 조합된 유기 상들을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하며 진공에서 농축시켰다. 상기 물질을 DCM으로 처리하고 20 내지 100% EtOAc/헥산을 사용하여 실리카 겔 크로마토그래피(25g 컬럼)에 의해 정제하였다. 상기 생성물 함유 분획들을 농축시켜 4-(5-(에틸설포닐)-2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(0.066g, 0.100mmol, 71.6% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. m/z(ESI, 양이온) 660(M+H)⁺. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 11.91(s, 1 H), 8.80(d, J=2.7 Hz, 1 H), 8.43(d, J=2.7 Hz, 1 H), 8.15 - 8.33(m, 2 H), 7.14 - 7.25(m, 4 H), 6.80 - 6.93(m, 4 H), 4.87(s, 2 H), 4.83(s, 2 H), 4.02(s, 3 H), 3.82(s, 3 H), 3.79(s, 3 H), 3.07 - 3.22(m, 1 H), 2.82 - 2.94(m, 1 H), 2.62(s, 3 H), 1.28(t, J=7.4 Hz, 3 H).

[2430] 단계 3. 4-(5-(에틸설포닐)-2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민

[2431] 트리플루오로메탄설폰산(0.089mL, 1.000mmol) 및 1.5mL TFA 중의 4-(5-(에틸설포닐)-2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(0.066g, 0.100mmol)의 용액을 밀봉하고 70℃로 30분 동안 가열하고 냉각시키며 염기성이 될 때까지 얼음 및 10N NaOH로 처리하였다. 상기 반응물을 물 및 DCM에 분배하였다. 상기 수성층을 DCM으로 5회 추출하고, 상기 조합된 유기 상을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하며 진공에서 농축시켰다. 상기 생성된 황색 고체를 1mL의 EtOAc 중에 현탁시키고, 디에틸 에테르로 2회 세정하면서 여과하며, 진공에서 건조시켜 4-(5-(에틸설포닐)-2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(0.029g, 0.069mmol, 69% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. m/z(ESI, 양이온) 420(M+H)⁺. ¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO) δ 11.87(s, 1 H), 8.73(d, J=2.7 Hz, 1 H), 8.52(d, J=2.7 Hz, 1 H), 8.41(d, J=2.5 Hz, 1 H), 8.33(d, J=2.7 Hz, 1 H), 7.98(br. s., 1 H), 7.83(br. s., 1 H), 3.95(s, 3 H), 3.06 - 3.21(m, 1 H), 2.73 - 2.89(m, 1 H), 2.44(s, 3 H), 1.09(t, J=7.3 Hz, 3 H).

[2432] 실시예 304. N-(5-((3-(6-아미노-2-메틸-4-피리미디닐)-2-피리디닐)아미노)-2-클로로-3-피리디닐)메탄설포나미드



[2433]

[2434] 단계 1: 6-(2-플루오로-3-피리디닐)-2-메틸-4-피리미딘아민

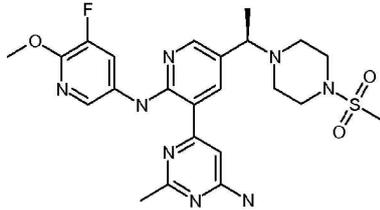
[2435] 디옥산(17mL) 중의 6-클로로-2-메틸-4-피리미딘아민(공급원: SynChem, Inc., 미국 일리노이주 데스 플레인스 소재)(0.500g, 3.48mmol), 2-플루오로피리딘-3-일보론산(0.589g, 4.18mmol), 디클로로메탄과의 PdCl₂(dppf) 착물(0.199g, 0.244mmol) 및 2 M Na₂CO₃(수성, 5.22mL, 10.45mmol)의 혼합물을 110℃에서 밤새 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 물을 첨가하고, 상기 혼합물을 셀라이트®(규조토)를 통해 여과하였다. 상기 혼합물을 EtOAc(3X)로 추출하였다. 상기 조합된 유기층들을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 여과하며 농축시켰다. 상기 미정제 물질을 실리카 겔의 플러그 상에 흡착시키고 CH₂Cl₂ 중의 0% 내지 5% MeOH의 구배로 용출시키면서 실리카 겔 컬럼(40g)을 통해 크로마토그래피에 의해 정제하여 6-(2-플루오로-3-피리디닐)-2-메틸-4-피리미딘아민(0.173g, 0.85mmol, 24% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다. m/z(ESI, 양이온) 205.1(M+H)⁺. ¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO) δ 8.52 - 8.62(m, 1 H); 8.27 - 8.34(m, 1 H); 7.44 - 7.61(m, 2 H); 7.00(br. s., 1 H); 6.75 - 6.83(m, 1 H); 2.39(s, 3 H).

[2436] 단계 2: N-(5-((3-(6-아미노-2-메틸-4-피리미디닐)-2-피리디닐)아미노)-2-클로로-3-피리디닐)메탄설포나미드

[2437] 0℃에서 THF(5.0mL) 중의 N-(5-아미노-2-클로로-3-피리디닐)메탄설포나미드(실시예 330, 단계 2)(0.085g, 0.384mmol)의 용액에 NaHMDS(THF 중의 2M 용액)(0.959mL, 1.918mmol)를 첨가하였다. 상기 첨가 후, 상기 반응 혼합물을 N₂ 하에 0℃에서 30분 동안 계속 교반하였다. 6-(2-플루오로-3-피리디닐)-2-메틸-4-피리미딘아민(0.094g, 0.460mmol)을 상기 반응 혼합물 내에 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 0℃에서 10분 동안 계속 교반한 다음, 실온에서 서서히 가온하였다. 실온에서 1시간 후, 추가의 NaHMDS(THF 중의 2M 용액)(0.50mL, 1.0mmol)을 첨가하였다. 추가의 1시간 후, 상기 반응 혼합물을 pH 7 버퍼(1M 트리스-HCl) 및 CH₂Cl₂에 분배하였다. 상기 층들을 분리시키고, 상기 수성층을 CH₂Cl₂(3X)로 추출하였다. 상기 조합된 유기층들을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 여과하며 농축시켰다. 상기 미정제 생성물을 HPLC에 의해 정제하여 N-(5-((3-(6-아미노-2-메틸-4-피리미디닐)-2-피리디닐)아미노)-2-클로로-3-피리디닐)메탄설포나미드(0.0190g, 0.047mmol, 12.20% 수율)를 수득하였다. m/z(ESI, 양이온) 406.1(M+H)⁺. ¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO) δ 12.68(s, 1 H); 9.66(s, 1 H); 8.61(d, J = 2.74 Hz, 1 H); 8.41(d, J = 2.54 Hz, 1 H); 8.32(dd, J = 4.89, 1.76 Hz, 1 H); 8.10 - 8.14(m, 1 H);

7.09(s, 2 H); 7.02(dd, J = 7.82, 4.69 Hz, 1 H); 6.78(s, 1 H); 3.13(s, 3 H); 2.52(s, 3 H).

[2438] 실시예 305. 6-(2-((5-플루오로-6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-5-((1R)-1-(4-(메틸설포닐)-1-피페라지닐)에틸)-3-피리디닐)-2-메틸-4-피리미딘아민



[2439]

[2440] 단계1: 3급-부틸 4-((1R)-1-(5-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-2-메틸-4-피리미디닐)-6-플루오로-3-피리디닐)에틸)-1-피페라진카복실레이트

[2441] 디옥산(16.6mL) 및 물(3.3mL)의 혼합물 중의 6-클로로-N,N-비스(4-메톡시벤질)-2-메틸피리미딘-4-아민(실시예 177)(0.766g, 1.996mmol), (5-((1R)-1-(4-(3급-부톡시카보닐)-1-피페라지닐)에틸)-2-플루오로-3-피리디닐)보론산(실시예 146, 단계 4)(0.705g, 1.996mmol), PdCl₂AmPhos(0.071g, 0.100mmol) 및 KOAc(0.588g, 5.99mmol)을 질소로 스파킹한 다음, 100℃에서 2.5시간 동안 가열하였다. 상기 황색 반응 혼합물을 후속적으로 CH₂Cl₂(60mL) 및 물(50mL)에 분배하였다. 이어서, 상기 조합된 유기 추출물을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 농축시켰다. 상기 미정제 물질을 실리카 겔의 플러그 상에 흡착시키고, 헥산 중의 0% 내지100% EtOAc의 구배로 용출시키면서 실리카 겔 컬럼(80g)을 통해 크로마토그래피에 의해 정제하여 3급-부틸 4-((1R)-1-(5-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-2-메틸-4-피리미디닐)-6-플루오로-3-피리디닐)에틸)-1-피페라진 카복실레이트(0.570g, 0.868mmol, 43.5% 수율)을 담황색 발포체로서 수득하였다. m/z(ESI, 양이온) 657.2(M+H)⁺. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 8.43(d, J = 8.22 Hz, 1 H); 8.18(s, 1 H); 7.18(d, J = 7.24 Hz, 4 H); 6.82 - 6.89(m, 5 H); 4.75(br. s., 4 H); 3.79(s, 6 H); 3.60(d, J = 7.04 Hz, 1 H); 3.43(br. s., 4 H); 2.63(s, 3 H); 2.30 - 2.53(m, 4 H); 1.44(s, 12 H).

[2442] 단계 2: 6-(2-플루오로-5-((1R)-1-(1-피페라지닐)에틸)-3-피리디닐)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-2-메틸-4-피리미딘 아민

[2443] 0℃에서 CH₂Cl₂(4.3mL) 중의 3급-부틸 4-((1R)-1-(5-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-2-메틸-4-피리미디닐)-6-플루오로-3-피리디닐)에틸)-1-피페라진카복실레이트(0.57g, 0.87mmol)의 혼합물을 TFA(1.29mL, 17.36mmol)로 처리하였다. 상기 반응 혼합물을 실온으로 가온하였다. 90분 후, 상기 반응 혼합물을 농축시키고, 상기 잔류물을 CH₂Cl₂ 및 포화 NaHCO₃(수성) 중에 용해시켰다. 상기 층들을 분리시키고, 상기 수성층을 CH₂Cl₂(2X)로 추출하였다. 상기 조합된 유기층들을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 여과하며 농축시켜 6-(2-플루오로-5-((1R)-1-(1-피페라지닐)에틸)-3-피리디닐)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-2-메틸-4-피리미딘아민(0.41g, 0.74mmol, 85% 수율)을 수득하였다. m/z(ESI, 양이온) 557.2(M+H)⁺. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 8.41(dd, J = 9.29, 2.45 Hz, 1 H); 8.14 - 8.18(m, 1 H); 7.18(d, J = 7.43 Hz, 4 H); 6.86(d, J = 8.61 Hz, 4 H); 6.83(br. s., 1 H); 4.74(br. s., 4 H); 3.79(s, 6 H); 3.57(q, J = 6.78 Hz, 1 H); 2.96(m, 4 H); 2.62(s, 3 H); 2.57(br. s., 2 H); 2.44 - 2.51(m, 2 H); 1.40(d, J = 6.85 Hz, 3 H).

[2444] 단계 3: 6-(2-플루오로-5-((1R)-1-(4-(메틸설포닐)-1-피페라지닐)에틸)-3-피리디닐)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-2-메틸-4-피리미딘아민

[2445] -20℃에서 CH₂Cl₂(4mL) 중의 6-(2-플루오로-5-((1R)-1-(1-피페라지닐)에틸)-3-피리디닐)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-2-메틸-4-피리미딘아민(0.448g, 0.805mmol)의 용액을 NEt₃(1.122mL, 8.05mmol)에 이어서 메탄설포닐 클로라이드(0.190mL, 2.414mmol)로 처리하였다. 상기 혼합물을 -20℃에서 30분 동안 교반한 다음, 1M NaOH(수성) 및 CH₂Cl₂를 첨가하였다. 상기 층들을 분리시키고, 상기 수성층을 CH₂Cl₂(2X)로 추출하였다. 상기 미정제 물질을 실리카 겔의 플러그 상에 흡착시키고, 헥산 중의 75% 내지100% EtOAc의 구배로 용출시키면서 실리카 겔 컬럼(12g)을 통해 크로마토그래피에

의해 정제하여 6-(2-플루오로-5-((1R)-1-(4-(메틸설포닐)-1-피페라지닐)에틸)-3-피리디닐)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-2-메틸-4-피리미딘아민(0.317g, 0.499mmol, 62.1% 수율)을 백색 발포체로서 제공하였다. m/z(ESI, 양이온) 635.2(M+H)⁺. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 8.46(d, J = 9.00 Hz, 1 H); 8.18(s, 1 H); 7.17(d, J = 7.63 Hz, 4 H); 6.83 - 6.89(m, 5 H); 4.74(br. s., 4 H); 3.80(s, 6 H); 3.65(m, 1 H); 3.18 - 3.30(m, 4 H); 2.77(s, 3 H); 2.64(s, 5 H); 2.50 - 2.58(m, 2 H); 1.44(d, J = 6.65 Hz, 3 H).

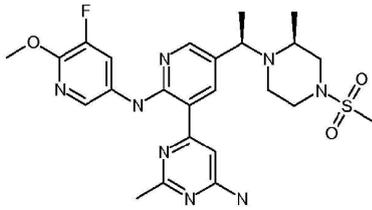
[2446] 단계 4: 6-(2-((5-플루오로-6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-5-((1R)-1-(4-(메틸설포닐)-1-피페라지닐)에틸)-3-피리디닐)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-2-메틸-4-피리미딘아민

[2447] 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드(THF 중의 1.0M 용액)(1.42mL, 1.42mmol)를 -10°C에서 THF(1.5mL) 중의 6-(2-플루오로-5-((1R)-1-(4-(메틸설포닐)-1-피페라지닐)에틸)-3-피리디닐)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-2-메틸-4-피리미딘아민(0.300g, 0.47mmol) 및 5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-아민(공급원: Anichem, Inc. 미국 뉴저지주 노쓰 브런스윅 소재)(0.101g, 0.71mmol)의 용액에 첨가하였다. 추가의 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드(THF 중의 1.0M 용액)(1.42mL, 1.42mmol) 및 5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-아민(0.101g, 0.71mmol)을 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 또 다른 1시간 동안 교반하였다. 포화 NH₄Cl(수성)를 첨가하고, 상기 혼합물을 EtOAc(3X)로 추출하였다. 상기 조합된 유기층들을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 여과하며 농축시켰다. 상기 미정제 물질을 실리카 겔의 플러그 상에 흡착시키고, 헥산 중의 0% 내지 100% EtOAc의 구배로 용출시키면서 레디캡 예비-충전된 실리카 겔 컬럼(40g)을 통해 크로마토그래피에 의해 정제하여 6-(2-((5-플루오로-6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-5-((1R)-1-(4-(메틸설포닐)-1-피페라지닐)에틸)-3-피리디닐)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-2-메틸-4-피리미딘아민(0.200g, 0.264mmol, 55.9% 수율)을 각색 발포체로서 수득하였다. m/z(ESI, 양이온) 757.2(M+H)⁺. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 11.92(br. s., 1 H) 8.24(dd, J = 12.52, 2.15 Hz, 1 H) 8.13(d, J = 1.57 Hz, 1 H) 8.03(d, J = 2.15 Hz, 1 H) 7.50(br. s., 1 H) 7.19(d, J = 6.46 Hz, 4 H) 6.87(d, J = 8.61 Hz, 5 H) 6.52(br. s., 1 H) 4.79(br. s., 4 H) 4.01(s, 3 H) 3.79(s, 6 H) 3.44(br. s., 1 H) 3.17(br. s., 4 H) 2.75(s, 3 H) 2.66(s, 3 H) 2.40 - 2.59(m, 4 H) 1.34(br. s., 3 H)

[2448] 단계 5: 6-(2-((5-플루오로-6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-5-((1R)-1-(4-(메틸설포닐)-1-피페라지닐)에틸)-3-피리디닐)-2-메틸-4-피리미딘아민

[2449] 실온에서 TFA(2mL) 중의 6-(2-((5-플루오로-6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-5-((1R)-1-(4-(메틸설포닐)-1-피페라지닐)에틸)-3-피리디닐)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-2-메틸-4-피리미딘아민(0.200g, 0.264mmol)의 용액을 몇 방울의 트리플산으로 처리하였다. 상기 용액을 90분 동안 80°C로 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨 다음, 농축시켰다. 몇 조각의 얼음을 첨가한 다음, 포화 NaHCO₃(수성)에 이어서 CH₂Cl₂를 첨가하였다. 상기 혼합물을 여과하고, 상기 층들을 분리시켰다. 상기 수성층을 CH₂Cl₂(2X)로 추출하였다. 상기 조합된 유기층들을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 여과하며 농축시켰다. 상기 미정제 물질을 실리카 겔의 플러그 상에 흡착시키고, CH₂Cl₂ 중의 0% 내지 3% MeOH의 구배로 용출시키면서 실리카 겔 컬럼(12g)을 통해 크로마토그래피에 의해 정제하여 6-(2-((5-플루오로-6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-5-((1R)-1-(4-(메틸설포닐)-1-피페라지닐)에틸)-3-피리디닐)-2-메틸-4-피리미딘아민(0.110g, 0.213mmol, 81% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. m/z(ESI, 양이온) 517.1(M+H)⁺. ¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO) δ 12.17(br. s, 1 H); 8.35(dd, J = 13.01, 2.25 Hz, 1 H); 8.22(d, J = 2.15 Hz, 1 H); 8.17(d, J = 2.35 Hz, 1 H); 7.95 - 7.98(m, 1 H); 7.04(s, 2 H); 6.80(s, 1 H); 3.94(s, 3 H); 3.61(q, J = 6.78 Hz, 1 H); 3.11(t, J = 4.99 Hz, 4 H); 2.87(s, 3 H); 2.53 - 2.58(m, 5 H); 2.43 - 2.50(m, 2 H); 1.38(d, J = 6.85 Hz, 3 H).

[2450] 실시예 306. 6-(2-((5-플루오로-6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-5-((1R)-1-((2S)-2-메틸-4-(메틸설포닐)-1-피페라지닐)에틸)-3-피리디닐)-2-메틸-4-피리미딘아민



[2451]

[2452]

단계 1: 3급-부틸(3S)-4-((1R)-1-(5-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-2-메틸-4-피리미디닐)-6-플루오로-3-피리디닐)에틸)-3-메틸-1-피페라진카복실레이트

[2453]

유리 마이크로파 반응 용기에 (5-((1R)-1-((2S)-4-(3급-부톡시카보닐)-2-메틸-1-피페라지닐)에틸)-2-플루오로-3-피리디닐)보론산(실시예 272, 단계 2)(0.530g, 1.443mmol), 6-클로로-N,N-비스(4-메톡시벤질)-2-메틸피리미딘-4-아민(실시예 177)(0.554g, 1.443mmol), PdCl₂(AmPhos)₂(0.102g, 0.144mmol) 및 KOAc(0.425g, 4.33mmol)를 채웠다. 상기 반응관을 밀봉하고 진공하에 배기시키며 질소로 역충전하였다. 디옥산(3.75mL) 및 물(0.375mL)을 첨가하고, Ar(g)을 상기 혼합물을 통해 5분 동안 버블링시켰다. 상기 반응 혼합물을 교반하고 이니셔이터 마이크로파 반응기(공급원: Personal Chemistry, Biotage AB, Inc., 스웨덴 업살라 소재)에서 120°C에서 20분 동안 교반하였다. 상기 미정제 물질을 실리카 겔의 플러그 상에 흡착시키고 헥산 중의 0% 내지 100% EtOAc의 구배로 용출시키면서 실리카 겔 컬럼(40g)을 통해 크로마토그래피에 의해 정제하여 3급-부틸(3S)-4-((1R)-1-(5-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-2-메틸-4-피리미디닐)-6-플루오로-3-피리디닐)에틸)-3-메틸-1-피페라진카복실레이트(0.240g, 0.358mmol, 24.79% 수율)를 황색 오일로서 제공하였다. m/z(ESI, 양이온) 671.3(M+H)⁺. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 8.40(dd, J = 9.39, 2.54 Hz, 1 H); 8.13(d, J = 1.37 Hz, 1 H); 7.18(d, J = 8.02 Hz, 4 H); 6.80 - 6.90(m, 5 H); 4.50 - 5.03(m, 4 H); 4.03(d, J = 5.28 Hz, 1 H); 3.73 - 3.84(m, 6 H); 3.24 - 3.57(m, 3 H); 3.08 - 3.22(m, 1 H); 2.69 - 2.81(m, 1 H); 2.61(s, 3 H); 2.29 - 2.51(m, 2 H); 1.37 - 1.48(m, 12 H); 1.02(d, J = 6.26 Hz, 3 H).

[2454]

단계 2: 6-(2-플루오로-5-((1R)-1-((2S)-2-메틸-1-피페라지닐)에틸)-3-피리디닐)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-2-메틸-4-피리미딘아민

[2455]

0°C에서 CH₂Cl₂(5mL) 중의 3급-부틸(3S)-4-((1R)-1-(5-(6-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-2-메틸-4-피리미디닐)-6-플루오로-3-피리디닐)에틸)-3-메틸-1-피페라진카복실레이트(0.240g, 0.358mmol)의 용액을 TFA(0.53mL, 7.16mmol)로 처리하였다. 상기 반응물을 실온으로 가온하고 2시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 농축시키고 CH₂Cl₂ 중에 재현탁시키며 수성 NaHCO₃(포화)로 처리하였다. 상기 층들을 분리시키고 상기 수성층을 CH₂Cl₂(2X)로 추출하였다. 상기 조합된 유기층들을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 여과하며 농축시켜 6-(2-플루오로-5-((1R)-1-((2S)-2-메틸-1-피페라지닐)에틸)-3-피리디닐)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-2-메틸-4-피리미딘아민(0.200g, 0.350mmol, 98% 수율)을 담황색 오일로서 수득하였다. m/z(ESI, 양이온) 571.3(M+H)⁺. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 8.39(dd, J = 9.39, 2.35 Hz, 1 H); 8.12(s, 1 H); 7.18(d, J = 7.82 Hz, 4 H); 6.79 - 6.89(m, 5 H); 4.74(br. s., 4 H); 4.16(q, J = 6.98 Hz, 1 H); 3.79(s, 6 H); 2.80 - 2.99(m, 4 H); 2.53 - 2.63(m, 4 H); 2.23 - 2.41(m, 2 H); 1.47(s, 3 H); 1.08(d, J = 6.26 Hz, 3 H).

[2456]

단계 3: 6-(2-플루오로-5-((1R)-1-((2S)-2-메틸-4-(메틸설포닐)-1-피페라지닐)에틸)-3-피리디닐)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-2-메틸-4-피리미딘아민

[2457]

-20°C에서 CH₂Cl₂(3mL) 중의 6-(2-플루오로-5-((1R)-1-((2S)-2-메틸-1-피페라지닐)에틸)-3-피리디닐)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-2-메틸-4-피리미딘아민(0.200g, 0.350mmol)의 용액을 NEt₃(0.488mL, 3.50mmol)으로 처리한 다음, 메탄설포닐 클로라이드(0.083mL, 1.051mmol)로 처리하였다. 상기 혼합물을 -20°C에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, 1M NaOH(수성) 및 CH₂Cl₂를 첨가하였다. 상기 층들을 분리시키고, 상기 수성층을 CH₂Cl₂(2X)로 추출하였다. 상기 조합된 유기층들을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 여과하며 농축시켰다. 상기 미정제 물질을 실리카 겔의 플러그 상에 흡착시키고, 헥산 중의 60% 내지 100% EtOAc의 구배로 용출시키면서 실리카 겔 컬럼(12g)을 통해 크로마토그래피에 의해 정제하여 6-(2-플루오로-5-((1R)-1-((2S)-2-메틸-4-(메틸설포닐)-1-피페라지닐)에틸)-3-피리디닐)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-2-메틸-4-피리미딘아민(0.130g, 0.200mmol, 57.2% 수율)을

백색 발포체로서 수득하였다. m/z (ESI, 양이온) 649.2(M+H)⁺. ¹H NMR(400 MHz, CDC1₃) δ 8.42(dd, J = 9.29, 2.45 Hz, 1 H); 8.14(d, J = 1.17 Hz, 1 H); 7.18(d, J = 7.82 Hz, 4 H); 6.81 - 6.89(m, 5 H); 4.74(br. s., 4 H); 4.04(q, J = 6.78 Hz, 1 H); 3.79(s, 6 H); 3.28 - 3.37(m, 1 H); 3.16 - 3.24(m, 1 H); 3.12(dd, J = 10.95, 2.93 Hz, 1 H); 2.85 - 3.01(m, 2 H); 2.77(s, 3 H); 2.63 - 2.70(m, 2 H); 2.62(s, 3 H); 1.44(d, J = 6.85 Hz, 3 H); 1.10(d, J = 6.26 Hz, 3 H).

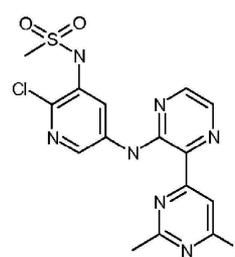
[2458] 단계 4: 6-(2-((5-플루오로-6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-5-((1R)-1-((2S)-2-메틸-4-(메틸설포닐)-1-피페라지닐)에틸)-3-피리디닐)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-2-메틸-4-피리미딘아민

[2459] -10℃에서 THF(2.00mL) 중의 6-(2-플루오로-5-((1R)-1-((2S)-2-메틸-4-(메틸설포닐)-1-피페라지닐)에틸)-3-피리디닐)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-2-메틸-4-피리미딘아민(0.130g, 0.200mmol) 및 5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-아민(0.043g, 0.301mmol)의 용액을 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드(THF 중의 1.0M 용액)(0.60mL, 0.60mmol)로 처리하였다. 30분 후, 추가의 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드(THF 중의 1.0M 용액)(0.60mL, 0.60mmol)을 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 또 다른 30분 동안 -10℃에서 교반하였다. 포화 NH₄Cl(수성)을 첨가하고, 상기 혼합물을 CH₂Cl₂(3X)로 추출하였다. 상기 조합된 유기층들을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 여과하며 농축시켰다. 상기 미정제 물질 실리카 겔의 플러그 상에 흡착시키고, 헥산 중의 0% 내지 100% EtOAc의 구배로 용출시키면서 실리카 겔 컬럼(4g)을 통해 크로마토그래피에 의해 정제하여 6-(2-((5-플루오로-6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-5-((1R)-1-((2S)-2-메틸-4-(메틸설포닐)-1-피페라지닐)에틸)-3-피리디닐)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-2-메틸-4-피리미딘아민(0.050g, 0.065mmol, 32.4% 수율)을 갈색 오일로서 제공하였다. m/z (ESI, 양이온) 771.2(M+H)⁺.

[2460] 단계 5: 6-(2-((5-플루오로-6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-5-((1R)-1-((2S)-2-메틸-4-(메틸설포닐)-1-피페라지닐)에틸)-3-피리디닐)-2-메틸-4-피리미딘아민

[2461] TFA(1mL) 중의 6-(2-((5-플루오로-6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-5-((1R)-1-((2S)-2-메틸-4-(메틸설포닐)-1-피페라지닐)에틸)-3-피리디닐)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-2-메틸-4-피리미딘아민(0.050g, 0.065mmol)의 혼합물을 트리플산(5.76μL, 0.065mmol)으로 처리하고 1시간 동안 80℃로 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 농축시킨 다음, 얼음 조각을 상기 갈색 잔류물에 첨가하였다. 포화 NaHCO₃(수성)에 이어서 CH₂Cl₂를 첨가하였다. 상기 층들을 분리시키고, 상기 수성층을 CH₂Cl₂(2X)로 추출하였다. 상기 조합된 유기층들을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 여과하며 농축시켰다. 상기 미정제 물질을 실리카 겔의 플러그 상에 흡착시키고 CH₂Cl₂ 중의 0% 내지 5% MeOH의 구배로 용출시키면서 실리카 겔 컬럼(4g)을 통해 크로마토그래피에 의해 정제하여 6-(2-((5-플루오로-6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-5-((1R)-1-((2S)-2-메틸-4-(메틸설포닐)-1-피페라지닐)에틸)-3-피리디닐)-2-메틸-4-피리미딘아민(0.010g, 0.019mmol, 29.1% 수율)을 갈색 고체로서 수득하였다. m/z (ESI, 양이온) 531.2(M+H)⁺. ¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO) δ 12.14(s, 1 H); 8.36(dd, J = 12.91, 2.35 Hz, 1 H); 8.22 - 8.25(m, 1 H); 8.16(d, J = 2.35 Hz, 1 H); 7.95(dd, J = 1.96, 0.39 Hz, 1 H); 7.04(s, 2 H); 6.79(s, 1 H); 4.02(q, J = 6.65 Hz, 1 H); 3.94(s, 3 H); 3.05 - 3.20(m, 2 H); 2.77 - 2.95(m, 5 H); 2.53(br. s., 3 H); 2.45(dd, J = 11.35, 5.28 Hz, 1 H); 1.40(d, J = 6.65 Hz, 3 H); 1.10(d, J = 6.26 Hz, 3 H).

[2462] 실시예 307. N-(5-((3-(6-아미노-2-메틸-4-피리미디닐)-2-피라지닐)아미노)-2-클로로-3-피리디닐)메탄설포나미드



[2463] 단계 1: 6-(3-플루오로-2-피라지닐)-2-메틸-4-피리미딘아민

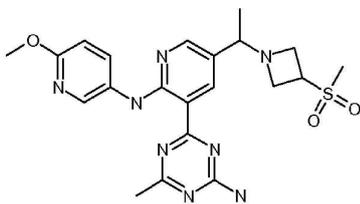
[2464] 마이크로파 관에 6-클로로-2-메틸-4-피리미딘아민(공급원: SynChem, Inc., 미국 일리노이주 플레인스)(0.223g,

1.550mmol), PdCl₂(10.99mg, 0.062mmol), 트리-*t*-부틸포스포늄 테트라플루오로보레이트(0.036g, 0.124mmol), CuI(0.024g, 0.124mmol) 및 CsF(0.471g, 3.10mmol)를 채웠다. 상기 반응관을 밀봉하고 진공하에 배기하며 N₂(g)로 5회 역충전하였다. 아르곤을 상기 반응관을 통해 버블링시키고, DMF(4mL) 중의 2-플루오로-3-(트리부틸스탄닐)피라진(F. Toudic et al. Tetrahedron, 2003, 29, 6375-6384; 1.80g, 4.65mmol)을 첨가하고, Ar(g)을 상기 용액을 통해 5분 동안 버블링시켰다. 상기 혼합물을 60°C로 가열하고 18시간 동안 교반하였다. 물 및 EtOAc를 첨가하고, 상기 혼합물을 셀라이트®(규조토)를 통해 여과하였다. 상기 층들을 분리시키고, 상기 수성층을 EtOAc(2X)로 추출하였다. 상기 조합된 유기층들을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 여과하며 농축시켰다. 상기 미정제 물질을 실리카 겔의 플러그 상에 흡착시키고, CH₂Cl₂ 중의 0% 내지 3% MeOH의 구배로 용출시키면서 실리카 겔 컬럼(40g)을 통해 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 상기 생성물을 HPLC(10 내지 90% CH₃CN, 및 0.1% NH₄OH 함유 H₂O, 유속은 약 45mL/min이다)에 의해 추가로 정제하여 6-(3-플루오로-2-피라지닐)-2-메틸-4-피리미딘아민(0.077g, 0.375mmol, 24.21% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. m/z(ESI, 양이온) 206.1(M+H)⁺. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 9.54(d, J = 4.50 Hz, 1 H); 8.53(d, J = 8.22 Hz, 1 H); 7.26(s, 1 H); 5.58(br. s., 2 H); 2.63(s, 3 H).

[2466] 단계 2: N-(5-((3-(6-아미노-2-메틸-4-피리미디닐)-2-피라지닐)아미노)-2-클로로-3-피리디닐)메탄설폰아미드

[2467] 0°C에서 THF(2.5mL) 중의 N-(5-아미노-2-클로로피리딘-3-일)메탄설폰아미드(실시예 330, 단계 2)(0.091g, 0.413mmol)의 용액에 NaHMS(THF 중의 1.0M 용액)(1.876mL, 1.876mmol)을 첨가하였다. 상기 첨가 후, 상기 반응 혼합물을 N₂ 하에 0°C에서 30분 동안 계속 교반하였다. 6-(3-플루오로피라진-2-일)-2-메틸피리미딘-4-아민(0.077g, 0.375mmol)을 상기 반응 혼합물 내로 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 0°C에서 10분 동안 계속 교반한 다음, 실온으로 서서히 가온하였다. 1시간 후, 상기 반응 혼합물을 pH 7 버퍼(1M 트리스-HCl) 및 CH₂Cl₂에 분배하였다. 상기 수성층을 CH₂Cl₂(3X)로 추출하였다. 상기 조합된 유기층들을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 여과하며 농축시켰다. 상기 미정제 생성물을 HPLC(10-90% CH₃CN, 및 0.1% NH₄OH 함유 H₂O, 유속이 약 5mL/min이다)에 의해 정제하였다. 상기 목적하는 생성물을 함유하는 분획들을 진공하에 농축시켰다. 상기 물질을 CH₂Cl₂ 중의 0% 내지 10% MeOH의 구배로 용출하면서 실리카 겔 컬럼(4g)을 통해 크로마토그래피에 의해 추가로 정제하여 N-(5-((3-(6-아미노-2-메틸-4-피리미디닐)-2-피라지닐)아미노)-2-클로로-3-피리디닐)메탄설폰아미드(0.0080g, 0.020mmol, 5.24% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. m/z(ESI, 양이온) 407.0(M+H)⁺. ¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO) δ 10.12(s, 1 H); 8.85(s, 2 H); 8.35(s, 1 H); 8.23 - 8.30(m, 1 H); 7.22(s, 1 H); 6.87(br. s., 1 H); 3.14(s, 3 H); 2.42(s, 3 H).

[2468] 실시예 308. 4-(2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(1-(3-(메틸설폰닐)아제티딘-1-일)에틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민



[2469]

[2470] 단계 1. 1-(5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)에탄올

[2471] 메틸마그네슘 브로마이드(3:1 톨루엔/THF 중의 1.4M)(공급원: Aldrich, 미국 미주리주 세인트 루이스 소재; 1.787mL, 2.502mmol)를 0°C에서 THF(5.0mL) 중의 5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)니코틴알데히드(실시예 144, 단계 1; 451.7mg, 0.782mmol)의 황갈색 용액에 첨가(한 방울씩 첨가, 10분에 걸쳐)하고, 상기 생성된 갈색 용액을 0°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 포화 염화암모늄(10mL) 및 물(10mL)을 첨가하고, THF를 진공에서 제거하며, 상기 생성된 혼합물을 EtOAc(2X60mL)로 추출하였다. 상기 조합된 유기 추출물을 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하며 진공에서 농축시켰다. 상기 잔류물을 헥산(10mL)으로 트리테레이션하여 1-(5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-

1,3,5-트리아진-2-일)-6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)에탄올(331.1mg, 0.558mmol, 71.3% 수율)을 황갈색 고체로서 수득하였다. m/z (ESI, 양이온) 594.2(M+H)⁺.

[2472] 단계 2. 1-(5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)에틸 메탄설포네이트

[2473] 메탄설포닐 클로라이드(0.164mL, 2.119mmol)를 0°C에서 CH₂Cl₂(7.5mL) 중의 1-(5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)에탄올(331.1mg, 0.558mmol) 및 트리에틸아민(0.350mL, 2.510mmol)의 용액에 첨가하고, 상기 생성된 혼합물을 0°C에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, 상기 반응 혼합물을 CH₂Cl₂(40mL) 및 물(30mL)에 분배하였다. 상기 유기층을 분리하고, 상기 수성층을 CH₂Cl₂(30mL)로 추출하였다. 상기 조합된 유기 추출물을 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하며 진공에서 농축시켜 1-(5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)에틸 메탄설포네이트(356.1mg, 0.530mmol, 95% 수율)를 황갈색 고체로서 수득하고, 이를 단계 3에서 바로 사용하였다.

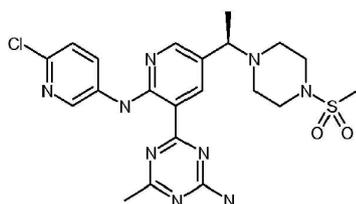
[2474] 단계 3. N,N-비스(4-메톡시벤질)-4-(2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(1-(3-(메틸설포닐)아제티딘-1-일)에틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민

[2475] 트리에틸아민(0.327mL, 2.345mmol) 및 3-(메틸설포닐)아제티딘(공급원: PharmaBlock, 미국 노스캐롤라이나주 카르보로 소재; 241mg, 1.786mmol)을 CH₂Cl₂(5.5mL) 중의 1-(5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)에틸 메탄설포네이트(375mg, 0.558mmol)의 용액에 순차적으로 첨가하고, 상기 생성된 혼합물을 25°C에서 21시간 동안 교반하였다. 이어서, 상기 반응 혼합물을 진공에서 농축시켜 크로마토그래피에 의해 정제(실리카 겔, 0 내지 100%(10% MeOH-EtOAc)/헥산)하여 N,N-비스(4-메톡시벤질)-4-(2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(1-(3-(메틸설포닐)아제티딘-1-일)에틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(141.0mg, 0.198mmol, 35.5% 수율)을 황색 오일로서 제공하였다. m/z (ESI, 양이온) 711.3(M+H)⁺.

[2476] 단계 4. 4-(2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(1-(3-(메틸설포닐)아제티딘-1-일)에틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민 2,2,2-트리플루오로아세테이트

[2477] TFA(1.5mL) 중의 N,N-비스(4-메톡시벤질)-4-(2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(1-(3-(메틸설포닐)아제티딘-1-일)에틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(70.0mg, 0.098mmol) 및 트리플루오로메탄설포산(0.030mL, 0.338mmol)의 오렌지색을 75°C에서 18시간 동안 교반하였다. 상기 생성된 혼합물을 25°C로 순차적으로 냉각시키고 진공에서 농축시켰다. 상기 잔류물을 DMSO(2.0mL) 중에 취하고 역상 HPLC(Phenomenex Luna 5 μ m C18 302x50 mm, 35mL/min, 5 내지 100% CH₃CN/H₂O(+ 0.1% TFA, 두 용매 모두)에 의해 정제하여 4-(2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(1-(3-(메틸설포닐)아제티딘-1-일)에틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민 2,2,2-트리플루오로아세테이트(43.6mg, 0.075mmol, 76% 수율)을 오렌지색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, d₄-MeOH) δ 9.10(d, J=2.5 Hz, 1 H), 8.70(d, J=2.7 Hz, 1 H), 8.40(d, J=2.5 Hz, 1 H), 8.19(dd, J=9.0, 2.7 Hz, 1 H), 7.07(d, J=9.0 Hz, 1 H), 4.65(q, J=6.7 Hz, 1 H), 4.54 - 4.61(m, 1 H), 4.38 - 4.53(m, 4 H), 4.02(s, 3 H), 3.05(s, 3 H), 2.66(s, 3 H), 2.52(s, 3 H), 1.67(d, J=6.8 Hz, 3 H). ¹⁹F NMR(376 MHz, d₄-MeOH) δ -79.11(s, 3 F). m/z (ESI, 양이온) 471.3(M+H)⁺.

[2478] 실시예 309. (R)-4-(2-(6-클로로피리딘-3-일아미노)-5-(1-(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)에틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민



[2479]

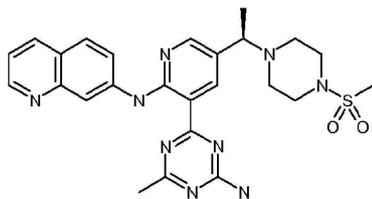
[2480] 단계 1. (R)-4-(2-(6-클로로피리딘-3-일아미노)-5-(1-(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)에틸)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민

[2481] 나트륨 비스(트리메틸실릴)아미드(THF 중의 1.0M)(공급원: Aldrich, 미국 미주리주 세인트 루이스 소재; 0.777mL, 0.777mmol)를 0℃에서 THF(2.5mL) 중의 (R)-4-(2-플루오로-5-(1-(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)에틸)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(실시예 146, 단계 6) 141.2mg, 0.222mmol) 및 6-클로로피리딘-3-아민(공급원: Aldrich, 미국 미주리주 세인트 루이스 소재; 57.1mg, 0.444mmol)의 혼합물에 첨가하고, 상기 생성된 암갈색 용액을 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, 과량의 나트륨 비스(트리메틸실릴)아미드를 포화 수성 NH₄Cl(2mL)로 퀀칭하고, 상기 반응 혼합물을 EtOAc(50mL) 및 포화 수성 NH₄Cl(20mL)에 분배하였다. 상기 유기층을 분리하고, 상기 수성층을 EtOAc(2x20mL)로 추출하였다. 상기 조합된 유기 추출물을 순차적으로 염수로 세척하고 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하며 진공에서 농축시켰다. 상기 잔류물의 크로마토그래피 정제(실리카 겔, 0 내지 100% EtOAc/헥산)에 의해 (R)-4-(2-(6-클로로피리딘-3-일아미노)-5-(1-(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)에틸)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(125.0mg, 0.168mmol, 76% 수율)을 황갈색 오일로서 제공하였다. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 12.12(s, 1 H), 8.74(d, J=2.2 Hz, 1 H), 8.50(s, 1 H), 8.28(s, 1 H), 8.18 - 8.24(m, 1 H), 7.21(td, J=5.7, 2.4 Hz, 5 H), 6.89(s, 2 H), 6.85(d, J=8.6 Hz, 2 H), 4.74 - 4.93(m, 4 H), 3.81(s, 3 H), 3.79(s, 3 H), 3.52 - 3.59(m, 1 H), 3.15(br. s., 4 H), 2.67(s, 3 H), 2.60(s, 3 H), 2.47 - 2.58(m, 4 H), 1.38(d, J=6.7 Hz, 3 H). m/z(ESI, 양이온) 744.2(M+H)⁺.

[2482] 단계 2. (R)-4-(2-(6-클로로피리딘-3-일아미노)-5-(1-(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)에틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민

[2483] TFA(1.5mL) 중의 (R)-4-(2-(6-클로로피리딘-3-일아미노)-5-(1-(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)에틸)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(125.0mg, 0.168mmol) 및 트리플루오로메탄설포산(0.15mL, 1.689mmol)의 갈색 용액을 75℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 순차적으로 25℃로 냉각시키고 진공에서 농축시켰다. 상기 잔류물을 CH₂Cl₂(50mL) 중에 취하고, 상기 생성된 용액을 포화 수성 중탄산나트륨(40mL)으로 세척하였다. 상기 유기층을 분리하고, 상기 수성층을 CH₂Cl₂(2x30mL)로 추출하였다. 이어서, 모든 유기 층들을 조합하고 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하며 진공에서 농축시켰다. 상기 잔류물의 크로마토그래피 정제(실리카 겔, 0 내지 10% MeOH/CH₂Cl₂)에 의하여 (R)-4-(2-(6-클로로피리딘-3-일아미노)-5-(1-(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)에틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(52.8mg, 0.105mmol, 62.4% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO) δ 12.16(s, 1 H), 8.88(d, J=2.7 Hz, 1 H), 8.74(d, J=2.5 Hz, 1 H), 8.48(dd, J=8.7, 2.8 Hz, 1 H), 8.35(d, J=2.3 Hz, 1 H), 7.45(d, J=8.8 Hz, 1 H), 3.59(q, J=6.8 Hz, 1 H), 3.09(t, J=4.5 Hz, 4 H), 2.86(s, 3 H), 2.56(br. s., 2 H), 2.46(s, 3 H), 2.41 - 2.45(m, 2 H), 1.36(d, J=6.7 Hz, 3 H). m/z(ESI, 양이온) 504.1(M+H)⁺.

[2484] 실시예 310. (R)-N-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-(1-(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)에틸)피리딘-2-일)퀴놀린-7-아민 2,2,2-트리플루오로아세트레이트



[2485] 단계 1. (R)-N-(3-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-(1-(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)에틸)피리딘-2-일)퀴놀린-7-아민

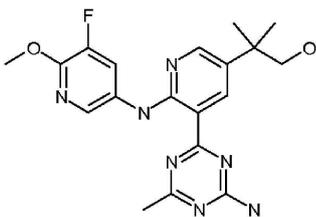
[2487] 나트륨 비스(트리메틸실릴)아미드(THF 중의 1.0M)(공급원: Aldrich, 미국 미주리주 세인트 루이스 소재; 0.863mL, 0.863mmol)를 0℃에서 THF(2.5mL) 중의 (R)-4-(2-플루오로-5-(1-(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)에틸)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(실시예 146, 단계 6; 156.7mg,

0.246mmol) 및 퀴놀린-7-아민(공급원: Ark Pharm, 미국 일리노이주 리버티빌 소재; 71.1mg, 0.493mmol)의 혼합물에 첨가하고, 상기 생성된 암갈색 용액을 0°C에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 과량의 나트륨 비스(트리메틸실릴)아미드를 포화 수성 NH₄Cl(2mL)로 퀴칭하고, 상기 반응 혼합물을 EtOAc(50mL) 및 포화 수성 NH₄Cl(20mL)에 분배하였다. 상기 유기층을 분리하고, 상기 수성층을 EtOAc(2x20mL)로 추출하였다. 상기 조합된 유기 추출물을 염수로 순차적으로 세척하고 황산나트륨 상에서 건조시키며 여과하고 진공에서 농축시켰다. 상기 잔류물의 크로마토그래피 정제(실리카 겔, 0 내지 6% MeOH/CH₂Cl₂)에 의하여 (R)-N-(3-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-(1-(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)에틸)피리딘-2-일)퀴놀린-7-아민(189mg, 0.249mmol, 101% 수율)을 황색빛 오렌지색 발포체로서 제공하며, 이를 단계 2에서 바로 사용하였다. m/z(ESI, 양이온) 760.3(M+H)⁺.

[2488] 단계 2. (R)-N-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-(1-(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)에틸)피리딘-2-일)퀴놀린-7-아민 2,2,2-트리플루오로아세테이트

[2489] TFA(2.0mL) 중의 (R)-N-(3-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-(1-(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)에틸)피리딘-2-일)퀴놀린-7-아민(170.8mg, 0.225mmol) 및 트리플루오로메탄설포산(0.2mL, 2.252mmol)(TFA를 갖는 10% v/v)의 갈색 용액을 75°C에서 1.5시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 후속적으로 25°C로 냉각시키고 진공에서 농축시켰다. 상기 잔류물을 CH₂Cl₂(50mL) 중에 취하고, 상기 생성된 용액을 포화 수성 중탄산나트륨(40mL)으로 세척하였다. 상기 유기층을 분리하고, 상기 수성층을 CH₂Cl₂(2x30mL)로 추출하였다. 이어서, 모든 유기층들을 조합하고 황산나트륨 상에서 건조시키며 여과하고 진공에서 농축시켰다. 상기 잔류물을 DMSO(2.0mL) 중에 취하고 역상 HPLC(Phenomenex Luna 5μm C18, 30×50 mm, 45mL/min, 10 내지 100% CH₃CN/H₂O(+ 0.1% TFA, 용매 둘 다에서))에 의해 정제하여 (R)-N-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-(1-(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)에틸)피리딘-2-일)퀴놀린-7-아민 2,2,2-트리플루오로아세테이트(52.0mg, 0.082mmol, 36.5% 수율)을 황색빛 오렌지색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR(400 MHz, d₄-MeOH) δ 9.52(d, J=1.8 Hz, 1 H), 9.18(d, J=2.5 Hz, 1 H), 8.99(d, J=8.2 Hz, 1 H), 8.96(dd, J=5.6, 1.3 Hz, 1 H), 8.68(d, J=2.5 Hz, 1 H), 8.25(d, J=9.2 Hz, 1 H), 8.04(dd, J=9.0, 2.0 Hz, 1 H), 7.83(dd, J=8.0, 5.7 Hz, 1 H), 4.70(q, J=7.0 Hz, 1 H), 3.55(br. s., 4 H), 2.94(s, 3 H), 2.65(s, 4 H), 2.58(s, 3 H), 1.89(d, J=6.8 Hz, 3 H). ¹⁹F NMR(376 MHz, d₄-MeOH) δ -77.36(s, 3 F). m/z(ESI, 양이온) 520.2(M+H)⁺.

[2490] 실시예 311. 2-(5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일)아미노)피리딘-3-일)-2-메틸프로판-1-올

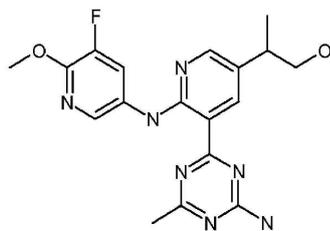


[2491] 단계 1. 3급-부틸 2-(6-플루오로피리딘-3-일)아세테이트

[2493] (2-3급-부톡시-2-옥소에틸)아연(II) 클로라이드(에틸 에테르 중의 0.5M)(공급원: Rieke Metals, Inc., 미국 네브라스카주 링컨 소재; 73.9mL, 36.9mmol)를 THF(150mL) 중의 5-브로모-2-플루오로피리딘(공급원: Acros, 미국 뉴저지주 모리스 플레인스 소재; 2.92mL, 28.4mmol) 및 비스(디-3급-부틸(4-디메틸아미노페닐)포스핀)디클로로 팔라듐(II)(공급원: Aldrich, 미국 미주리주 세인트 루이스 소재; 0.201g, 0.284mmol)의 혼합물에 첨가하고, 상기 생성된 황색 용액을 공기 냉각된 환류 응축기가 장착된 플라스크 내에서 65°C에서 1.5시간 동안 교반하였다. 물(200 μl)을 상기 반응물에 첨가하고, 상기 생성된 혼합물을 실리카 겔 상에서 농축시켜 크로마토그래피에 의해 정제(실리카 겔, 0 내지 30% EtOAc/헥산)하여 3급-부틸 2-(6-플루오로피리딘-3-일)아세테이트(2.43g, 11.50mmol, 40.5% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 8.09(s, 1 H), 7.74(td, J=8.0, 2.5 Hz, 1 H), 6.90(dd, J=8.4, 2.9 Hz, 1 H), 3.52(s, 2 H), 1.44(s, 9 H). m/z(ESI, 양이온) 212.1(M+H)⁺.

- [2494] 단계 2. 3급-부틸 2-(6-플루오로피리딘-3-일)-2-메틸프로파노에이트
- [2495] 칼륨 3급-부톡사이드(2.71g, 24.16mmol)를 -78℃에서 THF(100mL) 중의 3급-부틸 2-(6-플루오로피리딘-3-일)아세테이트(2.43g, 11.50mmol) 및 요오도메탄(1.511mL, 24.16mmol)의 혼합물에 첨가하고, 상기 생성된 황색빛 오렌지색 혼합물을 -78℃에서 7시간 동안 교반한 다음, 25℃로 가온하고 20시간 동안 교반하였다. 상기 생성된 회백색 현탁액을 순차적으로 실리카 겔 상에 농축시키고 크로마토그래피에 의해 정제(실리카 겔, 0 내지 20% EtOAc/헥산)하여 3급-부틸 2-(6-플루오로피리딘-3-일)-2-메틸프로파노에이트(2.07g, 8.65mmol, 75% 수율)를 무색 오일로서 제공하였다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.20(d, J=2.3 Hz, 1 H), 7.73 - 7.79(m, 1 H), 6.88(dd, J=8.6, 3.1 Hz, 1 H), 1.56(s, 6 H), 1.38(s, 9 H). $^{19}\text{F NMR}$ (377 MHz, CDCl_3) δ -71.44(d, J=4.8 Hz, 1 F). m/z(ESI, 양이온) 240.2(M+H) $^+$.
- [2496] 단계 3. 2-(6-플루오로피리딘-3-일)-2-메틸프로판-1-올
- [2497] 리튬 알루미늄 하이드라이드(THF 중의 1.0M)(공급원: Aldrich, 미국 미주리주 세인트 루이스 소재; 12.98mL, 12.98mmol)를 0℃에서 THF(34mL) 중의 3급-부틸 2-(6-플루오로피리딘-3-일)-2-메틸프로파노에이트(2.07g, 8.65mmol)의 용액에 첨가하고(기체 방출), 상기 생성된 용액을 0℃에서 5분 동안 교반하였다. 이어서, EtOAc(15mL)를 0℃에서 첨가하여 과량의 리튬 알루미늄 하이드라이드를 킨칭한 다음, 10% 수성 Na/K 타르트레이트(150mL)를 첨가하였다. 상기 생성된 혼합물을 25℃에서 10분 동안 교반한 다음, EtOAc(200mL) 및 물(50mL)에 분배하였다. 상기 유기층을 분리하고, 상기 수성층을 EtOAc(150mL)로 추출하였다. 상기 조합된 유기 추출물을 염수(150mL)로 세척하고 황산나트륨 상에서 건조시키며 여과하고 진공에서 농축시켜 2-(6-플루오로피리딘-3-일)-2-메틸프로판-1-올(1.46g, 8.63mmol, 100% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.22(br. s., 1 H), 7.78 - 7.84(m, 1 H), 6.89(dd, J=8.6, 3.1 Hz, 1 H), 3.63(s, 2 H), 1.36(s, 6 H). $^{19}\text{F NMR}$ (377 MHz, CDCl_3) δ -72.21(br. s., 1 F). m/z(ESI, 양이온) 170.2(M+H) $^+$.
- [2498] 단계 4. 5-(1-(3급-부틸디메틸실릴옥시)-2-메틸프로판-2-일)-2-플루오로피리딘
- [2499] 3급-부틸디메틸실릴 트리플루오로메탄설포네이트(2.180mL, 9.49mmol)를 0℃에서 CH_2Cl_2 (43.1mL) 중의 2-(6-플루오로피리딘-3-일)-2-메틸프로판-1-올(1.46g, 8.63mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(3.31mL, 18.98mmol)의 용액에 첨가하고, 상기 생성된 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 순차적으로 실리카 겔 상에서 농축시키고 크로마토그래피에 의해 정제(실리카 겔, 0 내지 15% EtOAc/헥산)하여 5-(1-(3급-부틸디메틸실릴옥시)-2-메틸프로판-2-일)-2-플루오로피리딘(2.22g, 7.83mmol, 91% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.20(d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.79(td, J=8.2, 2.7 Hz, 1 H), 6.85(dd, J=8.6, 2.9 Hz, 1 H), 3.51(s, 2 H), 1.31(s, 6 H), 0.83(s, 9 H), -0.06(s, 6 H). $^{19}\text{F NMR}$ (377 MHz, CDCl_3) δ -73.08(d, J=6.0 Hz, 1 F). m/z(ESI, 양이온) 284.3(M+H) $^+$.
- [2500] 단계 5. 5-(1-(3급-부틸디메틸실릴옥시)-2-메틸프로판-2-일)-2-플루오로피리딘-3-일보론산
- [2501] n-부틸리튬(헥산 중의 1.66M)(공급원: Aldrich, 미국 미주리주 세인트 루이스 소재; 0.429mL, 0.712mmol)을 -78℃에서 THF(3.3mL) 중의 5-(1-(3급-부틸디메틸실릴옥시)-2-메틸프로판-2-일)-2-플루오로피리딘(183.5mg, 0.647mmol)의 용액에 첨가(한 방울씩 첨가, 1분에 걸쳐서)하고, 상기 생성된 황색 용액을 -78℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 트리-이소프로필 보레이트(공급원: Aldrich, 미국 미주리주 세인트 루이스 소재; 0.179mL, 0.777mmol)를 첨가하고, 상기 생성된 혼합물을 -78℃에서 1시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 순차적으로 EtOAc(50mL) 및 물(30mL)에 분배하였다(1N HCl(약 200 μL)을 첨가하여 상기 수성층의 pH가 6.5가 되었다). 상기 유기층을 분리하고, 상기 수성층을 EtOAc(30mL)로 추출하였다. 상기 조합된 유기 추출물을 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하며 진공에서 농축시켜 5-(1-(3급-부틸디메틸실릴옥시)-2-메틸프로판-2-일)-2-플루오로피리딘-3-일보론산(228.0mg, 0.697mmol, 108% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다. m/z(ESI, 양이온) 328.3(M+H) $^+$.
- [2502] 단계 6. 4-(5-(1-(3급-부틸디메틸실릴옥시)-2-메틸프로판-2-일)-2-플루오로피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민

- [2503] 디옥산(4.0mL) 및 물(1.0mL)의 혼합물 중의 5-(1-(3급-부틸디메틸실릴옥시)-2-메틸프로판-2-일)-2-플루오로피리딘-3-일보론산(177mg, 0.541mmol), 4-클로로-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(실시예 9; 78mg, 0.541mmol), 비스(디-3급-부틸(4-디메틸아미노페닐)포스핀)디클로로팔라듐(II)(공급원: Aldrich, 미국 미주리주 세인트 루이스 소재; 19.15mg, 0.027mmol) 및 칼륨 아세테이트(159mg, 1.622mmol)의 황색 용액을 아르곤하에 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 상기 황색 반응 혼합물을 후속적으로 CH₂Cl₂(80mL) 및 물(50mL)에 분배하였다. 상기 유기층을 분리하고, 상기 수성층을 CH₂Cl₂(2x30mL)로 추출하였다. 이어서, 상기 조합된 유기 추출물을 황산나트륨 상에서 건조시키고 실리카 겔 상에서 농축시켰다. 크로마토그래피 정제(실리카 겔, 0 내지 60% EtOAc/헥산)에 의하여 4-(5-(1-(3급-부틸디메틸실릴옥시)-2-메틸프로판-2-일)-2-플루오로피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(73.0mg, 0.186mmol, 34.5% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 8.56(dd, J=9.2, 2.5 Hz, 1 H), 8.33(d, J=1.4 Hz, 1 H), 5.65(br. s., 2 H), 3.57(s, 2 H), 2.54(s, 3 H), 1.37(s, 6 H), 0.84(s, 9 H), -0.03(s, 6 H). ¹⁹F NMR(377 MHz, CDCl₃) δ -70.17(d, J=9.2 Hz, 1 F). m/z(ESI, 양이온) 392.3(M+H)⁺.
- [2504] 단계 7. 4-(5-(1-(3급-부틸디메틸실릴옥시)-2-메틸프로판-2-일)-2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민
- [2505] 나트륨 비스(트리메틸실릴)아미드(THF 중의 1.0M)(공급원: Aldrich, 미국 미주리주 세인트 루이스 소재; 0.447mL, 0.447mmol)를 0℃에서 THF(2.0mL) 중의 4-(5-(1-(3급-부틸디메틸실릴옥시)-2-메틸프로판-2-일)-2-플루오로피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(73.0mg, 0.186mmol) 및 5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-아민(공급원: Anichem, 미국 뉴저지주 노스 브런스윅 소재; 31.8mg, 0.224mmol)의 오렌지빛 갈색 용액에 첨가하고, 상기 생성된 갈색 용액을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 과량의 나트륨 비스(트리메틸실릴)아미드를 포화 수성 NH₄Cl(5mL)로 조심스럽게 퀀칭하고, 상기 생성된 혼합물을 CH₂Cl₂(50mL) 및 반-포화 수성 NH₄Cl(30mL)에 분배하였다. 상기 수성층을 CH₂Cl₂(30mL)로 추출하고, 상기 조합된 유기 추출물을 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하며 진공에서 농축시켰다. 상기 잔류물의 크로마토그래피 정제(실리카 겔, 0 내지 70% EtOAc/헥산)에 의하여 4-(5-(1-(3급-부틸디메틸실릴옥시)-2-메틸프로판-2-일)-2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(88.8mg, 0.173mmol, 93% 수율)을 황색빛 오렌지색 고체를 수득하여. m/z(ESI, 양이온) 514.0(M+H)⁺.
- [2506] 단계 8. 2-(5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-2-메틸프로판-1-올
- [2507] 테트라(N-부틸)암모늄 플루오라이드(THF 중의 1.0M)(공급원: Fluka, 미국 미주리주 세인트 루이스 소재; 0.432mL, 0.432mmol)를 0℃에서 THF(2.0mL) 중의 4-(5-(1-(3급-부틸디메틸실릴옥시)-2-메틸프로판-2-일)-2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(88.8mg, 0.173mmol)의 오렌지색 용액에 첨가하고, 상기 생성된 혼합물을 0℃에서 10분 동안 교반한 다음, 25℃에서 3시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 후속적으로 실리카 겔 상에서 농축시키고 크로마토그래피에 의해 정제(실리카 겔, 0 내지 100% EtOAc/헥산)하여 2-(5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-2-메틸프로판-1-올(44.0mg, 0.110mmol, 63.7% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO) δ 11.87(s, 1 H), 8.81(d, J=2.7 Hz, 1 H), 8.37 - 8.43(m, 3 H), 7.86(br. s., 1 H), 7.72(br. s., 1 H), 4.75(br. s., 1 H), 3.93(s, 3 H), 3.43(s, 2 H), 2.44(s, 3 H), 1.27(s, 6 H). ¹⁹F NMR(377 MHz, d₆-DMSO) δ -139.89 내지 -139.79(m, 1 F). m/z(ESI, 양이온) 400.3(M+H)⁺.
- [2508] 실시예 312. 2-(5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)프로판-1-올



[2509]

[2510]

단계 1. 2-플루오로-5-(프로프-1-엔-2-일)피리딘

[2511]

디옥산(40mL) 및 물(10.00mL)의 혼합물 중의 5-브로모-2-플루오로피리딘(공급원: Acros, 미국 뉴저지주 모리스 플레인스 소재; 1.737mL, 16.88mmol), 칼륨 트리플루오로(프로프-1-엔-2-일)보레이트(공급원: Aldrich, 미국 미주리주 세인트 루이스 소재; 3.75g, 25.3mmol), 비스(디-3급-부틸(4-디메틸아미노페닐)포스핀)디클로로팔라듐(II)(공급원: Aldrich, 미국 미주리주 세인트 루이스 소재; 0.239g, 0.338mmol) 및 탄산칼륨(7.00g, 50.6mmol)의 진홍색 용액을 80°C에서 2.5시간 동안 교반하였다. 이어서, 상기 반응 혼합물을 25°C로 냉각시키고 CH₂Cl₂(300mL) 및 물(100mL)에 분배하였다. 상기 수성층을 CH₂Cl₂(2x100mL)로 추출하고, 상기 조합된 유기층들을 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하며 실리카 겔 상에 농축시켰다. 크로마토그래피 정제(실리카 겔, 0 내지 20% EtOAc/헥산)에 의해 2-플루오로-5-(프로프-1-엔-2-일)피리딘(2.06g, 15.02mmol, 89% 수율)를 무색 오일로서 제공하였다. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.29(d, J=2.5 Hz, 1 H), 7.81 - 7.89(m, 1 H), 6.89(dd, J=8.5, 3.0 Hz, 1 H), 5.36(s, 1 H), 5.16(s, 1 H), 2.15(s, 3 H). ¹⁹F NMR(377 MHz, CDCl₃) δ -70.28(br. s., 1 F). m/z(ESI, 양이온) 138.1(M+H)⁺.

[2512]

단계 2. 2-(6-플루오로피리딘-3-일)프로판-1-올

[2513]

보란 테트라하이드로푸란 착물(THF 중의 1.0M)(공급원: Aldrich, 미국 미주리주 세인트 루이스 소재; 15.75mL, 15.75mmol)을 0°C에서 THF(70mL) 중의 2-플루오로-5-(프로프-1-엔-2-일)피리딘(1.44g, 10.50mmol)의 용액에 첨가하고, 상기 생성된 혼합물을 아르곤하에 25°C에서 1.5시간 동안 교반하였다. 이어서, 상기 생성된 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 수산화나트륨(2.5N, 수성; 5.25mL, 13.12mmol) 및 과산화수소(30%, 수성)(공급원: Columbus Chemical Industries, 미국 위스콘신주 콜럼버스 소재; 1.877mL, 18.37mmol)을 후속적으로 첨가하며(기체 방출), 상기 생성된 담황색 용액을 60°C에서 1.25시간 동안 교반하였다. 이어서, 상기 반응 혼합물을 (THF를 제거하기 위해) 진공에서 부분적으로 농축시키고, EtOAc(300mL) 및 반-포화 수성 NaHCO₃(100mL)에 분배하였다. 상기 유기층을 분리시키고, 상기 수성층을 EtOAc(2x100mL)로 추출하였다. 상기 조합된 유기 추출물을 염수(200mL)로 세척하고 황산나트륨 상에서 건조시키며 여과하고 진공에서 농축시켰다. 상기 잔류물의 크로마토그래피 정제(실리카 겔, 0 내지 100% EtOAc/헥산)에 의해 2-(6-플루오로피리딘-3-일)프로판-1-올(0.951g, 6.13mmol, 58.4% 수율)를 무색 오일로서 제공하였다. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 8.10(d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.68(td, J=8.0, 2.5 Hz, 1 H), 6.90(dd, J=8.4, 2.9 Hz, 1 H), 3.67 - 3.79(m, 2 H), 3.00(sxt, J=6.8 Hz, 1 H), 1.31(d, J=7.0 Hz, 3 H). ¹⁹F NMR(377 MHz, CDCl₃) δ ppm -71.31(br. s., 1 F). m/z(ESI, 양이온) 156.2(M+H)⁺.

[2514]

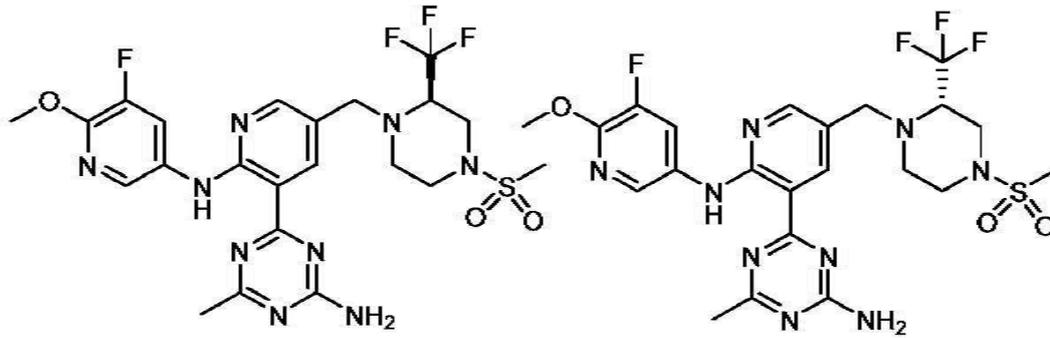
단계 3. 5-(1-(3급-부틸디메틸실릴옥시)프로판-2-일)-2-플루오로피리딘

[2515]

3급-부틸디메틸실릴 트리플루오로메탄설포네이트(2.160mL, 9.41mmol)를 0°C에서 CH₂Cl₂(45mL) 중의 2-(6-플루오로피리딘-3-일)프로판-1-올(1.39g, 8.96mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(3.35mL, 19.26mmol)의 용액에 첨가하고, 상기 생성된 혼합물을 0°C에서 2.5시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 후속적으로 실리카 겔 상에서 농축시키고 크로마토그래피 (실리카 겔, 0 내지 20% EtOAc/헥산) 로 정제하여 5-(1-(3급-부틸디메틸실릴옥시)프로판-2-일)-2-플루오로피리딘(1.89g, 7.01mmol, 78% 수율)을 무색 오일로서 제공하였다. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 8.06(d, J=2.2 Hz, 1 H), 7.65(td, J=8.1, 2.5 Hz, 1 H), 6.86(dd, J=8.4, 2.9 Hz, 1 H), 3.58 - 3.69(m, 2 H), 2.93(sxt, J=6.7 Hz, 1 H), 1.28(d, J=7.0 Hz, 3 H), 0.84(s, 9 H), -0.04(s, 3 H), -0.05(s, 3 H). ¹⁹F NMR(377 MHz, CDCl₃) δ -72.06(d, J=6.0 Hz, 1 F). m/z(ESI, 양이온) 270.3(M+H)⁺.

- [2516] 단계 4. 5-(1-(3급-부틸디메틸실릴옥시)프로판-2-일)-2-플루오로피리딘-3-일보론산
- [2517] n-부틸리튬(헥산 중의 1.55M)(공급원: Aldrich, 미국 미주리주 세인트 루이스 소재; 4.98mL, 7.72mmol)을 -78 °C에서 THF(35mL) 중의 5-(1-(3급-부틸디메틸실릴옥시)프로판-2-일)-2-플루오로피리딘(1.89g, 7.01mmol)의 용액에 첨가(5분에 걸쳐서 한 방울씩 첨가)하고, 상기 생성된 황색 용액을 -78°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 트라이소프로필 보레이트(공급원: Aldrich, 미국 미주리주 세인트 루이스 소재; 1.935mL, 8.42mmol)를 첨가하고, 상기 생성된 혼합물을 -78°C에서 1시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물은 후속적으로 EtOAc(250mL) 및 물(90mL)에 분배되었다(1N 수성 HCl(12.0mL)을 첨가하여 상기 pH를 약 6.5가 되게 하였다). 상기 유기층을 분리하고, 상기 수성층을 EtOAc(2x100mL)로 추출하였다. 상기 조합된 유기 추출물을 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하며 진공에서 농축시켜 5-(1-(3급-부틸디메틸실릴옥시)프로판-2-일)-2-플루오로피리딘-3-일보론산(2.25g, 7.18mmol, 102% 수율)을 무색 오일로서 수득하고, 이는 후속 단계에서 바로 사용되었다. m/z(ESI, 양이온) 314.2(M+H)⁺.
- [2518] 단계 5. 4-(5-(1-(3급-부틸디메틸실릴옥시)프로판-2-일)-2-플루오로피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민
- [2519] 디옥산(50mL) 및 물(12.50mL)의 혼합물 중의 5-(1-(3급-부틸디메틸실릴옥시)프로판-2-일)-2-플루오로피리딘-3-일보론산(1.79g, 5.71mmol), 4-클로로-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(실시예 9; 0.826g, 5.71mmol), 비스(디-3급-부틸(4-디메틸아미노페닐)포스핀)디클로로팔라듐(II)(공급원: Aldrich, 미국 미주리주 세인트 루이스 소재; 0.202g, 0.286mmol) 및 칼륨 아세테이트(1.682g, 17.14mmol)의 황색 용액을 아르곤하에 100°C에서 2시간 동안 교반하였다. 상기 황색 반응 혼합물을 후속적으로 CH₂Cl₂(200mL) 및 반-포화 염수(100mL)에 분배하였다. 상기 유기층을 분리하고, 상기 수성층을 CH₂Cl₂(2x100mL)로 추출하였다. 상기 조합된 유기 추출물을 황산나트륨 상에서 건조시키고 실리카 겔에서 농축시켰다. 크로마토그래피 정제(실리카 겔, 0 내지 70% EtOAc/헥산)에 의하여 4-(5-(1-(3급-부틸디메틸실릴옥시)프로판-2-일)-2-플루오로피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(1.11g, 2.94mmol, 51.5% 수율)를 무색 오일로서 제공하였다. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 8.44(dd, J=9.3, 2.4 Hz, 1 H), 8.19(d, J=1.4 Hz, 1 H), 5.49(br. s., 2 H), 3.63 - 3.76(m, 2 H), 2.96 - 3.07(m, 1 H), 2.55(s, 3 H), 1.34(d, J=7.0 Hz, 3 H), 0.85(s, 9 H), -0.02(s, 3 H), -0.03(s, 3 H). ¹⁹F NMR(377 MHz, CDCl₃) δ -68.99(d, J=6.0 Hz, 1 F). m/z(ESI, 양이온) 378.3(M+H)⁺.
- [2520] 단계 6. 4-(5-(1-(3급-부틸디메틸실릴옥시)프로판-2-일)-2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민
- [2521] 나트륨 비스(트리메틸실릴)아미드(THF 중의 1.0M)(공급원: Aldrich, 미국 미주리주 세인트 루이스 소재; 1.279mL, 1.279mmol)를 0°C에서 THF(5.0mL) 중의 4-(5-(1-(3급-부틸디메틸실릴옥시)프로판-2-일)-2-플루오로피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(201.2mg, 0.533mmol) 및 5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-아민(공급원: Anichem, 미국 뉴저지주 노스 브런스윅 소재; 91mg, 0.640mmol)의 오렌지빛 갈색 용액에 첨가하고, 상기 생성된 갈색 용액을 0°C에서 1.5시간 동안 교반하였다. 이어서, 추가의 나트륨 비스(트리메틸실릴)아미드(THF 중의 1.0M)(공급원: Aldrich, 미국 미주리주 세인트 루이스 소재; 0.300mL, 0.300mmol)를 첨가하고, 상기 생성된 혼합물을 0°C에서 30분 동안 교반하였다. 과량의 나트륨 비스(트리메틸실릴)아미드를 포화 수성 NH₄Cl(5mL)로 조심스럽게 퀀칭하고, 상기 생성된 혼합물을 CH₂Cl₂(50mL) 및 반-포화 수성 NH₄Cl(30mL)에 분배하였다. 상기 수성층을 CH₂Cl₂(30mL)로 추출하고, 상기 조합된 유기 추출물을 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하며 진공에서 농축시켰다. 상기 잔류물의 크로마토그래피 정제(실리카 겔, 0 내지 70% EtOAc/헥산)에 의하여 4-(5-(1-(3급-부틸디메틸실릴옥시)프로판-2-일)-2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(241.0mg, 0.482mmol, 91% 수율)을 황색빛 오렌지색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 11.82(s, 1 H), 8.73(d, J=2.5 Hz, 1 H), 8.26(dd, J=12.3, 2.2 Hz, 1 H), 8.22(d, J=2.3 Hz, 1 H), 8.04(d, J=2.3 Hz, 1 H), 5.40(br. s., 2 H), 4.02(s, 3 H), 3.67(dd, J=6.2, 2.8 Hz, 2 H), 2.91(q, J=6.5 Hz, 1 H), 2.57(s, 3 H), 1.32(d, J=7.0 Hz, 3 H), 0.87(s, 9 H), 0.00(s, 3 H), -0.01(s, 3 H). ¹⁹F NMR(377 MHz, CDCl₃) δ -139.42(s, 1 F). m/z(ESI, 양이온) 500.3(M+H)⁺.

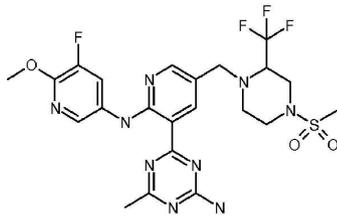
- [2522] 단계 7. 2-(5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)프로판-1-올
- [2523] 테트라(N-부틸)암모늄 플루오라이드(THF 중의 1.0M)(공급원: Fluka, 미국 미주리주 세인트 루이스 소재; 1.206mL, 1.206mmol)를 25°C에서 THF(5.0mL) 중의 4-(5-(1-(3급-부틸디메틸실릴옥시)프로판-2-일)-2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(241.0mg, 0.482mmol)의 오렌지색 용액에 첨가하고, 상기 생성된 혼합물을 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 후속적으로 실리카 겔 상에서 농축시키고 크로마토그래피에 의해 정제(실리카 겔, 0 내지 100% EtOAc/헥산)하여 2-(5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)프로판-1-올(139.0mg, 0.361mmol, 74.8% 수율)을 황색 고체로서 제공하였다. ^1H NMR(400 MHz, d_6 -DMSO) δ 11.88(s, 1 H), 8.66(d, J=2.5 Hz, 1 H), 8.41(d, J=2.2 Hz, 1 H), 8.35 - 8.40(m, 1 H), 8.25(d, J=2.5 Hz, 1 H), 7.88(br. s., 1 H), 7.74(br. s., 1 H), 4.70(br. s., 1 H), 3.93(s, 3 H), 3.49(d, J=6.5 Hz, 2 H), 2.83(sxt, J=6.9 Hz, 1 H), 2.44(s, 3 H), 1.22(d, J=7.0 Hz, 3 H). ^{19}F NMR(376 MHz, d_6 -DMSO) δ -139.83(d, J=13.0 Hz, 1 F). m/z (ESI, 양이온) 386.2(M+H) $^+$.
- [2524] 단계 8. (R)-2-(5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)프로판-1-올 및 (S)-2-(5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)프로판-1-올
- [2525] 2-(5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)프로판-1-올의 이성체들의 혼합물을 하기 조건을 사용하여 초임계 유체 크로마토그래피(SFC)에 의해 이의 구성 에난티오머들로 분리하였다:
- [2526] 컬럼: 키랄팩[®] IC(21x250 mm, 5 μ m)
- [2527] 이동 상: 78:22(A:B)
- [2528] A: 액체 CO₂
- [2529] B: 메탄올(0.2% 디에틸아민)
- [2530] 유속: 50mL/min
- [2531] 오븐/컬럼 온도: 40°C
- [2532] 1.1Mg/주입(반복 주입)
- [2533] 상기 2개의 에난티오머를 함유하는 상기 2개의 별도의 피크들을 수집하고 진공에서 농축시키며 고진공하에 건조시켜 2개의 에난티오머를 수득하였다. 절대 입체화학구조가 측정되지 않았다.
- [2534] 제1 용출 피크:
- [2535] ^1H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 11.84(s, 1 H), 8.72(d, J=2.2 Hz, 1 H), 8.22 - 8.30(m, 2 H), 8.03(d, J=2.0 Hz, 1 H), 5.38(br. s., 2 H), 4.02(s, 3 H), 3.75(d, J=6.8 Hz, 2 H), 2.93 - 3.01(m, 1 H), 2.57(s, 3 H), 1.33(d, J=6.8 Hz, 3 H). ^{19}F NMR(377 MHz, CDCl₃) δ -138.86(d, J=12.6 Hz, 1 F). m/z (ESI, 양이온) 386.2(M+H) $^+$.
- [2536] 제2 용출 피크:
- [2537] ^1H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 11.85(br. s., 1 H), 8.81(d, J=1.2 Hz, 1 H), 8.27(d, J=1.8 Hz, 1 H), 8.13(dd, J=13.1, 2.2 Hz, 1 H), 8.03(d, J=2.0 Hz, 1 H), 5.61(br. s., 2 H), 4.03(s, 3 H), 3.69 - 3.82(m, 2 H), 2.95 - 3.03(m, 1 H), 2.59(s, 3 H), 1.33(d, J=7.0 Hz, 3 H). m/z (ESI, 양이온) 386.2(M+H) $^+$.
- [2538] 키랄성 SFC 분석으로, 상기 분리된 에난티오머가 둘 다 98%를 초과하는(> 98%) 에난티오머 과량을 가짐이 밝혀졌다.



[2539]

[2540]

실시예 313. 4-(2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-((4-(메틸설포닐)-2-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)메틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민



[2541]

[2542]

단계 1. 4-(5-클로로-2-플루오로피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민

[2543]

에탄올(100mL) 및 물(10mL) 중의 5-클로로-2-플루오로피리딘-3-일보론산(공급원: Combi Blocks, 2.507g, 14.30mmol), 4-클로로-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(실시예 51; 5.24g, 13.62mmol), 비스-(디-3급-부틸(4-디메틸아미노페닐)포스핀)디클로로팔라듐(II)(공급원: Aldrich; 0.482g, 0.681mmol) 및 칼륨 아세테이트(4.10g, 41.8mmol)의 혼합물을 탈기시키고 N₂ 하에 100°C에서 16시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 냉각시키고 농축시키며, 상기 잔류물을 물(50mL) 및 EtOAc(50mL)에 분배하였다. 상기 수성 상을 EtOAc(2x20mL)로 추출하고, 상기 조합된 유기층들을 포화 수성 염화나트륨(100mL)으로 세척하였다. 상기 유기 상을 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하며 농축시켰다. 상기 잔류물의 크로마토그래피 정제(실리카 겔, 15% 내지 50% EtOAc/헥산)에 의하여 4-(5-클로로-2-플루오로피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(3.62g, 7.54mmol, 55.4% 수율)을 제공하였다. m/z(ESI, 양이온) 480(M+H)⁺.

[2544]

단계 2. 4-(5-클로로-2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민

[2545]

THF(50.0mL, 610mmol) 중의 5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-아민(공급원: Anichem, 미국 뉴저지주 노스 브런스윅 소재; 0.834g, 5.87mmol) 및 4-(5-클로로-2-플루오로피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(1.8776g, 3.91mmol)의 교반된 혼합물을 -15°C(빙-염 욕)에서 LiHMDS(THF 중의 1.0M, 16.74mL, 16.74mmol)로 한 방울씩 첨가하여 처리하고, 40분 동안 교반하였다. 이어서, 상기 반응물을 물 및 포화 NH₄Cl(수성)(각각 25mL)로 퀴칭하고 EtOAc(25mL)로 희석하였다. 유기층을 분리시키고, 상기 수성층을 에틸 아세테이트(2x50mL)로 추출하였다. 이어서, 상기 조합된 유기층들을 염수로 세척하고 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 농축시켰다. 상기 잔류물의 크로마토그래피 정제(실리카 겔, 0% 내지 1% MeOH/DCM)에 이어서, 상기 정제된 생성물을 이소프로판올로 세척시켜 4-(5-클로로-2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(2.07g, 3.44mmol, 88% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 8.77(d, J=2.54 Hz, 1 H); 8.23(d, J=2.54 Hz, 1 H); 7.95(d, J=1.96 Hz, 1 H); 7.90(d, J=12.13 Hz, 1 H); 7.18(dd, J=17.41, 8.41 Hz, 4 H); 6.86(t, J=8.12 Hz, 4 H); 4.86(s, 2 H); 4.82(s, 2 H); 4.01(s, 3 H); 3.81(s, 3 H); 3.79(s, 3 H); 2.60(s, 3 H).

[2546]

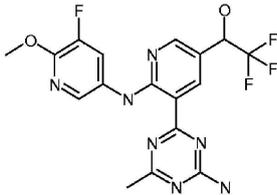
단계 3. 4-(2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-((4-(메틸설포닐)-2-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)메틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민

[2547]

상기 표제 화합물은 4-(5-클로로-2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민 및 3급-부틸 3-(트리플루오로메틸)피페라진-1-카복실레이트(공급원:

Anichem, Inc.)로부터 실시예 270, 단계 1, 및 단계 4 내지 단계 5에서 전술한 바와 유사한 단계를 통해 제조하고, 황색 고체로서 분리하였다. m/z (ESI, 양이온) 572(M+H)⁺. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 11.93(s, 1 H) 8.74(d, J=2.35 Hz, 1 H) 8.28(d, J=2.35 Hz, 1 H) 8.25(dd, J=12.23, 2.25 Hz, 1 H) 8.04(d, J=2.15 Hz, 1 H) 5.45(br. s., 2 H) 4.03(s, 3 H) 3.85 - 3.97(m, 2 H) 3.80(dd, J=12.42, 2.25 Hz, 1 H) 3.44 - 3.54(m, 1 H) 3.33 - 3.40(m, 1 H) 3.27(dd, J=12.32, 1.76 Hz, 1 H) 2.97 - 3.16(m, 2 H) 2.83(s, 3 H) 2.63 - 2.73(m, 1 H) 2.58(s, 3 H).

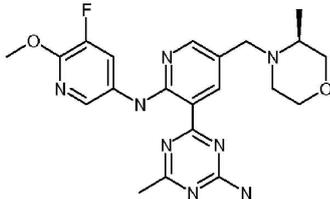
[2548] 실시예 314. 1-(5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-2,2,2-트리플루오로에탄올



[2549]

[2550] 상기 표제 화합물은 1-(5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-플루오로피리딘-3-일)-2,2,2-트리플루오로에탄올로부터 실시예 269와 유사한 과정에 따라 황색 고체로서 제조하고 분리하였다. m/z (ESI, 양이온) 426(M+H)⁺. ¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO) δ 12.06(s, 1 H) 8.95(s, 1 H) 8.41(d, J=1.76 Hz, 2 H) 8.35(d, J=12.52 Hz, 1 H) 7.97(br. s., 1 H) 7.81(br. s., 1 H) 6.97(d, J=5.48 Hz, 1 H) 4.97 - 5.51(m, 1 H) 3.94(s, 3 H) 2.45(s, 3 H).

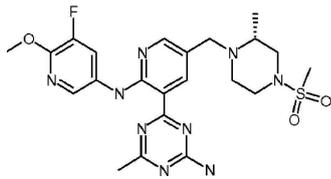
[2551] 실시예 315. (S)-4-(2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-((3-메틸모르폴리노)메틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민



[2552]

[2553] (S)-3-메틸모르폴린(공급원: Aldrich, 0.105g, 1.041mmol) 및 5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)니코틴알데히드(실시예 143, 단계 2; 0.310g, 0.520mmol)를 THF(3mL) 중에 현탁시키고, 티타늄(IV)에톡사이드(0.60mL, 2.90mmol)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 밀봉시키고 70°C에서 밤새 가열하였다. 상기 담갈색 용액을 0°C로 냉각시키고, 과량의 나트륨 시아노보로하이드라이드(0.327g, 5.20mmol)를 첨가하며, 상기 혼합물을 0°C에서 2시간 동안 교반하였다. 상기 생성된 용액을 두 방울의 MeOH에 이어서 물로 킁칭하였다. DCM을 상기 전체 매스에 첨가하고, 10분 동안 격렬하게 교반하였다. 상기 혼합물을 여과하고 셀라이트®(규조토)의 짧은 경로를 통과하였다. 상기 필터 케이크를 DCM(3x10mL)으로 세척하였다. 상기 조합된 유기 상을 농축시켜 미정제 잔류물을 수득하였다. 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 정제(짧은 컬럼, SiO₂, 100% DCM 내지 DCM 중의 5% MeOH)에 의하여 (S)-4-(2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-((3-메틸모르폴리노)메틸)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(375mg)을 황색 고체로서 수득하고, 이를 앞서 보고된 과정(실시예 178, 단계 4)에 따라 유사한 조건하에 검출되어 상기 표제 화합물(199mg, 82%)을 황색 고체로서 수득하였다. m/z (ESI, 양이온) 441(M+H)⁺. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ (회전이성체 혼합물) 12.09(br. s., 1 H) 9.01(br. s., 1 H) 8.15 - 8.56(m, 2 H) 8.05(br. s., 1 H) 7.26(br. s., 1 H) 4.88 - 6.53(m, 1 H) 4.32(br. s., 1 H) 4.03(br. s., 3 H) 3.84(br. s., 4 H) 3.57(br. s., 2 H) 2.91(br. s., 2 H) 2.55(br. s., 3 H) 1.21(d, J=5.28 Hz, 3 H).

[2554] 실시예 316. (R)-4-(2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-((2-메틸-4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민



[2555]

[2556]

[2557]

[2558]

[2559]

[2560]

[2561]

[2562]

단계 1. (R)-3급-부틸 4-((5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-플루오로피리딘-3-일)메틸)-3-메틸피페라진-1-카복실레이트.

5mL 마이크로파 관 내에 4-(5-클로로-2-플루오로피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(1.00g, 2.084mmol; 실시예 313, 단계 1), 2-(디사이클로헥실포스포노)-2',4',6', -트리-*i*-프로필-1,1'-비페닐(0.099g, 0.208mmol), 탄산세슘(2.037g, 6.25mmol), 칼륨((R)-((4-(3급-부톡시카보닐)-2-메틸피페라진-1-일)메틸)트리플루오로보레이트((R)-4-N-boc-2-메틸-피페라진 (공급원: Sigma Adrich, Inc.)으로부터 실시예 270, 단계1에 따라 유사하게 제조됨, 0.701g, 2.188mmol,), 팔라듐 아세테이트(0.023g, 0.104mmol)를 계량 공급한 다음, 아르곤으로 퍼징하였다. 이어서, 상기 고체를 THF(10.00mL) 및 물(1.0mL)로 처리하고 마이크로파 조사하에 85°C에서 밤새 가열하였다. 상기 혼합물을 셀라이트®(규조토)의 짧은 경로를 통해 여과시키고 에틸 아세테이트(3x)로 세척하고 농축시켰다. 상기 미정제 생성물 실리카 겔의 플러그 상에 흡착시키고 실리카 겔 컬럼(100% DCM 내지 5% DCM 중의 MeOH)을 통해 크로마토그래피하여 상기 목적하는 생성물 (R)-3급-부틸 4-((5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-플루오로피리딘-3-일)메틸)-3-메틸피페라진-1-카복실레이트(1.01g, 1.535mmol, 73.7% 수율)를 황색 발포체로서 수득하였다. m/z (ESI, 양이온) 658(M+H)⁺.

단계 2. (R)-4-(2-플루오로-5-((2-메틸-4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메틸)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민

DCM(5.0mL, 78mmol) 중의 (R)-3급-부틸 4-((5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-플루오로피리딘-3-일)메틸)-3-메틸피페라진-1-카복실레이트(1.01g, 1.535mmol)의 약간 냉각되고 교반된 용액에 TFA(4.00mL, 51.9mmol)을 서서히 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 농축시키고, 상기 점착성 잔류물을 DCM(10.0mL)의 용액 중에 취하고, 여기에 TEA(2.140mL, 15.35mmol) 및 메탄설포닐 클로라이드(0.598mL, 7.68mmol)를 0°C에서 후속적으로 서서히 첨가하였다. 상기 혼합물을 동일한 온도에서 1시간 동안 교반하고 농축시키며, 상기 미정제 생성물을 1N NaOH(수성) 및 DCM(각각 20mL)에 분배하였다. 상기 분리된 수성층을 DCM(2x20mL)으로 추출하고, 상기 조합된 유기층들을 염수로 세척하며 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 농축시켜 미정제 잔류물을 수득하고, 이를 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(ISCO 콤비플래쉬 시스템, 10% 에틸 아세테이트/헥산 내지 헥산 중의 70% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 상기 목적하는 생성물 (R)-4-(2-플루오로-5-((2-메틸-4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메틸)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(0.4779g, 0.752mmol, 49.0% 수율)을 담황색 발포체로서 수득하였다. m/z (ESI, 양이온) 636(M+H)⁺.

단계 3. (R)-4-(2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-((2-메틸-4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메틸)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민

THF(10.00mL) 중의 5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-아민(0.118g, 0.827mmol) 및 (R)-4-(2-플루오로-5-((2-메틸-4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메틸)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(0.4779g, 0.752mmol)의 교반된 혼합물에 THF 중의 1.0M LiHMDS(공급원: Aldrich; 2.255mL, 2.255mmol)를 -10°C에서 한 방울씩 첨가하고, 상기 혼합물을 상기와 동일한 온도에서 30분 동안 교반하였다.

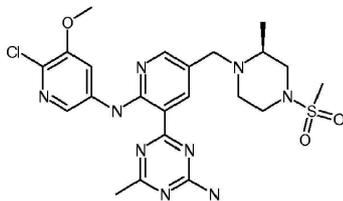
상기 반응물을 물 및 포화 NH₄Cl(수성)(각각 25mL)로 퀀칭시키고 EtOAc(25mL)로 희석하였다. 상기 분리된 수성층을 에틸 아세테이트(2x50mL)로 세척하고, 상기 조합된 유기층들을 염수로 세척하고 Na₂SO₄ 상에서 건조시키며 농축시켜 미정제 잔류물을 수득하고, 이를 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(ISCO 콤비플래쉬 시스템, MeOH 중의 0% 내지 1% DCM)에 의해 정제한 다음, IPA로 세척하여 상기 목적하는 생성물(R)-4-(2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-((2-메틸-4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메틸)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-

1,3,5-트리아진-2-아민(0.377g, 0.497mmol, 66.2% 수율)을 수득하였다.

[2563] 단계 4. (R)-4-(2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-((2-메틸-4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민

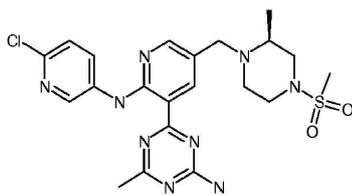
[2564] 상기 표제 화합물은 (R)-4-(2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-((2-메틸-4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메틸)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민으로부터 실시예 178, 단계 4에서 전술한 바와 같은 유사한 탈보호 단계를 통해 트리플루오로아세트산 및 트리플루오로메탄설포산을 사용하여 제조하고, 황색 고체로서 분리하였다. m/z(ESI, 양이온) 518(M+H)⁺. ¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO) δ 11.95(s, 1 H) 8.71(d, J=2.35 Hz, 1 H) 8.41(d, J=2.15 Hz, 1 H) 8.33 - 8.40(m, 1 H) 8.27(d, J=2.15 Hz, 1 H) 7.90(br. s., 1 H) 7.76(br. s., 1 H) 3.93(s, 3 H) 3.91(s, 1 H) 3.13 - 3.30(m, 3 H) 2.87 - 2.95(m, 1 H) 2.85(s, 3 H) 2.53 - 2.79(m, 3 H) 2.44(s, 3 H) 2.14 - 2.28(m, 1 H) 1.16(d, J=6.26 Hz, 3 H).

[2565] 실시예 317. (S)-4-(2-(6-클로로-5-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-((2-메틸-4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민



[2566] 상기 표제 화합물은 6-클로로-5-메톡시피리딘-3-아민(공급원: Small Molecules, Inc.) 및 (S)-4-(2-플루오로-5-((2-메틸-4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메틸)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(실시예 316, 단계1 내지 2에 보고된 바와 유사하게 제조; (S)-3급-부틸 3-메틸피페라진-1-카복실레이트(공급원: Sigma Aldrich, Inc.)로부터 출발)로부터 실시예 316에서 전술한 바와 유사한 단계를 통해 제조하고, 황색 고체로서 분리하였다. m/z(ESI, 양이온) 534(M+H)⁺. ¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO) δ 11.99 - 12.52(m, 1 H) 8.76 - 9.96(m, 1 H) 8.15 - 8.63(m, 3 H) 6.57 - 8.07(m, 2 H) 4.09 - 5.06(m, 2 H) 3.94(s, 3 H) 3.59 - 3.86(m, 2 H) 2.86 - 3.35(m, 7 H) 2.46(s, 3 H) 0.96 - 1.58(m, 4 H).

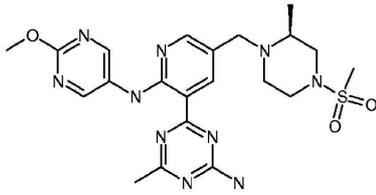
[2568] 실시예 318. (S)-4-(2-(6-클로로피리딘-3-일아미노)-5-((2-메틸-4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민



[2569] 상기 표제 화합물은 6-클로로피리딘-3-아민(공급원: Sigma Aldrich, Inc.) 및 (S)-4-(2-플루오로-5-((2-메틸-4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메틸)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민

[2571] (실시예 316, 단계1 내지 2에 보고된 바와 유사하게 제조; (S)-3급-부틸 3-메틸피페라진-1-카복실레이트(공급원: Sigma Aldrich, Inc.)로부터 출발)으로부터 실시예 316에서 전술한 바와 유사한 단계를 통해 제조하고, 황색 고체로서 분리하였다. m/z(ESI, 양이온) 504(M+H)⁺. ¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO) δ 12.16(s, 1 H) 8.88(d, J=2.74 Hz, 1 H) 8.73(d, J=2.35 Hz, 1 H) 8.47(dd, J=8.71, 2.84 Hz, 1 H) 8.31(d, J=2.35 Hz, 1 H) 7.93(br. s., 1 H) 7.78(br. s., 1 H) 7.45(d, J=8.61 Hz, 1 H) 3.94(d, J=13.11 Hz, 1 H) 3.07 - 3.29(m, 3 H) 2.86 - 2.97(m, 1 H) 2.85(s, 3 H) 2.64 - 2.79(m, 2 H) 2.54 - 2.64(m, 1 H) 2.45(s, 3 H) 2.14 - 2.29(m, 1 H) 1.16(d, J=6.06 Hz, 3 H).

[2572] 실시예 319. (S)-4-(2-(2-메톡시피리미딘-5-일아미노)-5-((2-메틸-4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민



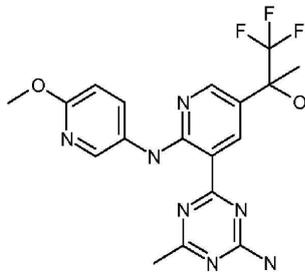
[2573]

[2574]

상기 표제 화합물은 2-메톡시피리미딘-5-아민(공급원: Aces Pharma, Inc.) 및 (S)-4-(2-플루오로-5-((2-메틸-4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메틸)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(실시예 316, 단계1 내지 2에 보고된 바와 유사하게 제조; (S)-3급-부틸 3-메틸피페라진-1-카복실레이트(공급원: Sigma Aldrich, Inc.)로부터 출발)으로부터 실시예 316에서 전술한 바와 유사한 단계를 통해 제조하고, 황색 고체로서 분리하였다. m/z (ESI, 양이온) 501(M+H)⁺. ¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO) δ 11.77(s, 1 H) 9.03(s, 2 H) 8.71(d, J=1.96 Hz, 1 H) 8.24(d, J=2.15 Hz, 1 H) 7.90(br. s., 1 H) 7.74(br. s., 1 H) 3.91(s, 3 H) 3.24(d, J=13.50 Hz, 2 H) 2.86 - 2.96(m, 1 H) 2.85(s, 3 H) 2.55 - 2.79(m, 4 H) 2.44(s, 3 H) 2.11 - 2.37(m, 2 H) 1.16(d, J=6.26 Hz, 3 H).

[2575]

실시예 320. 2-(5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-올



[2576]

[2577]

단계 1. 1-(5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-2,2,2-트리플루오로에탄논

[2578]

디클로로메탄(3.00mL) 중의 1-(5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-2,2,2-트리플루오로에탄올(실시예 269에서 전술한 바와 같이 제조)(104mg, 0.161mmol) 및 4Å 분자체의 교반된 용액에 TPAP(공급원: Sigma Aldrich, Inc., 5.64mg, 0.016mmol), NMO(공급원: Sigma Aldrich, Inc.)(24.45mg, 0.209mmol)를 실온에서 첨가하고, 상기 혼합물을 동일한 온도에서 1시간 동안 교반한 다음, 농축시켰다. 상기 암색 잔류물을 에틸 아세테이트로 재회석하고, 셀라이트®(규조토)/SiO₂의 짧은 경로를 통해 여과시켰다. 상기 여과된 고체를 에틸 아세테이트(3x10mL)로 세척하였다. 상기 조합된 유기상들을 농축시켜 황색 미정제 잔류물 1-(5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-2,2,2-트리플루오로에탄논을 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 후속 단계에서 사용하였다.

[2579]

단계 2. 2-(5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-올

[2580]

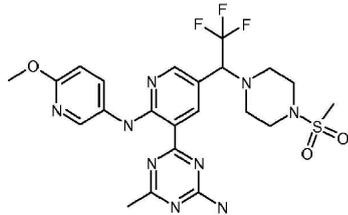
TFA(1.5mL, 19.47mmol) 중의 미정제 1-(5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-2,2,2-트리플루오로에탄논(71mg, 0.110mmol)의 교반된 혼합물에 트리플루오로메탄설포산(0.15mL, 1.689mmol)을 첨가하고, 상기 암갈색 용액을 70°C에서 2시간 동안 교반하였다. 냉각시킨 후, 상기 생성된 진한 적갈색 용액을 SiO₂로 농축시키고, 상기 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(ISCO 콤비플래쉬 시스템, DCM 내지 DCM 중의 5% MeOH/NH₃)에 의해 정제하여 반-순수 케톤을 수득하고, 이를 진공에서 건조시키고 후속 단계에서 바로 사용하였다.

[2581]

상기 분리된 반-순수 케톤을 THF(2.00mL, 24.41mmol) 중에 용해시키고 0°C로 냉각시키며, 에테르 중의 과량의 3.0M 메틸마그네슘 브로마이드(2.00mL, 6.00mmol)를 서서히 첨가하였다. 상기 혼합물을 0°C에서 또 다른 1시간 동안 교반하고 1N HCl, 물 및 에틸 아세테이트(각각 0.5, 2.0, 5.0mL)로 조심스럽게 퀀칭하였다. 상기 분리된

수성층을 에틸 아세테이트(2x50mL)로 추출하고, 상기 조합된 유기층들을 염수로 세척하며 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 농축시켜 상기 미정제 잔류물을 수득하고, 이를 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(DCM 내지 DCM 중의 5% MeOH/NH₃)에 의해 정제한 다음, 최소량의 iPrOH로 세척하여 2-(5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-올(8.4mg, 0.020mmol, 18% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. m/z(ESI, 양이온) 422(M+H)⁺. ¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO) δ 11.84(m, 1 H) 9.01(br. s., 1 H) 8.52(br. s., 1 H) 8.43(br. s., 1 H) 8.16(d, J=8.41 Hz, 1 H) 7.89(br. s., 1 H) 7.72(br. s., 1 H) 6.83(d, J=8.02 Hz, 1 H) 6.71(s, 1 H) 3.85(s, 3 H) 2.44(s, 3 H) 1.72(br. s., 3 H).

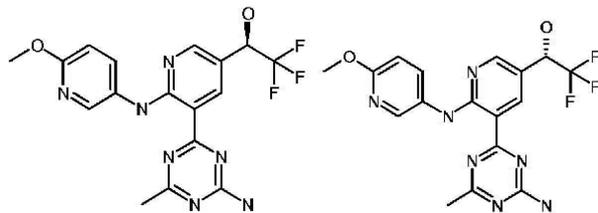
[2582] 실시예 321. 4-(2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)에틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민



[2583]

[2584] 상기 표제 화합물은 1-(5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-플루오로피리딘-3-일)-2,2,2-트리플루오로에탄올 및 6-메톡시피리딘-3-아민으로부터 실시예 325에서 기술한 바와 유사하게 제조하고, 황색 고체로서 분리하였다. m/z(ESI, 양이온) 554(M+H)⁺. ¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ 9.09(d, J=1.96 Hz, 1 H) 8.92(d, J=2.54 Hz, 1 H) 8.29 - 8.43(m, 2 H) 7.39(d, J=9.19 Hz, 1 H) 4.64(q, J=9.00 Hz, 1 H) 4.15(s, 3 H) 3.25(t, J=4.79 Hz, 4 H) 2.84 - 2.90(m, 2 H) 2.83(s, 3 H) 2.72 - 2.81(m, 2 H) 2.59(s, 3 H), 3개의 교환 가능한 양성자가 관찰되지 않는다.

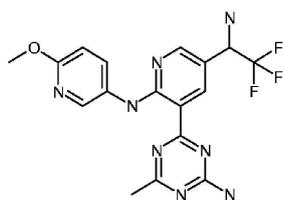
[2585] 실시예 322 및 323. (R)-1-(5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-2,2,2-트리플루오로에탄올 및 (S)-1-(5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-2,2,2-트리플루오로에탄올



[2586]

[2587] 이성체들의 혼합물의 제조는 앞에 기술되어 있다(실시예 269). 상기 개별 에난티오머 (R)-1-(5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-2,2,2-트리플루오로에탄올 및 (S)-1-(5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-2,2,2-트리플루오로에탄올은 분리되고 키랄성 컬럼 크로마토그래피(제조용 SFC, ODH 컬럼(21x250mm, 5μm), 초입계 CO₂ 중에서 0.2%DEA를 갖는 20% 메탄올)에 의해 황색 고체로서 제공되었다.

[2588] 실시예 324. 4-(5-(1-아미노-2,2,2-트리플루오로에틸)-2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민



[2589]

[2590] 단계 1. 4-(5-(1-클로로-2,2,2-트리플루오로에틸)-2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민

[2591] 디클로로메탄(3.00mL, 0.266mmol) 중의 1-(5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-2,2,2-트리플루오로에탄올(0.172g, 0.266mmol)의 용액에 트리에틸아민(0.093mL, 0.664mmol) 및 메탄설폰닐 클로라이드(0.042mL, 0.531mmol)를 0°C에서 첨가하고, 상기 혼합물을 상기와 동일한 온도에서 1.5시간 동안 교반하였다. 상기 반응물을 0°C에서 포화 NH₄Cl 및 물로 퀴칭시키고, 상기 분리된 수성층을 DCM(2x10mL)으로 추출하고, 상기 조합된 유기층들을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 농축시키며 진공하에 건조시켜 상기 미정제 4-(5-(1-클로로-2,2,2-트리플루오로에틸)-2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(0.177g, 0.0266mmol)을 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 후속 단계에서 바로 사용하였다.

[2592] 단계 2. 4-(5-(1-아미노-2,2,2-트리플루오로에틸)-2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민

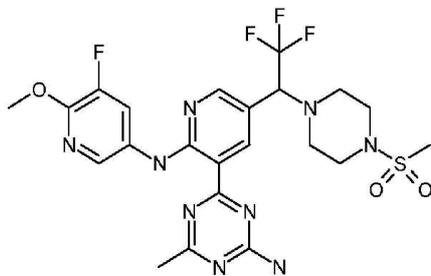
[2593] 4-(5-(1-클로로-2,2,2-트리플루오로에틸)-2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(0.177g, 0.266mmol)을 MeCN(6.00mL) 중에 용해시키고, 포화 수산화암모늄 수용액(0.6mL, 4.31mmol)을 실온에서 첨가하고, 상기 혼합물을 상기와 동일한 온도에서 5시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 농축시키고, 상기 미정제 생성물을 실리카 겔 상에 흡착시키며, 실리카 겔 컬럼(100% DCM 내지 5% MeOH(DCM 중에서 NH₃ 함유)을 통해 크로마토그래피하여 4-(5-(1-아미노-2,2,2-트리플루오로에틸)-2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민 4-(5-(1-클로로-2,2,2-트리플루오로에틸)-2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(0.165g, 96%)을 갈색 발포체로서 수득하였다.

[2594] 단계 3. 4-(5-(1-아미노-2,2,2-트리플루오로에틸)-2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민

[2595] 상기 표제 화합물은 4-(5-(1-아미노-2,2,2-트리플루오로에틸)-2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(0.165g, 0.255mmol)의 탈보호에 의해 트리플루오로아세트산 및 트리플루오로메탄설폰산을 사용하여 실시예 178, 단계 4에서 전술한 바와 유사하게 제조하고, 황색 고체(69mg, 66%)로서 분리하였다. m/z(ESI, 양이온) 407(M+H)⁺. ¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ 9.22(br. s., 1 H) 8.89(br. s., 1 H) 8.47(br. s., 1 H) 8.40(d, J=7.83 Hz, 1 H) 7.27(d, J=9.39 Hz, 1 H) 5.47(q, J=7.37 Hz, 1 H) 4.10(s, 3 H) 2.54(s, 3 H); 5개의 교환 가능한 양성자들은 관찰되지 않는다.

[2596] 상기 개별 에난티오머
(R)-4-(5-(1-아미노-2,2,2-트리플루오로에틸)-2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민 및 (S)-4-(5-(1-아미노-2,2,2-트리플루오로에틸)-2-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민을 분리하고 키랄성 컬럼 크로마토그래피(제조용 SFC, OJH 컬럼(21x250mm, 5um), 초임계 CO₂ 중에서 0.2%DEA를 함유하는 15% 메탄올)에 의해 황색 고체로서 제공하였다.

[2597] 실시예 325. 4-(2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-(메틸설폰닐)피페라진-1-일)에틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민 화합물



[2598]

[2599] 단계 1. 1-(5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-플루오로피리딘-3-일)-2,2,2-트리플루오로에탄올

[2600] THF(50.00mL) 중의 5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-플루오로니코틴알데히드(3.7810g, 7.99mmol; 실시예 143, 단계1-2)의 교반된 용액에 트리메틸(트리플루오로메틸)실란(공급원: TCI

America, Inc.; 1.703g, 11.98mmol)에 이어서 CsF(0.243g, 1.597mmol) 를 0℃에서 첨가하고, 상기 혼합물을 상기와 동일한 온도에서 10분 동안 교반한 다음, 실온으로 가온하고 3.5시간 동안 교반하였다. 상기 반응물을 1N HCl로 퀀칭시키고 또 다른 30분 동안 교반한 다음, EtOAc(10mL)를 첨가하였다. 상기 분리된 수성층을 에틸 아세테이트(2x20mL)로 추출하고 상기 조합된 유기층들을 염수로 세척하며 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 농축시켜 갈색 발포체 잔류물을 상기 목적하는 생성물 1-(5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-플루오로피리딘-3-일)-2,2,2-트리플루오로에탄올(4.69g, 8.63mmol, 108% 수율)로서 수득하고, 이를 후속 단계에서 바로 사용하였다.

[2601] 단계 2. 1-(5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일)아미노)피리딘-3-일)-2,2,2-트리플루오로에탄올

[2602] THF(50.00mL, 610mmol) 중의 5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-아민(2.427g, 17.07mmol) 및 1-(5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-플루오로피리딘-3-일)-2,2,2-트리플루오로에탄올(4.64g, 8.54mmol)의 교반된 혼합물에 LiHMDS(THF 중의 1.0M, 공급원: Aldrich; 42.7mL, 42.7mmol)를 -10℃에서 한 방울씩 첨가하고, 상기 혼합물을 상기와 동일한 온도에서 30분 동안 교반하였다. 상기 반응물을 물 및 포화 NH₄Cl(수성)(각각 25mL)로 퀀칭시키고 EtOAc(25mL)로 희석시켰다. 상기 분리된 수성층을 에틸 아세테이트(2x50mL)로 추출하고, 상기 조합된 유기층들을 염수로 세척하고 Na₂SO₄ 상에서 건조시키며 농축시켜 미정제 잔류물을 수득하고, 이를 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(ISCO 콤비플래쉬 시스템, 헥산 중의 0% 내지 50% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 상기 목적하는 생성물 1-(5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일)아미노)피리딘-3-일)-2,2,2-트리플루오로에탄올(5.1428g, 7.73mmol, 91% 수율)을 갈색 발포체로서 수득하였다.

[2603] 단계 3. 4-(5-(1-클로로-2,2,2-트리플루오로에틸)-2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일)아미노)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민

[2604] 디클로로메탄(20mL, 1.547mmol) 중의 (5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일)아미노)피리딘-3-일)-2,2,2-트리플루오로에탄올(1.03g, 1.547mmol)의 용액에 트리에틸아민(0.539mL, 3.87mmol) 및 메탄설폰닐 클로라이드(0.244mL, 3.09mmol)를 0℃에서 첨가하고, 상기 혼합물을 상기와 동일한 온도에서 3시간 동안 교반하고 실온으로 가온하며 또 다른 2시간 동안 교반하였다. 상기 반응물을 포화 수성 NH₄Cl 용액 및 물로 실온에서 퀀칭하고, 상기 분리된 수성층을 DCM(2x50mL)으로 추출하며, 상기 조합된 유기층들을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 농축시키며 진공하에 건조시켜 상기 미정제 생성물을 수득하였다. m/z(ESI, 양이온) 684(M+H)⁺. 상기 물질을 추가의 정제 없이 바로 사용하였다.

[2605] 단계 4. 3급-부틸 4-(1-(5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일)아미노)피리딘-3-일)-2,2,2-트리플루오로에틸)피페라진-1-카복실레이트.

[2606] CH₃CN(10.00mL) 중의 4-(5-(1-클로로-2,2,2-트리플루오로에틸)-2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일)아미노)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(1.059g, 1.548mmol)의 용액을 1-N-Boc-피페라진(공급원: Aldrich, 0.577g, 3.10mmol) 및 트리에틸아민(1.079mL, 7.74mmol)으로 처리하고, 상기 혼합물을 100℃에서 3시간 동안 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 농축시키고, 상기 미정제 생성물을 실리카 겔의 플러그 상에 흡착시키고, 실리카 겔 컬럼(100% DCM 내지 5% MeOH(DCM 중에서 NH₃ 함유)을 통해 크로마토그래피하여 3급-부틸 4-(1-(5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일)아미노)피리딘-3-일)-2,2,2-트리플루오로에틸)피페라진-1-카복실레이트(1.24g, 1.487mmol, 96% 수율)를 갈색 발포체로서 수득하였다. m/z(ESI, 양이온) 834(M+H)⁺.

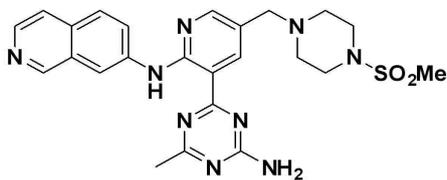
[2607] 단계 5. 4-(2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일)아미노)-5-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-(메틸설폰닐)피페라진-1-일)에틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민

[2608] 상기 표제 화합물은 3급-부틸 4-(1-(5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일)아미노)피리딘-3-일)-2,2,2-트리플루오로에틸)피페라진-1-카복실레이트로부터 트리플루오로아세트산 및 트리플루오로메탄설폰산을 사용하여 실시예 178, 단계 4에서 전술한 바와 유사한 탈보호 단

계를 통해 제조하고, 황색 고체로서 분리하였다(정량적). m/z (ESI, 양이온) 572(M+H)⁺. ¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO) δ 11.96(s, 1 H) 8.84(d, J=2.15 Hz, 1 H) 8.40(d, J=2.35 Hz, 1 H) 8.29 - 8.39(m, 2 H) 8.03(br. s., 1 H) 7.88(br. s., 1 H) 4.86(q, J=9.45 Hz, 1 H) 3.95(s, 3 H) 3.13(t, J=4.60 Hz, 4 H) 2.86(s, 3 H) 2.69 - 2.78(m, 2 H) 2.58 - 2.69(m, 2 H) 2.45(s, 3 H).

[2609] 상기 개별 에난티오머 (R)-4-(2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)에틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민 및 (S)-(2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)에틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민을 분리하고, 키랄성 컬럼 크로마토그래피(제조용 SFC, AD 컬럼(21x250mm, 10um), 용출제: 첨가제가 초임계 유체 CO₂이므로 0.2% DEA를 함유하는 30% iPOH)에 의해 황색 고체로서 제공하였다.

[2610] 실시예 326:
N-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-((4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메틸)피리딘-2-일)이소퀴놀린-7-아민



[2611] 단계 1. N-(3-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-((4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메틸)피리딘-2-일)이소퀴놀린-7-아민

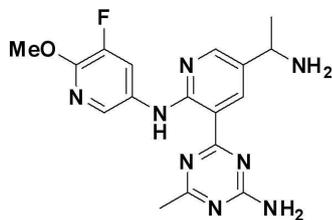
[2613] 유리 마이크로파 반응 용기에 디옥산(2mL) 중의 4-(2-플루오로-5-((4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메틸)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(400mg, 0.643mmol) 및 이소퀴놀린-7-아민(139mg, 0.965mmol)(공급원 : Ark Pharm, Inc, 미국 일리노이주 리버티빌 소재)를 채우고, 상기 반응 혼합물을 0°C에서 냉각시켰다. 상기 용액에, 나트륨 비스(트리메틸실릴)아미드(THF 중의 1.0N, 2mL, 2mmol)를 혼합시켰다. 상기 적색 용액을 0°C에서 1시간 동안과 25°C에서 16시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 포화 NH₄Cl 로 희석하고 EtOAc(3x)로 추출하였다. 상기 유기 추출물을 포화 NaCl 로 세척하고 MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 상기 용액을 여과하고 진공에서 농축시켰다. 상기 미정제 물질을 실리카 겔의 플러그 상에 흡착시키고 DCM 중의 0% 내지 5% 2M NH₃·MeOH로 용출시키면서 실리카 겔 컬럼(40g)을 통해 크로마토그래피에 의해 정제하여 N-(3-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-((4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메틸)피리딘-2-일)이소퀴놀린-7-아민(150mg, 31.3% 수율)을 황색 고체로서 제공하였다. m/z (ESI, 양이온): 746(M+H)⁺. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 2.63(s, 3 H) 2.82(s, 3 H) 3.06-3.10(m, 4 H) 3.57(s, 2 H) 3.70(s, 3 H) 3.75(s, 3 H) 4.86(s, 4 H) 6.84 - 6.97(m, 4 H) 7.30(t, J=6.85 Hz, 4 H) 7.72(d, J=5.48 Hz, 1 H) 7.74 - 7.79(m, 1 H) 7.82 - 7.88(m, 1 H) 8.35(d, J=5.67 Hz, 1 H) 8.39(d, J=2.35 Hz, 1 H) 8.58(d, J=1.76 Hz, 1 H) 8.75(d, J=2.35 Hz, 1 H) 9.13(s, 1 H) 12.19(s, 1 H).

[2614] 단계 2. N-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-((4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메틸)피리딘-2-일)이소퀴놀린-7-아민

[2615] 25mL 환저 플라스크에 N-(3-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-((4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메틸)피리딘-2-일)이소퀴놀린-7-아민(150mg, 0.201mmol) 및 5% TfOH-TFA(5mL)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 70°C에서 30분 동안 교반하고 실온으로 냉각시켰다. 고진공에서 TFA를 제거한 후, 상기 잔류물을 포화 NaHCO₃로 처리하고, 상기 수득된 현탁액을 여과하여 상기 미정제 생성물을 황색 고체로서 제공하였다. 공기 건조시킨 후, 상기 고체를 MeOH-DCM-에테르로 처리하고 여과하여 N-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-((4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메틸)피리딘-2-일)이소퀴놀린-7-아민(100mg, 98% 수율)을 황색 고체로서 제공하였다. m/z (ESI 양이온): 506(M+H)⁺. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 2.88(s, 3 H) 3.09 - 3.16(m, 4 H) 3.29 - 3.36(m, 7 H) 3.56(s, 2 H) 7.74(d, J=5.67 Hz, 1 H) 7.83(br s, 1 H) 7.93(d, J=8.80

Hz, 2 H) 8.07(dd, J=8.90, 2.05 Hz, 1 H) 8.36(d, J=5.67 Hz, 1 H) 8.40(d, J=2.15 Hz, 1 H) 8.79(d, J=2.35 Hz, 1 H) 8.87(d, J=1.56 Hz, 1 H) 9.21(s, 1 H) 12.42(s, 1 H).

[2616] 실시예 327: 4-(5-(1-아미노에틸)-2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민



[2617]

[2618] 단계 1. 1-(5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)에탄올

[2619] 150mL 환저 플라스크에 DCM(10mL)-MeOH(10mL) 중의 1-(5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)에탄올(1g, 1.640mmol) 및 나트륨 보로하이드라이드(0.06g, 1.640mmol)를 첨가하였다. 상기 현탁액을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 상기 용액을 포화 NH₄Cl로 퀀칭시키고 상기 수성상을 DCM(3x)으로 추출하며, 상기 조합된 유기 상을 MgSO₄ 상에서 건조시키고 진공에서 농축시켜 1-(5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)에탄올(0.9g, 90% 수율)을 황색 고체로서 제공하였다. m/z(ESI 양이온) m/z: 612(M+H)⁺. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1.36(d, J=6.46 Hz, 3 H) 2.57(s, 3 H) 3.74(s, 3 H) 3.91(s, 3 H) 4.75(dd, J=6.26, 4.50 Hz, 1 H) 4.83(d, J=12.32 Hz, 4 H) 5.25(d, J=4.30 Hz, 1 H) 6.82 - 6.97(m, 4 H) 7.19 - 7.35(m, 4 H) 7.98 - 8.14(m, 2 H) 8.30(d, J=2.35 Hz, 1 H) 8.78(d, J=2.35 Hz, 1 H) 11.68(s, 1 H).

[2620] 단계 2. 4-(5-(1-아지도에틸)-2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민

[2621] 유리 마이크로파 반응 용기에 톨루엔(15mL) 중의 1-(5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)에탄올(0.9g, 1.635mmol)을 채웠다. 상기 반응관을 불활성 대기하에 밀봉하였다. 상기 현탁액에 디페닐 아지도포스페이트(0.9mL, 4.2mmol) 및 1,8-디아자비사이클로[5.4.0]운데크-7-엔(0.64mL, 4.3mmol)을 혼조합하고, 상기 용액을 16시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 EtOAc로 희석하고 포화 NH₄Cl 및 염수로 세척하며 진공하에 농축시켜 4-(5-(1-아지도에틸)-2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(1.1g, 92% 순도, 100% 수율)을 황색 고체로서 제공하고, 이를 추가의 정제 없이 후속 단계에서 사용하였다. MS(ESI 양이온) m/z: 637(M+1).

[2622] 단계 3. 4-(5-(1-아미노에틸)-2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민

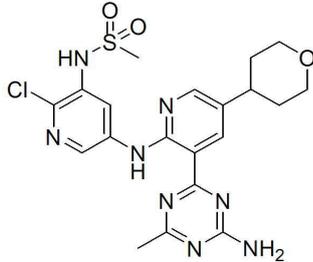
[2623] 50mL 환저 플라스크에 THF(10mL) 중의 4-(5-(1-아지도에틸)-2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(1g, 1.571mmol)을 첨가하였다. 질소 보호하에, 10% Pd-C(0.5g)를 혼조합하고, 상기 현탁액을 수소 별론하에 16시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 셀라이트®(규조토) 패드를 통해 여과하고, 상기 패드를 EtOAc로 세척하며, 상기 여과물을 진공에서 농축시켜 4-(5-(1-아미노에틸)-2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(0.8g, 83% 수율)을 흑색 고체로서 제공하였다. m/z(ESI 양이온) m/z: 611(M+H)⁺.

[2624] 단계 4. 4-(5-(1-아미노에틸)-2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민

[2625] 25mL 환저 플라스크에 4-(5-(1-아미노에틸)-2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(150mg, 0.246mmol) 및 7% TfOH-TFA(5mL)를 첨가하였다. 상기

용액을 70℃에서 20분 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 0℃로 냉각시키고 10N NaOH로 중화시켰다. 상기 수득된 현탁액을 여과하여 4-(5-(1-아미노에틸)-2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(80mg, 88% 수율)을 황색 고체로서 제공하였다. m/z(ESI 양이온): 371(M+H)⁺. ¹H NMR 400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.07(d, J=6.26 Hz, 3 H) 1.75(br s, 2 H) 2.23(s, 3 H) 3.81-3.86(m, 1 H) 7.60(d, J=61.62 Hz, 2 H) 8.09 - 8.25(m, 3 H) 8.61(s, 1 H) 11.68(s, 1 H).

[2626] 실시예 328: N-(5-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)피리딘-2-일아미노)-2-클로로피리딘-3-일)메탄설폰아미드.



[2627]

[2628] 단계 1. 4-(5-(3,6-디하이드로-2H-피란-4-일)-2-플루오로피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민

[2629] 디옥산(8mL) 중의 2-(3,6-디하이드로-2H-피란-4-일)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(320mg, 1.523mmol)(공급원: Frontier Scientific), 4-(5-클로로-2-플루오로피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(600mg, 1.250mmol), 탄산칼륨(400mg, 2.89mmol) 및 Amphos-PdCl₂(50mg, 0.071mmol)의 혼합물을 아르곤으로 5분 동안 스파징하였다. 상기 혼합물을 질소하에 110℃에서 가열하였다. 14시간 후, x-phos 및 Pd₂dba₃(각각 40 mg)을 첨가하였다. 3시간 후, 추가의 x-phos, Pd₂dba₃ 및 보론산 에스테르를 첨가하였다. 16시간 후, 상기 혼합물을 실온으로 냉각시키고 EtOAc(40mL) 및 물(20mL)에 분배하였다. 상기 수성 상을 EtOAc로 1회 추출하였다. 상기 조합된 유기 상을 물(3x)로 세척하고 Na₂SO₄ 상에서 건조시키며 농축시켰다. 상기 잔류물을 실리카 겔(5 내지 30% EtOAc) 상에서 정제하였다. 상기 탈염소화 분획이 제1 주요 피크로서 나타난 후, 상기 생성물이 다음 주요 피크로서 나타났다. 상기 생성물을 분홍색 고체(130mg)로서 수집하였다. m/z(ESI, 양이온): 528.2(M+H)⁺. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 2.49 - 2.58(m, 5 H) 3.79(s, 3H) 3.91(s, 3 H) 3.95(t, J=5.38 Hz, 2 H) 4.31 - 4.36(m, 2 H) 4.82(d, J=8.61 Hz, 4 H) 6.20(br. s., 1 H) 6.86(dd, J=11.15, 8.61 Hz, 4 H) 7.22(d, J=6.85 Hz, 4 H) 8.31(d, J=1.96 Hz, 1 H) 8.50(dd, J=9.00, 2.54 Hz, 1 H).

[2630] 단계 2. 4-(2-플루오로-5-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민

[2631] 단계 1로부터의 고체 4-(5-(3,6-디하이드로-2H-피란-4-일)-2-플루오로피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(130mg, 0.246mmol)을 THF(30mL) 중에 용해시키고 탄소상 수산화팔라듐(20%, 80mg)과 혼합시켰다. 상기 혼합물을 진공을 통해 수소로 퍼징하고/역충전(3x)시키며, 수소 별분하에 교반하였다. 15분 후, 상기 혼합물을 약 50℃로 2시간 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 실온으로 냉각시키고 셀라이트®(규조토)의 패드를 통해 여과시켰다. 상기 여과물을 황색 필름으로 농축시켰다. m/z(ESI, 양이온): 530.2(M+H)⁺.

[2632] 단계 3. 4-(2-플루오로-5-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민

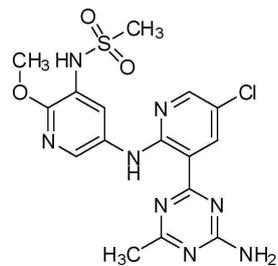
[2633] 단계 2로부터의 미정제 생성물을 TFA(2500μl, 32.4mmol) 중에 용해시켰다. TfOH(50μl, 0.563mmol)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 66℃에서 가열하였다. 16시간 후, 상기 잔류물을 Na₂CO₃(포화)의 냉각 용액에 옮기고 DCM으로 추출하였다. 상기 유기 상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 농축시켰다. 상기 잔류물을 실리카(EtOAc 중의 1 내지 5% MeOH) 상에서 정제시켜 상기 생성물을 황색 고체(55mg, 77%)로서 수득하였다. 상기 물질을 톨루엔과 혼합하고 농축 건조시킨 후 사용하였다. m/z(ESI, 양이온): 290.1(M+H)⁺. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.77 - 1.95(m, 4 H) 2.55(s, 3 H) 2.83 - 2.96(m, 1 H) 3.56(td, J=11.40, 2.84 Hz, 2 H) 4.07 - 4.18(m, 2

H) 5.82(br. s., 2 H, NH₂) 8.20(s, 1 H) 8.39(dd, J=9.00, 2.54 Hz, 1 H).

[2634] 단계 4. N-(5-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-(테트라하이드로2H-피란-4-일)피리딘-2-일아미노)-2-클로로 피리딘-3-일)메탄설폰아미드

[2635] 병용 중에서 냉각시킨 무수 DMF(1mL) 중의 N-(5-아미노-2-클로로피리딘-3-일)메탄설폰아미드(60mg, 0.271mmol) 및 4-(2-플루오로-5-(테트라하이드로2H-피란-4-일)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(55mg, 0.190mmol)의 용액에 고체 NaHMDS(210mg, 1.088mmol)를 질소하에 첨가하였다. 상기 생성된 오렌지색 혼합물을 냉각시키면서 교반하였다. 1.5시간 후, HCl(5N, 0.25mL, 1.25mmol)을 상기 혼합물에 첨가하였다. 상기 생성된 혼합물을 물(5mL)로 희석시키며 HCl(5N)로 산성화시켜 pH 약 5가 되게 하였다. 상기 생성된 슬러리를 여과하고 물(3x3mL)로 세척하였다. 상기 고체를 EtOAc로 세척하여 상기 생성물을 갈색 고체로서 수득하였다. 상기 모액을 실리카 겔(EtOAc 중의 0-5% MeOH) 상에서 크로마토그래피하여 추가의 생성물을 수득하였다. 상기 조합된 생성물은 약 30mg(32%)이었다. m/z(ESI, 양이온): 491.1(M+H)⁺. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.60 - 1.82(m, 4 H) 2.46(s, 3 H) 2.84(t, J=11.35 Hz, 1 H) 3.12(s, 3 H) 3.46(t, J=10.76 Hz, 2 H) 3.97(d, J=12.13 Hz, 2 H) 7.78(br. s., 1 H) 7.92(br. s., 1 H) 8.33(s, 1 H) 8.64(d, J=3.33 Hz, 2 H) 8.72(s, 1 H) 9.64(br. s., 1 H) 12.17(s, 1 H).

[2636] 실시예 329: N-(5-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로피리딘-2-일아미노)-2-메톡시피리딘-3-일)메탄설폰아미드



[2637] 단계 1. 4-(5-클로로-2-플루오로피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민

[2639] 20mL 마이크로파 반응관에 EtOH(12mL) 및 물(1.2mL) 중의 4-클로로-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(실시예 9, 1.00g, 6.94mmol), 5-클로로-2-플루오로피리딘-3-일보론산(공급원: Combi-Blocks, 1.62g, 9.22mmol), 칼륨 아세테이트(공급원: Aldrich, 2.07g, 21.1mmol) 및 Am-Phos(공급원: Aldrich, 0.247g, 0.349mmol)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 5분 동안 아르곤을 통해 버블링시킴으로써 탈기시켰다. 상기 반응관을 마이크로파 반응기(공급원: Biotage)에서 100℃에서 20분 동안 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 물(100mL) 및 1% NH₄OH(60mL)를 함유하는 클로로포름 중의 25% IPA에 분배하였다. 상기 수성 상을 1% NH₄OH(2x50mL)를 함유하는 클로로포름 중의 25% IPA로 추출하였다. 상기 조합된 유기 상들을 포화 수성 염화나트륨(40mL)으로 세척하였다. 상기 유기 상을 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하며 진공에서 농축시켰다. 상기 잔류물에 DCM을 첨가하여 침전물을 형성시켰다. 상기 고체를 여과를 통해 수집하고 MeOH로 세척하여 4-(5-클로로-2-플루오로피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(0.937g)을 담황색 분말로서 수득하였다. 상기 여과물 및 세척물을 조합하고 농축시킨 다음, 컬럼 크로마토그래피(용출제: CHCl₃ 중의 iPrOH(10% NH₄OH 함유) 0.25% 내지 6.25%)에 의해 정제된 후, MeOH로 세척하여 추가의 생성물(0.149g)을 백색 고체로서 수득하였다. 총 수율은 1.08g(65%)이었다. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.54(dd, J=8.02, 2.74 Hz, 1 H) 8.46 - 8.51(m, 1 H) 7.73(s, 2 H) 2.37(s, 3 H). m/z(ESI, 양이온) m/z: 240.1(M+H)⁺.

[2640] 단계 2. N-(5-브로모-2-메톡시피리딘-3-일)메탄설폰아미드

[2641] 20mL 신틸레이션 바이알에 5-브로모-3-요오도-2-메톡시피리딘(공급원: Alfa Aesar, 2.02g, 6.43mmol), 메탄설폰아미드(공급원: Fluka, 0.645g, 6.78mmol), 구리(I) 요오다이드(Strem, 0.122g, 0.643mmol), 탄산세슘(공급원: Aldrich, 5.27g, 16.1mmol) 및 물(0.60mL, 33.3mmol)을 DMF(6mL) 내로 혼합하였다. 상기 반응 혼합물을 105℃에서 밤새 교반하였다. 이어서, 상기 혼합물을 마이크로파 반응기(공급원: Biotage)에서 120℃에서 30분

동안 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 트리스-HCl 버퍼(1M, pH 7.0)(20mL) 및 EtOAc(20mL)에 분배하였다. 상기 수성 상을 EtOAc(2x20mL)로 추출하였다. 상기 조합된 유기 상들을 포화 수성 NaCl(40mL)로 세척하였다. 상기 유기 상을 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하며 진공에서 농축시켜 상기 미정제 생성물을 수득하고, 이를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(100g, 용출제: 헥산 중의 EtOAc 0% 내지 50%)에 의해 정제하여 N-(5-브로모-2-메톡시피리딘-3-일)메탄설폰아미드(1.06g, 59% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.97(d, J=2.19 Hz, 1 H) 7.90(d, J=2.19 Hz, 1 H) 6.72(br. s., 1 H) 4.00(s, 3 H) 3.04(s, 3 H). m/z(ESI, 양이온): 280.8, 282.8 [M+1, M+3].

[2642] 단계 3. N-(5-(디페닐메틸렌아미노)-2-메톡시피리딘-3-일)메탄설폰아미드

[2643] 5mL 마이크로파 반응관에 DMF(3mL) 중의 N-(5-브로모-2-메톡시피리딘-3-일)메탄설폰아미드(0.208g, 0.739mmol), 크산트포스(공급원: Acros, 0.044g, 0.077mmol), Pd₂dba₃(공급원: Aldrich, 0.034g, 0.037mmol), NaOtBu(공급원: Aldrich, 0.178g, 1.85mmol) 및 디페닐메탄이민(공급원: Aldrich, 0.130mL, 0.776mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합물은 5분 동안 아르곤을 버블링시킴으로써 탈기시켰다. 상기 반응관을 마이크로파 반응기(공급원: Biotage)에서 120°C에서 30분 동안 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 트리스-HCl 버퍼(1M, pH 7.0)(20mL) 및 EtOAc(10mL)에 분배하였다. 상기 수성 상을 EtOAc(20mL)로 추출하였다. 상기 조합된 유기 상들을 포화 수성 염화나트륨(20mL)으로 세척하였다. 상기 유기 상을 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하며 진공에서 농축시켰다. 상기 미정제 생성물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(50g, 용출제: 헥산 중의 EtOAc 20% 내지 80%)에 의해 정제하여 N-(5-(디페닐메틸렌아미노)-2-메톡시피리딘-3-일)메탄설폰아미드(0.109g, 39% 수율)를 담황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.69 - 7.74(m, 2 H) 7.53(d, J=2.35 Hz, 1 H) 7.46 - 7.51(m, 1 H) 7.38 - 7.44(m, 2 H) 7.30 - 7.36(m, 3 H) 7.12 - 7.18(m, 3 H) 6.60(s, 1 H) 3.94(s, 3 H) 2.69(s, 3 H).

[2644] 단계 4. N-(5-아미노-2-메톡시피리딘-3-일)메탄설폰아미드

[2645] 150mL 환저 플라스크에 N-(5-(디페닐메틸렌아미노)-2-메톡시피리딘-3-일)메탄설폰아미드(0.100g, 0.262mmol) 및 1 N 염산(0.30mL, 0.30mmol)을 THF(2mL) 내로 혼합하였다. 상기 황색 혼합물을 실온에서 20분 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 트리스-HCl 버퍼(1M, pH 7.0)(10mL) 및 EtOAc(10mL)에 분배하였다. 상기 수성 상을 EtOAc(10mL)로 추출하였다. 상기 수성 상을 pH 약 5로 산성화시키고, 상기 수성 상을 EtOAc(10mL)로 추출하였다.

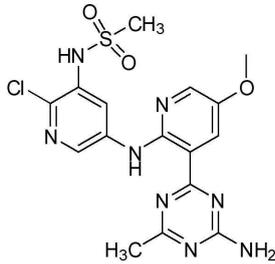
[2646] 상기 조합된 유기 상들을 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하며 진공에서 농축시켰다. 상기 미정제 생성물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(25g, 용출제: 헥산 중의 EtOAc 50% - 100%)에 의해 정제하여 N-(5-아미노-2-메톡시피리딘-3-일)메탄설폰아미드(0.028g, 49% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.43(d, J=2.54 Hz, 1 H) 7.27(d, J=2.74 Hz, 1 H) 6.66(br. s., 1 H) 3.93(s, 3 H) 3.46(br. s., 2 H) 2.99(s, 3 H). m/z(ESI, 양이온) 218.0(M+H)⁺.

[2647] 단계 5. N-(5-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로피리딘-2-일아미노)-2-메톡시피리딘-3-일)메탄설폰아미드.

[2648] 5mL 마이크로파 바이알 내의 DMF(1mL) 중의 N-(5-아미노-2-메톡시피리딘-3-일)메탄설폰아미드(단계 4, 0.028g, 0.13mmol) 및 4-(5-클로로-2-플루오로피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(단계 1, 0.0364g, 0.152mmol)의 교반된 용액에 NaHMDS(공급원: Aldrich, THF 중의 1M, 0.52mL, 0.52mmol)를 0°C에서 한 방울씩 첨가하였다. 상기 용액을 0°C에서 1.5시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 포화 NH₄Cl(15mL) 내로 붓고 교반하였다. 상기 생성된 고체를 여과를 통해 수집하였다. 상기 미정제 생성물을 페노메덱스, 줘니 NX 5_μm C18 150 x 30mm 컬럼(10분 내에 0.1% TFA 함유 10% - 90% CH₃CN/0.1% TFA 함유 H₂O)을 사용하는 제조용 HPLC에 의해 정제하였다. 상기 상응하는 분획들을 합하여 농축시켰다. 포화 NaHCO₃을 상기 잔류물에 첨가하고 초음파 처리하였다. 상기 생성된 황색 고체를 수집하고 물로 세척하며 MeOH로 세척하여 5N-(5-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로피리딘-2-일아미노)-2-메톡시피리딘-3-일)메탄설폰아미드(12.9mg, 23% 수율)를 밝은 황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.76(s, 1 H) 9.27(s, 1 H) 8.72(d, J=2.54 Hz, 1 H) 8.32(dd, J=10.47, 2.45 Hz, 2 H) 8.09(d, J=2.15 Hz, 1 H) 7.77 - 8.01(m, 2 H) 3.91(s, 3

H) 3.05(s, 3 H) 2.44(s, 3 H). m/z(ESI, 양이온): 436.9(M+H)⁺.

[2649] 실시예 330: N-(5-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-메톡시피리딘-2-일아미노)-2-클로로피리딘-3-일)메탄설폰아미드



[2650]

[2651] 단계 0. N-(5-브로모-2-클로로피리딘-3-일)-N-(메틸설포닐)메탄설폰아미드

[2652] 150mL 환저 플라스크 내의 피리딘(20mL) 중의 5-브로모-2-클로로피리딘-3-아민(3.04g, 14.7mmol)의 교반된 용액에 메탄설포닐 클로라이드(2.83mL, 36.6mmol)를 0°C에서 한 방울씩 첨가하였다. 상기 방울을 제거하고, 상기 담갈색 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 물(100mL)을 첨가하면, 상기 침전물이 형성되었다. 상기 혼합물을 실온에서 교반하여 덩어리를 파괴하였다. 상기 크림색 고체를 여과를 통해 수집하고 물로 몇회 세척한 다음 공기 건조시켜 N-(5-브로모-2-클로로피리딘-3-일)-N-(메틸설포닐)메탄설폰아미드(5.16g, 96.9% 수율)를 크림색 분말로서 수득하였다. ¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.65(s, 6 H), 8.69(d, J=2.3 Hz, 1 H), 8.75(d, J=2.3 Hz, 1 H). m/z(ESI, 양이온) : 362.8 [M+H]⁺.

[2653] 단계 1. N-(2-클로로-5-(디페닐메틸렌아미노)피리딘-3-일)메탄설폰아미드

[2654] 20mL 마이크로파 반응관에 DMF(10mL) 중의 N-(5-브로모-2-클로로피리딘-3-일)-N-(메틸설포닐)메탄설폰아미드(단계 0) 1.11g, 3.04mmol), 크산트포스(0.179g, 0.308mmol), NaOtBu(1.18g, 12.3mmol), Pd₂dba₃(0.139g, 0.152mmol) 및 디페닐메탄아민(0.62mL, 3.7mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합물은 10분 동안 아르곤을 버블링시킴으로써 탈기시켰다. 상기 반응관을 이니셔이터 마이크로파 반응기(공급원: Biotage)에서 120°C에서 30분 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 트리소-HCl 버퍼(1M, pH 7.0)(80mL) 및 EtOAc(50mL)에 분배하였다. 상기 수성 상을 EtOAc(2x60mL)로 추출하였다. 상기 조합된 유기 상들을 물(200mL) 및 포화 수성 염화나트륨(150mL)으로 세척하였다. 상기 유기 상을 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하며 진공에서 농축시켰다. 상기 미정제 생성물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(100g, 용출제: 헥산 중의 EtOAc 0% 내지 50%)에 의해 정제하여 N-(2-클로로-5-(디페닐메틸렌아미노)피리딘-3-일)메탄설폰아미드(0.90g, 77% 수율)를 담갈색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.72 - 7.77(m, 3 H) 7.50 - 7.56(m, 1 H) 7.43(t, J=7.53 Hz, 2 H) 7.32 - 7.37(m, 3 H) 7.28 - 7.31(m, 1 H) 7.11 - 7.16(m, 2 H) 6.66(s, 1 H) 2.78(s, 3 H).

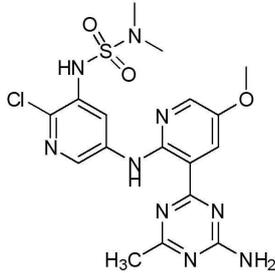
[2655] 단계 2. N-(5-아미노-2-클로로피리딘-3-일)메탄설폰아미드

[2656] 1L 환저 플라스크에 N-(2-클로로-5-(디페닐메틸렌아미노)피리딘-3-일)메탄설폰아미드(0.90g, 2.3mmol) 및 1 N 염산(2.5mL, 2.5mmol)을 THF(10mL) 내로 혼합하였다. 상기 혼합물을 실온에서 20분 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 포화 수성 중탄산나트륨(40mL) 및 EtOAc(30mL)에 분배하였다. 상기 수성 상을 EtOAc(30mL)로 추출하였다. 상기 조합된 유기 상들을 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하며 진공에서 농축시켜 0.586g의 갈색 잔류물을 수득하였다. 상기 물질을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(25g, 용출제: 헥산 중의 EtOAc 30% 내지 100%)에 의해 정제하여 0.144g의 담황색 고체를 수득하였다. 원래의 수성 상의 pH를 pH 약 5로 조절하고 EtOAc로 추출하여 0.34g의 추가의 미정제 생성물을 수득하고, 이를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(25g, 용출제: 헥산 중의 EtOAc 40% 내지 100%)에 의해 정제하여 0.275g의 백색 결정질 고체를 제공하여 총 0.419g의 N-(5-아미노-2-클로로피리딘-3-일)메탄설폰아미드(81% 수율)를 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.34(s, 1 H) 7.56(d, J=2.54 Hz, 1 H) 7.08(d, J=2.54 Hz, 1 H) 5.64(s, 2 H) 3.04(s, 3 H). m/z(ESI, 양이온) : 221.9(M+H)⁺.

- [2657] 단계 3. 2-플루오로-5-메톡시피리딘
- [2658] 20mL 마이크로파 바이알에 6-플루오로피리딘-3-올(공급원: Alfa Aesar, 1.04g, 9.18mmol), 탄산칼륨(1.90g, 13.8mmol) 및 메틸 요오다이드(공급원: Aldrich, 0.689mL, 11.0mmol)를 DMF(6mL) 내로 혼합하였다. 상기 갈색 혼합물을 45°C에서 2.5시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 물로 희석하고, 상기 수성 상을 EtOAc(3x20mL)로 추출하였다. 상기 조합된 유기 상들을 포화 수성 염화나트륨(30mL)으로 세척하였다. 상기 유기 상을 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하며 진공에서 농축시켜 2-플루오로-5-메톡시피리딘(1.08g, 92% 수율)을 담갈색 오일로서 수득하였다. 상기 물질을 추가의 정제 없이 후속 단계에서 사용하였다. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.79 - 7.85(m, 1 H) 7.33(td, J=6.02, 3.23 Hz, 1 H) 6.86(dd, J=8.90, 3.42 Hz, 1 H) 3.85(s, 3 H). m/z(ESI, 양이온):128.1(M+H)⁺.
- [2659] 단계 4. 2-플루오로-5-메톡시피리딘-3-일보론산
- [2660] 100mL 환저 플라스크에 디이소프로필아민(공급원: Aldrich, 1.40mL, 9.99mmol)을 THF(6mL) 내로 용해시켰다. nBuLi(공급원: Aldrich, 헥산 중의 2.5M, 3.60mL, 8.99mmol)를 0°C에서 서서히 첨가하였다. 상기 혼합물을 0°C에서 30분 동안 교반한 다음, -78°C로 냉각시켰다. 4mL의 THF 중의 2-플루오로-5-메톡시피리딘(0.520g, 4.09mmol)을 서서히 첨가하고, 상기 혼합물을 상기 온도에서 40분 동안 교반하였다. 총 4mL의 THF 중의 트리이소프로필 보레이트(공급원: Aldrich, 2.07mL, 8.99mmol)를 서서히 첨가하고, 상기 혼합물을 -78°C에서 5분 동안 교반하였다. 상기 냉각 욕을 제거하고, 상기 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 1N NaOH(20mL)를 상기 혼합물에 첨가하여 상기 반응물을 키팅하였다. 상기 층들을 분리시키고, 상기 수성 상을 5N HCl로 처리하여 상기 pH를 약 5로 조정하였다. 상기 수성 상을 EtOAc(2x20mL)로 추출하였다. 상기 조합된 유기 상들을 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하며 진공에서 농축시켜 0.593g의 황갈색 고체를 수득하였다. 상기 물질을 추가의 정제 없이 후속 단계에서 사용하였다.
- [2661] 단계 5. 4-(2-플루오로-5-메톡시피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민
- [2662] 20mL 마이크로파 반응관에 EtOH(10mL) 및 물(1mL) 중의 4-클로로-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(실시에 9, 1.02g, 7.05mmol), 2-플루오로-5-메톡시피리딘-3-일보론산(1.67g, 9.77mmol), Am-Phos(공급원: Aldrich, 0.255g, 0.360mmol) 및 칼륨 아세테이트(공급원: Aldrich, 2.11g, 21.5mmol)를 첨가하였다. 상기 혼합물은 5분 동안 아르곤을 버블링시킴으로써 탈기시켰다. 상기 반응관을 마이크로파 반응기(공급원: Biotage)에서 100°C에서 20분 동안 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 물(200mL) 및 EtOAc(200mL)에 분배하였다. 층들을 분리시키고, 불용성 물질을 수집하였다(침전물 1). 상기 수성 상을 클로로포름(3x100mL) 중의 10% 이소프로판올로 추가로 추출하였다. 각각의 유기 상을 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하며 진공에서 농축시켰다. 상기 미정제 생성물에 DCM을 첨가하면, 침전물이 형성되고, 상기 고체를 여과에 의해 수집하였다. 상기 제1 침전물(침전물 1) 및 추출로부터의 상기 고체는 모두 바람직한 생성물(1.17g, 70.3%)이었다. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.08(dd, J=7.53, 3.23 Hz, 1 H) 7.97(dd, J=3.03, 1.86 Hz, 1 H) 5.47(br. s., 2 H) 3.92(s, 3 H) 2.54(s, 3 H). m/z(ESI, 양이온):236.0(M+H)⁺.
- [2663] 단계 6. N-(5-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-메톡시피리딘-2-일아미노)-2-클로로피리딘-3-일)메탄설폰아미드
- [2664] 5mL 마이크로파 바이알에, 4-(2-플루오로-5-메톡시피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(0.0550g, 0.234mmol) 및 N-(5-아미노-2-클로로피리딘-3-일)메탄설폰아미드(단계 2, 0.0579g, 0.261mmol)를 DMF(1mL) 내로 용해시켰다. NaHMDS(공급원: Aldrich, THF 중의 1M, 0.935mL, 0.935mmol)를 0°C에서 서서히 첨가하고, 상기 암적색 혼합물을 상기 온도에서 40분 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 포화 NH₄Cl(20mL) 내로 붓고 5분 동안 교반하였다. 상기 생성된 고체를 여과를 통해 수집하고 물로 세척하며, 페노메닉스 겔니 5μm C18 100 x 30mm 컬럼(10분 내에 0.1% TFA 함유 1% - 90% CH₃CN/0.1% TFA 함유 H₂O)을 사용하여 제조용 HPLC에 의해 정제하였다. 상기 분획들을 합하여 농축시켰다. 상기 잔류물을 포화 NaHCO₃ 내로 취하였다. 상기 수성 pH를 pH 4-5로 조정하고, 상기 생성된 고체를 수집하여 N-(5-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-메톡시피리딘-2-일아미노)-2-클로로피리딘-3-일)메탄설폰아미드(0.0146g, 14% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.97(br. s., 1 H) 9.62(br. s., 1 H) 8.61(d, J=14.08 Hz, 2 H) 8.41(br.

s., 1 H) 8.20(br. s., 1 H) 7.68 - 8.09(m, 2 H) 3.86(br. s., 3 H) 3.13(br. s., 3 H) 2.45(br. s., 3 H).
m/z(ESI, 양이온) m/z: 436.9(M+H)⁺.

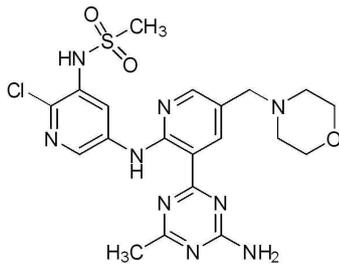
[2665] 실시예 331: N'-(5-((3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-메톡시-2-피리디닐)아미노)-2-클로로-3-피리디닐)-N,N-디메틸설파미드



[2666]

[2667] 5mL 마이크로파 바이알 내의 DMF(1mL) 중의 N'-(5-아미노-2-클로로-3-피리디닐)-N,N-디메틸설파미드(실시예 384, 단계 2, 0.0697g, 0.278mmol) 및 4-(2-플루오로-5-메톡시피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(실시예 330, 단계 5, 0.0595g, 0.253mmol)의 교반된 용액에, NaHMDS(공급원: Aldrich, THF 중의 1M, 1.02mL, 1.02mmol)를 0°C에서 한 방울씩 첨가하였다. 상기 압착액 용액을 상기 온도에서 45분 동안 교반하였다. 포화 NH₄Cl(0.2mL)을 첨가하여 상기 반응물을 킨칭하였다. 상기 반응 혼합물을 포화 NH₄Cl(20mL) 내로 붓고, 상기 혼합물을 5분 동안 교반하였다. 상기 생성된 갈색 침전물을 수집하고, 상기 미정제 생성물을 페노메넥스, 잼니 NX 5_μm C18 150 x 30mm 컬럼(10분 내에 0.1% TFA 함유 1% - 90% CH₃CN/0.1% TFA 함유 H₂O)을 사용하는 제조용 HPLC에 의해 정제하였다. 상기 상응하는 분획들을 수집하고 진공에서 농축시켰다. 상기 잔류물을 수집하고 물 및 소량의 MeOH로 세척하여 N'-(5-((3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-메톡시-2-피리디닐)아미노)-2-클로로-3-피리디닐)-N,N-디메틸설파미드(0.0240g, 20% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.00(br. s., 1 H) 9.53(br. s., 1 H) 8.77(br. s., 1 H) 8.52(br. s., 1 H) 8.35 - 8.46(m, 1 H) 8.19(br. s., 1 H) 7.71 - 8.03(m, 2 H) 3.86(br. s., 3 H) 2.79(br. s., 6 H) 2.46(br. s., 3 H). m/z(ESI, 양이온) m/z: 466.0(M+H)⁺.

[2668] 실시예 332: N-(5-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-(모르폴리노메틸)피리딘-2-일아미노)-2-클로로 피리딘-3-일)메탄설폰아미드



[2669]

[2670] 단계 1. 4-(2-플루오로-5-(모르폴리노메틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민

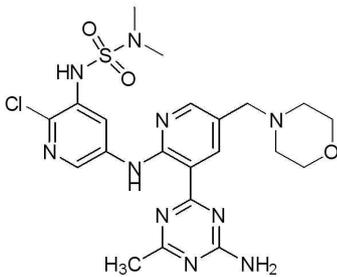
[2671] 20mL 마이크로파 반응관에 EtOH(10mL) 및 물(1mL) 중의 2-플루오로-5-(모르폴리노메틸)피리딘-3-일보르산(실시예 129, 단계 3)(2.00g, 8.33mmol), 4-클로로-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(실시예 9, 0.501g, 3.47mmol), Am-Phos(공급원: Aldrich, 0.124g, 0.175mmol) 및 칼륨 아세테이트(공급원: Aldrich, 1.14g, 11.6mmol)를 첨가하였다. 상기 혼합물은 10분 동안 아르곤을 버블링시킴으로써 탈기시켰다. 상기 반응관을 마이크로파 반응기(공급원: Biotage)에서 100°C에서 20분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 불용성 물질을 여과를 통해 제거하였다. 상기 여과물을 포화 수성 염화나트륨(60mL) 및 클로로포름 중의 10% 이소프로판올(60mL)에 분배하였다. 상기 수성 상을 클로로포름 중의 10% 이소프로판올(2x60mL)로 추출하였다. 상기 조합된 유기 상들을 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하며 진공에서 농축시켰다. 상기 미정제 생성물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(100g, 용출제: CHCl₃ 중의 iPrOH 0% 내지 25%)에 의해 정제하여 4-(2-플루오로-5-(모르폴리노메틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(0.27g, 26% 수율)을 백색 발포체로서 수득하였다. ¹H

NMR(400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.46(dd, $J=9.00, 2.35$ Hz, 1 H) 8.27(s, 1 H) 5.83(br. s., 2 H) 3.70 - 3.75(m, 4 H) 3.56(s, 2 H) 2.54(s, 3 H) 2.44 - 2.50(m, 4 H). m/z (ESI, 양이온): 305.0(M+H)⁺.

[2672] 단계 2. N-(5-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-(모르폴리노메틸)피리딘-2-일아미노)-2-클로로피리딘-3-일)메탄설폰아미드

[2673] 5mL 마이크로파 바이알 내의 DMF(1mL) 중의 4-(2-플루오로-5-(모르폴리노메틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(0.0602g, 0.198mmol) 및 N-(5-아미노-2-클로로피리딘-3-일)메탄설폰아미드(실시예 330, 단계 2, 0.0494g, 0.223mmol)의 교반된 용액에, NaHMDS(공급원: Aldrich, THF 중의 1M, 0.80mL, 0.80mmol)를 0°C에서 한 방울씩 첨가하였다. 상기 혼합물을 0°C에서 45분 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 포화 수성 염화암모늄(30mL) 및 클로로포름 중의 25% 이소프로판올(20mL)에 분배하였다. 상기 수성 상을 pH 약 3 내지 4로 산성화시킨 다음, 클로로포름 중의 25% 이소프로판올(2x30mL)로 추출하였다. 상기 조합된 유기 상들을 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하며 진공에서 농축시켜 갈색 잔류물을 수득하였다. 상기 잔류물에 MeOH를 첨가하면, 갈색 침전물이 형성되었다. 상기 고체를 여과를 통해 수집하고 MeOH로 세척하여 N-(5-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-(모르폴리노메틸)피리딘-2-일아미노)-2-클로로피리딘-3-일)메탄설폰아미드(0.0774g, 77% 수율)를 황갈색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.26(s, 1 H) 9.66(br. s., 1 H) 8.76(s, 1 H) 8.67(t, $J=2.45$ Hz, 2 H) 8.31(d, $J=1.56$ Hz, 1 H) 7.74 - 8.01(m, 2 H) 3.43 - 3.66(m, 6 H) 3.14(s, 3 H) 2.38 - 2.48(m, 7 H). m/z (ESI, 양이온): 505.9(M+H)⁺.

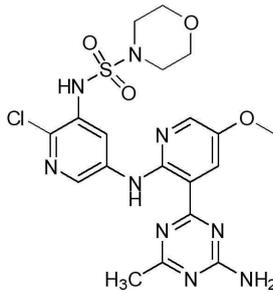
[2674] 실시예 333: N'-(5-((3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-(4-모르폴리닐메틸)-2-피리디닐)아미노)-2-클로로-3-피리디닐)-N,N-디메틸설파미드



[2675]

[2676] 5mL 마이크로파 바이알 내의 DMF(1mL) 중의 4-(2-플루오로-5-(모르폴리노메틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(실시예 384, 단계 2, 0.0614g, 0.202mmol) 및 N'-(5-아미노-2-클로로-3-피리디닐)-N,N-디메틸설파미드(KY, 0.050g, 0.199mmol)의 교반된 용액에 NaHMDS(공급원: Aldrich, THF 중의 1M, 0.80mL, 0.80mmol)를 0°C에서 한 방울씩 첨가하였다. 상기 혼합물을 0°C에서 45분 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 포화 수성 염화암모늄(30mL) 및 클로로포름 중의 25% 이소프로판올(20mL)에 분배하였다. 상기 수성 상을 pH 약 3 내지 4로 산성화시킨 다음, 클로로포름 중의 25% 이소프로판올(2x30mL)로 추출하였다. 상기 조합된 유기 상들을 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하며 진공에서 농축시켰다. 상기 미정제 생성물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(25g, 용출제: CHCl_3 중의 iPrOH 0% - 25%)에 의해 정제하여 N'-(5-((3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-(4-모르폴리닐메틸)-2-피리디닐)아미노)-2-클로로-3-피리디닐)-N,N-디메틸설파미드(0.0437g, 44% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.28(s, 1 H) 9.57(s, 1 H) 8.82(s, 1 H) 8.76(d, $J=2.35$ Hz, 1 H) 8.53(d, $J=2.35$ Hz, 1 H) 8.29(d, $J=2.35$ Hz, 1 H) 7.74 - 7.98(m, 2 H) 3.57(t, $J=4.21$ Hz, 4 H) 3.48(s, 2 H) 2.79(s, 6 H) 2.46(s, 3 H) 2.35 - 2.43(m, 4 H). m/z (ESI, 양이온): 535.0(M+H)⁺.

[2677] 실시예 334: N-(5-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-메톡시피리딘-2-일아미노)-2-클로로피리딘-3-일)모르폴린-4-설폰아미드



[2678]

[2679]

[2680]

단계 1. N-(2-클로로-5-(디에틸메틸렌아미노)피리딘-3-일)모르폴린-4-설펜아미드

20mL 마이크로파 반응관에 DMF(6mL) 중의 N-(5-브로모-2-클로로피리딘-3-일)모르폴린-4-설펜아미드(실시예 366, 단계 3) 0.510g, 1.43mmol), 크산트포스(0.0839g, 0.145mmol), Pd₂dba₃(0.0646g, 0.071mmol), NaOtBu(공급원: Aldrich, 0.418g, 4.35mmol) 및 디페닐메탄이민(공급원: Aldrich, 0.264mL, 1.57mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합물은 아르곤을 5분 동안 버블링시킴으로써 탈기시켰다. 상기 반응관을 마이크로파 반응기(공급원: Biotage)에서 120℃에서 30분 동안 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 포화 수성 염화암모늄(40mL) 및 EtOAc(40mL)에 분배하였다. 상기 수성 상을 EtOAc(2x40mL)로 추출하였다. 상기 조합된 유기 상들을 물(80mL) 및 포화 수성 염화나트륨(80mL)으로 세척하였다. 상기 유기 상을 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하며 진공에서 농축시켰다. 상기 미정제 생성물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(100g, 용출제: 헥산 중의 EtOAc 0% 내지 70%)에 의해 정제하여 N-(2-클로로-5-(디에틸메틸렌아미노)피리딘-3-일)모르폴린-4-설펜아미드를 2개의 분획(총 0.42g, 72% 수율)으로 황색 고체(0.26g) 및 담갈색 고체(0.21g)로 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.73(d, J=7.43 Hz, 2 H) 7.62(d, J=2.35 Hz, 1 H) 7.49 - 7.55(m, 1 H) 7.43(t, J=7.53 Hz, 2 H) 7.31 - 7.37(m, 4 H) 7.11 - 7.16(m, 2 H) 6.63(br. s., 1 H) 3.60 - 3.65(m, 4 H) 3.03 - 3.09(m, 4 H).

[2681]

[2682]

단계 2. N-(5-아미노-2-클로로피리딘-3-일)모르폴린-4-설펜아미드

N-(2-클로로-5-(디에틸메틸렌아미노)피리딘-3-일)모르폴린-4-설펜아미드의 2개의 배치(총 0.47g, 1.0mmol)를 2개의 150mL 환저 플라스크에 넣었다. 각각의 플라스크에 1N 염산(각각 0.6mL, 총 1.2mL) 및 3mL THF(각각 3mL, 총 6mL)를 첨가하였다. 실온에서 10분 동안 교반한 후, 상기 2개의 반응 혼합물을 조합하고 THF의 대부분을 진공에서 제거하며, 상기 잔류물을 포화 수성 염화암모늄(30mL) 및 클로로포름 중의 25% 이소프로판올(30mL)에 분배하였다. 상기 수성 상을 클로로포름 중의 25% 이소프로판올(2x20mL)로 추출하였다. 상기 조합된 유기 상들을 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하며 진공에서 농축시켰다. 상기 미정제 생성물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(25g, 용출제: CHCl₃ 중의 iPrOH 0% 내지 10%)에 의해 정제하여 N-(5-아미노-2-클로로피리딘-3-일)모르폴린-4-설펜아미드(0.233g, 77% 수율)을 담갈색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.64(d, J=2.74 Hz, 1 H) 7.30(d, J=2.74 Hz, 1 H) 6.68(br. s., 1 H) 3.83(br. s., 2 H) 3.66 - 3.71(m, 4 H) 3.22 - 3.27(m, 4 H). m/z(ESI, 양이온): 293.0(M+H)⁺.

[2683]

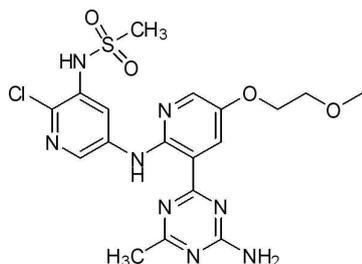
[2684]

단계 3. N-(5-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-메톡시피리딘-2-일아미노)-2-클로로피리딘-3-일)모르폴린-4-설펜아미드

5mL 마이크로파 바이알 내의 DMF(1mL) 중의 N-(5-아미노-2-클로로피리딘-3-일)모르폴린-4-설펜아미드(0.0819g, 0.280mmol) 및 4-(2-플루오로-5-메톡시피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(실시예 330 단계 5, 0.0621g, 0.264mmol)의 교반된 용액에, NaHMDS(공급원: Aldrich, THF 중의 1M, 1.06mL, 1.06mmol)를 0℃에서 한 방울씩 첨가하였다. 상기 혼합물을 0℃에서 45분 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 포화 수성 염화암모늄(30mL) 및 클로로포름(20mL) 중의 25% 이소프로판올에 분배하였다. 상기 수성 상을 pH 3 내지 4로 산성화한 다음, 클로로포름 중의 25% 이소프로판올(2x30mL)로 추출하였다. 상기 조합된 유기 상들을 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하고 진공에서 농축시켰다. 상기 미정제 생성물을 페노메넥스, 겐니 NX 5μm C18 150 x 30mm 컬럼(10분 내에 0.1% TFA 함유 1% - 90% CH₃CN/0.1% TFA 함유 H₂O)을 사용하는 제조용 HPLC에 의해 정제하였다. 상기 분획들을 수집하고, 상기 용매를 증발시켜 적색 고체를 수득하였다. 상기 고체를 트리스-HCl 버퍼(1M, pH 7.0) 및 CHCl₃ 중의 25% IPA에 분배하였다. 상기 수성 상을 pH 약 3으로 산성화한 다음, CHCl₃ 중의 25% IPA로 추출하였다. 상기 조합된 유기 상들을 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하며 진공에서 농축시켰다. 상기 물

질은 약 1mL의 DMSO 중에 용해시키고, 약 2mL의 물을 첨가하였다. 상기 생성된 고체를 여과를 통해 수집하고 막대한 양의 물로 세척하고 건조시켜 N-(5-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-메톡시피리딘-2-일아미노)-2-클로로피리딘-3-일)모르폴린-4-설폰아미드(0.015g, 11% 수율)를 암황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.01(br. s., 1 H) 9.73(br. s., 1 H) 8.79(br. s., 1 H) 8.52(br. s., 1 H) 8.38 - 8.47(m, 1 H) 8.18(br. s., 1 H) 7.76 - 7.99(m, 2 H) 3.86(br. s., 3 H) 3.57 - 3.66(m, 4 H) 3.09 - 3.21(m, 4 H) 2.45(br. s., 3 H). m/z(ESI, 양이온): 508.0(M+H)⁺.

[2685] 실시예 335: N-(5-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-(2-메톡시에톡시)피리딘-2-일아미노)-2-클로로피리딘-3-일)메탄설폰아미드



[2686]

[2687] 단계 1. 2-플루오로-5-(2-메톡시에톡시)피리딘

[2688]

20mL 마이크로파 바이알에, 6-플루오로피리딘-3-올(공급원: Alfa Aesar, 1.04g, 9.24mmol), 2-브로모에틸 메틸 에테르(공급원: Aldrich, 1.04mL, 11.1mmol) 및 탄산칼륨(1.97g, 14.2mmol)을 DMF(8mL) 내로 혼합하였다. 상기 현탁액을 45°C에서 1시간 동안 교반하였다. 상기 온도를 45분 동안 55°C로 상승시켰다. 2-브로모에틸 메틸 에테르(0.50mL)를 첨가하고, 상기 혼합물을 40°C에서 밤새 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 약 50mL의 물에 붓고, 상기 수성 상을 디에틸 에테르(2x40mL)로 추출하였다. 상기 수성 상을 고체 NaCl로 포화시키고 디에틸 에테르(2x40mL)로 추출하였다. 상기 조합된 유기 상들을 포화 수성 중탄산나트륨(2x50mL)으로 세척하였다. 상기 유기 상을 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하며 진공에서 농축시켰다. 상기 담갈색 오일을 30분 동안 공기 스트림하에 놓아 잔여 에테르를 제거하여 2-플루오로-5-(2-메톡시에톡시)피리딘(1.64g, 100% 수율)을 호박색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.84 - 7.87(m, 1 H) 7.37(ddd, J=9.05, 6.21, 3.13 Hz, 1 H) 6.85(dd, J=8.80, 3.52 Hz, 1 H) 4.13 - 4.17(m, 2 H) 3.74 - 3.78(m, 2 H) 3.45(s, 3 H). m/z(ESI, 양이온): 172.1(M+H)⁺.

[2689]

단계 2. 2-플루오로-5-(2-메톡시에톡시)피리딘-3-일보론산

[2690]

250mL 환저 플라스크 내의 THF(30mL) 중의 디이소프로필아민(공급원: Aldrich, 3.03mL, 21.2mmol)의 교반된 용액에 nBuLi(공급원: Aldrich, 헥산 중의 2.5M, 8.12mL, 20.3mmol)를 0°C에서 서서히 첨가하였다. 상기 혼합물을 0°C에서 30분 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 -78°C로 냉각시키고, 총 5mL의 THF 중의 2-플루오로-5-(2-메톡시에톡시)피리딘(1.58g, 9.23mmol)을 서서히 첨가하였다. 상기 오렌지색 혼합물을 상기 온도에서 30분 동안 교반한 다음, 총 5mL의 THF 중의 트리이소프로필 보레이트(공급원: Aldrich, 4.72mL, 20.3mmol)를 서서히 첨가하였다. 상기 혼합물을 -78°C에서 10분 동안 교반한 다음, 상기 빙육을 제거하고, 상기 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 1N NaOH(약 70mL)를 첨가하고, 상기 층들을 분리시켰다. 상기 수성 상을 EtOAc(50mL)로 세척하고 5N HCl을 사용하여 pH 약 5로 산성화시켰다. 상기 수성 상을 EtOAc(4x50mL)로 추출하였다. 상기 조합된 유기 상들을 포화 수성 염화나트륨(50mL)으로 세척하였다. 상기 유기 상을 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하며 진공에서 농축시켜 2-플루오로-5-(2-메톡시에톡시)피리딘-3-일보론산(1.76g, 89% 수율)을 담황색 잔류물로서 수득하였다. 상기 물질을 추가의 정제 없이 사용하였다.

[2691]

단계 3. 4-(2-플루오로-5-(2-메톡시에톡시)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민

[2692]

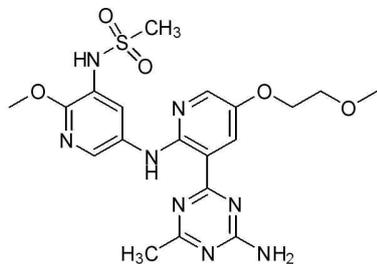
20mL 마이크로파 반응관에 EtOH(10mL) 및 물(1mL) 중의 2-플루오로-5-(2-메톡시에톡시)피리딘-3-일보론산(1.06g, 4.95mmol), 4-클로로-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(실시예 9, 0.508g, 3.51mmol), Am-Phos(공급원: Aldrich, 0.125g, 0.176mmol) 및 칼륨 아세테이트(공급원: Aldrich, 1.04g, 10.6mmol)를 첨가하였다. 상기 혼합물은 5분 동안 아르곤을 버블링시켜 탈기시켰다. 상기 반응관을 마이크로파 반응기(공급원: Biotage)에서 100°C에서 20분 동안 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 물(50mL) 및 EtOAc(50mL)에 분배하였다. 상기 수성 상

을 EtOAc(2x50mL) 및 CHCl₃ 중의 10% IPA(3x50mL)로 추출하였다. 상기 조합된 유기 상들을 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하며 진공에서 농축시켰다. 상기 잔류물을 DCM으로 처리하고, 상기 생성된 고체를 수집하여 4-(2-플루오로-5-(2-메톡시에톡시)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(0.234g)을 회백색 고체로서 수득하였다. 상기 여과물을 농축시키고 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(100g, 용출제: CHCl₃ 중의 iPrOH 0% 내지 12.5%)에 의해 정제하여 추가의 물질(0.399g)을 담황색 고체로서 수득하였다. 총 수율은 0.632g, 64%이었다. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.14(dd, J=7.63, 3.13 Hz, 1 H) 8.01(dd, J=2.93, 1.76 Hz, 1 H) 5.56(br. s., 2 H) 4.19 - 4.27(m, 2 H) 3.75 - 3.81(m, 2 H) 3.46(s, 3 H) 2.53(s, 3 H).

[2693] 단계 4. N-(5-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-(2-메톡시에톡시)피리딘-2-일아미노)-2-클로로피리딘-3-일)메탄설폰아미드

[2694] 5mL 마이크로파 바이알 내의 DMF(1mL) 중의 4-(2-플루오로-5-(2-메톡시에톡시)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(0.105g, 0.376mmol) 및 N-(5-아미노-2-클로로피리딘-3-일)메탄설폰아미드(실시예 330 단계 2, 0.0977g, 0.441mmol)의 교반된 혼합물에 NaHMDS(공급원: Aldrich, THF 중의 1M, 1.20mL, 1.20mmol)를 0°C에서 서서히 첨가하였다. 상기 암갈색 혼합물을 0°C에서 30분 동안 교반하였다. 추가의 NaHMDS(0.5mL)를 0°C에서 첨가하고, 0°C에서 30분 동안 계속 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 30mL의 포화 NH₄Cl 내로 붓고 30분 동안 교반하였다. 상기 생성된 황색 고체를 여과를 통해 수집하고 막대한 양의 물로 세척하고 공기 건조시켜 N-(5-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-(2-메톡시에톡시)피리딘-2-일아미노)-2-클로로피리딘-3-일)메탄설폰아미드(0.120g, 66% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.96(s, 1 H) 9.62(s, 1 H) 8.61(d, J=19.95 Hz, 2 H) 8.44(d, J=2.74 Hz, 1 H) 8.21(d, J=2.54 Hz, 1 H) 7.75 - 8.01(m, 2 H) 4.12 - 4.27(m, 2 H) 3.69(d, J=4.30 Hz, 2 H) 3.33(br. s., 3 H) 3.13(s, 3 H) 2.45(s, 3 H). m/z(ESI, 양이온): 481.0(M+H)⁺.

[2695] 실시예 336: N-(5-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-(2-메톡시에톡시)피리딘-2-일아미노)-2-메톡시피리딘-3-일)메탄설폰아미드

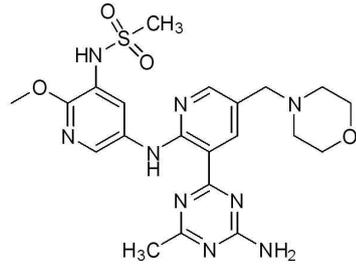


[2696]

[2697] 5mL 마이크로파 바이알에 4-(2-플루오로-5-(2-메톡시에톡시)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(실시예 335 단계 3, 0.0647g, 0.232mmol) 및 N-(5-아미노-2-메톡시피리딘-3-일)메탄설폰아미드(실시예 329 단계 4, 0.0636g, 0.293mmol)를 DMF(1mL) 내로 혼합하였다. NaHMDS(공급원: Aldrich, THF 중의 1M, 0.95mL, 0.95mmol)를 0°C에서 한 방울씩 첨가하였다. 상기 암적색 혼합물을 0°C에서 30분 동안 교반하였다. 버퍼(pH 5.0, 시트르산/NaOH)(10mL)를 첨가하고, 상기 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 상기 생성된 고체를 여과를 통해 수집하고 MeOH로 세척하여 0.0414g의 갈색 고체를 수득하였다. 상기 여과물을 농축시키고 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(25g, 용출제: CHCl₃ 중의 iPrOH 2.5% 내지 12.5%)에 의해 정제하여 0.0122g의 어두운 오렌지색 고체를 수득하였다. 상기 갈색 고체와 이 물질을 합하여 메탄올 내에 넣고 초음파처리하였다. MeOH를 증발시켜 N-(5-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-(2-메톡시에톡시)피리딘-2-일아미노)-2-메톡시피리딘-3-일)메탄설폰아미드(0.0366g, 33% 수율)를 갈색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.53(s, 1 H) 9.18(s, 1 H) 8.41(d, J=3.13 Hz, 1 H) 8.32(d, J=2.35 Hz, 1 H) 8.17(d, J=2.54 Hz, 1 H) 8.13(d, J=3.13 Hz, 1 H) 7.66 - 7.92(m, 2 H) 4.15(dd, J=5.28, 3.72 Hz, 2 H) 3.90(s, 3 H) 3.67(dd, J=5.18, 3.81 Hz, 2 H) 3.31 - 3.32(m, 3 H) 3.05(s, 3 H) 2.44(s, 3 H). m/z(ESI, 양이온): 476.9(M+H)⁺.

[2698] 실시예 337: N-(5-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-(모르폴리노메틸)피리딘-2-일아미노)-2-메톡시

피리딘-3-일)메탄설폰아미드



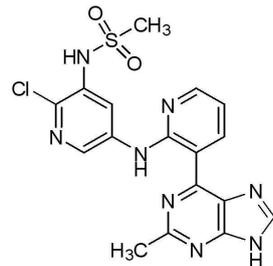
[2699]

[2700]

5mL 마이크로파 바이알에, 4-(2-플루오로-5-(모르폴리노메틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(실시예 332, 단계 1, 0.0684g, 0.225mmol) 및 N-(5-아미노-2-메톡시피리딘-3-일)메탄설폰아미드(실시예 330 단계 4, 0.0584g, 0.269mmol)를 DMF(1mL) 내로 혼합하였다. NaHMDS(공급원: Aldrich, THF 중의 1M, 0.90mL, 0.90mmol)를 0°C에서 한 방울씩 첨가하였다. 상기 암적색 혼합물을 0°C에서 30분 동안 교반하였다. 버퍼(pH 5.0, 시트르산/NaOH)(10mL)를 첨가하고, 상기 혼합물을 0°C에서 30분 동안 교반하였다. 상기 생성된 고체를 여과를 통해 수집하고 물로 세척하였다. 상기 여과물을 클로로포름(2x20mL) 중의 10% 이소프로판올로 추출하였다. 상기 조합된 유기 상들을 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하며 진공에서 농축시켜 0.0902g의 황색 고체를 수득하였다. 상기 물질 및 이전에 수집된 고체를 합하여 DCM 및 MeOH로 세척한 다음, 페노메닉스, 겔니 NX 5 μ m C18 150 x 30mm 컬럼(20분 내에 0.1% TFA 함유 1% - 90% CH₃CN/0.1% TFA 함유 H₂O)을 사용하는 제조용 HPLC에 의해 정제하였다. 상기 분획들을 수집하고 농축시켰다. 상기 잔류물에 버퍼(pH 5.0, 시트르산/NaOH)(약 2 내지 3mL)를 첨가한 다음, pH 7 버퍼를 첨가하여 상기 pH가 6에 근사하게 한다. 상기 생성된 고체를 여과를 통해 수집하고 막대한 양의 물로 세척한 다음, 진공 오븐 속에서 밤새 건조시켜 N-(5-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-(모르폴리노메틸)피리딘-2-일아미노)-2-메톡시피리딘-3-일)메탄설폰아미드(0.0734g, 65% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.90(s, 1 H) 9.26(s, 1 H) 8.89(s, 1 H) 8.43(br. s., 1 H) 8.32(d, J=2.35 Hz, 1 H) 8.23(d, J=2.35 Hz, 1 H) 7.91(br. s., 1 H) 7.81(br. s., 1 H) 4.36(br. s., 2 H) 3.94 - 4.01(m, 2 H) 3.93(s, 3 H) 3.67(br. s., 2 H) 3.26 - 3.30(m, 2 H) 3.11(br. s., 2 H) 3.05(s, 3 H) 2.44(s, 3 H). m/z(ESI, 양이온): 502.0(M+H)⁺.

[2701]

실시예 338: N-(2-클로로-5-(3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)피리딘-2-일아미노)피리딘-3-일)메탄설폰아미드



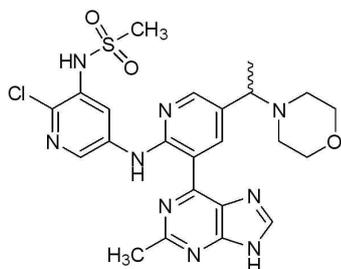
[2702]

[2703]

5mL 마이크로파 바이알 내의 THF(1mL) 중의 6-(2-플루오로피리딘-3-일)-2-메틸-9-(테트라하이드로피란-2-일)-9H-퓨린(실시예 4, 0.0895g, 0.286mmol) 및 N-(5-아미노-2-클로로피리딘-3-일)메탄설폰아미드(실시예 330, 단계 2, 0.0772g, 0.348mmol)의 교반된 용액에 LiHMDS(1.14mL, 1.14mmol)를 0°C에서 한 방울씩 첨가하였다. 상기 암적색 혼합물을 0°C에서 30분 동안 교반하였다. 상기 반응물은 포화 수성 염화나트륨(0.2mL)을 첨가함으로써 급냉시켰다. 상기 반응 혼합물을 버퍼(pH 5.0, 시트르산/NaOH)(30mL) 및 EtOAc(30mL)에 분배하였다. 상기 수성 상을 EtOAc(30mL)로 추출하였다. 상기 조합된 유기 상들을 물(40mL) 및 포화 수성 염화나트륨(40mL)으로 세척하였다. 상기 유기 상을 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하며 진공에서 농축시켰다. 상기 잔류물을 THF(5mL) 내에 취하고, 5N HCl(1mL)을 첨가하였다. 상기 황색 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 농축시키고, 상기 미정제 생성물을 페노메닉스, 겔니 NX 5 μ m C18 150 x 30mm 컬럼(10분 내에 0.1% TFA 함유 1% - 90% CH₃CN/0.1% TFA 함유 H₂O)을 사용하는 제조용 HPLC에 의해 정제하였다. 상기 순수한

분획들을 수집하고 동결건조시켜 N-(2-클로로-5-(3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)피리딘-2-일아미노)피리딘-3-일)메탄설폰아미드(TFA 염, 0.0185g, 11% 수율)를 오렌지색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13.12(br. s., 1 H) 9.79(d, J=7.63 Hz, 1 H) 9.67(s, 1 H) 8.74(d, J=2.54 Hz, 1 H) 8.63(s, 1 H) 8.50(d, J=2.54 Hz, 1 H) 8.41(dd, J=4.69, 1.96 Hz, 1 H) 7.14(dd, J=7.92, 4.79 Hz, 1 H) 3.13 - 3.18(m, 3 H) 2.86 - 2.90(m, 3 H). 주의: 하나의 양성자가 NMR 스펙트럼으로부터 손실되었다. m/z(ESI, 양이온): 부모 이온으로서 430.9(M+H)⁺.

[2704] 실시예 339: N-(2-클로로-5-(3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)-5-(1-모르폴리노에틸)피리딘-2-일아미노)피리딘-3-일)메탄설폰아미드



[2705]

[2706] 단계 1. 1-(6-플루오로피리딘-3-일)에탄올

[2707] 250mL 환저 플라스크 내의 THF(40mL) 중의 6-플루오로니코틴알데히드(공급원: Frontier Science, 3.14g, 25.1mmol)의 교반된 혼합물에 메틸마그네슘 브로마이드(공급원: Aldrich, 디에틸 에테르 중의 3M, 9.21mL, 27.6mmol)를 약 5 내지 10°C에서 한 방울씩 첨가하였다. 상기 혼합물을 약 5°C에서 30분 동안 교반하였다. 물(30mL) 및 포화 수성 염화암모늄(30mL)의 혼합물을 서서히 첨가하고, EtOAc(20mL)를 첨가하였다. 상기 층들을 분리시켰다. 상기 수성 상을 EtOAc(2x60mL)로 추출하였다. 상기 조합된 유기 상들을 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하며 진공에서 농축시켰다. 상기 미정제 생성물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(100g, 용출제: 헥산 중의 EtOAc 20% 내지 70%)에 의해 정제하여 생성물(2.30g, 65% 수율)을 투명한 오일로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.19(d, J=1.76 Hz, 1 H) 7.85(td, J=8.07, 2.45 Hz, 1 H) 6.92(dd, J=8.41, 2.93 Hz, 1 H) 4.94 - 5.02(m, 1 H) 2.00(d, J=3.72 Hz, 1 H) 1.53(d, J=6.46 Hz, 3 H). m/z(ESI, 양이온):142.1(M+H)⁺.

[2708] 단계 2. 4-(1-(6-플루오로피리딘-3-일)에틸)모르폴린

[2709] 500mL 환저 플라스크 내의 DCM(50mL) 중의 1-(6-플루오로피리딘-3-일)에탄올(2.30g, 16.3mmol) 및 Et₃N(4.52mL, 32.6mmol)의 교반된 용액에 메탄설폰닐 클로라이드(공급원: Aldrich, 1.30mL, 16.8mmol)를 0°C에서 한 방울씩 첨가하였다. 상기 혼합물을 0°C에서 30분 동안 교반하였다. 물(50mL)을 첨가하고, 상기 층들을 분리시켰다. 상기 수성 상을 DCM(2x30mL)으로 추출하였다. 상기 조합된 유기 상들을 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하며 진공에서 농축시켜 탁한 점성 담황색 오일을 수득하였다. 상기 중간체에 DCM(40mL), Et₃N(9mL) 및 모르폴린(5.68mL, 65.2mmol)을 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. THF(5mL)를 첨가하고, 교반을 재개하였다. 밤새 교반한 후, 물(60mL)을 첨가하고, 상기 층들을 분리시켰다. 상기 수성 상을 EtOAc(2x60mL)로 추출하였다. 상기 조합된 유기 상들을 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하며 진공에서 농축시켰다. 상기 미정제 생성물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(100g, 용출제: CHCl₃ 중의 iPrOH 0% 내지 5%)에 의해 정제하여 4-(1-(6-플루오로피리딘-3-일)에틸)모르폴린(2.92g, 85% 수율)을 담황색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 8.12(s, 1 H) 7.79(td, J=8.12, 2.35 Hz, 1 H) 6.90(dd, J=8.41, 2.93 Hz, 1 H) 3.68(t, J=4.60 Hz, 4 H) 3.36 - 3.44(m, 1 H) 2.44 - 2.56(m, 2 H) 2.30 - 2.40(m, 2 H) 1.35(d, J=6.65 Hz, 3 H). m/z(ESI, 양이온):211.1(M+H)⁺.

[2710] 단계 3. 4-(1-(6-플루오로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-3-일)에틸)모르폴린

[2711] 150mL 환저 플라스크 내의 THF(10mL) 중의 디이소프로필아민(공급원: Aldrich, 재증류됨, 99.95%, 0.813mL, 5.80mmol)의 교반된 용액에 nBuLi(공급원: Aldrich, 헥산 중의 2.5M, 2.32mL, 5.80mmol)을 0°C에서 한 방울씩

첨가하였다. 상기 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 -78℃로 냉각시키고, 총 3mL의 THF 중의 4-(1-(6-플루오로피리딘-3-일)에틸)모르폴린(1.02g, 4.84mmol)을 한 방울씩 첨가하였다. 상기 혼합물을 -78℃에서 45분 동안 교반하였다. 총 3mL의 THF 중의 트리이소프로필 보레이트(공급원: Aldrich, 1.39mL, 6.04mmol)을 상기 온도에서 한 방울씩 첨가한 다음, 상기 병용을 제거하였다. 상기 혼합물을 실온에서 1시간 20분 동안 교반하였다. 총 5mL의 THF 중의 피나콜(0.773g, 6.54mmol)을 즉시 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 총 3mL의 THF 중의 아세트산(0.291mL, 5.08mmol)을 즉시 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 셀라이트®(규조토)의 패드를 통해 여과하고 1N NaOH(2x50mL)로 추출하였다. 상기 수성 상을 pH 약 6 내지 7이 될 때까지 4N HCl로 처리하면서, 빙-수 욕을 적용한 다음, EtOAc(3x50mL)로 추출하였다. 상기 조합된 유기 상들을 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하며 진공에서 농축시켜 미정제 4-(1-(6-플루오로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-3-일)에틸)모르폴린(1.22g, 75% 수율)을 담갈색 점성 오일로서 수득하였다. 상기 물질을 추가의 정제 없이 후속 반응에서 사용하였다.

[2712] 단계 4. 4-(1-(6-플루오로-5-(2-메틸-9-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-일)피리딘-3-일)에틸)모르폴린

[2713] 5mL 마이크로파 반응관에 1,4-디옥산(4mL) 및 물(0.4mL) 중의 4-(1-(6-플루오로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-3-일)에틸)모르폴린(0.523g, 1.55mmol), 6-클로로-2-메틸-9-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-9H-퓨린(실시예 3, 0.322g, 1.28mmol), Am-Phos(공급원: Aldrich, 0.0531g, 0.075mmol) 및 칼륨 아세테이트(공급원: Aldrich, 0.379g, 3.87mmol)를 탈기시켰다. 상기 혼합물은 5분 동안 아르곤을 버블링시킴으로써 탈기시켰다. 상기 반응관을 마이크로파 반응기(공급원: Biotage)에서 100℃에서 15분 동안 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 물(40mL) 및 EtOAc(40mL)에 분배하였다. 상기 층들을 분리시키고, 포화 NH₄Cl(30mL)을 상기 수성 상에 첨가하였다. 상기 수성 상을 EtOAc (2x40mL)로 추출하였다. 상기 조합된 유기 상들을 포화 수성 염화나트륨(100mL)으로 세척하였다. 상기 유기 상을 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하며 진공에서 농축시켰다. 상기 미정제 생성물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(50g, 용출제: 헥산 중의 EtOAc 20% 내지70%에 이어서 IPA/CHCl₃ 0% 내지12.5%)에 의해 정제하여 4-(1-(6-플루오로-5-(2-메틸-9-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-일)피리딘-3-일)에틸)모르폴린(0.30g, 55% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.27 - 8.37(m, 3 H) 5.86(d, J=10.37 Hz, 1 H) 4.15 - 4.24(m, 1 H) 3.78 - 3.88(m, 1 H) 3.64 - 3.75(m, 4 H) 3.53(q, J=6.72 Hz, 1 H) 2.89(s, 3 H) 2.50 - 2.60(m, 2 H) 2.38 - 2.48(m, 2 H) 2.01 - 2.22(m, 3 H) 1.69 - 1.91(m, 3 H) 1.43(d, J=6.65 Hz, 3 H). m/z(ESI, 양이온) :427.1(M+H)⁺.

[2714] 단계 5. N-(2-클로로-5-(3-(2-메틸-9-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-일)-5-(1-모르폴리노에틸)피리딘-2-일아미노)피리딘-3-일)메탄설포아미드

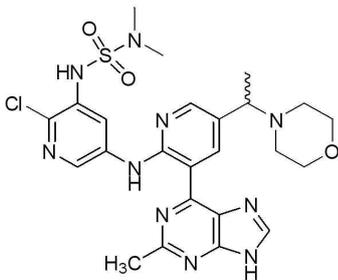
[2715] 20mL 마이크로파 바이알 내의 THF(2mL) 중의 4-(1-(6-플루오로-5-(2-메틸-9-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-일)피리딘-3-일)에틸)모르폴린(0.157g, 0.368mmol) 및 N-(5-아미노-2-클로로피리딘-3-일)메탄설포아미드(실시예 330 단계 2, 0.103g, 0.462mmol)의 교반된 용액에 NaHMDS(공급원: Aldrich, THF 중의 1M, 1.47mL, 1.47mmol)를 0℃에서 한 방울씩 첨가하였다. 상기 암적색 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 상기 혼합물은 포화 수성 염화나트륨(10mL)/버퍼(pH 5.0, 시트르산 /NaOH)(10mL) 및 EtOAc(20mL)의 혼합물에 분배하였다. 상기 수성 상은 EtOAc(2x20mL)로 추출하였다. 상기 조합된 유기 상들을 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하며 진공에서 농축시켰다. 상기 미정제 생성물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(50g, 용출제: CHCl₃ 중의 iPrOH 0% 내지10%)에 의해 정제하여 N-(2-클로로-5-(3-(2-메틸-9-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-일)-5-(1-모르폴리노에틸)피리딘-2-일아미노)피리딘-3-일)메탄설포아미드(0.169g, 73% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ ppm 13.18(s, 1 H) 9.78(d, J=1.96 Hz, 1 H) 8.83(d, J=2.54 Hz, 1 H) 8.63(d, J=2.54 Hz, 1 H) 8.36(d, J=2.35 Hz, 1 H) 8.31(s, 1 H) 6.76(br. s., 1 H) 5.85 - 5.90(m, 1 H) 4.17 - 4.24(m, 1 H) 3.79 - 3.88(m, 1 H) 3.73(t, J=4.50 Hz, 4 H) 3.51 - 3.59(m, 1 H) 3.14(s, 3 H) 2.94(s, 3 H) 2.45 - 2.62(m, 4 H) 2.01 - 2.22(m, 3 H) 1.66 - 1.93(m, 3 H) 1.48(d, J=6.65 Hz, 3 H). m/z(ESI, 양이온):628.0(M+H)⁺.

[2716] 단계 6. N-(2-클로로-5-(3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)-5-(1-모르폴리노에틸)피리딘-2-일아미노)피리딘-3-일)메탄설포아미드

폰아미드

[2717] 20mL 신틸레이션 바이알에, N-(2-클로로-5-((3-(2-메틸-9-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-일)-5-(1-모르폴리노에틸)피리딘-2-일)아미노)피리딘-3-일)메탄설폰아미드(0.165g, 0.263mmol) 및 5N 염산(0.5mL, 2.5mmol)을 THF(3mL) 내로 혼합하였다. 상기 용액을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 10mL의 버퍼(pH 5, 시트르산/NaOH)를 첨가하고, 몇 방울의 6 N NaOH를 첨가함으로써 상기 pH를 추가로 약 5로 조절하였다. 상기 수성 상을 클로로포름 중의 10% 이소프로판올 (3x20mL)로 추출하였다. 상기 조합된 유기 상들을 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하며 진공에서 농축시켰다. 상기 미정제 생성물을 페노메넥스, 겔니 5 μ m C18 150 x 30mm 컬럼(10분 내에 0.1% TFA 함유 1% - 90% CH₃CN/0.1% TFA 함유 H₂O)을 사용하는 제조용 HPLC에 의해 정제하였다. 상기 상응하는 분획들을 수집하고 농축 건조시켰다. 상기 잔류물을 약 5mL의 pH 5 버퍼로 처리하고, pH 7 버퍼를 첨가하여 pH 를 약 6으로 조절하였다. 상기 수성 상을 클로로포름 중의 10% 이소프로판올(3x20mL)로 추출하였다. 상기 조합된 유기 상들을 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하며 진공에서 농축시켜 0.101g의 황색 고체를 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13.65(br. s., 1 H) 13.11(br. s., 1 H) 9.82(br. s., 1 H) 9.68(br. s., 1 H) 8.71(d, J=1.96 Hz, 1 H) 8.66(s, 1 H) 8.53(s, 1 H) 8.34(d, J=1.17 Hz, 1 H) 3.50 - 3.67(m, 5 H) 3.15(s, 3 H) 2.88(s, 3 H) 2.35 - 2.46(m, 2 H) 1.42(d, J=6.65 Hz, 3 H). 주의: 2개의 양성자가 DMSO 피크 아래 숨겨져서 적분될 수 없다. m/z(ESI, 양이온): 544.0(M+H)⁺.

[2718] 실시예 340: N'-(2-클로로-5-((3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)-5-(1-(4-모르폴리닐)에틸)-2-피리디닐)아미노)-3-피리디닐)-N,N-디메틸설파미드



[2719] 단계 1. N'-(2-클로로-5-((3-(2-메틸-9-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-일)-5-(1-(4-모르폴리닐)에틸)-2-피리디닐)아미노)-3-피리디닐)-N,N-디메틸설파미드

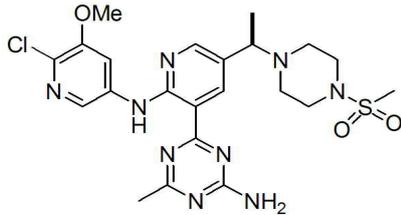
[2721] 20mL 신틸레이션 바이알 내의 THF(1mL) 중의 4-(1-(6-플루오로-5-(2-메틸-9-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-일)피리딘-3-일)에틸)모르폴린(실시예 339 단계 4, 0.0475g, 0.111mmol) 및 N'-(5-아미노-2-클로로-3-피리디닐)-N,N-디메틸설파미드(실시예 384, 단계 2 0.0380g, 0.152mmol)의 교반된 용액에, NaHMDS(공급원: Aldrich, THF 중의 1M, 0.445mL, 0.445mmol)를 0°C에서 한 방울씩 첨가하였다. 상기 암적색 혼합물을 0°C에서 30분 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 버퍼(pH 5.0, 시트르산/NaOH)(20mL) 및 EtOAc(20mL)에 분배하여 불용성 물질을 생성시켰다. 상기 2상 혼합물을 여과하고, 상기 고체를 수집하고 물로 세척하여 N'-(2-클로로-5-((3-(2-메틸-9-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-일)-5-(1-(4-모르폴리닐)에틸)-2-피리디닐)아미노)-3-피리디닐)-N,N-디메틸설파미드(0.0472g, 65% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 13.12(s, 1 H) 9.76(s, 1 H) 8.86(d, J=2.35 Hz, 1 H) 8.50(d, J=1.96 Hz, 1 H) 8.32(s, 2 H) 6.79(br. s., 1 H) 5.87(d, J=8.22 Hz, 1 H) 4.16 - 4.26(m, 1 H) 3.79 - 3.90(m, 1 H) 3.73(br. s., 4 H) 3.55(br. s., 1 H) 2.87 - 3.04(m, 9 H) 2.50(br. s., 4 H) 1.98 - 2.21(m, 3 H) 1.69 - 1.92(m, 3 H) 1.48(d, J=6.46 Hz, 3 H). m/z(ESI, 양이온):657.0(M+H)⁺.

[2722] 단계 2. N'-(2-클로로-5-((3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)-5-(1-(4-모르폴리닐)에틸)-2-피리디닐)아미노)-3-피리디닐)-N,N-디메틸설파미드

[2723] 20mL 신틸레이션 바이알에, N'-(2-클로로-5-((3-(2-메틸-9-(테트라하이드로2H-피란-2-일)-9H-퓨린-6-일)-5-(1-(4-모르폴리닐)에틸)-2-피리디닐)아미노)-3-피리디닐)-N,N-디메틸설파미드(0.047g, 0.072mmol) 및 5N 염산(0.5mL, 2.5mmol)을 THF(2mL) 내로 혼합하였다. 상기 용액을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 버퍼(pH 5, 시트르산/NaOH)(10mL)를 첨가하고, 몇 방울의 6 N NaOH를 사용하여 상기 pH를 추가로 약 5로 조절하였다. 상기

수성 상을 클로로포름 중의 10% 이소프로판올(2x20mL)로 추출하였다. 상기 조합된 유기 상들을 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하며 진공에서 농축시켜 N'-(2-클로로-5-((3-(2-메틸-9H-퓨린-6-일)-5-(1-(4-모르폴리닐)에틸)-2-피리디닐)아미노)-3-피리디닐)-N,N-디메틸설파미드(0.0237g, 58% 수율)를 황색 분말로써 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 13.10(s, 1 H) 11.17(br. s., 1 H) 9.81(br. s., 1 H) 8.86(d, J=2.15 Hz, 1 H) 8.51(d, J=2.35 Hz, 1 H) 8.34(d, J=1.37 Hz, 1 H) 8.22(s, 1 H) 6.81(br. s., 1 H) 3.74(br. s., 4 H) 3.56(d, J=6.65 Hz, 1 H) 2.96(s, 9 H) 2.44 - 2.66(m, 4 H) 1.50(d, J=6.65 Hz, 3 H). m/z(ESI, 양이온): 573.0(M+H)⁺.

[2724] 실시예 341. (R)-4-(2-(6-클로로-5-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(1-(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)에틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민



[2725] 단계 1.

[2726] (R)-4-(2-(6-클로로-5-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(1-(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)에틸)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민

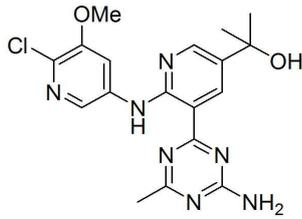
[2727] 0°C에서, 1mL의 THF 중의 (R)-4-(2-플루오로-5-(1-(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)에틸)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(실시예 146, 단계6)(155mg, 0.244mmol) 및 6-클로로-5-메톡시피리딘-3-아민(공급원 : Small Molecules, Inc)(77mg, 0.488mmol)의 용액을 나트륨 비스(트리메틸실릴)아미드(THF 중의 1.0M 용액 0.853mL, 0.853mmol)로 처리하고, 상기 암적색 용액을 상기 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 이를 4mL의 포화 수성 염화암모늄 용액으로 킁칭시키고, EtOAc(2x20mL)로 추출하였다. 상기 조합된 유기 상들을 염수(10mL)로 세척하고 황산나트륨 상에서 건조시키며 여과하고 농축시켰다. 상기 잔류물을 실리카 겔 컬럼 상에 부하하고 DCM 중의 50-100% EtOAc로 용출시켜 상기 표제 화합물(140mg, 74% 수율)을 오렌지색 무정형 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 12.11(s, 1 H), 8.70(d, J = 2.40 Hz, 1 H), 8.37(d, J = 2.30 Hz, 1 H), 8.18(dd, J = 8.8, 2.40 Hz, 2 H), 7.28(m, 4 H), 6.90(m, 4 H), 4.85-4.81(m, 4 H), 3.87(s, 3 H), 3.74(s, 3 H), 3.70(s, 3 H), 3.60(m, 1 H), 3.04(m, 4 H), 2.78(s, 3 H), 2.59(s, 3 H), 2.47(m, 4 H), 1.34(m, 3 H). m/z(ESI, 양이온) 774.9(M+H)⁺.

[2728] 단계 2.

(R)-4-(2-(6-클로로-5-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(1-(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)에틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민

[2729] 3mL의 TFA 중의 (R)-4-(2-(6-클로로-5-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(1-(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)에틸)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(130mg, 0.168mmol)의 용액을 0.1mL의 트리플루오로메탄설포산으로 처리하였다. 이를 오일 욕에서 80°C에서 3시간 동안 가열하였다. 상기 암적색 용액을 농축시키고, 상기 잔류물을 얼음 조각으로 처리한 다음, 상기 pH 가 약 8이 될 때까지 0.5N NaOH로 처리하였다. 상기 혼합물을 2x30mL의 EtOAc로 추출한 다음, 2x15mL의 DCM으로 추출하였다. 상기 조합된 유기 용액을 건조시키고 농축시켰다. 상기 잔류물을 실리카 겔 컬럼 상에서 부하하고 DCM 중의 1 내지 10% MeOH로 용출하여 (R)-4-(2-(6-클로로-5-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(1-(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)에틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(70mg, 78% 수율)을 황색 결정질 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 12.22(s, 1 H), 8.74(d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.44(d, J = 2.2 Hz, 1 H), 8.36(dd, J = 10.4, 2.2 Hz, 2 H), 7.95(br., 1 H), 7.83(br., 1 H), 3.94(s, 3 H), 3.60(m, 1 H), 3.09(m, 4 H), 2.86(s, 3 H), 2.46(s, 3 H), 2.44(m, 4 H), 1.36(d, J = 6.7 Hz, 3 H). m/z(ESI, 양이온) 534.2(M+H)⁺.

[2730] 실시예 342. 2-(5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(6-클로로-5-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)프로판-2-올



[2731]

[2732]

단계 1. 4-(5-(1-(4-에톡시비닐)-2-플루오로피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민

[2733]

1,4-디옥산(4mL) 및 DMF(1mL) 중의 4-(5-클로로-2-플루오로피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(273mg, 1.14mmol), X-Phos(50mg, 0.11mmol), 디아세톡시팔라듐(24mg, 0.11mmol), 불소화세슘(519mg, 3.42mmol) 및 트리부틸(1-에톡시비닐)스탄난(0.54mL, 1.60mmol)의 혼합물을 마이크로파에서 120℃에서 1시간 동안 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 50mL의 DCM에 이어서 150mL의 EtOAc로 용출시키면서 중성 알루미나 컬럼의 짧은 경로를 통과시켰다. 상기 목적하는 매스 [m/z(ESI, 양이온) 276.0(M+H)⁺]를 함유하는 분획들을 수집하고 농축시켜 상기 표제 화합물(203mg, 64.7% 수율)을 회백색 결정질 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.60(2 H, m), 7.67(2 H, m), 4.93(1 H, d, J = 3.1 Hz), 4.67(1 H, d, J = 3.1 Hz), 3.95(2 H, m), 2.38(3 H, s), 1.11(3 H, m). m/z(ESI, 양이온) 276.0(M+H)⁺.

[2734]

단계 2. 1-(5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(6-클로로-5-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)에타논

[2735]

0℃에서 1mL의 THF 및 0.3mL의 DMF 중의 4-(5-(1-에톡시비닐)-2-플루오로피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(100mg, 0.363mmol) 및 6-클로로-5-메톡시피리딘-3-아민(공급원: Small Molecules, Inc)(86mg, 0.545mmol)의 혼합물에 나트륨 비스(트리메틸실릴)아미드(THF 중의 1.0M 용액 1.09mL, 1.09mmol)를 한 방울씩 첨가하고, 상기 암적색 용액을 상기 온도에서 30분 동안 교반하였다. 이를 4mL의 0.5N HCl로 퀴칭하고 실온에서 10분 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 1N NaOH로 처리하여 pH 약 8이 되게 하였다. 이를 EtOAc(30mL)로 2회 추출하였다. 상기 조합된 유기 상들을 염수로 세척하고 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 이를 이의 용적의 절반으로 농축시키고, 상기 침전된 황갈색 고체를 프릿화 깔대기를 통해 여과하고 2mL의 에테르로 세정하며 수집하고 건조시켰다. 1-(5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(6-클로로-5-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)에타논(90mg, 64% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.63(s, 1 H), 9.29(s, 1 H), 9.03(s, 1 H), 8.47(s, 1 H), 8.30(s, 1 H), 8.06(br., 1 H), 7.90(br., 1 H), 3.96(s, 3 H), 2.60(s, 3 H), 2.47(s, 3 H). m/z(ESI, 양이온) 386.0(M+H)⁺.

[2736]

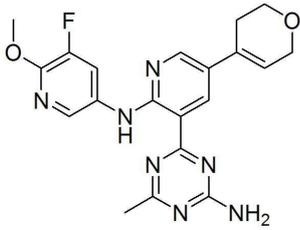
단계 3. 2-(5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(6-클로로-5-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)프로판-2-올

[2737]

0℃에서 2mL의 THF 중의 1-(5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(6-클로로-5-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)에타논(85mg, 0.220mmol)의 용액을 메틸마그네슘 브로마이드(에테르 중의 3.0 M 용액 0.73mL, 2.20mmol)로 처리하고 상기 온도에서 15분 동안 교반하였다. 이를 빙냉 포화 NH₄Cl 용액으로 퀴칭하고 EtOAc로 2회 추출하였다. 상기 조합된 유기 용액을 농축시키고, 상기 잔류물을 실리카 겔 컬럼 상에서 정제하고 DCM 중의 50 내지 100% EtOAc로 추출하여 상기 표제 화합물(23mg, 26% 수율)을 황색 결정질 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.19(br., 1 H), 8.97(d, J = 2.6 Hz, 1 H), 8.50(d, J = 2.6 Hz, 1 H), 8.44(d, J = 2.3 Hz, 1 H), 8.37(d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.95(s, 1 H), 7.80(s, 1 H), 5.21(s, 1 H), 3.94(s, 3 H), 2.47(s, 3 H), 1.49(s, 6 H). m/z(ESI, 양이온) 402.0(M+H)⁺.

[2738]

실시예 343 4-(5-(3,6-디하이드로-2H-피란-4-일)-2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민



[2739]

[2740]

단계 1. 4-(5-(3,6-디하이드로-2H-피란-4-일)-2-플루오로피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-AMIN

[2741]

10mL의 디옥산 중의 4-(5-클로로-2-플루오로피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(2.0g, 4.17mmol), 2-(3,6-디하이드로-2H-피란-4-일)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(공급원: Frontier Scientific)(1.051g, 5.00mmol), Pd₂(dba)₃(0.191g, 0.208mmol), 디사이클로헥실(2',4',6'-트리아소프로필비페닐-2-일)포스핀(0.199g, 0.417mmol) 및 2 N Na₂CO₃(5.21mL, 10.42mmol)의 혼합물을 마이크로파에서 130℃에서 30분 동안 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 10mL의 0.5N NaOH 및 50mL의 EtOAc 에 분배하였다. 상기 유기 층을 분리시키고 염수로 세척하며 건조시키고 농축시켰다. 상기 잔류물을 실리카 겔 컬럼 상에서 정제하고 hexan 중의 25 내지 75% EtOAc로 용출시켜 상기 표제 화합물(1.19g, 54% 수율)을 회백색 결정질 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.51-8.47(m, 2 H), 7.24(t, J = 9.2 Hz, 4 H), 6.90(m, 4 H), 6.38(m, 1 H), 4.78(s, 2 H), 4.76(s, 2 H), 4.24(d, J = 2.7 Hz, 2 H), 3.84(m, 2 H), 3.74(s, 3 H), 3.72(s, 3 H), 2.51(m, 2 H), 2.47(s, 3 H). m/z(ESI, 양이온) 528.0(M+H)⁺.

[2742]

단계 2. 4-(5-(3,6-디하이드로-2H-피란-4-일)-2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민

[2743]

0 °C 에서 1.5mL의 THF 중의 4-(5-(3,6-디하이드로-2H-피란-4-일)-2-플루오로피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(191mg, 0.362mmol) 및 6-플루오로-5-메톡시피리딘-3-아민(77mg, 0.543mmol)의 혼합물을 나트륨 비스(트리메틸실릴)아미드(테트라하이드로푸란 중의 1.0M 용액 0.90mL, 0.90mmol)로 처리하고, 상기 온도에서 15분 동안 교반하였다. 이를 4mL의 포화 수성 염화암모늄 용액으로 퀀칭하고 EtOAc(2x20mL)로 추출하였다. 상기 조합된 유기 상들을 염수(10mL)로 세척하고 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하며 농축시켰다. 상기 잔류물을 실리카 겔 컬럼 상에 부하하고 DCM 중의 50-100% EtOAc로 용출하여 상기 표제 화합물(167mg, 71.0% 수율)을 옐로우 무정형 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.73(s, 1 H), 8.70(d, J = 2.5 Hz, 1 H), 8.46(d, J = 2.3 Hz, 1 H), 8.10(m, 2 H), 7.30(d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.21(d, J = 8.4 Hz, 2 H), 6.91(d, J = 8.6 Hz, 2 H), 6.85(d, J = 8.6 Hz, 2 H), 6.18(s, 1 H), 4.87(s, 2 H), 4.80(s, 2 H), 4.21(m, 2 H), 3.92(s, 3 H), 3.82(m, 2 H), 3.74(s, 3 H), 3.69(s, 3 H), 2.57(s, 3 H), 2.40(m, 2 H). m/z(ESI, 양이온) 650.3(M+H)⁺.

[2744]

단계 3. 4-(5-(3,6-디하이드로-2H-피란-4-일)-2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민

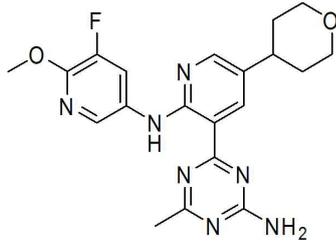
[2745]

3mL의 TFA 중의 4-(5-(3,6-디하이드로-2H-피란-4-일)-2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(140mg, 0.215mmol)의 용액을 0.15mL의 트리플루오로메탄술폰산으로 처리하고 오일 욕 중에서 80 °C에서 가열하고 3시간 동안 가열하였다. 이를 농축시키고, 상기 암색 잔류물을 15mL의 EtOAc 중에 교반한 다음, 5mL의 1N NaOH로 처리하였다. 상기 수성층을 2x10mL의 DCM으로 추출하였다. 상기 조합된 EtOAc 추출물 및 DCM 추출물을 농축시켰다. 상기 잔류물을 실리카 겔 컬럼 상에서 정제하고 DCM 중에서 35-100% EtOAc로 용출시켜 4-(5-(3,6-디하이드로-2H-피란-4-일)-2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(70mg, 79% 수율)을 황색 결정질 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.95(s, 1 H), 8.85(d, J = 2.6 Hz, 1 H), 8.49(d, J = 2.5 Hz, 1 H), 8.41-8.35(m, 2 H), 7.91(br., 1 H), 7.76(br., 1 H), 6.24(m, 1 H), 4.24(m, 2 H), 3.94(s, 3 H), 3.84(m, 2 H), 2.45(s, 5 H). m/z(ESI, 양이온) 410.0(M+H)⁺.

[2746]

실시예 344 4-(2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)피리딘-3-일)-6-메

틸-1,3,5-트리아진-2-아민



[2747]

[2748]

단계 1. 4-(2-플루오로-5-(테트라하이드로2H-피란-4-일)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민

[2749]

5mL의 EtOH 및 5mL의 EtOAc 중의 4-(5-(3,6-디하이드로-2H-피란-4-일)-2-플루오로피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(300mg, 0.569mmol)의 용액을 수산화팔라듐(20중량%)(80mg, 0.114mmol)과 함께 두고 수소가 가득찬 벌룬으로 수소화하였다. 18시간 후, 상기 혼합물을 셀라이트®(규조토)의 패드를 통해 여과하고 2x10mL의 EtOAc로 세정하였다. 상기 여과물을 농축시키고 상기 잔류물을 실리카 겔 컬럼 상에서 정제하고 hexan 중의 20-65% EtOAc로 용출시켜 4-(2-플루오로-5-(테트라하이드로2H-피란-4-일)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(230mg, 76% 수율)을 회백색 무정형 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.36(dd, J = 9.4, 1.6 Hz, 1 H), 8.30(d, J = 1.9 Hz, 1 H), 7.24(m, 4 H), 6.90(m, 4 H), 4.79(s, 2 H), 4.75(s, 2 H), 3.94(m, 2 H), 3.74(s, 3 H), 3.72(s, 3 H), 3.45(m, 2 H), 2.95(m, 1 H), 2.47(s, 3 H), 1.70(m, 4 H). m/z(ESI, 양이온) 530.3(M+H)⁺.

[2750]

단계 2. 4-(2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(테트라하이드로2H-피란-4-일)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민

[2751]

0°C에서 1.5mL의 THF 중의 4-(2-플루오로-5-(테트라하이드로2H-피란-4-일)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(210mg, 0.397mmol) 및 5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-아민(85mg, 0.595mmol)의 혼합물을 나트륨 비스(트리메틸실릴)아미드(테트라하이드로푸란 중의 1.0M 용액 0.99mL, 0.99mmol)로 처리하였다. 이를 상기 온도에서 15분 동안 교반한 다음, 포화 NH₄Cl(5mL)로 쿨링시키고 2x10mL의 EtOAc로 추출하였다. 상기 조합된 유기 용액을 중황산나트륨으로 건조시키고 농축시켰다. 상기 잔류물을 실리카 겔 컬럼 상에서 정제하고 DCM 중의 10-30% EtOAc로 용출시켜 상기 표제 화합물(220mg, 85% 수율)을 갈색 무정형 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.65(s, 1 H), 8.56(d, J = 2.6 Hz, 1 H), 8.26(d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.07(m, 2 H), 7.29(d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.22(d, J = 8.4 Hz, 2 H), 6.91(d, J = 8.6 Hz, 2 H), 6.85(d, J = 8.6 Hz, 2 H), 4.87(s, 2 H), 4.80(s, 2 H), 3.96(m, 2 H), 3.91(s, 3 H), 3.74(s, 3 H), 3.69(s, 3 H), 3.45(m, 2 H), 2.78(m, 1 H), 2.57(s, 3 H), 1.67(m, 4 H). m/z(ESI, 양이온) 652.0(M+H)⁺.

[2752]

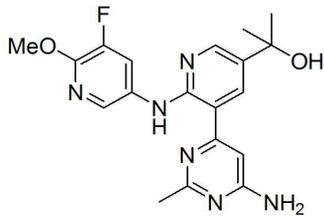
단계 3. 4-(2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(테트라하이드로2H-피란-4-일)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민

[2753]

3mL의 TFA 중의 4-(2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(테트라하이드로2H-피란-4-일)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(210mg, 0.322mmol)의 용액을 0.15mL의 트리플산으로 처리하고 오일 욕에서 80°C에서 3시간 동안 가열하였다. 이를 농축시키고, 상기 잔류물을 빙욕으로 냉각시키고 5mL의 1N NaOH로 처리하였다. 상기 침전된 갈색 고체를 여과하고 3x3mL의 물로 세정한 다음, 3x10mL의 EtOAc로 세정하였다. 상기 갈색 고체를 수집하고 진공 오븐 속에서 50°C에서 24시간 동안 건조시켜 상기 표제 화합물(120mg, 91% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.86(s, 1 H), 8.70(s, 1 H), 8.45-8.30(m, 3 H), 7.88(br., 1 H), 7.74(br., 1 H), 3.95(m, 2 H), 3.93(s, 3 H), 3.47(m, 2 H), 2.81(m, 1 H), 2.46(s, 3 H), 1.72(m, 4 H). m/z(ESI, 양이온) 412.1(M+H)⁺.

[2754]

실시예 345. 2-(5-(6-아미노-2-메틸피리미딘-4-일)-6-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)프로판-2-올



[2755]

[2756]

[2757]

단계 1. 6-(5-클로로-2-플루오로피리딘-3-일)-2-메틸피리미딘-4-아민

밀봉된 유리관 내의 8mL의 디옥산, 1mL의 EtOH 및 4mL의 물 중의 6-클로로-2-메틸피리미딘-4-아민(1.03g, 7.17mmol)(공급원: SynChem Inc.), 5-클로로-2-플루오로피리딘-3-일보론산(1.572g, 8.97mmol)(공급원: Combi-Blocks Inc.), PdCl₂AmPhos(0.254g, 0.359mmol) 및 칼륨 아세테이트(2.11g, 21.52mmol)의 혼합물을 마이크로파로 105°C에서 45분 동안 가열하였다. 미정제 액체 크로마토그래피/질량 분광분석법은 상기 반응이 종결되지 않음을 지시한다. 상기 반응 혼합물에 83mg의 Pd(PPh₃)₄, 300mg의 5-클로로-2-플루오로피리딘-3-일보론산 및 0.3mL의 2 N Na₂CO₃을 첨가하였다. 이를 마이크로파로 115 °C에서 20분 동안 가열하였다. 상기 침전된 황색 고체를 여과하고 3mL의 1N NaOH로 세척한 다음, 3mL의 물 및 5mL의 EtOAc로 세척하였다. 상기 황색 결정질 고체를 진공 오븐 속에서 45 °C에서 18시간 동안 건조시켜 6-(5-클로로-2-플루오로피리딘-3-일)-2-메틸피리미딘-4-아민(1.18g, 68% 수율)을 제공하였다. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.59(dd, J = 8.4, 2.7 Hz, 1 H), 8.40(m, 1 H), 7.08(br, 2 H), 6.82(d, J = 1.8 Hz, 1 H), 2.40(s, 3 H). m/z(ESI, 양이온) 238.9(M+H)⁺.

[2758]

[2759]

단계 2. 6-(5-(1-에톡시비닐)-2-플루오로피리딘-3-일)-2-메틸피리미딘-4-아민

5mL 마이크로파 반응관에 1,4-디옥산(4mL) 및 DMF(1mL) 중의 6-(5-클로로-2-플루오로피리딘-3-일)-2-메틸피리미딘-4-아민(227mg, 0.95mmol), 팔라듐 아세테이트(10mg, 0.048mmol), X-phos(40mg, 0.09mmol), 불소화세슘(433mg, 2.85mmol) 및 트리부틸(1-에톡시비닐)스탄산(0.45mL, 1.33mmol)을 첨가하였다. 상기 유리관을 밀봉하고 마이크로파로 120°C에서 1시간 동안 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 중성 알루미늄 컬럼의 짧은 경로를 통과시키고 50mL의 DCM에 이어서 150mL의 EtOAc 및 50mL의 EtOAc 중의 5% MeOH로 용출시켰다. 상기 목적하는 분획들을 수집하고 농축시켜 6-(5-(1-에톡시비닐)-2-플루오로피리딘-3-일)-2-메틸피리미딘-4-아민(208mg, 80% 수율)을 회백색 결정질 고체로서 수득하였다. m/z(ESI, 양이온) 275.1(M+H)⁺.

[2760]

[2761]

단계 3. 1-(5-(6-아미노-2-메틸피리미딘-4-일)-6-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일)아미노)피리딘-3-일)에탄논

0°C에서 1.5mL의 THF 중의 6-(5-(1-에톡시비닐)-2-플루오로피리딘-3-일)-2-메틸피리미딘-4-아민(208mg, 0.76mmol) 및 5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-아민(162mg, 1.14mmol)의 혼합물에 나트륨 비스(트리메틸실릴)아미드(THF 중의 1M)(2.28mL, 2.28mmol)를 0°C에서 한 방울씩 첨가하고, 상기 암적색 용액을 상기 온도에서 30분 동안 교반하였다. 이를 4mL의 0.5N HCl로 퀴칭시키고 10분 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 1N NaOH로 염기성화하여 pH 8이 되게 하고 10mL의 EtOAc와 함께 5분 동안 교반하였다. 상기 침전된 갈색 고체를 여과하고 2x2mL의 물에 이어서 2x2mL의 EtOAc로 세척하였다. 상기 갈색 고체를 진공 오븐 속에서 45°C에서 18시간 동안 건조시켜 1-(5-(6-아미노-2-메틸피리미딘-4-일)-6-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일)아미노)피리딘-3-일)에탄논(90mg, 32% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.93(s, 1 H), 8.90(s, 1 H), 8.50(s, 1 H), 8.37(s, 1 H), 8.24(s, 1 H), 7.10(br., 2 H), 6.93(s, 1 H), 3.95(s, 3 H), 2.60(s, 3 H), 1.58(s, 3 H). m/z(ESI, 양이온) 369.0(M+H)⁺.

[2762]

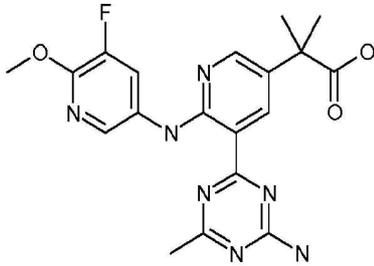
[2763]

단계 4. 2-(5-(6-아미노-2-메틸피리미딘-4-일)-6-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일)아미노)피리딘-3-일)프로판-2-올

0°C에서 2mL의 THF 중의 1-(5-(6-아미노-2-메틸피리미딘-4-일)-6-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일)아미노)피리딘-3-일)에탄논(88mg, 0.24mmol)의 현탁액을 메틸마그네슘 브로마이드(디에틸 에테르 중의 3.0 M 용액 0.55mL, 1.67mmol)로 처리하였다. 이를 0°C에서 15분 동안 교반하고, 5mL의 포화 NH₄Cl로 퀴칭하였다. 상기 혼합물을 2x15mL의 EtOAc로 추출하였다. 상기 유기 추출물을 건조시키고 농축시켰다. 상기 미정제 물질을 실리카 겔 컬럼 상에서 정제시키고 DCM 중의 20-70% EtOAc로 용출하여 2-(5-(6-아미노-2-메틸피리미딘-4-일)-6-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일)아미노)피리딘-3-일)프로판-2-올(58mg, 63% 수율)을 황색 결정질 고체로서 수

특하였다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.23(s, 1 H), 8.35(m, 1 H), 8.32(d, $J = 2.2$ Hz, 1 H), 8.17(m, 2 H), 7.02(br, 2 H), 6.03(s, 1 H), 5.18(s, 1 H), 3.92(s, 3 H), 2.47(s, 3 H), 1.48(s, 6 H). m/z (ESI, 양이온) 385.2(M+H) $^+$.

[2764] 실시예 346. 2-(5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일)아미노)피리딘-3-일)-2-메틸프로판산



[2765]

[2766] 단계 1. 2-(5-브로모-2-플루오로피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,6,2-디옥사자보로칸-4,8-디온

[2767] 5-브로모-2-플루오로피리딘-3-일보론산(14.87g, 67.7mmol)(공급원: Frontier Scientific) 및 2,2'-(메틸아잔디일)디아세트산(10.95g, 74.4mmol)(공급원: Aldrich)을 톨루엔(242mL) 및 DMSO (97mL) 중에 용해시키고, 상기 생성된 혼합물을 딥 스타크 트랩하에 환류에서 2시간 동안 가열하였다. 물(>2.5mL)을 상기 트랩 속에서 수집한 후, 상기 반응 혼합물을 진공에서 농축시켜 톨루엔을 제거하고, 상기 목적하는 생성물이 백색 고체로서 침전될 때까지 물을 상기 생성된 용액에 서서히 첨가하였다. 상기 고체를 진공 여과에 의해 수집하고 물로 세척하며 진공 오븐 속에서 건조시켜 상기 표제 화합물(82% 수율)을 스펀지상 백색 고체로서 수득하였다. m/z (ESI, 양이온) 330.8/332.9(M+H) $^+$.

[2768] 단계 2. 3급-부틸 2-(6-플루오로-5-(6-메틸-4,8-디옥소-1,3,6,2-디옥사자보로칸-2-일)피리딘-3-일)아세테이트

[2769] 2-(5-브로모-2-플루오로피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,6,2-디옥사자보로칸-4,8-디온(2.79g, 8.43mmol)에 에테르(25.3mL, 12.65mmol)(공급원: Rieke Metals) 중의 디옥산(84mL), 비스-(디-3급-부틸(4-디메틸아미노페닐)포스핀)디클로로팔라듐(II)(0.299g, 0.422mmol) 및 (2-3급-부톡시-2-옥소에틸)아연(II) 클로라이드를 첨가하고, 상기 생성된 혼합물을 질소로 5분 동안 주변 온도에서 스파징하였다. 이어서, 상기 반응 혼합물을 80°C로 2시간 동안 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 후속적으로 주변 온도로 냉각시키고 실리카 겔 상에 흡착시키며, 100% DCM 내지 5% MeOH/DCM을 사용하여 플래쉬 크로마토그래피(실리카 겔)를 통해 정제하여 상기 표제 화합물(62% 수율)을 베이지색 고체로서 수득하였다. m/z (ESI, 양이온) 367.2(M+H) $^+$.

[2770] 단계 3. 3급-부틸 2-(5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-플루오로피리딘-3-일)아세테이트

[2771] 4-클로로-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(0.783g, 2.035mmol)(실시예 51), 3급-부틸 2-(6-플루오로-5-(6-메틸-4,8-디옥소-1,3,6,2-디옥사자보로칸-2-일)피리딘-3-일)아세테이트(1.49g, 4.07mmol) 및 비스-(디-3급-부틸(4-디메틸아미노페닐)포스핀)디클로로팔라듐(II)(0.072g, 0.102mmol)에 물(3.05mL, 6.10mmol) 중의 디옥산(20mL) 및 탄산칼륨을 첨가하고, 상기 생성된 혼합물을 80°C에서 1시간 동안 가열하였다. 이어서, 상기 반응 혼합물을 분리용 깔대기에 첨가하고, EtOAc(100mL) 및 중탄산나트륨(포화, 수성)에 분배하였다. 상기 유기 층을 분리하고 75mL의 중탄산나트륨(포화, 수성)으로 2회 세척하며 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하며 진공에서 농축시켰다. 상기 잔류물의 크로마토그래피 정제(실리카 겔; 0% 내지 40% EtOAc/헥산)에 의해 상기 표제 화합물(37% 수율)을 수득하였다. m/z (ESI, 양이온) 560.4(M+H) $^+$.

[2772] 단계 4. 3급-부틸 2-(5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-플루오로피리딘-3-일)-2-메틸프로판노에이트

[2773] 테트라하이드로푸란(7.6mL) 중의 3급-부틸 2-(5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-플루오로피리딘-3-일)아세테이트(430mg, 0.768mmol)의 용액을 -78°C로 냉각시키고, THF(845 μ L, 0.845mmol) 중의 LiHMDS를 첨가하였다. 상기 생성된 용액을 -78°C에서 30분 동안 교반한 후, 상기 반응 혼합물을 주변 온도로 가온하였다. 이어서, 상기 반응 용액을 다시 -78°C로 냉각시키고, THF 중의 요오도메탄(1.0 M; 768 μ L,

0.768mmol)을 첨가하였다. 상기 생성된 혼합물을 -78℃에서 6시간 동안 교반하여 상기 제1 메틸 첨가를 수행하였다(LCMS 모니터링에 의해 확인하였다). 상기 반응 혼합물을 100mL의 EtOAc로 희석하고 분리용 깔대기에 첨가하고 중탄산나트륨(포화, 수성)에 분배하며 50mL의 중탄산나트륨(포화, 수성)로 2회 세척하고 분리시키며 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공에서 농축시켜 모노-메틸 첨가 생성물을 제공하였다. 이어서, 상기 물질을 테트라하이드로푸란(7.6mL) 중에 용해시키고 -78℃로 냉각시켰다. THF 중의 LiHMDS(1.0 M, 공급원: Aldrich; 845 μ L, 0.845mmol)를 첨가하고, 상기 생성된 혼합물을 30분 동안 교반한 후, THF 중의 요오도메탄(1.0 M; 768 μ L, 0.768mmol)을 첨가하였다. 상기 생성된 혼합물을 -78℃에서 6시간 동안 교반한 다음, 상기 반응 혼합물을 150mL의 EtOAc로 희석하고 분리용 깔대기에 첨가하고 중탄산나트륨(포화, 수성)로 분배하며 50mL의 중탄산나트륨(포화, 수성)로 2회 세척하고 분리시키며 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공에서 농축시켰다. 100% 헥산 내지 50% EtOAc/헥산을 사용하여 상기 잔류물(실리카 겔)의 크로마토그래피에 의하여 상기 표제 화합물(41% 수율)을 수득하였다. m/z(ESI, 양이온) 588.4(M+H)⁺.

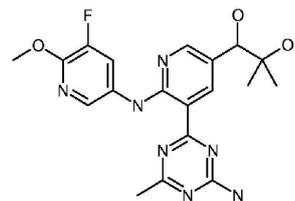
[2774] 단계 5. 3급-부틸 2-(5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일)아미노)피리딘-3-일)-2-메틸프로파노에이트

[2775] 3급-부틸 2-(5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-플루오로피리딘-3-일)-2-메틸프로파노에이트(185mg, 0.315mmol) 및 5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-아민(공급원: Aldrich; 67.1mg, 0.472mmol)을 테트라하이드로푸란(3.1mL) 중에 용해시키고, 상기 생성된 혼합물을 -60℃로 냉각시키고, THF 중의 1M 나트륨 비스(트리메틸실릴)아미드(공급원: Aldrich; 944 μ L, 0.944mmol)를 첨가하였다. 상기 생성된 혼합물을 -60℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 상기 반응 혼합물을 100mL의 EtOAc로 희석하고 분리용 깔대기에 첨가하고 중탄산나트륨(포화, 수성)으로 분배하며 50mL의 중탄산나트륨(포화, 수성)으로 2회 세척하며 분리하고 황산나트륨 상에서 건조시키며 진공에서 농축시켰다. 100% 헥산 내지 50% EtOAc/헥산을 사용하여 상기 잔류물의 크로마토그래피 정제(실리카 겔)에 의하여 상기 표제 화합물(11% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다. m/z(ESI, 양이온) 709.8(M+H)⁺.

[2776] 단계 6. 2-(5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일)아미노)피리딘-3-일)-2-메틸프로판산

[2777] 3급-부틸 2-(5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일)아미노)피리딘-3-일)-2-메틸프로파노에이트(25mg, 0.035mmol)를 TFA(344 μ L) 중에 용해시키고, 트리플루오로메탄설폰산(15.48mg, 0.103mmol)을 첨가하며, 상기 생성된 혼합물을 80℃에서 4시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 후속적으로 진공에서 농축시키고, 상기 잔류물을 100mL의 EtOAc 중에 취하고 분리용 깔대기에 첨가하며 중탄산나트륨(포화, 수성)으로 분배하고 50mL의 중탄산나트륨(포화, 수성)으로 2회 세척하며 분리시키고 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하며 진공에서 농축시켰다. 상기 잔류물의 크로마토그래피 정제(실리카 겔, 0% 내지 100% EtOAc/헥산)에 의하여 불순한 생성물을 수득하고, 이를 제조용 TLC(2개의 플레이트; 실리카 겔)에 의해 추가로 정제되었다. TLC 플레이트에 상기 불순한 물질을 부하하고 10% MeOH/DCM으로 용출시켜 상기 표제 화합물(70% 수율)을 수득한 다음, 상기 생성물 함유 밴드를 메탄올로 추출하고 여과하며 진공에서 농축시켰다. ¹H NMR(400 MHz, d₄-MeOH) δ 9.00(d, J=2.74 Hz, 1 H) 8.58(s, 1 H) 8.39(d, J=2.54 Hz, 1 H) 8.16 - 8.24(m, 2 H) 4.01(s, 3 H) 2.52(s, 3 H) 1.59(s, 6 H). m/z(ESI, 양이온) 414.0(M+H)⁺. m/z(ESI, 양이온) 414.0(M+H)⁺.

[2778] 실시예 347. 1-(5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일)아미노)피리딘-3-일)-2-메틸프로판-1,2-디올



[2779] 단계 1. 4-(5-클로로-2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일)아미노)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민

[2781] 4-(5-클로로-2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일)아미노)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트

리아진-2-아민(1.35g, 2.242mmol)(실시예 313, 단계 2)을 TFA(22mL) 중에 용해시키고, 트리플루오로메탄설폰산(0.587mL, 6.73mmol)을 첨가하며, 상기 생성된 혼합물을 80°C에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 상기 반응 혼합물을 농축시키고, 상기 잔류물을 400mL의 EtOAc에 취하고 분리용 깔대기에 첨가하며 중탄산나트륨(포화, 수성)으로 분배하고 150mL의 중탄산나트륨(포화, 수성)으로 4회 세척하며 분리하고, 로토벨(rotovap)을 통해 농축시켜 상기 표제 화합물을 불용성 황색 고체를 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다. m/z(ESI, 양이온) 362.0(M+H)⁺.

[2782] 단계 2. 4-(2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(2-메틸프로프-1-엔일)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민

[2783] 4-(5-클로로-2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(0.85g, 2.350mmol)에 디옥산(23.50mL), 탄산칼륨 in 물(3.52mL, 7.05mmol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(2-메틸프로프-1-엔일)-1,3,2-디옥사보롤란(0.723mL, 3.52mmol)(공급원: Frontier Scientific) 및 비스-(디-3급-부틸(4-디메틸아미노페닐)포스핀)디클로로팔라듐(II)(공급원: Aldrich; 0.083g, 0.117mmol)을 첨가하였다. 상기 생성된 혼합물을 질소로 스파징한 다음, 80°C에서 16시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 후속적으로 150mL의 EtOAc로 희석하고 분리용 깔대기에 첨가하고 중탄산나트륨(포화, 수성)으로 분배하고 150mL의 중탄산나트륨(포화, 수성)으로 2회 세척하며 분리시키고 황산나트륨 상에서 건조시키며 진공에서 농축시켰다. 상기 잔류물의 크로마토그래피 정제(실리카 겔, 0% 내지 100% EtOAc/헥산)에 의하여 상기 표제 화합물(88% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. m/z(ESI, 양이온) 382.2(M+H)⁺.

[2784] 단계 3. 4-(5-(3,3-디메틸옥시란-2-일)-2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민

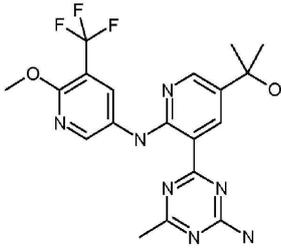
[2785] DCM(9.9mL) 중의 4-(2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(2-메틸프로프-1-엔일)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(380mg, 0.996mmol)의 용액을 0°C로 냉각시킨 다음, 3-클로로벤조페록소산(268mg, 1.196mmol)을 첨가하였다. 상기 생성된 혼합물을 0°C에서 1.5시간 동안 교반한 다음, 주변 온도로 가온시키고 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 상기 반응 혼합물을 200mL의 EtOAc로 희석시키고 분리용 깔대기에 첨가하고 중탄산나트륨(포화, 수성)으로 분배하였다. 상기 유기 층을 150mL의 중탄산나트륨(포화, 수성)으로 1회 세척하고 분리시키며 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공에서 농축시켜 상기 표제 화합물을 수득하였다. m/z(ESI, 양이온) 398.2(M+H)⁺.

[2786] 단계 4. 1-(5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-2-메틸프로판-1,2-디올

[2787] 4-(5-(3,3-디메틸옥시란-2-일)-2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(5mg, 0.013mmol)을 농축 염산(252μL, 1.258mmol) 중에 용해시키고 25°C에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, 상기 반응 혼합물을 분리용 깔대기에 첨가하고 DCM(100mL) 및 1N NaOH(수성)에 분배하였다. 상기 유기 층을 분리시키고 50mL의 1N NaOH(수성)으로 2회 세척하고 황산나트륨 상에서 건조시키며 진공에서 농축시켰다. 상기 조합된 수성층을 후속적으로 EtOAc(3x80mL)로 추출하고, 상기 조합된 추출물들을 진공에서 농축시켰다. 상기 조합된 미정제 생성물을 후속적으로 메탄올(약 20 mg/mL) 중에 용해시키고 제조용 HPLC(페노메넥스 루나 5 μM C18, 30x50 mm, 10-100% MeCN/0.1% TFA 개질제 함유 H₂O)에 의해 정제하여 상기 표제 화합물을 수득하였다.

¹H NMR(400 MHz, d₄-MeOH) δ 9.25(d, J=1.96 Hz, 1 H) 8.17(d, J=2.15 Hz, 1 H) 8.09(d, J=2.15 Hz, 1 H) 7.92(dd, J=11.35, 1.96 Hz, 1 H) 4.49(s, 1 H) 4.04(s, 3 H) 2.50(s, 3 H) 1.23(s, 3 H) 1.15(s, 3 H). m/z(ESI, 양이온) 416.0(M+H)⁺.

[2788] 실시예 348. 2-(5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(6-메톡시-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)프로판-2-올



[2789]

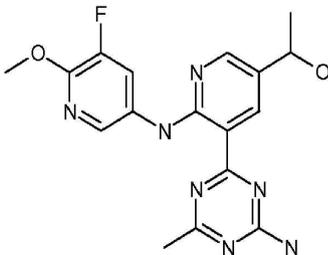
[2790] 단계 1. 6-메톡시-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-아민

[2791] 5-요오도-2-메톡시-3-(트리플루오로메틸)피리딘(0.97g, 3.20mmol)(공급원: ECA International Product List)에 DMF(8.0mL), (9,9-디메틸-9H-크산텐-4,5-디일)비스(디페닐포스핀)(0.093g, 0.160mmol), Pd₂(dba)₃(0.147g, 0.160mmol), 디페닐methanimine(0.806mL, 4.80mmol) 및 나트륨 2-메틸프로판-2-올레이트(1.231g, 12.80mmol)를 첨가하고, 상기 생성된 혼합물을 120℃에서 30분 동안 가열하였다. 이어서, 상기 반응 혼합물을 100mL의 EtOAc로 희석하고 분리용 깔대기에 첨가하며 1N HCl(수성)로 분배하며 50mL의 중탄산나트륨(포화, 수성)으로 2회 세척하였다. 상기 유기 층을 분리시키고 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공에서 농축시켰다. 상기 잔류물의 크로마토그래피 정제(실리카 겔, 0% 내지5%(MeOH 중의 2M 암모니아)/DCM)에 의하여 상기 표제 화합물(34% 수율)을 제공하였다. m/z(ESI, 양이온) 193.2(M+H)⁺.

[2792] 단계 2. 2-(5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(6-메톡시-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)프로판-2-올

[2793] 상기 표제 화합물은 실시예 356, 단계1, 2, 4, 및 5와 유사한 과정에 따라 단계 4에서 6-메톡시-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-아민(145mg, 0.755mmol)을 대신 사용하여 황색 고체로서 합성하였다. ¹H NMR(400 MHz, d₄-MeOH) δ 9.04(d, J=2.54 Hz, 1 H) 8.59(d, J=2.35 Hz, 1 H) 8.54(d, J=2.35 Hz, 1 H) 8.43(d, J=2.54 Hz, 1 H) 4.02(s, 3 H) 2.51(s, 3 H) 1.60(s, 6 H). m/z(ESI, 양이온) 436.0(M+H)⁺.

[2794] 실시예 349. 1-(5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)에탄올



[2795]

[2796] 단계 1. 1-(5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)에타논

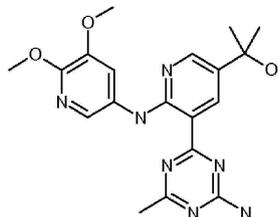
[2797] 상기 표제 화합물은 실시예 356, 단계 1, 2, 및 4와 유사한 과정에 따라 단계 4에서 5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-아민(247mg, 1.738mmol)(공급원: AniChem)을 대신 사용하여 합성하였다. m/z(ESI, 양이온) 370.0(M+H)⁺.

[2798] 단계 2. 1-(5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)에타논

[2799] 1-(5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)에타논(250mg, 0.677mmol)을 THF(1.35mL) 중에 용해시키고, 나트륨 보로하이드라이드(128mg, 3.38mmol)를 첨가하며, 상기 생성된 혼합물을 주변 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 상기 반응 혼합물을 물로 퀀칭하고, 분리용 깔대기에 첨가하였다. 이어서, 상기 반응 혼합물을 EtOAc(100mL) 및 염화암모늄(포화, 수성)에 분배하였다. 상기 유기 층을 분리하고 75mL의 염화암모늄(포화, 수성)으로 2회 세척하고 황산나트륨 상에서 건조시키며 진공에서 농축시켰다. 상기 잔류물의 크로마토그래피 정제(실리카 겔, 0% 내지5%(MeOH 중의 2 M 암모니아)/DCM)에 의하여 상기 표제 화합물(40% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 11.90(s, 1 H)

8.87(s, 1 H) 8.34(d, J=2.15 Hz, 1 H) 8.20 - 8.30(m, 1 H) 8.05(d, J=1.76 Hz, 1 H) 5.41(br. s., 2 H) 4.95(q, J=6.52 Hz, 1 H) 4.03(s, 3 H) 2.57(s, 3 H) 1.83(br. s., 1 H) 1.58(br. s., 3 H). m/z(ESI, 양이온) 372.0(M+H)⁺.

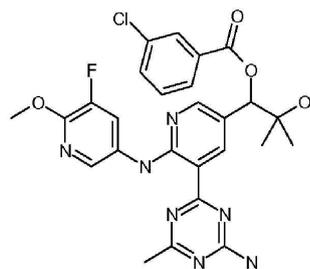
[2800] 실시예 350. 2-(5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(5,6-디메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)프로판-2-올



[2801]

[2802] 상기 표제 화합물은 실시예 356, 단계 1, 2, 4 및 5와 유사한 과정에 따라 단계 4에서 5,6-디메톡시피리딘-3-아민(92mg, 0.597mmol)(WO2008124083)을 대신 사용하여 제조하였다. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 11.72(s, 1 H) 8.95(d, J=2.54 Hz, 1 H) 8.46(d, J=2.74 Hz, 1 H) 7.97(s, 1 H) 7.79(d, J=2.15 Hz, 1 H) 5.49(s, 2 H) 4.02(s, 3 H) 3.93(s, 3 H) 2.56(s, 3 H) 1.87(br. s., 1 H) 1.64(s, 6 H). m/z(ESI, 양이온) 398.0(M+H)⁺.

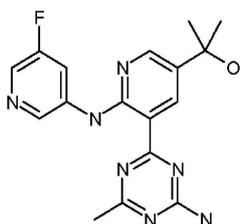
[2803] 실시예 351. 1-(5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)-2-하이드록시-2-메틸프로필 3-클로로벤조에이트



[2804]

[2805] 상기 표제 화합물을 실시예 347, 단계 3으로부터 분리한 후 이를 플래쉬 크로마토그래피(실리카 겔, 0% 내지 4%(MeOH 중의 2 M 암모니아)/DCM)를 통해 정제하였다. ¹H NMR(400 MHz, d₄-MeOH) δ 11.82(s, 1 H) 8.96(d, J=2.15 Hz, 1 H) 8.36(d, J=1.96 Hz, 1 H) 8.16(s, 1 H) 8.03 - 8.12(m, 4 H) 7.57 - 7.66(m, 1 H) 7.43 - 7.53(m, 1 H) 5.81(s, 1 H) 3.91(s, 3 H) 2.41(s, 3 H) 1.34(s, 3 H) 1.28(s, 3 H). m/z(ESI, 양이온) 554.2(M+H)⁺.

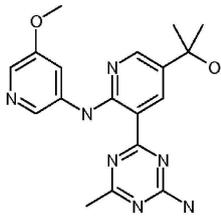
[2806] 실시예 352. 2-(5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(5-플루오로피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)프로판-2-올



[2807]

[2808] 상기 표제 화합물은 실시예 356, 단계 1, 2, 4 및 5와 유사한 과정에 따라 단계 4에서 3-아미노-5-플루오로피리딘(73.9mg, 0.659mmol)(공급원: Matrix Scientific)을 대신 사용하여 제조하였다. ¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO) δ 12.31(s, 1 H) 9.00(d, J=2.54 Hz, 1 H) 8.80(s, 1 H) 8.58(d, J=12.32 Hz, 1 H) 8.52(d, J=2.54 Hz, 1 H) 8.14(d, J=2.54 Hz, 1 H) 7.95(br. s., 1 H) 7.78(br. s., 1 H) 5.20(s, 1 H) 2.47(s, 3 H) 1.49(s, 6 H). m/z(ESI, 양이온) 356.0(M+H)⁺.

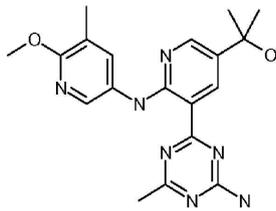
[2809] 실시예 353. 2-(5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(5-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)프로판-2-올



[2810]

[2811] 상기 표제 화합물은 실시예 356, 단계 1, 2, 4 및 5와 유사한 과정에 따라 단계 4에서 5-메톡시-피리딘-3-일아민(94mg, 0.757mmol)(공급원: J & W PharmLab)을 대신 사용하여 제조하였다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{d}_4\text{-MeOH}$) δ 9.06(d, $J=2.54$ Hz, 1 H) 8.53(s, 1 H) 8.43(s, 1 H) 8.20 - 8.28(m, 1 H) 7.86(d, $J=2.74$ Hz, 1 H) 3.93(s, 3 H) 2.53(s, 3 H) 1.62(s, 6 H). m/z (ESI, 양이온) 368.0(M+H) $^+$.

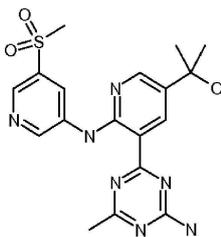
[2812] 실시예 354. 2-(5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(6-메톡시-5-메틸피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)프로판-2-올



[2813]

[2814] 상기 표제 화합물은 실시예 356, 단계 1, 2, 4 및 5와 유사한 과정에 따라 단계 4에서 6-메톡시-5-메틸피리딘-3-아민 하이드로클로라이드(126mg, 0.719mmol)(공급원: Asymchem)을 대신 사용하여 제조하였다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 11.51(s, 1 H) 8.93(d, $J=2.54$ Hz, 1 H) 8.43(d, $J=2.54$ Hz, 1 H) 8.15(d, $J=2.54$ Hz, 1 H) 7.91(d, $J=1.96$ Hz, 1 H) 5.57(s, 2 H) 3.96(s, 3 H) 2.54(s, 3 H) 2.22(s, 3 H) 1.98(br. s., 1 H) 1.63(s, 6 H). m/z (ESI, 양이온) 382.1(M+H) $^+$.

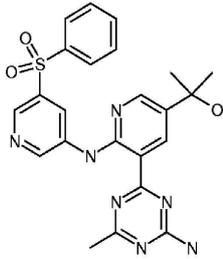
[2815] 실시예 355. 2-(5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(5-(메틸설포닐)피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)프로판-2-올



[2816]

[2817] 상기 표제 화합물은 실시예 356과 유사한 과정에 따라 단계 3에서 메탄설폰산, 나트륨 염(0.743g, 7.28mmol)(공급원: Acros Organics)을 대신 사용하여 제조하였다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 9.14 - 9.16(m, 1 H) 9.11 - 9.14(m, 1 H) 9.01(d, $J=2.54$ Hz, 1 H) 8.64(d, $J=1.96$ Hz, 1 H) 8.53(d, $J=2.54$ Hz, 1 H) 5.22(s, 1 H) 3.33(s, 3 H) 2.48(s, 3 H) 1.50(s, 6 H). m/z (ESI, 양이온) 416.1(M+H) $^+$.

[2818] 실시예 356. 2-(5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(5-(페닐설포닐)피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)프로판-2-올



[2819]

[2820] 단계 1. 4-(5-클로로-2-플루오로피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민

[2821] 4-(5-클로로-2-플루오로피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(3.87g, 8.06mmol)(실시예 313, 단계 1)을 TFA(81mL) 중에 용해시키고, 트리플루오로메탄설폰산(2.1mL, 24mmol)을 첨가하며, 상기 생성된 혼합물을 80°C에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 상기 반응 혼합물을 진공에서 농축시켰다. 상기 잔류물을 EtOAc(150mL) 및 중탄산나트륨(포화, 수성)에 분배하였다. 상기 유기 층을 분리하고 100mL의 중탄산나트륨(포화, 수성)으로 2회 세척하며 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공에서 농축시켰다. 상기 잔류물의 크로마토그래피 정제(실리카 겔, 0% 내지40% EtOAc/헥산)에 의하여 상기 표제 화합물(51% 수율)을 수득하였다. m/z(ESI, 양이온) 240.1(M+H)⁺.

[2822] 단계 2. 4-(5-(1-에톡시비닐)-2-플루오로피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민

[2823] 4-(5-클로로-2-플루오로피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(1.34g, 5.59mmol)에 DMF(8mL), 디옥산(48mL), 불소화세슘(2.55g, 16.78mmol), X-Phos(0.258g, 0.559mmol), 팔라듐(II) 아세테이트(0.126g, 0.559mmol) 및 트리부틸(1-에톡시비닐)스탄난(2.64mL, 7.83mmol)(공급원: Aldrich)을 첨가하고, 상기 생성된 혼합물을 110°C에서 1.5시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 주변 온도로 냉각시키고, 100% DCM(상기 스타난을 제거하기 위해 사용)에 이어서 100% EtOAc를 사용하여 플래쉬 크로마토그래피(중성 알루미나)를 통해 정제하여 상기 표제 화합물(>99% 수율)을 수득하였다. m/z(ESI, 양이온) 276.0(M+H)⁺.

[2824] 단계 3. 5-(페닐설폰닐)피리딘-3-아민

[2825] 5-브로모피리딘-3-아민(1.59g, 9.19mmol)(공급원: Aldrich)에 벤젠설피산, 나트륨 염(1.810g, 11.03mmol)(공급원: Sigma-Aldrich), 구리(I) 요오다이드(0.175g, 0.919mmol), (S)-피롤리딘-2-카복실산(0.212g, 1.838mmol), 수산화나트륨(0.074g, 1.838mmol) 및 DMSO(18mL)를 첨가한 다음, 상기 생성된 혼합물을 100°C에서 3일 동안 교반하였다. 이어서, 상기 반응 혼합물을 200mL의 EtOAc로 희석시키고 분리용 깔대기에 첨가하며 중탄산나트륨(포화, 수성)으로 분배하였다. 상기 유기 층을 분리하고 150mL의 중탄산나트륨(포화, 수성)으로 4회 세척하며 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공에서 농축시켰다. 상기 잔류물의 크로마토그래피 정제(실리카 겔, 0% 내지 3%(MeOH 중의 2M 암모니아)/DCM)에 의하여 상기 표제 화합물(11% 수율)을 제공하였다. m/z(ESI, 양이온) 235.3(M+H)⁺.

[2826] 단계 4. 1-(5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(5-(페닐설폰닐)피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)에타논

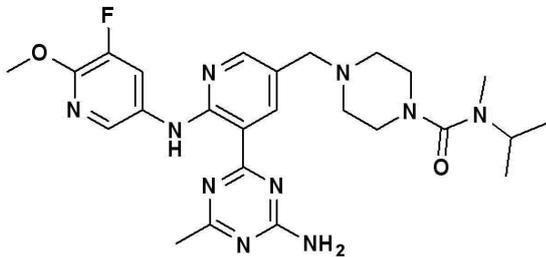
[2827] 4-(5-(1-에톡시비닐)-2-플루오로피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(255mg, 0.925mmol) 및 5-(페닐설폰닐)피리딘-3-아민(260mg, 1.110mmol)을 THF(9.2mL) 중에 용해시키고, 상기 생성된 혼합물을 0°C로 냉각시키고, THF 중의 NaHMDS(1.0 M, 공급원: Aldrich; 2775μL, 2.77mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 0°C에서 1.5시간 동안 교반하였다. 이어서, 상기 반응 혼합물을 100mL의 EtOAc로 희석하고, 분리용 깔대기에 첨가하며 염화암모늄(포화, 수성)으로 분배하였다. 상기 유기 층을 분리하고 50mL의 염화암모늄(포화, 수성)으로 2회 세척하고 황산나트륨 상에서 건조시키며 진공에서 농축시켰다. 상기 잔류물의 크로마토그래피 정제(실리카 겔, 0% 내지3%(MeOH 중의 2M 암모니아)/DCM)에 의하여 상기 표제 화합물(44% 수율)을 황색 무정형 고체로서 수득하였다. m/z(ESI, 양이온) 462.2(M+H)⁺.

[2828] 단계 5. 2-(5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(5-(페닐설폰닐)피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)프로판-2-올

[2829] 세륨(III) 클로라이드(304mg, 1.235mmol)에 THF(4.1mL)를 첨가하고, 상기 생성된 혼합물을 40°C로 1시간 동안 가열하였다. 이어서, 상기 반응 혼합물을 -78°C로 냉각시키고, 에테르 중의 메틸마그네슘 브로마이드(3.0 M,

공급원: Aldrich; 1372 μ l, 4.12mmol)를 첨가하였다. 상기 생성된 혼합물을 -78 $^{\circ}$ C에서 15분 동안 교반하였다. 이어서, THF(4.1mL) 중의 1-(5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(5-(페닐설폰닐)피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)에탄논(190mg, 0.412mmol)을 첨가하고, 상기 생성된 혼합물을 -78 $^{\circ}$ C에서 4시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 후속적으로 100mL의 EtOAc로 희석하고 분리용 깔대기에 첨가하며 중탄산나트륨(포화, 수성)로 분배하였다. 상기 유기 층을 분리하고 50mL의 중탄산나트륨(포화, 수성)로 2회 세척하며 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공에서 농축시켰다. 상기 잔류물의 크로마토그래피 정제(실리카 겔, 0% 내지 3%(MeOH 중의 2M 암모니아)/DCM)에 의하여 상기 표제 화합물(36% 수율)을 담황색 고체로서 제공하였다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 12.38(s, 1 H) 9.18 - 9.23(m, 1 H) 9.06(d, J=2.35 Hz, 1 H) 9.00(d, J=2.35 Hz, 1 H) 8.67(d, J=2.15 Hz, 1 H) 8.53(d, J=2.54 Hz, 1 H) 8.02 - 8.08(m, 2 H) 7.98(br. s., 1 H) 7.79(br. s., 1 H) 7.71 - 7.77(m, 1 H) 7.64 - 7.71(m, 2 H) 5.22 - 5.26(m, 1 H) 2.46(s, 3 H) 1.51(s, 6 H). m/z (ESI, 양이온) 478.1(M+H) $^+$.

[2830] 실시예 357. 4-((5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)메틸)-N-이소프로필-N-메틸피페라진-1-카복스아미드.



[2831]

[2832] 단계 1. N-이소프로필-N-메틸-1H-이미다졸-1-카복스아미드

[2833] 50mL 환저 플라스크에 DCM(25mL) 중의 1,1'-카보닐디이미다졸(1.663g, 10.25mmol)(공급원: Fluka Chemie)을 첨가하였다. 상기 용액을 빙욕을 사용하여 0 $^{\circ}$ C에서 교반하고 n-이소프로필메틸아민(0.5mL, 6.84mmol)(공급원: Aldrich)으로 한꺼번에 처리하였다. 상기 수욕을 제거하고, 상기 용액을 실온에서 교반하였다. 2시간 후, 모든 출발 물질을 소모하였다. 상기 반응 혼합물을 DCM(10mL)으로 희석하고 물로 퀴칭하였다. 상기 유기층을 분리시키고 황산나트륨 상에서 건조시키며 농축시켜 N-이소프로필-N-메틸-1H-이미다졸-1-카복스아미드(0.920g, 5.50mmol, 80% 수율)을 수득하였다.

[2834] 단계 2. 1-(이소프로필(메틸)카바모일)3-메틸-1H-이미다졸-3-이움 요오다이드

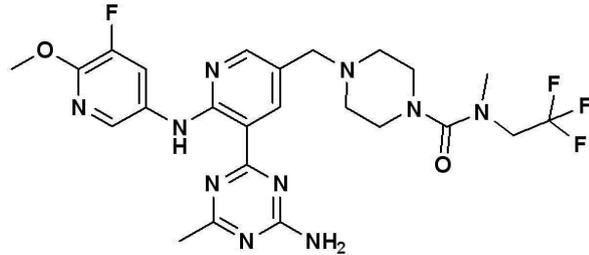
[2835] 50mL 환저 플라스크에 N-이소프로필-N-메틸-1H-이미다졸-1-카복스아미드(0.550g, 3.29mmol), 아세트니트릴(29mL, 3.29mmol), 요오도메탄(0.817mL, 13.16mmol)을 첨가하였다. 상기 생성된 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 용매를 진공하에 제거하여 1-(이소프로필(메틸)카바모일)3-메틸-1H-이미다졸-3-이움 요오다이드를 수득하였다.

[2836] 단계 3. 4-((5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)메틸)-N-이소프로필-N-메틸피페라진-1-카복스아미드

[2837] 50mL 환저 플라스크에 4-(2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-(피페라진-1-일메틸)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(0.350g, 0.526mmol), 1-(이소프로필(메틸)카바모일)-3-메틸-1H-이미다졸-3-ium(0.479g, 2.63mmol), DCM(25mL, 0.526mmol), 트리에틸아민(0.366mL, 2.63mmol)을 첨가하였다. 1시간 후, 상기 혼합물을 1.0N HCl(2x5mL) 및 염수로 세척하고, 상기 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하며 진공하에 농축시켜 4-((5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)메틸)-N-이소프로필-N-메틸피페라진-1-카복스아미드를 수득하고, 이를 트리플루오로아세트산(5mL, 67.3mmol), 트리플루오로메탄설폰산(0.2mL, 0.278mmol)로 처리하였다. 상기 용액을 80 $^{\circ}$ C에서 1시간 동안 교반하였다. 상기 암색 용액을 실온으로 냉각시키고 슬러리로 농축시켰다. 상기 슬러리는 NaHCO₂를 사용하여 pH 8로 중화시켰다. 상기 침전물을 DCM/MeOH 중에 용해시키고 실리카 겔의 플러그 상에 흡착시키고, DCM 중의 5% 내지 10% 2M NH₃·MeOH로 용출시키면서 실리카 겔 컬럼(40g)를 통해 크로

마토그래피하여 4-((5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)메틸)-N-이소프로필-N-메틸피페라진-1-카복스아미드(0.033g, 0.063mmol, 26.7% 수율)을 제공하였다. m/z(ESI, 양이온) 525.2 (M+H)⁺. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.07(d, J=6.85 Hz, 6 H) 2.44(s, 3 H) 2.64(s, 3 H) 2.97(dd, J=5.38, 4.60 Hz, 4 H) 3.09(d, J=7.24 Hz, 1 H) 3.25(d, J=4.89 Hz, 4 H) 3.95(s, 3 H) 4.12(s, 2 H) 7.83(br. s., 1 H) 7.96(br. s., 1 H) 8.33 - 8.37(d, 1 H) 8.40(s, 1 H) 8.44(s, 1 H) 8.87(dd, J=2.15, 0.39 Hz, 1 H) 12.01(s, 1 H).

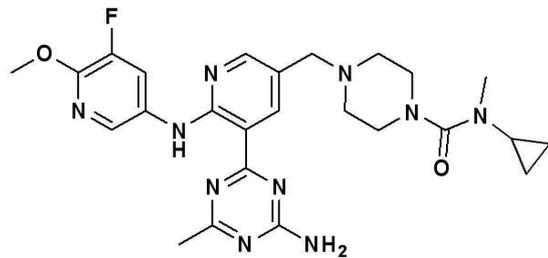
[2838] 실시예 358 4-((5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)메틸)-N-메틸-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페라진-1-카복스아미드



[2839]

[2840] 상기 표제 화합물은 실시예 357과 유사한 과정에 따라 n-이소프로필메틸아민 대신 2,2,2-트리플루오로-N-메틸에탄아민(공급원: Accela ChemBio Inc.)을 사용하여 합성하였다. (0.035g, 0.064mmol, 50.4% 수율). m/z(ESI, 양이온):547.2(M+H)⁺. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.48(b, 3 H) 2.56(s, 3 H) 2.99(s, 3 H) 3.36(b, 4 H) 3.53(b, 3 H) 3.91(d, J=9.19 Hz, 2 H) 3.94(s, 3 H) 6.78(d, J=9.00 Hz, 1 H) 8.12(dd, J=9.00, 2.74 Hz, 1 H) 8.23(dd, J=2.15, 0.39 Hz, 1 H) 8.35(s, 2 H) 8.35(d, J=0.39 Hz, 1 H) 8.75(s, 1 H) 11.68(s, 1 H).

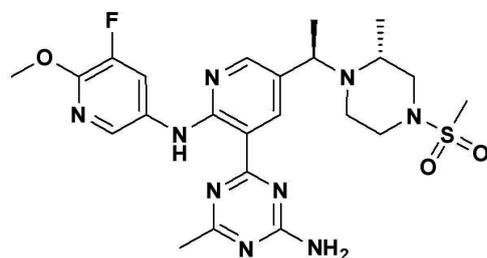
[2841] 실시예 359. 4-((5-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)메틸)-N-사이클로프로필-N-메틸피페라진-1-카복스아미드.



[2842]

[2843] 상기 표제 화합물은 실시예 357과 유사한 과정에 따라 n-이소프로필메틸아민 대신 N-메틸사이클로프로판아민(공급원: Accela ChemBio Inc.)을 사용하여 합성하였다. (0.152g, 0.301mmol, 82% 수율). m/z(ESI, 양이온):505.2(M+H)⁺. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.56 - 0.65(m, 2 H) 0.65 - 0.76(m, 2 H) 2.55(s, 4 H) 2.55(s, 3 H) 2.82(s, 3 H) 3.53(br. s., 4 H) 3.68(br. s., 3 H) 3.94(s, 3 H) 5.72(br. s., 2 H) 6.78(d, J=8.80 Hz, 1 H) 8.11 - 8.16(d, 1 H) 8.26(s, 1 H) 8.35(s, 1 H) 8.85(s, 1 H) 11.76(br. s., 1 H).

[2844] 실시예 360. 4-(2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-((R)-1-((R)-2-메틸-4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)에틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민.



[2845]

- [2846] 단계 1. 5-(1-브로모에틸)-2-플루오로피리딘
- [2847] 250mL 환저 플라스크에 2-플루오로-5-포틸피리딘(5.10mL, 40.8mmol)(공급원: Frontier Scientific) 및 테트라하이드로푸란(100mL, 1233mmol)을 첨가하였다. 상기 용액을 빙욕을 사용하여 -10℃에서 교반하고 부가 깔대기를 통해 메틸마그네슘 브로마이드(14.27mL, 42.8mmol), (공급원: Aldrich)로 한 방울씩 첨가하여 처리하였다. 상기 첨가 후, 상기 빙욕을 제거하고, 상기 혼합물을 주변 온도에서 교반하였다. 30분 후, 상기 반응이 종결되었다. 상기 혼합물을 -10℃에서 교반하고 시린지를 통해 메탄설포닐 클로라이드(3.41mL, 44.0mmol)(공급원: Aldrich)로 한 방울씩 첨가하여 처리하였다. 상기 첨가 후, 상기 수욕을 제거하고, 상기 혼합물을 주변 온도에서 교반하고, LC/MS에 따라 진행하였다. 상기 반응 혼합물을 물(50mL)로 퀴칭시키고 DCM(150mL)으로 희석하였다. 상기 수성층을 DCM(3X50mL)으로 추출하고 황산나트륨 상에서 건조시키며 여과하고 진공에서 농축시켜 5-(1-브로모에틸)-2-플루오로피리딘(7.16g, 35.1mmol, 86% 수율)을 수득하였다.
- [2848] 단계 2. (3R)-3급-부틸 4-(1-(6-플루오로피리딘-3-일)에틸)-3-메틸피페라진-1-카복실레이트
- [2849] 100mL 환저 플라스크에 5-(1-브로모에틸)-2-플루오로피리딘(3.9g, 19.11mmol), 아세트니트릴(75mL, 1435mmol), (R)-4N-boc-2-메틸-피페라진(4.02g, 20.07mmol)(공급원: Aldrich), 탄산칼륨(1.384mL, 22.94mmol)(공급원: Aldrich) 및 요오드화칼륨(0.205mL, 3.82mmol)(공급원: Fluka)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 70℃에서 밤새 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 물(50mL) 및 DCM(50mL)로 희석하고 DCM(3x50mL)로 추출하고 황산나트륨 상에서 건조시키며 여과하고 진공하에 농축시켜 (3R)-3급-부틸 4-(1-(6-플루오로피리딘-3-일)에틸)-3-메틸피페라진-1-카복실레이트(3.05g, 9.43mmol, 49.3% 수율)을 수득하였다. 상기 미정제 생성물을 실리카 겔의 플러그 상에 흡착시키고, 헥산 중의 0% 내지 50% EtOAc의 구배로 용출시키면서 실리카 겔 컬럼(80g)을 통해 크로마토그래피하여 (3R)-3급-부틸 4-(1-(6-플루오로피리딘-3-일)에틸)-3-메틸피페라진-1-카복실레이트(3.05g, 9.43mmol, 49.3% 수율)을 수득하였다.
- [2850] 단계 3. 5-(1-((R)-4-(3급-부톡시카보닐)-2-메틸피페라진-1-일)에틸)-2-플루오로피리딘-3-일보론산
- [2851] 150mL 환저 플라스크에 (3R)-3급-부틸 4-(1-(6-플루오로피리딘-3-일)에틸)-3-메틸피페라진-1-카복실레이트(3.0g, 9.28mmol) 및 테트라하이드로푸란(100mL, 9.28mmol)을 첨가하였다. 상기 용액은 -78℃에서 교반시키고, 시린지를 통해 헥산 중의 2.5M 부틸리튬 용액(4.08mL, 10.20mmol)(공급원: Aldrich)으로 한 방울씩 첨가하여 처리하였다. 상기 용액을 -78℃에서 1시간 동안 교반하고 트리이소프로필 보레이트(2.55mL, 11.13mmol)(공급원: Aldrich)로 한꺼번에 처리하였다. 상기 혼합물을 -78℃에서 1시간 동안 교반하였다. NaOH(1.0N, 30mL)를 첨가하고, 상기 용액을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 상기 수성층을 분리시키고, 상기 유기층을 추가의 NaOH(1.0N, 30mL)로 추출하였다. 상기 조합된 수성 층을 5N HCl(12mL)으로 조심스럽게 산성화시켜 최종 pH를 약 4 내지 5가 되게 하였다. 상기 반응 혼합물을 EtOAc(3x100mL)로 추출하고, 상기 유기 추출물을 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하며 진공하에 농축시켜 5-(1-((R)-4-(3급-부톡시카보닐)-2-메틸피페라진-1-일)에틸)-2-플루오로피리딘-3-일보론산(2.5g, 6.81mmol, 73.4% 수율)을 수득하였다.
- [2852] 단계 4. (3R)-3급-부틸 4-(1-(5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-플루오로피리딘-3-일)에틸)-3-메틸피페라진-1-카복실레이트
- [2853] 유리 마이크로파 반응 용기에 5-(1-((R)-4-(3급-부톡시카보닐)-2-메틸피페라진-1-일)에틸)-2-플루오로피리딘-3-일보론산(1.4g, 3.81mmol), 4-클로로-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(1.467g, 3.81mmol), 1,4-디옥산(10mL, 3.81mmol), 칼륨 아세테이트(1.122g, 11.44mmol), 물(1mL, 3.81mmol) 및 amphos(0.270g, 0.381mmol)를 채웠다. 상기 반응 혼합물을 교반하고 마이크로파 반응기(공급원: Personal Chemistry, Biotage AB, Inc., 스웨덴 업살라 소재)에서 120℃에서 20분 동안 가열하였다(와트, 파워맥스 기능 작동, 경사 시간 min). LC/MS는 목적하는 생성물, 출발 트리아진 및 탈붕산화 생성물을 나타낸다. 상기 반응 혼합물을 물(20mL) 및 DCM(25mL)로 희석시키며, 상기 수성층을 DCM(3x50mL)으로 추출하고 황산나트륨 상에서 건조시키며 여과하고 진공에서 농축시켰다. 상기 미정제 생성물을 실리카 겔의 플러그 상에 흡착시키고, 헥산 중의 0% 내지 50% EtOAc의 구배로 용출시키면서 실리카 겔 컬럼(40g)을 통해 크로마토그래피하여 (3R)-3급-부틸 4-(1-(5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-플루오로피리딘-3-일)에틸)-3-메틸피페라진-1-카복실레이트(1.26g, 1.876mmol, 49.2% 수율)를 제공하였다.
- [2854] 단계 5. (R)-3급-부틸 4-((R)-1-(5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일)아미노)피리딘-3-일)에틸)-3-메틸피페라진-1-카복실레이트 및 (R)-3급-부틸 4-((S)-1-(5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일)아미노)피

리딘-3-일)에틸)-3-메틸피페라진-1-카복실레이트

[2855] 250mL 환저 플라스크에 (3R)-3급-부틸 4-(1-(5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-플루오로피리딘-3-일)에틸)-3-메틸피페라진-1-카복실레이트(1.0g, 1.489mmol), 5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-아민(0.317g, 2.233mmol)(공급원: Anichem), 테트라하이드로푸란(20mL, 247mmol)을 첨가하였다. 상기 용액을 -40℃에서 교반하고 부가 깔대기를 통해 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드(공급원: Aldrich)(4.47mL, 4.47mmol)로 한 방울씩 첨가하여 처리하였다. 상기 용액을 -40℃에서 30분 동안 교반하고 물 및 NH₄Cl(20mL)로 각각 퀴칭시키고 EtOAc(20mL)로 희석하며, 상기 수성층을 EtOAc(2x20mL)로 추출하였다. 상기 유기 추출물을 포화 NaCl(20mL)로 세척하고 황산나트륨 상에서 건조시키며 여과하고 진공에서 농축시켰다. 상기 미정제 생성물을 실리카 겔의 플러그 상에 흡착시키고, 헥산 중의 5% 내지 50% EtOAc의 구배로 용출시키면서 실리카 겔 컬럼(40g)을 통해 크로마토그래피하여 (R)-3급-부틸 4-((R)-1-(5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일)아미노)피리딘-3-일)에틸)-3-메틸피페라진-1-카복실레이트(0.45g, 0.567mmol, 38.1% 수율) 및 (S)-3급-부틸 4-((S)-1-(5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일)아미노)피리딘-3-일)에틸)-3-메틸피페라진-1-카복실레이트(0.35g, 0.441mmol, 29.6% 수율)을 제공하였다.

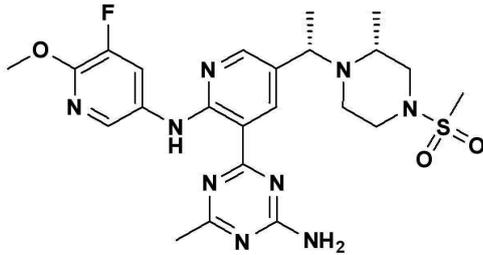
[2856] 단계 6. 4-(2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일)아미노)-5-((R)-1-((R)-2-메틸-4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)에틸)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민

[2857] 100mL 환저 플라스크에 (R)-3급-부틸 4-((R)-1-(5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일)아미노)피리딘-3-일)에틸)-3-메틸피페라진-1-카복실레이트(0.200g, 0.252mmol), 디클로로메탄(5mL, 78mmol), 트리플루오로아세트산(5mL, 67.3mmol)에 첨가하였다. 상기 용액을 1시간 동안 교반하였다. 상기 용액을 농축시키고, 상기 잔류물을 DCM 중에 용해시키고 NaHCO₃으로 서서히 세척하여 상기 TFA를 제거하였다. 상기 DCM 용액을 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하며 농축시켰다. 상기 잔류물을 고진공하에 밤새 건조시켰다. 상기 잔류물을 DCM 중에 용해시키고 드라이 아이스/IPA 냉각 욕 중에서 냉각시키며 트리에틸아민(0.349mL, 2.52mmol) 및 메탄설포닐 클로라이드(0.098mL, 1.260mmol)로 처리하였다. 상기 용액을 -50℃에서 30분 동안 교반하였다. 상기 용매를 진공하에 제거하고, 상기 미정제 생성물을 물(30mL)로 세척하고 교반하며 초음파 처리하였다. 상기 생성된 현탁액을 수집하고 물로 세척하며 진공 오븐 속에서 밤새 건조시켜 4-(2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일)아미노)-5-((R)-1-((R)-2-메틸-4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)에틸)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(0.150g, 0.194mmol, 77% 수율)을 수득하였다.

[2858] 단계 7. 4-(2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일)아미노)-5-((R)-1-((R)-2-메틸-4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)에틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민

[2859] 50-mL 환저 플라스크에 4-(2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일)아미노)-5-((R)-1-((R)-2-메틸-4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)에틸)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(0.130g, 0.168mmol), 2,2,2-트리플루오로아세트산(5mL, 0.842mmol) 및 트리플루오로메탄설포닉산(0.2 mL, 0.168mmol)을 첨가하였다. 상기 용액을 70℃에서 30분 동안 교반하였다. 상기 휘발물을 진공하에 제거하고, 상기 잔류물을 빙욕 중에서 냉각시키며 1N NaOH로 중화시켰다. 상기 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 상기 침전물을 여과하고 물로 세척하였다. 상기 침전물을 5%(DCM 중의 MeOH)를 사용하여 제조용 TLC로 정제하였다. 상기 샘플을 고진공하에 밤새 건조시켜 4-(2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일)아미노)-5-((R)-1-((R)-2-메틸-4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)에틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(0.047g, 0.088mmol, 52.5% 수율)을 수득하였다. m/z(ESI, 양이온) 532.2(M+H)⁺. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.07(d, J=6.26 Hz, 3 H) 1.38(d, J=6.65 Hz, 3 H) 2.45(m, 4 H) - 2.55(m, 1 H) 2.84(s, 5 H) 3.01 - 3.18(m, 3 H) 3.94(s, 3 H) 4.00(d, J=6.85 Hz, 1 H) 7.74 - 7.78(m, 1 H) 7.88 - 7.92(m, 1 H) 8.31 - 8.34(m, 1 H) 8.37 - 8.43(m, 2 H) 8.70 - 8.74(m, 1 H) 11.93(s, 1 H).

[2860] 실시예 361. 4-(2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일)아미노)-5-((S)-1-((R)-2-메틸-4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)에틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민.



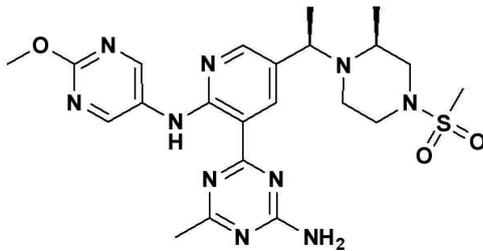
[2861]

[2862]

상기 표제 화합물은 4-(2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-((R)-1-((R)-2-메틸-4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)에틸)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민 대신 (R)-3급-부틸 4-((S)-1-(5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)에틸)-3-메틸피페라진-1-카복실레이트를 사용하여 실시예 360, 단계 6 및 7에서 전술한 바와 유사한 방식으로 제조하였다. (0.031g, 0.058mmol, 47.4% 수율). m/z(ESI, 양이온): 532.2(M+H)⁺. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.16(d, J=6.46 Hz, 3 H) 1.27(br. s., 3 H) 2.45(s, 4 H) 2.52(m, 1 H) 2.85(s, 5 H) 3.04(s, 3 H) 3.94(s, 3 H) 4.04(d, J=6.85 Hz, 1 H) 7.76(m, 1 H) 7.90(m, 1 H) 8.37(m, 1 H) 8.41(m, 2 H) 8.75(br. s., 1 H) 11.95(s, 1 H).

[2863]

실시예 362. 4-(2-(2-메톡시피리미딘-5-일아미노)-5-((R)-1-((S)-2-메틸-4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)에틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민.



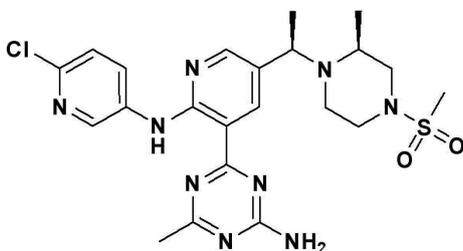
[2864]

[2865]

상기 표제 화합물은 단계 1(반응식 6)에서(R)-4-N-boc-2-메틸-피페라진 대신 (S)-3급-부틸 3-메틸피페라진-1-카복실레이트(공급원: Aldrich)를 사용하고 단계 5에서 5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-아민 대신 2-메톡시피리미딘-5-아민을 사용하여 실시예 360, 단계 6 및 7에서 전술한 바와 유사한 방식으로 제조하였다. (0.023g, 0.045mmol, 33.7% 수율). m/z(ESI, 양이온): 515.2(M+H)⁺. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.07(d, J=6.26 Hz, 3 H) 1.38(d, J=6.85 Hz, 3 H) 2.45(s, 3 H) 2.53 - 2.57(m, 1 H) 2.78 - 2.89(m, 2 H) 2.84(s, 4 H) 3.02 - 3.17(m, 3 H) 3.32(s, 1 H) 3.91 - 4.03(m, 1 H) 3.94(s, 4 H) 7.73 - 7.78(m, 1 H) 7.87 - 7.92(m, 1 H) 8.30 - 8.34(m, 1 H) 8.37 - 8.43(m, 2 H) 8.70 - 8.74(m, 1 H) 11.93(s, 1 H).

[2866]

실시예 363. 4-(2-(6-클로로피리딘-3-일아미노)-5-((R)-1-((S)-2-메틸-4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)에틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민.



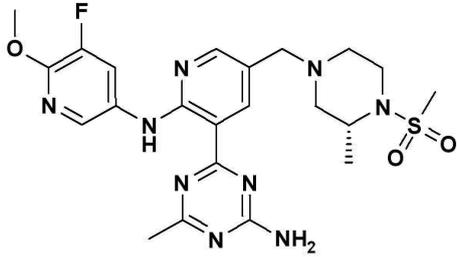
[2867]

[2868]

상기 표제 화합물은 단계 5에서 2-메톡시피리미딘-5-아민 대신 5-아미노-2-클로로피리딘을 사용하여 실시예 362에서 전술한 바와 유사한 방식으로 제조하였다. (0.041g, 0.079mmol, 30.0% 수율). m/z 518.2(M+H)⁺. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.06 - 1.07(d, J=6.06 Hz, 3 H) 1.37 - 1.38(d, J=6.65 Hz, 3 H) 2.46(br, 3 H) 2.55(br., 2 H) 2.84(d, J=9.78 Hz, 5 H) 3.04-3.06(t, J=5.48 Hz, 1 H) 3.13(br., 2 H) 4.01(d, J=6.85 Hz, 1 H) 7.46 - 7.46(d, J=8.61 Hz, 1 H) 7.80(br. s., 1 H) 7.94(br. s., 1 H) 8.37(br. s., 1 H) 8.48 -

8.51(d, J=8.61 Hz, 1 H) 8.75(br. s., 1 H) 8.86 - 8.89(br., s, 1 H) 12.15(s, 1 H).

[2869] 실시예 364. (R)-4-(2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-((3-메틸-4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민.



[2870]

[2871] 단계 1. (R)-3급-부틸 4-((5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)메틸)-2-메틸피페라진-1-카복실레이트

[2872] 15mL 환저 플라스크에 5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)니코틴알데히드(0.438g, 0.735mmol), (R)-3급-부틸 2-메틸피페라진-1-카복실레이트(0.368g, 1.838mmol), 테트라하이드로푸란(0.053g, 0.735mmol), 티타늄(iv)에톡사이드(0.761mL, 3.68mmol)(공급원: Aldrich)를 첨가하였다. 상기 플라스크를 밀봉하고, 상기 용액을 70℃에서 밤새 교반하였다. 상기 용액을 0℃에서 교반하고, 나트륨 시아노트리하이드로보레이트(0.462g, 7.35mmol)(공급원: Aldrich)로 한꺼번에 처리하였다. 상기 현탁액을 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. 상기 현탁액을 몇 방울의 MeOH 및 물로 퀀칭시킨 다음, DCM으로 퀀칭시켰다. 상기 현탁액을 10분 동안 격렬하게 교반하고 셀라이트®(규조토)를 통해 여과하며, 상기 여과 케이크를 DCM으로 세척하였다. 상기 유기 상을 농축시켜 (R)-3급-부틸 4-((5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)피리딘-3-일)메틸)-2-메틸피페라진-1-카복실레이트(0.425g, 0.545mmol, 74.1% 수율)을 수득하였다.

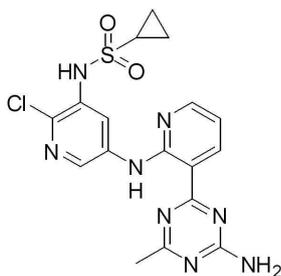
[2873] 단계 2(R)-4-(2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-((3-메틸-4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메틸)피리딘-3-일)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민

[2874] 상기 표제 화합물은 실시예 360, 단계 6 에서 전술한 바와 유사한 방식으로 제조하였다(0.164g, 0.216mmol, 46.9% 수율).

[2875] 단계 3. (R)-4-(2-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)-5-((3-메틸-4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)메틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민

[2876] 상기 표제 화합물은 실시예 360, 단계 7 에서 전술한 바와 유사한 방식으로 제조하였다(0.030g, 0.058mmol, 27.5% 수율). m/z(ESI, 양이온) 518.2(M+H)⁺. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.26(d, J=6.65 Hz, 3 H) 2.10(d, J=3.52 Hz, 1 H) 2.16 - 2.22(m, 1 H) 2.44(s, 3 H) 2.59 - 2.61(d, J=9.59 Hz, 1 H) 2.77 - 2.81(d, 1 H) 2.93(s, 3 H) 3.15 - 3.23(m, 1 H) 3.42(d, J=12.91 Hz, 2 H) 3.51(s, 1 H) 3.94(br, 4 H) 7.77(br. s., 1 H) 7.88 - 7.93(br, 1 H) 8.25 - 8.28(s, 1 H) 8.35 - 8.36(s, 1 H) 8.38 - 8.40(m, 1 H) 8.43(d, J=2.35 Hz, 1 H) 8.74 - 8.77(s, 1 H) 11.93(s, 1 H).

[2877] 실시예 365: N-(5-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)피리딘-2-일아미노)-2-클로로피리딘-3-일)사이클로프로판설포나미드

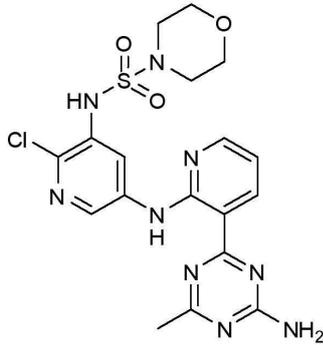


[2878]

- [2879] 단계 1. N-(5-브로모-2-클로로피리딘-3-일)-N-(사이클로프로필설폰닐)사이클로프로판설폰아미드
- [2880] 피리딘(10mL) 중의 5-브로모-2-클로로피리딘-3-아민(1.000g, 4.82mmol)의 용액에 사이클로프로판설폰닐 클로라이드(0.540mL, 5.30mmol)을 첨가하였다. 상기 생성된 혼합물을 N₂ 하에 20시간 동안 100°C로 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고 비이커에 부으며 EtOAc(50mL)로 충전하고 10분 동안 수동으로 교반하였다. 상기 유기 층을 환저 플라스크 내로 기울여 따랐다. 상기 원래의 혼합물(흑색 페이스트)을 DCM(3mL) 내로 용해시킨 다음, EtOAc(20mL)를 첨가하고 10분 동안 교반하며 전술한 동일한 환저 플라스크에 기울여 따랐다. 상기 조합된 유기층들을 진공에서 농축시켰다. 상기 미정제 생성물을 컬럼 크로마토그래피(80g, 헥산 중의 10% 내지 20% EtOAc)에 의해 정제하여 상기 생성물을 담갈색빛 고체(880mg)로서 수득하였다. MS(ESI 양이온) m/z: 414.8. ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.25(dd, J=7.67, 4.02 Hz, 4 H) 1.32(d, J=3.95 Hz, 4 H) 3.14 - 3.32(m, 2 H) 7.97(d, J=1.90 Hz, 1 H) 8.53(d, J=1.90 Hz, 1 H).
- [2881] 단계 2. N-(2-클로로-5-(디페닐메틸렌아미노)피리딘-3-일)사이클로프로판설폰아미드
- [2882] 20mL 마이크로파 바이알에 N-(5-브로모-2-클로로피리딘-3-일)-N-(사이클로프로필설폰닐)사이클로프로판설폰아미드(0.880g, 2.117mmol), 4,5-비스(디페닐포스포노)-9,9-디메틸크산텐(Acros)(0.122g, 0.212mmol), 트리소(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)(Strem)(0.097g, 0.106mmol), 나트륨 3급-부톡사이드(공급원: Fluka)(0.814g, 8.47mmol), DMF(10mL) 및 벤조페논 이민(공급원: Aldrich)(0.426mL, 2.54mmol)을 첨가하였다. 상기 생성된 혼합물은 5분 동안 N₂를 버블링시킴으로써 탈기시켰다. 이를 밀봉시키고 마이크로파로 130°C에서 20분 동안 가열하였다. 상기 생성된 혼합물을 EtOAc 및 포화 NH₄Cl(25mL)에 분배하였다. 상기 수성층을 EtOAc(2x10mL)로 추출하였다. 상기 조합된 유기층들을 MgSO₄ 상에서 건조시키고 농축시켰다. 상기 미정제 생성물을 컬럼 크로마토그래피(80g, 헥산 중의 10% 내지 20% 아세톤)에 의해 정제하여 상기 목적하는 생성물을 황색 발포체상 고체(300mg)로서 수득하였다. MS(ESI 양이온) m/z: 412.0. ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.89(d, J=7.02 Hz, 2 H) 1.03(d, J=3.07 Hz, 2 H) 6.60(br. s., 1 H) 7.14(d, J=3.65 Hz, 2 H) 7.34(d, J=6.28 Hz, 4 H) 7.39 - 7.48(m, 2 H) 7.49 - 7.56(m, 1 H) 7.68 - 7.80(m, 3 H).
- [2883] 단계 3. N-(5-아미노-2-클로로피리딘-3-일)사이클로프로판설폰아미드
- [2884] THF(5mL) 중의 N-(2-클로로-5-(디페닐메틸렌아미노)피리딘-3-일)사이클로프로판설폰아미드(0.300g, 0.728mmol)의 용액에 1N 염산(1.092mL, 1.092mmol)을 첨가하였다. 상기 반응물을 밀폐된 시스템 내에서 실온에서 교반하였다. 30분 후, LC/MS는 주요 피크로서 목적하는 생성물 매스를 가지면서 출발 물질의 신호를 나타내지 않는다. 상기 반응 혼합물을 EtOAc 및 포화 NaHCO₃에 분배하였다. 상기 수성층을 추가의 EtOAc(2x10mL)로 추출하였다. 상기 조합된 유기 층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고 농축시켰다. 상기 미정제 생성물을 컬럼 크로마토그래피(40g, DCM 중의 3% MeOH)에 의해 정제하여 상기 목적하는 생성물을 황색 고체(170mg)로서 수득하였다. MS(ESI 양이온) m/z: 248.0. ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.04(d, J=6.58 Hz, 2 H) 1.13 - 1.32(m, 2 H) 2.51(t, J=4.60 Hz, 1 H) 3.85(br. s., 2 H) 6.63(br. s., 1 H) 7.35(s, 1 H) 7.68(s, 1 H).
- [2885] 단계 4. N-(5-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)피리딘-2-일아미노)-2-클로로피리딘-3-일)사이클로프로판설폰아미드
- [2886] 15mL 환저 플라스크에 N-(5-아미노-2-클로로피리딘-3-일)사이클로프로판설폰아미드(0.050g, 0.202mmol), 4-(2-플루오로피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(0.050g, 0.242mmol) 및 DMF(2.0mL)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 N₂ 하에 0°C로 냉각시켰다. 이어서, THF 중의 나트륨 비스(트리메틸실릴)아미드의 1.0M 용액(공급원: Aldrich)(0.807mL, 0.807mmol)을 상기 용액에 한꺼번에 첨가하였다. 상기 형성된 암홍색 혼합물을 0°C에서 10분 동안 교반한 다음, 30분 동안 실온으로 가온하였다. 상기 반응 혼합물을 15mL의 포화 NH₄Cl이 채워져 있는 비이커 내에 부었다. 상기 생성된 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반하였다. 상기 용액 혼합물 중의 ppt를 여과에 의해 수집하였다. 상기 고체를 물로 세정하고 4시간 동안 공기에 개방하여 건조시켰다. 상기 미정제 생성물을 컬럼 크로마토그래피(40g, DCM 중의 3% MeOH)에 의해 정제하여 상기 목적하는 생성물을 황색 고체(60.0mg)로서 수득하였다. MS(ESI 양이온) m/z: 433.0. ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.97 - 1.14(m, 2 H) 1.33(dd, J=4.60, 1.83 Hz, 2 H) 2.51 - 2.69(m, 4 H) 5.42(br. s., 2 H) 6.75(s, 1 H) 6.92(dd, J=7.82,

4.90 Hz, 1 H) 8.32 - 8.45(m, 1 H) 8.56(d, J=2.34 Hz, 1 H) 8.76(d, J=2.34 Hz, 1 H) 8.87(dd, J=7.89, 1.75 Hz, 1 H) 12.36(s, 1 H).

[2887] 실시예 366: N-(5-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)피리딘-2-일아미노)-2-클로로피리딘-3-일)모르폴린-4-설포나미드



[2888]

[2889] 단계 1. N-(5-브로모-2-클로로피리딘-3-일)모르폴린-4-설포나미드

[2890] 피리딘(8mL) 중의 5-브로모-2-클로로피리딘-3-아민(공급원: Small Molecules, Inc.)(1.000g, 4.82mmol)의 용액에 4-디메틸아미노피리딘(공급원: Aldrich)(0.147g, 1.205mmol) 및 모르폴린(공급원: Aldrich)(0.546mL, 6.27mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 -30℃로 냉각시키고, 상기 혼합물을 10분 동안 교반되었다. 이어서, 설퍼릴 클로라이드(공급원: Aldrich)(0.586mL, 7.23mmol)를 상기 반응 혼합물 내로 한 방울씩 첨가하였다. 상기 첨가 후, 상기 혼합물을 상기 냉욕에서 추가로 20분 동안 교반한 다음, 실온으로 가온하고 N₂ 하에 20분 동안 계속 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 EtOAc(50mL)가 채워져 있는 비이커 내에 붓고 10분 동안 수동으로 교반하였다. 상기 유기 층을 환저 플라스크 내로 기울여 따랐다. 상기 원래의 혼합물을 DCM(3mL) 내로 용해시킨 다음, EtOAc(20mL)를 첨가하고 10분 동안 수동으로 교반하고, 앞서 언급된 동일한 환저 플라스크에 기울여 따랐다. 상기 조합된 유기층들을 진공에서 농축시켰다. 상기 미정제 생성물을 컬럼 크로마토그래피(80g, 헥산 중의 10% 내지 20% 아세톤)에 의해 정제하여 상기 목적하는 생성물을 담황색 고체(800mg)로서 수득하였다. MS(ESI 양이온) m/z: 356.8. ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.15 - 3.41(m, 4 H) 3.60 - 3.83(m, 4 H) 6.79(br. s., 1 H) 8.08(s, 1 H) 8.23(s, 1 H).

[2891] 단계 2. N-(2-클로로-5-(디페닐메틸렌아미노)피리딘-3-일)모르폴린-4-설포나미드

[2892] 20mL 마이크로파 바이알에 N-(5-브로모-2-클로로피리딘-3-일)모르폴린-4-설포나미드(0.500g, 1.40mmol), 4,5-비스(디페닐포스포노)-9,9-디메틸크산텐(공급원: Acros)(0.048g, 0.084mmol), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(o)(공급원: Strem)(0.015g, 0.017mmol), 나트륨 3급-부톡사이드(공급원: Fluka)(0.268g, 2.8mmol), 톨루엔(10mL) 및 벤조페논 이민(공급원: Aldrich)(0.260mL, 1.54mmol)을 첨가하였다. 상기 생성된 혼합물을 밀봉시키고 마이크로파로 110℃에서 20분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc 및 트리스 HCl 1M pH7에 분배하였다. 상기 수성층을 EtOAc(2x10mL)로 추출하였다. 상기 조합된 유기층들을 MgSO₄ 상에서 건조시키고 농축시켰다. 상기 미정제 생성물을 컬럼 크로마토그래피(24g, 헥산 중의 10% 내지 20% EtOAc)에 의해 정제하여 상기 목적하는 생성물을 황색 발포체(150.0mg)로서 수득하였다. MS(ESI 양이온) m/z: 457.0. ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.07(d, J=4.38 Hz, 4 H) 3.63(d, J=4.38 Hz, 4 H) 6.62(br. s., 1 H) 7.14(d, J=3.95 Hz, 2 H) 7.35(d, J=5.85 Hz, 4 H) 7.40 - 7.49(m, 2 H) 7.49 - 7.58(m, 1 H) 7.63(s, 1 H) 7.74(d, J=7.16 Hz, 2 H).

[2893] 단계 3. N-(5-아미노-2-클로로피리딘-3-일)모르폴린-4-설포나미드

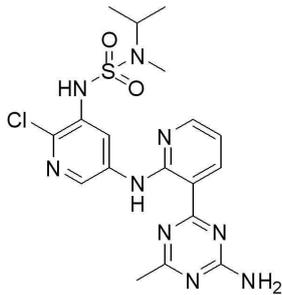
[2894] THF(3mL) 중의 N-(2-클로로-5-(디페닐메틸렌아미노)피리딘-3-일)모르폴린-4-설포나미드(0.150g, 0.328mmol)의 용액에 2N 염산(공급원: J.T. Baker)(0.020mL, 0.657mmol)을 첨가하였다. 상기 반응을 밀폐된 시스템 내에서 실온에서 20분 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 EtOAc 및 포화 NaHCO₃에 분배하였다. 상기 수성층을 EtOAc(2x10mL)로 추출하였다. 상기 조합된 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고 농축시켰다. 상기 미정제 생성

물을 컬럼 크로마토그래피(24g, DCM 중의 3% MeOH)에 의해 정제하여 상기 목적하는 생성물을 백색 발포체형 고체(70.0mg)로서 수득하였다. MS(ESI 양이온) m/z: 293.0. ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.16 - 3.32(m, 4 H) 3.61 - 3.74(m, 4 H) 3.84(br. s., 2 H) 6.67(br. s., 1 H) 7.31(d, J=2.34 Hz, 1 H) 7.64(d, J=2.19 Hz, 1 H).

[2895] 단계 4. N-(5-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)피리딘-2-일아미노)-2-클로로피리딘-3-일)모르폴린-4-설폰아미드

[2896] 5mL 환저 플라스크에 N-(5-아미노-2-클로로피리딘-3-일)모르폴린-4-설폰아미드(0.065g, 0.222mmol), 4-(2-플루오로피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(0.055g, 0.266mmol) 및 DMF(3.0mL)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 N₂하에 0°C로 냉각시켰다. THF 중의 1.0M 나트륨 비스(트리메틸실릴)아미드(공급원: Aldrich)(0.888mL, 0.888mmol)를 상기 용액에 한꺼번에 첨가하였다. 상기 형성된 암갈색 혼합물을 0°C에서 10분 동안 교반한 다음, 실온으로 가온하고 1시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 포화 NH₄Cl로 퀀칭시키고 CHCl₃(3x10mL)으로 추출하였다. 상기 조합된 유기층들을 MgSO₄ 상에서 건조시키고 농축시켰다. 상기 미정제 생성물을 컬럼 크로마토그래피(24g, DCM 중의 3% MeOH)에 의해 정제하여 상기 목적하는 생성물을 황색 고체(42.0mg)로서 수득하였다. MS(ESI 양이온) m/z: 478.0. ¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.45(s, 3 H) 3.15(br. s., 4 H) 3.61(br. s., 4 H) 7.03(dd, J=7.53, 4.60 Hz, 1 H) 7.79(br. s., 1 H) 7.91(br. s., 1 H) 8.38(d, J=3.36 Hz, 1 H) 8.51(s, 1 H) 8.82(d, J=5.41 Hz, 2 H) 9.78(s, 1 H) 12.26(s, 1 H).

[2897] 실시예 367: N-(5-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)피리딘-2-일아미노)-2-클로로피리딘-3-일)-N-이소프로필-N-메틸아미노설파미드



[2898] 단계 1. N-(5-브로모-2-클로로피리딘-3-일)-N-이소프로필-N-메틸아미노설파미드

[2900] 피리딘(8mL) 중의 5-브로모-2-클로로피리딘-3-아민(공급원: Small Molecules, Inc.)(1.000g, 4.82mmol)의 용액에 n-이소프로필메틸아민(공급원: Aldrich)(0.651mL, 6.27mmol) 및 4-디메틸아미노피리딘(공급원: Aldrich)(0.147g, 1.205mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 -30°C로 냉각시키고, 상기 혼합물을 10분 동안 교반하였다. 설퍼릴 클로라이드(공급원: Aldrich)(0.586mL, 7.23mmol)를 상기 혼합물 내로 한 방울씩 첨가하였다. 상기 첨가 후, 상기 혼합물을 빙욕 중에서 추가로 20분 동안 교반한 다음, 실온으로 가온하고 N₂ 하에 20시간 동안 계속 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 EtOAc(30mL)로 채워져 있는 비커 내에 붓고 10분 동안 수동으로 교반하였다. 상기 유기층을 환저 플라스크 내로 기울여 따랐다. 상기 원래의 혼합물(흑색 페이스트)을 DCM(3mL) 내로 용해시킨 다음, EtOAc(20mL)를 첨가하고 10분 동안 수동으로 교반하고, 상기 언급된 동일한 환저 플라스크에 기울여 따랐다. 상기 조합된 유기층들을 진공에서 농축시켰다. 상기 미정제 생성물을 컬럼 크로마토그래피(120g, 헥산 중의 10% 내지 20% EtOAc)에 의해 정제하여 상기 목적하는 생성물을 담갈색 고체(660mg)로서 수득하였다. MS(ESI 양이온) m/z: 342.1. ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.00 - 1.26(m, 6 H) 2.76(s, 3 H) 4.19(dt, J=13.37, 6.61 Hz, 1 H) 6.85(br. s., 1 H) 7.94(d, J=2.19 Hz, 1 H) 8.17(d, J=2.19 Hz, 1 H).

[2901] 단계 2. N-(2-클로로-5-(디페닐메틸렌아미노)피리딘-3-일)-N-이소프로필-N-메틸아미노설파미드

[2902] N₂를 버블링시킴으로써 탈기된 20mL 마이크로파 바이알에 N-(5-브로모-2-클로로피리딘-3-일)-N-이소프로필-N-메틸아미노설파미드(0.660g, 1.926mmol), 4,5-비스(디페닐포스포노)-9,9-디메틸크산텐(0.111g, 0.193mmol), 트리 스(디벤질리덴아세톤)디칼라튬(o)(0.088g, 0.096mmol), 나트륨 3급-부톡사이드(0.740g, 7.70mmol), DMF(12mL)

및 벤조페논 이민(0.356mL, 2.119mmol)을 첨가하였다. 상기 생성된 혼합물을 밀봉시키고, 마이크로파로 140℃에서 20분 동안 가열하였다. 상기 생성된 혼합물을 EtOAc 및 포화 NH₄Cl(25mL)에 분배하였다. 상기 수성층을 EtOAc(2x10mL)로 추출하였다. 상기 조합된 유기층들을 MgSO₄ 상에서 건조시키고 농축시켰다. 상기 미정제 생성물을 컬럼 크로마토그래피(80g, 헥산 중의 10% 내지 20% EtOAc)에 의해 정제하여 상기 목적하는 생성물을 황색 발포체형 고체(270mg)로서 수득하였다. MS(ESI 양이온) m/z: 442.8. ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.04(d, J=6.72 Hz, 6 H) 2.66(s, 3 H) 3.99(dt, J=13.52, 6.69 Hz, 1 H) 6.70(br. s., 1 H) 7.13(d, J=5.26 Hz, 2 H) 7.28 - 7.37(m, 4 H) 7.39 - 7.47(m, 2 H) 7.49 - 7.59(m, 2 H) 7.74(d, J=7.02 Hz, 2 H).

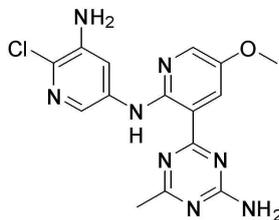
[2903] 단계 3. N-(5-브로모-2-클로로피리딘-3-일)-N-이소프로필-N-메틸아미노설파미드

[2904] THF(3mL) 중의 N-(2-클로로-5-(디페닐메틸렌아미노)피리딘-3-일)-N-이소프로필-N-메틸아미노설파미드(0.250g, 0.564mmol)의 용액에 2N 염산(0.423mL, 0.847mmol)을 첨가하였다. 상기 반응물을 밀폐된 시스템 내에서 실온에서 20분 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 EtOAc 및 포화 NaHCO₃에 분배하였다. 상기 수성층을 EtOAc(2x10mL)로 추출하였다. 상기 조합된 유기 층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고 농축시켰다. 상기 미정제 생성물을 컬럼 크로마토그래피(24g, DCM 중의 3% MeOH)에 의해 정제하여 상기 목적하는 생성물을 백색 발포체형 고체(110.0mg)로서 수득하였다. MS(ESI 양이온) m/z: 279.0. ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.10(d, J=6.72 Hz, 6 H) 2.75(s, 3 H) 3.80(br. s., 2 H) 4.14(dt, J=13.34, 6.70 Hz, 1 H) 6.74(br. s., 1 H) 7.21(d, J=2.63 Hz, 1 H) 7.59(d, J=2.63 Hz, 1 H).

[2905] 단계 4. N-(5-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)피리딘-2-일아미노)-2-클로로피리딘-3-일)-N-이소프로필-N-메틸아미노설파미드

[2906] 15mL 환저 플라스크에 N-(5-브로모-2-클로로피리딘-3-일)-N-이소프로필-N-메틸아미노설파미드(0.050g, 0.179mmol), 4-(2-플루오로피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(0.044g, 0.215mmol) 및 DMF(3.0mL)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 N₂ 하에 0℃로 냉각시켰다. 이어서, THF 중의 나트륨 비스(트리메틸실릴)아미드의 1.0M 용액(공급원: Aldrich)(0.717mL, 0.717mmol)을 상기 용액에 한꺼번에 첨가하였다. 상기 형성된 암갈색 혼합물을 0℃에서 10분 동안 교반한 다음, 30분 동안 실온으로 가온하였다. 상기 반응 혼합물을 15mL 포화 NH₄Cl이 채워져 있는 비이커 내에 부었다. 상기 생성된 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 상기 ppt를 여과에 의해 수집하고, 상기 ppt를 물로 세정하며 공기 개방된 상태로 건조시킨 후 진공 오븐 속에서 20시간 동안 건조시켜 상기 생성물을 담갈색 고체(71mg)로서 수득하였다. MS(ESI 양이온) m/z: 464.0. ¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.03(d, J=6.58 Hz, 6 H) 2.45(s, 3 H) 2.72(s, 3 H) 4.07(dt, J=13.23, 6.54 Hz, 1 H) 7.03(dd, J=7.82, 4.75 Hz, 1 H) 7.79(br. s., 1 H) 7.91(br. s., 1 H) 8.30 - 8.41(m, 1 H) 8.44(d, J=2.19 Hz, 1 H) 8.77 - 8.85(m, 1 H) 8.88(d, J=2.19 Hz, 1 H) 9.46(s, 1 H) 12.28(s, 1 H).

[2907] 실시예 368: N5-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-메톡시피리딘-2-일)-2-클로로피리딘-3,5-디아민



[2908] 단계 1. 디-3급-부틸 5-브로모-2-클로로피리딘-3-일카바메이트

[2910] 0℃에서 DMF(8mL) 중의 5-브로모-2-클로로피리딘-3-아민(1.000g, 4.82mmol)의 용액에 광유(공급원: Lancaster)(0.272mL, 6.27mmol) 중의 수소화나트륨의 60% 분산액을 몇 분획으로 나누어 첨가하였다. 20분 동안 교반한 후, 디-3급-부틸 디카보네이트(공급원: Fluka)(2.52g, 11.57mmol)를 첨가하였다. 상기 첨가 후, 빙욕을 제거하였다. 상기 반응 혼합물을 가온하고 N₂ 하에 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 포화 NH₄Cl이 채워져 있는 비이커 내에 붓고 2시간 동안 교반하였다. 상기 용액 혼합물 중의 침전물은 여과에 의해 수집하였다. 상기 고체를 물로 세정하고 공기에 개방된 상태로 20시간 동안 세정하여 상기 생성물을 담갈색 고

체(1.6g)로서 수득하였다. MS(ESI 양이온) m/z: 407.0. ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.44(s, 18 H) 7.73(d, J=2.19 Hz, 1 H) 8.43(d, J=2.19 Hz, 1 H).

[2911] 단계 2. 3급-부틸 2-클로로-5-(디페닐메틸렌아미노)피리딘-3-일카바메이트

[2912] 20mL 마이크로파 바이알에 디-3급-부틸 5-브로모-2-클로로피리딘-3-일카바메이트(0.500g, 1.226mmol), 4,5-비스(디페닐포스포노)-9,9-디메틸크산텐(공급원: Acros)(0.071g, 0.123mmol), 트리스(디벤질리텐아세톤)디팔라듐(0)(공급원: Strem)(0.056g, 0.061mmol), 나트륨 3급-부톡사이드(공급원: Fluka)(0.471g, 4.91mmol), DMF(12mL) 및 벤조페논 이민(공급원: Aldrich)(0.226mL, 1.349mmol)을 첨가하였다. 상기 생성된 혼합물은 N₂를 5분 동안 버블링시킴으로써 탈기시켰다. 이를 밀봉시키고 마이크로파로 130°C에서 20분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc 및 포화 NH₄Cl에 분배하였다. 상기 수성층을 EtOAc(2x10mL)로 추출하였다. 상기 조합된 유기층들을 MgSO₄ 상에서 건조시키고 농축시켰다. 상기 미정제 생성물을 컬럼 크로마토그래피(80g, 헥산 중의 10% 내지 20% EtOAc)에 의해 정제하여 상기 목적하는 생성물을 황색 필름(280mg)으로서 수득되었다. MS(ESI 양이온) m/z: 408.0. ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.52(s, 9 H) 6.87(br. s., 1 H) 7.15(d, J=3.36 Hz, 2 H) 7.29 - 7.35(m, 3 H) 7.37 - 7.46(m, 3 H) 7.47 - 7.54(m, 1 H) 7.75(d, J=7.16 Hz, 2 H) 8.05(d, J=2.05 Hz, 1 H).

[2913] 단계 3. 3급-부틸 5-아미노-2-클로로피리딘-3-일카바메이트

[2914] THF(5mL) 중의 3급-부틸 2-클로로-5-(디페닐메틸렌아미노)피리딘-3-일카바메이트(0.280g, 0.686mmol)의 용액에 1N 염산(공급원: J.T. Baker)(0.031mL, 1.030mmol)을 첨가하였다. 상기 반응물을 밀폐된 시스템 내에서 실온에서 20분 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 EtOAc/포화 NaHCO₃에 분배하였다. 상기 수성층을 EtOAc(2x10mL)로 추출하였다. 상기 조합된 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고 농축시켰다. 상기 미정제 생성물을 컬럼 크로마토그래피(24g, DCM 중의 3% MeOH)에 의해 정제하여 상기 목적하는 생성물을 백색 발포체형 고체(135.0mg)로서 수득하였다. MS(ESI 양이온) m/z: 244.1. ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.54(s, 9 H) 3.73(br. s., 2 H) 6.93(br. s., 1 H) 7.52(d, J=2.63 Hz, 1 H) 7.94(d, J=2.63 Hz, 1 H).

[2915] 단계 4. 3급-부틸 5-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-메톡시피리딘-2-일아미노)-2-클로로피리딘-3-일카바메이트

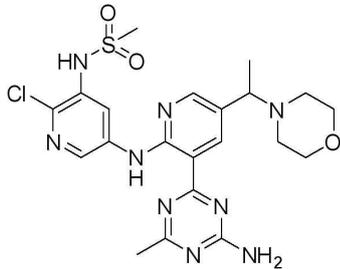
[2916] 15mL 환저플라스크에 3급-부틸 5-아미노-2-클로로피리딘-3-일카바메이트(0.130g, 0.533mmol), 4-(2-플루오로-5-메톡시피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(실시예 330 단계 5)(0.151g, 0.640mmol) 및 DMF(2.0mL)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 N₂ 하에 0°C로 냉각시켰다. 이어서, THF 중의 1.0M 나트륨 비스(트리메틸실릴)아미드(공급원: Aldrich)(2.134mL, 2.134mmol)를 상기 용액에 한꺼번에 첨가하였다. 상기 형성된 암색 혼합물을 0°C에서 10분 동안 교반한 다음, 실온으로 가온하고 30분 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 15mL의 포화 NH₄Cl이 채워져 있는 비이커 내에 부었다. 상기 생성된 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 상기 용액 혼합물 중의 ppt를 여과에 의해 수집하였다. 상기 고체를 물로 세정하고 공기 중에 개방된 상태로 4시간 동안 건조시켰다. 상기 미정제 생성물을 컬럼 크로마토그래피(40g, DCM 중의 3% MeOH)에 의해 정제하여 상기 목적하는 생성물을 황색 고체(210mg)로서 수득하였다. MS(ESI 양이온) m/z: 459.0. ¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.47(s, 9 H) 2.45(s, 3 H) 3.85(s, 3 H) 7.80(br. s., 1 H) 7.94(br. s., 1 H) 8.20(d, J=3.07 Hz, 1 H) 8.42(d, J=3.07 Hz, 1 H) 8.58(d, J=2.34 Hz, 1 H) 8.63(d, J=2.34 Hz, 1 H) 8.75(s, 1 H) 11.91(s, 1 H).

[2917] 단계 5. N5-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-메톡시피리딘-2-일)-2-클로로피리딘-3,5-디아민

[2918] DCM(5mL) 중의 3급-부틸 5-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-메톡시피리딘-2-일아미노)-2-클로로피리딘-3-일카바메이트(0.210g, 0.458mmol)를 내장하는 20mL 신틸레이션 바이알에 트리플루오로아세트산(공급원: Aldrich)(0.170mL, 2.288mmol)을 첨가하였다. 상기 생성된 혼합물을 캡핑시키고 밀폐된 시스템 내에서 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 우선 포화 NaHCO₃으로 중화시킨 다음, CHCl₃(3x10mL)으로 추출하였다. 상기 조합된 유기층들을 MgSO₄ 상에서 건조시키고 농축시켰다. 상기 미정제 생성물을 컬럼 크로마토그래피(40g, 3% 내지 5% DCM 중의 MeOH)를 사용하여 정제하여 상기 목적하는 생성물

을 황색 고체(135mg)로서 정제하였다. MS(ESI 양이온) m/z: 359.0. C₁₅H₁₅Cl N₈O에 대한 Calc'd 추출물 질량: 358.1. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.45(s, 3 H) 3.84(s, 3 H) 5.43(s, 2 H) 7.78(br. s., 1 H) 7.86(br. s., 1 H) 7.89(d, J=2.35 Hz, 1 H) 7.94(d, J=2.15 Hz, 1 H) 8.16(d, J=3.13 Hz, 1 H) 8.40(d, J=3.13 Hz, 1 H) 11.75(s, 1 H).

[2919] 실시예 369: N-(5-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-(1-모르폴리노에틸)피리딘-2-일아미노)-2-클로로피리딘-3-일)메탄설포아미드



[2920]

[2921] 단계 1. 2-플루오로-5-(1-모르폴리노에틸)피리딘-3-일보론산

[2922] 100mL 3구 환저 플라스크 내의 -40℃에서의 THF(10mL) 중의 디소프로필아민(공급원: Aldrich)(0.640mL, 4.57mmol)의 용액에 핵산 중의 1.6M 부틸리튬 용액(공급원: Aldrich)(2.85mL, 4.57mmol)을 부가 깔대기를 통한 방울씩 첨가하였다. 상기 첨가 후, -40℃에서 20분 동안 계속 교반한 다음, -78℃로 냉각시켰다. 상기 반응 혼합물에 THF(10mL) 중의 4-(1-(6-플루오로피리딘-3-일)에틸)모르폴린(실시예 339 단계3)(0.800g, 3.81mmol)을 부가 깔대기를 통해 한 방울씩 첨가하였다. 상기 첨가후 -78℃에서 계속 교반하였다. 1시간 후, 트리아소프로필 보레이트(공급원: Aldrich)(1.309mL, 5.71mmol)를 상기 반응 혼합물 내로 부가 깔대기를 통한 방울씩 첨가하였다. 상기 첨가 후, -78℃에서 20분 동안 계속 교반한 다음, 상기 냉각 욕을 제거하고 실온으로 서서히 가온하며 1시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 1N NaOH(15mL)로 퀀칭하였다. 상기 수성층을 EtOAc(2x15mL)로 추출하고-상기 유기 층을 폐기하며; 상기 수성 층을 5N HCl을 사용하여 pH 약 5 내지 6으로 산성화시켰다. 상기 생성된 혼합물을 EtOAc(2x15mL) 및 CHCl₃(2x15mL)로 추출하였다. 상기 조합된 유기층들을 MgSO₄ 상에서 건조시키고 농축시켜 상기 생성물을 담갈색 무정형 고체(780mg)로서 수득하였다. MS(ESI 양이온) m/z: 255.1. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.38(dd, J=11.44, 6.75 Hz, 3 H) 2.36(d, J=4.30 Hz, 2 H) 2.45 - 2.60(m, 2 H) 3.35 - 3.47(m, 1 H) 3.63 - 3.77(m, 4 H) 8.15(dd, J=9.00, 2.35 Hz, 1 H) 8.19 - 8.27(m, 2 H) 8.33(d, J=9.00 Hz, 1 H).

[2923] 단계 2. 4-(2-플루오로-5-(1-모르폴리노에틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민

[2924] 20mL 마이크로파 바이알에 4-클로로-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(0.300g, 2.075mmol), 2-플루오로-5-(1-모르폴리노에틸)피리딘-3-일보론산(0.580g, 2.283mmol), Amphos(공급원: Aldrich)(0.073g, 0.104mmol), 칼륨 아세테이트(공급원: Aldrich)(0.611g, 6.23mmol), EtOH(9mL) 및 물(0.9mL)을 첨가하였다. 상기 생성된 혼합물은 5분 동안 N₂ 를 버블링함으로써 탈기시키고 밀봉하며 마이크로파로 100℃에서 20분 동안 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 CHCl₃(1% NH₄OH) 중의 25% IPA(30mL) 및 물(50mL)에 분배하였다. 상기 수성층을 추가의 CHCl₃ 중의 25% IPA(2x10mL)로 추출하였다. 상기 조합된 유기층들을 MgSO₄ 상에서 건조시키고 농축시켰다. 상기 미정제 생성물을 컬럼 크로마토그래피 (40g, DCM 중의 3% MeOH)에 의해 정제하여 상기 목적하는 생성물을 백색 고체 (200mg)로서 수득하였다. MS(ESI 양이온) m/z: 319.1. ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.42(d, J=6.58 Hz, 3 H) 2.32 - 2.47(m, 2 H) 2.49 - 2.63(m, 5 H) 3.50(q, J=6.33 Hz, 1 H) 3.71(t, J=4.38 Hz, 4 H) 5.49(br. s., 2 H) 8.29(s, 1 H) 8.46(dd, J=9.13, 2.27 Hz, 1 H).

[2925] 단계 3. N-(5-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-(1-모르폴리노에틸)피리딘-2-일아미노)-2-클로로피리딘-3-일)메탄설포아미드

[2926] 15mL 환저 플라스크에 4-(2-플루오로-5-(1-모르폴리노에틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(0.100g,

0.314mmol), N-(5-아미노-2-클로로피리딘-3-일)메탄설폰아미드(0.084g, 0.377mmol) 및 DMF(2.0mL)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 N₂ 하에 0℃로 냉각시켰다. 이어서, THF 중의 1.0M 나트륨 비스(트리메틸실릴)아미드(0.254mL, 1.256mmol)를 상기 용액에 한꺼번에 첨가하였다. 상기 형성된 암홍색 혼합물을 0℃에서 10분 동안 교반한 다음, 실온으로 가온하고 1시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 EtOAc(2x10mL) 및 CHCl₃(2x10mL)로 추출하였다. 상기 조합된 유기 층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고 농축시켰다. 상기 미정제 생성물을 컬럼 크로마토그래피(40g, DCM 중의 3% MeOH)에 의해 정제하여 상기 목적하는 생성물을 황색 고체(100mg)로서 수득하였다. MS(ESI 양이온) m/z: 520.1. ¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.34(d, J=6.58 Hz, 3 H) 2.33(br. s., 2 H) 2.46(s, 5 H) 3.13(s, 3 H) 3.46(d, J=4.82 Hz, 1 H) 3.57(br. s., 4 H) 7.69 - 8.00(m, 2 H) 8.32(s, 1 H) 8.66(d, J=2.48 Hz, 2 H) 8.74(s, 1 H) 9.65(br. s., 1 H).

[2927]

이성체들의 분리

[2928]

N-(2-클로로-5-(3-(6-아미노-2-메틸피리미딘-4-일)-5-(1-모르폴리노에틸)피리딘-2-일아미노)피리딘-3-일)-N,N-디메틸아미노설파미드의 이성체들의 혼합물을 키랄성 SFC 제조용 크로마토그래피를 사용하여 분리하였다. 하기 조건들이 사용되었다:

[2929]

컬럼: IC(21Mm x 25 cm)

[2930]

이동 상: 65:35(A:B)

[2931]

A: 액체 CO₂

[2932]

B: 이소프로판올(0.2% 디에틸아민)

[2933]

유속: 70mL/min

[2934]

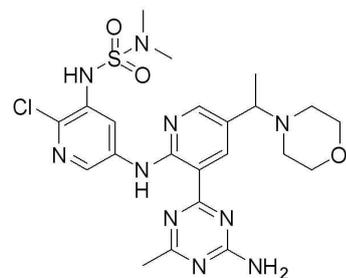
오븐/컬럼 온도: 40℃

[2935]

상기 2개의 에난티오머를 함유하는 상기 2개의 별도의 피크들은 수집하고 농축시키며 고진공하에 건조시켜 상기 2개의 에난티오머를 수득하였다. 상기 절대 입체화학구조는 측정되지 않는다. (실시예 72 참조)

[2936]

실시예 370: N-(5-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-(1-모르폴리노에틸)피리딘-2-일아미노)-2-클로로피리딘-3-일)-N,N-디메틸아미노설파미드

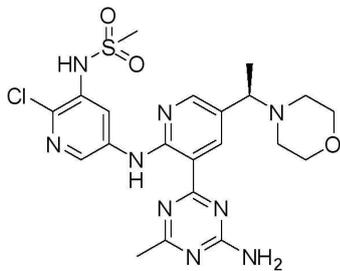


[2937]

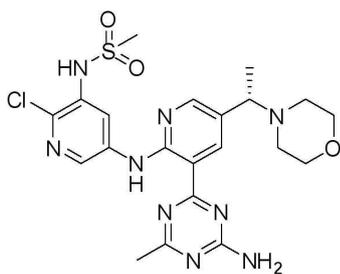
[2938]

15mL 환저 플라스크에 4-(2-플루오로-5-(1-모르폴리노에틸)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(0.100g, 0.314mmol), N-(5-브로모-2-클로로피리딘-3-일)-N,N-디메틸아미노설파미드(0.095g, 0.377mmol) 및 DMF(2.0mL)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 N₂ 하에 0℃로 냉각시켰다. THF 중의 나트륨 비스(트리메틸실릴)아미드의 1.06M 용액(공급원: Aldrich)(0.244mL, 1.256mmol)을 상기 용액에 한꺼번에 첨가하였다. 상기 형성된 암적색 혼합물을 0℃에서 10분 동안 교반한 다음, 실온까지 가온하고 1시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 15mL의 포화 NH₄Cl이 채워져 있는 비이커 내에 부었다. 상기 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 상기 용액 혼합물 중의 ppt 는 여과에 의해 수집하였다. 상기 고체를 물로 세정하고 진공 오븐에서 15시간 동안 건조시켰다. 상기 미정제 생성물을 컬럼 크로마토그래피(24g, DCM 중의 3% MeOH)에 의해 정제하여 상기 목적하는 생성물을 황색 고체(120mg)로서 수득하였다. MS(ESI 양이온) m/z: 548.9. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.34(d, J=6.46 Hz, 3 H) 2.33(br. s., 2 H) 2.46(s, 5 H) 2.79(s, 6 H) 3.46(br. s., 1 H) 3.56(br. s., 4 H) 7.79(br. s., 1 H) 7.94(br. s., 1 H) 8.31(d, J=2.35 Hz, 1 H) 8.54(d, J=2.54 Hz, 1 H) 8.75(d, J=2.15 Hz, 1 H) 8.83(d, J=2.35 Hz, 1 H) 9.59(s, 1 H) 12.29(s, 1 H).

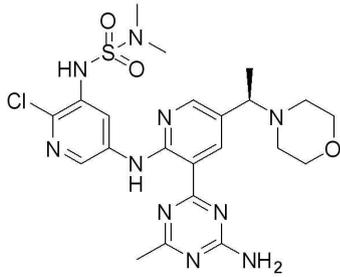
- [2939] 이성체들의 분리
- [2940] N-(2-클로로-5-(3-(6-아미노-2-메틸피리미딘-4-일)-5-(1-모르폴리노에틸)피리딘-2-일아미노)피리딘-3-일)-N,N-디메틸아미노설파미드의 이성체들의 혼합물을 키랄성 SFC 제조용 크로마토그래피를 사용하여 분리하였다. 하기 조건들이 사용되었다:
- [2941] 컬럼: OZ-H(21Mm x 25 cm)
- [2942] 이동 상: 50:50(A:B)
- [2943] A: 액체 CO₂
- [2944] B: MeOH(0.2% 디에틸아민)
- [2945] 유속: 60mL/min
- [2946] 오븐/컬럼 온도: 35°C
- [2947] 상기 2개의 에난티오머를 함유하는 상기 2개의 별도의 피크들은 수집하고 농축시키며 고진공하에 건조시켜 상기 2개의 에난티오머를 수득하였다. 상기 절대 입체화학구조는 측정되지 않는다. (실시예 373 및 374 참조).
- [2948] 실시예 371 및 372: (5-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-(1-모르폴리노에틸)피리딘-2-일아미노)-2-클로로피리딘-3-일)메탄설파나미드; 및)-N-(5-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-(1-모르폴리노에틸)피리딘-2-일아미노)-2-클로로피리딘-3-일)메탄설파나미드



- [2949]
- [2950] MS(ESI 양이온) m/z: 520.1. ¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.34(d, J=6.58 Hz, 3 H) 2.33(br. s., 2 H) 2.46(s, 5 H) 3.13(s, 3 H) 3.46(d, J=4.82 Hz, 1 H) 3.57(br. s., 4 H) 7.69 - 8.00(m, 2 H) 8.32(s, 1 H) 8.66(d, J=2.48 Hz, 2 H) 8.74(s, 1 H) 9.65(br. s., 1 H).

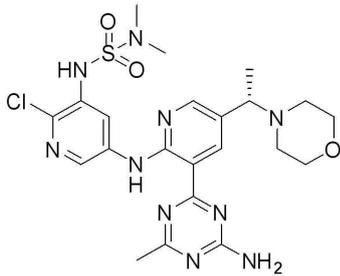


- [2951]
- [2952] MS(ESI 양이온) m/z: 520.1. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.43(br. s., 3 H) 2.33 - 2.58(m, 3 H) 2.60(s, 4 H) 3.14(s, 3 H) 3.43(br. s., 1 H) 3.73(br. s., 4 H) 5.51(br. s., 2 H) 6.78(br. s., 1 H) 8.38(d, J=1.76 Hz, 1 H) 8.56(d, J=2.35 Hz, 1 H) 8.78(d, J=2.35 Hz, 2 H) 12.40(br. s., 1 H).
- [2953] 실시예 373 및 374: (R)-N-(5-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-(1-모르폴리노에틸)피리딘-2-일아미노)-2-클로로피리딘-3-일)-N,N-디메틸아미노설파미드; 및 (S)-N-(5-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-(1-모르폴리노에틸)피리딘-2-일아미노)-2-클로로피리딘-3-일)-N,N-디메틸아미노설파미드



[2954]

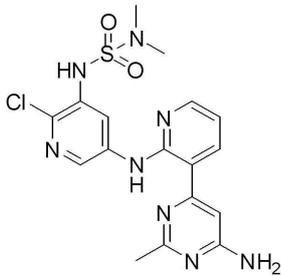
[2955] MS(ESI 양이온) m/z: 548.9. ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.36 - 1.50(m, 3 H) 2.36 - 2.47(m, 2 H) 2.47 - 2.57(m, 2 H) 2.61(s, 3 H) 2.96(s, 6 H) 3.42(d, J=6.72 Hz, 1 H) 3.72(t, J=4.38 Hz, 4 H) 5.49(br. s., 2 H) 8.33(d, J=2.34 Hz, 1 H) 8.43(d, J=2.34 Hz, 1 H) 8.78(d, J=2.19 Hz, 1 H) 8.82(d, J=2.48 Hz, 1 H) 12.35(s, 1 H).



[2956]

[2957] MS(ESI 양이온) m/z: 548.9. ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.43(br. s., 3 H) 2.30 - 2.57(m, 4 H) 2.61(s, 3 H) 2.96(s, 6 H) 3.41(br. s., 1 H) 3.73(br. s., 4 H) 5.50(br. s., 2 H) 6.78(br. s., 1 H) 8.34(br. s., 1 H) 8.42(d, J=2.34 Hz, 1 H) 8.81(d, J=2.34 Hz, 2 H) 12.36(br. s., 1 H).

[2958] 실시예 375: N-(5-(3-(6-아미노-2-메틸피리미딘-4-일)피리딘-2-일아미노)-2-클로로피리딘-3-일)-N,N-디메틸아미노설파미드



[2959]

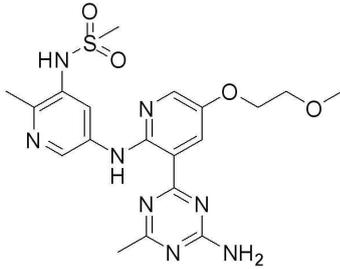
[2960] 단계 1. 6-(2-플루오로피리딘-3-일)-2-메틸피리미딘-4-아민

[2961] 20mL 마이크로파 바이알에 4-아미노-6-클로로-2-메틸피리미딘(공급원: SynChem)(0.500g, 3.48mmol), 2-플루오로-3-피리딘보론산(공급원: Aldrich)(0.687g, 4.88mmol), Amphos(공급원: Aldrich)(0.123g, 0.174mmol), 칼륨 아세테이트(공급원: Aldrich)(0.653mL, 10.45mmol), EtOH(12mL) 및 물(1.2mL)을 첨가하였다. 상기 바이알은 5분 동안 N₂ 를 버블링함으로써 탈기시키고 밀봉하며 마이크로파로 100℃에서 20분 동안 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 EtOAc 및 물에 분배하였다. 상기 수성층을 EtOAc(2x10mL)로 추출하였다. 상기 조합된 유기층들을 MgSO₄ 상에서 건조시키고 농축시켰다. 상기 미정제 생성물을 컬럼 크로마토그래피(80g, 헥산 중의 20% 내지 40% 아세톤)에 의해 정제하여 상기 목적하는 생성물을 황색 고체(600mg)로서 수득하였다. MS(ESI 양이온) m/z: 205.1. ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.59(s, 3 H) 4.96(br. s., 2 H) 6.89(s, 1 H) 7.34(ddd, J=7.34, 4.93, 1.90 Hz, 1 H) 8.27(dd, J=3.00, 1.53 Hz, 1 H) 8.66(ddd, J=9.76, 7.64, 2.05 Hz, 1 H).

[2962] 단계 2. N-(5-(3-(6-아미노-2-메틸피리미딘-4-일)피리딘-2-일아미노)-2-클로로피리딘-3-일)-N,N-디메틸아미노설파미드

[2963] 5mL 마이크로파 바이알에 6-(2-플루오로피리딘-3-일)-2-메틸피리미딘-4-아민(0.450g, 2.204mmol), N-(5-브로모-2-클로로피리딘-3-일)-N,N-디메틸아미노설폰아미드(0.608g, 2.424mmol), 염산 5.0N 용액(공급원: J.T. Baker)(0.134mL, 4.41mmol) 및 EtOH(10mL)를 첨가하였다. 상기 생성된 혼합물을 밀봉시키고 마이크로파로 160 °C에서 20분 동안 가열하였다. 용매를 농축시켰다. 상기 미정제 생성물을 컬럼 크로마토그래피(40g, 헥산 중의 20% 내지40% 아세톤)에 의해 정제하여 상기 목적하는 생성물을 담갈색 고체(60mg)로서 수득하였다. MS(ESI 양이온) m/z: 434.9. ¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.52(s, 3 H) 2.79(s, 6 H) 6.78(s, 1 H) 7.01(dd, J=7.67, 4.90 Hz, 1 H) 7.06(br. s., 2 H) 8.12(d, J=7.75 Hz, 1 H) 8.31(d, J=4.68 Hz, 1 H) 8.51(d, J=2.19 Hz, 1 H) 8.56(s, 1 H) 9.57(s, 1 H) 12.69(s, 1 H).

[2964] 실시예 376: N-(5-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-(2-메톡시에톡시)피리딘-2-일아미노)-2-메틸피리딘-3-일)메탄설폰아미드



[2965] 단계 1. N-(5-브로모-2-메틸피리딘-3-일)-N-(메틸설폰닐)메탄설폰아미드

[2966] 피리딘(15.0mL) 중의 5-브로모-2-메틸피리딘-3-아민(공급원: PharmaBlock)(2.000g, 10.69mmol)의 용액에 4-디메틸아미노피리딘(공급원: Aldrich)(0.131g, 1.069mmol) 및 메탄설폰닐 클로라이드(2.5mL, 32.1mmol)를 첨가하였다. 상기 생성된 혼합물을 N₂ 하에 2시간 동안 100 °C로 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시켰다. 상기 반응 혼합물을 EtOAc(50mL)가 채워져 있는 비커 내로 붓고 10분 동안 수동으로 교반하였다. 상기 유기 층을 환저 플라스크 내로 기울여 따랐다. 상기 원래의 혼합물(흑색 페이스트)를 DCM(3mL) 내로 용해시킨 다음, EtOAc(20mL)를 첨가하고 10분 동안 수동으로 교반하고 전술한 동일한 환저 플라스크에 기울여 따랐다. 상기 조합된 유기층들을 진공에서 농축시켰다. 상기 미정제 생성물을 컬럼 크로마토그래피 (120g, 헥산 중의 10% 내지 20% 아세톤)에 의해 정제하여 상기 목적하는 생성물을 담갈색 고체(1.1g)로서 수득하였다. MS(ESI 양이온) m/z: 342.8. ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.64(s, 3 H) 3.47(s, 6 H) 7.73(d, J=2.05 Hz, 1 H) 8.67(d, J=2.05 Hz, 1 H).

[2968] 단계 2. N-(5-(디페닐메틸렌아미노)-2-메틸피리딘-3-일)메탄설폰아미드

[2969] 2개의 20mL 마이크로파 바이알에 N-(5-브로모-2-메틸피리딘-3-일)-N-(메틸설폰닐)메탄설폰아미드(1.300g, 3.79mmol)(각각 780mg), 4,5-비스(디페닐포스포노)-9,9-디메틸크산텐(공급원: Acros)(0.219g, 0.379mmol)(각각 121mg), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(o)(공급원: Strem)(0.173g, 0.189mmol)(각각 104mg), 나트륨 3급부톡사이드(공급원: Fluka)(1.092g, 11.36mmol)(655mg), DMF(각각의 바이알에 12mL) 및 벤조페논 이민(공급원: Aldrich)(0.699mL, 4.17mmol)(각각 0.420mL)을 첨가하였다. 상기 생성된 혼합물은 둘 다 5분 동안 N₂ 를 버블링함으로써 탈기시키고 밀봉하며 마이크로파로 130 °C에서 20분 동안 가열하였다. LC/MS는 출발 물질 매스의 신호를 나타내지 않으며, 양 바이알 상의 주요 피크로서 목적하는 생성물 매스를 갖는다. 양 반응 혼합물을 조합하고 EtOAc 및 포화 NH₄Cl에 분배하였다. 상기 수성층을 EtOAc(2x15mL)로 추출하였다. 상기 조합된 유기층들을 MgSO₄ 상에서 건조시키고 농축시켰다. 상기 미정제 생성물을 컬럼(120g, 헥산 중의 20% 내지40% 아세톤) 크로마토그래피에 의해 정제하여 상기 목적하는 생성물을 황색 발포체상 고체(430mg)로서 수득하였다. MS(ESI 양이온) m/z: 365.8. ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.43(s, 3 H) 2.75(s, 3 H) 6.07(br. s., 1 H) 7.09 - 7.21(m, 3 H) 7.29 - 7.37(m, 3 H) 7.38 - 7.47(m, 2 H) 7.48 - 7.56(m, 1 H) 7.75(d, J=7.02 Hz, 2 H) 7.92(d, J=2.19 Hz, 1 H).

[2970] 단계 3. N-(5-아미노-2-메틸피리딘-3-일)메탄설폰아미드

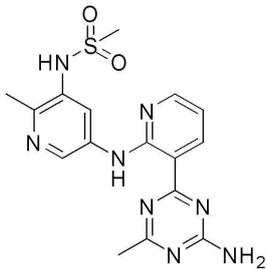
[2971] THF(10mL) 중의 N-(5-(디페닐메틸렌아미노)-2-메틸피리딘-3-일)메탄설폰아미드(0.430g, 1.177mmol)의 용액에

염산(공급원: J.T. Baker)(1.765mL, 1.765mmol)(1N)을 첨가하였다. 상기 반응물을 밀폐된 시스템 내에서 실온에서 20분 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 EtOAc 및 포화 NaHCO₃에 분배하였다. 상기 수성층을 EtOAc(2x10mL)로 추출하였다. 상기 조합된 유기 층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고 농축시켰다. 상기 미정제 생성물을 컬럼 크로마토그래피(40g, DCM 중의 5% 내지10% MeOH)에 의해 정제하여 상기 목적하는 생성물을 갈색 고체(70.0mg)로서 수득하였다. MS(ESI 양이온) m/z: 202.1. ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.42(s, 3 H) 3.03(s, 3 H) 3.70(br. s., 2 H) 6.15(br. s., 1 H) 7.20(d, J=2.34 Hz, 1 H) 7.87(d, J=2.34 Hz, 1 H).

[2972] 단계 4. N-(5-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-(2-메톡시에톡시)피리딘-2-일아미노)-2-메틸피리딘-3-일)메탄설폰아미드

[2973] 15mL 환저 플라스크에 4-(2-플루오로-5-(2-메톡시에톡시)피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(실시예 335 단계 3)(0.050g, 0.179mmol), N-(5-아미노-2-메틸피리딘-3-일)메탄설폰아미드(0.043g, 0.215mmol) 및 DMF(2.0mL)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 N₂ 하에 0°C로 냉각시켰다. 이어서, THF 중의 1.0M 나트륨 비스(트리메틸실릴)아미드(공급원: Aldrich)(0.145mL, 0.716mmol)를 상기 용액에 한꺼번에 첨가하였다. 상기 형성된 암홍색 혼합물을 0°C에서 10분 동안 교반한 다음, 실온으로 가온하고 1시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 포화 NH₄Cl 및 CHCl₃에 분배하였다. 상기 수성층을 추가의 CHCl₃(2x10mL)으로 추출하였다. 상기 조합된 유기층들을 MgSO₄ 상에서 건조시키고 농축시켰다. 상기 미정제 생성물을 컬럼 크로마토그래피(16g, DCM 중의 5% 내지10% MeOH)에 의해 정제하여 상기 목적하는 생성물을 황색 고체(25mg)로서 수득하였다. MS(ESI 양이온) m/z: 461.0. ¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.45(d, J=2.63 Hz, 6 H) 2.52(s, 3H) 3.06(s, 3 H) 3.61 - 3.73(m, 2 H) 4.09 - 4.23(m, 2 H) 7.77(br. s., 1 H) 7.89(br. s., 1 H) 8.17(d, J=2.92 Hz, 1 H) 8.33(d, J=1.75 Hz, 1 H) 8.42(d, J=3.07 Hz, 1 H) 8.65(s, 1 H) 9.29(br. s., 1 H) 11.76(s, 1 H).

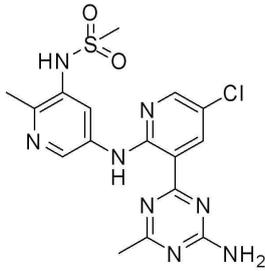
[2974] 실시예 377: N-(5-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)피리딘-2-일아미노)-2-메틸피리딘-3-일)메탄설폰아미드



[2975]

[2976] 15mL 환저 플라스크에 4-(2-플루오로피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(0.045g, 0.219mmol), N-(5-아미노-2-메틸피리딘-3-일)메탄설폰아미드(0.049g, 0.241mmol) 및 DMF(2.0mL)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 N₂ 하에 0°C로 냉각시켰다. 이어서, THF 중의 1.0M 나트륨 비스(트리메틸실릴)아미드(공급원: Aldrich)(0.178mL, 0.877mmol)를 상기 용액에 한꺼번에 첨가하였다. 상기 형성된 암홍색 혼합물을 0°C에서 10분 동안 교반한 다음, 실온으로 가온하고 1시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 포화 NH₄Cl로 퀀칭하고 물 및 CHCl₃에 분배하였다. 상기 수성층을 추가의 CHCl₃(2x10mL)으로 추출하였다. 상기 조합된 유기층들을 MgSO₄ 상에서 건조시키고 농축시켰다. 상기 미정제 생성물을 컬럼 크로마토그래피 (16g, 5% 내지10% DCM 중의 MeOH)에 의해 정제하여 상기 목적하는 생성물을 황색 고체(35mg)로서 수득하였다. MS(ESI 양이온) m/z: 387.0. ¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.46(d, J=9.06 Hz, 6 H) 3.06(s, 3 H) 3.33(s, 3 H) 6.96(dd, J=7.60, 4.68 Hz, 1 H) 7.75(br. s., 1 H) 7.87(br. s., 1 H) 8.27 - 8.41(m, 2 H) 8.67(d, J=2.05 Hz, 1 H) 8.79(dd, J=7.82, 1.53 Hz, 1 H) 9.30(br. s., 1 H) 12.03(s, 1 H).

[2977] 실시예 378: N-(5-(3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로피리딘-2-일아미노)-2-메틸피리딘-3-일)메탄설폰아미드



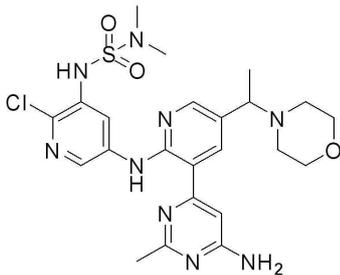
[2978]

[2979]

15mL 환저 플라스크에 4-(5-클로로-2-플루오로피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(0.050g, 0.209mmol), N-(5-아미노-2-메틸피리딘-3-일)메탄설포나미드(0.046g, 0.230mmol) 및 DMF(2.0mL)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 N₂ 하에 0°C로 냉각시켰다. 이어서, THF 중의 1.0M 나트륨 비스(트리메틸실릴)아미드 (0.169mL, 0.835mmol)를 상기 용액에 한꺼번에 첨가하였다. 상기 형성된 암홍색 혼합물을 0°C에서 10분 동안 교반한 다음, 실온으로 가온하고 1시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 포화 NH₄Cl로 킨칭하고 물 및 CHCl₃에 분배하였다. 상기 수성층을 추가의 CHCl₃(2x10mL)으로 추출하였다. 상기 조합된 유기층들을 MgSO₄ 상에서 건조시키고 농축시켰다. 상기 미정제 생성물을 컬럼 크로마토그래피(40g, DCM 중의 3% MeOH)에 의해 정제하여 상기 목적하는 생성물을 황색 고체(100mg)로서 수득하였다. MS(ESI 양이온) m/z: 421.0. ¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.45(s, 6 H) 3.06(s, 3 H) 7.84(br. s., 1 H) 7.97(br. s., 1 H) 8.24(d, J=2.05 Hz, 1 H) 8.38(d, J=2.63 Hz, 1 H) 8.64(d, J=2.19 Hz, 1 H) 8.75(d, J=2.63 Hz, 1 H) 9.32(br. s., 1 H) 11.98(s, 1 H).

[2980]

실시예 379: N-(2-클로로-5-(3-(6-아미노-2-메틸피리미딘-4-일)-5-(1-모르폴리노에틸)피리딘-2-일아미노)피리딘-3-일)-N,N-디메틸아미노설포나미드



[2981]

[2982]

단계 1. 4-클로로-2-메틸-6-(메틸티오)피리미딘

[2983]

THF(25mL) 중의 4,6-디클로로-2-메틸피리미딘(공급원: Aldrich)(2.000g, 12.27mmol)의 용액에 나트륨 티오메톡사이드(공급원: Aldrich)(0.903g, 12.88mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 N₂ 하에 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 EtOAc 및 물에 분배하였다. 상기 수성층을 EtOAc(2x15mL)로 추출하였다. 상기 조합된 유기층들을 MgSO₄ 상에서 건조시키고 농축시켰다. 상기 미정제 생성물을 컬럼 크로마토그래피(120g, 헥산 중의 5% 내지 10% 아세톤)에 의해 정제하여 상기 생성물을 백색 고체(1.3g)로서 수득하였다. MS(ESI 양이온) m/z: 174.9. ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.57(s, 3 H) 2.65(s, 3 H) 7.02(s, 1 H).

[2984]

단계 2. 4-(1-(6-플루오로-5-(2-메틸-6-(메틸티오)피리미딘-4-일)피리딘-3-일)에틸)모르폴린

[2985]

20mL 마이크로파 바이알에 4-클로로-2-메틸-6-(메틸티오)피리미딘(0.175g, 1.002mmol), 2-플루오로-5-(1-모르폴리노에틸)피리딘-3-일보론산(실시예 339 단계 3)(0.305g, 1.202mmol), 트랜스-디클로로비스(트리페닐-포스핀)팔라듐(II)(공급원: Strem)(0.056g, 0.080mmol), 탄산나트륨(공급원: J.T. Baker)(0.531mg, 5.01mmol), DME(10mL) 및 물(2.5mL)에 첨가하였다. 상기 바이알은 5분 동안 N₂ 를 버블링함으로써 탈기시키고 밀봉하며 마이크로파로 90°C에서 20분 동안 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 EtOAc 및 물에 분배하였다. 상기 수성층을 EtOAc로 추출(2x10mL). 상기 조합된 유기층들을 상에서 건조시키고 MgSO₄ 농축시켰다. 상기 미정제 생성물을 컬럼 크로마토그래피(40g, 헥산 중의 10% 내지 20% 아세톤)에 의해 정제하여 상기 생성물을 백색 고체(275mg)로서 수득하였다. MS(ESI 양이온) m/z: 349.1. ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.43(d, J=6.72 Hz, 3 H) 2.33 - 2.46(m, 2 H) 2.48 - 2.58(m, 2 H) 2.61(s, 3 H) 2.74(s, 3 H) 3.52(q, J=6.58 Hz, 1 H) 3.71(t, J=4.46

Hz, 4 H) 7.55(s, 1 H) 8.25(s, 1 H) 8.56(dd, J=9.43, 2.27 Hz, 1 H).

- [2986] 단계 3. N-(2-클로로-5-(3-(2-메틸-6-(메틸티오)피리미딘-4-일)-5-(1-모르폴리노에틸)피리딘-2-일아미노)피리딘-3-일)-N,N-디메틸아미노설파마이드
- [2987] 화염 건조 15mL 환저 플라스크에 4-(1-(6-플루오로-5-(2-메틸-6-(메틸티오)피리미딘-4-일)피리딘-3-일)에틸)모르폴린(0.150g, 0.430mmol), N-(5-아미노-2-클로로피리딘-3-일)-N,N-디메틸아미노설파마이드(0.130g, 0.517mmol) 및 THF(3.0mL)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 N₂ 하에 0°C로 냉각시켰다. THF 중의 1.0M 나트륨 비스(트리메틸실릴)아미드(공급원: Aldrich)(1.837mL, 1.837mmol)를 상기 용액에 한꺼번에 첨가하였다. 상기 형성된 암홍색 혼합물을 0°C에서 10분 동안 교반한 다음, 실온까지 가온하고 1시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 포화 NH₄Cl로 퀴칭시켰다. 상기 반응 혼합물을 물 및 CHCl₃에 분배하였다. 상기 수성층을 CHCl₃(2x10mL)으로 추출하였다. 상기 조합된 유기층들을 MgSO₄ 상에서 건조시키고 농축시켰다. 상기 미정제 생성물을 컬럼 크로마토그래피(40g, 헥산 중의 20% 내지30% 아세톤)에 의해 정제하여 상기 생성물을 황색 고체(160mg)로서 수득하였다. MS(ESI 양이온) m/z: 578.9. ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.41(d, J=6.58 Hz, 3 H) 2.34 - 2.46(m, 2 H) 2.52(br. s., 2 H) 2.66(s, 3 H) 2.81(s, 3 H) 2.95(s, 6 H) 3.38(d, J=6.43 Hz, 1 H) 3.71(d, J=4.09 Hz, 4 H) 6.78(s, 1 H) 7.45(s, 1 H) 8.00(d, J=1.61 Hz, 1 H) 8.25(s, 1 H) 8.40(d, J=2.34 Hz, 1 H) 8.78(d, J=2.34 Hz, 1 H) 12.38(s, 1 H).
- [2988] 단계 4. N-(2-클로로-5-(3-(2-메틸-6-(메틸설포닐)피리미딘-4-일)-5-(1-모르폴리노에틸)피리딘-2-일아미노)피리딘-3-일)-N,N-디메틸아미노설파마이드
- [2989] N-(2-클로로-5-(3-(2-메틸-6-(메틸티오)피리미딘-4-일)-5-(1-모르폴리노에틸)피리딘-2-일아미노)피리딘-3-일)-N,N-디메틸아미노설파마이드(0.125g, 0.216mmol)를 내장한 20mL 신틸레이션 바이알에 옥손(Oxone)[®](칼륨, 퍼옥시모노설페이트, 공급원: Aldrich)(0.265mL, 0.432mmol) 및 MeOH/물(1:1, 6mL)을 첨가하였다. 상기 생성된 혼합물을 캡핑시키고 밀폐된 시스템 내에서 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 물/CHCl₃에 분배하였다. 상기 수성층을 추가의 HCl₃(2x10mL)으로 추출하였다. 상기 조합된 유기층들을 MgSO₄ 상에서 건조시키고 농축시켰다. 상기 미정제 생성물을 컬럼 크로마토그래피(24g, DCM:EtOAc:MeOH=70%:27%:3%)에 의해 정제하여 상기 생성물을 황색 고체(110mg)로서 수득하였다. MS(ESI 양이온) m/z: 610.8. ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.42(d, J=6.58 Hz, 3 H) 2.35 - 2.47(m, 2 H) 2.48 - 2.62(m, 2 H) 2.95(s, 6 H) 3.00(s, 3 H) 3.34(s, 3 H) 3.37 - 3.47(m, 1 H) 3.72(t, J=3.95 Hz, 4 H) 6.79(br. s., 1 H) 8.21(s, 1 H) 8.35(d, J=7.60 Hz, 2 H) 8.44(d, J=2.34 Hz, 1 H) 8.77(d, J=2.34 Hz, 1 H) 12.22(s, 1 H).
- [2990] 단계 5. N-(2-클로로-5-(3-(6-아미노-2-메틸피리미딘-4-일)-5-(1-모르폴리노에틸)피리딘-2-일아미노)피리딘-3-일)-N,N-디메틸아미노설파마이드
- [2991] 20mL 마이크로파 바이알에 N-(2-클로로-5-(3-(2-메틸-6-(메틸설포닐)피리미딘-4-일)-5-(1-모르폴리노에틸)피리딘-2-일아미노)피리딘-3-일)-N,N-디메틸아미노설파마이드(0.100g, 0.164mmol), 수산화암모늄 30%(공급원: J.T. Baker)(0.425mL, 3.27mmol) 및 디옥산(3mL)을 첨가하였다. 상기 바이알을 밀봉하고 밀폐된 시스템 내에서 95°C에서 1시간 동안 가열하였다. 용매를 농축시켰다. 상기 미정제 생성물을 컬럼 크로마토그래피 (16g, DCM 중의 3% 내지10% MeOH)에 의해 정제하여 상기 생성물을 담황색 고체(80mg)로서 수득하였다. MS(ESI 양이온) m/z: 548.0. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.41(br. s., 3 H) 2.42(br. s., 2 H) 2.53(br. s., 2 H) 2.67(s, 3 H) 2.95(s, 6 H) 3.37(br. s., 1 H) 3.72(br. s., 4 H) 5.00(br. s., 2 H) 6.64 - 6.84(m, 2 H) 7.96(br. s., 1 H) 8.21(br. s., 1 H) 8.39(d, J=2.15 Hz, 1 H) 8.79(d, J=2.35 Hz, 1 H) 12.52(br. s., 1 H).
- [2992] 이성체들의 분리
- [2993] N-(2-클로로-5-(3-(6-아미노-2-메틸피리미딘-4-일)-5-(1-모르폴리노에틸)피리딘-2-일아미노)피리딘-3-일)-N,N-디메틸아미노설파마이드의 이성체들의 혼합물은 키랄성 SFC 제조용 크로마토그래피를 사용하여 분리하였다. 하기 조건들이 사용되었다:
- [2994] 컬럼: OZ-H(21Mm x 25 cm)
- [2995] 이동 상: 40:60(A:B)

[2996]

A: 액체 CO₂

[2997]

B: MeOH(0.2% 디에틸아민)

[2998]

유속: 45mL/min

[2999]

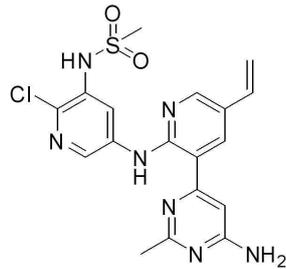
오븐/컬럼 온도: 40°C

[3000]

상기 2개의 에난티오머를 함유하는 상기 2개의 별도의 피크들은 수집하고 농축시키며 고진공하에 건조시켜 상기 2개의 에난티오머를 수득하였다. 상기 절대 입체화학구조는 측정되지 않는다. (실시예 381 및 381 참조)

[3001]

실시예 380: N-(5-(3-(6-아미노-2-메틸피리미딘-4-일)-5-비닐피리딘-2-일아미노)-2-클로로피리딘-3-일)메탄설폰아미드



[3002]

[3003]

단계 1. N-(2-클로로-5-(3-(2-메틸-6-(메틸티오)피리미딘-4-일)-5-(1-모르폴리노에틸)피리딘-2-일아미노)피리딘-3-일)메탄설폰아미드

[3004]

화염 건조 15mL 환저 플라스크에 4-(1-(6-플루오로-5-(2-메틸-6-(메틸티오)피리미딘-4-일)피리딘-3-일)에틸)모르폴린(0.160g, 0.459mmol), N-(5-아미노-2-클로로피리딘-3-일)메탄설폰아미드(0.122g, 0.551mmol) 및 THF(4.0mL)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 N₂ 하에 0°C로 냉각시켰다. 이어서, THF 중의 1.0M나트륨 비스(트리메틸실릴)아미드(공급원: Aldrich)(1.837mL, 1.837mmol)를 상기 용액에 한꺼번에 첨가하였다. 상기 형성된 암적색 혼합물을 0°C에서 10분 동안 교반한 다음, 실온으로 가온하고 1시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 포화 NH₄Cl로 퀀칭시켰다. 상기 반응 혼합물을 물 및 CHCl₃에 분배하였다. 상기 수성층을 CHCl₃(2x10mL)으로 추출하였다. 상기 조합된 유기층들을 MgSO₄ 상에서 건조시키고 농축시켰다. 상기 미정제 생성물을 컬럼 크로마토그래피(40g, DCM:EtOAc:MeOH = 65%:32%:3%)에 의해 정제하여 상기 생성물을 황색 고체(175mg)로서 수득하였다. MS(ESI 양이온) m/z: 550.0. ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.41(d, J=6.58 Hz, 3 H) 2.34 - 2.48(m, 2 H) 2.49 - 2.60(m, 2 H) 2.66(s, 3 H) 2.81(s, 3 H) 3.13(s, 3 H) 3.39(d, J=6.58 Hz, 1 H) 3.72(t, J=4.38 Hz, 4 H) 6.75(br. s., 1 H) 7.45(s, 1 H) 8.01(d, J=1.90 Hz, 1 H) 8.30(d, J=1.90 Hz, 1 H) 8.52(d, J=2.48 Hz, 1 H) 8.76(d, J=2.48 Hz, 1 H) 12.43(s, 1 H).

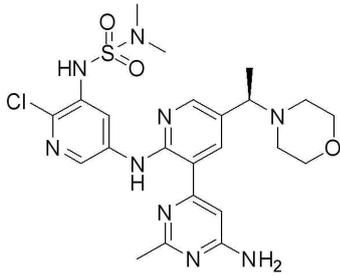
[3005]

단계 2. N-(5-(3-(6-아미노-2-메틸피리미딘-4-일)-5-비닐피리딘-2-일아미노)-2-클로로피리딘-3-일)메탄설폰아미드

[3006]

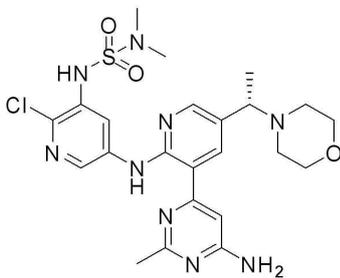
N-(2-클로로-5-(3-(2-메틸-6-(메틸티오)피리미딘-4-일)-5-(1-모르폴리노에틸)피리딘-2-일아미노)피리딘-3-일)메탄설폰아미드(0.150g, 0.273mmol)를 내장하는 20mL 신틸레이션 바이알에 3-클로로퍼옥시벤조산(0.188g, 0.654mmol) 및 DCM(8mL)을 첨가하였다. 상기 생성된 혼합물을 캡핑하고 밀폐된 시스템 내에서 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 물 및 CHCl₃에 분배하였다. 상기 수성층을 CHCl₃(2x10mL)으로 추가로 추출하였다. 상기 조합된 유기층들을 MgSO₄ 상에서 건조시키고 농축시켰다. 상기 미정제 생성물을 컬럼 크로마토그래피(24g, DCM 중의 5% 내지 20% MeOH)에 의해 정제하여 상기 생성물을 황색 고체(100mg)로서 수득하였다. 이어서, 상기 중간체를 수산화암모늄 30%(0.142mL, 3.64mmol) 및 디옥산(2mL)과 함께 5mL 마이크로파 내로 첨가하였다. 상기 바이알을 밀봉하고 밀폐된 시스템 내에서 95°C에서 1시간 동안 가열하였다. 용매를 농축시켰다. 상기 미정제 생성물을 컬럼 크로마토그래피(24g, DCM 중의 3% 내지 10% MeOH)에 의해 정제하여 상기 생성물을 황색 고체(30mg)로서 수득하였다. MS(ESI 양이온) m/z: 431.9. ¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.52(s, 3 H) 3.13(s, 3 H) 5.27(d, J=11.11 Hz, 1 H) 5.89(d, J=17.54 Hz, 1 H) 6.76(dd, J=17.76 Hz, 1 H) 6.89(s, 1 H) 7.05(br. s., 2 H) 8.24(s, 1 H) 8.42(s, 2 H) 8.60(d, J=2.05 Hz, 1 H) 9.63(s, 1 H) 12.66(s, 1 H).

[3007] 실시예 381 및 382: (R)-N-(2-클로로-5-(3-(6-아미노-2-메틸피리미딘-4-일)-5-(1-모르폴리노에틸)피리딘-2-일아미노)피리딘-3-일)-N,N-디메틸아미노설파미드; 및 (S)-N-(2-클로로-5-(3-(6-아미노-2-메틸피리미딘-4-일)-5-(1-모르폴리노에틸)피리딘-2-일아미노)피리딘-3-일)-N,N-디메틸아미노설파미드



[3008]

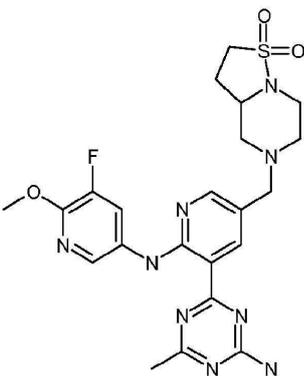
[3009] MS(ESI 양이온) m/z: 548.0. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.31 - 1.51(m, 3 H) 2.45(br. s., 2 H) 2.55(br. s., 2 H) 2.66(s, 3 H) 2.95(s, 6 H) 3.39(br. s., 1 H) 3.73(br. s., 4 H) 5.02(br. s., 2 H) 6.77(br. s., 2 H) 7.98(br. s., 1 H) 8.21(s, 1 H) 8.40(d, J=2.35 Hz, 1 H) 8.79(d, J=2.35 Hz, 1 H) 12.54(br. s., 1 H).



[3010]

[3011] MS(ESI 양이온) m/z: 548.0. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.44(br. s., 3 H) 2.45(br. s., 2 H) 2.56(br. s., 2 H) 2.66(s, 3 H) 2.95(s, 6 H) 3.40(br. s., 1 H) 3.74(br. s., 4 H) 5.02(br. s., 2 H) 6.77(br. s., 2 H) 8.00(br. s., 1 H) 8.21(d, J=2.15 Hz, 1 H) 8.39(d, J=2.35 Hz, 1 H) 8.79(d, J=2.35 Hz, 1 H) 12.55(br. s., 1 H).

[3012] 실시예 383. 4-(5-((1,1-디옥사이드옥사하이드로-5H-이소티아졸로[2,3-A]피라진-5-일)메틸)-2-((5-플루오로-6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-3-피리디닐)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민



[3013]

[3014] 단계 1. 4-(5-((1,1-디옥사이드옥사하이드로-5H-이소티아졸로[2,3-a]피라진-5-일)메틸)-2-((5-플루오로-6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-3-피리디닐)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민

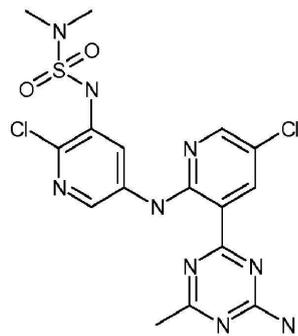
[3015] THF(2.50mL, 30.5mmol) 중의 옥사하이드로-2H-이소티아졸로[2,3-a]피라진 1,1-디옥사이드(참조: W02007028654, 0.180g, 1.021mmol)의 교반된 혼합물에 5-(4-(비스(4-메톡시벤질)아미노)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-6-(5-플루오로-6-메톡시피리딘-3-일아미노)니코틴알데히드(이전에 기술된 제조법, 0.3042g, 0.511mmol) 및 티타늄(IV)에톡사이드(0.529mL, 2.55mmol)를 첨가하고, 상기 혼합물을 70°C에서 밤새 가열하였다. 상기 생성된 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 과량의 나트륨 시아노보로하이드라이드(0.160g, 2.55mmol)를 첨가하고, 상기 전체 혼합

물을 동일한 온도에서 1시간 동안 교반한 다음, MeOH(1.0mL)로 퀀칭하였다. 상기 혼합물을 농축시키고 실리카 겔의 플러그 상에 흡착시키고, 실리카 겔 컬럼(100% DCM 내지 DCM 중의 70% 에틸 아세테이트)을 통해 크로마토그래피하여
 상기 목적하는 생성물 4-(5-((1,1-디옥사이도헥사하이드로-5H-이소티아졸로[2,3-a]피라진-5-일)메틸)-2-((5-플루오로-6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-3-피리디닐)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(0.297g, 77%)을 황색 시럽으로서 수득하였다. m/z(ESI, 양이온) 756(M+H)⁺.

[3016] 단계 2. 4-(5-((1,1-디옥사이도헥사하이드로-5H-이소티아졸로[2,3-a]피라진-5-일)메틸)-2-((5-플루오로-6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-3-피리디닐)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민

[3017] 상기 표제 화합물은 4-(5-((1,1-디옥사이도헥사하이드로-5H-이소티아졸로[2,3-a]피라진-5-일)메틸)-2-((5-플루오로-6-메톡시-3-피리디닐)아미노)-3-피리디닐)-N,N-비스(4-메톡시벤질)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민으로부터 트리플루오로아세트산 및 트리플루오로메탄설포산을 사용하여 실시예 178, 단계 4에서 전술한 바와 유사한 탈보호 프로토콜을 통해 제조하고 황색 고체로서 분리하였다(61mg, 30%). m/z(ESI, 양이온) 516(M+H)⁺. ¹H NMR(400 MHz, d₆-DMSO) δ 11.95(s, 1 H) 8.73(d, J=2.15 Hz, 1 H) 8.42(d, J=2.15 Hz, 1 H) 8.37(dd, J=12.81, 2.05 Hz, 1 H) 8.26(d, J=2.15 Hz, 1 H) 7.91(br. s., 1 H) 7.76(br. s., 1 H) 3.93(s, 3 H) 3.45 - 3.62(m, 1 H) 3.00 - 3.30(m, 5 H) 2.80 - 3.00(m, 2 H) 2.62 - 2.74(m, 1 H) 2.44(s, 3 H) 2.23 - 2.36(m, 1 H) 2.06 - 2.16(m, 1 H) 1.81 - 1.96(m, 2 H).

[3018] 실시예 384. N'-(5-((3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로-2-피리디닐)아미노)-2-클로로-3-피리디닐)-N,N-디메틸설파마이드



[3019] 단계 1. N-(2-클로로-5-(디페닐메틸렌아미노)피리딘-3-일)-N,N-디메틸아미노설파마이드

[3021] N₂를 버블링시킴으로써 탈기시킨 20mL 마이크로파 바이알에 N-(5-브로모-2-클로로피리딘-3-일)-N,N-디메틸아미노설파마이드(WO 2009 155121A2; 0.500g, 1.589mmol), 4,5-비스(디페닐포스포노)-9,9-디메틸크산텐(공급원: Strem; 0.092g, 0.159mmol), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)(공급원: Strem; 0.073g, 0.079mmol), 나트륨 3급-부톡사이드(0.458g, 4.77mmol), DMF(8mL) 및 벤조페논 이민(공급원: Aldrich; 0.293mL, 1.748mmol)을 첨가하였다. 상기 생성된 혼합물을 밀봉하고 마이크로파로 130℃에서 20분 동안 가열하였다. 상기 생성된 혼합물을 EtOAc 및 포화 NH₄Cl(25mL)에 분배하였다. 물(5mL)을 첨가하여 NH₄Cl을 용해시키고, 이를 유기 층 및 수성 층에 침전시켰다(수성층의 경우 pH는 5 내지 6이다). 상기 수성층을 추가의 EtOAc(2x10mL)로 추출하였다. 상기 조합된 유기층들을 MgSO₄ 상에서 건조시키고 농축시켰다. 상기 미정제 생성물을 컬럼 크로마토그래피(80g 실리카, 헥산 중의 10% 내지 20% 아세톤)에 의해 정제하여 상기 목적하는 생성물을 황색 발포체형 고체(280mg)로서 수득하였다. ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 2.71(s, 6 H) 6.62(br. s., 1 H) 7.14(d, J=3.80 Hz, 2 H) 7.33(d, J=2.78 Hz, 4 H) 7.39 - 7.47(m, 2 H) 7.49 - 7.57(m, 1 H) 7.62(s, 1 H) 7.74(d, J=7.45 Hz, 2 H).

[3022] 단계 2. N'-(5-아미노-2-클로로-3-피리디닐)-N,N-디메틸설파마이드

[3023] THF(5mL) 중의 N-(2-클로로-5-(디페닐메틸렌아미노)피리딘-3-일)-N,N-디메틸아미노설파마이드(0.300g, 0.723mmol)의 용액에 1N 염산(1.085mL, 1.085mmol)을 첨가하였다. 상기 반응물을 밀폐된 시스템 내에서 주변 온도에서 교반하였다. 30분 후, 상기 반응 혼합물을 EtOAc/포화 NaHCO₃에 분배하였다. 상기 수성층을 추가의 EtOAc(2x10mL)로 추출하였다. 상기 조합된 유기층들을 MgSO₄ 상에서 건조시키고 농축시켰다. 상기 미정제 생

성물을 컬럼 크로마토그래피 (40 g 실리카, DCM 중의 3% MeOH)에 의해 정제하여 상기 목적하는 생성물을 황색 고체(170mg)로서 수득하였다. ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 2.87(s, 6 H) 3.82(br. s., 2 H) 6.67(br. s., 1 H) 7.30(d, J=2.05 Hz, 1 H) 7.62(d, J=2.05 Hz, 1 H).

[3024] 단계 3. N'-(5-((3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로-2-피리디닐)아미노)-2-클로로-3-피리디닐)-N,N-디메틸설파미드

[3025] 100-mL 환저 플라스크에 테트라하이드로푸란(20mL) 중의 4-(5-클로로-2-플루오로피리딘-3-일)-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(실시에 356, 단계 1; 960mg, 4.01mmol), N'-(5-아미노-2-클로로-3-피리디닐)-N,N-디메틸설파미드(1004mg, 4.01mmol) 및 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드(공급원: Aldrich; 3352mg, 20.03mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 상기 첨가 후, 상기 반응 혼합물을 0℃에서 20분 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 포화 NH₄Cl(30mL)로 희석하고 CH₂Cl₂(3x200mL)로 추출하였다. 상기 유기 추출물을 포화 NaCl(30mL)로 세척하고 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 상기 용액을 여과하고 진공에서 농축시켜 상기 미정제 물질을 황색 고체 로서 수득하였다. 상기 미정제 생성물을 5% MeOH/CH₂Cl₂로 용출하면서 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 N'-(5-((3-(4-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진-2-일)-5-클로로-2-피리디닐)아미노)-2-클로로-3-피리디닐)-N,N-디메틸설파미드(1.29g, 2.74mmol, 68.5% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. m/z(ESI, 양이온) 470.0(M+H)⁺. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 2.61(s, 3 H) 2.95(s, 6 H) 5.48(br. s., 2 H) 6.80(s, 1 H) 8.31(d, J=2.74 Hz, 1 H) 8.38(d, J=2.54 Hz, 1 H) 8.74(d, J=2.54 Hz, 1 H) 8.85(d, J=2.74 Hz, 1 H) 12.35(s, 1 H).

[3026] 하기 검정을 사용하여 개별 화합물들의 PI3 키나제 및/또는 mTOR 억제제로서의 활성도를 측정할 수 있을 뿐만 아니라 기타 키나제와 비교하여 선택성을 평가할 수 있다.

[3027] PI3K 효소의 재조합 발현

[3028] 폴리His 태그로 N-말단 표지된 PI3K α, β 및 δ 의 전장p110 서브유니트를 sf9 곤충세포 내에서 바쿨로 바이러스 발현 벡터를 사용하여 p85와 함께 공동발현시킬 수 있다. P110/p85 이중이량체를 연속적인 Ni-NTA, Q-HP, 슈퍼텍스(Superdex)-100 크로마토그래피에 의해 정제할 수 있다. 정제된 α, β 및 δ 이소자임(isozymes)을 -20 ℃에서 20mM 트리스, pH 8, 0.2M NaCl, 50% 글리세롤, 5mM DTT, 2mM Na 콜레이트에서 저장할 수 있다. 폴리 His 태그로 N-말단 표지된, 말단절단된 PI3K γ, 즉 잔기 114 내지 1102를 Hi5 곤충 세포내에서 바쿨로 바이러스와 함께 발현시킬 수 있다. γ 이소자임을 연속적인 Ni-NTA, 슈퍼텍스-200, Q-HP 크로마토그래피에 의해 정제할 수 있다. γ 이소자임을 -80 ℃에서 NaH₂PO₄, pH 8, 0.2M NaCl, 1% 에틸렌 글리콜, 2mM β-머캅토에탄올 중 에서 냉동저장할 수 있다.

	알파	베타	델타	감마
50 mM 트리스	pH 8	pH 7.5	pH 7.5	pH 8
MgCl ₂	15 mM	10 mM	10 mM	15 mM
Na 콜레이트	2 mM	1mM	0.5 mM	2 mM
DTT	2 mM	1mM	1mM	2 mM
ATP	1 μM	0.5 μM	0.5 μM	1 μM
PIP2	없음	2.5 μM	2.5 μM	없음
시간	1시간	2시간	2시간	1시간
[효소]	15nM	40 nM	15nM	50 nM

[3029]

[3030] 시험관내 PI3K 알파스크린(alphascreen) [®] 검정

[3031] PI3K 알파스크린[®] 검정(공급원: PerkinElmer, 미국 매사추세츠주 윌담 소재)으로 일단의 4가지 포스포이노시타이드 3-키나제: PI3K α, PI3K β, PI3K γ 및 PI3K δ의 패널의 활성을 측정한다. 이들 효소 각각은 포스포티딜이노시톨 (4,5)-비스포스페이트 (PIP₂) 상의 3'-하이드록실 그룹을 인산화시켜 포스포티딜이노시톨 (3,4,5)-트리포스페이트(PIP₃)를 생성시킨다. 이 같은 인산화 활성을 GST-태그된 PIP₃ 결합 단백질(공급원: Echelon Biosciences, 미국 유타주 솔트 레이크시 소재), 항-GST-태그된 수용체 비드 및 스트렙타비딘-공여체 비드를 사용하여 측정한다. 비오틴화된 PIP₃ 유사체 (IP₄)와 PIP₃ 결합 단백질의 상호작용은, 수용체 비드와 공여체 비드 둘 다가 함께, 공여체 비드가 680 nm에서 여기될 때, 일중항 산소종을 생성시켜 발광성 알파스크린[®] 신호

를 유도하게 된다. PIP₃ 이 PI3K에 의한 PIP₂의 인산화를 통해 생성되는 경우, PIP₃은 비오틴화된-PIP₃ 유사체(IP₄)와 PIP₃ 결합 단백질로의 결합에 대해 경쟁하게 된다. 이 같은 상호작용의 부재하에, 공여체와 수용체 비드의 접근이 저하되어, PI3K 활성화에 반비례하는 형광성 신호의 손실이 나타난다. 억제제는 효소의 활성을 저하시켜, PIP₃ 생성은 저하되고 발광성은 더 커지게 된다.

[3032] 효소 반응 버퍼는 멸균수(공급원: Baxter, 미국 일리노이주 디어필드 소재) 및 50mM 트리스 HCl pH 7, 14mM MgCl₂, 2mM 콜린산나트륨, 및 100mM NaCl을 사용하여 제조한다. 2mM DTT를 실험 당일 새롭게 부가한다. 알파스 크린® 반응 버퍼는 멸균수 및 10mM 트리스 HCl pH 7.5, 150mM NaCl, 0.10% 트윈(Tween) 20, 및 30mM EDTA를 사용하여 제조한다. 1mM DTT를 실험 당일 새롭게 부가한다.

[3033] 이같은 검정을 위한 소스 플레이트는, 22개 포인트에서 1:2로 희석된 5mM의 농도의 시험 화합물을 함유하는 384-웰 그라이너(Greiner) 클리어 폴리프로필렌 플레이트이다. 컬럼 23 및 24는 DMSO만을 함유하는데, 이들이 양성 및 음성 대조군으로 지정되기 때문이다. 소스 플레이트를, 웰당 0.5μl씩, 384-웰 오프플레이트 (공급원: PerkinElmer, 미국 매사추세츠주 윌담 소재)로 복제하여 즉시 검정할 수 있는 플레이트(assay-ready plates)를 제조한다.

[3034] 상이한 PI3K 이소형을 효소 반응 버퍼 중에서 2X 워킹 용액으로 각각 희석된다. PI3K α는 1.6nM로, PI3K β는 0.8nM로, PI3K γ는 15nM로, PI3K δ는 1.6nM로 희석된다. 2개의 상이한 2X 기질 용액은 효소 반응 버퍼내에서 제조한다. 제1 용액에서, PI(4,5)P₂ (공급원: Echelon Biosciences, 미국 유타주 솔트 레이크시 소재)는 10 μM로 희석되고 ATP는 20 μM로 희석된다. 이같은 용액이 PI3K α 및 PI3K β를 시험하는 검정에서 사용된다. 제2 용액에서, PI(4,5)P₂는 10 μM로 희석되고ATP는 8 μM로 희석된다. 이같은 용액이 PI3K γ 및 PI3K δ을 시험하는 검정에서 사용된다.

[3035] 알파스 크린® 반응 용액은 안티-GST 알파스 크린® 키트 (공급원: PerkinElmer, 미국 매사추세츠주 윌담 소재)로부터의 비드를 사용하여 제조한다. 2가지 용액을 알파스 크린 반응 버퍼 중에서4X 워킹 농도로 제조한다. 제1 용액에서, 비오틴화된-IP₄ (공급원: Echelon Biosciences, 미국 유타주 솔트 레이크시 소재)는 40nM로 희석되고 스트렙타바딘-공여체 비드는 80μg/mL로 희석된다. 제2 용액에서, PIP₃-결합 단백질(공급원: Echelon Biosciences, 미국 유타주 솔트 레이크시 소재)은 40nM로 희석되고 항-GST-수용체 비드는 80μg/mL로 희석된다. 웰당 10μl로 효소 반응 버퍼를 즉시 검정할 수 있는 플레이트의 컬럼 24에 효소 대신 부가한다. 이것을 PI3K α, β, 및 δ 검정에서의 플레이트에 대해 수행한다.

[3036] 384-웰 분배 멀티드롭(공급원: Titertek, 미국 앨라배마주 헨즈빌 소재)을 사용하여, 웰당10μl의 2X 효소(PI3K α, β, δ)를 즉시 검정할 수 있는 적절한 플레이트의 컬럼 1 내지23에 부가한다(PI3K γ에 있어서10μl를 컬럼 1 내지24에 부가한다). 이후, 웰당 적절한 기질 용액10μl (PI3K α 및 β 검정에서 20 μM ATP를 갖는 용액, 및 PI3K γ 및 δ 검정에서 8 μM ATP를 갖는 용액)를 상기 플레이트의 컬럼 1 내지24에 부가한다. 플레이트를 이후 실온에서 20분간 항온처리한다.

[3037] 암소(暗所)에서, 공여체 비드 용액을 웰당 10μl로 플레이트의 컬럼 1 내지 24에 부가하여 효소 반응을 쿨링시킨다. 플레이트를 실온에서 30분간 항온처리한다. 여전히 암소에서, 수용체 비드 용액을 웰당 10μl로 플레이트의 컬럼 1 내지24에 부가한다. 이후 플레이트를 암소에서 1.5 시간 항온처리한다. 플레이트를 680nm 흡광 필터 및 520-620nm 발광 필터가 장착된 엔비전 멀티라벨 플레이트 판독기(Envision Multilabel Plate Reader, 공급원: PerkinElmer, 미국 매사추세츠주 윌담 소재)상에서 판독한다.

[3038] 이 같은 검정에서 시험된 화합물에 대한 활성 데이터는 표 1에서 PI3Ka 알파스 크린® 제목의 컬럼에 제공된다.

[3039] pAkt 알파스 크린 (U87 세포)

[3040] pAkt 알파스 크린® 검정(공급원: PerkinElmer, 미국 매사추세츠주 윌담 소재)으로, 인특이적 항체의 집적에 의해 세린 473에서 AKT의 인산화가 존재하는지의 여부를 측정한다. 상기 검정은 U87 MG 세포를 사용하여 수행하였다. U87 성장 배지는 10% FBS (공급원: Gibco,), 1x 비필수 아미노산(공급원: Gibco,) 및1x 페니실린/스트렙토마이신/글루타민(공급원: Gibco)으로 보충된 MEM(공급원: Gibco, 미국 캘리포니아주 칼스배드 소재)으로 이루어진다. 상기 세포를 0.05% 트립신(공급원: Gibco)을 사용하여 매주 유지시키고 150mm TC-처리된 배양 디쉬(공급원: Corning, 미국 뉴욕주 코닝 소재)에서 재도말한다.

- [3041] 검정의 제1일에, 접착 세포를 트립신처리하고, 배지를 루스해진 세포에 부가하고 균질 혼합물이 될 때까지 세포를 혼합했다. 0.5 ml의 균질 혼합물을 벡맨 코울터(Beckman Coulter) [®] Vi-CELL™ XR (Fullerton, CA) 상에서 계수했다. 50 프레임의 세포를 계수하고 생존 세포의 수를 측정하였다. 이후 세포를 ml당 25만개 세포로 희석하고 200 rcf에서 5분간 원심분리하였다. 배지를 제거하고 도말을 위해 세포를 신선한 배지에서 재구성하였다. 상기 세포를 웰당 최종 세포 밀도가 5K인 저용량 384 웰 백색 조직 배양 플레이트(공급원: Corning) 내에서 퍼킨엘머[®] 플렉스드롭 플러스(FlexDrop PLUS) 상에서 웰당 20 μ l로 도말하였다. 플레이트를 밤새 37°C, 5% CO₂하에 항온처리하였다.
- [3042] 제2일째, 화합물 플레이트를 준비하고, 세포를 화합물로 처리한 후 pAkt 반응 혼합물을 세포 용해물에 부가하였다. 웰당 1 μ l의 화합물을 함유하며, 5mM에서 출발하여 로우(row)를 따라 1:2로 희석하여 22 웰의 연속 희석물을 생성하게 되는 384 웰 화합물 플레이트를 제조한다. 39 μ l의 성장 배지를 퍼킨엘머 [®] 플렉스드롭 플러스를 사용하여 로우 1 내지 22에서 화합물 플레이트에 부가하여 2.5%의 DMSO 농도가 되게 하였다. 상기 세포 플레이트 및 희석된 화합물 플레이트를 벨로시티11(VELOCITY11)™ VPREP™ 384 ST에 넣는데, 여기서 상기 화합물 플레이트가 혼합되고 5 μ l의 연속 희석된 화합물 또는 대조군이 상기 세포 플레이트에 부가된다. 화합물의 최종 농도는 25 μ M 로, 0.5% DMSO 중 11.9 pM 까지 연속으로 희석되었다. 이후 세포 플레이트를 화합물과 함께 37°C, 5% CO₂에서 2시간 동안 항온처리하였다. 2시간 후, 세포 플레이트 내 배지를 바이오텍(BioTek) [®] ELx405HT 플레이트 세척기(공급원: Winooski, 미국 버몬트주 소재)를 사용하여 흡인하여 점착성 U87 세포를 교란시키지 않으면서 대부분의 배지 및 화합물을 제거하였다. 하기 검정 시약은 슈어파이어(SureFire) [®] Akt (Ser 473) 인산화 50K 포인트 키트 (공급원: TGR BioSciences, 호주 아델라이드 소재) 및 IgG 검출 키트 (공급원: PerkinElmer, 미국 마이애미주 월담 소재)의 성분이다. 5 μ l의 1x 용해 버퍼를 퍼킨엘머 [®] 플렉스드롭 플러스를 사용하여 각각의 웰에 부가하였다. 이후 플레이트를 진탕기 위에서 실온에서 10분동안 항온처리하였다. 알파스크린 [®] 반응물을, p-Akt (Ser 473) 반응 버퍼, 희석 버퍼, 활성화 버퍼, 수용체 비드 및 공여체 비드를 각각 40:20:10:1:1의 비로 포함시켜 약한 광 조건하에 제조하였다. 알파스크린 [®] 반응물을 퍼킨엘머 [®] 플렉스드롭 플러스를 사용하여 웰당 6 μ l 로 세포 용해액에 부가하였다. 플레이트를 습한 환경하에 놓아 엣지 효과(edge effect)를 감소시키고 암소에서 제한된 기류로 실온에서 밤새 항온처리하였다.
- [3043] 실험 마지막 날에, 상기 플레이트를 표준 알파스크린 [®] 판독을 사용하여 퍼킨엘머 [®] 엔비전(EnVision)™ 2103 멀티라벨 판독기상에서 판독하였다. POC를 계산하고 데이터를 분석하여 세린 473에서 pAkt에 대한 IC₅₀ IP를 리포트한다.
- [3044] PI3K 세포 기반의 Akt 검정에서 시험된 화합물에 대한 활성 데이터가 표 1의 U87제목의 컬럼 하에 제공되어 있다.
- [3045] 본 발명의 화합물은 mTOR, PI3K 또는 이들 모두를 억제할 수 있다. 하기 검정은 화합물이 mTOR를 억제하는지의 여부를 측정하기 위해 사용될 수 있다. 따라서, 본 발명의 하나의 양태는, PI3K 및 mTOR를 억제하는 화합물에 관한 것이다. 또 다른 양태에서, 본 발명은 주로 mTOR 를 억제하는 화합물에 관한 것이다. 또 다른 양태에 있어, 본 발명은 주로 PI3K를 억제하는 화합물에 관한 것이다. 본 발명은 또한, 본원에 기재된 것과 같이, 암과 같은 질환 및 상태의 치료를 위한 이 같은 화합물의 용도를 고찰하고 있다.
- [3046] 시험관내 mTOR 검정
- [3047] 인비트로젠(Invitrogen, 미국 캘리포니아주 칼스배드 소재)의 라파마이신의 포유류 표적 (mTOR) 란타스크린 검정을 시험관내 셋팅시 mTOR 키나제 활성을 정량하는데 사용할 수 있다. 활성 mTOR는 46번 트레오닌 잔기상에서 진행류 해독 개시 인자 4E 결합 단백질 1 (4E-BP1)을 인산화한다. 이러한 인산화 사건은 인-특이적 테르븀(Tb) 표지된 Ab를 사용하여 검출되는데, Tb 표지를 GFP 태그된 4E-BP1 과 매우 가깝게 위치시켜 시간-분해된 형광성 공명 에너지 전달 (TR-FRET)이 가능하게 되며, 이것이 4E-BP1 인산화 수준을 mTOR 키나제 활성과 상호연관시키게 되는 것이다.
- [3048] 효소 반응 버퍼는, 50 mM HEPES (pH 7.5), 0.01% 폴리소르베이트 20, 1 mM EGTA, 및 10 mM MnCl₂를 함유하는 탈이온수 중에서 제조할 수 있다.

- [3049] 시험하고자 하는 화합물의 희석물은 96-웰 폴리프로필렌 플레이트 (공급원: Fisher Scientific, 미국 마이애미주 윌담 소재) 내에서 제조할 수 있다. 1개의 로우는 효소 반응 버퍼와 20% 디메틸 설펝사이드(DMSO) 중에서 1:3으로 희석된 화합물의 10-포인트 용량을 나타낸다. 모든 화합물에 대한 최대 농도는 36 μ M이다. 6번 및 12번 웰은 화합물 부재 (DMSO만 함유) 및 높은 화합물 대조군으로 사용될 수 있다.
- [3050] mTOR 기질 용액을 1600 nM 녹색 형광 단백질 태그된 진핵성 해독 개시 인자 4E 결합 단백질 1(GFP-4E-BP1) (공급원: Invitrogen, 미국 캘리포니아주 칼스배드 소재) 및 28 μ M 아데노신 트리포스페이트 (ATP) (공급원: Calbiochem, 미국 뉴저지주 김스타운 소재)를 함유하는 효소 반응 버퍼 중에서 제조할 수 있다.
- [3051] mTOR 효소 (공급원: Invitrogen, 미국 캘리포니아주 칼스배드 소재)는 효소 반응 버퍼 내에서 100 ng/mL의 워킹 농도로 희석될 수 있다.
- [3052] 효소 검정은 384 웰 저용량 검정 플레이트 (공급원: Corning, 미국 뉴욕주 코닝 소재) 내에서 수행할 수 있다. GFP-4E-BP1 및 ATP를 함유하는 2.5 μ L 기질 용액을 검정 플레이트 내의 적절한 웰에 부가한 후 2.5 μ L의 화합물 희석물을 부가할 수 있다. 5 μ L의 적절히 희석된 mTOR 효소를 부가하여 실온에서 1시간 동안 반응이 진행되도록 할 수 있다. 효소 검정에서의 최종 시약 농도는 50 ng/mL mTOR, 400 nM GFP-4E-BP1, 및 7 μ M ATP이다.
- [3053] 효소 검정은, 10 μ L의 20 mM EDTA 및 4 nM Tb-표지된 항-포스포-4E-BP1 [T46] 항체 (공급원: Invitrogen, 미국 캘리포니아주 칼스배드)를 부가하여 종결시킬 수 있다. 이후 검정 플레이트를 실온에서 1시간 동안 항온처리하고 테칸 사파이어 II 플레이트 판독기(공급원: Tecan, 스위스 맨네도르프 소재) 상에서 결과를 판독한다.
- [3054] 상기 검정에서 시험된 화합물의 활성 데이터는 표 1에 mTOR 제목의 컬럼하에 제공된다.
- [3055] B-RAF 균일 시간차 형광 (HTRF) 키나제 검정
- [3056] 균일 시간차 형광(HTRF) 키나제 검정을 구축하여 기질 MEK1에 대한 인간 돌연변이체 B-raf 키나제 활성을 억제하는 화합물의 능력을 검정하였다. IC₅₀ 을 획득하기 위해, DMSO 에서 50X 화합물 용량 커브의 1 μ L이, 40 μ L의 최종 용적으로 키나제 반응 버퍼 중 재조합 HuBraf V600E 60 pM 에 부가되는 경우 검정을 시작한다. 실온에서 60분간 항온처리 후, 10 μ L 의 기질 혼합물을 부가하며 키나제 반응을 개시하여 최종 반응 용적 50 μ L 중에 10 μ M ATP (Km = 약 20 μ M), 100 nM His-Avitag-MEK1 (8 32-51, D190N 키나제 데드) (Km 약 200 nM)의 최종 농도를 획득한다. 키나제 반응 버퍼의 최종 농도는 50 mM 트리스-HCl pH 7.5, 10 mM MgCl₂, 0.5% 글루코스, 0.5 mM DTT, 0.01% BSA이다. 키나제 반응은 실온에서 60분동안 지속시킨 후, 키나제 반응 버퍼로 구성된 10 μ L 종결/검출 버퍼를 트윈(Tween)-20 (최종 농도 0.1%), 핵소키나제(0.01 단위), 스트랩트아비딘-알로파이코시아닌 (최종 10 nM), 및 유로프 표지된 항-포스포-MEK1/2 (ser217/221, 공급원: Cell Signaling Technology, 미국 마이애미주 덴버 소재) 항체(최종 300 pM)와 함께 부가함으로써 퀀칭시킨다. 검출 반응은 1시간 지속되고 루비스타 (RubyStar, 공급원: BMG Labtech, 미국 노스캐롤라이나주 두르햄 소재) 계수기 상에서 판독한다. 시험 화합물에 대한 IC₅₀을 Excel-XLfit 소프트웨어를 사용하여 구한다. 대조군의 단일 농도 억제율 (POC; = 100 - 억제%) 검정을 위해, 화합물을, 10 μ M 의 시험 화합물의 단일 시험 농도에서 상기와 같이 검정하였다. 모든 검정 데이터는 적어도 2개의 개별적인 IC₅₀ 또는 POC 측정치의 평균으로 보고되고, 양성 대조군으로서N-(3-클로로페닐)-4-메틸-3-(3-(피리미딘-4-일)피리딘-2-일아미노)벤즈아미드 (WO 2005113494A2)를 사용하였다.
- [3057] 검정에서 시험된 화합물에 대한 데이터는 표 2에 돌연변이체 B-raf HTRF검정 표제하에 제공된다.
- [3058] 키나제 패널 스크린
- [3059] 랩칩(LabChip)® EZ 판독기 II 플랫폼과 프로파일러프로 키나제 선택도 검정 키트(ProfilerPro Kinase Selectivity Assay Kit, 공급원: Caliper Lifesciences Inc., 미국 마이애미주 홈킨턴 소재)를 사용하여 화합물을 프로파일링하였다. 화합물은 1 μ M 농도에서 2회 시험하여 평균 데이터는 조절% (POC)로서 기록하였다.
- [3060] 이 같은 키나제 스크린으로부터 구한 데이터는 표 3에 키나제 패널 스크린 표제하에 설명되어 있다.
- [3061] 상기 데이터는 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에서 R² 그룹, 특히 메틸인 경우 놀랍고도 예기치않게 단백질 키나제 활성보다 지질 키나제 활성을 제공함으로써 보여주고 있다.

표 1

실시예	PI3K α 알파 스크린 @ Ki μ M	mTOR IC ₅₀ μ M	U87 세포 IC ₅₀ μ M
16	>1.5	1.686	
17	>1.5	17.548	
18	22.621	>50	>25
19	5.618	>50	2.369
20	7.277	5.124	5.122
21	3.139	>50	>25
22	0.187	7.156	0.146
23	0.013	0.201	0.060
24	0.033	>50	0.227
25	0.107	7.734	0.356
26	0.024	0.535	0.296
27	0.130	>50	0.810
29	0.802	>50	3.013
30	0.008	0.178	0.030
31	0.242	>50	0.305
32	0.191	>50	0.587
33	0.055	>10	0.042
34	1.577	>10	>10
35	0.009	4.763	0.016
36	0.004	>10	0.022
37	0.129	>10	0.237
38	0.017	>10	0.145
39	0.055	>10	0.046
40	0.009	>10	0.006
41	0.061	>10	0.239

[3062]

실시예	PI3K α 알파 스크린® Ki μ M	mTOR IC ₅₀ μ M	U87 세포 IC ₅₀ μ M
44	0.104	>10	0.126
46	0.130	6.992	0.079
47	0.036	>50	0.197
48	0.247	>10	0.828
49	0.500	14.240	1.153
50	1.334	5.953	3.073
54	0.160	>10	0.674
55	1.411	>50	6.462
56	0.181	0.621	0.727
57	0.036	0.534	0.344
58	0.062	0.292	0.245
61	0.720	>10	3.629
64	0.050	>10	>10
65	0.119		
66	0.062	0.426	0.173
71	0.402	>50	1.190
72	0.033	2.752	8.534
73	0.083	>10	0.554
74	0.011	>10	0.089
75	0.023	0.248	0.179
76	0.044	0.924	0.195
77	0.035	0.353	0.167
78	0.022	>10	0.479
79	0.009	>10	0.072
80	0.033	>10	0.305
81	0.042	>10	0.509
82	0.025	>10	0.226

[3063]

실시예	PI3K α 알파 스크린 @ Ki μ M	mTOR IC ₅₀ μ M	U87 세포 IC ₅₀ μ M
83	0.045	>10	0.700
84	0.097	>10	1.910
85	0.019	>10	0.133
86	0.018	0.346	0.063
87	0.043	1.874	0.209
88	0.007	>10	0.045
89	0.042	0.612	0.146
90	0.009	0.743	0.129
91	0.057	>10	0.378
92	0.033	0.714	0.916
93	0.104	3.537	0.929
94	0.181	4.138	1.227
95	0.077	>10	0.272
96	0.035	>10	0.412
97	0.107	>10	0.441
98	0.079	>10	0.297
99	0.023	0.186	0.204
100	0.029	1.149	0.192
101	0.040	2.701	0.293
102	0.462	0.035	0.088
103	0.002	0.245	0.028
104	0.003	>10	0.130
105	0.009	0.270	0.159
106	0.012	0.084	0.140
107	0.359	>50	1.544
108	2.725	>50	1.215
109	1.914	>50	0.821

[3064]

실시예	PI3K α 알파 스크린 @ Ki μ M	mTOR IC ₅₀ μ M	U87 세포 IC ₅₀ μ M
110	0.264	>10	2.415
111	0.252	>10	1.172
112	0.098	>10	0.450
113	0.038	>10	>10
114	0.327	>10	0.660
115	0.868	>10	1.765
116	0.059	>10	0.589
117	0.018	>10	>10
118	0.113	>10	0.172
119	0.018	>10	0.653
120	0.097	>10	0.148
121	0.045	>10	0.190
122	0.051	>10	0.725
123	0.102	>10	>10
124	0.282	>10	>10
125	0.504	>10	>10
126	0.145	>10	0.240
127	0.011	>10	0.249
128	0.007	>10	0.021
129	0.100	1.344	0.083
130	0.020	>10	0.014
131	0.012	0.268	0.351
132	0.012	0.129	0.147
133	0.031	0.251	0.278
134	0.217	>10	1.247
135	0.120	>10	0.435
136	0.054	0.556	0.124

[3065]

실시예	PI3K α 알파 스크린 @ Ki μ M	mTOR IC ₅₀ μ M	U87 세포 IC ₅₀ μ M
137	0.040	0.550	0.181
138	0.048	1.397	0.172
139	0.005	>10	0.185
140	0.006	0.476	0.034
141	0.002	>10	0.011
142	0.002	>10	0.006
143	0.002	>10	0.006
144	0.007	2.201	0.026
145	0.008	1.719	0.008
146	0.006	3.249	0.007
147	0.004	>10	0.007
148	0.004	>10	0.005
149	0.005	>10	0.053
150	0.001	>10	0.011
151	0.064	5.390	0.143
152	0.010	>10	0.037
153	0.021	>10	0.110
154	0.033	3.030	0.079
155	0.009	>10	0.054
156	0.065	>10	0.697
157	0.258	>10	0.227
158	0.007	3.284	0.016
159	0.011	>10	0.011
160	0.505	>10	3.172
161	0.036	>10	0.073
162	0.009	>10	0.030
163	0.007	>10	0.030

[3066]

실시예	PI3K α 알파 스크린 @ Ki μ M	mTOR IC ₅₀ μ M	U87 세포 IC ₅₀ μ M
164	0.963	>10	>10
165	0.178	>10	2.589
166	0.177	>10	0.902
167	0.457	>10	1.162
168	0.610	>10	>10
169	0.017	>10	0.105
170	0.560	>10	0.596
171	0.611	>10	>10
172	0.006	>10	0.058
173	0.060	>10	0.353
174	0.455	>10	>10
175	0.063	>10	>10
176	0.044	>10	0.134
178	0.006	>10	0.050
179	0.063	2.475	0.088
180	0.124	>10	1.569
181	0.754	>10	0.562
182	0.344	0.050	0.092
183	0.026	>10	0.446
184	0.070	>10	0.394
185	0.022	>10	0.199
186	0.851	>10	>10
187	0.013	>10	0.018
188	2.082	>10	>10
189	0.409	>10	>10
190	0.002	5.320	0.891
191	0.004	>10	2.133

[3067]

실시예	PI3K α 알파 스크린® Ki μ M	mTOR IC ₅₀ μ M	U87 세포 IC ₅₀ μ M
192	0.691	>10	0.941
193	0.080	>10	0.100
194	0.153	>10	>10
195	0.016	>10	>10
196	0.052	1.115	0.322
197	0.033	>10	0.211
198	0.276	>10	0.219
199	0.068	>10	0.227
200	0.180	>10	>10
201	0.094	>10	0.066
202	0.147	>10	0.124
203	0.016	>10	0.562
204	0.040	>10	0.434
205	0.047	0.839	0.384
206	0.068	0.594	0.387
209	0.008	1.138	0.062
211	0.017	>10	0.023
215	0.199	>10	0.350
217	0.278	>10	0.389
219	0.093	>10	0.295
220	0.160	>10	0.622
221	0.266	>10	0.219
222	0.153	>10	0.137
223	0.006	>10	0.028
224	0.022	>10	0.046
225	0.135	>10	0.275
226	0.354	>10	0.573

[3068]

실시예	PI3K α 알파 스크린® Ki μ M	mTOR IC ₅₀ μ M	U87 세포 IC ₅₀ μ M
227	0.283	>10	0.151
228	0.016	3.578	0.038
229	0.059	>10	0.276
230	0.068	>10	2.474
231	0.446	>10	0.404
232	0.039	3.739	0.078
233	0.041	4.801	0.058
235	0.023	0.726	>10
236	0.004	4.767	>10
237	0.018	>10	0.046
238	0.045	>10	0.245
239	0.396	>10	3.453
240	0.008	0.849	0.043
241	0.043	>10	0.087
242	0.015	>10	0.023
243	0.163	1.749	1.524
244	1.459	0.389	1.486
245	0.008	>10	0.019
246	0.019	>10	0.042
247	0.008	>10	0.034
248	0.442	>10	2.295
249	0.021	2.614	0.088
250	0.011	>10	0.046
251	0.008	>10	0.029
252	0.060	>10	0.151
253	0.012	>10	0.280
254	0.067	>10	0.583

[3069]

실시예	PI3K α 알파 스크린 @ Ki μ M	mTOR IC ₅₀ μ M	U87 세포 IC ₅₀ μ M
255	0.004	>10	0.037
256	0.005	>10	0.047
257	0.426	>10	>10
258	0.014	>10	0.192
259	0.081	>10	0.190
260	0.016	0.501	1.033
261	0.069	2.213	2.722
262	0.047	>10	0.180
263	0.643	>10	>10
264	0.005	0.389	0.150
265	0.324	0.471	0.349
266	0.155	0.463	1.105
267	0.369	0.623	0.486
268	0.103	0.161	0.739
269	0.033	0.581	0.089
270	0.002	>10	0.007
271	0.003	>10	0.003
272	0.001	>10	0.001
273	0.004	>10	0.013
275	0.032	>10	0.018
276	0.017	>10	0.091
277	0.056	0.517	0.170
278	0.045	>10	0.024
279	0.011	1.778	0.034
280	0.002	>10	0.014
281	0.006	>10	0.016
282	0.007	>10	0.026

[3070]

실시예	PI3K α 알파 스크린® Ki μ M	mTOR IC ₅₀ μ M	U87 세포 IC ₅₀ μ M
283	0.003	>10	0.004
284	0.031	>10	0.063
285	0.103	>10	>10
286	0.011	1.950	0.111
287	0.020	>10	0.204
288	0.045	0.239	0.033
289	0.060	0.326	0.111
290	0.024	0.202	0.045
291	0.037	>10	0.007
292	0.044	4.015	0.020
293	0.004	0.252	0.024
294	0.012	>10	0.090
295	0.003	>10	0.006
296	0.018	>10	0.051
297	0.001	>10	0.009
298	0.004	0.242	0.023
299	0.061	>10	0.045
300	0.074	>10	0.017
301	0.110	4.875	0.070
302	0.024	>10	0.203
303	0.807	>10	>10
304	0.029	0.444	0.146
305	0.002	>10	0.001
306	0.001	>10	0.003
307	0.260	3.882	>10
308	0.019	1.892	0.060
309	0.044	2.674	0.046

[3071]

실시예	PI3K α 알파 스크린® Ki μ M	mTOR IC ₅₀ μ M	U87 세포 IC ₅₀ μ M
310	0.036	0.127	0.065
311	0.008	>10	0.037
312	0.002	>10	0.022
312 제 1 용출	0.009	>10	0.031
312 제 2 용출	0.007	>10	0.025
313	0.007	>10	>10
314	0.017	2.231	0.034
315	0.027	>10	0.031
316	0.002	>10	0.001
317	0.018	>10	0.012
318	0.032	>10	0.044
319	0.021	1.579	0.052
320	0.124	0.263	0.061
321	0.034	3.093	0.080
322	0.086	0.599	0.051
323	0.034	0.379	0.046
324	0.059	1.085	0.106
325	0.006	>10	0.026
326	0.068	>10	0.057
327	0.069	0.917	0.146
328	0.002	0.026	0.001
329	0.010	>10	0.095
330	0.007	0.050	0.004
331	0.014	0.064	0.006

[3072]

실시예	PI3K α 알파 스크린 [®] Ki μ M	mTOR IC ₅₀ μ M	U87 세포 IC ₅₀ μ M
332	0.004	0.154	0.005
333	0.007	0.523	0.004
334	0.011	0.585	0.008
335	0.005	0.051	0.008
336	0.055	1.416	0.036
337	0.098	>10	0.021
338	0.005	0.017	0.046
339	0.003	0.046	0.045
340	0.004	0.081	0.014
341	0.019	>10	0.017
342	0.025	0.474	0.008
343	0.005	>10	0.015
344	0.005	>10	0.014
345	0.013	>10	0.035
346	0.377	>10	>10
347	0.075	>10	0.108
348	0.207	>10	0.146
349	0.059	>10	0.013
350	0.019	5.490	0.007
351	0.009	>10	0.070
352	0.023	2.540	0.097
353	0.015	2.125	0.071
354	0.012	5.999	0.037
355	0.191	>10	1.156
356	0.058	7.120	0.766
357	0.014	>10	0.083
358	0.024	1.745	0.121

[3073]

표 2

돌연변이 B-raf HTRF 검정 10 μ M 화합물 농도에서 조절 %(POC)		
실시예	POC 평균 n=2	IC ₅₀
16	42	>1
17	38	>1
18	3	0.15
19	7	0.142
20	72	
22	118	
23	100	
24	94	
25	95	
26	84	
27	110	
30	92	
31	97	
32	107	
33	94	
35	98	
41	96	
44	94	
46	68	
47	91	
48	100	
50	87	
55	103	
56	58	>1
57	87	
58	97	
61	66	
64	107	
65	85	
66	103	
71	75	
72	77	
73	108	
74	111	
75	94	
76	108	

[3074]

돌연변이 B-raf HTRF 검정 10 μ M 화합물 농도에서 조절 %(POC)		
실시예	POC 평균 n=2	IC ₅₀
16	42	>1
84	97	
85	90	
89	102	
90	99	
97	96	
107	62	>1
109	35	>1

[3075]

표 3

키나제 패널 스크린 1 μM 화합물 농도에서의 POC(조절%)							
실시예	MAPKAPK2	AURORA A	PKC 제타	RSK1	PRAK	ERK1	PKD2
18	93	84	102	96	95	104	97
19	90	24	98	87	84	93	97
20	100	96	99	97	99	96	100
22	98	102	98	100	106	99	99
23	99	112	102	103	97	104	104
27	101	78	99	89	98	100	102
30	103	100	110	103	112	93	98
35	100	100	98	93	96	99	97
46	98	31	198	100	111	92	106
47	101	85	102	105	103	103	113
57	99	99	100	97	100	100	97
58	96	94	142	94	84	101	92
74	100	102	94	100	97	99	99
89	100	108	109	99	99	100	100
103	100	100	98	100	103	101	87

실시예	CK1 델타	CHK1	ABL	FYN	LYN	CHK2	cMET
18	35	97	77	86	81	94	104
19	72	83	19	33	50	18	89
20	93	104	99	101	92	103	106
22	91	103	103	103	108	102	106
23	70	105	97	96	101	101	104
27	43	103	104	98	91	97	95
30	95	96	98	97	100	106	101
35	102	101	93	95	107	100	102
46	91	98	97	101	96	101	104
47	69	92	81	87	55	99	102
57	55	106	94	103	95	98	100
58	104	101	99	103	100	99	103
74	97	101	103	104	97	98	102
89	98	99	107	99	96	97	102
103	120	107	95	97	97	94	94

실시예	LCK	SRC	GSK3 베타	ERK2	PKA 알파	AKT2	INSR
18	72	93	92	96	97	93	90
19	70	23	79	94	70	110	88
20	101	95	95	101	97	92	97
22	97	101	94	103	97	97	96
23	97	99	96	103	99	112	98
27	101	89	80	97	84	95	71
30	102	103	104	102	100	105	102
35	94	97	102	104	96	101	99
46	96	96	95	116	102	110	98

[3076]

키나제 패널 스크린
1 μM 화합물 농도에서의 POC(조절%)

실시예	MAPKAPK2	AURORA A	PKC 제타	RSK1	PRAK	ERK1	PKD2
47	61	79	97	104	16	74	99
57	96	93	101	97	100	98	94
58	98	102	101	103	96	96	104
74	98	99	100	101	102	96	96
89	101	101	100	106	99	93	97
103	92	89	96	94	99	89	95

실시예	p38 알파	AKT1	MSK1	PKC 베타 2	ROCK2	CDK2	MST2
18	86	103	97	91	98	91	96
19	86	94	106	94	104	90	82
20	93	105	93	104	101	96	95
22	101	102	103	96	94	107	98
23	104	103	112	92	101	106	101
27	104	98	94	166	95	84	84
30	99	102	90	94	98	101	98
35	100	98	110	90	101	103	101
46	96	93	103	96	94	97	96
47	91	50	76	100	93	93	101
57	100	102	101	97	95	95	95
58	98	106	98	161	100	99	100
74	101	109	98	94	101	96	98
89	100	102	91	94	101	96	98
103	92	94	101	100	106	100	98

실시예	PKGa2	PAK2	IGF1R	FGFR1	MARK1	CAMK2	PIM2
18	90	96	64	62	112	90	101
19	93	105	94	51	95	84	105
20	98	103	93	94	108	111	105
22	93	99	97	96	109	118	97
23	87	96	101	99	97	108	99
27	90	99	41	94	102	116	106
30	98	105	80	99	98	103	99
35	99	104	96	90	92	101	98
46	95	95	78	98	102	105	99
47	80	99	82	94	107	126	104
57	98	95	77	95	99	109	94
58	97	102	92	94	146	103	94
74	92	94	93	99	111	106	92
89	87	97	98	97	92	108	93
103	98	98	91	100	131	95	96

실시예	BTK	TAK1	DYRK1a	CAMK4	AMPK	FLT3	HGK
18	99	97	59	71	83	106	92
19	75	90	66	77	57	25	50
20	98	99	102	100	93	120	94
22	99	99	96	95	92	105	97

[3077]

키나제 패널 스크린 1 μ M 화합물 농도에서의 POC(조절%)							
실시예	MAPKAPK2	AURORA A	PKC 제타	RSK1	PRAK	ERK1	PKD2
23	100	102	93	98	98	106	99
27	99	102	92	56	83	73	91
30	97	99	93	94	91	99	96
35	97	98	98	98	98	103	97
46	98	98	96	96	91	99	104
47	93	106	82	91	87	89	91
57	98	97	91	93	92	92	93
58	102	107	93	95	99	112	104
74	99	98	100	95	100	122	94
89	102	93	88	109	91	95	95
103	97	115	83	95	102	85	85

실시예	KDR	cRAF	p70S6K	SGK1	SYK
18	89	1	98	97	63
19	29	56	91	88	15
20	93	59	104	95	107
22	106	98	74	99	96
23	105	108	112	102	110
27	81	95	91	85	83
30	102	95	97	93	106
35	102	94	94	93	102
46	90	91	90	89	104
47	86	56	60	89	95
57	90	100	94	92	100
58	93	99	98	97	86
74	97	101	98	108	97
89	92	99	89	92	80
103	91	100	109	96	99

[3078]